

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE  
LA HIDROCLOROTIAZIDA.**

**ACTIVIDAD DE INVESTIGACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

MANUEL PAZ.

**ASESOR: Dr. JUAN MANUEL ACEVES HERNÁNDEZ**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2006.



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE  
LA HIDROCLOROTIAZIDA.**

**ACTIVIDAD DE INVESTIGACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

MANUEL PAZ.

**ASESOR: Dr. JUAN MANUEL ACEVES HERNÁNDEZ**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2006.

**DEDICATORIAS:**

Gracias a mis padres: Juana e Inocente por comprenderme y ayudarme en todo momento. Nunca olvidaré toda su ayuda y su cariño.

Gracias mamá por darme la vida y enseñarme el camino para seguir viviendo.

Gracias abuelita Tomasa y tíos, por su ayuda.

Gracias a todos mis hermanos y hermanas por su apoyo que han dado durante todo este tiempo.

**RECONOCIMIENTO:**

A una gran persona, un gran investigador, coordinador y asesor Dr. Juan Manuel Aceves Hernández gracias por su motivación y ayuda para lograr mi titulación.

## ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	3
Detalles experimentales y computacionales.....	4
Medidas físicas y fisicoquímicas.....	5
Cálculos teóricos.....	6
Resultados y discusión.....	7
Análisis por difracción de rayos X.....	7
Calorimetría de barrido diferencial.....	9
Espectro infrarrojo(IR).....	10
Estudio computacional.....	10
Análisis de energías geometrías.....	10
Cálculo de las frecuencias infrarrojas.....	14
Parámetros termodinámicos.....	18
Reactividad.....	19
Cargas y polaridad.....	19
Índices de energía.....	20
Estudio de la formación del enlace de hidrógeno entre las dos moléculas de HCTZ.....	20
Conclusiones.....	23
Recomendaciones.....	23
Referencias.....	24

Anexo (Actividad de investigación en inglés):

“Experimental and theoretical study of the conformational analysis of hydrochlorothiazide”.

## **INTRODUCCIÓN**

El presente documento tiene como objetivo cumplir uno de los requisitos para la obtención del título profesional para evidenciar que se ha finalizado el estudio de la licenciatura en esta institución, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Con respecto a lo anterior, dado que la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

(FESC) de la UNAM tiene dentro de su plan de docencia e investigación, la divulgación de la información que resulta de la investigación realizada, los departamentos de química realizaron la actividad de investigación titulada:

**EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY OF THE CONFORMATIONAL**

ANALYSIS OF HYDROCHLOROTIAZIDE (ANÁLISIS CONFORMACIONAL  
TEÓRICO Y PRÁCTICO DE LA HIDROCLOROTIAZIDA)

que fue aceptada (28/09/05) por: Journal of Molecular Structure (ELSEVIER), reconocida revista con arbitraje a nivel internacional que garantiza el contenido informativo de la publicación y permite promover su aceptación para proporcionar el título profesional del pasante de la licenciatura.

**ANÁLISIS CONFORMACIONAL TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE LA  
HIDROCLOROTIAZIDA.**

**RESUMEN:**

La hidroclorotiazida fue caracterizada con el propósito de determinar las posibles modificaciones estructurales a diferentes temperaturas, dada su importancia como un fármaco para el control de enfermedades del corazón y como fármaco diurético. Este compuesto podría presentar conformeros por la rotación del grupo  $-NH_2$ , el cual se estudió usando diferentes técnicas como análisis térmico, espectroscopía infrarroja, difracción de rayos X y complementado con cálculos teóricos. Los resultados experimentales y teóricos permiten obtener la conclusión que indica que no están presentes formas polimórficas en

este compuesto en estudio. Los cálculos confirman diferencias aparentes en los valores entre la teoría y la experimentación por las frecuencias vibracionales explicadas por los enlaces de hidrógeno entre las moléculas cercanas entre sí.

**Palabras clave:**

Hidroclorotiazida, conformaciones, cálculos DFT, espectroscopía infrarroja, análisis térmico, difracción de rayos X.

**1.- INTRODUCCIÓN.**

La hidroclorotiazida, (HCTZ), (6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzo-tiodiacina-7-sulfonamida,1,1dióxido), pertenece a un grupo importante de fármacos que han sido estudiados experimental y teóricamente. La HCTZ es un fármaco diurético y antihipertensivo para el tratamiento de diabetes[1] con una vida media aproximada de 5.6 a 14.8 horas, el cual es fácilmente eliminado por vía renal. Estas características farmacéuticas hacen de este compuesto un principio activo de uso común. La reactividad y actividad biológica de la HCTZ en relación con otros compuestos de la familia tiazida han sido estudiadas extensamente por Latosińska[2].

Sin embargo, en los últimos años, importantes esfuerzos han sido dirigidos para probar la existencia del polimorfismo en las formas farmacéuticas; frecuentemente, las condiciones de cristalización pueden producir diferentes formas cristalinas o polimorfos. El polimorfismo es un fenómeno muy importante para la industria farmacéutica, porque los diferentes polimorfos podrían tener diferentes propiedades fisicoquímicas, tales como



solubilidad, velocidad de disolución, reactividad química, temperatura de fusión, biodisponibilidad y diferente actividad farmacológica.

Con el propósito de realizar esta caracterización, se aplicaron estudios de difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja y análisis térmico, en combinación con análisis conformacional teórico usando el programa DFT.

Figura #1: Geometría de la hidroclorotiazida con símbolo de elementos y átomos numerados.

## 2.- Detalles experimentales y computacionales.

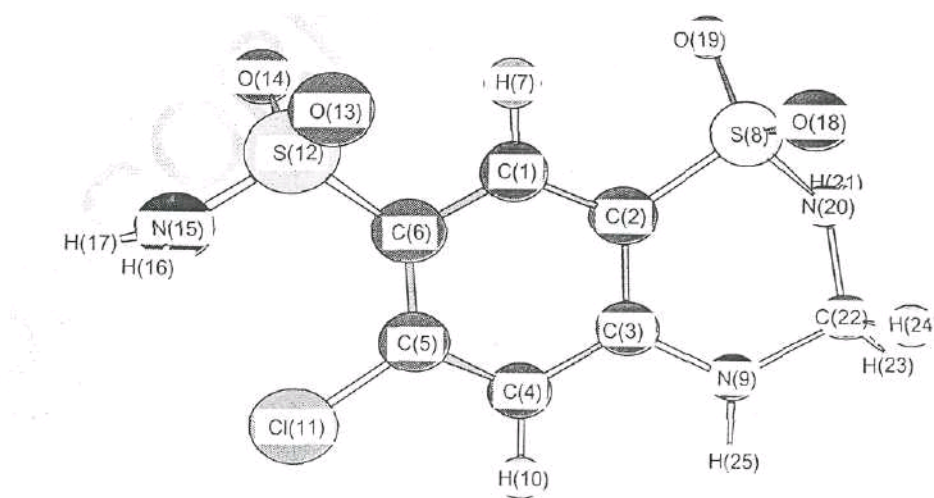


Fig. 1. Hydrochlorothiazide geometry with element symbols and serial numbers labels.

### 2.1.- Medidas físicas y fisicoquímicas.

Con el propósito de evaluar una posible transición de fase o transformación polimórfica se realizaron diferentes medidas físicas y fisicoquímicas. La muestra de HCTZ fue donada por Retecma, S.A de C.V. y fue usada sin previa purificación.

Para determinar las formas cristalinas, se usó un difractómetro de rayos X, modelo Kristalloflex 5000, marca Siemens, con radiación de Cu, a una longitud de onda de 0.15406 nm, filtros de Ni y velocidad de barrido de 2 grados por minuto. La muestra de HCTZ se molió en un mortero de ágata. Un difractómetro de rayos X con controlador térmico marca Phillips se usó para medidas de alta temperatura.

La caracterización por análisis térmico fue realizada con un calorímetro de barrido diferencial modelo 2010, marca TA Instruments. Las mediciones se realizaron en un intervalo de temperatura de 25 a 340°C con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, usando nitrógeno puro a un flujo de 20mL/min. Se usó muestra de, aproximadamente, 10 mg de HCTZ en charolas aluminio abiertas.

Un espectrómetro FTIR marca Nicolet en un intervalo de número de onda de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$  fue usado para comparar las bandas de absorción experimentales con los cálculos teóricos para la HCTZ.

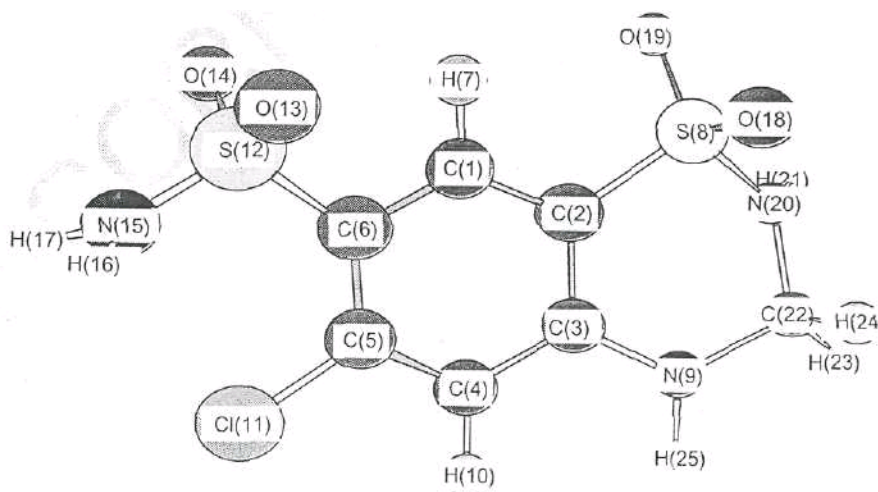


Fig. 1. Hydrochlorothiazide geometry with element symbols and serial numbers labels.

## 2.2.- Cálculos teóricos.

La estructura de la HCTZ contiene un anillo bencénico con  $(\text{NH}_2)\text{O}_2\text{S}^-$  y  $\text{Cl}^-$  sustituido en la posición orto y un anillo tiodiazídico condensado en el anillo. Con el propósito de obtener las diferentes conformaciones, se realizó una rotación interna del grupo amino alrededor del S12-C6, como se puede ver en la geometría que presenta la figura #1 con los átomos numerados.

Este movimiento puede ser caracterizado por medio del ángulo  $D_{\text{NSCC}}$  dihedral, el cual es definido por los átomos N15-S12-C6-C1; como se espera, simultáneamente, otros cambios pueden ser realizados, básicamente en el anillo tiodiazídico, empezando con la estructura mostrada en la figura 1, la geometría correspondiente al ángulo  $D_{\text{NSCC}}$  dihedral, de  $0^\circ$  a  $360^\circ$  con intervalos de  $20^\circ$  fueron totalmente optimizados sin restricción de simetría. Las optimizaciones se realizaron en el nivel HF/3-21G, seguidas por DFT ruta B3LYP/6-31G\*.

El híbrido funcional B3LYP[3], suministra una buena correlación de electrones en algunas moléculas, particularmente en estudios conformacionales[4], cuando se usa conjuntamente con la base 6-31G\*[5]. Por ejemplo, Glossman et al, estudiaron moléculas isoméricas del monóxido tiodiazol, usando HF, MP2 y DFT con potencial local (SVWN) y no local (BLYP y B3LYP) y estos estudios estructurales permitieron concluir que el nivel B3LYP con 6-31G\*\* es una buena combinación, aunque 6-31G\* podría ser una buena opción para una gran molécula [6].

Con la optimización del esquema descrito, se encontraron puntos estacionarios diferentes. Para estos puntos, las frecuencias positivas permitieron identificar estados de transición a frecuencias mínimas y negativas, las cuales fueron de primer orden. Las geometrías, las

frecuencias infrarrojas y los parámetros termoquímicos de la mayoría de los conformeros estables en estado basal, se reportan y comparan en los mismos casos con datos experimentales. Las frecuencias y parámetros termoquímicos fueron calculados a 298.15K y 101.3kPa y las frecuencias fueron escaladas por un factor de 0.9613 [7]. Se reportan la energía y energía relativa, para todos los puntos estacionarios y el perfil de la energía relativa contra  $D_{NSCC}$ .

Todos los cálculos se realizaron con el paquete computacional Gaussian 98[8] y las fuentes computacionales se obtuvieron del software ORIGIN2000.

### 3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

#### 3.1.- Análisis por difracción de rayos X.

Los patrones de difracción a las temperaturas bajas y altas son muy similares. Indicando que el fenómeno polimórfico no está presente en el fármaco HCTZ, ya que los pocos picos presentes son idénticos a los picos a baja temperatura. Estos patrones se observan en la figura 2, donde es posible observar que a temperatura alta el patrón de difracción es solo un pico que indica que el cristal está cerca del evento de fusión.

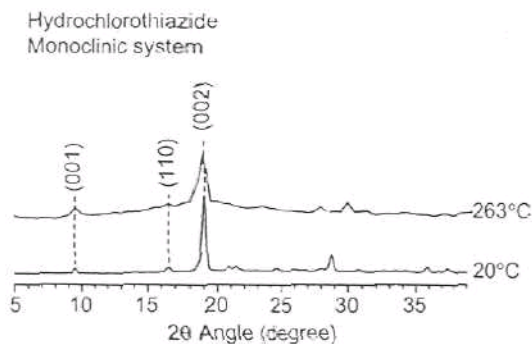


Fig. 2. X-ray diffraction pattern at low and high temperature from HCTZ.

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X de la HCTZ a baja y alta temperatura.

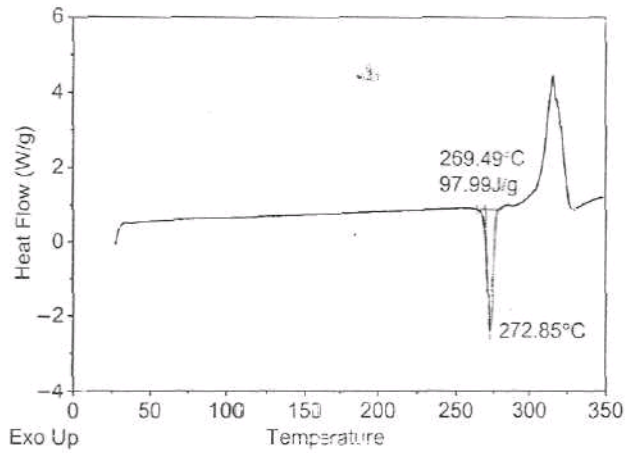


Fig. 3. Thermal analysis (DSC) from 25 to 350°C from HCTZ.

Figura 3. Análisis térmico (DSC) de 25 a 350°C de la HCTZ.

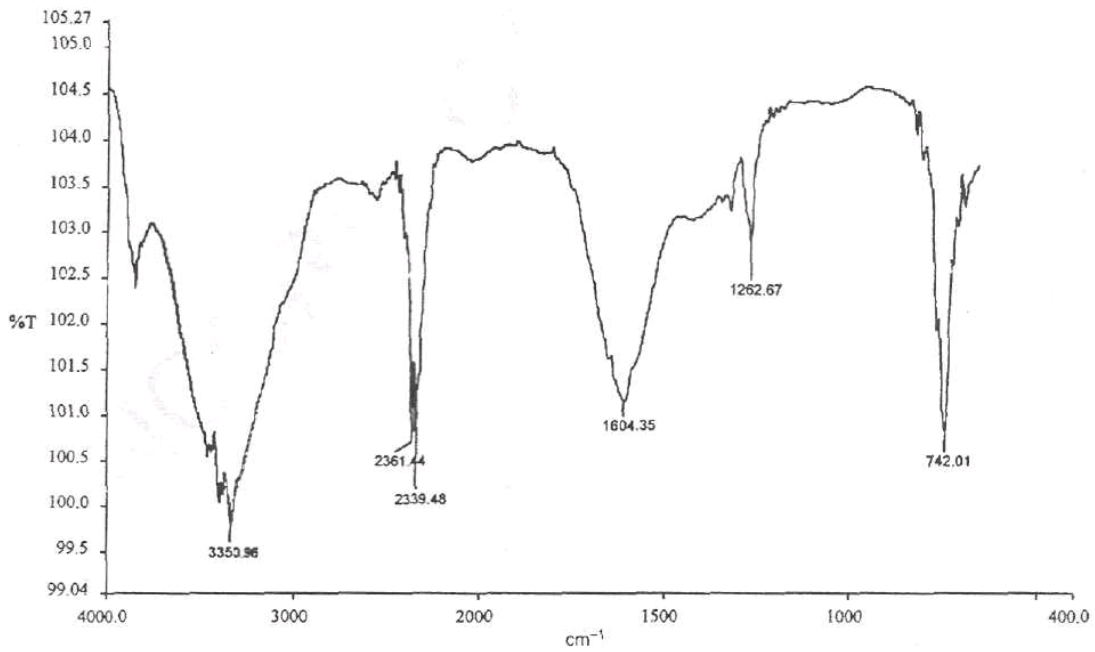


Fig. 4. IR spectrum from HCTZ at room temperature.

Figura 4. Espectro IR de la HCTZ a temperatura ambiente.

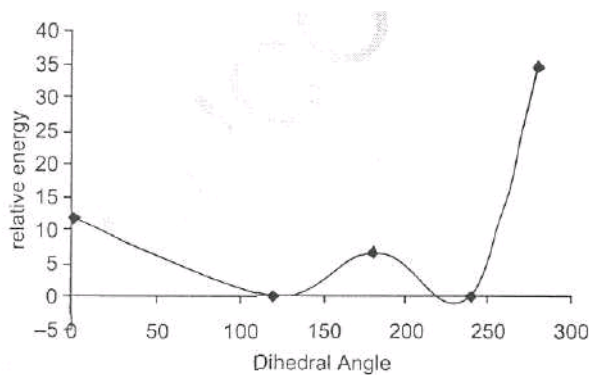


Fig. 5. Potential energy profile for the HCTZ.

Figura 5. Perfil de la energía potencial de la HCTZ.

### 3.2.- Calorimetría de barrido diferencial (DSC).

En la Figura 3, se muestra la gráfica de la curva de análisis térmico obtenida por calorimetría de barrido diferencial, donde se observa un pico endotérmico a 272.85°C, el cual, posiblemente, corresponde a la temperatura de fusión de la muestra de HCTZ. A una temperatura más alta, 315°C, aproximadamente, se observa un pico exotérmico; este pico corresponde a la temperatura de descomposición de la HCTZ. Por consiguiente es posible concluir que a temperaturas superiores a 315°C no hay evidencia del fenómeno polimórfico.

### 3.3.- Espectro infrarrojo (IR).

Los valores de las bandas de absorción más importantes obtenidas por espectroscopía infrarroja se observan en la figura 4, las cuales se comparan con las bandas de absorción obtenidas por medio de los cálculos teóricos. Los datos se presentan en la tabla 4. Las bandas de absorción corresponden a los grupos -NH<sub>2</sub>, -CO, -CN y -SO presentes en la HCTZ.

### 3.4.- Estudio computacional.

#### 3.4.1.- Análisis de energías y geometrías.

Los resultados de los procesos de optimización incluyen siete puntos críticos, cuatro son mínimos y tres estados de transición. La tabla 1 contiene todas las energías de las estructuras optimizadas, las energías de estabilización y también, las energías relativas respecto al conformero más estable.

Tabla 1: Energías totales, energías de estabilización y energías relativas de las geometrías obtenidas.			
D <sub>NSCC</sub> (Estructura)	E/h	E <sub>Estabilizante</sub> <sup>(a)</sup> Kcal/mol	E <sub>Relativa</sub> Kcal/mol
0.7066=1°(I)	-1993.113459(TS)	-2412.859	11.932
119.90=120°(II)	-1993.132337(Min)	-2424.702	0.089
179.68=180°(III)	-1993.121995(TS)	-2418.214	6.577
240.17=240°(IV)	-1993.132476(Min)	-2424.791	0
280.16=280°(V)	-1993.077196(Min)	-2390.103	34.688
304.25=304°(VI)	-1992.992704(TS)	-2337.083	87.708
359.38=359° (VII).	-1993.129853(Min)	-2423.146	1.645

(<sup>a</sup>) La energía de estabilización se calculó por: E(Estructura óptima) -  $\sum n_i e_i$  (átomo i).

En ambos casos, tabla 1 y figura 5, pueden observarse dos mínimos globales para

D<sub>NSCC</sub>=120° (conformero II) y D<sub>NSCC</sub>=240° (conformero IV), separados por una energía de

6.577kcal/mol, los cuales corresponden al estado de transición (TS III) con D<sub>NSCC</sub> = 180°.

Pueden ser vistos como otros estados de transición a D<sub>NSCC</sub>=1° y un mínimo energético

local a D<sub>NSCC</sub>=280° (min local V).

El mínimo a D<sub>NSCC</sub> = 280° está seguido por el estado de transición más alto (TSVI) a

D<sub>NSCC</sub>= 300°, el cual, por razones derivadas de la escala en el diagrama está ausente, con un

mínimo local a s D<sub>NSCC</sub>=359° (conformero VII), el cual está separado del conformero II por

11.932 kcal/mol. En este contexto, podemos afirmar que los conformeros II y IV pueden coexistir simultáneamente a 298K porque están separados por una energía de activación pequeña. Por otro lado, las temperaturas más altas que 298K podrían permitir la conversión del conformero VII. Y finalmente, la rotación del grupo amino alrededor del enlace S12-C5 no está totalmente libre. Hay restricción de zonas entre  $240$  y  $359^\circ$  en las cuales el N15 del grupo amino está muy cercano de O18 y las repulsiones significantes entre su respectivo par de electrones podrían ser causa de inestabilidad. Este efecto puede ser visto en la figura 6, la cual presenta las geometrías de la estructura I, II, III, IV Y VII (Estados de transición mínimos abajo y arriba).

En el conformero IV, el cual es la estructura más estable, el grupo amino está colocado sobre el plano de la molécula, y en dirección opuesta a N20, el cual está abajo del mismo plano de la molécula. El conformero II está muy cercano en estabilidad al conformero IV, teniendo el grupo amino bajo el plano de la molécula como N20. Finalmente el conformero VII, el menos estable de los tres conformeros, tiene el grupo amino ligeramente sobre el plano de la molécula.

Es notorio que en todas las estructuras, el anillo tiadiazina no es plano porque el N20 está localizado fuera del plano molecular. La figura 7, por ejemplo, presenta una vista del lado del conformero más estable; en el cual puede observar que la molécula es plana excepto para el N20, el grupo amino y los átomos de oxígeno sulfónicos.

Algunos de los parámetros geométricos más relevantes están en la tabla 3. La geometría obtenida permite una buena predicción de los valores experimentales reportados por Dupont et al. [9], con una exactitud de  $\pm 0.06$  para las distancias de enlace y  $\pm 0.4$  para los ángulos de enlace.



Los resultados proveen la factibilidad de la base y la combinación del nivel teórico usado en estos cálculos. El efecto geométrico involucra a N20 que puede observarse a través del plano angular de S8-N20-C22 y el ángulo dihédrico C3-N9-C22-N20; particularmente, el valor de este ángulo dihédrico indica la desviación del átomo de la molécula plana, y tiene un valor mayor para TS I (-49.02°) y el conformero VII (-45.51°). Todos estos resultados confirman la relación entre la posición del N20 con respecto al plano de la molécula y la tensión del anillo tiodiazídico. Como resultado de este ángulo dihédrico mayor en el TS I, el ángulo plano S8-N9C3 decrece y la longitud del enlace para los átomos del anillo de la tiodiazina también cambian. Sin embargo en el estado de transición III la tensión del anillo ha sido transferida al grupo de átomos C5-C6-S12-N15.

El TS produce una carga significativa en el ángulo plano C6-S12N15(aproximadamente 8° respecto al conformero más estable), y también en la longitud de los enlaces C5-C6, C6-S12 y S12-N15, los cuales están cercanos al grupo amino. Los conformeros más estables (II y IV) muestran la misma geometría (tabla 2).

En la tabla 3, también es importante observar que la longitud del enlace C3-N9 es más pequeña que la del C22-N20 y C22-N9; estos resultados han sido obtenidos por otros estudios teóricos y experimentales [2,9], los cuales han sido atribuidos a este efecto de deslocalización de la carga en el anillo bencénico por efecto de resonancia o interacciones del hidrógeno intermolecular dentro del cual en N9 esta involucrado. Esta hipótesis no fue confirmada por nosotros, en los cálculos presentados en la sección 3.4.5 encontramos que este tipo de interacciones involucran N15 más raras que N9, aunque de acuerdo con esta hipótesis, confirmamos la participación del grupo SO<sub>2</sub>. En relación con esta controversia,

pensamos que el carácter parcial del enlace de C3-N9 es generado por una interacción entre el orbital  $\pi$  de C3 y el par no enlazado de N9. Se puede observar en la tabla 7, carga de Mulliken, que el C3 es un átomo altamente desactivado en comparación con los otros átomos de carbono; La carga de N9 es mayor que N20, la cual está también en el mismo anillo.

*J.M. Aceves-Hernández et al. / Journal of Molecular Structure xx (xxxx) 1–8*

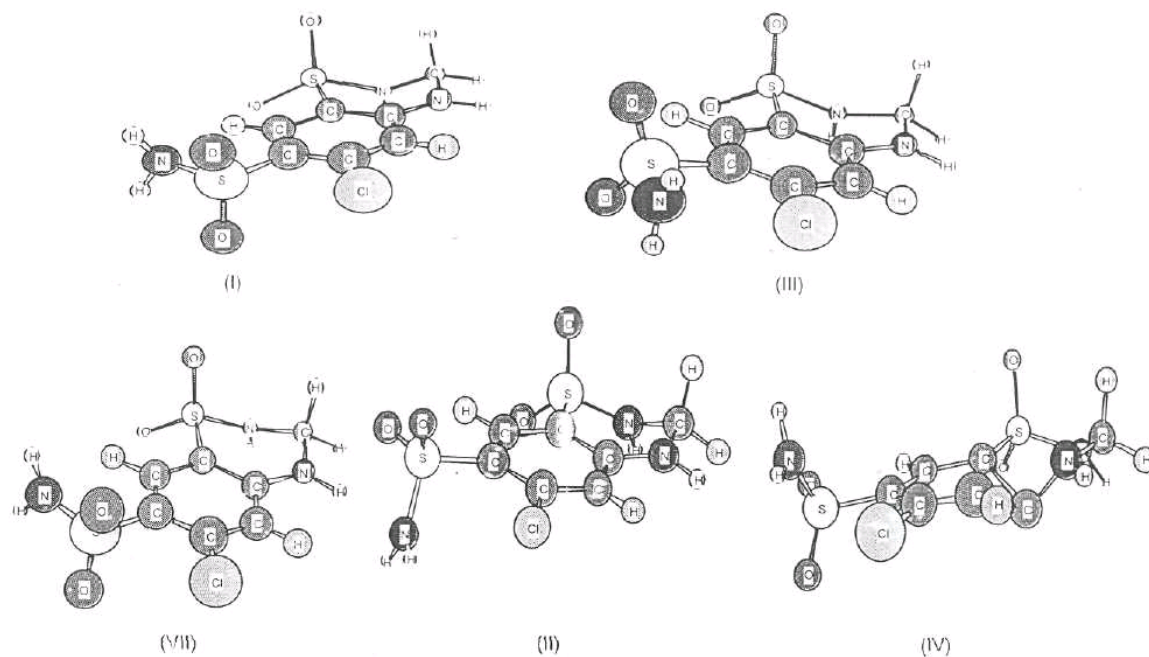


Fig. 6. Optimized geometries of the three conformers (VIII, II and IV) and the corresponding transition states (I and III).

Figura 6: Geometrías optimizadas de los tres conformeros (VIII; II y IV) y los correspondientes estados de transición (I y III).

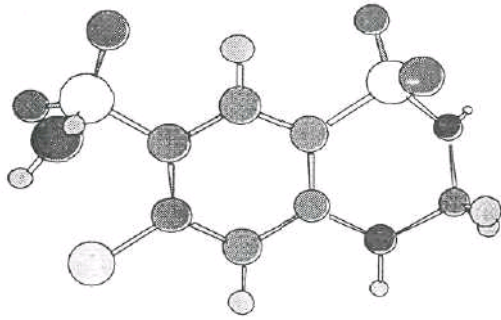


Fig. 7. On top view of the most stable conformer for HCTZ.

Figura 7: Vista del conformero más estable de la HCTZ.

Los conformeros más estables (II y IV) muestran la misma geometría y la transición entre las estructuras a través del estado de transición III que produce cambios temporales en ángulo del plano C6-S12-N15, las longitudes de C5-C6, C6-S12 y S12-N15, los cuales están cercanos al grupo amino. Sin embargo, el conformero VII es más energético que el II y el IV y tienen un ángulo dihedral C3-N9-C22-N20 mayor que los ángulos diedrales de estos dos conformeros. Las distancias de enlace son ligeramente diferentes y en el ángulo plano C6-S12N15 ha cambiado  $1.3^\circ$ . Todos estos resultados confirman la relación entre la posición del N20 con respecto al plano de la molécula y la tensión del anillo tiodiazídico.

Es importante mencionar que la longitud del enlace C3-N9 menor que la de C22-N20 y C22-N9; el enlace C3-N9 presenta carácter parcial de doble enlace, esto es una posible interacción entre el orbital  $\pi$  de C3 y no del enlace par de N9. Ahora bien, el ángulo del plano C3-N9-C22 es  $122^\circ$ , el cual es mayor que el de S8-N20-C22.

### 3.4.2.- Cálculo de las frecuencias infrarrojas.

Las frecuencias de las vibraciones calculadas para los tres conformeros más estables se registran en la tabla 4 mientras que las diferencias entre los datos teóricos y experimentales se presentan en la tabla 5.

Tabla 2: Energías totales, energías de estabilización y energías relativas de las geometrías obtenidas.

DNSCC(Estructura)	E/h	EEstabilizante <sup>(a)</sup> Kcal/mol	ERelativa Kcal/mol
0.7066=1°(I)	-1993.113459(TS)	-2412.859	11.932
119.90=120°(II)	-1993.132337(Min)	-2424.702	0.089
179.68=180°(III)	-1993.121995(TS)	-2418.214	6.577
240.17=240°(IV)	-1993.132476(Min)	-2424.791	0
280.16=280°(V)	-1993.077196(Min)	-2390.103	34.688
304.25=304°(VI)	-1992.992704(TS)	-2337.083	87.708
359.38=359°(VII).	-1993.129853(Min)	-2423.146	1.645

(a) La energía de estabilización se calculó por:  $E_{\text{(Estructura óptima)}} - \sum n_i \epsilon_i$  (átomo i).

Tabla 3: Algunos parámetros geométricos.

DNSCC	1°	120°	180°	240°	359°
Ángulos dihedrales C3-N9-C22-N20	-49.02	-45.10	-44.37	-44.14	-45.51
Ángulos planos S8-N20-C22	120.1	112.1	112.0	112.0	112.0
C3-N9-C22	118.3	122.1	122.2	122.3	121.9
C6-S12-N15	101.9	103.2	111.2	103.2	101.9
Long.de enlace(A°)					
S8-N20	1.7076	1.7014	1.7003	1.7012	1.7009
N20-C22	1.4769	1.4536	1.4539	1.4539	1.4549
C22-N9	1.4663	1.4627	1.4633	1.4629	1.4622
N9-C3	1.3871	1.3760	1.3763	1.3754	1.3769
C3-C2	1.4057	1.4161	1.4172	1.4163	1.4148
C2-S8	1.7774	1.7895	1.7912	1.7886	1.7879
C5-C6	1.4025	1.4067	1.4027	1.4068	1.4095
C6-S12	1.8054	1.7975	1.8241	1.7974	1.8027
S12-N15	1.6907	1.6919	1.6640	1.6909	1.6922

Tabla 4: Frecuencias( $\text{cm}^{-1}$ ) de vibración IR calculadas y experimentales.								
	$D_{\text{NSCC}}=-1^\circ v$ (Intensity)	k	$D_{\text{NSCC}}=-120^\circ$ $v(\text{intensity})$	K	$D_{\text{NSCC}}=-240^\circ$ $v(\text{intensity})$	k	Ass	$v(\text{exp})$
1a	3474.38(47.96)	8.46	3475.14(38.9)	8.46	3476.43(39.4)	8.47	A	3350.96
1b	3367.44(60.36)	7.57	3365.22(49.5)	7.55	3366.34(51.3)	7.56	B	-----
	3471.59(36.9)	8.28	3472.86(37.2)	8.28	3474.16(37.8)	8.29	C	-----
	3368.12(19.98)	7.77	3369.33(21.4)	7.78	3368.97(21.2)	7.78	D	
	3010.77(14.9)	6.38	3010.05(14.8)	6.38	3010.28(14.5)	6.38	E	2361.44
2	2951.41(35.9)	7.77	2952.04(35.6)	5.91	2953.10(36.1)	5.91	F	2339.48
3	1583.77(293.5)	9.59	1583.77(312.0)	9.60	1584.06(317.2)	9.58	G	1604.35
4	1298.76(253.8)	10.74	1302.25(122.2)	5.94	1302.70(217.6)	5.90	H	1252.67
	831.44(94.94)	1.07	836.35(96.8)	1.13	835.82(97.7)	1.15	I	
5	722.89(122.8)	1.14	720.80(96.7)	1.10	721.21(99.8)	1.09	J	742.01

Assignmets: A)  $v^s(\text{NH}_2)$ , B)  $v^{as}(\text{NH}_2)$ , C)  $v(\text{NH})$  ringN9-H25, D)N20-H21, E) $v(\text{CH}_2)$ ringC22-H23-H24, F)C22-H23-H24, G) $v(\text{C}=\text{C})$ , H) $v(\text{SO}_2)$ , I) $\delta(\text{CH}_2), \delta(\text{CH}), \delta(\text{NH}_2), \delta(\text{NH})$ , J) $\delta(\text{NH}_2), \delta(\text{NH})$ .

Nota: Los datos calculados han sido escalados por un factor de 0.9613 y corresponden al conformero más estable; de estos datos las constantes de fuerza también se presentan.

Tabla 5: Diferencias de Frecuencias( $\text{cm}^{-1}$ ) de vibración infrarroja de valores calculados y experimentales.					
Banda	$D_{\text{NSCC}}=1^\circ$ $\Delta v$	$D_{\text{NSCC}}=120^\circ$ $\Delta v$	$D_{\text{NSCC}}=240^\circ$ $\Delta v$	Assign.	$V(\text{experim})$
1	123.42	124.18	125.47	$v^s(\text{NH}_2)$	3350.96
2	649.33	648.61	648.84	$v(\text{CH}_2)$ ring C22-H23-H24	2361.44
3	611.93	612.56	613.62	$v(\text{CH}_2)$ ring C22-H23-H24	23339.48
4	-20.58	-20.58	-20.29	$v(\text{C}=\text{C})$	1604.35
5	46.09	49.58	50.03	$v(\text{SO}_2)$	1252.67
6	-19.12	-21.21	-20.80	$\delta(\text{NH}_2), \delta(\text{NH})$ )	742.01

(\*) $\Delta v = v_{\text{calc}} - v_{\text{exp}}$ .

La banda a  $3350.96\text{cm}^{-1}$  esta asociada con la flexión-encogimiento N- H en el grupo amino; sin embargo, el resultado obtenido de los cálculos muestra dos frecuencias a  $3476.43\text{ cm}^{-1}$  y  $3366.34\text{cm}^{-1}$  correspondiente al modo encogimiento antisimétrico y simétrico. La primer banda cercana a  $3500\text{cm}^{-1}$ , podría indicar el encogimiento del grupo amino libre. La diferencia entre los datos experimentales puede ser debida a la banda de baja frecuencia y los enlaces de hidrógeno formados entre el grupo amino y el grupo sulfónico. La posibilidad de interacción entre dos moléculas a través de estos grupos para formar enlaces de hidrógeno intermolecular fue explorada teóricamente y los resultados fueron positivos como se describe más adelante. Consecuentemente, la frecuencia de la banda a  $3476.43\text{cm}^{-1}$  se relaciona con la banda a  $3350.96\text{cm}^{-1}$ . Para esta frecuencia, las diferencias entre el conformero II y VII con respecto al conformero IV (el más estable), es  $-1.1\text{cm}^{-1}$  y  $+1.1\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Igualmente, las constantes de fuerza respectivas y la longitud de enlace tampoco tienen variación o tienen mínima variación (Tabla 5).

Las bandas 2 y 3, a  $2361.44\text{cm}^{-1}$  y  $2361.44\text{cm}^{-1}$  respectivamente, se asignaron al modo de encogimiento simétrico y antisimétrico del grupo  $\text{CH}_2$  dentro del anillo tiodiazídico. La gran diferencia entre los datos teóricos y experimentales ( $648.84\text{cm}^{-1}$  y  $613.62\text{cm}^{-1}$ , respectivamente) puede ser explicada considerando la debilidad del enlace C-H en éste grupo. El efecto del enlace de hidrógeno formado con otros átomos de la molécula, la distancia del enlace C-H en la molécula libre es  $1.138\text{ \AA}$  y  $1.131\text{ \AA}$  para C22-H24 y C22-H23 respectivamente, mientras estas distancias para el dímero son  $1.096\text{ \AA}$  y  $1.093\text{ \AA}$ . Las diferencias entre las bandas del dímero y la molécula libre son aproximadamente  $0.042$

$A^\circ$  y  $0.038 A^\circ$ , respectivamente, las cuales son más grandes que las correspondientes diferencias del enlace N-H ( $0.035 A^\circ$ ). Los conformeros II y IV tienen diferencias pequeñas de frecuencia de  $1.3\text{cm}^{-1}$  y  $2.5\text{cm}^{-1}$  con respecto al conformero IV.

En la banda de  $1604.35\text{cm}^{-1}$ , encontramos una banda muy estable, porque la diferencia de la frecuencia del conformero IV y el conformero II y VII es solo  $0.29\text{cm}^{-1}$ . Esta banda es básicamente el modo de encogimiento C-C del anillo aromático, sin embargo, como muestran los cálculos, otras dos posibles vibraciones asociadas para el enlace C-H y H-H pueden estar presentes. Esta banda no es muy sensitiva a la interacción del enlace de hidrógeno como se muestra en la tabla 4.

La banda a  $1252.67\text{cm}^{-1}$  se asigna al encogimiento del grupo  $-\text{SO}_2$ . La diferencia significativa entre los datos experimentales y teóricos (aproximadamente  $50\text{cm}^{-1}$ ) también se explica, obviamente, por el enlace de hidrógeno; las diferencias entre las frecuencias de vibración del conformero II y el VII respecto al IV son  $0.52\text{cm}^{-1}$  y  $4.38\text{cm}^{-1}$  respectivamente.

Finalmente, la banda a  $742.01\text{cm}^{-1}$  corresponde a las vibraciones de torsión involucradas en los grupos NH y  $\text{NH}_2$ . Esta banda no es afectada por los enlaces de hidrógeno, ya que las diferencias entre los datos experimentales y teóricos es aproximadamente  $20\text{cm}^{-1}$ ; para el conformero II y VII las diferencias son menores a  $1.7\text{cm}^{-1}$  respecto al conformero más estable.

Las pequeñas diferencias encontradas para todas las frecuencias infrarrojas en los tres conformeros, confirman la ausencia de formas polimórficas.

### 3.4.3.- Parámetros termodinámicos.

La tabla 6 muestra los parámetros termodinámicos relativos a los conformeros más estables, los cuales muestran valores más pequeños de entalpía y energía libre. Las diferencias de energía entre los conformeros II y IV son para la entalpía y la energía libre de solo 0.138 y 0.128 kJ/mol, respectivamente. Sin embargo, para el conformero VII las diferencias son 2.6 y 2.4 kJ/mol, respectivamente. Estos resultados son los esperados, ya que el conformero VII es el más estable. Los valores de entropía son significativamente positivos, indicando un factor estructural favorable. Los conformeros II y IV tienen el mismo valor de entropía el cual está de acuerdo con la geometría similar y la frecuencia de vibración encontrada y discutida anteriormente. El conformero VII, siendo el menos estable, muestra un valor de entropía más bajo que el de los otros dos conformeros.

DNSCC	H/kJmol <sup>-1</sup> (x10 <sup>-3</sup> )	G/kJmol <sup>-1</sup> (x10 <sup>-3</sup> )	S/JK <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
0.7066°=1°(I)	17.724	18.577	-0.0029
119.90°=120°(II)	0.138	0.128	0.0000
179.68°=180°(III)	9.597	12.144	-0.0086
240.17°=240°(IV)	0.000	0.000	0.00000
359.38°=359°(VII)	2.604	2.403	0.0007

### 3.4.4.- Reactividad:

#### 3.4.4.1. Cargas y polaridad.

La tabla 7 presenta la carga neta de Mulliken de algunos átomos seleccionados de los conformeros II, IV y VII y los correspondientes momentos dipolo. Los valores posteriores revelan una polaridad similar en los dos conformeros más estables y, consecuentemente, ambas formas tienen interacciones similares con un solvente polar. Sin embargo el



momento dipolo del confórmero VII es más bajo que el de los otros dos confórmeros.

Tabla 7: Cargas netas de Mulliken(Q) y momento dipolo( $\mu$ )			
DNSCC	120°	240°	359°
Q(C1)	-1886	-0.1889	-0.1884
Q(C2)	-1890	-0.1995	-0.1967
Q(C3)	0.3894	0.3915	0.3892
Q(C4)	-0.1739	-0.1740	-0.1750
Q(C5)	-0.0786	-0.0785	-0.0929
Q(C6)	-0.1447	-0.1447	-0.1402
Q8C1 11)	0.0321	0.0321	0.0536
Q(S12)	1.1898	1.1894	1.1810
Q(N15)	-0.8214	-0.8209	-0.8362
Q(H16)	0.3630	0.3631	0.3661
Q(H17)	0.3628	0.3631	0.3661
Q(S8)	1.2114	1.2110	1.2073
Q(N20)	-0.6390	-0.6395	-0.6388
Q(H21)	0.3529	0.3548	0.3546
Q(C22)	-0.0550	-0.0537	-0.0555
Q(N9)	-0.6720	-0.6731	-0.6717
Q(H25)	0.3362	0.3361	0.3364
$\mu/D$	8.33	7.58	5.14

En relación a la carga neta de Mulliken, que es muy interesante, están las cargas negativas altas de N15, N9 y N20, las cuales dan buena posibilidad de la forma de los enlaces de hidrógeno intermolecular. Por otro lado, la distribución de carga en el anillo aromático deja la posición de C3 altamente desactivado. Por último, la regularidad de este efecto, como la carga negativa de los átomos de nitrógeno decrece, la carga positiva de los átomos de hidrógeno enlazados y asociados con estos, también decrece.

#### 3.4.4.2. Índices de energía.

En la tabla 7 se enlistan algunos índices de energía. Estos índices están basados en el teorema de Koopmann, El  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  y  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  fueron tomados del potencial de ionización y de la afinidad electrónica, respectivamente. Los confórmeros II y IV tienen valores similares. Las diferencias son pequeñas para el PI (0.0085eV) y significativamente grande para la AE (0.1069eV). Las diferencias entre HOMO-LUMO son, también, muy similares

ya que la diferencia es solo de 0.0065eV. Podemos concluir que la reactividad de estos dos conformeros podría ser muy similar. El conformero VII tiene un potencial de ionización y una afinidad electrónica significativamente mayor y consecuentemente, el carácter básico debe ser más pequeño y la acidez del hidrógeno es mayor para los conformeros II y IV.

### 3.4.5.- Estudio de la formación del enlace de hidrógeno entre las dos moléculas de HCTZ.

Con el propósito de probar esta posible interacción entre las dos moléculas de HCTZ a través de los enlaces de hidrógeno, las dos moléculas de HCTZ fueron optimizadas; los enlaces de hidrógeno pueden producirse entre los átomos de hidrógeno del grupo amino y los átomos de oxígeno y los grupos sulfónicos. Los resultados se muestran en la tabla 8 y la geometría optimizada del dímero se muestra en la figura 8.

Los datos de energía presentados en la tabla 8 confirman que los dímeros de la HCTZ son más estables que la molécula libre y la geometría optimizada en la figura 8, nos permite concluir que ambas moléculas están interaccionando con los tres enlaces de hidrógeno y los átomos de oxígeno del grupo sulfónico, como es observable. Esta interacción distorsiona el ángulo dihedral ( $D_{NSCC}$ ) entre C1-C6-S12-N15, aproximadamente,  $\pm 5^\circ$  respecto al valor correspondiente para el conformero más estable (tabla 9).

Tabla 8: Índices de energía; Energías HOMO como potencial de ionización (PI) y energías HUMO como afinidad electrónica(AE), diferencia HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ).					
$D_{NSCC}$	120°	$\Delta_{relativa}$	240°	359°	$\Delta_{relativa}$
PI= -E(HOMO)/eV	6.6859	0.0085	6.7414	6.7414	0.0638
AE=E(LUMO)/eV	1.5429	0.1069	1.5410	1.6498	0.1088
$\Delta E$ (HOMO-LUMO)/eV	5.1430	----	5.1364	5.0916	----

Tabla 9: Distancia de enlace( $\text{Å}$ ), ángulo de enlace( $^\circ$ ), cargas y frecuencia infrarroja ( $\text{cm}^{-1}$ ) del enlace de hidrógeno intermolecular.

	HCTZ(Libre)		HCTZ (Dímero)		Distorsión
DNSCC	240.0		235.0 y 244.0		+5
	r(N-H)	R(H-O)	$\angle$ NHO	q(H)	q(O)av
HCTZ libre	0.989	---	---	0.3631	-0.5140
HCTZ dímero					
Enlace de H(H16)	11.025	2.058	167.5	0.4061	-0.5425
Enlace de (H17)	1.023	2.364	156.3	0.3892	-0.5523
Enlace de H(H28)	1.025	1.995	163.6	0.4105	-0.5699
Enlace de H(H27)	1.017	---	---	0.3617	---

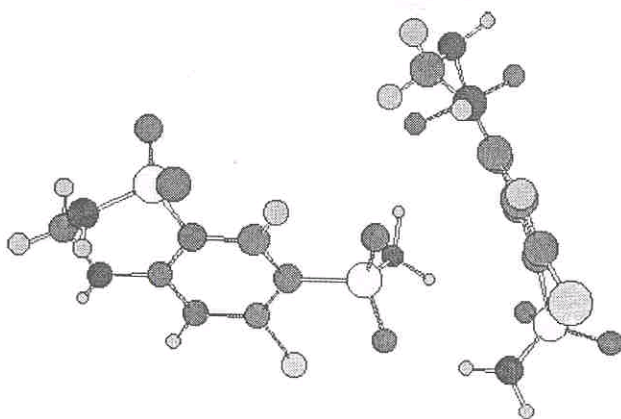


Fig. 8. Geometría del dímero HCTZ.

Figura 8: Geometría del dímero HCTZ.

Los parámetros de geometría, relacionados con los enlaces de hidrógeno, muestran que las distancias N-H son mayores que las del enlace de hidrógeno con la amina libre en la estructura del dímero y los átomos de hidrógeno de amina de la molécula libre.

Hay un enlace de hidrógeno con distancia más pequeña ( $1.995 \text{ Å}$ ) y una carga mayor positiva mayor del hidrógeno ( $0.4105$ ) y una carga negativa del oxígeno ( $-0.5699$ ). En todos los casos la carga positiva de los átomos de hidrógeno y la carga negativa de los átomos de oxígeno intervienen en el enlace de hidrógeno, ya que son mayores que las cargas de los átomos correspondientes en las moléculas libres.

Finalmente, los valores de las frecuencias infrarrojas del enlace O-H son una evidencia de la alta probabilidad de que la forma dimérica esta presente en el compuesto estudiado. Este resultado podría confirmar los bajos valores de la frecuencia para el modo estiramiento del grupo  $\text{-NH}_2$  obtenido experimentalmente ( $3350.96\text{cm}^{-1}$ ), como es conocido que corresponde al grupo  $\text{-NH}_2$  involucrado en el enlace de hidrógeno.

#### **4.- Conclusiones:**

Las estructuras del dímero obtenido de los cálculos DFT, muestran en general, una buena concordancia respecto a los datos del espectro infrarrojo. Para los dos conformeros (II y IV) más estables, los parámetros estructurales, frecuencias de vibración infrarroja, parámetros termodinámicos y los índices de reactividad son muy similares. Los momentos dipolo también son muy similares, lo cual es una señal de polaridades similares e interacciones similares con solventes polares. Los resultados experimentales y teóricos confirman que la hidroclorotiazida no presenta alguna forma de polimorfismo y que esta molécula tiene una gran estabilidad química.

#### **5.- Reconocimientos:**

Los autores dan las gracias al centro de supercomputación de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGSCA-UNAM) por las fuentes computacionales de SGI Origin 2000 y agradecimientos, también, el soporte financiero del proyecto PAPIIT No. IN215505, recibido de DGAPA, UNAM.

## 6.- Referencias:

- [1] C.Dollery, Therapeutic drugs, Churchill Livingstone, pp.H52-H57.(The drug and its tablets are official en the USP26).
- [2] J.N. Latosińska, Int. J.Quantum Chemistry 91 (2003) 339.
- [3] A.D. Becke, J. Chem. Phys. 98 (1993) 5648; C. Lee, W.Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B37 (1988) 785.
- [4] M.W. Hill; K.B. Wiberg; H. Castrejón; W.F. Bailey; J. Ochterski; J.M. Seminario (Eds.), Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory, Elsevier, 1996.
- [5] G.A. Petersson, A. Bennett, T.G. Tensfeldt, M.A. Al-Laham, W.A. Shirley, and J. Mantzaris, J. Chem. Phys. 89(1988) 2193; G.A. Petersson and M.A. Al-Laham, J. Chem. Phys. 94, (1991) 6081.
- [6] D.Glossmann, A. Marquez Lucero, Int. J.Quantum Chem. 81(2001) 105.
- [7] J.B. Foresman; A. Frish Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Second ed., Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1996.
- [8] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, Jr., R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R.Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson,

P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J.J. Dannenberg, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, A.G. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P.Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, C. González, M. Head-Gordon, E.S. Replogle, J.A. Pople GAUSSIAN 98, Revision A.11.



## Experimental and theoretical study of the conformational analysis of hydrochlorothiazide

Juan M. Aceves-Hernández<sup>a,\*</sup>, Esther Agacino-Valdés<sup>a,b</sup>, Manuel Paz<sup>a</sup>, Jaime Hinojosa-Torres<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Chemistry Department, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1 de Mayo s/n, CP. 54740 Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

<sup>b</sup> Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Theoretical Research Center, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1 de Mayo s/n, CP. 54740 Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

<sup>c</sup> Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Technology Development Center, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1 de Mayo s/n, CP. 54740 Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

Received 27 April 2005; received in revised form 23 September 2005; accepted 28 September 2005

Available online 7 February 2006

### Abstract

Hydrochlorothiazide was characterized in order to determine the possible structural modifications at different temperatures due to its importance as a drug to control heart diseases and a diuretic. This compound could present conformers due to the rotation of the NH<sub>2</sub> group, which was studied by using different techniques such as Thermal Analysis, IR spectroscopy, X-Ray Diffraction and complemented by theoretical calculations. The theoretical and experimental results point to the conclusion that no polymorphic forms are present in the compound under study. The calculations confirm the apparent difference in values between theory and experiment for the vibration frequencies explained by the hydrogen bonds between near molecules.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Hydrochlorothiazide; Conformations; DFT calculations; Infrared spectroscopy; Thermal analysis; X-rays diffraction

### 1. Introduction

Hydrochlorothiazide (HCTZ)(6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazine-7-sulfonamide 1,1 dioxide), belong to an important group of drugs which have been studied experimental and theoretically. HCTZ, is a diuretic and anti hypertensive drug for the treatment of diabetes [1] with a half life of about 5.6–14.8 h, which is easily eliminated renally. These pharmaceutical characteristics make this compound an active principle of common use. The reactivity and biological activity of HCTZ in relation with other compounds of the thiazide family, have been extensively studied by Latosińska [2]

However, in the last years, important efforts have been driven to test the existence of polymorphism in the pharmaceutical forms; often, different crystallization conditions can yield different crystalline forms or polymorphs. Polymorphism is a very important phenomenon for the pharmaceutical industry, because the different polymorphs

might have different physicochemical properties, such as solubility, dissolution rate, reactivity or melting temperature and, therefore, different pharmacological activity.

In order to carry out this characterization X-ray diffraction, IR-spectra, thermal analysis studies, in combination with a theoretical conformational analysis with a DFT approach were used.

### 2. Experimental and computational details

#### 2.1. Physical and physicochemical measurements

In order to evaluate a possible phase transition or polymorphic transformation, different physical and physicochemical measurements were made. The HCTZ sample was kindly supplied by Retecma, S. A. de C. V. México and used without further purification.

For determining the crystalline forms, an X-ray diffractometer, model Kristalloflex 5000 made by Siemens, with Cu radiation of wavelength 0.15406 nm, Ni filter and a rate fixed at 2 grades min<sup>-1</sup> was used. The HCTZ sample was ground in an agate mortar. A X-ray diffractometer made by Phillips with

\* Corresponding author. Tel.: +52 55 56 23 2068; fax: +52 56 23 2037.  
E-mail address: [aceves\\_h@yahoo.com.mx](mailto:aceves_h@yahoo.com.mx) (J.M. Aceves-Hernández).

thermal controller was used for high temperature measurements.

Thermal analysis characterization was carried out with a Differential Scanning Calorimeter model 2050 made by TA instruments. The measurements were made in the range from 5 to 340 °C with a heating rate of 10 °C/min by using a pure nitrogen flux of 20 mL/min. A sample of 10 mg was placed in an open aluminum sample-holder.

An FTIR spectrophotometer made by Nicolet with wavelengths in the range from 400 to 4000  $\text{cm}^{-1}$  was used or comparing the experimental absorption bands with that obtained from theoretical calculations for HCTZ.

## 2. Theoretical calculations

The structure of HCTZ contains a benzene ring, with  $(\text{NH}_2)_2$  S- and Cl- substituents in the *ortho* position and a iodiazidic ring condensed to the former ring. In order to obtain the different conformations, an internal rotation of the nine group around the S12–C6 bond was performed, as can be seen in the geometry presented in Fig. 1, with the atoms numbered.

This movement can be characterized throughout the dihedral angle  $\text{D}_{\text{NSCC}}$ , which is defined by the atoms S12–C6–C1–Cl; there should be expected that simultaneously, other changes can be carried out, basically at the iodiazidic ring. Starting with the HCTZ structure shown in Fig. 1, the geometries corresponding to the dihedral angle  $\text{D}_{\text{NSCC}}$ , from 0 to 360° with intervals of 20° were fully optimized without restriction of symmetry. The optimizations are performed at HF/3-21G level, followed by a DFT route B3LYP/6-31G\*. The hybrid B3LYP functional [3], has been proved to give a good electron correlation in some molecules, particularly in conformational studies [4], when it is used in combination with the 6-31G\* [5] basis set. For example, Glossman et al. studied isomeric thiazidazole monoxide molecules, using HF, P2 and DFT with local (SVWN) and non local (BLYP and B3LYP) potential and these structural studies allowed one to

conclude that the B3LYP level with 6-31G\*\* is a good combination, although 6-31G\* could be a good option for large molecules [6].

With the optimization scheme described, different stationary points were found. For these points, the positive frequencies allowed us to identify the minimum and the negative frequencies the transition states, which were first order. The geometries, IR-frequencies and thermochemistry parameters from the more stable conformers in the ground state, are reported and compared in some cases with the experimental data. The frequencies and thermochemistry parameters were calculated at 298.15 K and 101.3 kPa and the frequencies scaled by a recommended factor of 0.9613 [7]. The energy and relative energy, for all the stationary points and a profile for the relative energy versus  $\text{D}_{\text{NSCC}}$  are also reported. All the calculations were made with the Gaussian 98 computational packet [8] and the computational resources were obtained from the ORIGIN2000 software.

## 3. Results and discussion

### 3.1. X-ray diffraction analysis

The diffraction patterns at low and high temperatures were very similar. Thus indicating that no polymorphic phenomenon was present in the HCTZ drug, since the few peaks remaining are identical to the peaks at low temperature. These patterns are seen in Fig. 2. Where it is possible to observe that at a high temperature diffraction pattern only a few peaks indicating that the crystal is near to be melted.

### 3.2. Differential scanning calorimetry

A differential scanning calorimeter plot is presented in Fig. 3 where an endothermic peak at 274 °C is observed which possibly corresponds to the HCTZ melting temperature. At higher temperatures an exothermic peak is observed at 315 °C. This peak corresponds to the HCTZ decomposition

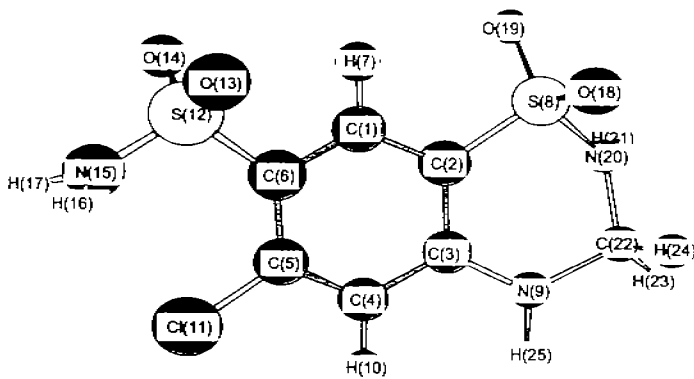


Fig. 1. Hydrochlorothiazide geometry with element symbols and serial numbers labels.



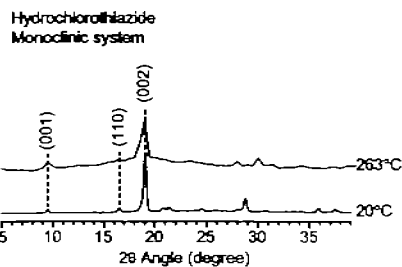


Fig. 2. X-ray diffraction pattern at low and high temperature from HCTZ.

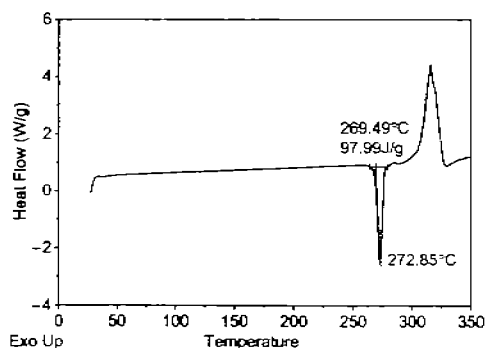


Fig. 3. Thermal analysis (DSC) from 25 to 350°C from HCTZ.

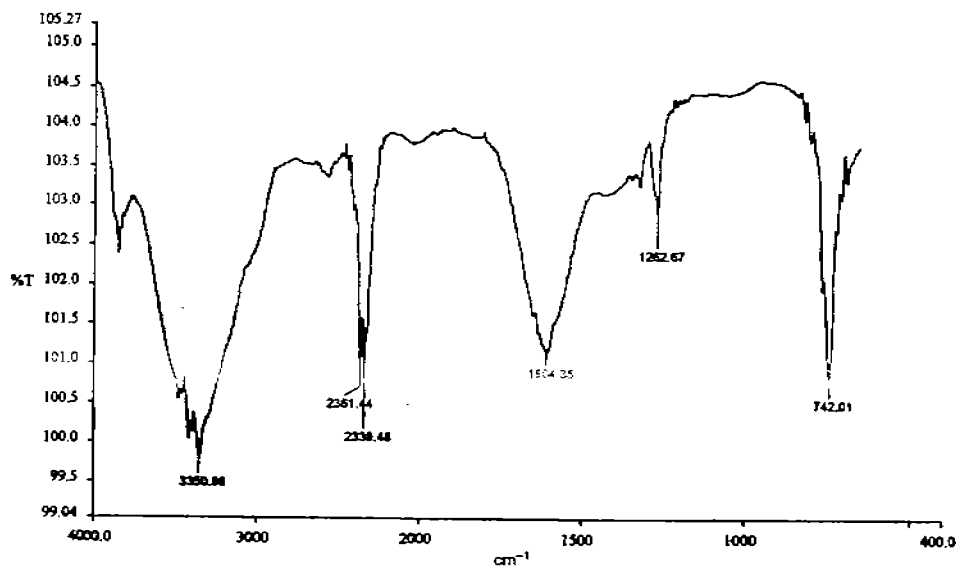


Fig. 4. IR spectrum from HCTZ at room temperature.

temperature. Therefore, it is possible to conclude that at temperatures up to 315 °C there is not enough evidence for polymorphic phenomena.

### 3.3. IR Spectra

The values for the most important absorption bands obtained from IR spectroscopy are seen in Fig. 4, which are compared to the absorption bands obtained from theoretical calculations. The data are presented in Table 4. The absorption bands correspond to the NH<sub>2</sub>, CO, CN, CS and SO groups in the HCTZ.

### 3.4. Computational study

#### 3.4.1. Energies and geometries analysis

The results of the optimization processes yielded seven critical points; four were minimums and three transition states. Table 1 contains the total energies for the optimized structures, the stabilization energies and also, the relative energies respect to the most stable conformer.

In both, Table 1 and Fig. 5 it can be observed that two global minimums for  $D_{NSCC} = 120^\circ$  (conformer II) and  $D_{NSCC} = 240^\circ$  (Conformer IV) occur and are separated by an energy barrier of 6.577 kcal mol<sup>-1</sup>, which corresponds to a transition state (TS III) with  $D_{NSCC} = 180^\circ$ . There can be seen other transition state at  $D_{NSCC} = 1^\circ$  and a local minimum very energetic at  $D_{NSCC} = 280^\circ$  (local Min V).

The minimum at  $D_{NSCC} = 280^\circ$  is followed by a highest transition state (TS VI) at  $D_{NSCC} = 300^\circ$ , which for reasons

Table 1  
Total energies, stabilization and relative energies of the geometries obtained

$D_{NSCC}$ (E-structura)	E/h	$E_{stabiliza}^a$ /kcal mol <sup>-1</sup>	$E_{relative}$ /kcal mol <sup>-1</sup>
0.7066 = 1° (I)	-1993.113459 (TS)	-2412.859	11.932
119.90 = 120° (II)	-1993.132337 (min)	-2424.702	0.089
179.68 = 180° (III)	-1993.121995 (TS)	-2418.214	6.577
240.17 = 240° (IV)	-1993.132476 (min)	-2424.791	0
280.16 = 280° (V)	-1993.077196 (min)	-2390.103	34.688
304.25 = 300° (VI)	-1992.992704 (TS)	-2337.063	87.708
359.38 = 359° (VII)	-1993.129853 (min)	-2423.146	1.645

<sup>a</sup> The stabilization energy is computed by:  $E(\text{opt. structure}) - \sum_i E(\text{atom } i)$ .

derived of the scale of the diagram is absent, with a local minimum at  $D_{NSCC} = 359^\circ$  (conformer VII), which is separated of conformer II by a significant barrier of 11.932 kcal mol<sup>-1</sup>. In this context, we can affirm that the conformers II and IV can coexist simultaneously at 298 K because they are separated only by a very small activation energy barrier. Second, temperatures higher than 298 K could allow the conversion to conformer VII; and finally, the rotation of the amine group around the S12–C5 bond is not totally free. There are restrictive zones between 240 and 359° in which the N15 of the amine group is very near to that of O18 and significant repulsions between their respective lone pair electrons could be the cause of their instability. This effect can be seen in Fig. 6, which represent a view side of the geometries of the structures I, II, III, IV and VII (transition states above and minimums below).

In conformer IV, which is the most stable structure, the amine group is placed over the molecule plane and in opposite direction to N20, which is under the same molecule plane. Conformer II is slightly lesser stable than IV, having the amine group under the plane of the molecule like N20. Finally, the conformer VII, the less stable of the three conformers, has the amine group almost in the molecular plane.

It is noteworthy that in all the structures, the thiaziazine ring is not planar because the N20 is located out of the molecular plane. Fig. 7, for example, presents a side view of the most stable conformer; it can be observed that the molecule is planar except for the N20, the amine group and the sulphonic oxygens.

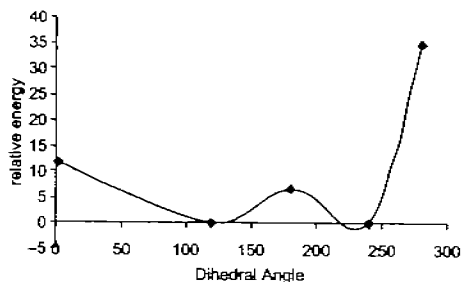


Fig. 5. Potential energy profile for the HCTZ.

Some of the most relevant geometric parameters are seen in Table 3. The geometry obtained makes a good prediction of experimental values reported by Dupont et al. [9], with an accuracy of  $\pm 0.06$  for bond distances and  $\pm 0.4$  for plane angles. This result proves the feasibility of the basis set and theory level combination used in these calculations. The geometrical effect involving N20 can be observe through the plane angle S8–N20–C22 and the dihedral angle C3–N9–C22–N20; particularly, the value of this dihedral angle indicates the deviation of this atom from the molecule plane which has the larger value for the TS I ( $-49.02^\circ$ ) and the conformer VII ( $-45.51^\circ$ ). All these results confirm the relationship between the position of the N20 with respect to the plane of the molecule and the strain on the thiodiazidic ring. As a result of this biggest dihedral angle in TS I, the plane angle S8–N20–C22 increases, while the angle C22–N9–C3 decreases and the bond lengths for the thiodiazine ring atoms also change. However, in transition state III the ring strains have been transferred to the C5–C6–S12–N15 atoms group.

TS III yields a significant change in the plane angle C6–S12–N15 (about  $8^\circ$  respect to the most stable conformers), and also in the lengths of C5–C6, C6–S12 and S12–N15 bonds, which are near to the amine group. The most stable conformers (II and IV) show the same geometry (Table 2).

From Table 3, it is also important to observe that the bond length C3–N9 is shorter than that of the C22–N20 and C22–N9; these results have also been obtained for others theoretical and experimental studies [2,9], which have attributed this effect to a delocalization of the charge in the benzenic ring by resonance effect or intermolecular hydrogen interactions in which the N9 is involved. This hypothesis was not confirmed by us: in the calculations presented in section 3.4.5 we found that this kind of interactions involves N15 rather than N9, although in agreement with this hypothesis, we confirmed the participation of the SO<sub>2</sub> group. In relation with this controversy, we think that the partial double bond character of C3–N9 bond is yielded by an interaction between the  $\pi$ -orbital of C3 and the non-bonding pair of N9. It can observe in Table 7, Mulliken charge, that the C3 is an atom highly deactivated in comparison with the other carbon atoms; likewise, the charge of N9 is larger than N20, which is also in the same ring.

The most stable conformers (II and IV) show the same geometry and the transition between both structures through

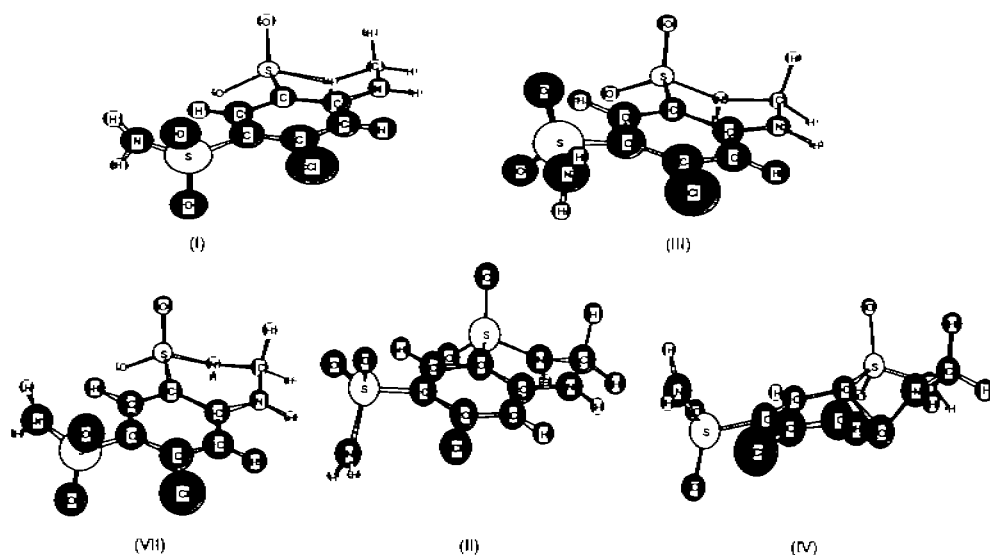


Fig. 6. Optimized geometries of the three conformers (VII, II and IV) and the corresponding transition states (I and III).

out the transition state III yield temporal changes in the plane angle C6–S12–N15, the lengths of the C5–C6, C6–S12 and S12–N15, which are near to the amine group. However, conformer VII is more energetic than II and IV and has a dihedral angle C3–N9–C22–N20 larger than the dihedral angles of these two conformers. The bond distances are slightly different and the plane angle C6–S12–N15 has changed  $1.3^\circ$ . All these results confirm the relationship between the position of the N20 with respect to the plane of the molecule and the strain on the thiodiazidic ring.

It is important to realize that the bond length C3–N9 is shorter than that of the C22–N20 and C22–N9; thus, the C3–N9 bond presents a certain partial double bond character, due to a possible interaction between the  $\pi$ -orbital of C3 and the non bonding pair of N9. Likewise the plane angle C3–N9–C22 is  $122^\circ$ , which is larger than that of the S8–N20–C22.

### 3.4.2. IR frequency calculations

The calculated frequency vibrations for the three most stable conformers are listed in Table 4 while the differences between the theoretical and experimental data are presented in Table 5.

The  $3350.96\text{ cm}^{-1}$  band is associated to a stretching N–H mode in the amine group; however, the result obtained from the calculations show two frequencies at  $3476.43$  and  $3366.34\text{ cm}^{-1}$ , corresponding to antisymmetric and symmetric stretching mode. The first band near to  $3500\text{ cm}^{-1}$ , would indicate the free amine group stretching mode. The difference between the experimental data could be due to the shift of the band to low frequency by the hydrogen bonds formed between an amine group and a sulphonic group. The possibility of two molecules interacting throughout these

groups to form intermolecular hydrogen bonds was explored theoretically and the results were positive as we will describe later. Therefore, the frequency band at  $3476.43\text{ cm}^{-1}$  was related to band at  $3350.96\text{ cm}^{-1}$ . For this frequency, the differences between conformers II and VII with respect to conformer IV (the most stable), is  $-1.1$  and  $+1.1\text{ cm}^{-1}$ , respectively. Likewise, the respective force constants and the bond length have also non-variation or very little variation (Table 5).

Bands 2 and 3 at  $2361.44$  and  $2361.44\text{ cm}^{-1}$ , respectively, were assigned to symmetric and antisymmetric stretching mode of the  $\text{CH}_2$  group which belongs to the thiodiazidic ring. The great difference between the theoretical and experimental data ( $648.84$  and  $613.62\text{ cm}^{-1}$ , respectively), can be explained if we consider a weakness of the C–H bond in this group. Due to the effect of the hydrogen bond formed with other closer molecules; the bond distances C–H in the free molecule are  $1.138$  and  $1.131\text{ \AA}$  for C22–H24 and C22–H23, respectively, while these distances for the dimer are

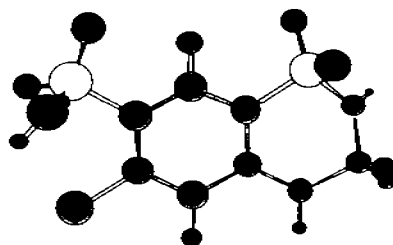


Fig. 7. On top view of the most stable conformer for HCTZ.

Table 2  
Total energies, stabilization and relative energies of the geometries obtained

$D_{\text{HSCC}}$ (E-structure)	E/h	$E_{\text{stabilization}}^a/\text{kcal mol}^{-1}$	$E_{\text{relative}}/\text{kcal mol}^{-1}$
0.7066 = 1° (I)	-1993.113459 (TS)	-2412.859	11.932
119.90 = 120° (II)	-1993.132337 (min)	-2424.702	0.089
179.68 = 180° (III)	-1993.121995 (TS)	-2418.214	6.577
240.17 = 240° (IV)	-1993.132476 (min)	-2424.791	0
280.16 = 280° (V)	-1993.077196 (min)	-2390.103	34.688
304.25 = 300° (VI)	-1992.992704 (TS)	-2337.083	87.708
359.38 = 359° (VII)	-1993.129853 (min)	-2423.146	1.645

<sup>a</sup> The stabilization energy is computed by  $E(\text{opt. structure}) - \sum E_i(\text{atom } i)$ .

Table 3  
Some geometrical parameters

$D_{\text{HSCC}} \rightarrow$	1°	120°	180°	240°	359°
Dihedral angles					
C3-N9-C22-N20	-49.02	-45.10	-44.37	-44.14	-45.51
Plane angles					
S8-N20-C22	120.1	112.1	112.0	112.0	112.0
C3-N9-C22	118.3	122.1	122.2	122.3	121.9
O6-S12-N15	101.9	103.2	111.2	103.2	101.9
Bond lengths (Å)					
S8-N20	1.7076	1.7014	1.7003	1.7012	1.7009
N20-C22	1.4769	1.4539	1.4539	1.4539	1.4549
C22-N9	1.4663	1.4627	1.4633	1.4629	1.4622
N9-C3	1.3871	1.3760	1.3763	1.3754	1.3769
C3-C2	1.4057	1.4161	1.4172	1.4163	1.4148
C2-S8	1.7774	1.7895	1.7912	1.7886	1.7879
C5-C6	1.4075	1.4067	1.4027	1.4068	1.4095
C6-S12	1.8054	1.7975	1.8241	1.7974	1.8027
S12-N15	1.6907	1.6919	1.6640	1.6909	1.6922

1.096 and 1.093 Å. The differences between the dimer and the free molecule are about 0.042 and 0.038 Å band, respectively, which are greater than the corresponding differences of the N-H bond (0.035 Å). The conformers II and IV have small frequency differences of 1.3 and 2.5  $\text{cm}^{-1}$  with respect to the conformer IV.

At the 1604.35  $\text{cm}^{-1}$  band, we have found a very stable band, because the frequency difference between the conformer IV and the other conformers II and VII is only 0.29  $\text{cm}^{-1}$ . This band is due basically to the C-C stretching mode from the aromatic ring; however, as the calculation showed, other two

possible vibrations associated to the C-H bending and N-H bending modes can be present. This band is not very sensitive to the hydrogen bond interaction as Table 4 shows.

The band at 1252.67  $\text{cm}^{-1}$  has been assigned to the stretching mode of the -SO<sub>2</sub> group. The significant difference between theory and the experimental data (about 50  $\text{cm}^{-1}$ ), is also explained obviously, by the hydrogen bond; the differences between the vibration frequencies of conformer II and VII with respect to IV are 0.52 and 4.38  $\text{cm}^{-1}$ , respectively.

Finally, the band at 742.01  $\text{cm}^{-1}$  is assigned to the bending mode vibration involving the NH and the NH<sub>2</sub> groups. This

Table 4  
Experimental and calculated IR vibration frequencies in  $\text{cm}^{-1}$

	$D_{\text{HSCC}} = 1^\circ$ (intensity)	<i>k</i>	$D_{\text{HSCC}} = 120^\circ$ (intensity)	<i>k</i>	$D_{\text{HSCC}} = 240^\circ$ (intensity)	<i>k</i>	Assignments	$\nu$ (experimental)
1a	3474.38(47.96)	8.46	3475.14 (38.9)	8.46	3476.43 (39.4)	8.47	$\nu(\text{NH}_2)$	3350.96
1b	3367.44 (60.36)	7.57	3365.22(49.5)	7.55	3366.34 (51.3)	7.56	$\nu^{\text{as}}(\text{NH}_2)$	-
	3471.59 (36.9), 3368.12 (19.98)	8.28 7.77	3472.86(37.2), 3369.33 (21.4)	8.28 7.78	3474.16 (37.8), 3368.97 (21.2)	8.29 7.78	$\nu(\text{NH})$ ring N9-H25, N20-H21	-
2	3010.77 (14.9)	6.38	3010.05 (14.8)	6.38	3010.28 (14.5)	6.38	$\nu(\text{CH}_2)$ ring C22-H23-H24	2361.44
3	2951.41 (35.9)	7.77	2952.04 (35.6)	5.91	2953.10 (36.1)	5.91	C22-H23-H24	2339.48
4	1583.77(293.5)	9.59	1583.77 (312.0)	9.60	1584.06 (317.2)	9.58	$\nu(\text{C}=\text{C})$	1604.35
5	1298.76 (253.8)	10.74	1302.25 (122.2)	5.94	1302.70 (217.6)	5.90	$\nu(\text{SO}_2)$	1252.67
6	831.44 (94.94)	1.07	836.35 (96.8)	1.13	835.82 (97.7)	1.15	$\delta(\text{CH}_2), \delta(\text{CH}) \& (\text{NH}_2), \delta(\text{NH})$	-
	722.89 (122.8)	1.14	720.80 (96.7)	1.10	721.21 (99.8)	1.09	$\delta(\text{NH}_2), \delta(\text{NH})$	742.01

The calculated data have been scaled to 0.9613 factor and corresponds to the most stable conformers, from this data the force constants are also presented).

Table 5  
IR-vibration frequencies differences ( $\text{cm}^{-1}$ ) between theoretical and experimental values

Band	$D_{\text{NSCC}} = -1^\circ \Delta\nu$	$D_{\text{NSCC}} = 120^\circ \Delta\nu$	$D_{\text{NSCC}} = 240^\circ \Delta\nu$	Assignment	$\nu$ (experimental)
1	123.42	124.18	125.47	$\nu(\text{NH}_2)$	3350.96
2	649.33	648.61	648.84	$\nu(\text{CH}_2)$ ring C22–H23–H24	2361.44
3	611.93	612.56	613.62	$\nu(\text{CH}_2)$ ring C22–H23–H24	2339.48
4	-20.58	-20.58	-20.29	$\nu(\text{C}=\text{C})$	1604.35
5	46.09	49.58	50.03	$\nu(\text{SO}_2)$	1252.67
6	-19.12	-21.21	-20.80	$\Delta(\text{NH}_2), \delta(\text{NH})$	742.01

$$\Delta\nu = \nu_{\text{calc}} - \nu_{\text{exp}}$$

band is not affected by the hydrogen bonds, because the differences between theory and experimental data is about  $20 \text{ cm}^{-1}$ ; for the conformer II and VII the differences are lesser than  $1.7 \text{ cm}^{-1}$  respect the conformer most stable.

The small differences found for all the IR-frequencies in the three conformers, confirm the absence of polymorphic forms.

#### 3.4.3. Thermodynamic parameters

Table 6 shows the thermodynamic parameters relative to the most stable conformer, which shows the smallest value of enthalpy and free energy. The energy differences between conformers II and IV are for the enthalpy and the free energy of only 0.138 and  $0.128 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectively. However, for conformer VII the differences are 2.6 and  $2.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectively. This is an expected result, since conformer VII is the least stable. The entropy values are slightly positive, indicating a favorable structural factor. Conformers II and IV have the same value of entropy which is in accord with the similar geometry and vibration frequency found and discussed above. Conformer VII, being the least stable, shows an entropy factor lower than the other two conformers.

#### 3.4.4. Reactivity

**3.4.4.1. Charges and polarity.** Table 7 presents the Mulliken net charge of some selected atoms from conformers II, IV and VII and the corresponding dipole moments. The later values revealed a similar polarity in the two most stable conformers and, therefore, both forms will have similar interactions with a polar solvent. However, the dipole moment of conformer VII was lower than the other two conformers.

In relation to the net charge Mulliken, what is interesting is the high negative charges of N15, N9 and N20, which gives good possibilities to form intermolecular hydrogen bonds. Second, the distribution of the charge in the aromatic ring, leaves position C3 highly deactivated. Third, the regularity of

Table 6  
Thermodynamics parameters relative to the most stable conformation

$D_{\text{NSCC}}$	H/kJ mol <sup>-1</sup> ( $\times 10^{-3}$ )	G/kJ mol <sup>-1</sup> ( $\times 10^{-3}$ )	S/J K <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup>
0.7066 = 1° (I)	17.724	18.577	-0.0029
119.90 = 120° (II)	0.138	0.128	0.0000
179.68 = 180° (III)	9.597	12.144	-0.0086
240.17 = 240° (IV)	0.000	0.000	0.0000
359.38 = 359° (VII)	2.604	2.403	0.0007

this fact, as the negative charge of the nitrogen atoms increases, the positive charge of the hydrogen bonded associated with them increased as well.

**3.4.4.2. Energy indexes.** In Table 7 some energy indexes are listed. Based in the Koopmann theorem, the  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  and  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  have been taken as the ionization potential and electron affinity, respectively. Conformers II and IV have similar values, the differences are very small for the IP (0.0085 eV) and slightly large for the EA (0.1069 eV). The gap HOMO–LUMO are also very similar because the difference is only 0.0065 eV. We can conclude that the reactivity of these two conformers should be alike. Conformer VII has an ionization potential and electron affinity slightly larger and consequently the basic character should be slightly smaller and the hydrogen acidity is slightly larger for the conformers II and IV.

#### 3.4.5. Study of the hydrogen bond formation between two HCTZ molecules

In order to test the possible interaction between two HCTZ molecules throughout hydrogen bonds, two molecules of HCTZ were optimized; the hydrogen bonds could yield between some hydrogen atoms of the amine group and the oxygen atoms belonging to the sulphonic groups. The results are seen in Table 8 and the dimmer optimized geometry is displayed in Fig. 8.

Table 7  
Mulliken net charge (Q) and dipole moment ( $\mu$ )

$D_{\text{NSCC}}$	120°	240°	359°
Q (C1)	-0.1886	-0.1889	-0.1884
Q (C2)	-0.1890	-0.1995	-0.1967
Q (C3)	0.3894	0.3915	0.3892
Q (C4)	-0.1739	-0.1740	-0.1750
Q (C5)	-0.0786	-0.0785	-0.0929
Q (C6)	-0.1447	-0.1447	-0.1402
Q (Cl 1)	0.0321	0.0321	0.0536
Q (S12)	1.1898	1.1894	1.1810
Q (N15)	-0.8214	-0.8209	-0.8362
Q (H16)	0.3630	0.3631	0.3661
Q (H17)	0.3628	0.3631	0.3661
Q (S8)	1.2114	1.2110	1.2073
Q (N20)	-0.6390	-0.6395	-0.6388
Q (H21)	0.3529	0.3548	0.3546
Q (C22)	-0.0550	-0.0537	-0.0555
Q (N9)	-0.6720	-0.6731	-0.6717
Q (H25)	0.3362	0.3361	0.3364
$\mu/D$	8.33	7.58	5.14

Table 8

Energy indexes; HOMO energies as ionization potential (IP), and LUMO energies as electron affinity (EA), HOMO–LUMO gap ( $\Delta E$ )

$D_{NSCC} \rightarrow$	120°	$\Delta E_{relative}$	240°	359°	$\Delta E_{relative}$
IP = $-E(HOMO)eV$	6.6859	0.0085	6.6774	6.7414	0.0638
AE = $-E(LUMO)eV$	1.5429	0.1069	1.5410	1.6498	0.1088
$\Delta E(HOMO-LUMO)eV$	5.1430	–	5.1364	5.0916	–

The energy data presented in Table 8 confirms that the dimer's HCTZ is more stable than the free molecule and the optimized geometry in Fig. 8 allows us to conclude that both two molecules are interacting with three hydrogen bonds with the oxygen atoms of the sulphonic groups, as pointed out. This interaction has distorted the dihedral angle ( $D_{NSCC}$ ) between C1–C6–S12–N15 about  $\pm 5$  degrees with respect to the value corresponding to the most stable conformer (Table 9).

The geometry parameters, related to the three hydrogen bonds show that the bond distances N–H are larger than the only one amine free hydrogen in the dimer structure and the amine hydrogen atoms from the free molecule. There is one hydrogen bond with the smallest distance (1.995 Å) and the largest positive hydrogen charge (0.4105) and negative oxygen charge ( $-0.5699$ ). In all cases the positive charge of hydrogen atoms and the negative charge of oxygen atoms engaged in the hydrogen bonds are larger than the corresponding atoms in the free molecules. Finally, the IR frequency values for the O–H bond are the last evidence that there is a high probability that the dimer form is present in the studied compound. This result would confirm the low values for the stretching mode frequency from the  $-NH_2$  group obtained experimentally ( $3350.96 \text{ cm}^{-1}$ ), which as it is known, corresponds to an  $-NH_2$  group involving a hydrogen bond.

#### 4. Conclusions

The dimer structures obtained from DFT calculations show in general that there is a good agreement with respect to IR spectra data. For the two most stable conformers (II and IV), the structural parameters, IR vibration frequencies, thermodynamic parameters and the reactivity indexes are nearly the

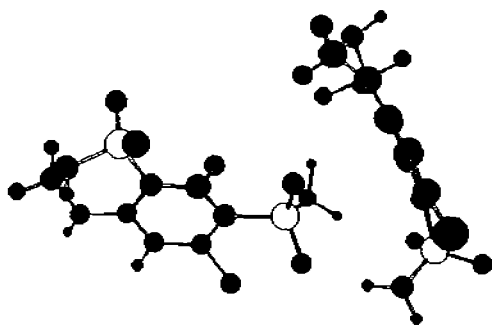


Fig. 8. Geometry of the HCTZ dimer.

Table 9

bond distance (Å), bond angle (degrees), charges and IR frequency ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the intermolecular hydrogen bond

$D_{NSCC}$	Free HCTZ		Dimer HCTZ	Distortion	
	R (N–H)	R (H–O)	<NHO	q (H)	q (O)av
Free	0.989	–	–	0.3631	$-0.5140$
HCTD					
Dimer HCTD					
H-bond (H16)	1.025	2.058	167.5	0.4061	$-0.5425$
H-bond (H17)	1.023	2.364	156.3	0.3892	$-0.5523$
H-bond (H28)	1.025	1.995	163.6	0.4105	$-0.5699$
H free (H27)	1.017	–	–	0.3617	–

same. The dipole moments are also very similar, which is a sign of similar polarities and similar interactions with polar solvents. The theoretical and experimental results affirm, that hydrochlorotiazide does not present the phenomena of polymorphism and this is a molecule with great chemical stability.

#### Acknowledgements

The authors thank Supercomputing Center of Universidad Nacional Autónoma de México (DGSCA-UNAM) for the computational resources on SGI Origin 2000 and gratefully, the financial support of PAPIIT Project N°. INN215505, received from DGAPA, UNAM.

#### References

- [1] C. Dollery, *Therapeutic Drugs*, Churchill Livingstone, pp H52–H57 (The drug and its tablets are official in the USP26).
- [2] J.N. Latosińska, *Int. J. Quantum Chem.* 91 (2003) 339.
- [3] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648; C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [4] M.W. Hill, K.B. Wiberg, H. Castrojón, W.F. Bailey, J. Ochterski, J.M. Seminario (Eds.), *Recent Developments and Applications of Modern Density Functional Theory*, Elsevier, 1996.
- [5] G.A. Petersson, A. Bennett, T.G. Tensfeldt, M.A. Al-Laham, W.A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.* 89 (1988) 2193; G.A. Petersson, M.A. Al-Laham, *J. Chem. Phys.* 94 (1991) 6081.
- [6] D. Glossmann, A. Marquez Lucero, *Int. J. Quantum Chem.* 81 (2001) 105.
- [7] J.B. Foresman, *Frish Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, second ed., Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1996.
- [8] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, P. Salvador, J. J. Dambornberg, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople *GAUSSIAN 98*, Revision A.11.