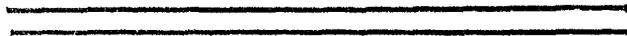


1984

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**"EFECTO DEL DISOLVENTE EN LA ENERGIA
CONFORMACIONAL DE NEUROTRANSMISORES"**

T E S I S

Que para obtener el Título de
INGENIERO QUIMICO
P r e s e n t a

PEDRO CONTRERAS CASILLAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
III. METODO DE CALCULO	26
IV. RESULTADOS Y DISCUSION	40
V. CONCLUSIONES	87
VI. BIBLIOGRAFIA	91

I N T R O D U C C I O N

En las dos últimas décadas, el estudio tanto experimental como teórico de los fenómenos biológicos a nivel molecular ha sido abordado por un gran número de científicos. Desde el punto de vista teórico, el concurso de la mecánica cuántica ha sido de primordial importancia en este aspecto ya que el uso de los métodos mecánicos cuánticos ha contribuido gradualmente para descubrir y explicar las propiedades que manifiestan las moléculas en un sistema biológico.

Inicialmente los estudios cuánticos fueron enfocados a la determinación de las estructuras electrónicas de las moléculas y posteriormente al análisis conformacional de las mismas. Sin embargo, la mayor parte de los estudios se realizaron bajo la aproximación del espacio libre, es decir, no se consideró la influencia del medio en el que las moléculas se encuentran inmersas "In vivo".

El objetivo fundamental de este trabajo es el de presentar un método mecánico-cuántico, que incluye la in-

fluencia del disolvente en la energía total de la molécula. Con este programa de cálculo que hemos denominado SOLVDPCI-LO se estudiaron 5 moléculas que están involucradas en el proceso de la transmisión de impulsos nerviosos que son: - acetilcolina, muscarina, metilfurfretonio, nicotina y el ión - nicotínio.

Además de efectuar el análisis conformacional y la determinación de la estructura electrónica de las moléculas precitadas, se estudió el efecto del disolvente en su estabilidad.

A N T E C E D E N T E S

Generalmente en estudios mecánico cuánticos se considera a las moléculas como entidades aisladas e independientes. No obstante, las geometrías obtenidas por cálculo son congruentes con las estructuras de los sólidos cristalinos determinadas por difracción de rayos X o por espectroscopía de microondas.

Sin embargo, existen sistemas en los que la geometría que exhiben en fase sólida o gaseosa difiere, significativamente, de la que presentan en solución.

En la última década se han dedicado grandes esfuerzos para establecer un método teórico que explique la estabilidad conformacional de las moléculas en solución y que tome en cuenta los efectos del medio circundante (disolvente).

Por los efectos diferenciales de solvatación en las propiedades físicas se deduce que el efecto del disolvente puede tratarse utilizando métodos aproximados, ya que los resultados cualitativos o semicuantitativos son suficientes para una descripción teórica útil del sistema.

Así, Daudel, Chalvet y Peradejordi⁽¹⁾ estimaron los efectos de solvatación usando un modelo electrostático debido a Born⁽²⁾. Scheraga et al⁽³⁾ estudiaron el efecto del agua en la estabilidad conformacional de biomoléculas.

El primer intento para considerar el efecto del disolvente fué el de rodear un molécula aislada de soluto -- de un número discreto de moléculas de disolvente y estimar la energía total del sistema. Para moléculas grandes esta aproximación no es exacta ya que la distribución de las -- moléculas de disolvente en torno a la molécula de soluto -- es completamente al azar.

Beveridge, Radna y Guth⁽⁴⁾ incluyeron una molécula de agua en el estudio conformacional de la Colina obteniendo un pequeño efecto en la estabilidad conformacional. -- Pullman y Port⁽⁵⁾ efectuaron calculos ab-initio de moléculas de interés biológico, suponiendo sitios específicos de solvatación. Ellos calcularon una representación eléctrica multipolar del soluto y de las moléculas del disolvente ob

teniendo la energía electrostática como una función de la posición de las moléculas del soluto.

Huron y Claverie ⁽⁶⁾ estudiaron algunas propiedades termodinámicas de líquidos aproximando el efecto del disolvente mediante el cálculo de la energía de interacción de una molécula de soluto con el medio circundante. Sinoglu ⁽⁷⁾ usó esta aproximación en su teoría del efecto del disolvente dividiendo la energía de solvatación en tres contribuciones: interacción electrostática soluto-disolvente, interacción de dispersión soluto-disolvente y energía requerida para la formación de la cavidad que ocupará la molécula del soluto. En esta teoría es posible calcular cada uno de los términos a partir de las propiedades fisicoquímicas del disolvente y de las propiedades específicas del soluto. Las propiedades del soluto involucradas en el cálculo son: momento dipolar molecular, volumen molecular y energía de ionización.

Beveridge, Kelly y Radna ⁽⁸⁾ hicieron una aproximación del efecto del disolvente combinando los métodos mecánico cuánticos con la teoría del efecto del disolvente. Usaron una función de onda molecular calculada para una configuración dada y de ésta, estimaron: la energía conformacional del soluto en la aproximación de espacio libre, el valor para el dipolo del soluto y otros parámetros requeri

dos para calcular los términos electrostáticos y de Van-der Waals que contribuyen a la energía de solvatación. El volumen del soluto fué determinado a partir de un conjunto de coordenadas cartesianas usadas como datos en el cálculo de la función de onda. El cálculo de la función de onda -- usando las coordenadas internas permite determinar todas -- las variables requeridas como función de la conformación -- y la energía diferencial de solvatación.

Los autores precitados aproximan la energía total -- de una molécula bajo la influencia del disolvente como:

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{Soluta}} + E_{\text{Solvatación}} \quad (2-1)$$

donde:

E_{Soluta} es la energía de la molécula de soluto en -- la aproximación del espacio libre.

$E_{\text{Solvatación}}$ es la energía de la interacción soluto-di -- solvente.

Consideran tres contribuciones a la energía de sol- -- vatación:

$$E_{\text{Solvatación}} = E_s + E_{\text{dis}} + E_{\text{cav}} \quad (2-2)$$

donde:

E_s es la energía de unión electrostática soluto-di -- solvente, proveniente de la interacción de los

momentos eléctricos permanente e inducido del-soluto con el disolvente.

E_{dis} es la energía de interacción debida a las fuer-zas de dispersión.

E_{cav} es la energía requerida para la formación de -la cavidad en la que se acomoda la molécula de disolvente.

La energía del soluto, E_{soluto} , es la energía confor-macional de la molécula de soluto aislada calculada con la aproximación de la teoría de campo autoconsistente (SCF) pa- ra un sistema de capa cerrada de $2n$ electrones de valencia. La función de onda se considera como un determinante de --Slater compuesto por orbitales moleculares de spin. Estos- últimos son combinaciones lineales de orbitales atómicos -centrados en cada uno de los atomos de la molécula.

Claverie et al⁽⁹⁾ propusieron para el estudio de -- las propiedades moleculares en líquidos tres modelos: mode- lo discreto, modelo continuo y modelo combinado discreto-- continuo.

1) Modelo discreto

En este modelo las moléculas del disolvente alre- dedor del soluto son consideradas como entidades individuales; representación microscópica del di

solvente. En este modelo, para fines de cálculo, sólo se toman en cuenta las moléculas del disolvente que están cerca del soluto y la energía total de interacción de un sistema complejo es calculada usando la siguiente expresión:

$$E = \sum_{i=1}^{N+1} \sum_{\substack{j=2 \\ i < j}}^{N+1} (E_{ij}^{elec} + E_{ij}^D + E_{ij}^R) + \sum_{j=1}^{N+1} E_j^P \quad (2-3)$$

donde $i=1$ corresponde a la molécula A, $i(\text{ó } j) > 2$ corresponde a las moléculas B.

De la ecuación (2-3) vemos que la energía total está dada por la suma de cuatro contribuciones: electrostática, de dispersión, repulsión y polarización. Las fórmulas detalladas se encuentran en las referencias 10_{a,b}.

Con el fin de calcular la energía total de interacción (E) de un sistema, constituido por una molécula de soluto y N moléculas de disolvente, es necesario:

- a) Escoger algún valor de N.
- b) Escoger algunas posiciones para las moléculas.

Estos dos puntos están descritos en las referen-

cia 25 y 26. De hecho se calcula una energía de solvatación dada por la siguiente ecuación:

$$E_{\text{solv}} = E_{\text{disolvente sólo}} - E_{\text{disolvente + soluto}} \quad (2-4)$$

para resolver la ecuación anterior se deben efectuar dos tipos de cálculos: un cálculo de la energía mínima del sistema (soluto + N moléculas del disolvente) y un cálculo de la energía mínima del sistema constituido únicamente por las N-moléculas del disolvente. De esta manera se toma en cuenta la reorganización del disolvente en presencia de la molécula de soluto.

Con este método se puede intentar evaluar la energía necesaria para generar una cavidad de la siguiente manera:

$$E = E_{\text{solvente solo}} - E_{\text{(solvente que rodea una cavidad vacía del tamaño del soluto)}} \quad (2-5)$$

Este método puede dar resultados satisfactorios pero el tiempo de cálculo puede volverse muy largo debido a los procesos de minimización involucrados.

2) Modelo Continuo

En este caso el disolvente se toma como un medio continuo en el que las moléculas de disolvente rodean al soluto. Las moléculas no tienen una representación discreta sino que forman un medio dieléctrico continuo y polarizable, caracterizado por sus propiedades macroscópicas.

En este modelo para el cálculo de las energías de dispersión y de repulsión se reemplazan las sumas discretas por integrales. En cuanto a la energía electrostática el disolvente se representa por un medio continuo homogéneo e infinito -- caracterizado por su constante dieléctrica ϵ . -- El soluto se representa por una cavidad vacía -- dentro de la cual se coloca una distribución de carga electrostática. El dieléctrico que presenta el disolvente se polariza por esta distribución de carga y genera un "campo de reacción" -- que interactúa con la distribución de carga. El problema consiste entonces en calcular el trabajo reversible del proceso de carga de la molécula de soluto (Por ejemplo, variando constantemente la distribución de carga desde cero hasta su valor físico final), en presencia de su campo de

reacción, obteniendo así la variación ΔA de la energía libre de Helmholtz correspondiente a ese proceso.

Por supuesto, la forma de la cavidad y la distribución de carga deben corresponder tan cerca como sea posible a la forma característica de la molécula de soluto.

Claverie et al⁽⁹⁾ emplean el proceso de Güntelberg Müller con el soluto como núcleo "duro" para tratar los problemas soluto-disolvente. Este proceso involucra dos etapas:

- A) Creación en el disolvente de una cavidad capaz de acomodar la molécula de soluto.
- B) Introducción de una molécula de soluto que interactúa con el disolvente en la cavidad. Para ésto se debe determinar:
 - a) El cambio de energía interna ΔE asociado con la inclusión de la parte no polar de la energía intermolecular, dispersión y repulsión.
 - b) El cambio de energía interna ΔE asociado con la inclusión de la parte polar de la energía intermolecular, electrostática. Esta

energía puede ser dividida en dos partes: la energía soluto-disolvente y la variación de la energía del disolvente en sí misma provocada por la reorganización del disolvente que acompaña la distribución de las cargas de la molécula de soluto. El primer término (estabilización) es negativo, mientras que el segundo (desestabilización) es negativo pero pequeño comparado con el valor absoluto del primero.

Así pues, aunque el modelo continuo es una representación muy simplificada del medio que circunda una molécula (disolvente); sus contribuciones tienen un claro significado físico y la metodología puede adaptarse con un mínimo de parámetros.

3) Modelo combinado Discreto-Continuo

Cuando la molécula de soluto es iónica existen sitios específicos de solvatación, esto es: algunas regiones de la molécula de soluto atraen con mayor fuerza las moléculas de disolvente. El modelo continuo solo no puede representar, por su estructura, estas interacciones muy específicas. Pero, se puede usar un "modelo combinado" que --

cubra las siguientes dos etapas:

- a) Investigar los sitios específicos de solvatación usando el modelo discreto. En este caso el modelo discreto debe usarse con un número pequeño (N) de moléculas de disolvente.
- b) Estudiar supermoléculas (soluto con las pocas moléculas de disolvente estudiadas previamente) por el método continuo.

Así el cálculo de la energía media de la primera capa de solvatación, por el modelo discreto, se complementa con el cálculo de la energía de interacción entre el continuo y la primera capa de solvatación.

En el modelo continuo el estado inicial es el sistema: disolvente rodeando una cavidad vacía del tamaño de la supermolécula (soluto + "algunas" moléculas de disolvente). Se debe también calcular la energía libre y la energía interna para la formación de la cavidad.

El proceso termodinámico correspondiente a la solvatación en el modelo discreto-continuo es el siguiente (Figura 2-1):

Estado 1: Soluto + disolvente separados (N_d -

moléculas de disolvente que representan la capa discreta de solvatación).

Estado 2: Soluto + Nd moléculas de disolvente + disolvente con una cavidad correspondiente a las Nd moléculas. Aquí se calcula el cambio de energía correspondiente ($-\Delta E$) con respecto al estado anterior que corresponde a la interacción entre las Nd moléculas de disolvente y el disolvente que las rodea. Las Nd moléculas de disolvente juegan el papel de soluto.

Estado 3: Soluto + Nd moléculas de disolvente + disolvente en el que se ha suprimido la cavidad. El cambio de $-\Delta E$ es de la energía para la formación de la cavidad correspondiente a las Nd moléculas.

Estado 4: Disolvente sin cavidad + soluto solvatado con Nd moléculas, esto es: - el soluto está solvatado por una capa discreta de solvatación constituida por Nd moléculas del disolvente.

Estado 5: Solute solvatado con N_d moléculas de disolvente + disolvente con una cavidad del tamaño y la forma del soluto con N_d moléculas de disolvente. El cambio de ΔE es la energía de la formación de la cavidad correspondiente al soluto solvatado con N_d moléculas del disolvente.

Estado 6: Solute con N_d moléculas de disolvente rodeado por el disolvente. El cambio de ΔE corresponde a la interacción entre el soluto solvatado y el disolvente. El complejo: soluto + N_d moléculas del disolvente juega el papel de una gran molécula de soluto. Por tanto el cambio total de energía asociado con la solvatación es la suma de los cinco cambios de energía. A excepción del paso 3-4, que es calculado con el modelo discreto, los demás se evalúan con el modelo continuo.

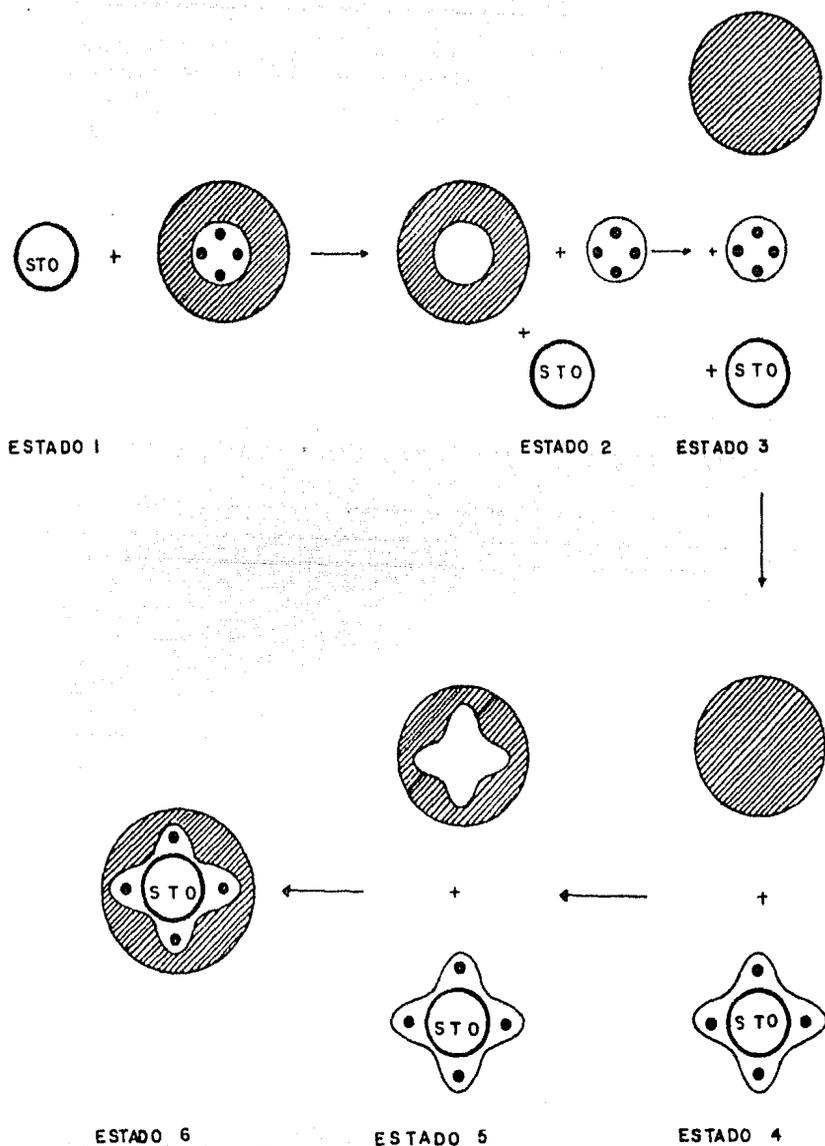


FIGURA 2.1. Estados que describen el proceso de solvatación en el modelo combinado discreto-continuo (STO representa al soluto)

MEDICION DE LA CONSTANTE DIELECTRICA

La constante dieléctrica de un material se define como el cociente de la intensidad del campo eléctrico en el vacío a la intensidad del campo eléctrico en el material bajo prueba, cuando ambos tienen la misma distribución de carga⁽³⁸⁾. Un conductor eléctrico cargado con una cantidad q de electricidad a un potencial V se dice que tiene una capacitancia $C = q/V$. Las unidades de C son Faradios si q está en Coulombs y V en Volts. Si tenemos un condensador eléctrico simple, consistente de dos placas paralelas con un material cualquiera entre ellas, y llamamos C_0 a la capacitancia del condensador cuando existe vacío entre las placas y $C = \epsilon C_0$ a la capacitancia del condensador cuando existe entre las placas el material bajo prueba; entonces podremos calcular la constante dieléctrica ϵ del material como:

$$\epsilon = \frac{C}{C_0} \quad (2.6)$$

De la ecuación (2.6) podemos redefinir la constante dieléctrica y decir: Es el cociente de la capacitancia C de una configuración dada de electrodos, con el material bajo estudio como dieléctrico, a la capacitancia C_0 de la misma configuración de electrodos con el vacío como dieléctrico^(39a). Evidentemente la constante dieléctrica así definida es adimensional.

La elección del método a emplear para medir la constante dieléctrica depende principalmente de:

- 1.- La frecuencia requerida
- 2.- El estado de agregación del material
- 3.- Cantidad del material disponible y en el caso de los sólidos si es posible obtenerlo en una forma determinada
- 4.- Condiciones de trabajo; si se va a trabajar a presiones distintas de la atmosférica, o en un intervalo de temperaturas difícil, etc., etc.

La ecuación (2.6) es válida a frecuencias en el intervalo de 60 a 10^8 Hz. En este intervalo los dos principales métodos para medir la capacitancia de un condensador y por lo tanto la constante dieléctrica de la substancia con que se llena el condensador son:

- a) El método del puente de capacitancias
- b) El método que consiste en ir ajustando la capacitancia del circuito hasta que la corriente alterna que fluye por el circuito tenga determinadas características o adquiera una frecuencia determinada (Método de Resonancia)

En el método del puente se aplica el principio del puente de Wheastone extendido en este caso a impedancias complejas en los brazos. La muestra se coloca en uno de los brazos y en el otro brazo existe un condensador variable.

Las mediciones de la constante dieléctrica de un material se hacen balanceando el puente con la muestra y sin la muestra⁽⁴⁰⁾. Este método es capaz de dar suficiente exactitud en soluciones ordinarias de líquidos, en sólidos y algunas veces se emplea en gases. El intervalo que cubre este método va desde 1 Hz hasta unos pocos Mhz. Para mediciones en líquidos se acostumbra tomar C_0 de la ecuación (2.6) como la capacitancia del condensador lleno con aire, ya que ϵ del aire a 0°C y 760 mm de Hg es solamente 1.00058⁽⁴¹⁾. El STANDARD ASTM D-924 es usado en la medición de constante dieléctrica de líquidos.

En los métodos de resonancia, que se usan en el intervalo de frecuencia desde 50 KHz hasta algunos cientos de MHz^(39a), la celda que contiene el material dieléctrico se conecta en paralelo con un solenoide y el circuito se lleva a resonancia. La frecuencia de resonancia determina la constante dieléctrica. Hortshorn y Ward^(42,43) desarrollaron un aparato para hacer mediciones por el método de resonancia en sólidos y líquidos. Para mediciones en algunos sólidos es aplicable el STANDARD ASTM D-150^(39a).

Para soluciones muy diluidas, menores de 0.01 fracción mol, y para gases el método "Heterodyne Beat" es el más exacto. el método consiste en dos osciladores separados uno de los cuales se mantiene a frecuencia constante y el otro es ajustado variando su capacitancia para dar una frecu

encia diferente a la del oscilador fijo por una cantidad -- constante o por cero. Cuando el oscilador variable es ajustado de manera que su frecuencia es muy cercana o idéntica a la del oscilador fijo los golpes audibles desaparecen. Esto es suficiente para la determinación de la constante dieléctrica⁽⁴¹⁾. Chien⁽⁴⁴⁾ diseñó un circuito muy estable desde el punto de vista de los osciladores cuyo equivalente transitizado se usa en algunos laboratorios.

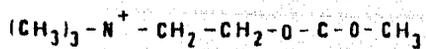
A frecuencias mayores a 10^8 Hz se deben controlar - las pérdidas por radiación que se presentan, en forma general esto se hace disminuyendo la longitud de un solenoide en el circuito resonante hasta que a muy altas frecuencias se reduce a un dimple alambre que conecta las dos placas del condensador, la técnica para medir constante dieléctrica de líquidos polares a alta frecuencia ha sido presentada con detalle por Ginzton⁽⁴⁵⁾.

A bajas frecuencias los circuitos de los puentes convencionales se hacen difíciles de operar porque se presentan estados transitorios, inducidos en el balanceo del puente, - que llegan a ser de varias decenas de ciclos del voltaje aplicado. En este caso la técnica se cambia de manera que lo que se mide son estos estados transitorios⁽⁴⁰⁾. Si tenemos un condensador con una carga $q = \epsilon_0 C_0 V_0 / 4\pi$ unidades de carga y q puede medirse con un galvanómetro, entonces podemos calcular la constante dieléctrica del material^(46,47). Davidson et al⁽⁴⁸⁾ han desarrollado un método para hacer mediciones de ϵ a frecuencias menores de 60 Hz.

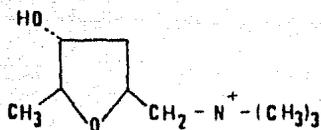
El objeto de este trabajo es presentar un modelo mecánico cuántico que tome en cuenta el efecto del disolvente en la estructura de las moléculas de soluto. El método de cálculo se explica en el capítulo III.

Se eligieron para su estudio cinco moléculas: Acetilcolina, Muscarina, Metilfurfetronio, Nicotina y el ion nicotínico (Fig.2-2). La elección obedece a que todas están relacionadas con la transmisión colinérgica neural. Es decir, participan en la transmisión de los impulsos nerviosos. Así, la acetilcolina es el principal efector intercélular de origen natural en los sistemas nerviosos de transmisión y por lo tanto es indispensable conocer detalladamente su estructura y cómo se ve afectada ésta por efecto del disolvente en el que se encuentra. Las moléculas fueron estudiadas simulando el medio en el que se encuentran en el cerebro humano.

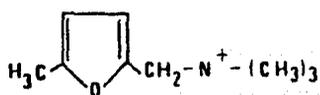
La transmisión del impulso nervioso involucra el paso de impulsos de corriente eléctrica a través de una cadena de células nerviosas (neuronas). Cuando el potencial de membrana llega a valores menores que cierto nivel crítico, aproximadamente 70 mV más negativo dentro que fuera de la membrana, se acciona un mecanismo de Potencial de Acción. Este potencial de acción se presenta en dos etapas separadas: la primera es una despolarización y segunda una repolarización de la membrana. Cuando el Potencial de Acción se difunde sobre las fibras terminales, el proceso de des-



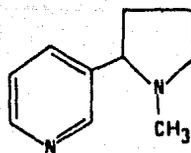
ACETILCOLINA



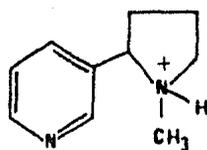
L (+) MUSCARINA



METILFURFURETONIO



NICOTINA



ION NICOTINIO

FIGURA 2.2. Moléculas calculadas con el método SOLVDPCILO

polarización aumenta la permeabilidad de la membrana de la fibra para los iones calcio, permitiendo que éstos se difundan en número moderado hacia el interior de las terminales nerviosas. Allí actúan sobre las vesículas vecinas de la membrana haciendo que se fusionen con la membrana del nervio y vacien su contenido hacia el exterior. Así es como se secreta la sustancia transmisora.

En muchos sistemas de transmisión nerviosa, la transmisión del impulso es medida por la liberación de acetilcolina. Esta induce la despolarización de la membrana postsináptica, haciendo así posible la transmisión del impulso a través de la sinapse.

La acetilcolina se elimina rápidamente de la región sináptica, por acción de la enzima colinesterasa que la rompe por el ión acetato y en la colina. Esta última es transportada de nuevo hacia el interior de la terminal nerviosa, donde se utiliza una vez más para sintetizar acetilcolina nueva⁽¹⁵⁾. Este proceso se repite durante breves períodos con una rapidez de varios cientos de veces por segundo.

Ciertas sustancias neuroquímicamente activas pueden hacer la misma función que la acetilcolina e interactuar con sus receptores mediante la adopción de una geometría

tría y una distribución de cargas similares a las de la acetilcolina. Los receptores colinérgicos han sido tradicionalmente caracterizados con base en la actividad biológica de los análogos conformacionales de la acetilcolina. De acuerdo con esto, los receptores de acetilcolina se dividen en dos grupos: los muscarínicos, en los cuales la acción de la acetilcolina es imitada por la muscarina y bloqueada por atropina, y los nicotínicos, donde la acción de la acetilcolina es imitada por la nicotina e inhibida por curare y hexametonio.

La división entre nervios muscarínicos y nicotínicos no es absoluta, pues existen muchos análogos de acetilcolina que, como ella misma, poseen propiedades tanto nicotínicas como muscarínicas.

Con base en lo anterior se distinguen cuatro clases generales de compuestos:

- a) Agentes de acción predominantemente muscarínica.
- b) Agentes con acción tanto muscarínica como nicotínica.
- c) Agentes de acción predominantemente nicotínica.
- d) Agentes de débil acción muscarínica o nicotínica.

Entre los agentes de acción predominantemente musca

rínica podemos citar: L (+)-muscarina y 2-metil-5dimetilaminometilfurano (metilfurretrenio), que son tan potentes como la acetilcolina, pero con actividad nicotínica baja. Ambos contienen un oxígeno estructuralmente equivalente al oxígeno del grupo ester de la acetilcolina, así como un grupo catiónico (nitrógeno cuaternario). Además la actividad óptima depende de la existencia de un grupo metilo terminal, a una distancia del grupo catiónico equivalente a la longitud de una cadena, extendida, de cinco átomos de carbono; la presencia de un grupo alquílico mayor en dicha posición determina una disminución de la actividad. El metilfurretrenio se distingue por no tener un oxígeno estructuralmente equivalente al oxígeno carbonílico de la acetilcolina. Esta, que se suele tomar como referencia para establecer la actividad de otros agentes, es, por definición, un agonista potente, con acción tanto muscarínica como nicotínica. Sin embargo, mientras que la acetilcolina es uno de los agentes muscarínicos más potentes, existe una serie de agonistas nicotínicos que son considerablemente más potentes; es decir, pudiera ser que la acetilcolina no fuese el prototipo de agente nicotínico y que su alta actividad nicotínica fuese debida a que es liberada en grandes cantidades en la proximidad del receptor. La nicotina y algunos de sus análogos son los agentes nicotínicos más importantes.

METODO DE CALCULO

El método SOLVDPCILO es una modificación del método DPCILO⁽¹¹⁾ en el que se introduce el efecto del disolvente. La hipótesis fundamental del DPCILO es que la energía total -- del sistema puede descomponerse en contribuciones de uno, -- dos y tres "cuerpos" que , en este caso, son enlaces. Esta descomposición permite dividir las contribuciones a la energía en dos grupos: uno de contribuciones fijas y otro de -- contribuciones variables. La suma de las contribuciones del segundo grupo nos dan directamente la energía de conforma--- ción, lo que justifica el nombre de PCILO DIFERENCIAL. Este a su vez tiene como estructura principal la correspondiente al PCILO clásico⁽¹²⁾ (PERTURBATIVE CONFIGURATION INTERAC--- TION USING LOCALIZED ORBITALS).

La contribución del efecto del disolvente sobre la estructura electrónica de la molécula se introdujo al método siguiendo las ideas de Germer⁽¹³⁾.

3.1 DPCILO

En todo estudio teórico se pretende dos cosas:

- a) Hacer una predicción cuantitativa, tan exacta como sea posible, de hechos experimentales.
- b) Proponer una explicación teórica cualitativa de las propiedades conformacionales.

A fin de cumplir con ésto requerimos un método en el cual:

- a) La función de onda total se pueda derivar de una función de onda de orden cero, suponiendo que sus elementos son transferibles.
- b) Podamos identificar las contribuciones de cada grupo transferible en la función de onda final y en la energía.

El método PCILO⁽¹²⁾ responde parcialmente a estas condiciones. Sin embargo, la energía de orden cero no está descompuesta en contribuciones de uno, dos, ..., etc. enlaces. Observamos también que, para un cambio en la conformación todos los términos de la serie de perturbación se modifican (tanto en el numerador como en el denominador). Daudy⁽¹¹⁾ ha introducido algunas modificaciones en el método--

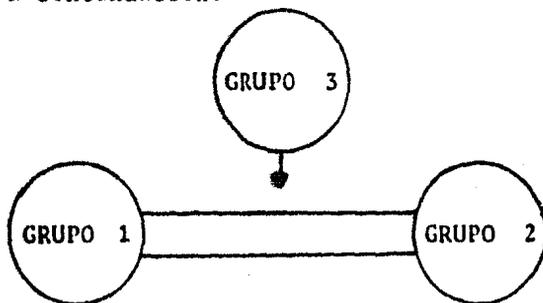
PCILO que definen el método PCILO DIFERENCIAL (DPCILO)

3.1.1 Transferencia de los Orbitales Moleculares de Enlace.

Tenemos tres tipos de modificaciones geométricas--- en una molécula y pueden ser: rotación en torno a un enlace, cambio de ángulo de valencia y variación en la longitud de un enlace.

El conjunto de enlaces se encuentra dividido en tres grupos siguiendo la posición con respecto al lugar de variación.

Los dos primeros grupos están constituidos por los enlaces que se tienen a un lado y otro con respecto al lugar de la variación. El tercer grupo está constituido por los enlaces implicados directamente en la variación. En general el tercer grupo consistirá de un solo enlace, como se muestra a continuación:



¿Cómo se transfieren los orbitales de diferentes -- grupos?; recordemos que construimos los orbitales de enlace por combinación lineal de orbitales atómicos híbridos entre los átomos A y B.

$$i = c_i h_i^A + d_i h_i^B \quad (3.1)$$

Ahora bien, la definición de los orbitales híbridos construidos con el criterio de Del R \acute{e} ⁽¹⁴⁾ es local e implica solamente la distancia entre los átomos enlazados por lo que los orbitales híbridos h_i^A y h_i^B no se modifican si no -- cambia la longitud del enlace; esto es, que los orbitales híbridos empleados para construir los enlaces de los grupos 1 y 2 sólo pueden ser modificados por una rotación o traslación. Para obtener una transferencia perfecta de los orbitales de enlace de los grupos 1 y 2, simplemente se impone la condición de que los coeficientes c_i y d_i en (3.1) sean constantes.

Esta es la primera hipótesis de DPCILO: los coeficientes c_i y d_i son determinados (por ejemplo por optimización) para la primera conformación y ya no lo son para las siguientes.

En el estado actual del método se debe tener prudencia en el uso de esta hipótesis sobre todo en el estudio de moléculas fuertemente polares. La energía de polarización de

¿Cómo se transfieren los orbitales de diferentes -- grupos?; recordemos que construimos los orbitales de enlace por combinación lineal de orbitales atómicos híbridos entre los átomos A y B.

$$i = c_i h_i^A + d_i h_i^B \quad (3.1)$$

Ahora bien, la definición de los orbitales híbridos construidos con el criterio de Del Ré⁽¹⁴⁾ es local e implica solamente la distancia entre los átomos enlazados por lo que los orbitales híbridos h_i^A y h_i^B no se modifican si no -- cambia la longitud del enlace; esto es, que los orbitales híbridos empleados para construir los enlaces de los grupos 1 y 2 sólo pueden ser modificados por una rotación o traslación. Para obtener una transferencia perfecta de los orbitales de enlace de los grupos 1 y 2, simplemente se impone la condición de que los coeficientes c_i y d_i en (3.1) sean constantes.

Esta es la primera hipótesis de DPCILO: los coefi---cientes c_i y d_i son determinados (por ejemplo por optimización) para la primera conformación y ya no lo son para las siguientes.

En el estado actual del método se debe tener prudencia en el uso de esta hipótesis sobre todo en el estudio de moléculas fuertemente polares. La energía de polarización de

segundo orden da un criterio de la validez de la hipótesis de los coeficientes constantes. La hipótesis es válida si dicha energía varía poco en el curso del cálculo conformacional.

La transferencia de orbitales moleculares de enlace (que permanecen ortogonales) induce directamente la transferencia de integrales moleculares: todas las integrales moleculares $(ij;kl)$, donde i, j, k y l pertenecen al mismo grupo $(1 \text{ ó } 2)$, son constantes.

3.1.2 Descomposición del Operador de Atracción Nuclear.

Al hacer la división del HAMILTONIANO molecular por un método similar al propuesto por EPSTEIN-NESBET obtenemos que E_0 está dado por:

$$E_0 = \langle \phi_0 | H^0 | \phi_0 \rangle = \langle \phi_0 | H | \phi_0 \rangle = H_{00}^0 \quad (3.2)$$

Podemos ver que E_0 no se puede expresar directamente en términos de interacción de uno, dos, ..., etc. enlaces. Para obtener tal descomposición se debe separar el operador de atracción nuclear en una suma de operadores de atracción asociados a los enlaces. La forma más simple de efectuar la separación es dividir la carga nuclear total en cargas ele-

mentales asociados a los enlaces.

Para un átomo A de carga nuclear Z_A (Z_A es la carga total en el caso ab-initio y la carga de valencia en el cálculo restringido a los electrones de valencia) tenemos que: A está implicado en η_v^A enlaces químicos y hay n_d^A pares electrónicos libres sobre A. La carga nuclear Z_A se divide en cargas elementales.

$$q_i^A = \frac{Z_A}{\eta_v^A + 2 \eta_d^A} \quad (3.3)$$

Estas cargas elementales se reparten en cargas de enlace de la siguiente manera:

- a) Una carga q_i^A por un enlace químico
- b) $2q_i^A$ por un par electrónico libre
- c) En el caso de un átomo neutro es evidente que --
 $q_i^A = 1$

En seguida podemos definir un campo nuclear de enlace h_i , por la relación:

$$h_i = \frac{q_i^A}{r_A} + \frac{q_i^A}{r_B} \quad \text{si } i \text{ es un par electrónico entre A y B}$$

$$h_i = \frac{2q_i^A}{r_A} \quad \text{si } i \text{ es un par electrónico libre - sobre } A.$$

(3-4)

$$\text{Verificamos que } \sum_i h_i = \sum_A \frac{Z_A}{r_A}$$

Empleando la misma descomposición, podemos dividir la energía de repulsión nuclear E_N de la siguiente forma:

$$E_N = \sum_{A>B} \sum \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} = \sum_i N_{ii} + \sum_{i>j} N_{ij} \quad (3.5)$$

donde:

$$N_{ii} = \frac{q_i^A q_i^B}{R_{AB}} \quad \text{Si } i \text{ es un enlace real}$$

$$N_{ii} = 0 \quad \text{Si } i \text{ es un par electrónico libre}$$

$$N_{ij} = \frac{q_i^A q_j^C}{R_{AC}} + \frac{q_i^A q_j^D}{R_{AD}} + \frac{q_i^B q_j^C}{R_{BC}} + \frac{q_i^B q_j^D}{R_{BD}}$$

Si i es un enlace real

$$N_{ij} = \frac{2 q_i^A q_j^C}{R_{AC}} + \frac{q_i^B q_j^C}{R_{BC}} \quad \text{Si } i \text{ es un enlace real y } j \text{ es un par electrónico libre}$$

$$N_{ij} = \frac{4 q_i^A q_j^C}{R_{AC}} \quad \text{Si } i \text{ y } j \text{ son pares electrónicos li-}$$

bres.

3.1.3. Transferencia de los Denominadores de la Serie de Perturbación.

Las diferencias de energía en los denominadores de la serie de perturbación son diferencias entre los valores medios del HAMILTONIANO exacto.

Definimos también H^0 como la diagonal del HAMILTONIANO H en la base ψ_I , lo tomamos como representación del HAMILTONIANO no perturbado y comprobamos que todos los valores medios de H y por lo tanto de H^0 varían durante una variación geométrica. Para poder transferir los denominadores hace falta entonces mantener H^0 constante durante todo el cálculo conformacional.

Se define H^0 para la primera conformación de la molécula de la misma manera que en el método PCILO (partición de EPSTEIN-NESBET), pero H^0 no se modifica en las siguientes.

Sea R una conformación cualquiera diferente de la primera y H^R el HAMILTONIANO total en esa conformación. La nueva partición de H^R se escribe:

$$H^R = H^o + V^R \quad (3.6)$$

donde H^o es la parte diagonal de H^R en la base de determinantes ϕ_I . Esto introduce los nuevos términos en la serie de perturbación:

$$E_0 = \langle \phi_0 | H^o | \phi_0 \rangle \quad (3.7)$$

$$\psi_0 = \phi_0 \quad (3.8)$$

$$E_1 = \langle \phi_0 | V^R | \phi_0 \rangle; E_0 + E_1 = \langle \phi_0 | H^R | \phi_0 \rangle \quad (3.9)$$

$$\psi_1 = \sum_{I \neq 0} \left(\frac{V_{OI}^R}{H_{oo}^o - H_{II}^o} \right) \phi_I \quad (3.10)$$

$$E_2 = \sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2}{H_{oo}^o - H_{II}^o} \quad (3.11)$$

$$\psi_2 = \sum_{I \neq 0} \sum_{J \neq 0} \frac{V_{OJ}^R V_{JI}^R}{\left(H_{oo}^o - H_{II}^o \right) \left(H_{oo}^o - H_{JJ}^o \right)} \phi_I - E_1 \psi_1 \quad (3.12)$$

$$E_3 = \sum_{I \neq 0} \sum_{J \neq 0} \frac{V_{OI}^R V_{JI}^R V_{IO}^R}{\left(H_{oo}^o - H_{II}^o \right) \left(H_{oo}^o - H_{JJ}^o \right)}$$

$$\sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2 V_{oo}^R}{\left(H_{oo}^o - H_{II}^o \right)^2} \quad (3.13)$$

Las nuevas contribuciones a la energía se escriben:

$$E_3^{\text{supl}} = \sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2 \left(V_{II}^R - V_{OO}^R \right)}{\left(H_{OO}^O - H_{II}^O \right)^2} \quad (3.14)$$

Este término suplementario puede ser reagrupado con el término de segundo orden:

$$E_2 + E_3^{\text{supl}} = \sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2}{H_{OO}^O - H_{II}^O} \left(1 - \frac{V_{II}^R - V_{OO}^R}{H_{OO}^O - H_{II}^O} \right) \quad (3.15)$$

Si llamamos E_2^{EN} a la energía de orden dos obtenida con una partición de EPSTEIN-NESBET.

$$\begin{aligned} E_2^{\text{EN}} &= \sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2}{H_{OO}^R - H_{II}^R} = \sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2}{\left(H_{OO}^O - H_{II}^R \right) + \left(H_{OO}^R - V_{II}^R \right)} \quad (3.16) \\ &= \sum_{I \neq 0} \frac{\left(V_{OI}^R \right)^2}{H_{OO}^O - H_{II}^R} \left(1 + \frac{V_{OO}^R - V_{II}^R}{H_{OO}^O - H_{II}^R} + \left(\frac{V_{OO}^R - V_{II}^R}{H_{OO}^O - H_{II}^R} \right)^2 + \dots \right) \end{aligned}$$

Comprobamos que E_3^{supl} corresponde a la primera corrección de E_2 , compensando el hecho de que los denominadores se han mantenido constantes.

3.1.4. Condiciones de Utilización del Método DPCILO

Los resultados numéricos obtenidos con PCILO y DPCILO son ligeramente diferentes por dos razones:

- a) Los coeficientes de los orbitales de enlace no son exactamente los mismos.
- b) El desarrollo de las perturbaciones no corresponde a la misma definición en los dos casos.

Sin embargo, en la mayoría de los casos los resultados obtenidos son suficientemente próximos como para ser -- considerados iguales y en DPCILO tenemos la descomposición de la energía en términos transferibles que permiten el análisis de las propiedades conformacionales.

Otro aspecto interesante del método DPCILO es que -- si la partición de la molécula es adecuada se reduce sensiblemente el tiempo de cálculo.

3.2. INTRODUCCION DEL EFECTO DEL DISOLVENTE AL METODO DPCILO.

Germer ⁽¹³⁾ propone que para tomar realmente en -- cuenta los efectos del disolvente se deben incorporar sus --

interacciones al sistema molecular antes de resolver el problema mecánico cuántico. Así, el HAMILTONIANO del sistema ya contiene los términos de interacción del disolvente y al resolverlo obtendremos una función de onda que refleje la interacción soluto-disolvente.

A partir de lo anterior, el efecto del disolvente sobre la estructura electrónica de la molécula se representa por medio de un HAMILTONIANO SUPLEMENTARIO H^E que se define por:

$$H^E = C_\epsilon \left(\sum_{s=1}^{N_s} \sum_{i=1}^N \frac{Q_s}{r_{si}} - \sum_{s=1}^{\eta_s} \sum_{v=1}^{\eta_v} \frac{Q_s Z_v}{R_{sv}} \right) \quad (3.17)$$

donde:

N es el número de electrones

η_v es el número de núcleos

η_s es el número de solvatores

Q_s es la carga del solvatores

$C_\epsilon = -\frac{\epsilon-1}{2\epsilon}$; donde ϵ es la constante dieléctrica

El modelo no puede definir físicamente la posición y la carga del solvatores, pues se supone que a cada átomo está asociado un solvatores, en el mismo punto, con carga Q_s igual a la opuesta de la carga neta del átomo. El primer término de la ecuación (3.17) representa físicamente la repulsión entre electrones y solvatores, mientras que el segundo re-

presenta la atracción entre núcleos y solvatores; interacciones ambas que se suponen como función de la constante dieléctrica del solvente y está representada por C_e .

En el método DPCILO el campo nuclear total $\sum_{v=1}^{n_v} \frac{Z_v}{R_v}$ está descompuesto en una suma de campos nucleares por enlace $\sum_{j=1}^{n_R} h_j$; donde:

$$h_j = \frac{q_{j_1}}{R_{j_1}} + \frac{q_{j_2}}{R_{j_2}} \quad \text{en caso de enlace real entre los átomos } j_1 \text{ y } j_2.$$

$$h_j = \frac{2q_{j_1}}{R_{j_1}} \quad \text{en caso de par electrónico libre sobre el átomo } j_1.$$

q_{j_1} es una fracción de la carga nuclear en el átomo j_1 , tal que $\sum_j q_{j_1} = Z_{j_1}$.

De la misma manera, descomponemos el campo total de los solvatores en una suma de campos por enlace $\sum_{j=1}^{n_R} h_j^E$, de la cual obtenemos:

$$h_j^E = \frac{S_{j_1}}{R_{j_1}} + \frac{S_{j_2}}{R_{j_2}} \quad \text{para el caso de enlace (3.18) real entre los átomos } j_1 \text{ y } j_2$$

$$h_j^E = \frac{2S_{j_1}}{R_{j_1}} \quad \text{para el caso de par electrónico libre sobre el átomo } j_1 \text{ (3.19)}$$

S_{j_1} es la parte del solvatoón en el átomo j_1 , asociada al enlace j .

También la interacción total de los solvatoones y --
nucleos se descomponen en una suma $\sum_{i=1}^{n_R} \sum_{j=1}^{n_R} N_{ij}^E$.

$$N_{ij}^E = S_{j_1} q_{j_1} R_{i_1 j_1}^{-1} + S_{i_2} q_{j_2} R_{i_2 j_1}^{-1} + S_{i_1} q_{j_2} R_{i_1 j_2}^{-1} + S_{i_2} q_{j_2} R_{i_2 j_2}^{-1} \quad (3.20)$$

RESULTADOS Y DISCUSION

En este capítulo se describe como se determinó la geometría y la estructura electrónica de cada una de las moléculas bajo estudio, así como la estimación de la constante dieléctrica de los diferentes medios y el cálculo de la energía total de los sistemas soluto-disolvente. Finalmente se presenta la discusión de los resultados obtenidos.

4.1 ACETILCOLINA

La geometría inicial de la molécula fué tomada del estudio por difracción de rayos X del cloruro de la acetilcolina⁽¹⁶⁾. Este compuesto presenta un sistema de cristalización ortorómbico ($a = 10.071$, $b = 15.511$ y $c = 6.380 \text{ \AA}$).

Con base en las coordenadas fraccionarias, ángulos y dimensiones de la celda se calcularon los parámetros geométricos de la molécula, trasladando ésta a un sistema de coordenadas cartesianas en el que el átomo asignado arbitrariamente con el número "1" está en el origen (Figura 4.2). Para tal-

efecto se utilizó el programa TETHA/PS diseñado en este laboratorio (17).

Los resultados así obtenidos fueron alimentados al programa SOLVDPCILO el cual realiza el cálculo de la energía total del sistema hasta el tercer orden de perturbación.

En las tablas de los parámetros geométricos y en el texto se sigue las convenciones que a continuación se describen. Supongamos una cadena de átomos A-B-C-D como se muestra en la Figura 4.1. La longitud del enlace está definida por la distancia C-D; el ángulo de valencia es el ángulo formado por los átomos B-C-D (ángulo θ); el ángulo diedro es el ángulo generado por los planos ABC y BCD (ángulo ϕ) tomando como eje de giro la distancia BC. La rotación se efectúa en el sentido que se indica en la Figura 4.1.

Inicialmente se calculó dos conformaciones de la acetilcolina: la trans-gauche y la trans-trans; la primera muestra actividad bioquímica como neurotransmisor, no obstante la segunda no la presenta. Debido a que no hay información de los ángulos y longitudes de enlace de los átomos de hidrógeno, se consideraron tetraédricos y de 1.09\AA respectivamente. En la forma trans-gauche, el ángulo entre los planos N7-C6-C5 y C6-C5-C4 se consideró igual a 84.639° (16).

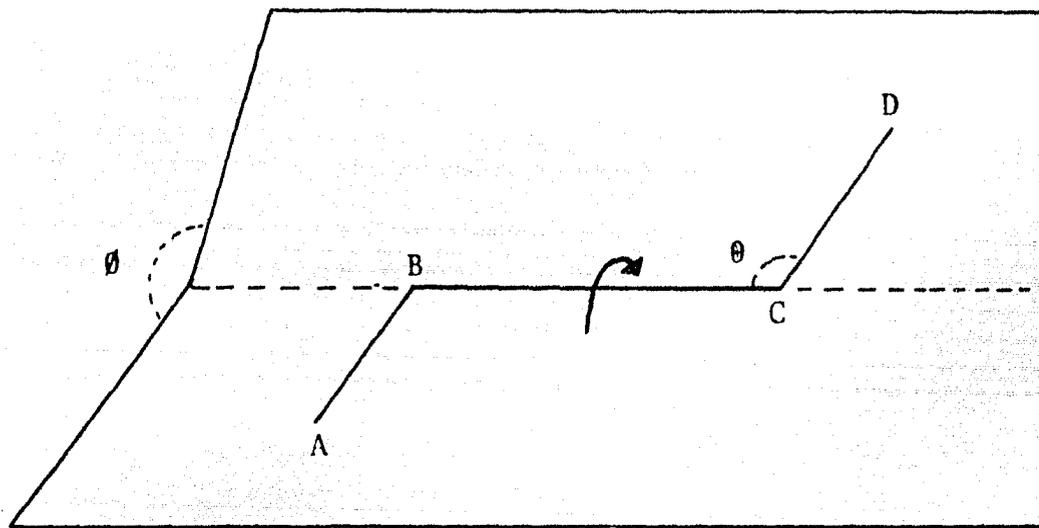


FIGURA 4.1 Definición de la geometría de las moléculas

Efectuando rotaciones sucesivas de 30° alrededor de los enlaces $O4-C5(\zeta_1)$ y $C5-C6(\zeta_2)$ y siguiendo el criterio de mínima energía se obtuvieron las estructuras que se muestran en las Figuras 4.3. y 4.4. Los parámetros geométricos resultantes se muestran en las Tablas 4.1. y 4.2. Las energías resultantes, calculadas hasta tercer orden de perturbación, son:

CONFORMERO	ENERGIA (kcal/mol)
Trans-Gauche	- 69 451.2
Trans-Trans	- 69 449.5

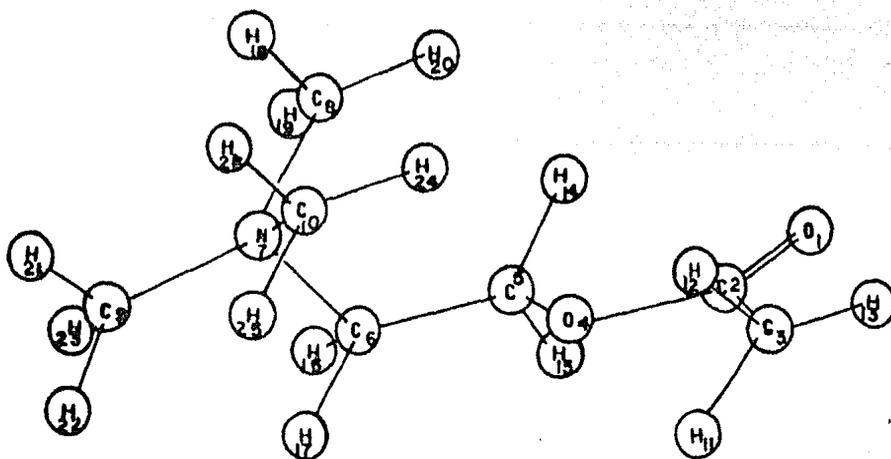


FIGURA 4.2. Definición de la molécula de Acetilcolina.

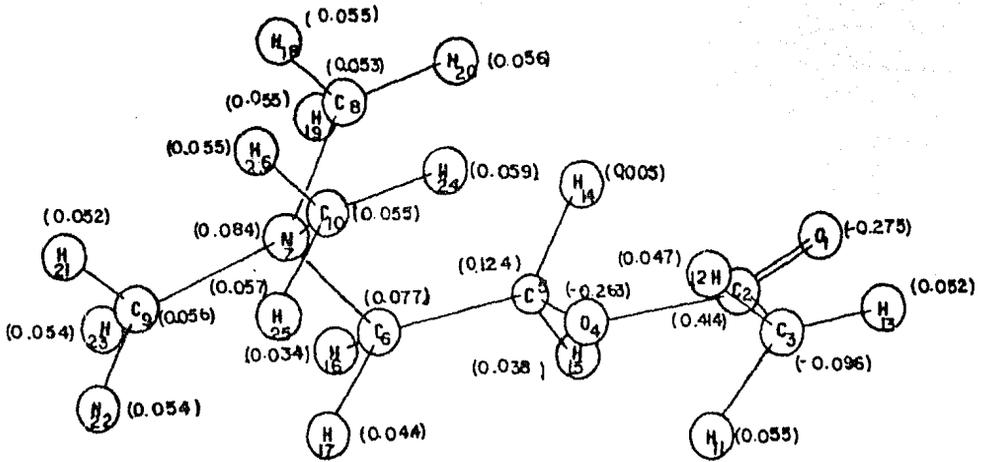


FIGURA 4.3. Estructura de la Acetilcolina en su conformación Trans-Gauche.

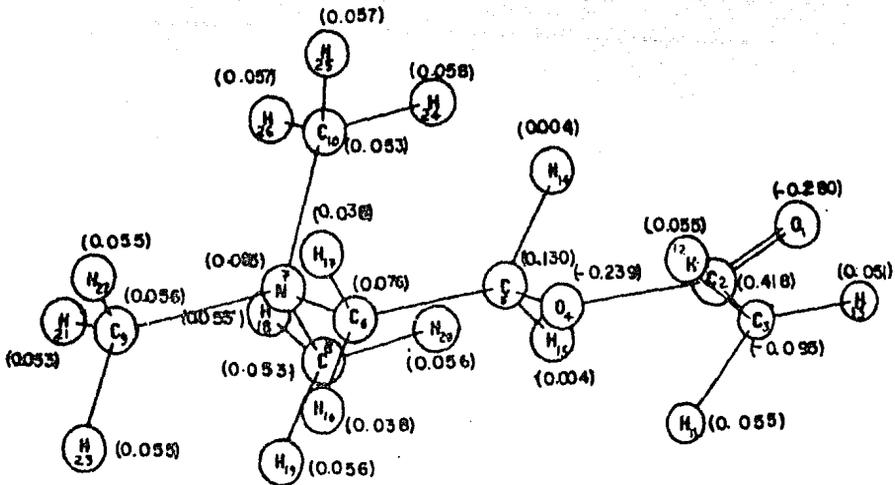


FIGURA 4.4. Estructura Trans-Trans de la Acetilcolina.

	Longitud de enlace (Angstroms)	Angulo de Valencia (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
O ₁ - C ₂	1.183		
O ₁ - C ₂ - C ₃	1.495	130.68	
C ₃ - O ₁ - C ₂ - O ₄	1.377	122.890	180.000
C ₁ - C ₃ - O ₄ - C ₅	1.454	115.169	0.000
C ₂ - O ₄ - C ₅ - C ₆	1.470	111.156	180.000
C ₄ - C ₅ - C ₆ - N ₇	1.495	118.827	275.361
C ₅ - C ₆ - N ₇ - C ₈	1.502	111.518	300.000
C ₅ - C ₆ - N ₇ - C ₉	1.494	106.493	180.000
C ₅ - C ₆ - N ₇ - C ₁₀	1.520	111.123	60.000
O ₁ - C ₂ - C ₃ - H ₁₁	1.090	109.500	120.000
O ₁ - C ₂ - C ₃ - H ₁₂	1.090	109.500	240.000
O ₁ - C ₂ - C ₃ - H ₁₃	1.090	109.500	0.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₁₈	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₁₉	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₂₀	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₁	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₂	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₃	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₄	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₅	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₆	1.090	109.500	180.000

TABLA 4.1. Estructura de mínima energía del conformero Trans-Gauche de la Acetilcolina.

	Longitud de enlace (Angstroms)	Angulo de Valencia (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
O ₁ - C ₂	1.183		
O ₁ - C ₂ - C ₃	1.493	130.68	
C ₃ - O ₁ - C ₂ - O ₄	1.377	122.890	180.000
O ₁ - C ₂ - O ₄ - C ₅	1.454	115.169	0.000
C ₂ - O ₄ - C ₅ - C ₆	1.470	111.156	180.000
O ₄ - C ₅ - C ₆ - N ₇	1.495	111.827	180.000
C ₅ - C ₆ - N ₇ - C ₈	1.502	111.502	300.000
C ₅ - C ₆ - N ₇ - C ₉	1.494	106.493	180.000
C ₅ - C ₆ - N ₇ - C ₁₀	1.520	111.123	60.000
O ₁ - C ₂ - C ₃ - H ₁₁	1.090	109.500	120.000
O ₁ - C ₂ - C ₃ - H ₁₂	1.090	109.500	240.000
O ₁ - C ₂ - C ₃ - H ₁₃	1.090	109.500	0.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₁₈	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₁₉	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₂₀	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₁	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₂	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₃	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₄	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₅	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₆	1.090	109.500	180.000

TABLA 4.2 Estructura de mínima energía de la Acetilcolina en su forma Trans-Trans.

La diferencia de energía obtenida por cálculo es de $E_{\text{trans-gauche}} - E_{\text{trans-trans}} = 1.7 \text{ kcal/mol}$, este resultado es congruente con los reportados en la literatura, los cuales indican que el conformero trans-gauche es más estable que el trans-trans por aproximadamente 3 kcal/mol. (18)

Una vez obtenidas las geometrías de menor energía de los conformeros se calculó sus estructuras electrónicas --- usando el método CNDO/2 (COMPLET NEGLECT OF DIFFERENTIAL -- OVERLAP). (28)

En las Figuras 4.3 y 4.4. se muestra, en paréntesis, --- las cargas de los átomos para las formas trans-gauche y --- trans-trans de la acetilcolina respectivamente. La energía total obtenida en el cálculo CNDO/2 de los conformeros precitados es la siguiente:

CONFORMERO	ENERGIA (kcal/mol)
Trans-Gauche	-69 279.86
Trans-Trans	-69 278.89
DIFERENCIA	0.97

Como podemos observar el valor de la energía es distinto al obtenido con el método SOLVDPCILO, sin embargo de acuerdo con el criterio de mínima energía se confirma que la forma más estable es la trans-gauche.

4.2 Muscarina.

Los parámetros geométricos iniciales de la Muscarina fueron seleccionados del estudio por rayos X de los cristales de yoduro de Muscarina ⁽¹⁹⁾ que presentan un sistema de cristalización ortorómbico, en el que la celda unidad contiene 4 moléculas del compuesto y cuyas dimensiones son $a = 6.81\text{Å}$, $b = 11.75\text{Å}$ y $c = 16.40\text{Å}$. Este estudio solamente proporciona las coordenadas fraccionarias de átomos pesados de aquí que los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono fueron definidos como tetraédricos y con una longitud de enlace de 1.09Å .

La estructura de menor energía obtenida por cálculo se muestra en la Figura 4.5. Esta estructura se obtuvo mediante rotaciones sucesivas de 30° alrededor de los enlaces nitrógeno-grupos metilo; se probó también con diversas definiciones de algunos de los átomos de Hidrógeno. Así, se obtuvo la estructura de mínima energía para la molécula de -- Muscarina. La energía obtenida por el método SOLVDPCILO calculada hasta tercer orden de perturbación es: $- 80\ 296.11$ - kcal/mol.

Con base en la geometría así obtenida, Tabla 4.3, se efectuó el cálculo de la población electrónica de la molécula con el programa CNDO/2, los resultados se muestran en la Figura 4.5.

	Longitud de enlace (Angstroms)	Angulo de Valencia (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
C ₁ - O ₂	1.469		
C ₁ - O ₂ - C ₃	1.469	109.27	
C ₁ - O ₂ - C ₃ - C ₄	1.537	107.448	353.625
O ₂ - C ₃ - C ₄ - C ₅	1.520	106.104	349.443
C ₁ - O ₂ - C ₃ - C ₆	1.505	113.451	223.836
O ₂ - C ₃ - C ₁ - O ₇	1.443	110.009	107.871
C ₃ - O ₂ - C ₁ - C ₈	1.525	110.215	143.744
O ₂ - C ₁ - C ₈ - N ₉	1.479	112.627	73.142
C ₁ - C ₈ - N ₉ - C ₁₀	1.521	105.172	185.313
C ₁ - C ₈ - N ₉ - C ₁₁	1.499	116.757	68.128
C ₁ - C ₈ - N ₉ - C ₁₂	1.465	114.784	298.959
O ₂ - C ₃ - C ₄ - H ₁₆	1.090	109.500	240.000
C ₃ - C ₄ - O ₇ - H ₁₇	1.090	109.500	180.000
O ₂ - C ₃ - C ₆ - H ₁₉	1.090	109.500	60.000
H ₁₉ - C ₆ - C ₃ - H ₁₈	1.090	109.500	180.000
O ₂ - C ₃ - C ₆ - H ₂₀	1.090	109.500	180.000
O ₂ - C ₃ - C ₆ - H ₂₁	1.090	109.500	300.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₀ - H ₂₄	1.090	109.500	60.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₀ - H ₂₅	1.090	109.500	180.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₀ - H ₂₆	1.090	109.500	300.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₁ - H ₂₇	1.090	109.500	60.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₁ - H ₂₈	1.090	109.500	180.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₁ - H ₂₉	1.090	109.500	300.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₂ - H ₃₀	1.090	109.500	60.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₂ - H ₃₁	1.090	109.500	180.000
C ₈ - N ₉ - C ₁₂ - H ₃₂	1.090	109.500	300.000

TABLA 4.3. Estructura de mínima energía correspondiente a la - Muscarina.

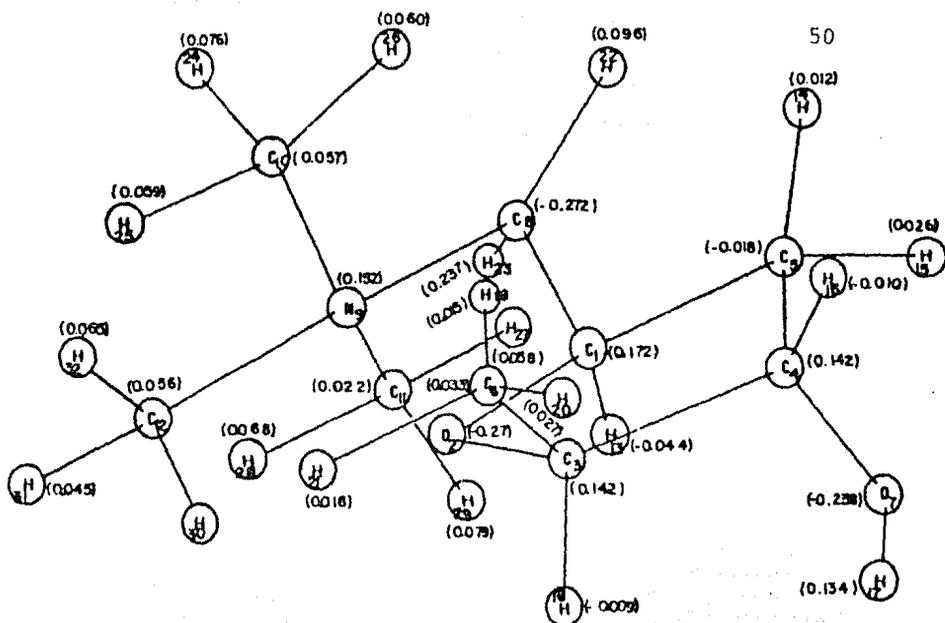


FIGURA 4.5. Estructura de la Muscarina obtenida con el método SOLVDPCILO siguiendo el criterio de mínima energía.

4.3. Metilfurretrenio.

Para obtener la estructura del Metilfurretrenio se procedió en dos etapas: en la primera se definió la parte cíclica a partir de los datos disponibles para el furano (20). La cadena lateral se construyó inicialmente utilizando los parámetros usados en la definición de la acetilcolina en un caso y de la muscarina en otro. Se obtuvo una menor energía cuando la cadena lateral del Metilfurretrenio se definió como acetilcolina.

Con base en las geometrías precitadas se efectuó un proceso de optimización de las distancias interatómicas, ángulos de enlace y ángulos diedros de la molécula. En la Ta-

	Longitud de enlace (Angstroms)	Angulo de Valencia (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
C ₁ - C ₂	1.350		
C ₁ - C ₂ - O ₃	1.410	110.800	
C ₁ - C ₂ - O ₃ - C ₄	1.410	105.000	0.000
C ₂ - O ₃ - C ₄ - C ₅	1.350	106.700	0.000
C ₄ - O ₃ - C ₂ - C ₆	1.470	111.156	180.000
O ₃ - C ₂ - C ₆ - N ₇	1.495	118.827	275.361
C ₂ - C ₆ - N ₇ - C ₈	1.502	111.518	300.000
C ₂ - C ₆ - N ₇ - C ₉	1.494	106.493	180.000
C ₂ - C ₆ - N ₇ - C ₁₀	1.520	111.123	60.000
C ₂ - O ₃ - C ₄ - C ₁₁	1.493	124.600	180.000
O ₃ - C ₄ - C ₁₁ - H ₁₂	1.090	109.500	240.000
O ₃ - C ₄ - C ₁₁ - H ₁₃	1.090	109.500	0.000
O ₃ - C ₄ - C ₁₁ - H ₁₄	1.090	109.500	120.000
O ₃ - C ₄ - C ₅ - H ₁₅	1.090	126.650	180.000
O ₃ - C ₂ - C ₁ - H ₁₆	1.090	126.650	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₁₉	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₂₀	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₈ - H ₂₁	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₂	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₃	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₉ - H ₂₄	1.090	109.500	60.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₅	1.090	109.500	180.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₆	1.090	109.500	300.000
C ₆ - N ₇ - C ₁₀ - H ₂₇	1.090	109.500	60.000

TABLA 4.4. Estructura de mínima energía para la molécula de Metilfurretónico.

4.4 Nicotina

La geometría inicial de esta molécula se obtuvo con base en los parámetros geométricos de la piridina⁽²¹⁾ y de la anisomicina⁽²²⁾. Siguiendo el criterio de mínima energía se optimizaron distancias interatómicas, ángulos de enlace y ángulos diedros de la molécula de Nicotina hasta quedar--definida de la manera que se muestra en la Figura 4.7 y en la Tabla 4.5.

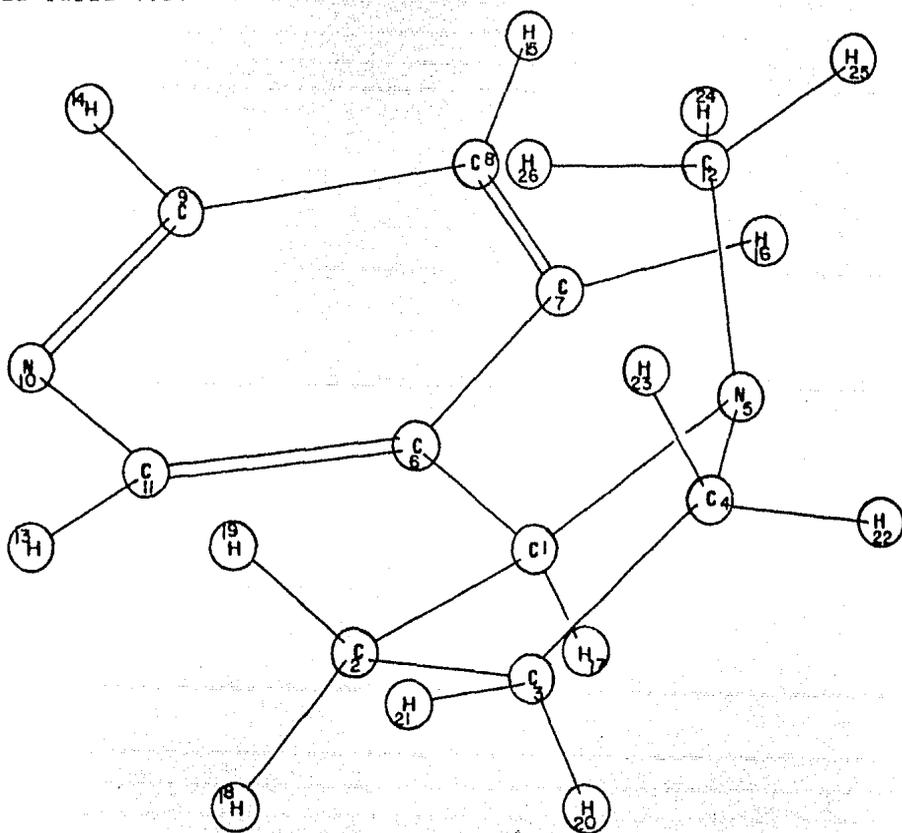


FIGURA 4.7 Estructura de la Nicotina en su primera definición

	Longitud de enlace (Angstroms)	Angulo de Valencia (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
C ₁ - C ₂	1.499		
C ₁ - C ₂ - C ₃	1.531	102.280	
C ₁ - C ₂ - C ₃ - C ₄	1.444	105.801	317.441
C ₂ - C ₃ - C ₄ - N ₅	1.538	103.482	28.223
N ₅ - C ₂ - C ₁ - C ₆	1.500	111.258	118.805
C ₂ - C ₁ - C ₆ - C ₇	1.394	120.734	180.000
C ₁ - C ₆ - C ₇ - C ₈	1.394	118.333	180.000
C ₆ - C ₇ - C ₈ - C ₉	1.395	118.333	0.000
C ₇ - C ₈ - C ₉ - C ₁₀	1.340	123.883	0.000
C ₈ - C ₉ - C ₁₀ - C ₁₁	1.340	116.883	0.000
C ₄ - C ₁ - N ₅ - C ₁₂	1.480	111.477	118.648
C ₇ - C ₆ - C ₁₁ - H ₁₃	1.084	118.059	180.000
C ₇ - C ₈ - C ₉ - H ₁₄	1.084	118.059	180.000
C ₆ - C ₇ - C ₈ - H ₁₅	1.081	120.734	180.000
C ₁₁ - C ₆ - C ₇ - H ₁₆	1.077	120.834	180.000
N ₅ - C ₂ - C ₁ - H ₁₇	1.090	111.228	241.195
C ₃ - C ₁ - C ₂ - H ₁₈	1.090	111.242	118.824
C ₃ - C ₁ - C ₂ - H ₁₉	1.090	111.242	241.176
C ₄ - C ₂ - C ₃ - H ₂₀	1.090	110.373	119.409
C ₄ - C ₂ - C ₃ - H ₂₁	1.090	110.373	240.591
N ₅ - C ₃ - C ₄ - H ₂₂	1.090	110.939	119.028
N ₅ - C ₃ - C ₄ - H ₂₃	1.090	110.939	240.972
C ₄ - N ₅ - C ₁₂ - H ₂₄	1.090	109.500	180.000
C ₄ - N ₅ - C ₁₂ - H ₂₅	1.090	109.500	300.000
C ₄ - N ₅ - C ₁₂ - H ₂₆	1.090	109.500	60.000

TABLA 4.5 Definición de los parámetros geométricos de la molécula de Nicotina.

A partir de esta primera definición se efectuaron rotaciones sucesivas de 30° en torno al enlace $C_1 - C_6$ que une los anillos de piridina y pirrolidina. Los cálculos indican dos conformaciones casi igualmente preferidas ya que la diferencia de energía entre ambas es de únicamente 0.3 kcal/mol . Denominaremos por mínimo -1, a aquella de las estructuras preferidas de menor energía y llamaremos mínimo dos, mínimo -2, a la conformación de la molécula de nicotina que, aunque por poca diferencia, muestra una mayor energía.

Al efectuar rotaciones de 30° se obtuvo dos conformaciones de mínima energía que son: a) La conformación inicial, Figura 4.7, b) aquella obtenida de la inicial efectuando una rotación de 210° en torno al enlace $C_1 - C_6$. Cálculos posteriores de acercamiento mostraron que las dos conformaciones de mínima energía se encuentran cuando se ha hecho una rotación de 348° y 219° , respectivamente, alrededor del enlace que une los anillos de piridina y pirrolidina. Esto es, cuando el ángulo diedro del átomo C_7 tiene los valores de 192° y 321° respectivamente ya que en la conformación inicial dicho ángulo es de 180° , definido a partir de los átomos $C_2 - C_1 - C_6$.

Los resultados se muestran en la Figura 4.8. Las energías resultantes, calculadas hasta el tercer orden de perturbación, son:

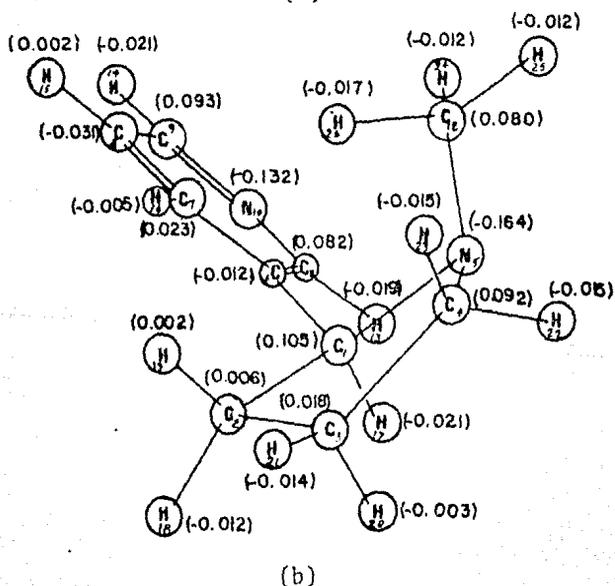
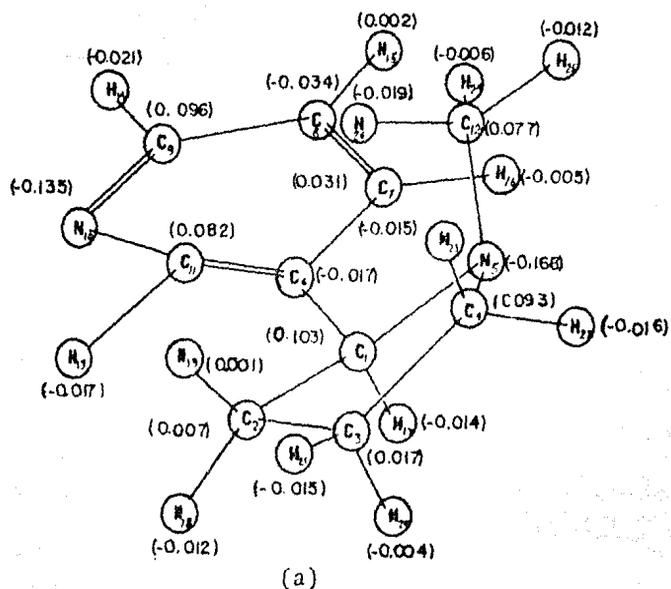


FIGURA 4.8. Conformaciones de mínima energía para la Nicotina calculadas con SOLVDPC10..

CONFORMERO	ENERGIA (Kcal/mol)
Mínimo - 1	- 66 271.94
Mínimo - 2	- 66 271.64
La diferencia de energía calculada $E_{M-1} - E_{M-2} = 0.3$ Kcal/mol.	

En la Figura 4.8 se observa que el conformero 4.8a - corresponde estructuralmente a la forma trans-gauche de la acetilcolina y al igual que ésta, el conformero precitado es el de menor energía.

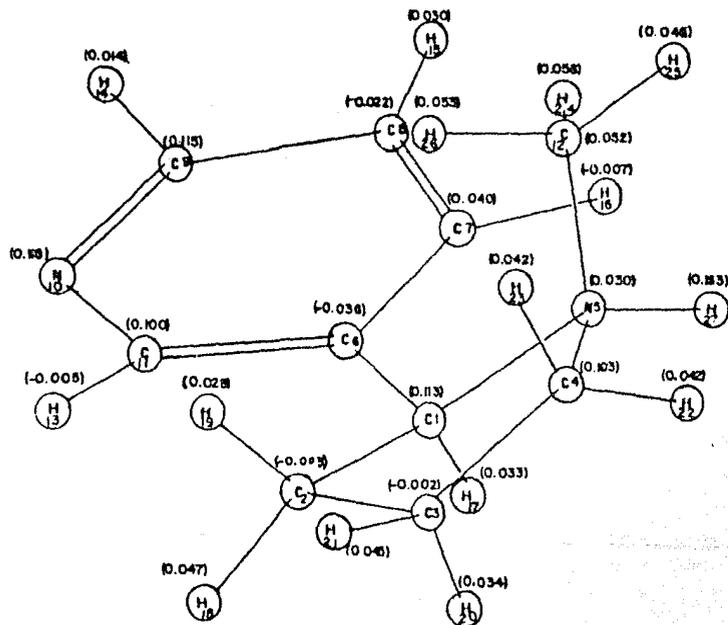
Con las geometrías así obtenidas se efectuó el cálculo de la población electrónica de la molécula con el método CNDO/2; los resultados se muestran en la Figura 4.8 para -- los dos conformeros. La energía total obtenida en el cálculo CNDO/2 de los conformeros precitados es la siguiente:

CONFORMERO	ENERGIA (Kcal/mol)
Mínimo - 1	- 66 088.90
Mínimo - 2	- 66 089.02
Diferencia	0.12

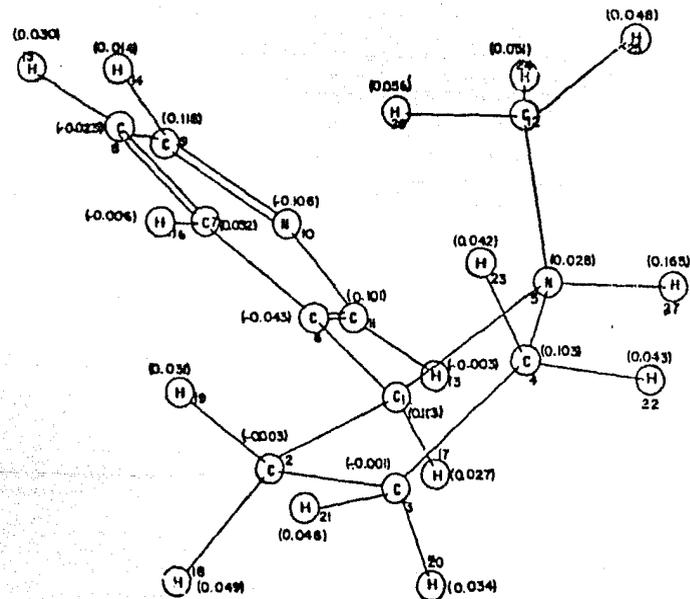
4.5 Ión Nicotinio

Se efectuó el análisis conformacional del ión nicotinio ya que este catión es el que presenta actividad bioquímica⁽²³⁾. Como en el caso de la molécula neutra se encontró que existen dos conformaciones de mínima energía. Los resultados se muestran en la Figura 4.9 y los parámetros geométricos en la Tabla 4.6. Las energías obtenidas, hasta el tercer orden de perturbación, son:

CONFORMERO	ENERGIA (Kcal/mol)
Mínimo -1	- 66 614.81
Mínimo -2	- 66 614.28



(a)



(b)

FIGURA 4.9. Conformaciones de mínima energía para el ion Nicotínico
obtenidas con SOLVDPICLO.

	Longitud de enlace (Angstroms)	Angulo de Valencia (Grados)	Angulo Diedro (Grados)
C ₁ - C ₂	1.499		
C ₁ - C ₂ - C ₃	1.531	102.28	
C ₁ - C ₂ - C ₃ - C ₄	1.444	105.801	317.441
C ₂ - C ₃ - C ₄ - N ₅	1.538	103.482	28.223
N ₅ - C ₂ - C ₁ - C ₆	1.500	111.258	118.805
C ₂ - C ₁ - C ₆ - C ₇	1.394	120.734	192.000
C ₁ - C ₆ - C ₇ - C ₈	1.394	118.333	180.000
C ₆ - C ₇ - C ₈ - C ₉	1.395	118.533	0.000
C ₇ - C ₈ - C ₉ - N ₁₀	1.340	123.883	0.000
C ₈ - C ₉ - N ₁₀ - C ₁₁	1.340	116.833	0.000
C ₄ - C ₁ - N ₅ - C ₁₂	1.480	111.477	118.648
C ₇ - C ₆ - C ₁₁ - H ₁₃	1.084	118.059	180.000
C ₇ - C ₈ - C ₉ - H ₁₄	1.084	118.059	180.000
C ₆ - C ₇ - C ₈ - H ₁₅	1.081	120.734	180.000
C ₁₁ - C ₆ - C ₇ - H ₁₆	1.077	120.834	180.000
N ₅ - C ₂ - C ₁ - H ₁₇	1.090	111.228	241.195
C ₃ - C ₁ - C ₂ - H ₁₈	1.090	111.242	118.824
C ₃ - C ₁ - C ₂ - H ₁₉	1.090	111.242	241.176
C ₄ - C ₂ - C ₃ - H ₂₀	1.090	110.373	119.409
C ₄ - C ₂ - C ₃ - H ₂₁	1.090	110.373	240.591
N ₅ - C ₃ - C ₄ - H ₂₂	1.090	110.939	119.028
N ₅ - C ₃ - C ₄ - H ₂₃	1.090	110.939	240.972
C ₄ - N ₅ - C ₁₂ - H ₂₄	1.090	109.500	180.000
C ₄ - N ₅ - C ₁₂ - H ₂₅	1.090	109.500	300.000
C ₄ - N ₅ - C ₁₂ - H ₂₆	1.090	109.500	60.000
C ₄ - C ₁ - N ₅ - H ₂₇	1.090	111.477	241.352

TABLA 4.6 Parámetros geométicos que definen al ión Nicotinio.

La diferencia de energía calculada $E_{M-1} - E_{M-2} = 0.53$ kcal/mol, aunque ligeramente mayor, es consistente con el valor obtenido con el método de Hückel (EHT) de 0.3 kcal/mol (23) y con los reportados por Pullman et al (29) con PCILO.

El cálculo de la población electrónica del ión se efectuó con el método CNDO/2; en la Figura 4.9 se muestran los resultados. En este caso también se ve que el conformero de mínima energía (Fig. 4.9a.) es aquel que corresponde estructuralmente a la forma trans-gauche de la acetilcolina. Las energías totales obtenidas con CNDO/2 son:

CONFORMERO	ENERGIA (kcal/mol)
Mínimo - 1	- 66 431.84
Mínimo - 2	- 66 431.28
Diferencia	0.57

4.6 Cálculo de la Constante Dieléctrica.

Las moléculas bajo estudio se encuentran en el cuerpo humano en un medio electrolítico determinado por la concentración de los iones presentes en solución y que se presentan en la Tabla 4.7 (24).

COMPONENTE	CONCENTRACION	
	<u>μ equiv</u> g o ml	Molar
Na ⁺	57	0.057
K ⁺	96	0.096
Ca ⁺⁺	2	0.001
Cl ⁻	37	0.037

TABLA 4.7 Concentraciones de los constituyentes del cerebro.

En nuestro método la constante dieléctrica caracteriza al disolvente y es posible calcularla mediante la relación propuesta por HASTED et al (27).

$$\epsilon = \epsilon_0 + 2.5 c \quad (4-1)$$

Donde:

ϵ Es la constante dieléctrica del medio bajo estudio.

COMPONENTE	CONCENTRACION	
	<u>μ equiv</u> g o ml	Molar
Na +	57	0.057
K +	96	0.096
Ca ++	2	0.001
Cl -	37	0.037

TABLA 4.7 Concentraciones de los constituyentes del cerebro.

En nuestro método la constante dieléctrica caracteriza al disolvente y es posible calcularla mediante la relación propuesta por HASTED et al (27).

$$\epsilon = \epsilon_w + 2 \bar{\delta} c \quad (4-1)$$

Donde:

ϵ Es la constante dieléctrica del medio bajo estudio.

- ϵ_w Es la constante dieléctrica del agua (78.3 a 25°C).
- c Es la concentración en moles/litro.
- $\bar{\delta}$ Es la depresión molar de la constante dieléctrica en litros/mol.

En el caso del agua su constante dieléctrica disminuye conforme se le agregan iones. El modelo que mejor explica este fenómeno es aquel en el cual cada uno de los iones atrae hacia si una especie de envoltura compuesta por varias capas de moléculas de agua; obviamente las propiedades dieléctricas de las moléculas que constituyen la envoltura son distintas de aquellas que no se encuentran en las inmediaciones del ión, a medida que nos alejamos del ión son menos pronunciados los efectos en las propiedades dieléctricas. El efecto total en el electrolito es que a medida que se incrementa la concentración de iones se presenta una depresión en el valor de la constante dieléctrica que, para concentraciones menores de 2 molar, hace válida la relación lineal de la ecuación 4-1 en donde este efecto está representado por $\bar{\delta}$.

El término $\bar{\delta}$ se calcula como sigue (27).

$$\bar{\delta} = \frac{\delta^+ + \delta^-}{2} \quad (4-2)$$

$\bar{\alpha}^+$ y $\bar{\alpha}^-$ son las contribuciones de los dos iones a la depresión que experimenta la constante dieléctrica por cada mol de los mismos presente en el electrolito. En la Tabla 4.8 se muestran los valores de $\bar{\alpha}$ para las especies de interés⁽²⁷⁾

ESPECIE	± 1 (1/mol)
KCl	- 5
NaCl	- 5.5
Na ⁺	- 8
K ⁺	- 8
Cl ⁻	- 3

TABLA 4.8 Valores de la depresión de la constante dieléctrica ($\bar{\alpha}$)

El término $\bar{\alpha}$ es aproximadamente aditivo para los iones separados y por lo tanto puede expresarse como:

$$2 \bar{\alpha} = \bar{\alpha}_1 + \bar{\alpha}_2 \quad \text{para electrolitos 1:1}$$

$$2 \bar{\alpha} = \bar{\alpha}_1 + 2\bar{\alpha}_2 \quad \text{para electrolitos 2:1}$$

$$2 \bar{\alpha} = \bar{\alpha}_1 + 3\bar{\alpha}_2 \quad \text{para electrolitos 3:1}$$

Como se puede ver, en la Tabla 4.8, la depresión de la constante dieléctrica es mayor para los cationes que para los aniones. La razón de esto es que las moléculas de -

agua que son atraídas por el anión conservan cierta libertad de rotación y por lo tanto se saturan menos que las -- que son atraídas por los cationes.

4.7 Cálculo del Efecto del Disolvente.

Conociendo la constante dieléctrica y las cargas de los solvatos podemos, mediante el método SOLVDPCILO, conocer como se ve afectada la energía conformacional de las moléculas por el disolvente en que se encuentran.

A continuación presentamos los resultados obtenidos cuando la constante dieléctrica fué calculada tomando en cuenta las concentraciones de los iones presentes en el -- electrolíto. En la Tabla 4.9 en que se muestran los resultados para Acetilcolina la última columna se refiere a la diferencia de energía entre los dos conformeros de la Acetilcolina.

La muscarina y el Metilfuretonio fueron estudiados en los mismos electrolitos que la Acetilcolina y en las Tablas 4.10 y 4.11 se muestran los resultados.

ESPECIE	ϵ	E_3 (kcal/mol)			
		CONSTANTE DIELECTRICA	ENERGIA HASTA TERCER ORDEN DE PERTURBACION		$\Delta E = E_{T-G} - E_{T-T}$
			TRANS-GAUCHE	TRANS-TRANS	
Gas	0	- 69 451.169	-69 449.536	1.633	
H ₂ O	78.3	- 70 985.960	-70 966.600	19.360	
Cl-	78.078	- 70 985.903	-70 966.544	19.359	
NaCl	77.673	- 70 985.797	-70 966.439	19.358	
Na ⁺	77.388	- 70 985.722	-70 966.365	19.357	
KCl	77.34	- 70 985.709	-70 966.352	19.357	
K ⁺	76.764	- 70 985.556	-70 966.201	19.355	

TABLA 4.9 Resultados para las energías hasta el tercer orden de perturbación obtenidos con SOLVDPCILO para los dos conformeros de la Acetilcolina teniendo en cuenta el efecto del disolvente.

En el caso de la Nicotina además de los electrolitos precipitados se efectuó el cálculo incluyendo disolventes como el etanol, cloroformo y eter etílico debido a que estos son los mejores disolventes de la Nicotina en orden decreciente. En la Tabla 4.12 se presentan los resultados, la última columna se refiere a la diferencia de energía entre los dos conformeros de mínima energía.

ESPECIE	ϵ	E_3 (kcal/mol)
	CONSTANTE DIELECTRICA	ENERGIA HASTA TERCER ORDEN DE PERTURBACION
Gas	0	- 80 296.107
H ₂ O	78.3	- 82 074.740
Cl ⁻	78.078	- 82 074.675
NaCl	77.673	- 82 074.555
Na ⁺	77.388	- 82 074.470
KCl	77.34	- 82 074.456
K ⁺	76.764	- 82 074.282

TABLA 4.10 Energías para la Muscarina que muestran el efecto del disolvente en la energía conformacional.

ESPECIE	ϵ	E_3 (kcal/mol)
	CONSTANTE DIELECTRICA	ENERGIA HASTA TERCER ORDEN DE PERTURBACION
Gas	0	- 66 821.720
H ₂ O	78.3	- 68 882.537
Cl ⁻	78.078	- 68 882.468
NaCl	77.673	- 68 882.341
Na ⁺	77.388	- 68 882.251
KCl	77.34	- 68 882.236
K ⁺	77.764	- 68 882.052

TABLA 4.11 Energías conformacionales para el metilfurfretreno que reflejan el efecto del disolvente.

Para el ion nicotinio los cálculos se efectuaron únicamente para los mismos electrolitos en que se estudiaron -- sus similares acetilcolina, muscarina y metilfurfretinio. En los resultados mostrados en la Tabla 4.13 la última columna -- también se refiere a la diferencia de energía entre los dos conformeros.

ESPECIE	ϵ	ENERGIA HASTA TERCER ORDEN		$E_{M-1} - E_{M-2}$
	CONSTANTE DIELECTRICA	DE PERTURBACION		
		Mínimo -1 M-1	Mínimo -2 M-2	
Gas	0	- 66 271.936	- 66 271.636	0.3
H ₂ O	78.3	- 66 430.195	- 66 430.183	0.012
Cl ⁻	78.078	- 66 430.190	- 66 430.177	0.013
NaCl	77.673	- 66 430.179	- 66 430.166	0.013
Na ⁺	77.388	- 66 430.171	- 66 430.159	0.012
KCl	77.34	- 66 430.170	- 66 430.157	0.013
Etanol	24.55	- 66 425.690	- 66 425.671	0.019
Cloroformo	4.81	- 66 398.878	- 66 398.722	0.156
Eter Etilico	4.34	- 66 395.164	- 66 395.096	0.068

TABLA 4.12 Energías, obtenidas con el método SOLVDPCILO, para las dos conformaciones preferidas de la nicotina in cluyendo el efecto del disolvente.

ESPECIE	ϵ CONSTANTE DIELECTRICA	E_3 (kcal/mol)		$\Delta E = E_{M-1} - E_{M-2}$
		ENERGIA HASTA TERCER ORDEN DE PERTURBACION		
		Mínimo -1	Mínimo -2	
Gas	0	- 66 614.805	- 66 614.279	0.526
H ₂ O	78.3	- 68 654.210	- 68 652.025	2.185
Cl ⁻	78.078	- 68 654.135	- 68 651.950	2.185
NaCl	77.673	- 68 653.997	- 68 651.811	2.186
Na ⁺	77.388	- 68 653.898	- 68 651.713	2.185
KCl	77.34	- 68 653.882	- 68 651.697	2.185
K ⁺	76.764	- 68 653.681	- 68 651.496	2.185

TABLA 4.13 Energías que muestran el efecto del disolvente calculadas con SOLVDPCILO para los dos conformeros del ion nicotinio.

4.8 DISCUSIÓN

4.8.1 Acetilcolina

Como se mencionó en el capítulo II los receptores colinérgicos se dividen en dos grandes grupos: muscarínicos y nicotínicos de acuerdo a, si la acción de la acetilcolina es imitada por la muscarina o la nicotina respectivamente. El problema consiste entonces en definir la forma en que la acetilcolina actúa con cada uno de los distintos receptores colinérgicos.

Una de las hipótesis que tratan de explicar la forma en que la acetilcolina interactúa con ambos tipos de receptores propone que, dada la flexibilidad conformacional de la acetilcolina, ésta adquiere una conformación específica con cada uno de los tipos de receptores^(33,34)

Otra hipótesis, avalada por un gran número de estudios teóricos, propone que una sola conformación de la acetilcolina es la que interactúa con los dos tipos de receptores. Si este es el caso aún quedaría por resolver la cuestión de la doble acción de la acetilcolina. Al respecto se han hecho dos proposiciones. Una de ellas presentada por Chothia⁽³⁰⁾ distingue en la acetilcolina dos "lados", el lado del grupo metilo y el lado del grupo carbonilo, como se

muestra en la Figura 4.10, según este autor el primero activa los receptores muscarínicos y el segundo a los receptores nicotínicos.

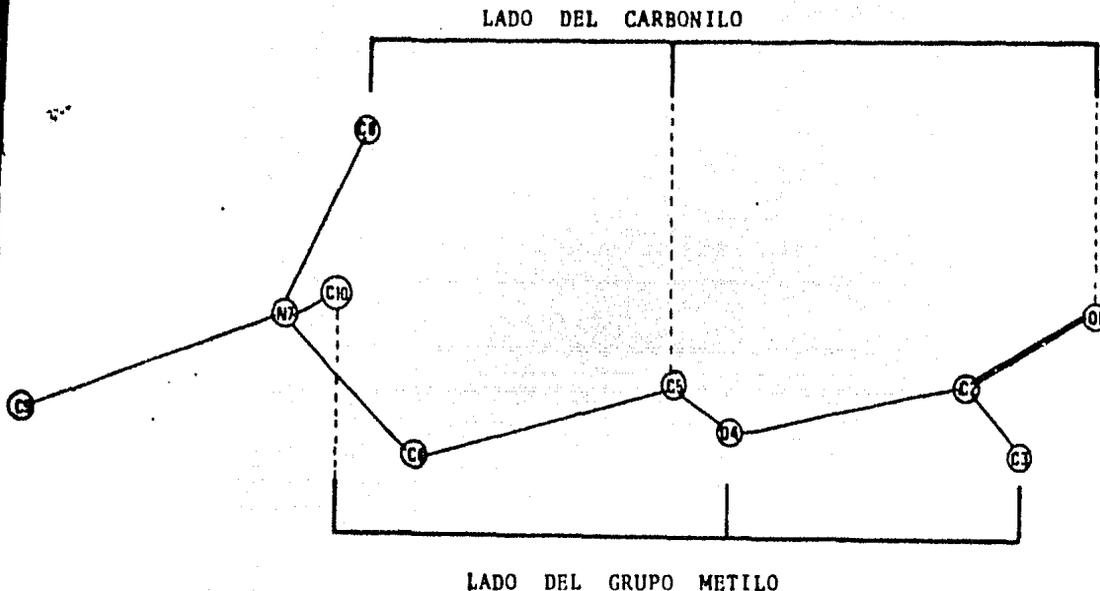


FIGURA 4.10 Conformación trans-gauche de la acetilcolina en la que se muestran los dos distintos lados con que activa los receptores muscarínicos y nicotínicos.

En otras palabras, según Chothia, las características estructurales de la acetilcolina y de sus agonistas muscarínicos responsables de su interacción con el receptor son: el grupo del nitrógeno cuaternario y el grupo metilo-terminal (C_3 en la acetilcolina), mientras que en la interacción nicotínica de acetilcolina y sus agonistas nicotínicos están involucrados el grupo del nitrógeno cuaternario y el grupo carbonilo.

Beers y Reich⁽³¹⁾ consideran también que la acción-

dual de la acetilcolina con los dos tipos de receptores se debe a interacciones basadas en dos combinaciones diferentes de grupos funcionales en la molécula del transmisor. De acuerdo a estos autores los grupos funcionales que determinan la interacción muscarínica son: el grupo de amonio cuaternario, el oxígeno del grupo ester y el metilo terminal. Los grupos responsables por la acción nicotínica son el grupo de amonio cuaternario y el oxígeno carbonílico.

Ambas proposiciones son muy similares ya que en los dos casos se sugiere que la actividad nicotínica está determinada por la acción combinada del centro catiónico de nitrógeno cuaternario y el grupo carbonilo. Existe, sin embargo, cierta diferencia con respecto a los grupos involucrados en la acción muscarínica ya que mientras Chothia no atribuye ningún papel especial al átomo de oxígeno del grupo ester (O_4) Beers y Reich le atribuyen una gran importancia ya que, según ellos, su par electrónico actúa como un acceptor para el enlace de hidrógeno.

A la luz de nuestros resultados teóricos nosotros trataremos de juzgar estas dos proposiciones tomando como criterio tres características estructurales que pueden ser significativas. Ellas son: las distancias interatómicas entre los grupos activos, ya que las dos proposiciones las tienen en cuenta, la población electrónica que puede tener

un papel importante en la actividad y los resultados obtenidos al considerar el efecto del disolvente.

La distancia entre el nitrógeno cuaternario N_7 y el oxígeno del ester O_4 es de 3.26 \AA en el caso de la conformación trans-gauche de la acetilcolina, mientras que el cálculo para la misma distancia en el conformero trans-trans da 3.81 \AA . El valor experimental reportado para la forma cristalina es 3.26 \AA .

La distancia entre el N_7 y el átomo de C_3 del metilo terminal es de 5.38 \AA en la conformación trans-gauche, para la conformación trans-trans el cálculo es de 6.10 \AA . Chothia y Pauling reportan una distancia de 5.4 \AA entre los mismos átomos⁽³²⁾.

La Figura 4.10 indica que el átomo C_{10} estaría también involucrado en la acción muscarínica de la acetilcolina, por lo que son importantes también las distancias $C_{10}-O_4$, $C_{10}-C_3$ y O_4-C_3 . El cálculo indica 3.09 \AA , 4.76 \AA y 2.30 \AA respectivamente para la forma trans-gauche; 4.39 \AA , 6.58 \AA y 2.30 \AA son las distancias correspondientes en la forma trans-trans de la acetilcolina.

En el caso de los átomos que, de acuerdo a las proposiciones precitadas están involucrados en la actividad nicotínica de la acetilcolina a saber: el nitrógeno cuaternario

(N_7), el C_5 , el oxígeno carbonílico (O_1) y, de acuerdo a -- la Figura 4.10 el C_8 , las distancias de interés son: - - - N_7-O_1 , N_7-C_5 , C_8-O_1 , C_8-C_5 y C_5-O_1 . Es importante hacer no -- tar que en este caso tres de las distancias involucradas -- son iguales en las dos conformaciones, ellas son: $N_7-C_5 =$ - 2.55 Å, $C_8-C_5 = 3.06$ Å y $C_5-O_1 = 2.66$ Å. En el caso de -- - C_8-O_1 las distancias calculadas son 5.21 Å y 5.31 Å respec- -- tivamente para las formas trans-gauche y trans-trans. Para -- la distancia N_7-O_1 , al parecer la más importante los valo- -- res obtenidos son: 4.99 Å para trans-gauche y 5.13 Å para -- trans-trans.

El análisis de la población de cargas electrónicas - en ambas moléculas no presenta diferencias substanciales -- ya que en ambas conformaciones la carga neta asociada a ca- -- da átomo es similar. Se llama carga neta al exceso o défi- -- cit de carga asociado a cada átomo en relación al número de -- electrones de valencia que cada uno de los átomos posee si -- estuviese aislado.

De la Tabla 4.9 en la que se reportan las energías - para ambos conformeros de la acetilcolina se ve que aunque -- en la fase gaseosa la diferencia de energía es de solo - -- 1.633 Kcal/mol, favoreciendo a la forma trans-gauche, dife- -- rencia que en determinadas circunstancias puede ser supera- -- da por un cambio en la temperatura. Al introducir el efecto

del disolvente la diferencia de energías entre ambos conformeros es de 19.36 Kcal/mol favoreciendo a la conformación-trans-gauche.

Cabe hacer notar que 19.36 Kcal/mol no son fácilmente alcanzables por un cambio en la temperatura.

Podemos entonces concluir que la conformación preferida de la acetilcolina y por lo tanto la única con actividad bioquímica, es decir la única que activa a los receptores colinérgicos, es la que hemos denominado trans-gauche por las siguientes razones:

A) En fase gaseosa la conformación trans-gauche es 1.633 Kcal/mol más estable que la trans-trans. Esta preferencia energética se ve confirmada al hacer cálculos en los que se incluye el efecto del disolvente ya que en este caso la conformación trans-gauche es favorecida por 19.36 Kcal/mol con respecto al conformero trans-trans.

B) En la forma trans-gauche la distancia N_7-O_4 , nitrógeno cuaternario al oxígeno del ester, es idéntica a la experimental, 3.26 Å reportada para la forma cristalina, mientras que la misma distancia en el conformero trans-trans es 0.55 Å mayor. Otra distancia que se postula importante para la acción muscarínica de la acetilcolina es la $N_7 - C_3$ -(nitrógeno

no al carbono del metilo terminal). En la conformación ---- trans-trans esta distancia es mayor por 0.72 \AA (6.10 \AA ante 5.38 \AA). En las demás distancias involucradas en la activación muscarínica la conformación trans-trans muestra invariablemente una mayor longitud que la conformación trans---gauche.

C) En el caso de las distancias involucradas en la actividad nicotínica tenemos que aunque algunas distancias --son idénticas en ambos conformeros, la distancia que al parecer es determinante, N_7-O_1 (nitrógeno al oxígeno carbonílico), es 0.14 \AA mayor para la conformación trans-trans---- (5.13 \AA ante 4.99 \AA para la trans-gauche).

D) El análisis de la población electrónica no da elementos que sugieran alguna preferencia conformacional de la acetilcolina. Cabe hacer notar que la equivalencia entre la carga electrónica de los dos oxígenos en ambas conformaciones sugiere que ambos participan en la interacción de la molécula con los receptores colinérgicos, esto justifica perfectamente las proposiciones de Chothia, Beers y Reich. Por otra parte la gran carga positiva del átomo de carbono del grupo carbonilo es consistente con la capacidad electrofílica que los estudios de infrarojo y las investigaciones de la cinética de reacción atribuyen a este átomo (35).

4.3.2 Muscarina

De acuerdo a las proposiciones de Chothia y de Beers y Reich los átomos que estarían involucrados en la actividad bioquímica con los receptores colinérgicos muscarínicos serían: el nitrógeno cuaternario (N_9), el oxígeno O_2 que es estructuralmente equivalente al oxígeno del grupo ester (O_4) de la acetilcolina, el C_6 que corresponde al carbono del metilo terminal y el C_{12} que sería el carbono del grupo de amonio cuaternario que se encuentra del "lado" del grupo metilo conforme a la Figura 4.10. En nuestro estudio la molécula de muscarina muestra un solo mínimo energético y por lo tanto una sola conformación preferida. La conformación obtenida -- por cálculo (Figura 4.5) corresponde a la conformación experimental ($N_7-O_2 = 3.07 \text{ \AA}$, $N_9-C_6 = 5.4 \text{ \AA}$ y $C_{12}-O_2 = 2.87 \text{ \AA}$) -- (19).

Una de las características de la muscarina es que no activa los receptores colinérgicos nicotínicos. Analizando nuestros resultados tenemos:

A) En la figura 4.11, que es una superposición de los agonistas muscarínicos de la acetilcolina, se ve que los átomos del anillo sirven de pantalla entre el átomo C_1 y el --

O_7 que serían los estructuralmente equivalentes al C_5 y O_1 de la acetilcolina.

B) El oxígeno del grupo oxhidrilo, O_7 , de la muscarina no corresponde estructuralmente al átomo de oxígeno carbonílico de la acetilcolina ya que la distancia entre el nitrógeno cuaternario y el átomo de oxígeno es 0.66 \AA mayor - en la muscarina que en la acetilcolina, 5.65 \AA en muscarina contra 4.99 \AA en acetilcolina.

Parece pues razonable que la muscarina no activa los receptores colinérgicos nicotínicos porque además de no contar con un grupo carbonílico, los átomos del anillo bloquean lo que podría corresponder estructuralmente al "lado carbonílico", mientras que la preservación del "lado del metilo" hace pensar que la muscarina imita la acción de la acetilcolina al activar receptores muscarínicos.

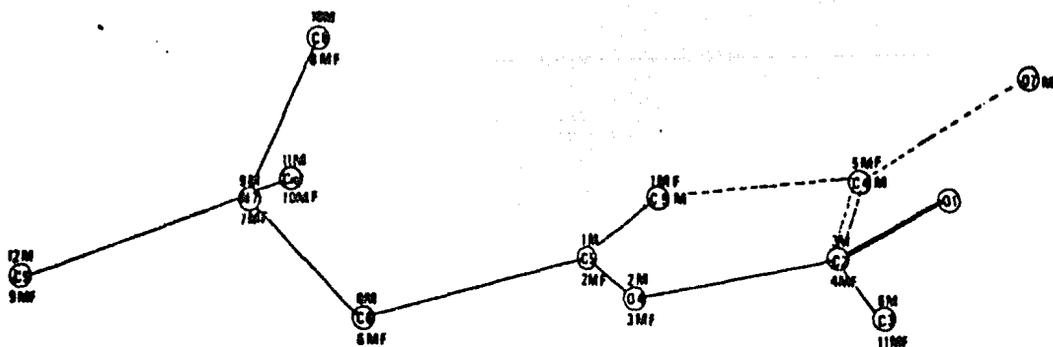


FIGURA 4.11 Superposición sobre la acetilcolina de los agonistas muscarínicos estudiados. Las letras M y MF indican que el átomo pertenece a la muscarina y metilfuroretonio respectivamente. Se conserva la numeración asignada a cada átomo al definir los parámetros geométricos de cada molécula.

Examinando la población electrónica mostrada en las Figuras respectivas y cuyo resumen se muestra en la Tabla 4.14 podemos establecer lo siguiente:

1. Hay diferencia en la carga exhibida por ambos átomos de Nitrógeno, ya que el Nitrógeno de la acetilcolina es prácticamente neutro (0.086) y el de la muscarina si exhibe una considerable carga (0.152) aunque en los dos casos la carga es positiva.

2. En los dos casos es similar al porcentaje de la carga positiva distribuido en la cabeza catiónica que incluye el nitrógeno y los 3 metilos a él ligados, 45.57% en la acetilcolina por 46.12% en la muscarina. Un 65.26% de la carga positiva total está concentrada en la cabeza catiónica y los metilenos adyacentes en el caso de la acetilcolina, la muscarina tiene un porcentaje similar, 72.20%, en la cabeza catiónica y el anillo.

3. Los dos átomos de oxígeno de la acetilcolina tienen asociada una carga eléctrica negativa, como era de esperarse, similar, -0.263 el oxígeno del grupo ester y -0.275 para el oxígeno del carbonilo. El átomo de carbono intermedio tiene un exceso apreciable de carga positiva (0.414). En la molécula de muscarina la situación es similar ya que el oxígeno del anillo tiene una carga de -0.270 por -0.238 del

TABLA 4.14 ANALISIS COMPARATIVO DE LA POBLACION ELECTRONICA DE LAS MOLECULAS ESTUDIADAS.

	ACETILCOLINA		MUSCARINA		METILFURFETONIO		NICOTINA		NICOTINIO-1		NICOTINIO-2	
	NETA	%	NETA	%	NETA	%	NETA	%	NETA	%	NETA	%
Carga positiva total	1.633	100	1.893	100	1.296	100	0.509	100	1.190	100	1.188	100
Carga negativa total	0.633	100	0.893	100	0.296		0.510	100	0.193	100	0.185	100
Carga positiva en el grupo de Amonio cuaternario.	0.744	45.57	0.873	46.12	0.727	56.12						
Carga positiva en -- Metilenos.	0.322	19.69	0.333	17.58	0.148	11.39						
Carga positiva total en el lado carbonílico.	0.342	20.96	-	-	-	-						
Carga negativa total en el lado carbonílico.	0.275	16.86	-	-	-	-						
Carga positiva total en el lado del metilo.	0.380	23.27	0.304	16.07	0.336	25.90						
Carga negativa total en el lado del metilo.	0.358	21.92	0.302	15.97	0.240	81.20						
Carga en N	0.084	5.14	0.152	8.00	0.083	6.39	1=-0.168 32.94 2=-0.135 26.47	+0.030 2.52 -0.118 61.14	0.028 2.36 0.106 57.30			
Carga en CH ₂ más anillo de pirrolidina.	-	-	-	-			+0.298 58.55 -0.281 55.10	0.891 74.87 0.005 2.59	0.897 75.51 0.004 2.16			
Carga en anillo de Piridina	-	-	-	-			+0.211 41.45 -0.229 44.90	0.299 25.13 0.188 97.41	0.295 24.83 0.181 97.84			
Carga negativa en -- oxígenos	0.538	84.94	0.507 56.78 +0.494 26.08 -0.351 39.27		0.197 66.50 0.308 23.74 0.252 85.29		1 corresponde al N de Pirrolidina 2 corresponde al N Piridina					

oxígeno del grupo oxhidrilo. En las dos moléculas los oxígenos tienen cargas negativas casi de la misma magnitud.

4. La carga positiva total asociada con el "lado del metilo" en las dos moléculas es casi igual $0.342 \pm 11\%$. -- Con la carga negativa se presenta una situación similar, en este caso la carga es $-0.330 \pm 8.44\%$.

Como resultado del análisis de la población electrónica de la muscarina y su comparación con la de la acetilcolina podemos concluir que: Ambas tienen un centro catiónico que puede considerarse como una esfera, en la que está distribuida la mayoría de la carga eléctrica positiva, a la que se podría llamar "centro catiónico hidrofílico", el resto de la carga positiva está distribuido en los átomos de carbono e hidrógeno periféricos. Ambas poseen un centro aniónico a una distancia similar del nitrógeno cuaternario $\sim 3.17 \pm 3\%$ Å. Estas analogías en la distribución electrónica hacen pensar en un mecanismo común para su interacción con los receptores colinérgicos muscarínicos.

De los valores de energía que muestran el efecto del disolvente, Tabla 4.10, notamos que al incluir el efecto del disolvente la molécula es más estable, como en el caso de la acetilcolina y por lo tanto confirma la idea que se desprende de los demás elementos que hemos analizado: "La -

muscarina imita la acción de la acetilcolina porque en ella se mantiene libre el lado del metilo y el lado carbonílico es bloqueado por el anillo, además de que el oxígeno del grupo oxhídrido no corresponde estructuralmente al oxígeno-carbonílico de la acetilcolina".

4.8.3 Metilfuretonio

La molécula de metilfuretonio muestra un solo mínimo energético, esto sugiere una sola conformación preferida en su actividad con los receptores muscarínicos.

Desde el punto de vista de las proposiciones bajo -- consideración los átomos que activarían los receptores colinérgicos serían: el nitrógeno cuaternario (N_7), el oxígeno del anillo (O_3), el C_{10} que es el carbono de la cabeza cationica correspondiente al "lado del metilo" de la proposición de Chothia y el C_{11} que es el carbono del grupo metilo terminal. Como se mencionó en los antecedentes una de las características del metilfuretonio es que no posee un oxígeno que sea estructuralmente equivalente al oxígeno carbonílico de la acetilcolina (Figura 4.6), esto determina que no existe "lado carbonílico" en el metilfuretonio. Las -- distancias involucradas serían entonces: $N_7-O_3 = 3.23 \text{ \AA}$, -- $N_7-C_{11} = 5.67 \text{ \AA}$, $C_{10}-O_3 = 3.09 \text{ \AA}$ y $O_3-C_{11} = 2.57 \text{ \AA}$. Al compararlas con las distancias estructuralmente equivalentes :

de la acetilcolina, 3.26 \AA , 5.4 \AA , 3.09 \AA y 2.30 \AA respectivamente, se ve que son prácticamente iguales.

El análisis comparativo de la densidad de población electrónica entre la acetilcolina y el metilfurrettonio nos reporta la siguiente información:

1). El nitrógeno cuaternario tiene una carga eléctrica casi neutra y de un valor igual en ambas moléculas, ---- $0.736 \pm 0.6\%$.

2). La carga neta positiva asociada a lo que hemos denominado cabeza catiónica es igual en ambas moléculas, -- $0.736 \pm 1.15\%$. El porcentaje de la carga positiva total distribuido en la cabeza catiónica de la acetilcolina y sus metilenos adyacentes, 65.26% , es casi igual al porcentaje distribuido en la cabeza catiónica del metilfurrettonio y su metilo adyacente, 67.51% .

3). El oxígeno, O_3 , del anillo en el metilfurrettonio y su correspondiente oxígeno del grupo ester, O_4 , en la acetilcolina tienen una carga eléctrica negativa que aunque no se puede decir que son iguales, si son del mismo orden de magnitud y por lo tanto comparables, -0.197 y -0.263 . -- Es interesante notar que la carga de -0.197 asociada al oxígeno del metilfurrettonio representa el 66.5% de la carga -

negativa total de la molécula.

4). La carga positiva total asociada con el "lado -- del metilo" en las moléculas de acetilcolina y metilfuretonio es de $0.358 \pm 6.4\%$. Notese que la desviación del promedio es 4.6% menor que en el caso acetilcolina-muscarina. La carga negativa total asociada al lado metilo sí muestra una desviación hasta del 24.5%, -0.358 en acetilcolina ante -0.240 en muscarina.

5). Como el metilfuretonio no tiene oxígeno estructuralmente equivalente al oxígeno carbonílico de acetilcolina, consideramos que el metilfuretonio no tiene "lado carbonílico" y por lo tanto no se puede comparar con acetilcolina en ese aspecto.

Un examen de la Tabla 4.11 nos indica que al introducir el efecto del disolvente la energía obtenida por cálculo es menor lo que implicaría una mayor estabilidad.

Con base en nuestros resultados podemos concluir que dado que el metilfuretonio no tiene un "lado carbonílico" no activará a los receptores nicotínicos, en cambio sí actúa con los receptores muscarínicos porque:

A). Se puede identificar un "lado del grupo metilo".

B) Las distancias interatómicas involucradas en la activación muscarínica son similares en acetilcolina y en metilfurfuretonio.

C) La distribución electrónica es similar en metilfurfuretonio a la de acetilcolina ya que ambas tienen un centro aniónico y uno catiónico a distancias similares.

4.8.4 Nicotina.

En general los resultados obtenidos para la molécula neutra de nicotina no son comparables con la acetilcolina, salvo el hecho de que la conformación energéticamente preferida corresponde a la conformación trans-gauche de la acetilcolina.

4.8.5 Ion Nicotinio

Como en el caso de la acetilcolina el ion nicotinio presenta dos mínimos energéticos muy cercanos entre si, --- 0.526 Kcal/mol. Una comparación entre las características más importantes de ambos nos muestra:

1. El conformero que denominamos Mínimo-1 es 0.526 Kcal/mol más estable que el Mínimo-2, probablemente esto se debe a que en el último conformero se presenta la repulsión $H_{13}-H_{17}$ que provoca el incremento de la energía total del sistema.

2. Las distancias interatómicas consideradas como -- importantes son: N_5-N_{10} que Kier ⁽²³⁾ considera similar a la distancia entre el nitrógeno cuaternario y el oxígeno del carbonilo en acetilcolina; Beers y Reich ⁽³²⁾ afirman que la activación de los receptores colinérgicos nicotínicos es de terminada por dos elementos: a) una interacción coulombiana que involucre a la cabeza de alquilamonio; b) Un enlace de Hidrógeno que depende de la existencia de un grupo aceptor en la droga y que se forma aproximadamente a una distancia de 5.9 Å del centro de carga positiva. Afirman ellos que en acetilcolina esa distancia se cubre si se toma el oxígeno del carbonilo como aceptor del enlace de hidrógeno y que en nicotina esa distancia corresponde a la distancia Npiridina-Npirrolidina. Nuestros cálculos muestran que la distancia--N-N en el ion Nicotinio, para las dos conformaciones preferidas, es:

	Mínimo-1 ° (Å)	Mínimo-2 ° (Å)
N_5-N_{10}	4.73	4.62

3. La distribución de cargas en ambos conformeros es casi idéntica. El 75.19 + 0.43% de la carga positiva formal está distribuida en el anillo de pirrolidina y en el metilo

a él unido. La carga negativa asociada al anillo de pirrolidina es sólo el $2.38 \pm 9\%$. El anillo de piridina contiene prácticamente toda la carga negativa de la molécula, el $97.63 \pm 0.22\%$. El nitrógeno del anillo de piridina es portador de una carga negativa, la carga negativa del nitrógeno del Mínimo-1 (-0.118) es menor que la asociada al nitrógeno del Mínimo-2 (-0.181).

4. El cálculo de la energía hasta tercer orden de perturbación incluyendo el efecto del disolvente muestra un predominio de la conformación denominada Mínimo-1 de 2.19 Kcal/mol, no obstante, con base a esta pequeña diferencia de energía no es posible descartar la participación, ya sea directa o por interconversión, del conformero llamado Mínimo-2 como activante colinérgico.

Por otra parte, el hecho de que la distancia N-N en el Mínimo-1 sea más cercana a la distancia N-oxígeno carbonílico de la acetilcolina es indicativo de que muy probablemente este conformero es el que presente mayor actividad colinérgica, lo cual se confirma por la presencia de un centro aniónico a una distancia del centro catiónico similar a la acetilcolina.

CONCLUSIONES

Al analizar nuestros resultados con base en el criterio de mínima energía, distancias interatómicas entre los grupos activos, población electrónica y efectos del disolvente podemos concluir:

1. Desde el punto de vista energético el cálculo en fase gaseosa indica que la conformación trans-gauche es 1.63 Kcal/mol más estable que la conformación trans-trans. Por otra parte estudios experimentales de la acetilcolina en D_2O y en solución acuosa^(36,37) efectuados con resonancia magnética nuclear, señalan que predomina la forma trans-gauche de la acetilcolina en estos medios. Este dato experimental es perfectamente reproducido por el método SOLVDPCILO ya que al introducir al cálculo el efecto del disolvente se obtiene que la conformación trans-gauche es 19.36 Kcal/mol más estable que el conformero trans-trans. De aquí podemos suponer que la forma trans-gauche es la que fundamentalmente interviene en la activación de los receptores colinérgicos neurales.

2. La muscarina sólo muestra, desde el punto de vista energético, una conformación preferida que corresponde a la reportada por rayos X⁽¹⁹⁾. Desde el punto de vista de la estructura el hecho de que la molécula de muscarina con tenga los grupos activos que determinan lo que se ha denominado "lado del metilo" sugiere que la muscarina imita la acción de la acetilcolina al activar receptores muscarínicos. Por otra parte además de no contar con un grupo carbonílico, los átomos del anillo bloquean lo que podría corresponder estructuralmente al "lado carbonílico"; esto sugiere que la muscarina no activa los receptores colinérgicos nicotínicos. Estos resultados concuerdan con el experimento.

Las analogías en la distribución electrónica entre la muscarina y la acetilcolina hacen pensar en un mecanismo común para su interacción con los receptores colinérgicos muscarínicos.

Al introducir al cálculo el efecto del disolvente los resultados con el método SOLVDPCILO (Tabla 10) sugieren que la molécula es más estable. Desgraciadamente no se cuenta con datos experimentales que nos permitan hacer una comparación de nuestros resultados teóricos.

En suma podemos decir que: " La muscarina imita la acción de la acetilcolina para activar los receptores - muscarínicos porque en ella se mantiene libre el lado - del metilo mientras que el lado carbonílico es bloqueado por el anillo y el oxígeno del grupo oxhídrido no corresponde estructuralmente al oxígeno carbonílico de la acetilcolina ".

3. La molécula de metilfurretrenio muestra un solo mínimo energético, lo que sugiere una sola conformación preferida en su actividad con los receptores colinérgicos. El metilfurretrenio no posee un lado carbonílico ya que no cuenta con un oxígeno estructuralmente equivalente al oxígeno carbonílico de la acetilcolina; en cambio sí cuenta con un lado del metilo, esto lo determina como activador de receptores colinérgicos muscarínicos.

Una distribución de la densidad electrónica similar en metilfurretrenio y acetilcolina sugiere interacciones del mismo tipo con los receptores muscarínicos.

Los resultados obtenidos al introducir al cálculo - el efecto del disolvente muestran que la molécula adquiere mayor estabilidad. No se cuenta con datos experimentales con los cuales comparar aunque podría ser indicativo de la bondad del método SOLVDPCILO el hecho de que en moléculas similares a la acetilcolina, tanto estructu

ralmente como desde el punto de vista de actividad con los receptores colinérgicos, el método produce resultados similares a los que muestra para acetilcolina y los obtenidos para esta última están de acuerdo con los resultados experimentales.

4. En fase gaseosa el ion nicotínico presenta dos mínimos energéticos muy cercanos entre sí ya que la diferencia de energías es de 0.53 Kcal/mol.

El cálculo de la energía hasta tercer orden de perturbación incluyendo el efecto del disolvente muestra un predominio de la conformación denominada mínimo-1 de 2.19 Kcal/mol, no obstante, con base en esta pequeña diferencia de energía no es posible descartar la participación, ya sea directa o por interconversión, del conformero llamado mínimo-2 como activante colinérgico.

Por otra parte, el hecho de que la distancia N-N en el mínimo-1 sea más cercana a la distancia N-oxígeno carbonílico de la acetilcolina es indicativo de que muy probablemente este conformero sea el que presente mayor actividad colinérgica, lo que se confirma por la presencia de un centro catiónico a una distancia del centro aniónico similar a la acetilcolina.

B I B L I O G R A F I A

1. Daudel, R. Calvet, O. Peradejordi, F.
Molecular Orbitals in Chemistry, Physics and Biology
Academic Press
New York, N.Y. (1965)
2. Born, M.
Z. Physics
1, 45 (1920)
3. Scheraga, H.A.
Chem. Rev.
71, 195 (1971)
4. Beveridge, D.L., Radna, R.J. y Guth, E.
Proceedings of the fifth Jerusalem Symposium of the
Conformation of Biological Molecules and Polymers.
Academic Press
New York, N.Y. (1973)
5. Pullman, A. y Port, G.N.J.
FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett.
31, (1973)
6. Huron, M.J. y Claverie, P.
J. Phys. Chem.
76, 2123 (1972)

7. Sinanoglu,Ö.
Molecular Associations in Biology
Pág. 417 y sig.
Academic Press
New York,N.Y. (1968)
8. Beveridge,D.L., Kelly,M.M y Radna,R.J.
J. Am. Chem. Soc.
96,3769(1974)
9. Claverie,P., Daudey,J.P., Langlet,J., Pullman,B.,
Piazzola.D. y Huron,M.J.
J. Phys. Chem.
82,405(1978)
10. a) Caillet,J., Claverie,P.
Biopolymers,13,601(1974)
b) Acta Crystalogr.
Sect. A,31,448(1975)
11. Daudey,J.P.
These de Doctorat
Université PARIS VI
Paris (1975)
12. Diener,S., Malrieu,J.P., Claverie,P.
Theoret. Chim. Acta
(Berl.),13,1(1974)
13. Germer,H.A.
Theoret. Chim. Acta
(Berl.),34,145(1974)

14. Del Ré, G.
Theoret. Chim. Acta
(Berl.) ,1,188(1963)
15. Guyton, A.C.
Tratado de Fisiología Médica
Quinta Edición
Ed. Interamericana
México(1977)
16. Herdkotz, J.K., Sass, R.L.
Biochem. Biophys. Res. Commun.
40,583(1970)
17. Daudey, J.P., Rubio, M.
Trabajo no publicado
18. Pullman, A., Port, G.N.J.
Theoret. Chim. Acta
(Berl.),32,77(1973)
19. Jellinek, F.
Acta Crystalogr.
10,277(1957)
20. Schomaker, V., Pauling, L.
J. Am. Chem. Soc.
61,1769(1939)
21. Interatomic Distances (suplemento)
Special Publication No. 18
Pág. 120
The Chemical Society
Londres(1965)

22. Shaefer, J.P., Wheatley, P.J.
J. Org. Chem.
33, 166 (1968)
23. Kier, L.B.
Mol. Pharmacol.
4, 70 (1968)
24. a) Harrison
Chemical Methods in Clinical Medicine
Tercera Edición
Ed. Churchill
Londres (1947)
- b) Manery
In the Biological of Mental Health and Disease
Ed. Cassell
Londres (1952)
25. Mantione, M.J., Daudey, J.P.
Chem. Phys. Lett.
6, 93 (1970)
26. Huron, M.J., Claverie, P.
Chem. Phys. Lett.
9, 194 (1971)
27. Hasted, J.B., Ritson, D.M., Collie, C.H.
J. Chem. Phys.
16, 1 (1948)

28. a) Pople, J.A., Segal, G.A.
J. Chem. Phys.
43, S129 (1965)
- b) Pople, J.A., Segal, G.A.
J. Chem. Phys.
44, S136 (1965)
- c) Pople, J.A., Segal, G.A.
J. Chem. Phys.
44, 3289 (1966)
29. Pullman, B., Courriere, Ph., Coubeils, J.L.
Mol. Pharmacol.
7, 397 (1971)
30. Chothia, C.H.
Nature, 225, 36 (1970)
31. Beers, W.H., Reich, E.
Nature, 228, 917 (1970)
32. Chothia, C.H., Pauling, P.J.
Nature, 219, 1156 (1968)
33. Martin-Smith, M. Small, A., Stenlake, J.B.
J. Pharm. Pharmacol.
19, 561 (1967)
34. Armstrong, D.P., Cannon, J.G., Long, J.P.
Nature, 220, 65 (1968)
35. Butterworth, J., Eley, D.D., Stone, G.S.
Biochem. J.
53, 30 (1953)

36. Culvenor, C.C.J., Ham, N.S.
Chem. Commun.
15, 537 (1966)
37. Cushley, R.J., Mautner, H.G.
Tetrahedron
26, 215 (1970)
38. Smyth, Ch. P.
Dielectric Behavior and Structure
McGraw-Hill
New York (1955)
39. a) ASTM STANDARDS
STANDARD D-150
Part 40, Pág. 71
Philadelphia, Pa. (1980)
b) STANDARD D-924
Part 40, Pág. 307
40. Worth, E.V., Smyth, Ch.P., Powles, J.G.
Determination of Dielectric Constant and Loss
in "Physical Methods of Chemistry"
(A. Weissberger editor)
3th. edition, Vol. I, Part IV, Chap. V
Wiley-Interscience
New York (1972)

41. Smyth, Ch.P.
Determination of Dipole Moments
in "Physical Methods of Chemistry"
(A. Weissberger editor)
3th. edition, Vol. I. Part IV, Chap. VI
Wiley-Interscience
New York (1972)
42. Hartshorn, L., Ward, W.H.
J. Inst. Elec. Eng.
79, 597 (1936)
43. Hartshorn, L.
Radio-Frequency Measurements
Pág. 198
Wiley
New York (1941)
44. Chien, Jen-Yuan
J. Chem. Educ.
24, 494 (1947)
45. Ginzton, E.L.
Microwave Measurements
McGraw-Hill
New York (1957)
46. Giebe, E.
Handbuch der Physik
Vol. XVI, Pág. 508
Springer
Berlin (1927)

47. Smith, A.W.
Electrical Measurements in Theory and Application
Pág. 272
McGraw-Hill
New York (1948)
48. Davidson, D.W., Auty, R.P., Cole, R.H.
Rev. Sci. Instr.
22, 678 (1951)