

11
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"Estudio de la relación entre estructura química y actividad biológica de una serie homóloga de derivados del ácido benzoico, utilizando algunos parámetros teóricos"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
P E D R O C H A V E Z G A R C E S



MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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).

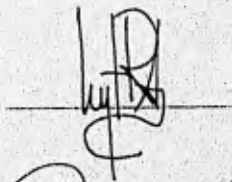
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Jurado asignado:

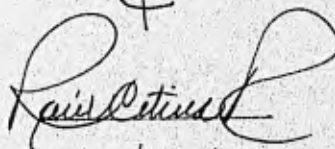
Presidente: Prof. Raúl Cetina Rosado
Vocal: Prof. Rocío Pozas Horecasitas
Secretario: Prof. Manuel Fernando Rubio Arroyo
1er. Suplente: Prof. María Esther Georgina Ruiz Santoyo
2do. Suplente: Prof. Fernando Leon Cedeño

Sitio donde se desarrolló el tema: Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria.

Asesor del tema: Dr. Manuel Fernando Rubio Arroyo



Supervisor Técnico: Dr. Raúl Cetina Rosado



Sustentante: Pedro Chávez Garcés



DEDICATORIAS

A mis padres

Con toda mi admiración
Por ser tan especiales
y un ejemplo a seguir.

Gracias por todo.

A mi esposa y mis hijos

Gracias por ayudarme
a encontrar el camino,
y seguirlo caminando,
por ser tan fuertes y comprensivos
por que esto lo logramos juntos.

Los amo.

A mis hermanos

Por su apoyo, cariño y consejos.
por estar siempre tan cerca.

Cuanto los quiero

Con respeto y cariño a todas aquellas personas , que con su apoyo y ayuda contribuyeron a la realización de esta meta . En especial al Dr. Manuel Fernando Rubio Arroyo, a la Familia Ramírez Sánchez , a la familia Chávez Pérez, Al QFB. Moisés Rivas, a la Sra. Victoria Aguilar y a los Profesores del Instituto B. Ruyard Kipling.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	I
1.0 ANTECEDENTES	1-1
1.1 Los músculos	1-1
1.1.1 El músculo estriado	1-2
1.1.2 Músculo Cardíaco	1-6
1.2 Inervación e irrigación de los músculos	1-8
1.3 Propiedades generales del músculo esquelético	1-8
1.3.1 La contracción del músculo	1-8
1.3.2 Características de los filamentos de actina y de miosina.	1-10
1.3.2.1 Los filamentos de miosina	1-10
1.3.2.2 Los filamentos de actina	1-12
1.3.2.3 Interacción de filamentos de miosina y actina para provocar la contracción	1-13
1.3.3 Fisiología de la contracción	1-15
1.3.3.1 Potencial de acción	1-16
1.3.3.2 Difusión del potencial de acción	1-20
1.3.3.3 El papel de los iones de calcio	1-23
1.3.3.4 El papel del cloruro	1-24
1.4 Características especiales	1-26
1.4.1 Contracciones isométricas y contracciones isotónicas	1-27
1.4.2 Sumación de contracciones y tétanos	1-29
1.4.3 Miotonía	1-31
1.4.3.2 Miotonía y ácidos carboxílicos	1-32
1.4.3.3 Ki	1-33
2.0 MÉTODO DE CÁLCULO	2-1
2.1 Panorama general y contexto	2-1
2.1.1 Método MNDO	2-4
2.1.2 Método CNDO	2-7
2.1.3 Forma de empleo del MNDO y del CNDO	2-9

3.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	3-1
3.1 Resultados	3-1
3.1.1 Definición de moléculas	3-1
3.1.2 Resultados de MNDO	3-5
3.1.3 Resultados de CNDO	3-18
3.1.4 Otros parámetros	3-23
3.2 Discusión	3-26
3.2.1 Correlación de parámetros (Calculados por medio de MNDO) y Log (1/Ki)	3-26
3.2.2 Correlación de parámetros (Calculados por medio de CNDO) y Log (1/Ki)	3-26
3.2.3 Correlación de otros parámetros calculados a partir de datos obtenidos con MNDO sobre el ácido y la base conjugada con Log (1/Ki).	3-27
4.0 CONCLUSIONES	4-1
5.0 BIBLIOGRAFÍA	5-1

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

Mucha gente pensante de muchos tiempos, de muchas épocas, se ha preocupado por mejorar y mantener la salud del ser humano. Al principio pocas áreas de la ciencia confluían en este objetivo, pero hoy en día ya la cuestión de la salud es una cuestión multidisciplinaria. Convergen la medicina, la farmacología, la fisiología, la biología, la bioquímica, la química, la computación, las matemáticas y otras un tanto "extrañas". Todas aportando, desde su muy particular enfoque, elementos que contribuyen a resolver algún problema. El problema común en general para los que se proponen la meta de mejorar y preservar la salud es obtener la mejor sustancia que cure. Esta tarea es cada día más complicada, implica un gasto muy grande de dinero y tiempo.

Los primeros medicamentos (sustancias que curan) surgieron simplemente como resultado de la experiencia, de la interacción del hombre con la naturaleza. Simplemente se aprovecharon los productos que la naturaleza proporciona. Después como producto de la observación, del estudio y análisis de estos productos naturales surge la inquietud de hacer otros con mejores características, obtener mejores rendimientos y cantidades, productos con menor toxicidad, con mejores características terapéuticas, con mejor potencia, y entonces surgen medicamentos o fármacos como la aspirina, las penicilinas, las sulfas, y otros medicamentos más sofisticados para enfermedades muy complejas y graves como el cáncer, la cistisercosis, la hipertensión, la epilepsia, la diabetes, el SIDA, etc.

Conforme pasa el tiempo se plantean mejores alternativas para llegar a obtener estructuras novedosas, fármacos con mayor seguridad y eficacia. El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso secuencial muy largo y costoso.^{1,2}

La génesis de un agente terapéutico, frecuentemente comienza con la misma concepción del fármaco a partir de una modificación teórica de algún proceso fisiológico o partir de un fármaco ya existente, siguiendo la síntesis de una gran serie de análogos químicos para continuar, en orden, con la evaluación biológica, farmacéutica, toxicológica y clínica. De estas etapas la que más recursos humanos y financieros consume es la Síntesis Química.

Durante mucho tiempo el trabajo químico era desgastante pues se tenían que preparar varios cientos, si no es que miles de compuestos, para probarlos y elegir el mejor, y de nuevo sintetizar otra cantidad semejante de compuestos homólogos de este último, para que finalmente lo obtenido fuera el compuesto relativamente más potente, pero se corría el riesgo (muy frecuente) de que en determinado momento fuera muy tóxico. Esto era "PRUEBA Y ERROR". Después de gastar mucho, obtener un producto no rentable es frustrante.

Se han hecho esfuerzos por reducir los riesgos y las dificultades para encontrar (sintetizar) el mejor compuesto. Hoy en día, la síntesis de estructuras novedosas es un trabajo más racionalizado y sistemático, pues se toma en cuenta la gran prueba, la evaluación precedente, a la que está sujeta el nuevo fármaco o nuevo químico. La herramienta más empleada, en esta racionalización y sistematización, es el Análisis cuantitativo de la relación entre la estructura y la actividad farmacológica (actividad biológica en términos generales) que nos aseguran una gran probabilidad de éxito en la búsqueda de nuevos fármacos potentes, seguros, con un menor esfuerzo, con menor desgaste de recursos, y en el menor tiempo posible.

El Análisis de la relación entre la estructura y la actividad es un estudio en donde se relacionan parámetros medidos y calculados (ver método de cálculo) de diferente

naturaleza de una serie homóloga de compuestos químicos con determinada actividad farmacológica o biológica.

El presente trabajo es un estudio o análisis de relación estructura-actividad de esta serie homóloga de derivados de ácido benzóico, los cuales inducen en músculo estriado un padecimiento conocido como *miotonia*.

Para hacer este estudio :

Primero: . Se calculan varias propiedades, a saber: Calor de formación, Energía total, Potencial de ionización, Momento dipolar, Cargas atómicas, $1/E_{\text{Homo}}$ (Inverso de la energía del Homo), $1/E_{\text{Lumo}}$ (Inverso de la energía de Lumo), Afinidad electrónica, Afinidad protónica, así como el LogP (Logaritmo del coeficiente de partición). Y los métodos de cálculo que se emplean para evaluar las propiedades citadas anteriormente son el MNDO (ver método de cálculo) y el CNDO (ver método de cálculo).

Segundo: Se correlacionan la potencia miotónica, medida experimentalmente para cada uno de los diferentes derivados del ácido benzóico considerados, con las propiedades calculadas teóricamente (ver primer punto).

Tercero : Se evalúa la factibilidad de que los métodos cuánticos semiempíricos sean utilizados como una herramienta importante en el diseño de productos químicos de estructuras moleculares novedosas (sin necesidad de recurrir a la "prueba y error"), manipulando desde un monitor las características estructurales (sustituyentes, posiciones, conformaciones, etc.) que incrementen cualitativamente y cuantitativamente alguna propiedad deseada (por ejemplo la potencia), y bajen las no deseadas (por ejemplo la toxicidad).

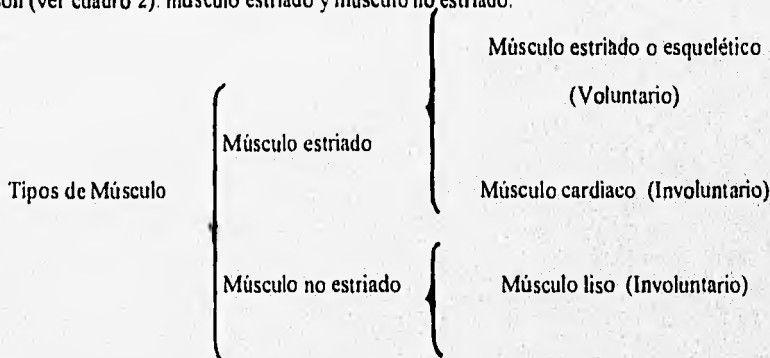
1.0 ANTECEDENTES

1.0 ANTECEDENTES.

1.1 Los músculos

Para hablar de miotonía es necesario, primero, hacer una descripción detallada de los músculos, que nos sitúen en un marco teórico que nos proporcione los conceptos mínimos para entender dicha patología. Es decir tenemos que hablar de las características funcionales y estructurales de los músculos^{3,4,5}, fisiología muscular, mecanismos de acción de los músculos y algunos estados patológicos de los mismos.

El músculo desde el punto de vista fisiológico y anatómico se divide en dos tipos que son (ver cuadro 2): músculo estriado y músculo no estriado.



Cuadro 2: *Clasificación de los músculos.*

Del músculo estriado encontramos, a su vez, dos tipos: El primero está estrechamente relacionado con el esqueleto y se llama músculo esquelético. De forma menos apropiada se le conoce algunas veces con el nombre de músculo voluntario dado que en algunos casos se encuentran bajo el control de la voluntad. No obstante muchas de sus acciones son automáticas y algunas de ellas reflejas ya que la voluntad interviene muy poco. El segundo tipo es característico del miocardio y se llama músculo cardíaco.

En adición a todo esto, la terminología elegida no es del todo satisfactoria debido a que no todo el músculo "esquelético" está unido directamente al esqueleto, a veces transmite la fuerza de su contracción a estructuras como láminas de tejido conectivo. Debe aclararse que el término estriado se utiliza, con frecuencia, exclusivamente para designar a los músculos

esqueléticos. Aquí solo adoptaremos esta designación. Y para el caso del músculo cardíaco únicamente le llamaremos con el mismo nombre.

Finalmente el músculo no estriado que es el tipo del músculo que posee un aparato contráctil relativamente organizado, es le denomina también músculo liso, que es el termino que emplearemos. A continuación se hace una somera descripción de estos tres tipos de músculos.

1.1.1. El músculo estriado

Si tomamos una sección transversal del músculo esquelético, observaremos los diferentes niveles de organización que este presenta (ver figura 1). En una inspección sencilla de un corte transversal notaremos que el músculo esta rodeado de un tejido que parece dividir el interior del músculo en secciones longitudinales. El tejido conectivo que rodea al músculo se llama epimesio. Externamente se conecta con los tejidos conectivos de las estructuras próximas como huesos o laminas de tejido conectivo e internamente se conecta con el perimesio que es en realidad el que divide en secciones longitudinales al músculo. Cada una de estas secciones se les denomina fascículos. Entonces el perimesio es un tejido conectivo fuerte que rodea a cada fascículo.

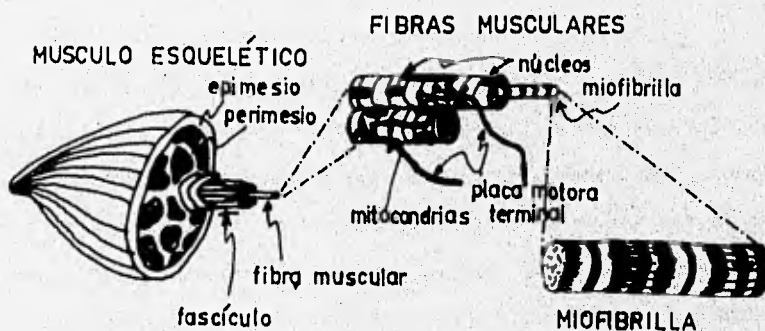


Figura 1 : Amplificaciones en detalle de la estructura del músculo esquelético

En una inspección más fina observaremos que los fascículos o mionemas son manojos de

células largas que son las unidades del músculo estriado. Estas células reciben el nombre de fibras musculares y tienen la característica de ser de gran tamaño, pues con su gran longitud llegan a abarcar de un extremo a otro del músculo, midiendo más de 30cm en los músculos largos. Además son células provistas de muchos cientos de núcleos, que son aplanados y se encuentran periféricamente en la zona inmediata a la membrana celular o sarcolema, mientras que su citoplasma o sarcoplasma se divide en hilos longitudinales o miofibrillas de aproximadamente 1 μm de diámetro (ver figura 1). El citoplasma que contiene a las miofibrillas contiene el complejo de Golgi, localizado cerca de un polo de cada núcleo. Entre las miofibrillas se encuentran mitocondrias (sarcosoma) densamente agrupadas y su número varía según el tipo de músculo, siendo mayor en los músculos de contracción lenta que en los músculos de contracción rápida. Es evidente que el tamaño de las mitocondrias sea de tal magnitud, muy grandes, pues es de donde la célula se abastece de energía. Están sobre todo localizados cerca de los núcleos, inmediatamente por debajo del sarcolema, aunque pueden encontrarse más profundamente dentro del cuerpo celular. Hay gotitas de glucógeno y de lípidos como inclusiones dentro de la matriz sarcoplásmica de cada célula muscular. También se descubre en el sarcoplasma un pigmento llamado mioglobina, que le imprime el color rojizo al músculo. Si la concentración de este pigmento es baja, el músculo se llama pálido o fásico; cuando la concentración de la hemoglobina es elevada el músculo se llama rojo o tónico.

Las miofibrillas son la base de la maquinaria contráctil y son las unidades morfológicas más pequeñas visibles al microscopio óptico. Con el microscopio electrónico podemos observar que cada miofibrilla está compuesta de finos miofilamentos dispuestos longitudinalmente, divididos transversalmente por una banda llamada banda Z, en espacios que se repiten seriadamente, llamados sarcómeros, cada uno de los cuales mide 2.5 μm de longitud en el músculo en reposo (ver figura 2). Las miofibrillas agrupadas en cada sarcómero presentan una diferencia, hay unas delgadas y otras gruesas que en un estudio más fino se puede establecer que son actina y miosina, respectivamente. Como podemos ver en la figura 2, la actina está unida a la banda Z por un extremo y por el otro libre para intercalarse con la miosina sin llegar a traslaparse completamente, quedando parte de la miosina sin actina y parte de la actina sin

miosina, a la primera parte se le conoce con el nombre de banda H y a la segunda se le conoce como banda I.

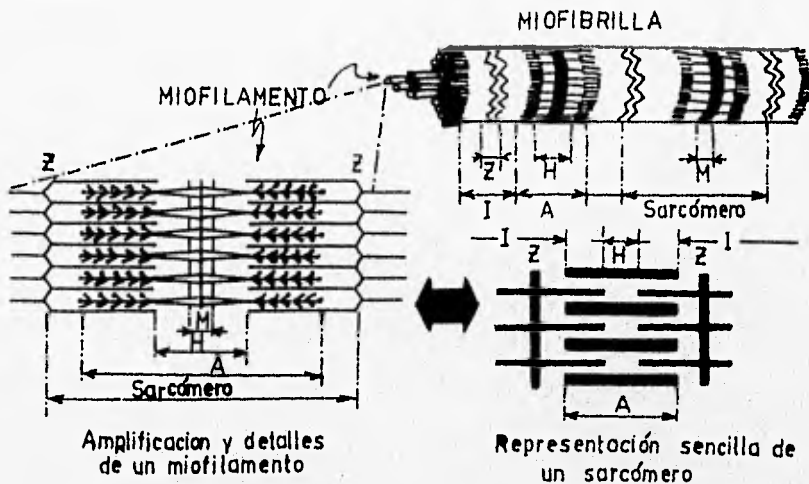


Figura 2: Esquema de una miofibrilla en tres perspectivas.

A la zona de las miofibrillas de miosina se le llama banda A la cual está dividida en dos partes por una banda llamada banda M que muestra un grupo de finos hilos que conectan entre si filamentos adyacentes de miosina.

La diferenciación de estas bandas tiene ya su origen desde que las observaciones se hacían con el microscopio óptico. La técnica seguida es simple y consiste en hacer un corte longitudinal del músculo para teñirlo con un colorante básico, por ejemplo hematoxilina y entonces podremos observar que la miofibrillas están atravesadas por estriaciones aparentemente continuas y rectas a través de la fibra. Unas se colorean débilmente llamadas bandas ISOTROPICAS o bandas I. Otras que se alternan con las primeras, se tiñen fuertemente y son llamadas bandas ANISOTROPICAS o bandas A. Las bandas I están divididas transversalmente en dos, por una línea delgada que se tiñe más intensamente con la hematoxilina, llamada banda ZWICHENSCHIEBE o banda Z. La banda A también está atravesada por una línea que se colorea con poca intensidad que se le conoce como banda H (de Hensen).

Las fibras musculares entonces, tienen el aspecto estriado debido a que las bandas A e I tienen también diferencias en cuanto a sus propiedades ópticas. Las primeras desvían en mayor magnitud el plano de la luz polarizada que las segundas, así como diferentes índices de difracción.

Las fibras musculares, al igual que cualquier célula, presenta una serie de organelos que desempeñan una función característica. Existen ribosomas en el citoplasma perinuclear y también esparcidos por entre las miofibrillas. También están presentes cuerpos de Golgi perinucleares, lisosomas y vacuolas lipídicas al tiempo que el glucógeno está distribuido en grupos de pequeños gránulos entre las miofibrillas y entre los filamentos de actina de las bandas I; su función inmediata es servir como fuente de energía que puede ser movilizadada rápidamente al mismo lugar de su utilización.

La membrana externa de las fibras musculares (sarcolema) tiene la misma apariencia que las membranas externas lipídicas de todas las células. Está revestida por fuera de una membrana basal a la que se le adhieren fibras de reticulina y de colágeno del endomesio. El sarcolema también envía invaginaciones tubulares, los centrotúbulos, hacia el interior de la célula (que forman el sistema transverso o sistema T de membranas) que no comunican con los canales membranosos del sarcoplasma.

Los canales membranosos del sarcoplasma constituyen las verdaderas membranas intracelulares del citoplasma o retículo sarcoplásmico, el cual consta una serie compleja de canales ramificados y anastomosados que llenan casi todo el espacio que hay entre las miofibrillas (ver figura 3).

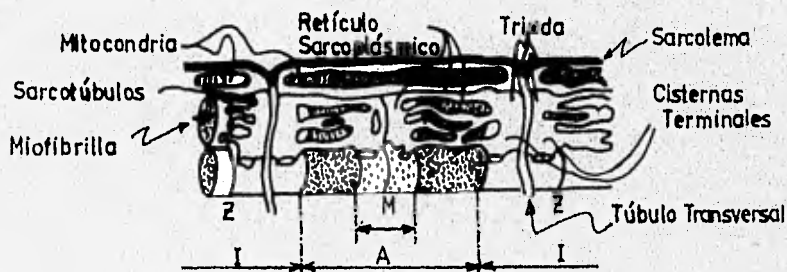


Figura 3: *Canales membranosos del sarcoplasma.*

1.1.2 Músculo cardíaco.

Consta de fascículos de células, cada uno de los cuales mide 80µm de longitud y 15µm de diámetro en el hombre (longitud en reposo) y contiene un solo núcleo colocada centralmente. Cada célula puede dividirse parcialmente en una o más ramas en sus extremos que se apoyan sobre sus homólogos celulares. La apariencia al microscopio óptico es la de una malla de cilindros que se unen y ramifican, y durante muchos años se pensó que el músculo cardíaco era un sincitio. Los espacios intercelulares se llenan con el endomésio. Los fascículos varían de tamaño desde unos pocos de cientos hasta muchos miles de células de diámetro y son separados y circundados por el perimesio, casi igual que el músculo esquelético.

Cada célula muscular cardíaca (miocito cardíaco) presenta estriaciones idénticas a las del músculo esquelético con bandas A, I, Z y H. Sin embargo la miosina y la actina no están agrupadas en miofibrillas individuales, y las numerosas mitocondrias encontradas en las células musculares cardíacas junto con sus diversas membranas citoplasmáticas, están rodeadas íntimamente a cada lado por miofilamentos. Los sistemas T están presentes pero penetran a nivel de las bandas Z. El retículo sarcoplásmico existe, pero no es tan abundante como en el esquelético.

1.1.3 El músculo liso.

También conocido como músculo no estriado, difiere totalmente del músculo esquelético

y del músculo cardíaco tanto en su estructura como en su comportamiento. Está compuesto por miocitos (células musculares) fusiformes (ver figura 4) mononucleados cuya longitud oscila entre los 15 y los 500 μm .

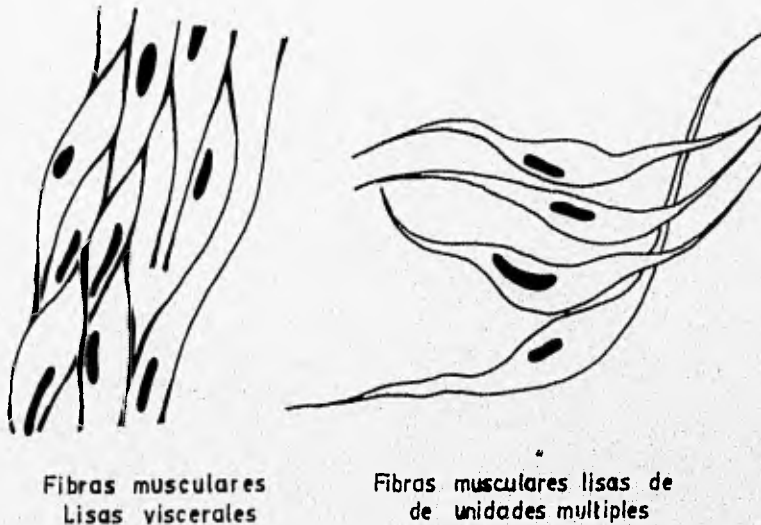


Figura 4: *Fibras musculares lisas.*

Están dispuestos con sus ejes longitudinales paralelos a la dirección de la contracción y generalmente se agrupan en pequeños fascículos separados por tabiques de tejido conectivo laxo que contiene los vasos y nervios aferentes y eferentes. La propiedad más evidente es la falta de estriaciones cruzadas. El sarcoplasma es homogéneo y contiene muchas fibrillas que siguen a todo lo largo de la célula, y se supone que son elementos contráctiles. El retículo sarcoplásmico está muy poco desarrollado. aunque estos elementos muestran un aspecto morfológico similar en todas sus localizaciones, sus respuestas a agentes farmacológicos y otros compuestos son tan diversos que resulta útil pensar en las células musculares lisas, en un sentido fisiológico. Como cierto número de especies celulares diferentes, encausadas a una misma función morfológica.

1.2 Inervación e irrigación de los músculos.

Las células musculares esqueléticas están provistas de ricas redes capilares que nacen de grandes vasos sanguíneos y penetran en el músculo con los tabiques. Los capilares están enrollados de manera que pueden adaptarse en longitud al estado funcional del músculo. Durante la contracción se vuelven más tortuosos, mientras que se extienden cuando se alargan las fibras musculares durante la relajación.

Además de los vasos sanguíneos los tabiques también contienen las ramas mayores de los nervios que se ramifican y acaban estableciendo contacto anatómico y fisiológico con cada una de las fibras musculares. Por ejemplo las ramas terminales de los nervios motores están conectadas a las fibras musculares individuales por estructuras muy especializadas conocidas como placas motoras terminales o uniones neuromusculares.

Cada músculo recibe uno o más nervios. Generalmente después de dividirse en varias ramas pequeñas, el nervio penetra en la cara profunda del músculo, por un lugar cercano a su inserción menos móvil (origen), y junto con los principales vasos sanguíneos del músculo, entra en una pequeña región oval alargada, el hilo neuromuscular, cuya situación es bastante constante.

1.3 Propiedades generales del músculo esquelético

1.3.1 La contracción del músculo.

Cuando un músculo se acorta físicamente durante un proceso de contracción, aplica tensión en los puntos de origen y donde se inserta el hueso. Los huesos a su vez están dispuestos en forma que constituyen sistemas de palancas de diversos tipos, actuadas o realizadas por músculos o grupos musculares particulares. En esta forma resultan posibles muchos movimientos y posiciones complicadas del cuerpo. Pero, ¿Qué sucede físicamente a nivel microscópico?

En la figura 5 se muestra el mecanismo básico de la contracción muscular. En esta puede

verse el estado relajado de un sarcómero (arriba) y el estado contraído (abajo). En estado relajado los extremos de los filamentos de actina derivados de dos bandas Z sucesivas apenas se superponen, al paso que se superponen completamente a los filamentos de miosina. Por otra parte, en estado contraído estos filamentos de actina han sido atraídos hacia adentro entre los filamentos de miosina, de manera que ahora se superponen unos a otros en grado mucho mayor. También las bandas Z han sido extraídas por los filamentos de actina hasta los extremos de los filamentos de miosina. De hecho los filamentos de actina pueden ser atraídos juntos, tan intensamente que los extremos de los filamentos de miosina en realidad se arqueen durante una contracción muy intensa. Así pues, la contracción muscular tiene lugar por un mecanismo de deslizamiento de filamentos.

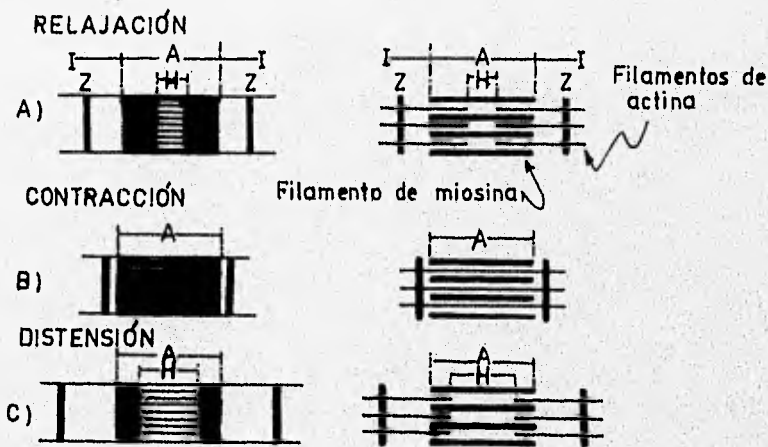


Figura 5: Aspecto de un sarcómero de músculo esquelético en tres etapas diferentes de la contracción.

El hecho de que los filamentos de actina se deslicen hacia adentro entre los filamentos de miosina depende de las fuerzas de atracción que se desarrollan entre los filamentos de actina y miosina. Seguramente estas fuerzas de atracción resultan de fuerzas mecánicas, químicas o

electrostáticas generadas por la interacción de los puentes cruzados de los filamentos de miosina con filamentos de actina.

Una mejor explicación sobre los procesos electroquímicos de contracción se da en el punto 1.3.3. Pero antes se hará un caracterización de los filamentos de actina y miosina.

1.3.2 Características de los filamentos de miosina y actina.

1.3.2.1 Los filamentos de miosina.

El filamento de miosina está compuesto de unas 200 moléculas de miosina cada uno, con peso molecular de 450,000. La molécula de miosina está formada por dos partes: una llamada meromiosina ligera y otra llamada meromiosina pesada. La meromiosina ligera está constituida por dos tiras de polipéptidos enrolladas una sobre otra en hélice. La meromiosina pesada, a su vez, tiene dos partes: la primera una hélice doble similar a la de la meromiosina ligera. La segunda, una cabeza unida al extremo de la hélice doble. La cabeza está formada de dos masas de proteína globular. La figura 6 muestra molécula aislada de miosina.

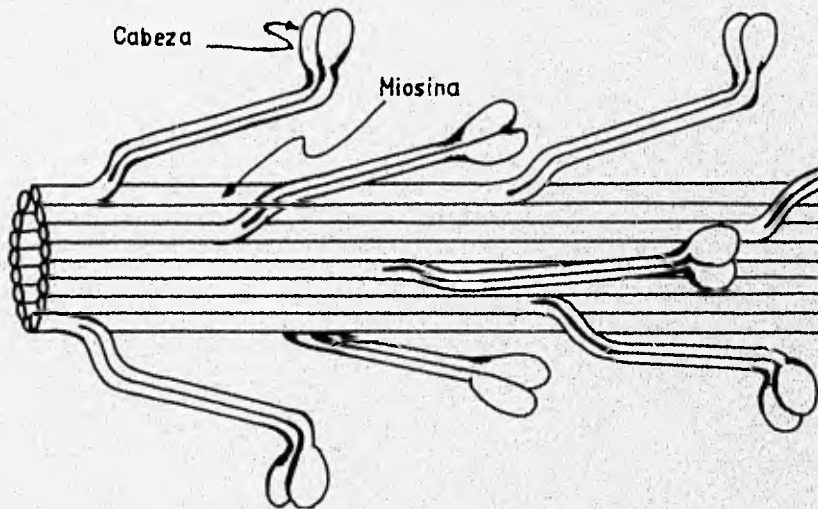


Figura 6 : *Filamento grueso o filamento de miosina.*

La figura 7 muestra la organización de las moléculas para formar un filamento de miosina, así como su interacción con dos filamentos de actina.

Se cree que la molécula de miosina es particularmente flexible en dos puntos; la unión entre la meromiosina ligera y la pesada, y entre el cuerpo de la meromiosina pesada y la cabeza. estas dos zonas se llaman articulaciones o goznes.

En la figura 7 se presenta la porción central de un filamento de miosina. El cuerpo de este filamento está formado por tiras paralelas de meromiosina ligera constituidas por moléculas múltiples de miosina.

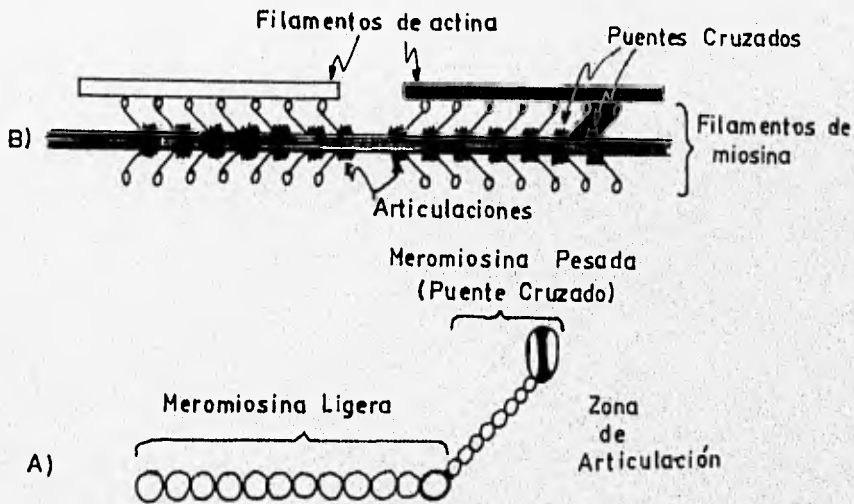


Figura 7: A) Amplificación de un filamento de miosina (puente cruzado). B) Interacción entre las cabezas de los puentes cruzados y los filamentos vecinos de actina.

De hecho, siempre que las porciones aisladas de meromiosina ligera y partículas de miosina se ponen en solución tienen una tendencia natural a reunirse constituyendo filamentos casi idénticos a los filamentos de miosina que se descubren en el músculo.

Por otra parte, las porciones de meromiosina pesada de las moléculas de miosina hacen

unas prominencias a los lados del filamento de miosina, según se indica en la figura 7. Estas prominencias constituyen los puentes cruzados. Las cabezas de los puentes cruzados están en unión con los filamentos de actina, mientras que las porciones cilíndricas de los puentes cruzados, actúan como brazos de articulaciones que permiten que las cabezas se extiendan alejándose del cuerpo del filamento de miosina, o queden junto al mismo.

1.3.2.2 Los filamentos de actina.

El filamento de actina también es complejo. Está constituido por tres componentes diferentes: actina, tropomiosina y troponina. En la figura 8 se puede apreciar un esquema de este filamento. La columna vertebral del filamento de actina es una molécula de proteína actina F de doble tira.

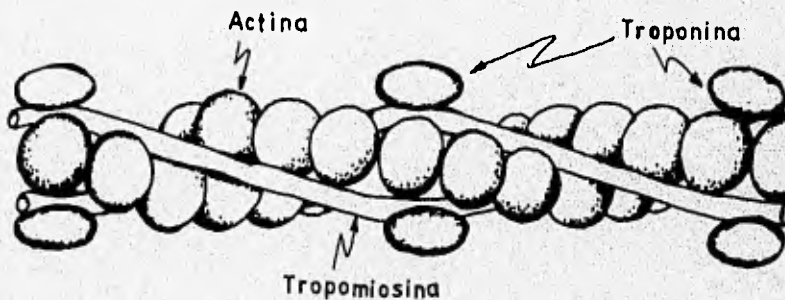


Figura 8: *Filamento de actina o filamento fino.*

Cada tira de la hélice doble de actina F está formada por moléculas polimerizadas de actina G. Y unido a cada una de las moléculas de actina G hay una molécula de ADP. Se cree que estas moléculas de ADP son los lugares activos de los filamentos de actina donde los puentes cruzados de los filamentos de miosina interactúan para provocar la contracción muscular.

El filamento de actina también contiene dos tiras de proteína adicional, que son polímeros de las moléculas de tropomiosina. Se cree que estas tiras de proteína se hallan dispuestas en los surcos formados por las dos tiras de actina F en la hélice de la actina.

Unida a cada molécula de tropomiosina hay una molécula de otra proteína, la troponina tiene afinidad por los iones de calcio. Se cree que la combinación de iones de calcio con troponina es lo que desencadena la contracción muscular.

1.3.2.3. Interacción de filamentos de miosina y actina para provocar la contracción.

Un filamento de actina pura, sin presencia de complejo de troponina-tropomiosina, se une frecuentemente a las moléculas de miosina en presencia de iones magnesio y ATP, ambos normalmente abundantes en la miofibrilla. Pero si a este complejo se le añade al filamento de actina esta fijación no tiene lugar. Por lo tanto se cree que los lugares activos normales en el filamento normal de actina del músculo relajado están inhibidos (o quizá físicamente cubiertos) por este mismo complejo. En consecuencia, no pueden interactuar con filamentos de miosina para provocar la contracción. Antes que la contracción tenga lugar, ha de inhibirse el propio efecto inhibitor del complejo troponina-tropomiosina.

En presencia de grandes cantidades de iones de calcio, el efecto inhibitor del complejo sobre los filamentos de actina resulta ser inhibido. Así que el papel que juega el calcio es de contrarrestar los efectos del complejo troponina-tropomiosina.

En la figura 9 se muestra la relación que hay entre la longitud del sarcómero y la tensión desarrollada por la fibra muscular que se contrae. A la derecha se indican los grados de superposición de los filamentos de actina y miosina en diferentes etapas de la contracción.

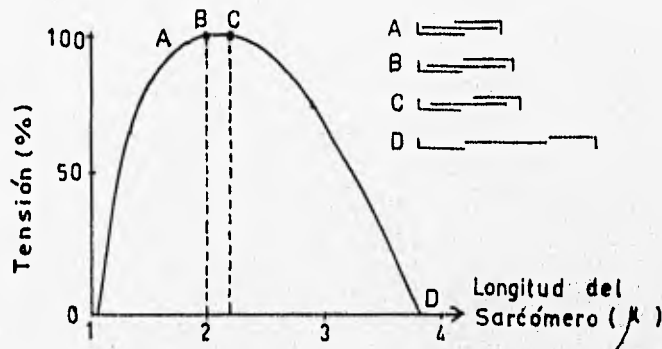


Figura 9: *Relación entre longitud y tensión desarrollada.*

En el punto D del esquema, el filamento de actina ha ejercido toda la tracción hasta el final del filamento de miosina, sin superposición alguna. Entonces, la tensión desarrollada por el músculo activado es nula. Cuando el sarcómero se acorta y el filamento de actina se superpone cada vez más al filamento de miosina, la tensión aumenta progresivamente, hasta que la longitud del sarcómero disminuye hasta aproximadamente unos 2.2 μm . Luego el filamento de actina ya se ha superpuesto a todos los puentes cruzados del filamento de miosina, pero todavía no ha alcanzado el centro del filamento de miosina. Cuando aumenta el acortamiento, el sarcómero

conserva plena tensión hasta el punto B. con longitud del sarcómero de aproximadamente 2.0 μm . Es entonces cuando los extremos de los filamentos de actina empiezan a superponerse. Cuando la longitud del sarcómero disminuye desde 2.0 μm hasta aproximadamente a 1.65 μm en el punto A, la fuerza de la contracción disminuye. Es en este punto donde las dos membranas del sarcómero tocan los extremos de los filamentos de miosina. Después, cuando la contracción tiene lugar acortando todavía más la longitud de los sarcómeros, los extremos de los filamentos de miosina en realidad se encogen pero, según se indica en la figura 9, la fuerza de contracción disminuye rápidamente.

Este esquema demuestra que el máximo de contracción tiene lugar cuando hay superposición máxima entre los filamentos de actina y los puentes cruzados de los filamentos de miosina.

1.3.3 Fisiología de la contracción muscular.

La iniciación de la contracción en el músculo esquelético empieza con potenciales de acción en las fibras musculares. Estas desencadenan corrientes eléctricas que difunden hacia el interior de la fibra, donde provocan liberación de iones de calcio del retículo sarcoplásmico. Y los iones de calcio son los que, a su vez, inician los acontecimientos químicos del proceso contráctil. En las funciones normales del cuerpo, las fibras del músculo esquelético son excitadas por fibras nerviosas mielinicas gruesas. Estas se unen a las fibras del músculo esquelético a nivel de la unión neuromuscular. Excepto en un 2% de las fibras musculares, solo hay una unión neuromuscular para cada fibra muscular. Esta unión se halla localizada aproximadamente a la mitad de la fibra. Por lo tanto, el potencial de acción se difunde desde la parte media de la fibra, hacia sus dos extremos. Esta difusión es importante, porque permite la contracción casi simultánea de todos los sarcómeros del músculo, de manera que todas lo hacen juntas en lugar de hacerlo separadamente. Pero, ¿Qué es un potencial de acción ?

1.3.3.1 Potencial de acción.

Antes de hablar de potencial de acción es importante aclarar ideas sobre lo que es un potencial a nivel celular. Los líquidos tanto dentro como fuera de la célula, son soluciones de electrolitos que contienen aproximadamente 155 meq/litro de aniones y la misma cantidad de cationes. En general se acumula un exceso de iones negativos inmediatamente a la membrana por la cara que da al interior de la célula, un número casi semejante de iones positivos inmediatamente a la membrana por la cara que da al exterior. Este alineamiento de cargas eléctricas a los dos lados de la membrana es exactamente igual al proceso que ocurre cuando se carga un condensador eléctrico, típicamente construido por dos placas conductoras separadas por una pequeña distancia por un material dieléctrico y cargadas con cargas opuestas. En ambos casos se genera una diferencia de potencial o simplemente un potencial, que el caso de la membrana de la fibra muscular en reposo, llamaremos potencial de membrana o potencial de reposo.

El potencial de membrana es el resultado del equilibrio de los siguientes acontecimientos. Por una parte la membrana posee una bomba de sodio y una de potasio, en donde el sodio es impulsado hacia el exterior y el potasio hacia el interior. Luego por el gradiente de concentraciones y el gradiente eléctrico hay un escape retrogrado de ambos iones, siendo más grande para el potasio, ya que en el equilibrio, se crea una pequeñísima diferencia de concentraciones de potasio entre el exterior y el interior. Para el sodio esta diferencia no es pequeña debido a que no difunde con la misma facilidad con la que el potasio lo hace. Por otra parte hay iones negativos como fosfatos, sulfatos y iones de proteínas que no difunden hacia el exterior de la célula creando cierta negatividad en el interior contribuyendo al gradiente eléctrico. Sin embargo los iones de cloruro si difunden pero solo lo hacen por el gradiente eléctrico generado, y de la facilidad y rapidez con que estos iones emigren dependerá otro fenómeno, que estudiaremos más adelante. Finalmente una vez alcanzado el equilibrio entre los sucesos descritos anteriormente y se hiciera una medición del potencial de membrana de diferentes fibras

musculares esqueléticas y nerviosas de mamíferos se comprobaba que generalmente tiene un valor de entre -75 y -95 milivoltios (mV), con un valor medio de -85 milivoltios (mV).

Un método utilizado para medir el potencial de membrana en reposo se ilustra en la figura 10. Consiste en preparar una micropipeta con un tubo capilar de vidrio de manera que la punta de la micropipeta tenga un diámetro de solo 0.25 a $2 \mu\text{m}$. Dentro de esta hay una solución de cloruro de potasio, que actúa como conductor eléctrico. La fibra cuya membrana va a estudiarse se atraviesa con la pipeta, y se establecen conexiones entre la pipeta y el medidor adecuado.

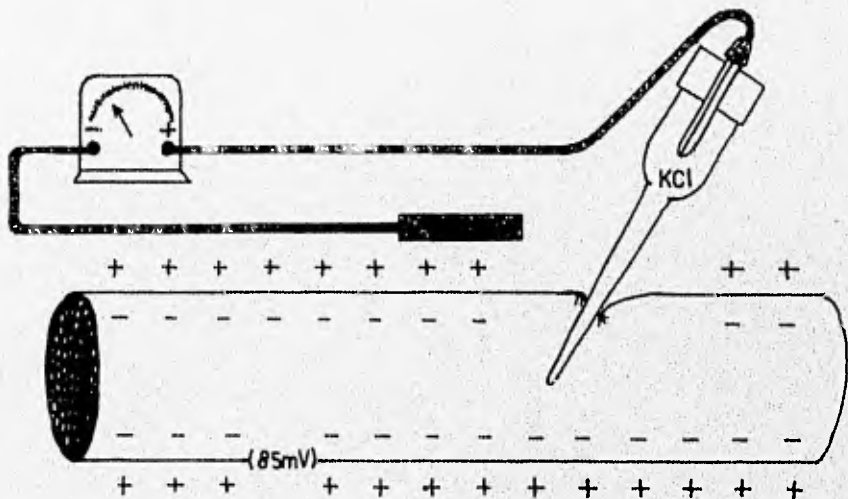


Figura 10 : *Medición del potencial de membrana.*

Mientras la membrana de la fibra muscular no sufre perturbación en el potencial de membrana se conserva aproximadamente en -85 mV , valor denominado potencial de reposo o de membrana. Cualquier factor que aumente bruscamente la permeabilidad de la membrana para el sodio tiene tendencia a desencadenar una serie de cambios rápidos en el potencial de membrana, que duran una pequeña fracción de segundo, para que finalmente regresen a su valor inicial. A esta sucesión de cambios se le conoce con el nombre de potencial de acción. De este podemos

distinguir tres etapas importantes. El brusco aumento inicial y la caída del potencial se llama espiga. La disminución subsecuente, más gradual, del potencial hacia su valor de reposo se denomina potencial ulterior 1. Esto va seguido de una hiperpolarización más lenta, y más gradual hasta un voltaje negativo que en realidad es inferior al nivel del potencial de reposo (potencial ulterior 2). El voltaje después disminuye poco a poco hasta que nuevamente se alcanza el potencial de reposo inicial, y ahora la membrana vuelve a ser capaz de responder a otro estímulo (ver figura 11).

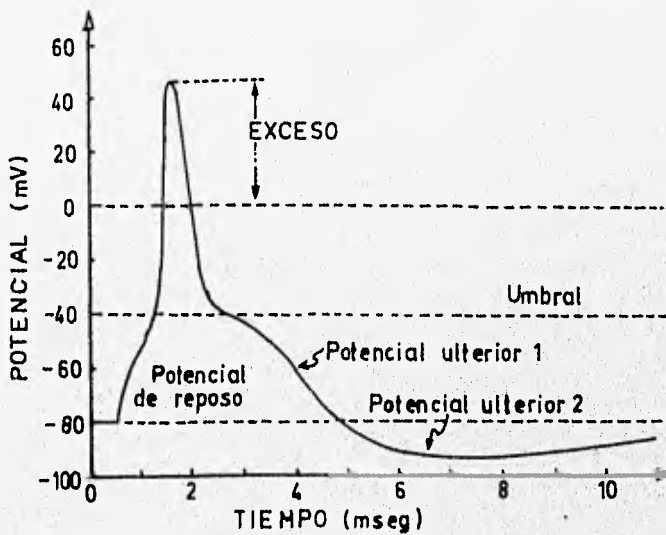


Figura 11 : *Potencial de acción.*

Los acontecimientos eléctricos antes descritos se observan mediante un microelectrodo (como el que ya se describió) inserto dentro de una sola fibra muscular, y se registran fotográficamente utilizando una cámara unida a una pantalla de un osciloscopio de rayos catódicos.

Algunos factores que pueden desencadenar un potencial de acción son la estimulación eléctrica de la membrana, la aplicación de productos químicos a la membrana aumentado su

permeabilidad para el sodio, la lesión mecánica de la membrana, el frío, el cloro o cualquier factor que perturbe momentáneamente el estado normal de reposo de la membrana.

Cuando las vías de sodio se abren y los iones de sodio penetran hacia el interior de la membrana, las cargas positivas de los iones de sodio no solo neutralizan la electronegatividad normal dentro de la fibra, si no que crean un exceso de carga positiva, con lo cual hacen positivo el potencial de membrana dentro de la fibra. Esto se llama inversión del potencial, que normalmente tiene un valor de 45 mV (ver figura 12a y 12b). Después de una o cinco milésimas de segundo, la permeabilidad de la membrana para sodio (medida como "conductancia" de sodio) disminuye hasta su valor normal. Al mismo tiempo, la permeabilidad de la membrana para potasio (medida como "conductancia" de potasio) aumenta y permite una rápida salida de iones de potasio hacia afuera, a través de la membrana. Esto ahora transfiere gran número de cargas positivas hacia afuera, creando nuevamente negatividad dentro de la membrana y devolviendo el potencial de membrana aproximadamente a su valor original de -85 mV (ver figura 12c).

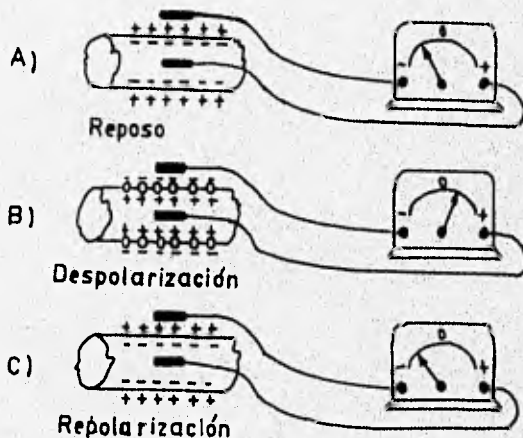


Figura 12: Potencial de acción : Despolarización y repolarización.

Sin embargo, la figura 13 podemos apreciar que la permeabilidad de la membrana para sodio y potasio no ocurren en la misma magnitud y tampoco suceden en los mismos tiempos. La conductancia de sodio (forma de medir la permeabilidad de la membrana para sodio) aumenta varias miles de veces durante las primeras etapas del potencial de acción, mientras que la conductancia de potasio (forma de medir la permeabilidad de la membrana para potasio) aumenta solo unas 50 veces, aproximadamente, durante las últimas etapas del potencial de acción y por breve tiempo después.

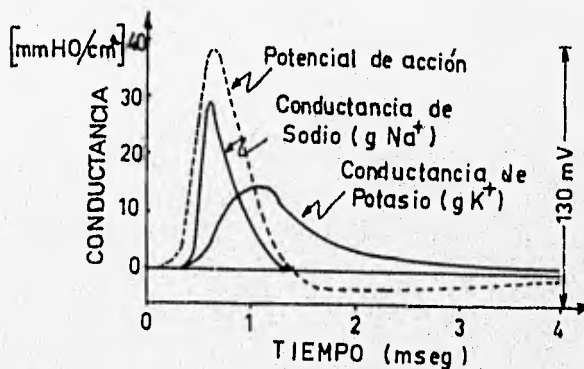


Figura 13: Cambios de conductancia de sodio y potasio en el curso del potencial de membrana.

1.3.3.2 Difusión del potencial de acción.

La iniciación de la contracción en el músculo esquelético empieza con potenciales de acción en las fibras musculares. Estas desencadenan corrientes eléctricas que difunden hacia el interior de la fibra, donde provoca liberación de iones de calcio del retículo sarcoplásmico. Son los iones de calcio los que, a su vez, inician los acontecimientos químicos del proceso contráctil.

En las funciones normales del cuerpo, las fibras del músculo esquelético son excitadas por

fibras nerviosas mielínicas gruesas. Estas se unen a las fibras del músculo a nivel de la unión neuromuscular. Esta unión se halla localizada aproximadamente a la mitad de la fibra. Por lo tanto, el potencial de acción se difunde desde la parte media de la fibra hacia sus dos extremos. Esta difusión es importante, porque permite la contracción casi simultánea de todos los sarcómeros del músculo, de manera que todas se contraen juntas en lugar de hacerlo separadamente.

El potencial de acción no solo ocurre en un lugar determinado de la membrana de la fibra, sino que un potencial de acción desencadenado, por cualquiera de los efectos ya mencionados, en cualquier punto de la membrana excitable puede excitar porciones vecinas de la misma, causando la propagación de dicho potencial. El mecanismo de esta propagación es simple. En la figura 14a, muestra una fibra en reposo. La 14b muestra una fibra que ha sido excitada en su parte media. En este punto se ha desarrollado bruscamente un aumento en la permeabilidad de la membrana para sodio, las flechas ilustran un círculo local de flujo de corriente entre las zonas de la membrana despolarizada y en reposo; fluyen corrientes positivas hacia el interior a través de la membrana despolarizada, y hacia el exterior a través de la membrana en reposo, con lo cual se completa un círculo. En alguna forma, aun no muy clara el flujo de corriente a través de la membrana en reposo ahora aumenta la permeabilidad de la membrana para el sodio, lo cual permite que inmediatamente que los iones de sodio penetren a través de la membrana, estableciéndose así el círculo vicioso de activación de la membrana. Por lo tanto, también se produce despolarización en esta zona de la membrana.

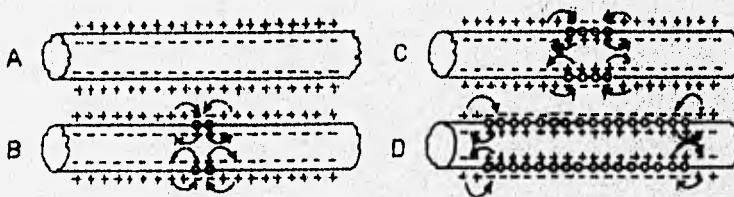


Figura 14: Propagación de la despolarización

En consecuencia, como se indica en la figura 14c y 14d, se despolarizan porciones sucesivas de la membrana. Estas zonas nuevamente despolarizadas originan circuitos locales de flujo de corriente a lo largo de la membrana, y crean una despolarización cada vez más intensa. Así pues, el proceso de despolarización viaja en ambas direcciones en toda la longitud de la fibra. El potencial de acción no solo se difunde a lo largo de la membrana de la fibra muscular: también se difunde a través del sistema de túbulos T de la fibra muscular. Según ya vimos, los túbulos T son un sistema de túbulos transversos que se interconectan unos con otros y difunden por toda la fibra muscular. Un plano de tales túbulos se difunde por cruzamientos a través de la fibra en dos puntos del sarcómero: los dos puntos donde los filamentos de actina y miosina se superponen. Es en estos puntos donde la excitación activa el proceso contráctil.

Normalmente el potencial de acción dura aproximadamente el mismo tiempo en cualquier punto a todo lo largo de una fibra. Por lo tanto, la repolarización ocurrirá en el punto del estímulo primero y luego se difundirá progresivamente siguiendo la membrana y moviéndose en la misma dirección que la despolarización siguió previamente. La figura 15 muestra este proceso.

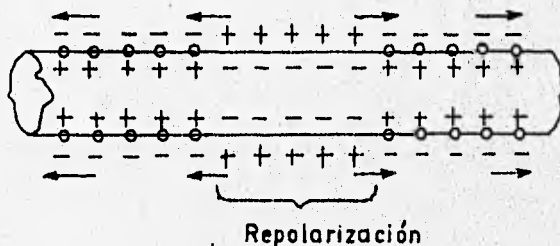


Figura 15 : *Propagación de la repolarización.*

Hay una sola diferencia entre el potencial de acción que se difunde a través del sistema de túbulos T y el que se difunde a lo largo del sarcolema: el primero se difunde a una velocidad solamente de 7 a 10 cm/seg , o sea aproximadamente 1/50 de la velocidad de propagación del

potencial de acción a lo largo del sarcolema. A pesar de ello la distancia transversal, a nivel de una fibra muscular es pequeña, de manera que el potencial de acción todavía alcanza las profundidades de la fibra muscular en un plazo menor de una milésima de segundo.

1.3.3.3 El papel de los iones de calcio.

En el punto 1.3.2.3 ya se ha mencionado algo pero es necesario señalar los siguientes aspectos:

La figura 16 muestra que el potencial de acción del túbulo T provoca el paso de una corriente a través de las cisternas del retículo sarcoplásmico. En alguna forma esto hace que las cisternas liberen iones de calcio hacia el líquido sarcoplásmico vecino. Donde una cisterna entra en contacto con el túbulo T, proyecta pies de unión hacia el túbulo, estas estructuras rodean el túbulo, probablemente facilitando el paso de corriente eléctrica desde el túbulo T hacia el interior de las cisternas. El circuito eléctrico se completa por el paso de corriente hacia afuera a los lados de las cisternas, y de allí de nuevo hacia el interior del sistema de túbulos, según indican las flechas de trazos en la misma figura 16.

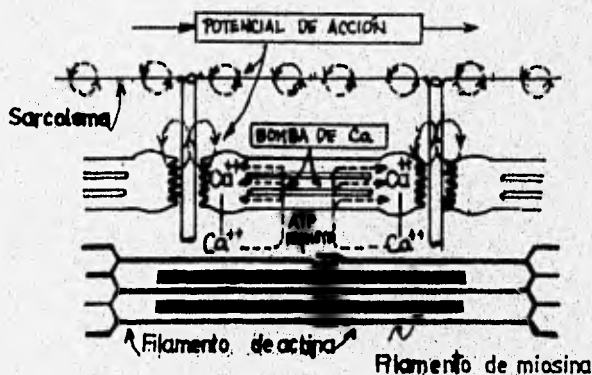


Figura 16: Liberación y recuperación de iones de calcio

Se cree que el flujo de corriente a través de las paredes de las cisternas es el estímulo que provoca la liberación de calcio por las cisternas. Los iones de calcio así liberados de las cisternas se difunden a las miofibrillas vecinas, donde se unen fuertemente con troponina, según vimos antes, esto a su vez se supone que desencadena la contracción muscular. Sin embargo, los iones de calcio también se fijan fuertemente a los filamentos de miosina, lo cual teóricamente pudiera ser otro factor para iniciar la contracción.

Una vez que los iones de calcio se han liberado de las cisternas y se han difundido por las miofibrillas, la contracción muscular continuará mientras los iones de calcio sigan presentes en concentraciones elevadas en el líquido sarcoplásmico. Sin embargo una bomba de calcio que actúa continuamente, localizada en las paredes de los túbulos longitudinales del retículo sarcoplásmico, impulsa iones de calcio sacándolos del líquido sarcoplásmico y devolviéndolos a las cavidades de los túbulos longitudinales. Esta bomba puede concentrar los iones de calcio unas 2000 veces dentro de los túbulos, lo cual permite una concentración masiva de calcio en el retículo sarcoplásmico, y origina una pérdida casi total de iones de calcio en el líquido de las miofibrillas. En consecuencia, excepto inmediatamente después de un potencial de acción, la concentración de iones de calcio en las miofibrillas se conserva en un valor extraordinariamente bajo.

1.3.3.4 El papel del cloruro.

La membrana celular en estado de reposo o constante es prácticamente impermeable a la proteína intracelular y a los iones orgánicos, de manera que estos aniones quedan aprisionados dentro de la célula. Esta membrana también es ligeramente permeable a iones de sodio y mucho más permeable a los iones de potasio y cloruro. De hecho, la permeabilidad de la membrana

celular en reposo es de unas 100 veces mayor para potasio que para sodio. En el cuadro 3 se puede ver la concentración a través de la membrana para algunos iones particulares.

IONES	CONCENTRACIONES IONICAS	
	LIQUIDO EXTRACELULAR EN mMol/Li	LIQUIDO INTRACELULAR EN mMol/Li
CATIONES		
Sodio	145	12
Potasio	4	155
Hidrógeno	0.000038	0.000130
pH	7.4	6.9
ANIONES		
Cloruro	120	4
Bicarbonato	27	8
Proteína intracelular y otros aniones orgánicos	-----	155

Cuadro 3: *Distribuciones de los iones en las fibras musculares antes del potencial de acción.*

Los iones de cloruro no son impulsados a través de la membrana en ningún sentido. Sin embargo, difunden a través de la misma a consecuencia de los potenciales eléctricos generados. O sea que la negatividad que se desarrolla dentro de la membrana, en el potencial de membrana, repele iones de cloruro desde el interior de la fibra, y hace que la concentración de cloruro caiga a un valor muy bajo de aproximadamente 4 meq/litro en comparación con la concentración en el líquido extracelular, de aproximadamente 120 meq/litro. Por lo tanto, los iones de cloruro solo desempeñan un papel pasivo tanto en el potencial de reposo como en el potencial de acción.

1.4 Características especiales.

Normalmente la excitación de un músculo, que produce su contracción, resulta de acontecimientos eléctricos. Así pues, impulsos eléctricos (potenciales de acción) son transmitidos por los nervios motores de las placas motoras terminales dentro de los músculos. El resultado de esta excitación es una despolarización localizada del sarcolema a nivel de la placa terminal motora, que origina un potencial de acción propagado a lo largo de toda la fibra muscular; estos acontecimientos eléctricos más tarde inician el proceso contráctil.

Cada estímulo tiene dos características básicas que son intensidad y duración. Si la fuerza o intensidad es demasiado poca para desencadenar una reacción, se dice que el estímulo es subliminal. Cuando la intensidad es suficiente para desencadenar una respuesta, se llama umbral. Cuando la intensidad del estímulo es mayor que el umbral, se alcanza un punto más allá del cual la respuesta del tejido ya no aumenta; entonces se dice que la respuesta es maximal.

Si un estímulo no logra actuar por tiempo suficiente sobre una célula o tejido, evidentemente no desencadena respuesta, sea cual sea la intensidad y duración de un estímulo aplicado, en consecuencia, la intensidad y la duración de un estímulo son datos críticos e interdependientes.

La estimulación eléctrica es el método de elección para estudiar las propiedades fisiológicas del músculo, porque pueden regularse: intensidad, duración, forma de pulsos individuales y ritmo de estimulación o *frecuencia* con mucha precisión tanto individual como globalmente. Además la estimulación eléctrica es la que produce menos lesión al tejido durante períodos prolongados de observación y es la que más se acerca a los acontecimientos fisiológicos *in vivo*.

Para ilustrar lo dicho en estos dos últimos párrafos, ver la siguiente figura (figura 17). En 17a un potencial eléctrico de magnitud de 8 Volts, actuando por 0.1 mseg basta para excitar el tejido; este valor es el valor de estimulación. Pero si un voltaje mucho menor (por ejemplo, 2 Volts) actúa durante mayor tiempo (aproximadamente 0.7 mseg) la corriente llega a ser de

umbral, y el tejido responde nuevamente con la contracción según el punto 17b. Cuando el voltaje aplicado disminuye más todavía (A 1 Volt) y se permite que actúe por más tiempo el impulso resulta también adecuado para producir excitación (punto C). Como puede verse en la misma figura el término reobase define el voltaje mínimo que actuando por largo tiempo es capaz de producir una respuesta; el término cronaxia se define como la corriente doble de la reobase que actúa durante un intervalo finito menor. Así pues eligiendo voltajes diferentes, diferentes duraciones de los pulsos, puede trazarse una curva de fuerza-duración para un músculo que relacione estos dos factores en cuanto a estimulación eficaz del tejido se refiere.

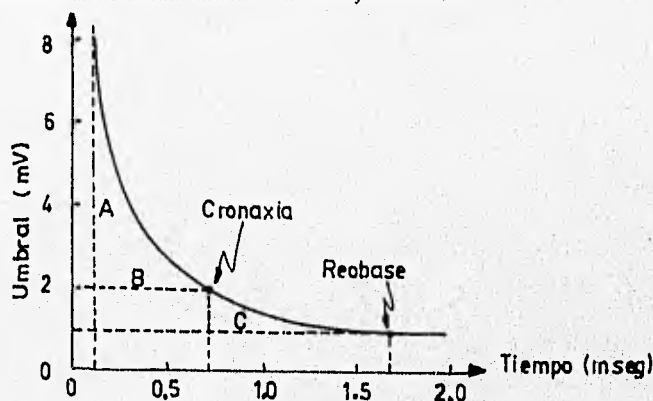


Figura 17: Curva hipotética de fuerza-duración para la excitación de un tejido.

Finalmente si el estímulo es el adecuado entonces ocurre la contracción. Cuando esto sucede podemos decir que ocurrirá en dos formas posibles: Isométricamente e isotónicamente.

1.4.1. Contracciones isométricas y contracciones isotónicas.

Como puede verse en la figura 18a se dispone un músculo de manera que pueda ser estimulado eléctricamente y las contracciones resultantes registrarse gráficamente en una tira de papel (en sistemas más sofisticados se utilizan osciloscopios) que se va desplazando. El estímulo puede inandarse a través del nervio motor, o directamente a la superficie del propio

músculo. En la figura 18b, un solo estímulo provoca una sola respuesta contractil rápida, que se presenta poco después de desarrollarse un potencial de acción. El tiempo que transcurre entre la aplicación del estímulo y la respuesta mecánica se llama periodo latente.

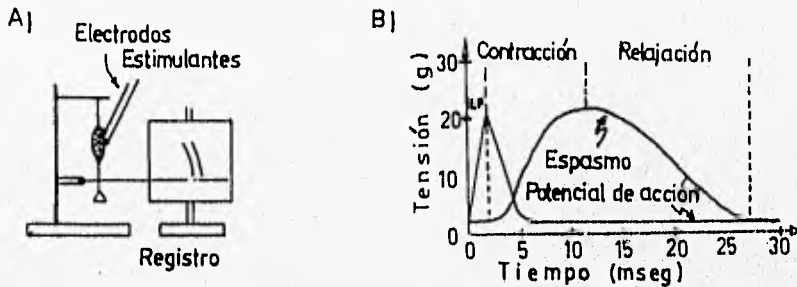


Figura 18: A: Técnica simple para obtener registros (miogramas) de contracciones isotónicas del músculo esquelético *in vitro*. B: Componentes de una contracción muscular.

El músculo se contrae hasta tensión máxima; luego, rápidamente recupera su longitud de reposo. Este tipo de contracción se llama isotónica porque la tensión del músculo se conserva constante cuando cambia su longitud y efectúa trabajo mecánico. Por otra parte, si el músculo se dispone para registro de tal manera que no pueda acortarse físicamente contra la carga que se le imponga, entonces la fuerza o tensión que se desarrolla después de la estimulación se llama contracción isométrica. (ver figura 19).

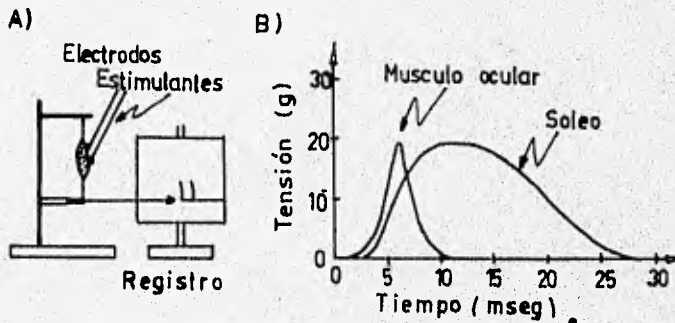


Figura 19: Técnica para registrar contracciones isométricas del músculo esquelético *in vitro*.

1.4.2 Sumación de contracciones y tétanos.

Los fenómenos eléctricos que preceden a la actividad contráctil en el músculo son tales que, durante el paso de un potencial de acción, la polarización de la célula provoca momentáneamente pérdida de irritabilidad para una nueva estimulación. Esta pérdida pasajera de irritabilidad se llama periodo refractario e impide que un segundo estímulo sea eficaz durante un intervalo de tiempo muy breve. Sin embargo, el mecanismo contráctil no presenta periodo refractario. Si la contracción que se ha iniciado con el primer estímulo no se ha completado antes de aplicarse un segundo estímulo, entonces se inicia una segunda activación de la maquinaria contráctil antes de que tenga lugar la relajación del primero. En consecuencia, las contracciones individuales se fusionan. Este fenómeno se llama sumación de contracciones (ver figura 20). La tensión desarrollada por el músculo durante las contracciones sumadas es mucho mayor que la que se desarrolla durante una sola contracción muscular.

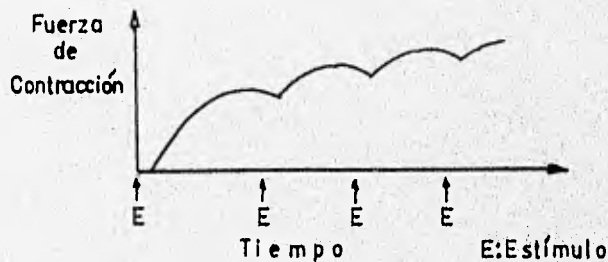


Figura 20: Sumación o fusión de contracciones individuales provocada por estímulos repetidos.

Si la frecuencia de estimulaciones aumenta a tal punto que el mecanismo contráctil es excitado repetidamente, las contracciones individuales se fusionan dando una respuesta continua llamada tétanos o contracción tetánica (El tétanos fisiológico no debe confundirse con la enfermedad del mismo nombre producida por la bacteria *Clostridium tetani*, ni tampoco con la tetania). Como puede verse en la figura 21, el tétanos puede ser completo o incompleto. Cuando hay intervalos durante los cuales tiene lugar una relajación entre las contracciones, gracias a una frecuencia elevada de estimulaciones, se produce tétanos completo

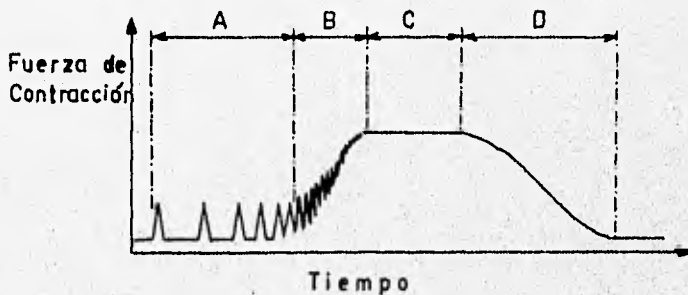


Figura 21: Génesis del tétanos cuando la frecuencia de la estimulación aumenta. A: Contracciones aisladas que producen sumación cuando el ritmo de estimulación aumenta progresivamente. B: Tétanos incompleto, manifestado por cierta relajación entre las diferentes contracciones. C: Tétanos completo, respuesta contráctil sostenida y única. D: Si la estimulación persiste con la misma frecuencia elevada por bastante tiempo, el músculo ya no es capaz de desarrollar una tensión máxima, y empieza la fatiga, mermando la fuerza contráctil con el tiempo.

1.4.3 Miotonía.

En todos los capítulos anteriores se ha hablado de actividad normal del músculo esquelético, de la anatomía y fisiología que estos presentan en condiciones normales. Sin embargo, en casi todas estas funciones se presentan anomalías cuando las condiciones son hostiles. Por ejemplo, en ocasiones se observa una enfermedad hereditaria denominada parálisis periódica familiar. En quienes la sufren la concentración de potasio en los líquidos extracelulares cae periódicamente a valores muy bajos, provocando grados diversos de parálisis. La parálisis ocurre en esta forma: una considerable disminución de potasio en el líquido extracelular aumenta el potencial de membrana de la fibra muscular hasta valores considerables. Ello origina intensa hiperpolarización de la membrana (un potencial de membrana más negativo que el normal de -85 mVolts) de manera que la fibra queda totalmente inexcitable; en otras palabras el potencial de membrana es tan negativo que el estímulo normal a nivel de la unión neuromuscular es incapaz de excitar la fibra.

Dentro de las anomalías de las funciones del músculo encontramos otra, que constituye una parte fundamental de nuestro estudio, y es la **miotonía**.

La miotonía es una forma de relajación patológicamente retardada del músculo esquelético, observada en animales y humanos enfermos. Esta relajación retardada es el resultado de un potencial de acción repetitivo autosostenido, generado en la superficie de la membrana en respuesta a un estímulo breve y único ⁶.

Como se puede apreciar en la figura 22, gráficamente podemos entender esta enfermedad, haciendo la comparación entre el miograma de un músculo normal y un miotónico, aplicando un solo estímulo. En el caso del normal la etapa de relajación se alcanza después de aproximadamente unos 400 mseg¹².



Figura 22: A: Miograma del músculo extensor aislado *digitorum longus* aislado, normal.
B: Miograma del mismo músculo de A pero miotónico.

Las evidencias experimentales sugieren que el defecto patológico básico en la miotonía es una anomalía de la conductancia de cloruro (G_{Cl}) en la superficie de la membrana de las fibras musculares⁸. En los estudios sobre miotonía hereditaria en cabras⁷ y miotonía congénita en humanos⁹ demostró que el padecimiento se debía a que la membrana de las fibras musculares presentan G_{Cl} bajas.

1.4.3.1 Miotonía y ácidos carboxílicos.

La miotonía parece ser una enfermedad o padecimiento natural pero es un padecimiento que se puede producir o inducir en animales no enfermos, normales, de laboratorio por cierto número de agentes químicos, los mejor conocidos de estos son el Ácido 2,4-diclo rofenoxiacético (24DCLFA) y el Ácido 9-antracencarboxílico (9AC).

En un estudio de 25 ácidos carboxílicos aromáticos (ACAs) similares al 24DCLFA, demostraron que la G_{Cl} del sarcolema se inhibió reversiblemente por 19 de estos ácidos ⁶. En otro, se demostró que la producción de miotonia por estos compuestos está en cada caso relacionada a la habilidad que cada compuesto tenga de reducir la G_{Cl} de la membrana. Ya que la actividad eléctrica anormal intracelular registrada es idéntica a la de la miotonia hereditaria en cabras ¹¹. Es decir la miotonia inducida por ACAs, exhibe muchas características similares a las observadas en la miotonia hereditaria o congénita, sugiriendo una similitud básica entre estos dos estados ¹².

1.4.3.2 Ki.

Ahora para hablar de la habilidad que tienen los ACAs de inhibir la conductancia de cloruro G_{Cl} y el consecuente resultado de inducir la actividad miotónica, es necesario establecer una relación formal entre la capacidad para producir esta actividad y los ACAs. En este sentido hay dos trabajos muy importantes el de Palade y Barchi ⁶ así como el de Bryant y Morales-Aguilera ⁹ en donde se utilizaron materiales y métodos que se explican ampliamente. Pero lo más importante es saber que en estos trabajos se determinó una constante característica de cada compuesto, llamada Ki.

Esta constante representa una concentración (expresada en mol/litro), y es justamente la mitad de la concentración máxima de bloqueo. Es decir, es la concentración a la cual el compuesto reduce a un 50% la G_{Cl} . Puede verse también como una constante de disociación aparente entre el sitio activo y el ligando. Por fines prácticos diremos que esta K_i es la potencia del compuesto para producir mionia.

La determinación de la K_i para cada uno de los ACAs consiste en medir el porcentaje de inhibición de la G_{Cl} a tres o más concentraciones diferentes del compuesto.

Luego, en un estudio estadístico se traza el porciento de inhibición ante el logaritmo de la concentración y así, gráficamente, se puede determinar la K_i . Por ejemplo para el 9AC (ver figura 23).

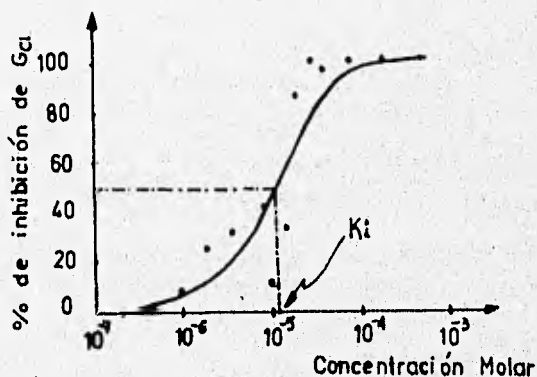


Figura 23: Determinación gráfica de la K_i para el 9AC.

Así pues, en la siguiente tabla se reportan los resultados (K_i), obtenidos de la misma forma que como se hizo en el caso anterior de 19AC.

Los resultados a los cuales nos referimos son las concentraciones requeridas para disminuir la G_{Cl} al 50%, en otras palabras las K_i (s) para los diferentes ACAs estudiados (ver cuadro 4)⁶.

NUMERO	NOMBRE DEL ÁCIDO CARBOXILICO	ABREVIATURA	K_i
1	Ácido 9-antracencarboxílico	9AC	1.1×10^{-3}
2	Ácido 2,4,5-trimetilbenzónico	245TM	6.6×10^{-5}
3	Ácido pentaclorobenzoico	PCL	8.0×10^{-3}
4	Ácido 3,5-dicloro-2-aminobenzoico	35DCL2A	1.3×10^{-4}
5	Ácido 2,3,5,6-tetraclorobenzoico	2356TCL	2.1×10^{-4}
6	Ácido 3,5-diclorobenzoico	35DCL	2.5×10^{-4}
7	Ácido 3,4-diclorobenzoico	34DCL	2.6×10^{-4}
8	Ácido 2,5-diclorobenzoico	25DCL	3.0×10^{-4}
9	Ácido 2,5-dimetilbenzoico	25DM	3.1×10^{-4}
10	Ácido 2,3,5,6-tetrametilbenzoico	2356TM	6.0×10^{-4}
11	Ácido 2,3,6-triclorobenzoico	236TCL	9.5×10^{-4}
12	Ácido 3,5-demetilbenzoico	35DM	1.5×10^{-3}
13	Ácido 2,4-dimetilbenzoico	24DM	1.6×10^{-3}
14	Ácido 3,6-dicloro-2-nitrobenzoico	36DCL2N	1.7×10^{-3}
15	Ácido 3,4-dimetilbenzoico	34DM	2.0×10^{-3}
16	Ácido 2,4-diclorofenoxyacético	24DCLFA	2.0×10^{-3}
17	Ácido 2,6-diclorobenzoico	26DCL	2.0×10^{-3}
18	Ácido 3,5-dimetil-4-nitrobenzoico	35DM4N	2.8×10^{-3}
19	Ácido 2,4,6-trimetilbenzoico	246TM	4.8×10^{-3}
20	Ácido benzoico	AB	$> 1.0 \times 10^{-2}$
21	Ácido 4,5-dicloro-2-carboxibenzoico	45DCLAC	1.6×10^{-2}
22	Ácido 3,5-dimetil-4-aminobenzoico	35DM4A	$> 3.0 \times 10^{-2}$
23	Ácido 2,5-dimetilbencensulfónico	35DMBS	$> 3.0 \times 10^{-2}$
24	Ácido 2,3,5,6-tetrametil-4-carboxibenzoico	2356TM4C	$> 1.0 \times 10^{-1}$
25	Ácido 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoico	35DM4HB	$> 1.0 \times 10^{-1}$

CUADRO 4: Lista de 25 ácidos carboxílicos con su abreviatura que empleamos y con su constante K_i , medida experimentalmente.

Estos datos serán la base nuestro estudio que se hará posteriormente en los siguientes capítulos. Como ya se mencionó anteriormente se calcularán algunos parámetros (ver página III) que se correlacionaran con estos datos medidos y así encontrar la influencia de la estructura sobre la actividad miotónica.

2.0 METODO DE CALCULO

2.0 MÉTODO DE CALCULO.

2.1 Panorama general y contexto.

La química ha tenido importantes contribuciones que han ayudado a que determinados problemas que no estaban en posibilidades de resolverse hace algún tiempo tuvieran solución. Y es más, en algunos casos la innovación, la investigación y otros frutos del quehacer científico, han no solo aclarado el panorama del avance de la química, sino que han venido a simplificar, a disminuir y a mejorar el trabajo del químico o por lo menos se ha pretendido.

Así desde las contribuciones hechas por Max Planck en 1900 que dieron origen a la teoría cuántica hasta la aplicación de esta a la química (Química cuántica), se han resuelto innumerables interrogantes. Por ejemplo, con la base de los fundamentos de la física clásica generados por William Rowan Hamilton (1805-1865), Joseph Louis, Conde de Lagrange (1736- 1813) y Moritz Herman von Jacobi (1801-1874), Erwin Schrödinger (1887-1961) encontró una forma sistemática de obtener relaciones matemáticas para cualquier sistema de partículas, en las que sus propiedades ondulatorias estén presentes. Esa forma sistemática o teoría se conoce con el nombre de mecánica ondulatoria o mecánica cuántica.

La mecánica cuántica permite obtener una solución cerrada de la ecuación de Schrödinger para el hidrógeno, cuando se considera la interacción electrostática entre protón y electrón.

Las funciones de onda son útiles para analizar la distribución electrónica y obtener valores esperados de las variables dinámicas del hidrógeno. Este conocimiento es fundamental para el químico, porque para otros sistemas atómicos o moleculares la regla general es que la ecuación de Schrödinger no se puede resolver.

El átomo de hidrógeno constituye uno de los pocos sistemas de interés químico que admite una solución exacta de la ecuación de Schrödinger. Para todos los átomos y moléculas solo es factible obtener soluciones aproximadas, que muchas veces se apoyan en

el conocimiento de la solución para el átomo de hidrógeno. Por ello este ejemplo constituye uno de los pilares sobre los que descansa la química cuántica. Muchas de las teorías modernas de corte químico, parten, fundamentalmente, del conocimiento de la solución de sistemas monoelectrónicos. Por ejemplo, la del átomo de hidrógeno y la del ion He^+ .

Aunque existen todavía muchos problemas en mecánica cuántica abiertos, aquellos que resultan de mayor interés para el químico han sido resueltos con gran exactitud o con aproximaciones razonablemente buenas. Lo que nos corresponde es, entonces, aprender de ellas y contribuir a su mejoramiento ¹³.

En 1927, Dirac, estableció en principio que con el descubrimiento de la mecánica cuántica todos los problemas de química estarían resueltos. En su planteamiento, Dirac dice que "en cuanto que la mecánica cuántica sea correcta las cuestiones químicas son problemas de matemáticas aplicadas". En efecto con la accesibilidad de las computadoras y la fabricación de otras más poderosas, han hecho que la aplicación de la mecánica cuántica a problemas químicos se establezca como una nueva disciplina que podría llamarse "Computación química" ¹⁴. Esta principalmente consiste en simular sistemas moleculares y comportamiento químico para calcular un gran número de propiedades moleculares, así como comprender procesos químicos. En el campo de la "Farmaquímica" (Medicinal Chemistry) la "Computación Química" es muy útil como una herramienta para la búsqueda e investigación de la correlación entre la actividad biológica y diferentes parámetros fisicoquímicos o entre la actividad biológica y la estructura. Por mencionar algunos parámetros: Parámetros electrónicos como potenciales electrostáticos, distribución de cargas, momentos dipolares. Parámetros geométricos como: conformación (ángulos de valencia y ángulos de torsión), superficies accesibles al disolvente, Volumen molecular, Volumen de los sustituyentes. Parámetros lipofílicos como Log P, Sigma de Taft σ , π . Parámetros químico-teóricos como: pK_a , afinidades protónicas, Calores de formación, etc.

Desde 1970 fueron posibles cálculos (aproximaciones) altamente exactos sobre pequeñas moléculas. Estos cálculos son también llamados *Ab initio*, requieren de entrada de datos no empíricos, además del número de electrones, el número y tipo de núcleos así como de constantes físicas fundamentales. Hoy día incluso con las computadoras más veloces los cálculos *Ab initio* son económicamente inaccesibles haciendo cálculos de rutina en moléculas de más de 50 átomos. Sin embargo encontramos que en los cálculos *Ab initio* del 246TMB se consumieron aproximadamente más de 60 horas de procesador, por lo cual resulta ser poco práctico y costoso.

Otros métodos de aproximación química cuántica son capaces de tratar moléculas grandes, con relativa facilidad y son llamados **métodos semiempíricos o métodos de electrón-valencia**. Explícitamente tratan los electrones de las capas más externas de los átomos, considerando los efectos de los electrones de las capas más internas como parametrizados. Las aproximaciones más recientes son extraordinariamente más veloces en cuanto a su procesamiento en computadoras y por ende la hechura de los cálculos de moléculas de interés farmacológico son económicamente más factibles.

Debido a la naturaleza de las aproximaciones de los métodos semiempíricos se incurre en una pérdida de exactitud.

Este problema ha sido abordado bajo diferentes ópticas, pero siempre abordado en forma muy inteligente bajo determinados principios teóricos apoyados por un gran número de experiencias. De cada caso surgen los diferentes métodos semiempíricos y sus diferentes ópticas para hacer cálculos de una molécula o una serie de moléculas. Por lo que luego un método semiempírico es preferido sobre otro.

Por ejemplo el método PCILO (Perturbative Configuration Interaction using Localized Orbitals) es eminentemente apropiado para el análisis conformacional ¹⁵ mientras que el CNDO (Complete Neglect of differential Overlap) y el MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap) son métodos semiempíricos de elección para el cálculo

de propiedades electronicas tales como densidades electronicas, momentos dipolares, o de propiedades fisicoquimicas tales como potenciales de ionizacion y calores de formacion^{16,17}.

Existen tambien los metodos puramente empiricos, tambien llamados mecanico moleculares o de calculo de campo de fuerzas, no son metodos cuanticos. Estos metodos estan apoyados simplemente en un dibujo de la molécula¹⁸. La mecanica molecular trata a las moléculas como una armazon de palitos (enlaces) y bolitas (átomos) la cual es susceptible al estiramiento (modificación de la longitud de enlace), a la flexion (modificación de ángulos bidimensionales) y a la torsion (modificación de ángulos tridimensionales). Estos calculos consunen tiempos de computadora de pocos ordenes de magnitud, menores a los tiempos que son necesarios para calculos en quimica cuantica, por lo que con este metodo, el cálculo de moléculas muy grandes se pone al alcance de los científicos. En estos métodos la calidad de las predicciones de propiedades conformacionales, de una gran variedad de moléculas, depende del campo de fuerzas usado y de la extension de la parametrizacion.

2.1.1 Método MNDO ^{16, 17, 37, 38 y 39.}

El tratamiento esta confinado a las moléculas de capa cerrada y a los electrones de valencia en ella, estos se suponen que se mueven en el campo de un core rígido compuesto del núcleo y los electrones de capa interna (aproximación de core) los orbitales moleculares de capa de valencia (Ψ_i) son representados por una combinación lineal de un juego básico mínimo de orbitales atómicos de capa de valencia (ϕ_v).

$$\Psi_i = \sum_v C_{v,i} \phi_v$$

Los coeficientes $C_{v,i}$, son encontrados de las ecuaciones de Roothaan-Hall.

Ahora, supongamos que los orbitales atómicos ϕ_ν y ϕ_μ son fijados en el átomo A y los orbitales atómicos ϕ_λ y ϕ_σ al átomo B ($A \neq B$). Si necesitamos, sobreescribir A o B asignaremos un símbolo particular al átomo A o B, respectivamente. En esta notación, los elementos de la matriz de Fock sería:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_b V_{\mu\mu,b} + \sum_v P_{vv} [(\mu\mu|vv) - \frac{1}{2}(\mu\nu|\mu\nu)] + \sum_b \sum_{\lambda,\sigma} P_{\lambda\sigma}(\mu\mu|\lambda\sigma)$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_b V_{\mu\nu,b} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} [3(\mu\nu|\mu\nu) - (\mu\nu|vv)] + \sum_b \sum_{\lambda,\sigma} P_{\lambda\sigma}(\mu\mu|\lambda\sigma)$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} + \frac{1}{2} \sum_v \sum_\sigma P_{\mu\sigma}(\mu\nu|\lambda\sigma)$$

Los siguientes términos aparecen en la matriz de Fock:

- Energías monoeléctricas de un centro $U_{\mu\mu}$ la cual representa la suma de la energía cinética de un electrón en un orbital atómico ϕ_μ en el átomo A y su energía potencial debida a la atracción por el core del átomo A.
- Integrales de repulsión bielectrónicas de un centro, por ejemplo, integrales Coulombicas $(\mu\mu|vv) = g_{\mu\nu}$ e integrales de intercambio $(\mu\nu|\mu\nu) = h_{\mu\nu}$
- Integrales de resonancia del core monoeléctricas de dos centros $\beta_{\mu\lambda}$.
- Atracciones monoeléctricas de dos centros $V_{\mu\nu,b}$ entre un electrón y la distribución ψ_μ ψ_ν en átomo A y el core de átomo B.
- Integrales de repulsión bielectrónica de dos centros $(\mu\nu|\lambda\sigma)$.

La Energía total E_{tot}^{mol} de la molécula es la suma de la energía electrónica E_{el} y la repulsión E_{AB}^{core} entre los cores de átomos A y B.

$$E_{\text{tot}}^{\text{mol}} = E_{\text{el}} + \sum_{A < B} \sum E_{AB}^{\text{core}}$$

El calor de formación ΔH_f^{mol} de la molécula es obtenido de su energía total sustituyendo las energías electrónicas E_{el} y adicionando los calores de formación experimentales ΔH_f^A de los átomos en la molécula:

$$\Delta H_f^{\text{mol}} = E_{\text{tot}}^{\text{mol}} - \sum_A E_{\text{el}}^A + \sum_A \Delta H_f^A$$

Las energías electrónicas de los átomos son calculadas de las funciones de onda determinante simple reducidas usando las mismas aproximaciones y parámetros como en el calculo moleculares NDDO.

En la aproximación, los términos varios en la matriz de Fock y las repulsiones E_{AB}^{core} no son evaluadas analíticamente. Ellas son determinadas de datos experimentales o de expresiones semiempíricas las cuales contienen parámetros numéricos que pueden ser adaptables para ajustarse a datos experimentales. Es de esperarse que la introducción de parámetros adaptables compensen, ambos casos, las deficiencias básicas de la aproximación de orbitales moleculares determinante simple y los errores adicionales debidos a la simplificaciones asumidas.

Los términos de un centro $U_{\mu\mu}$, $g_{\mu\nu}$ y un $h_{\mu\nu}$ son evaluados usando un procedimiento basado en el método Oleari en el cuál las energías teóricas de varios estados de valencia de los átomos y de los iones son ajustados a los correspondientes valores espectroscópicos.

Las integrales de repulsión de dos centros $(\mu\nu, \lambda\sigma)$ representan la energía de interacción entre la distribución de carga $e\phi_\mu\phi_\nu$ en el átomo A y $e\phi_\lambda\phi_\sigma$ en el átomo B (e es la carga elemental)

2.1.2 Método CNDO

El método CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) o Método de Completo desprecio de las diferenciales de traslape, fue introducida por Pople, Sanvtry Segal ³⁷⁻³⁸. El CNDO es la teoría más elemental retiene la principal característica de repulsión electrónica. Solamente los electrones de valencia son tratados explícitamente, las capas internas son tratadas como un core rígido, así que ellas modifican el potencial nuclear en la parte de un electrón en el Hamiltoniano. El juego básico de orbitales atómicos ϕ_μ es un juego de valencia (1s para hidrógeno, 2s, 2px, 2py, 2pz para Carbón y Nitrógeno, etc.)

El método CNDO implica el completo desprecio de las diferenciales de traslape entre orbitales atómicos en el mismo átomo. Y tiene las siguientes aproximaciones:

Aproximación 1: Los orbitales ϕ_μ son tratados como si ellos formaran un conjunto ortonormal, esto es, las integrales de traslape $S_{\mu\nu}$ se igualan a cero a menos que $\mu=\nu$, en cuyos casos las integrales son iguales a la unidad.

Aproximación 2: Todas las integrales de dos electrones, de las cuales depende el traslape de las densidades de carga de diferentes orbitales básicos, son despreciadas. Esto significa que $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ es cero a menos que $\mu=\nu$ y $\lambda=\sigma$. Los valores diferentes de cero son escritos como

$$\gamma_{\mu\nu} \text{ donde } \gamma_{\mu\nu} = (\lambda\lambda|\mu\mu).$$

Aproximación 3: Las integrales electrónicas $\gamma_{\mu\nu}$ se supone que dependen solamente de los átomos para los cuales los orbitales ϕ_μ y ϕ_ν pertenecen a y no para el tipo actual de orbital. Esto significa que allí permanecen solamente un juego de integrales γ_{AB} de interacción electrónica atómica midiendo una repulsión promedio entre un electrón de un orbital atómico de valencia en A y otro en B, con esta aproximación la matriz de Fock puede ser reescrita como:

$$E_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} - \frac{1}{2}P_{\mu\mu} \gamma_{AA} + P_{AA} \gamma_{AA} + \sum_{B \neq A} P_{\mu B} \gamma_{AB}$$

donde μ pertenece al átomo A y $P_{\mu\mu}$ es la densidad electrónica total de valencia en el átomo

B. Quedando el Hamiltoniano de core de la siguiente manera

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} (\mu | V_B | \mu)$$

$$H_{\mu\nu} = U_{\mu\nu} - \sum_{B \neq A} (\mu | V_B | \nu)$$

donde $U_{\mu\mu}$ son los elementos de la matriz diagonal de ϕ_μ con respecto del Hamiltoniano de un electrón conteniendo solamente el centro de su propio átomo. $U_{\mu\nu}$ es el elemento matriz de un electrón usando el Hamiltoniano de centros locales.

Aproximación 4: Las integrales de $(\mu | V_B | \mu)$ donde ϕ_μ y ϕ_ν pertenecen al átomo A son iguales a cero si $\mu \neq \nu$, además, si $\mu = \nu$ las integrales se igualan y son las mismas para todos los orbitales atómicos de valencia en el átomo A,

$$(\mu | V_B | \mu) = V_{AB}$$

Reescribiendo los Hamiltonianos de cores,

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} (V_{AB}) \quad (\mu \text{ en átomo A})$$

$$H_{\mu\nu} = 0 \quad (\mu \neq \nu, \text{ pero ambos en el mismo átomo})$$

Aproximación 5: Los elementos de la matriz de cores, fuera de la diagonal entre orbitales atómicos en diferentes átomos, son estimados por una fórmula:

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} = \beta_{\nu\mu} S_{\mu\nu}$$

donde $S_{\mu\nu}$ es la integral de traslape y $\beta_{\mu\nu}$ es un parámetro dependiente solamente su naturaleza de los átomos A y B.

La matriz de Fock queda así (ϕ_μ perteneciendo al átomo A y ϕ_ν perteneciendo al átomo B)

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + (P_{AA} - \frac{1}{2}P_{\mu\mu})\gamma_{AA} + \sum_{B \neq A} (P_{AB} \gamma_{AB} - V_{AB})$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB} S_{\mu\nu} - \frac{1}{2}P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad (\mu \neq \nu)$$

las ecuaciones son aplicadas aun si ϕ_μ y ϕ_ν están en el mismo átomo A, cuando $S_{\mu\nu} = 1$ y γ_{AB} es remplazado por γ_{AA} la ecuación para los elementos de la matriz diagonal queda.

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + (P_{AA} - \frac{1}{2}P_{\mu\mu})\gamma_{AA} + \sum_{B \neq A} [-Q_B \gamma_{AB} + (Z_B \gamma_{AB} - V_{AB})]$$

donde Q_B es la carga de la red en el átomo B

$$Q_B = Z_B - P_{BB}$$

2.1.3 Forma de empleo del MNDO y del CNDO.

En primera instancia con el método MNDO, se trataron las moléculas de la serie

homóloga de ácidos carboxílicos aromáticos estudiados en dos partes. Primero optimizando la estructura del ACA no disociado (Ácido conjugado o molécula neutra) y segundo optimizando la estructura del ACA disociado (Base conjugada o anión).

El procedimiento para lograr la optimización de la molécula neutra, consiste básicamente en proporcionarle al programa datos estructurales de las moléculas, tales como: Longitudes de enlace, ángulos de valencia, ángulos de torsión, la conectividad entre átomos, carga y números atómicos. Una vez teniendo estos datos se optimizó, es decir se obtuvo la estructura de menor energía, primero optimizando el anillo aromático y sus sustituyentes manteniendo invariable el carboxilo, para después optimizar la totalidad de la molécula. El sentido de la optimización en dos partes fue por la razón de no consumir demasiado tiempo de procesador, en una sola vez.

Posteriormente a la optimización de las estructuras de los ACAs, por medio del MNDO los datos obtenidos de longitudes de enlace, ángulos de valencia, ángulos de torsión y multiplicidad, junto con número de átomos, números atómicos y conectividad sirvieron para hacer este otro cálculo.

También en este caso se hicieron cálculos tanto para el ácido como para la base conjugados. Todos los resultados se detallan en el siguiente capítulo.

3.0 RESULTADOS Y DISCUSION

3.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 Resultados.

Los resultados obtenidos en los cálculos realizados, se presentan a continuación en tres partes.

En la primera parte, se muestran los parámetros obtenidos con MNDO de los diferentes ácidos benzoicos y de sus correspondientes bases conjugadas. También las correlaciones que mostraron los parámetros calculados de estos ácidos en conjunto, así como agrupados en ácidos benzoicos metilados y clorados, con $-\text{Log } K_i$.

En la segunda parte, se muestran los parámetros obtenidos con CNDO de los diferentes ácidos benzoicos y de sus correspondientes bases conjugadas. También las correlaciones que mostraron los parámetros calculados de estos ácidos en conjunto, así como agrupados en ácidos benzoicos metilados y clorados, con $-\text{Log } K_i$.

En la tercera parte, aparecen $\text{Log } P$ y AP (Afinidad protónica) evaluada de parámetros encontrados con MNDO. También las correlaciones que mostraron $\text{Log } P$ y AP de los ácidos en su conjunto, así como agrupados en ácidos benzoicos metilados y clorados, con $-\text{Log } K_i$.

En las tres partes aparece la abreviatura del nombre del compuesto y la potencia del compuesto para producir o inducir miotonía (expresada como $\text{Log } 1/K_i$), en orden decreciente (ver cuadro 5).

3.1.1 Definición de moléculas.

En la página 1-35 en el cuadro 4 aparecen una lista de derivados del ácido benzoico de los cuales solo se seleccionaron 18 y el mismo ácido benzoico, para el presente estudio. La razón por la que seleccionaron estos 18 compuestos, fue porque son los que presentaron mayor potencia miotónica. Y al ácido benzoico por ser la estructura básica. En esta parte se omite el ácido 2,4-diclofenoxiacético por considerarlo fuera de las características de la serie de ácidos benzoicos.

La mencionada serie de compuestos presenta la siguiente variedad de sustituyentes

R₁ = -Cl, -Me R₄ = -Cl, -Me, -NO₂

R₂ = -Cl, -Me, -NO₂, -NH₂ R₅ = -Cl, -Me

R₃ = -Cl, -Me

Así como el ácido 9-antracencarboxílico.

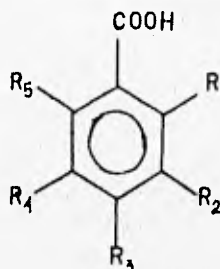


Figura 24: Serie de compuestos utilizada en el presente estudio.

Por comodidad se les asigno una clave y un número a cada compuesto. A continuación se muestra en el cuadro 5, una lista de los compuestos estudiados con sus claves y números asignados. Así como sus correspondientes potencias medidas⁶

NUMERO	NOMBRE DEL ÁCIDO CARBOXILICO	ABREVIATURA	Ki
1	Ácido 9-antracencarboxílico	9AC	1.1x10 ⁵
2	Ácido 2,4,5-trimetilbenzónico	245TM	6.6x10 ³
3	Ácido pentaclorobenzónico	PCL	8.0x10 ³
4	Ácido 3,5-dicloro-2-aminobenzónico	35DCL2A	1.3x10 ⁴
5	Ácido 2,3,5,6-tetraclorobenzónico	2356TCL	2.1x10 ⁴
6	Ácido 3,5-diclorobenzónico	35DCL	2.5x10 ⁴
7	Ácido 3,4-diclorobenzónico	34DCL	2.6x10 ⁴
8	Ácido 2,5-diclorobenzónico	25DCL	3.0x10 ⁴
9	Ácido 2,5-dimetilbenzónico	25DM	3.1x10 ⁴
10	Ácido 2,3,5,6-tetrametilbenzónico	2356TM	6.0x10 ⁴
11	Ácido 2,3,6-triclorobenzónico	236TCL	9.5x10 ⁴
12	Ácido 3,5-dimetilbenzónico	35DM	1.5x10 ⁵
13	Ácido 2,4-dimetilbenzónico	24DM	1.6x10 ⁵
14	Ácido 3,6-dicloro-2-nitrobenzónico	36DCL2N	1.7x10 ⁵
15	Ácido 3,4-dimetilbenzónico	34DM	2.0x10 ⁵
16	Ácido 2,6-diclorobenzónico	26DCL	2.0x10 ⁵
17	Ácido 3,5-dimetil-4-nitrobenzónico	35DM4N	2.8x10 ⁵
18	Ácido 2,4,6-trimetilbenzónico	246TM	4.8x10 ⁵
19	Ácido benzónico	AB	>1.0x10 ²

Cuadro 5: Ácidos Benzónicos estudiados.

Los datos estructurales como distancias y ángulos pudieron haberse tomado de datos cristalográficos reportados¹⁹⁻²⁴. Pero el inconveniente fue, que no se contaba con los reportes de todas las moléculas, por lo que se consideró mejor tomar datos estándares o determinados en un modelo físico de molécula. Y esto no implica incurrir en un error puesto que después de tener estos datos estándares se optimizaron las estructuras con MNDO^{11,19}. Los datos estándares empleados (Distancias, ángulo de valencia y ángulo de torsión), se muestran en los cuadros 6, 7 y 8.

Tipos de enlace	Distancias de enlace
C-H	1.09 Å
C-Calq	1.54 Å
C-Cl	1.745 Å
C=O	1.23 Å
C-C=Car	1.39 Å (c/u)
C-N	1.472 Å
N-H	1.01 Å
N=N-O [*]	1.197 y 1.203 Å *
C-O	1.36 Å
O-H	0.96 Å

Cuadro 6: Distancias de enlace estándares empleadas como datos iniciales en la optimización de la estructura de los ACAs. estudiados. *Tomado del reporte cristalográfico de Rayos-X^{23 y 27}.

Terna de átomos enlazados que hacen ángulo de valencia.	Valores de los ángulos de valencia tomados como datos de muestra.
C-C=C (aromáticos)	120°
H-C-C (aromáticos)	120°
H-C-H	109°
O=N-O [*]	122° *
O=C-O	120°
C-C-O	120°
C-C=O	120°
N-C-C (aromáticos)	120°
C-N-H	109°

Cuadro 7: Ángulos de valencia tomados como datos iniciales en la optimización. *Tomado del reporte cristalográfico de Rayos-X²⁷.

Cuarteta de átomos que hacen ángulo diedro (ver figura 24)	Valores de ángulo diedro tomados como datos de siembra.
H-Car-Car-Car	0° ó 180°
H-Cal-Car-Car	0°, 120° ó 240°
C ₇ -C ₁ -C ₂ -C ₃	0°
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0°
C ₇ -C ₁ -C ₆ -C ₅	180°
N-C ₁ -C ₄ -C ₅	180°
O-N-C ₁ -C ₂	0° ó 180°
C ₁ -C ₂ -C ₁ -C ₇	0°
O-C ₇ -C ₁ -C ₂	0° ó 180°

Cuadro 8: *Ángulos de torsión tomados como datos iniciales en la optimización: La posición de los sustituyentes pudiera variar pero ello no implica que el ángulo de torsión sea diferente. Lo único que cambia, en tal caso, serían los subíndices de los carbonos que definen tales ángulos. Los valores de la tabla se obtuvieron de un modelo dreiding.*

En la figura 25 se muestra como se determinaron los ángulos de torsión.

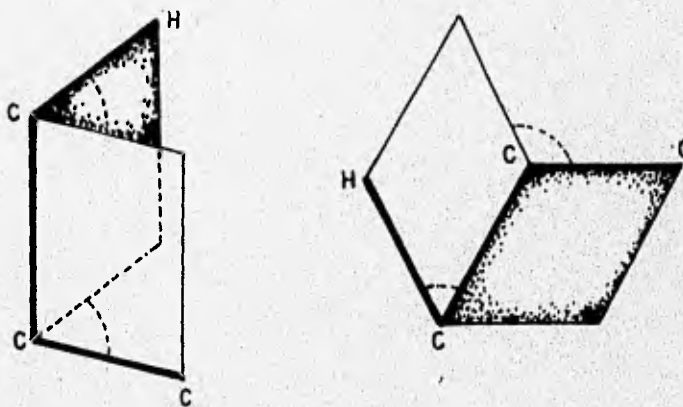


Figura 25: *En el siguiente dibujo se muestra un esquema aproximado de como se definen los ángulos de torsión.*

3.1.2 Resultados de MNDO.

Con la anterior definición de estructuras se procedió realizar el cálculo de las diferentes propiedades, citadas en la introducción, con el método MNDO. Los tiempos aproximados de procesador utilizados para los cálculos MNDO sobre los ACAs, fue de 16 o 24 horas aproximadamente, en una computadora Burroughs B-7800 de tiempo compartido, de la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico de la UNAM.

Los resultados obtenidos al final de la optimización de la molécula neutra se presentan con detalle adelante. Parte de estos datos y otros adicionales, como la carga entre otros, se emplearon como datos iniciales para la optimización de la estructura de la molécula disociada (anión), observándose una disminución notable en consumo de tiempo de procesador, que fue de aproximadamente de 8 a 20 horas. También los resultados de este proceso se presentan adelante.

Del Cuadro 9 al cuadro 20 se muestran los resultados encontrados con MNDO, de los 19 diferentes ácidos y sus 19 bases conjugadas correspondientes, comparándolos contra las potencias reportadas por Barchi⁶.

En el cuadro 9 se puede observar los parametros encontrados para los 19 diferentes Acidos benzoicos

Núm.	Molécula	-Log K _i	Potencial de ionización (E.V.)	Afinidad electrónica	1/E _{HOMO}	1/E _{LUMO}
1	A9AC	4.958610	-8.32947	-1.30564	-0.12006	-0.76591
2	245TM	4.160456	-9.50369	-0.35542	-0.10522	-2.61357
3	PCL	4.096910	-10.59522	-1.77673	-0.09438	-0.56283
4	35DCLAN	3.886057	-9.53912	-0.86198	-0.10483	-1.16012
5	2356TCL	3.677781	-10.43182	-1.50464	-0.09586	-0.66461
6	35DCL	3.602060	-10.19353	-1.16553	-0.09810	-0.85198
7	34DCL	3.585027	-10.21745	-1.22757	-0.09787	-0.81462
8	25DCL	3.522879	-10.11245	-0.98007	-0.09889	-1.02034
9	25DM	3.508638	-9.52217	-0.28770	-0.10502	-3.47584
10	2356TM	2.221849	-9.39040	-0.26375	-0.10649	-3.79147
11	236TCL	3.022276	-10.28619	-1.22775	-0.09722	-0.81450
12	35DM	2.823909	-9.58203	-0.52359	-0.10436	-1.90969
13	24DM	2.795880	-9.62879	-0.32143	-0.10386	-3.11110
14	36DCL21	2.769551	-10.80742	-1.69892	-0.09253	-0.58861
15	34DM	2.698970	-9.61968	-0.60001	-0.10395	-1.66664
16	26DCL	2.698970	-10.15260	-0.92038	-0.09850	-1.08651
17	35DMAN	2.552842	-10.31219	-1.46056	-0.09697	-0.68467
18	246TM	2.397940	-9.54604	-0.30804	-0.10476	-3.24633
19	AB	2.000000	-9.76496	-1.51504	-0.10241	-0.66005

Cuadro 9: Tabla comparativa entre Log 1/K_i y algunos parametros calculados de los ácidos, con MNDO: Potencial de ionización, Afinidad electrónica, 1/E_{HOMO} y 1/E_{LUMO}

Para hacer la estadística de los datos colectados de los ácidos en el cuadro 8, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se uso un rutina de estadística que calcula entre otras parámetros⁴¹: r² (El cuadrado del coeficiente de correlación), s (desviación estandar) y p (la significacia de la correlación)

Luego se implementaron tres etapas:

1.- Regresiones múltiples de una variable dependiente (Log Ki) y cuatro independientes con todos los ácidos (n=19).

2.- Regresiones sencillas de una variable dependiente (Log Ki) y una independiente (Cualquier parámetro calculado), con todos los ácidos (n=19).

3.- Repetición de los pasos 1 y 2 pero separando ácidos benzoicos metilados (n=9, incluyendo el ácido benzoico), de los ácidos benzoicos clorados (n=10, incluyendo el ácido benzoico). Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 10.

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 9			
$-\text{LogKi} = -(8.74 \pm 5.32431)\text{PI} + (1.00870 \pm 1.07620) - (825.06 \pm 467.08966)[1/\text{Ehomo}] + (0.41 \pm 0.37135)[1/\text{Elumo}] - (165.18 \pm 99.12901)$			
n = 19	r ² = 0.33263	s = .68503	p = 0.19626
$-\text{LogKi} = (0.16774 \pm 0.15525)[1/\text{ELUMO}] + (3.47272 \pm 0.29637)$			
n = 19	r ² = 0.06090	s = 0.74180	p = 0.30842
$-\text{LogKi} = -(35.52696 \pm 28.13835)[1/\text{EHOMO}] - (0.40056 \pm 2.86511)$			
n = 19	r ² = 0.08135	s = 0.73368	p = 0.23655
$-\text{LogKi} = -(0.28829 \pm 0.34125)\text{AE} + (2.93282 \pm 0.37115)$			
n = 19	r ² = 0.03814	s = 0.75074	p = 0.42302
$-\text{LogKi} = (0.32416 \pm 0.31022)\text{PI} + (6.41013 \pm 3.06666)$			
n = 19	r ² = 0.05718	s = 0.74327	p = 0.32414
$-\text{LogKi} = -(0.40917 \pm 1.01466)[1/\text{ELUMO}] + (2.94939 \pm 0.85924)$			
n = 10	r ² = 0.01775	s = 0.63985	p = 0.71369
$-\text{LogKi} = (20.86107 \pm 59.70955)[1/\text{EHOMO}] + (5.33200 \pm 5.85857)$			
n = 10	r ² = 0.01338	s = 0.64127	p = 0.75032
$-\text{LogKi} = (0.18796 \pm 0.66296)\text{AE} + (3.52822 \pm 0.87766)$			
n = 10	r ² = 0.00885	s = 0.64274	p = 0.79600
$-\text{LogKi} = -(0.20300 \pm 0.58020)\text{PI} + (1.21325 \pm 5.92735)$			
n = 10	r ² = 0.01342	s = 0.64126	p = 0.74993
$-\text{LogKi} = -(0.18377 \pm 0.18982)[1/\text{LUMO}] + (2.36169 \pm 0.49789)$			
n = 9	r ² = 0.06068	s = 0.63604	p = 0.39524
$-\text{LogKi} = -(60.89579 \pm 83.76804)[1/\text{EHOMO}] - (3.51478 \pm 8.68704)$			
n = 9	r ² = 0.06195	s = 0.65111	p = 0.51841
$-\text{LogKi} = (0.59282 \pm 0.42524)\text{AE} + (3.16904 \pm 0.33362)$			
n = 9	r ² = 0.19545	s = 0.60300	p = 0.23346
$-\text{LogKi} = (0.61856 \pm 0.86037)\text{PI} + (8.76830 \pm 8.30734)$			
n = 9	r ² = 0.06068	s = 0.65156	p = 0.52287

Cuadro 10: Correlaciones (r²) encontradas para los datos del cuadro 9. Así como s y p para cada caso

En el cuadro 11 se puede observar los parámetros encontrados para los 19 diferentes Bases conjugadas de los ácidos benzoicos del cuadro 9.

También estos parámetros fueron evaluados con MNDO y son los mismos que los del cuadro 9: Potencial de Ionización, Afinidad electrónica, $1/E_{HOMO}$ y $1/E_{LUMO}$.

Núm.	Molécula	-Log K_i	Potencial de ionización (E.V.)	Afinidad electrónica.	$1/E_{HOMO}$	$1/E_{LUMO}$
1	A9AC	4.958610	-1.76523	2.24379	-0.30985	0.44567
2	245TM	4.180456	-4.46425	3.45169	-0.22400	0.28971
3	PCL	4.096910	-5.21813	1.86821	-0.19164	0.53527
4	35DCLAN	3.886057	-4.96865	2.83990	-0.20126	0.35226
5	2356TCL	3.677781	-5.04314	2.11789	-0.19829	0.47217
6	33DCL	3.602060	-4.84668	2.84913	-0.20053	0.35098
7	34DCL	3.585027	-4.84073	2.87971	-0.20658	0.34726
8	23DCL	3.522879	-4.75274	2.84601	-0.21040	0.35137
9	25DM	3.508638	-4.42561	3.52348	-0.22396	0.28381
10	2356TM	2.221849	-4.48838	3.35650	-0.22280	0.29793
11	236TCL	3.022276	-4.85271	2.49027	-0.20607	0.40156
12	33DM	2.823909	-4.35870	3.59484	-0.22943	0.27818
13	24DM	2.795880	-4.44671	3.63821	-0.22489	0.27486
14	36DCL2N	2.769551	-5.22931	1.94882	-0.19123	0.51313
15	34DM	2.698770	-4.43157	3.54048	-0.22365	0.28245
16	26DCL	2.698970	-4.63371	2.92553	-0.21581	0.34299
17	35DM4N	2.552842	-4.98669	2.39534	-0.20053	0.41748
18	246TM	2.397940	-4.48496	3.58134	-0.22297	0.27923
19	AB	2.000000	-4.28864	3.82942	-0.23317	0.26114

Cuadro 11: Tabla comparativa entre Log $1/K_i$ y algunos parámetros calculados de las bases conjugadas, con MNDO: Potencial de ionización, Afinidad electrónica, $1/E_{HOMO}$ y $1/E_{LUMO}$

También para las bases conjugadas, se hace lo mismo que para los ácidos. Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 11, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron tres pasos.

1.- Regresiones múltiples de una variable dependiente (Log K_i) y cuatro independientes con todas las bases conjugadas (n=19).

2 - Regresiones sencillas de una variable dependiente (Log Ki) y una independiente (Cualquier parámetro calculado), con todas bases conjugadas (n=19)

3 - Repetición de los pasos 1 y 2 pero separando las bases conjugadas metiladas (n=9, incluyendo la base conjugada del ácido benzóico), de las bases conjugadas cloradas (n=10, incluyendo la base conjugada del ácido benzóico).

Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 12.

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 11			
-LogKi = (5.76435 ± 6.25957)PI - (1.50456 ± 1.91985)AE + (96.19017 ± 129.76434) [1/EHOMO] - (2.26121 ± 13.05722) [1/ELUMO] + (56.05390 ± 52.02438)	n = 19	r ² = 0.29221	s = 0.70546
			p = 0.27100
-LogKi = (3.82748 ± 1.91793) [1/ELUMO] + (1.84527 ± 0.70236)	n = 19	r ² = 0.18117	s = 0.69268
			p = 0.06923
-LogKi = (23.69250 ± 12.39625) [1/EHOMO] + (8.24965 ± 2.64138)	n = 19	r ² = 0.16870	s = 0.69793
			p = 0.08067
-LogKi = -(0.56640 ± 0.25491)AE + (4.87759 ± 0.76622)	n = 19	r ² = 0.21525	s = 0.67811
			p = 0.04540
-LogKi = -(1.02137 ± 0.56840)PI - (1.60202 ± 2.68313)	n = 19	r ² = 0.15209	s = 0.70487
			p = 0.09881
-LogKi = -(1.15356 ± 4.76759)PI + -(0.49858 ± 1.72733) AE + (36.87282 ± 92.85473) [1/EHOMO] + (7.84889 ± 10.06986) [1/ELUMO] + (9.67065 ± 38.95883)	n = 10	r ² = 0.61394	s = 0.49129
			p = 0.23474
-LogKi = (3.22443 ± 2.22724) [1/ELUMO] + (2.01954 ± 0.89400)	n = 10	r ² = 0.18889	s = 0.58144
			p = 0.20942
-LogKi = (36.82896 ± 12.23202) [1/EHOMO] + (10.85441 ± 2.51778)	n = 10	r ² = 0.50181	s = 0.45568
			p = 0.02186
-LogKi = -(0.59934 ± 0.31144) AE + (4.88009 ± 0.84590)	n = 10	r ² = 0.29153	s = 0.54341
			p = 0.10717
-LogKi = -(1.53131 ± 0.57923)PI - (4.16735 ± 2.82353)	n = 10	r ² = 0.43713	s = 0.48436
			p = 0.03737
-LogKi = -(0.73581 ± 5.09072) [1/ELUMO] + (3.01569 ± 1.52382)	n = 9	r ² = 0.00260	s = 0.67139
			p = 0.89626
-LogKi = -(1.35531 ± 25.97850) [1/EHOMO] + (2.49543 ± 5.80446)	n = 9	r ² = 0.00034	s = 0.67216
			p = 0.96249
-LogKi = (0.00447 ± 0.57857) AE + (2.78246 ± 1.99975)	n = 9	r ² = 0.00001	s = 0.67227
			p = 0.99469
-LogKi = (0.11769 ± 1.19808)PI + (3.32593 ± 5.37943)	n = 9	r ² = 0.00120	s = 0.67186
			p = 0.9293

Cuadro 12: Correlaciones (r²) encontradas para los datos del cuadro 11. Así como s y p para cada caso

En el cuadro 13 se puede observar otros parámetros encontrados para los 19 diferentes Ácidos benzóicos. que también son proporcionados por el mismo método MNDO. Dichos parámetros son: Momento dipolar. Calor de formación (ΔH_f) y la Energía total.

Num.	Molécula	-Log Ki	Momento dipolar (Debye)	Calor de formación (Kcal/mol)	Energía total (eV)
1	ASAC	4.958610	2.28543	-9.42214	-2701.63
2	245TM	4.180456	1.99140	-86.20923	-2093.74
3	PCL	4.096910	1.21324	-84.39266	-3326.08
4	35DCLAN	3.886051	0.76179	-78.40736	-2526.78
5	2356TCL	3.677781	1.63842	-84.08828	-2985.84
6	35DCL	3.602060	1.23422	-78.52987	-2305.14
7	34DCL	3.585027	2.65940	-76.99635	-2305.07
8	25DCL	3.522879	1.81934	-79.47080	-2305.18
9	25DM	3.508638	1.93251	-81.11354	-1937.27
10	2356TM	3.221849	1.92734	-85.83516	-2249.96
11	236TCL	3.022276	2.58221	-81.18346	-2645.48
12	35DM	2.823909	2.24942	-80.96594	-1937.27
13	24DM	2.795880	1.96559	-81.01722	-1937.27
14	36DCL2N	2.769351	5.25570	-54.82625	-3138.33
15	34DM	2.698970	2.31257	-78.79960	-1937.17
16	26DCL	2.698970	3.13166	-77.63548	-2305.10
17	35DM4N	2.552842	3.34578	-59.92584	-2770.57
18	246TM	2.397940	1.96834	-85.32850	-2093.70
19	AB	2.000000	2.27076	-65.93107	-1624.13

Cuadro 13: Tabla comparativa entre Log $1/K_i$ y otros parámetros calculados de los 19 ácidos benzóicos. con MNDO: Momento Dipolar. Calor de formación (ΔH_f) y Energía Total.

También para estos datos adicionales, se hace lo mismo que para los ácidos y bases conjugadas. Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 13, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron tres pasos.

1- Regresiones múltiples de una variable dependiente (Log Ki) y cuatro independientes con todos los ácidos (n=19).

2- Regresiones sencillas de una variable dependiente (Log Ki) y una independiente (Cualquier parámetro calculado), con todos los ácidos (n=19).

3- Repetición de los pasos 1 y 2 pero separando los ácidos metilados (n=9, incluyendo el ácido benzóico), de los ácidos clorados (n=10, incluyendo el ácido benzóico). Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 14.

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 13			
-LogKi = $-(0.49636 \pm 0.14544)\mu + (0.01928 \pm 0.00786)\Delta H_f - (0.00072 \pm 0.00029)ET + (4.05175 \pm 1.07982)$	n = 19	r ² = 0.54935	s = 0.54504
			p = 0.00637
-LogKi = $-(0.00068 \pm 0.00036)ET + (1.59445 \pm 0.87386)$	n = 19	r ² = 0.16433	s = 0.69976
			p = 0.08509
-LogKi = $(0.01430 \pm 0.00952)\Delta H_f + (4.27183 \pm 0.72583)$	n = 19	r ² = 0.11134	s = 0.72161
			p = 0.16268
-LogKi = $-(0.29147 \pm 0.17557)\mu + (3.86384 \pm 0.42613)$	n = 19	r ² = 0.132797	s = 0.71285
			p = 0.12507
-LogKi = $-(0.28286 \pm 0.15844)\mu - (0.01061 \pm 0.02239)\Delta H_f - (0.00078 \pm 0.00026)ET + (1.11980 \pm 1.85146)$	n = 10	r ² = 0.76236	s = 0.35686
			p = 0.02660
-LogKi = $-(0.00071 \pm 0.00036)ET + (1.49050 \pm 0.93548)$	n = 10	r ² = 0.29753	s = 0.54110
			p = 0.10292
-LogKi = $-(0.04715 \pm 0.01778)\Delta H_f - (0.30395 \pm 1.36256)$	n = 10	r ² = 0.43858	s = 0.48374
			p = 0.03695
-LogKi = $-(0.29697 \pm 0.13517)\mu + (3.95809 \pm 0.34738)$	n = 10	r ² = 0.34908	s = 0.52087
			p = 0.07208
-LogKi = $(0.93929 \pm 1.90436)\mu - (0.06570 \pm 0.07252)\Delta H_f + (0.00031 \pm 0.00148)ET - (3.79428 \pm 7.57474)$	n = 9	r ² = 0.21533	s = 0.68763
			p = 0.72388
-LogKi = $-(0.00002 \pm 0.00075)ET + (2.74741 \pm 1.57419)$	n = 9	r ² = 0.00013	s = 0.67223
			p = 0.97674
-LogKi = $-(0.02957 \pm 0.02332)\Delta H_f + (0.48094 \pm 1.85429)$	n = 9	r ² = 0.16496	s = 0.61432
			p = 0.27805
-LogKi = $-(0.35344 \pm 0.51186)\mu + (3.58183 \pm 1.15607)$	n = 9	r ² = 0.05625	s = 0.65309
			p = 0.53892

Cuadro 14: Correlaciones (r²) encontradas para los datos del cuadro 13. Así como s y p para cada caso

En el cuadro 15 se pueden apreciar otros parámetros encontrados para los 19 diferentes Bases conjugadas de los mismos ácidos benzoicos .

También estos parámetros fueron evaluados con MNDO y son: Calor de formación (ΔH_f) y la Energía total.

Num.	Molécula	-Log Ki	Calor de formación (Kcal/mol)	Energía total (eV)
1	A9AC	4.958610	-41.51650	-2688.86
2	245TM	4.180456	-101.65238	-2080.24
3	PCL	4.096910	-113.97298	-3313.20
4	35DCLAN	3.886037	-102.81752	-2513.67
5	2356TCL	3.677181	-110.56355	-2972.82
6	35DCL	3.602060	-104.35113	-2392.09
7	34DCL	3.585027	-102.50088	-2292.01
8	25DCL	3.522879	-100.93160	-2291.94
9	25DM	3.508638	-96.10482	-1923.76
10	2356TM	2.221849	-101.56093	-2236.48
11	236TCL	3.022276	104.10152	-2632.31
12	35DM	2.823909	-94.74133	-1923.70
13	24DM	2.795880	-96.29256	-1923.77
14	36DCL2N	2.769551	-85.11218	-3125.47
15	34DM	2.698970	-95.82479	-1923.75
16	26DCL	2.690970	-96.68516	-2291.76
17	35DM4N	2.552842	-81.91515	-2157.62
18	246TM	2.397940	-101.06780	-2080.22
19	AB	2.000000	-78.86055	-1610.33

Cuadro 15: Tabla comparativa entre Log 1/Ki y otros parámetros calculados de las bases conjugadas de los 19 ácidos benzoicos, con MNDO: Momento Dipolar, Calor de formación (ΔH_f) y Energía Total.

También para estos datos adicionales de las bases conjugadas se hace lo mismo. Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 15, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron tres pasos.

1 - Regresiones múltiples de una variable dependiente ($\text{Log } K_i$) y cuatro independientes con todas las bases conjugadas ($n=19$).

2 - Regresiones sencillas de una variable dependiente ($\text{Log } K_i$) y una independiente (Cualquier parámetro calculado), con todas las bases conjugadas ($n=19$).

3 - Repetición de los pasos 1 y 2 pero separando bases conjugadas metiladas ($n=9$, incluyendo la base conjugada del ácido benzóico), de los ácidos clorados ($n=10$, incluyendo la base conjugada del ácido benzóico). Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 16.

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 15			
$-\text{Log}K_i = (0.00949 \pm 0.01074)\Delta\text{Hf}^\circ - (0.00070 \pm 0.00036)\text{ET} + (2.46285 \pm 1.30701)$			
$n = 19$	$r^2 = 0.20114$	$s = 0.70401$	$p = 0.16587$
$-\text{Log}K_i = -(0.00068 \pm 0.00036)\text{ET} + (1.60387 \pm 0.86867)$			
$n = 19$	$r^2 = 0.16442$	$s = 0.69972$	$p = 0.08500$
$-\text{Log}K_i = (0.00818 \pm 0.01149)\Delta\text{Hf}^\circ + (3.99250 \pm 1.11204)$			
$n = 19$	$r^2 = 0.02738$	$s = 0.75493$	$p = 0.49840$
$-\text{Log}K_i = -(0.04984 \pm 0.01140)\Delta\text{Hf}^\circ - (0.00014 \pm 0.00024)\text{ET} - (2.04995 \pm 0.97309)$			
$n = 10$	$r^2 = 0.79273$	$s = 0.31175$	$p = 0.00405$
$-\text{Log}K_i = -0.00070 \pm 0.00036)\text{ET} + (1.50017 \pm 0.93041)$			
$n = 10$	$r^2 = 0.29763$	$s = 0.54106$	$p = 0.10286$
$-\text{Log}K_i = -(0.05326 \pm 0.00931)\Delta\text{Hf}^\circ - (2.03956 \pm 0.93539)$			
$n = 10$	$r^2 = 0.78437$	$s = 0.29979$	$p = 0.00065$
$-\text{log}K_i = -(0.04292 \pm 0.03088)\Delta\text{Hf}^\circ + (0.00015 \pm 0.00073)\text{ET} - (0.95710 \pm 3.04875)$			
$n = 9$	$r^2 = 0.21639$	$s = 0.63619$	$p = 0.48117$
$-\text{log}K_i = -(0.00002 \pm 0.00075)\text{ET} + (2.74802 \pm 1.56331)$			
$n = 9$	$r^2 = 0.00013$	$s = 0.67223$	$p = 0.97688$
$-\text{log}K_i = -(0.04175 \pm 0.02852)\Delta\text{Hf}^\circ - (1.16359 \pm 2.71326)$			
$n = 9$	$r^2 = 0.21129$	$s = 0.59704$	$p = 0.21319$

Cuadro 16: Correlaciones (r^2) encontradas para los datos del cuadro 15. Así como s y p para cada caso

En el cuadro 17 se puede observar las cargas atómicas sobre los átomos del grupo carboxilo de los 19 diferentes Ácidos benzóicos, que también son proporcionadas por el mismo método MNDO. Para la nomenclatura ver la figura 26.

Núm.	Molécula	-Log Ki	Ca	Cb	Oa	Ob	H
1	ASAC	4.958610	-0.0757	0.39029	-0.38511	-0.30915	0.21710
2	245TM	4.180456	-0.07173	0.38925	-0.36140	-0.29963	0.21404
3	PCL	4.036910	-0.03899	0.39178	-0.32686	-0.28609	0.22447
4	35DCLAN	3.886057	-0.12211	0.39929	-0.36501	-0.28832	0.21823
5	2356TCL	3.677781	-0.04441	0.39320	-0.33044	-0.28705	0.22322
6	35DCL	3.602060	-0.10109	0.39220	-0.36511	-0.30467	0.22202
7	34DCL	3.585027	-0.09857	0.39072	-0.36490	-0.30568	0.22160
8	25DCL	3.522879	-0.06575	0.39254	-0.34445	-0.29267	0.21932
9	25DM	3.508638	-0.07575	0.38878	-0.36164	-0.29936	0.21403
10	2356TM	3.221849	-0.063312	0.38519	-0.36217	-0.29968	0.21367
11	236TCL	3.022276	-0.04692	0.39475	-0.33424	-0.28853	0.22126
12	35DM	2.823909	-0.11915	0.39434	-0.37826	-0.30754	0.21714
13	24DM	2.795880	-0.06881	0.38947	-0.36151	-0.29990	0.21379
14	36DCL2N	2.769551	-0.00974	0.37664	-0.31805	-0.28223	0.22739
15	34DM	2.698970	-0.11201	0.39427	-0.37760	-0.30744	0.21683
16	26DCL	2.698970	-0.04862	0.39564	-0.33957	-0.28937	0.21946
17	35DCL4N	2.552842	-0.08064	0.38919	-0.36186	-0.30371	0.22330
18	246TM	2.397940	-0.04668	0.38643	-0.36134	-0.29948	0.21363
19	AB	2.000000	-0.11290	0.39325	-0.37791	-0.30744	0.21676

Cuadro 17: Tabla comparativa entre Log 1/Ki y las diferentes cargas atómicas de los átomos del grupo carboxilo de los ácidos benzóicos en cuestión.

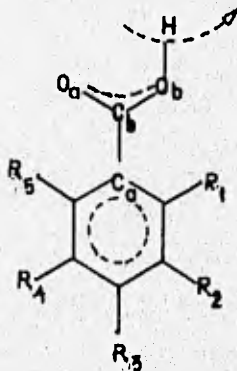


Figura 26: En este dibujo se muestra la posición de los átomos del grupo carboxilo y carboxilato

Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 17, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron los tres mismos pasos que en los casos anteriores. Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 18.

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 17			
$-\text{LogKi} = (21.23064 \pm 16.56074)\text{Ca} + (63.90833 \pm 56.28811)\text{Cb} - (65.55811 \pm 44.62148)\text{Oa} + (66.88051 \pm 62.14161)\text{Ob} + (102.51832 \pm 72.15179)\text{H} - (46.10695 \pm 36.04519)$	$r^2 = 0.20005$	$s = 0.77631$	$p = 0.66661$
$n = 19$			
$-\text{LogKi} = (26.25207 \pm 43.16841)\text{H} - (2.53257 \pm 9.44698)$	$r^2 = 0.02012$	$s = 0.75774$	$p = 0.5624$
$n = 19$			
$-\text{LogKi} = (8.44080 \pm 20.81893)\text{Ob} + (5.72422 \pm 6.20227)$	$r^2 = 0.00905$	$s = 0.76201$	$p = 0.69841$
$n = 19$			
$-\text{LogKi} = (0.62923 \pm 9.46768)\text{Oa} + (3.43497 \pm 3.38175)$	$r^2 = 0.00024$	$s = 0.76539$	$p = 0.94938$
$n = 19$			
$-\text{LogKi} = (32.29750 \pm 36.78698)\text{Cb} - (9.41548 \pm 14.38129)$	$r^2 = 0.04106$	$s = 0.74960$	$p = 0.40540$
$n = 19$			
$-\text{LogKi} = -(0.15065 \pm 5.82286)\text{Ca} + (3.19942 \pm 0.46489)$	$r^2 = 0.00004$	$s = 0.76547$	$p = 0.98044$
$n = 19$			
$-\text{LogKi} = (-96.70531 \pm 26.09937)\text{Ca} - (4.78399 \pm 42.45493)\text{Cb} + (214.2450) \pm 67.01643)\text{Oa} - (100.66719 \pm 41.86919)\text{Ob} + 12.22278 \pm 104.50474)\text{H} + (-40.63691 \pm 48.30061)$	$r^2 = 0.90048$	$s = 0.27325$	$p = 0.03910$
$n = 10$			
$-\text{LogKi} = (57.64225 \pm 65.80685)\text{H} - (9.47563 \pm 14.56918)$	$r^2 = 0.07854$	$s = 0.61973$	$p = 0.43289$
$n = 10$			
$-\text{LogKi} = (17.17281 \pm 22.71866)\text{Ob} + (8.32127 \pm 6.66417)$	$r^2 = 0.05968$	$s = 0.62604$	$p = 0.49636$
$n = 10$			
$-\text{LogKi} = (5.07167 \pm 10.52271)\text{Oa} + (5.04434 \pm 3.65330)$	$r^2 = 0.02517$	$s = 0.63743$	$p = 0.66158$
$n = 10$			
$-\text{LogKi} = (25.20758 \pm 35.39783)\text{Cb} - (6.59551 \pm 13.87741)$	$r^2 = 0.05334$	$s = 0.62815$	$p = 0.52090$
$n = 10$			
$-\text{LogKi} = (-0.63984 \pm 5.75156)\text{Ca} + (3.24206 \pm 0.44577)$	$r^2 = 0.00137$	$s = 0.64516$	$p = 0.91905$
$n = 10$			
$-\text{LogKi} = (-9.38498 \pm 30.70931)\text{Ca} + (290.78198 \pm 160.68323)\text{Cb} - (293.72406 \pm 388.20810)\text{Oa} + (1121.73547 \pm 906.93347)\text{Ob} + (364.49051 \pm 397.54190)\text{H} + (41.69222 \pm 72.07820)$	$r^2 = 0.76267$	$s = 0.46316$	$p = 0.31238$
$n = 9$			
$-\text{LogKi} = (-53.65271 \pm 72.99107)\text{H} + (14.38137 \pm 15.76099)$	$r^2 = 0.06328$	$s = 0.65065$	$p = 0.51379$
$n = 9$			
$-\text{LogKi} = (69.49364 \pm 57.32726)\text{Ob} + (23.83180 \pm 17.35469)$	$r^2 = 0.15521$	$s = 0.61790$	$p = 0.29410$
$n = 9$			
$-\text{LogKi} = (27.71739 \pm 27.50196)\text{Oa} + (12.97166 \pm 10.09753)$	$r^2 = 0.11267$	$s = 0.63326$	$p = 0.3771$
$n = 9$			
$-\text{LogKi} = (-4.70267 \pm 72.24230)\text{Cb} + (4.63263 \pm 28.17675)$	$r^2 = 0.00053$	$s = 0.67209$	$p = 0.95303$
$n = 9$			
$-\text{LogKi} = (3.87714 \pm 9.27467)\text{Ca} + (3.12127 \pm 0.80484)$	$r^2 = 0.02138$	$s = 0.66505$	$p = 0.70740$
$n = 9$			

Cuadro 18: Correlaciones (r^2) encontradas para los datos del cuadro 16. Así como s y p para cada caso

En el cuadro 19 se pueden observar las cargas atómicas en los átomos del grupo carboxilato de los 19 diferentes Bases conjugadas de los Ácidos benzoicos, que también son proporcionadas por el mismo método MNDO. Para la nomenclatura ver la figura 26 en la página 3-14.

Núm.	Molécula	-Log Ki	Ca	Cb	On	Ob
1	A9AC	4.958610	0.03079	0.37474	-0.57719	-0.57791
2	245TM	4.180456	-0.02626	0.38130	-0.58646	-0.58616
3	PCL	4.096910	-0.01511	0.40426	-0.54583	-0.54626
4	35DC1AN	3.886037	-0.08303	0.38211	-0.58468	-0.56367
5	33561CL	3.677781	-0.02039	0.40378	-0.55067	-0.55075
6	35DCL	3.602060	-0.04720	0.38647	-0.57460	-0.57456
7	34DCL	3.585027	-0.03564	0.38588	-0.57548	-0.57604
8	25DCL	3.522879	-0.02931	0.39441	-0.56913	-0.56890
9	25DM	3.508638	-0.03515	0.38172	-0.58791	-0.58712
10	2356TM	3.221849	-0.02945	0.37724	-0.58560	-0.58614
11	236TCL	3.022276	-0.01712	0.40308	-0.55656	-0.55667
12	35DM	2.823909	-0.08380	0.38120	-0.59191	-0.59134
13	24DM	2.795880	-0.01700	0.38138	-0.58637	-0.58724
14	361DCL2N	2.769551	0.01469	0.39202	-0.53962	-0.53867
15	34DM	2.698970	-0.04105	0.38456	-0.58759	-0.58784
16	26DCL	2.698970	-0.01228	0.40008	-0.56395	-0.56311
17	35DM4N	2.552842	-0.02773	0.38505	-0.57303	-0.57277
18	246TM	2.397940	0.00444	0.37763	-0.58564	-0.58539
19	AB	2.000000	-0.07165	-0.37887	-0.59302	-0.59317

Cuadro 19: *Tabla comparativa entre Log I/Ki y las diferentes cargas atómicas de los átomos del grupo carboxilato de las bases conjugadas de los ácidos benzoicos en cuestión.*

Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 19, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron los tres mismos pasos que en los casos anteriores. Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 20,

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 19			
$-\text{LogKi} = (10.28852 \pm 9.55320)\text{Ca} + (9.96937 \pm 41.37881)\text{Cb} - (61.67681 \pm 58.96941)\text{Oa} + (59.48219 \pm 43.88243)\text{Ob} - (1.68035 \pm 31.09896)$			
n = 19	r ² = 0.16600	s = 0.76578	p = 0.60675
$-\text{LogKi} = (12.11405 \pm 10.70962)\text{Ob} + (10.32820 \pm 6.14273)$			
n = 19	r ² = 0.06944	s = 0.73843	p = 0.27570
$-\text{LogKi} = (9.82442 \pm 10.91291)\text{O} + (8.85437 \pm 6.27179)$			
n = 19	r ² = 0.04307	s = 0.74881	p = 0.39391
$-\text{LogKi} = (9.26111 \pm 18.72807)\text{Cb} - (0.37499 \pm 7.25260)$			
n = 19	r ² = 0.01340	s = 0.7603	p = 0.63701
$-\text{LogKi} = (5.79835 \pm 5.90234)\text{Ca} + (3.37671 \pm 0.24058)$			
n = 19	r ² = 0.05089	s = 0.74575	p = 0.35311
$-\text{LogKi} = -(26.19174 \pm 22.08645)\text{Ca} + (19.43736 \pm 36.96489)\text{Cb} + (28.35022 \pm 71.98654)\text{Oa} + (13.02726 \pm 44.36981)\text{Ob} + (18.29373 \pm 31.37520)$			
n = 10	r ² = 0.40635	s = 0.60922	p = 0.54738
$-\text{LogKi} = (14.55590 \pm 12.52017)\text{Ob} + (11.48379 \pm 7.05368)$			
n = 10	r ² = 0.13061	s = 0.60197	p = 0.30485
$-\text{LogKi} = (8.29853 \pm 12.15949)\text{Oa} + (7.97766 \pm 6.87754)$			
n = 10	r ² = 0.04918	s = 0.62953	p = 0.53803
$-\text{LogKi} = (18.31398 \pm 21.85766)\text{Cb} - (3.91308 \pm 8.59441)$			
n = 10	r ² = 0.07239	s = 0.62180	p = 0.45223
$-\text{LogKi} = -(0.82536 \pm 7.38286)\text{Ca} + (3.25997 \pm 0.31061)$			
n = 10	r ² = 0.00139	s = 0.64516	p = 0.91865
$-\text{LogKi} = (18.45635 \pm 11.31162)\text{Ca} + (139.55455 \pm 106.00020)\text{Cb} - (365.70764 \pm 413.32144)\text{Oa} + (497.56030 \pm 406.52222)\text{Ob} - (89.78430 \pm 67.31004)$			
n = 9	r ² = 0.42714	s = 0.64362	p = 0.60852
$-\text{LogKi} = (5.16485 \pm 41.63230)\text{Ob} + (5.82561 \pm 24.41222)$			
n = 9	r ² = 0.00192	s = 0.67163	p = 0.91098
$-\text{LogKi} = (0.23077 \pm 41.89360)\text{Oa} + (2.93297 \pm 24.56710)$			
n = 9	r ² = 0.0000	s = 0.67227	p = 0.99638
$-\text{LogKi} = (79.78643 \pm 81.93256)\text{Cb} - (27.60356 \pm 31.21657)$			
n = 9	r ² = 0.10634	s = 0.63552	p = 0.39177
$-\text{LogKi} = (3.29753 \pm 8.61773)\text{Ca} + (2.91861 \pm 0.38594)$			
n = 9	r ² = 0.01797	s = 0.66620	p = 0.73095

Cuadro 20: Correlaciones (r²) encontradas para los datos del cuadro 18. Así como s y p para cada caso

3.1.3 Resultados de CNDO

Con la misma definición de estructuras empleada en MNDO procedió realizar el cálculo de las diferentes propiedades, citadas en la introducción, ahora con el método CNDO. Los tiempos aproximados de procesador utilizados para los cálculos CNDO sobre los ACAs disminuyeron grandemente llevando de 8 a 12 horas de procesador. La estructura optimizada ya con MNDO se tomó como inicial.

Los resultados obtenidos al final de la optimización de la molécula neutra se presentan con detalle adelante. Parte de estos datos y otros adicionales, como la carga entre otros, se emplearon como datos iniciales para la optimización de la estructura de la molécula disociada (anión), observándose una disminución notable en consumo de tiempo de procesador, que fue de aproximadamente de 1 a 8 horas. También los resultados de este proceso se presentan adelante.

Del Cuadro 21 al cuadro 24 se muestran los resultados encontrados con CNDO, de los 19 diferentes ácidos y sus 19 bases conjugadas correspondientes, comparándolos contra las potencias reportadas por Barchi.

En el cuadro 21 se pueden observar los parámetros calculados para los 19 diferentes Ácidos benzóicos, proporcionados por el método CNDO.

Núm.	Molécula	-Log K _i	Potencial de ionización (E.V.)	Afinidad electrónica.	1/E _{HOMO}	1/E _{LUMO}
1	A9AC	4.958610	-10.29677	0.35104	-0.09712	2.84868
2	245TM	4.180456	-11.38522	2.82736	-0.08783	0.35369
3	PCL	4.096910	-13.10770	0.46333	-0.07629	2.14901
4	35DCLAN	3.886057	-12.11449	2.01099	-0.08255	0.49727
5	2356TCL	3.677781	-12.94443	0.67484	-0.07725	1.48183
6	351CL	3.602060	-13.20566	1.32519	-0.07573	0.75461
7	34DCL	3.585027	-12.89545	1.02315	-0.07755	0.97737
8	25DCL	3.522879	-12.84919	1.56193	-0.07783	0.64023
9	25DM	3.508638	-12.30497	2.92794	-0.08127	0.34154
10	2356TM	2.221849	-12.59068	2.85447	-0.07942	0.35033
11	236TCL	3.022276	-12.94443	1.20274	-0.07725	0.83143
12	35DM	2.823909	-12.76212	2.13881	-0.07836	0.46735
13	2IDM	2.795880	-12.60157	2.90345	-0.07936	0.34442
14	36DCL2N	2.769551	-13.40702	0.83539	-0.07459	1.19705
15	34DM	2.698970	-12.38116	2.02724	-0.08077	0.49328
16	26DCL	2.698970	-13.17029	1.87486	-0.07393	0.53337
17	35DM4N	2.552842	-12.92266	1.23267	-0.07738	0.81125
18	246TM	2.397940	-12.59068	2.94971	-0.07942	0.33902
19	AB	2.000000	-13.27913	2.12793	-0.07531	0.36994

Cuadro 21: Tabla comparativa entre Log 1/K_i y algunos parámetros calculados de los ácidos, con CNDO: Potencial de ionización, Afinidad electrónica, 1/E_{HOMO} y 1/E_{LUMO}

Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 21, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron los tres mismos pasos que en los casos anteriores. Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 22.

resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 21			
-LogKi = (5.10082 ± 2.74442)PI -(0.47697 ± 0.32100)AE + (632.24573 ± 392.03592)[1/EHOMO] + (0.27882 ± 0.47666)[1/ELUMO] + (118.61701 ± 65.67971)	n = 19	r ² = 0.65972	s = 0.48915
-LogKi = (7.2849 ± 0.20524)[1/ELUMO] + (.60162 ± 0.21811)	n = 19	r ² = 0.41174	s = 0.58711
-LogKi = -(92.29268 ± 26.63873)[1/EHOMO] -(4.13007 ± 2.12314)	n = 19	r ² = 0.40008	s = 0.59290
-LogKi = -(0.39728 ± 0.18269)AE + (3.90715 ± 0.35643)	n = 19	r ² = 0.20805	s = 0.68121
-LogKi = (0.64430 ± 0.19286)PI + (11.34077 ± 2.43758)	n = 19	r ² = 0.38272	s = 0.60142
-LogKi = (5.66589 ± 12.82981)PI -(0.51905 ± 0.63566)AE + (715.43359 ± 2087.18506)[1/EHOMO] + (0.28574 ± 0.64954)[1/ELUMO] + (132.56316 ± 326.98798)	n = 10	r ² = 0.70608	s = 0.42867
-LogKi = (0.60947 ± 0.35052)[1/ELUMO] + (2.70520 ± 0.37794)	n = 10	r ² = 0.25145	s = 0.55857
-LogKi = -(154.95671 ± 82.71243)[1/EHOMO] -(8.64999 ± 6.37353)	n = 10	r ² = 0.28056	s = 0.54760
-LogKi = (0.97595 ± 0.50659)PI + (15.96537 ± 6.58371)	n = 10	r ² = 0.29200	s = 0.54323
-LogKi = -(0.55201 ± 0.32565)AE + (4.00942 ± 0.46223)	n = 10	r ² = 0.24200	s = 0.56208
-LogKi = -(0.63732 ± 6.32908)PI + (0.07167 ± 1.11081)AE -(278.39764 ± 940.47314)[1/EHOMO] + (0.79237 ± 4.13609)[1/ELUMO] -(28.17063 ± 155.61464)	n = 9	r ² = 0.69300	s = 0.47117
-LogKi = -(1.15880 ± 1.50042)[1/ELUMO] + (3.30912 ± 0.69642)	n = 9	r ² = 0.06939	s = 0.64853
-LogKi = -(172.40584 ± 31.45947)[1/EHOMO] -(10.97779 ± 2.51578)	n = 9	r ² = 0.78965	s = 0.30833
-LogKi = (0.35666 ± 0.37769)AE + (1.92642 ± 0.94696)	n = 9	r ² = 0.10029	s = 0.63767
-LogKi = (1.14336 ± 0.21296)PI + (17.13037 ± 2.67154)	n = 9	r ² = 0.78277	s = 0.31333

Cuadro 22: Correlaciones (r²) encontradas para los datos del cuadro 21. Así como s y p para cada caso

En el cuadro 23 se pueden observar las 19 diferentes Bases conjugadas de los Ácidos benzoicos, y los resultados que son proporcionados por el método CNDO.

Núm.	Molécula	-Log Ki	Potencial de ionización (E.V.)	Afinidades electrónicas	1/E _{HOMO}	1/E _{LUMO}
1	APAC	4.958610	-4.63409	4.85450	-0.21579	0.20599
2	245TM	4.180456	-1.26401	7.21917	-0.23452	0.13852
3	PCL	4.096910	-5.54295	4.13068	-0.18041	0.24708
4	35DCLAN	3.886057	-4.89532	5.78513	-0.20428	0.17286
5	2356TCL	3.677781	-5.33886	4.82457	-0.18731	0.20727
6	35DCL	3.602060	-4.88171	5.64091	-0.20485	0.17728
7	34DCL	3.585027	-4.86811	5.46948	-0.20542	0.18283
8	25DCL	3.522879	-4.86811	6.03820	-0.20542	0.16561
9	25DM	3.508638	-4.23136	7.38516	-0.23633	0.13541
10	2356TM	2.221849	-4.29123	6.95250	-0.23303	0.14383
11	236TCL	3.022276	-5.10485	5.46676	-0.19589	0.18292
12	35DM	2.823909	-4.06537	7.52938	-0.24598	0.13281
13	24DM	2.795880	-4.23953	7.69264	-0.23588	0.12999
14	36DCL2N	2.769551	-4.57150	5.44227	-0.21875	0.18375
15	34DM	2.698970	-4.24225	7.43142	-0.23572	0.13456
16	26DCL	2.698970	-4.82729	6.35657	-0.20716	0.15732
17	35DM4N	2.552842	-4.72933	6.48446	-0.21145	0.15421
18	246TM	2.397940	-3.37148	7.90489	-0.29661	0.12650
19	AB	2.000000	-3.98374	8.05183	-0.25112	0.12420

Cuadro 23: Tabla comparativa entre Log 1/Ki y algunos parametros calculados de las bases conjugadas de los ácidos, con CNDO: Potencial de ionización, Afinidad electrónica, 1/E_{HOMO} y 1/E_{LUMO}

Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 23, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron los tres mismos pasos que en los casos anteriores. Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 24.

resultados de las regresiones de los datos del cuadro 23			
-LogKi = (3.21469± 2.35831)PI + (0.05994± 0.81307)AE + (51.78492± 41.48703)[1/EHOMO] + (26.62019 ± 28.56286)[1/ELUMO] + (24.66272 ± 17.67125)	n = 19	r ² = 0.47561	s = 0.60723
-LogKi = (14.97908 ± 4.27236)[1/ELUMO] + (0.76822 ± 0.70964)	n = 19	r ² = 0.40579	s = 0.59007
-LogKi = (14.27201 ± 5.81017)[1/EHOMO] + (6.36988 ± 1.29511)	n = 19	r ² = 0.25106	s = 0.66246
-LogKi = -(0.4150) ± 0.11908) AE + (5.84608 ± 0.76833)	n = 19	r ² = 0.40289	s = 0.59151
-LogKi = -(0.74504 ± 0.30051)PI -(0.19904 ± 1.38357)	n = 19	r ² = 0.25456	s = 0.66090
-LogKi = (5.67881 ± 11.58675)PI + (0.89744 ± 2.42553)AE + (147.86632 ± 262.12820)[1/EHOMO] + (35.13437 ± 78.00035)[1/ELUMO] + (50.18437 ± 83.96880)	n = 10	r ² = 0.67633	s = 0.44984
-LogKi = (15.92515 ± 4.55418) [1/ELUMO] + (0.42579 ± 0.82872)	n = 10	r ² = 0.57603	s = 0.42037
-LogKi = (27.90817 ± 6.27253)[1/EHOMO] + (9.03695 ± 1.29755)	n = 10	r ² = 0.68746	s = 0.36093
-LogKi = -(0.50466 ± 0.12506)AE + (6.17311 ± 0.72573)	n = 10	r ² = 0.64404	s = 0.38518
-LogKi = -(1.25136 ± 0.29367)PI -(2.83080 ± 1.44033)	n = 10	r ² = 0.66859	s = 0.37166
-LogKi = -(11.77272 ± 12.47381)PI -(18.03521 ± 9.38307)AE -(162.76549 ± 175.98744)[1/EHOMO] - (997.99274 ± 538.27942)[1/ELUMO] + (183.32172 ± 90.65806)	n = 9	r ² = 0.49489	s = 0.60436
-LogKi = (10.91895 ± 25.57215)[1/ELUMO] + (1.31761 ± 3.47361)	n = 9	r ² = 0.02228	s = 0.66474
-LogKi = (7.06654 ± 9.99332)[1/EHOMO] + (4.51000 ± 2.43105)	n = 9	r ² = 0.05883	s = 0.65220
-LogKi = -(0.27003 ± 0.48436)AE + (4.79764 ± 3.59378)	n = 9	r ² = 0.03740	s = 0.65958
-LogKi = -(0.41146 ± 0.64556) PI + (1.08713 ± 2.69285)	n = 9	r ² = 0.04833	s = 0.65583

Cuadro 24: Correlaciones (r²) encontradas para los datos del cuadro 23. Así como s y p para cada caso

3.1.4 Otros Parámetros.

Existen algunos parámetros que se pueden calcular a partir de los datos presentados anteriormente o de tablas^{22,23,24}. Por ejemplo LogP, π , σ , etc.... Finalmente en esta sección se analizarán dos parámetros más.

En el trabajo de Santiago Olivella, Felix Urpi y Jaume Vilarrasa²⁰ se puede observar como se cuantifica la **afinidad protónica**. Este es un parámetro que se puede calcular a partir de los datos de calores de formación del ácido y de su base conjugada. la fórmula dice:

$$AP = \Delta H_f^\circ (B) + \Delta H_f^\circ (H^+) - \Delta H_f^\circ (BH^+)$$

En donde $\Delta H_f^\circ (B)$ es el calor de formación en fase gaseosa de la base conjugada, en este caso, calculado con MNDO. $\Delta H_f^\circ (BH^+)$ es el calor de formación en fase gaseosa del ácido, en este caso, calculado con MNDO y $\Delta H_f^\circ (H^+)$ es el calor de formación en fase gaseosa del proton y es igual a 367.2 Kcal/mol. Los calores de formación que se tienen que utilizar aparecen en los cuadros 13 y 15 de esta sección, y los resultados de aplicar la fórmula anterior a estos datos aparecen en el cuadro 25.

En este mismo cuadro se muestran los Log P de los mismos ácidos reportados por Barchi y Palade⁶ con el objeto, también, de poder encontrar la correlación con la actividad (potencia).

Núm.	Molécula	-LogKi	AP	LogP
1	A9AC	4.958610	335.106	0.26
2	245TM	4.180436	331.737	-0.47
3	PCL	4.096910	337.620	0.33
4	35DCLAN	3.886037	342.790	-1.25
5	2356TCL	3.677781	340.725	-0.35
6	35DCL	3.602060	341.379	-0.39
7	34DCL	3.585027	341.695	-0.63
8	25DCL	3.522879	345.739	-1.29
9	25DM	3.308638	352.173	-0.89
10	2356TM	2.221849	351.474	0.15
11	236TCL	3.022276	344.282	-1.17
12	35DM	2.823909	353.445	-1.21
13	24DM	2.795880	351.925	-1.14
14	36DCL2N	2.769551	336.914	-1.63
15	34DM	2.698970	350.175	-1.31
16	26DCL	2.698970	348.150	-1.88
17	35DM4N	2.552842	339.211	-1.19
18	246TM	2.397940	351.461	-0.47
19	AB	2.000000	337.271	-2.21

Cuadro 25 : Otros parámetros calculados para los ácidos benzóicos estudiados.

Para hacer la estadística de los datos colectados en el cuadro 25, y encontrar la correlación de estos con la potencia, se implementaron los tres mismos pasos que en los casos anteriores. Estos resultados se encuentran tabulados en el cuadro 26.

Resultados de las regresiones lineales de los datos del cuadro 25			
$-\log K_i = -(0.04785 \pm 0.02257)AP + (0.43291 \pm 0.20541)\text{Log}P + (20.14499 \pm 7.74396)$			
n = 19	$r^2 = 0.45586$	s = 0.58103	p = 0.00769
$-\log K_i = -(0.06556 \pm 0.02286)AP + (25.89311 \pm 7.91005)$			
n = 19	$r^2 = 0.31375$	s = 0.63413	p = 0.01262
$-\log K_i = (0.59510 \pm 0.20832)\text{Log}P + (3.73488 \pm 0.23432)$			
n = 19	$r^2 = 0.31194$	s = 0.63496	p = 0.01294
$-\log K_i = -(0.02634 \pm 0.02721)AP + (0.54344 \pm 0.19816)\text{Log}P + (12.91193 \pm 9.20966)$			
n = 10	$r^2 = 0.74369$	s = 0.34668	p = 0.00853
$-\log K_i = (0.67605 \pm 0.14275)\text{Log}P + (3.99398 \pm 0.18513)$			
n = 10	$r^2 = 0.71364$	s = 0.34548	p = 0.00210
$-\log K_i = -(0.07792 \pm 0.02582)AP + (30.06386 \pm 8.87609)$			
n = 10	$r^2 = 0.50294$	s = 0.45517	p = 0.02164
$-\log K_i = (0.00363 \pm 0.05115)AP + (0.27897 \pm 0.37246)\text{Log}P + (1.79501 \pm 17.89689)$			
n = 9	$r^2 = 0.07460$	s = 0.69136	p = 0.79248
$-\log K_i = (0.27446 \pm 0.34341)\text{Log}P + (3.06436 \pm 0.39714)$			
n = 9	$r^2 = 0.07394$	s = 0.64694	p = 0.47906
$-\log K_i = -(0.00291 \pm 0.04900)AP + (3.82104 \pm 17.19923)$			
n = 9	$r^2 = 0.00043$	s = 0.67212	p = 0.95768

Cuadro 26: Correlaciones (r^2) encontradas para los datos del cuadro 25. Así como s y p para cada caso

3.2 Discusión.

De los resultados anteriores debemos señalar que las mejores correlaciones encontradas fueron las siguientes.

3.2.1 Correlación de propiedades (calculadas por medio de MNDO) y Log (1/Ki)

La mejor correlación encontrada entre Log 1/Ki y las propiedades calculadas con MNDO fue:

$$-\text{LogKi} = -(0.04984 \pm 0.01140)\Delta H_f^{\circ} - (0.00014 \pm 0.00024)ET - (2.04995 \pm 0.97309)$$

n = 10 r² = 0.79273 s = 0.31175 p = 0.00405
(ver cuadro 16)

n=10, significa que solo se tomaron en cuenta los ácidos benzoicos clorados y el mismo ácido benzoico.

3.2.2 Correlación de propiedades (calculadas por medio de CNDO) y Log (1/Ki).

Con este método se encontraron más correlaciones buenas entre las propiedades calculadas y log 1/Ki. A saber:

Moléculas neutras.

$$-\text{LogKi} = -(172.40584 \pm 31.45947)[1/EHOMO] - (10.97779 \pm 2.51578)$$

n = 9 r² = 0.78965 s = 0.30833 p = 0.00136
(ver cuadro 22)

$$-\text{LogKi} = (1.14336 \pm 0.21296)PI + (17.13037 \pm 2.67154)$$

n = 9 r² = 0.78277 s = 0.31333 p = 0.00153
(ver cuadro 22)

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Moléculas disociadas.

$$-\text{Log}K_i = (15.92515 \pm 4.55418) [1/\text{ELUMO}] + (0.42579 \pm 0.82872)$$

n = 10 r² = 0.57603 s = 0.42037 p = 0.01091
(ver cuadro 24)

$$-\text{Log}K_i = (27.90817 \pm 6.27253) [\text{EHOMO}] + (9.03695 \pm 1.29755)$$

n = 10 r² = 0.68746 s = 0.36093 p = 0.00302
(ver cuadro 24)

$$-\text{Log}K_i = -(0.50466 \pm 0.12506) \text{AE} + (6.17311 \pm 0.72573)$$

n = 10 r² = 0.64404 s = 0.38518 p = 0.00520
(ver cuadro 24)

$$-\text{Log}K_i = -(1.25136 \pm 0.29367) \text{PI} - (2.83080 \pm 1.44033)$$

n = 10 r² = 0.66859 s = 0.37166 p = 0.00386
(ver cuadro 24)

3.2.3 Correlación de otros parámetros calculados a partir de datos obtenidos con MNDO sobre el ácido y la base conjugada con Log1/Ki.

Con los parámetros calculados a partir de MNDO en el cuadro 25 se encontraron otras buenas correlaciones. Hay que señalar que en este caso fue la única correlación múltiple regular encontrada.

$$-\text{log}K_i = -(0.02634 \pm 0.02721) \text{AP} + (0.54344 \pm 0.19816) \text{LogP} + (12.91193 \pm 9.20966)$$

n = 10 r² = 0.74369 s = 0.34668 p = 0.00853
(ver cuadro 26)

$$-\text{log}K_i = (0.67605 \pm 0.14275) \text{LogP} + (3.99398 \pm 0.18513)$$

n = 10 r² = 0.71364 s = 0.34548 p = 0.00210
(ver cuadro 26)

$$-\text{log}K_i = -(0.07792 \pm 0.02382) \text{AP} + (30.06386 \pm 8.87609)$$

n = 10 r² = 0.50294 s = 0.45517 p = 0.02164
(ver cuadro 26)

4.0 CONCLUSIONES

4.0 Conclusiones

Las características estructurales específicas obligatoriamente juegan un papel muy importante y determinante sobre la efectividad para reducir la G_{cl} de la membrana de la fibra muscular que consecuentemente genera miotonía.

En general podemos decir que el sitio activo que interacciona con los 19 ácidos benzóicos se caracteriza por tener un ambiente local con dos regiones probables : Una relativamente polar y otra no polar, ya que es muy típico de interacciones a nivel de membrana (ver antecedentes).

El anillo bencénico, que tienen todas las moléculas estudiadas, justificaría la suposición de que existe una región no polar en el sitio activo. Al mismo tiempo necesita de un grupo relativamente polar no muy lejano, que interaccione con la región no polar del mismo sitio activo. El ácido benzóico cumpliría con esto, pero no es potente. En cambio cuando algún sustituyente pequeño está presente, como el cloro o el metilo, entonces su habilidad para disminuir G_{cl} , aumenta. Esto nos hace pensar en que debe de estar presente un sustituyente no polar que "anclaje" al compuesto muy cerca, o inclusive dentro, de la mencionada región no polar. Este efecto es manifiesto en el ácido 9-antracencarboxílico. Los anillos aromáticos aseguran la mayor afinidad de la molécula por esta zona a pesar de que el grupo carboxílico es relativamente polar. O también un sustituyente pequeño y no polar como el metilo o el cloro, presentan este supuesto efecto de "anclaje" pero en menor proporción, siendo más efectivo cuando las sustituciones son con cloro en posición meta.

Como se puede apreciar en el cuadro 25, LogP crece cuando aumenta la potencia, en términos generales. Esto significa que aquel ácido benzóico con que tenga mayor afinidad por la fase orgánica (región no polar de la membrana) es el que muestra mayor habilidad para disminuir G_{cl} . Aunque hay que aclarar que la correlación encontrada entre LogP y $\text{Log}1/K_i$, para la serie completa ($n=19$) de compuestos no fue buena ($r^2=0.31$). Los datos que se disparan del

comportamiento general son los ácidos pentacloro (PCL), 3,5-dicloroantrónico(35DCLAN), 2,5-dicloro(25DCL), 2,3,5,6-tetrametil(2356TM), 2,4-dimetil(24DM), 3,6-dicloro-2-nitro, 3,5-dimetil-4-nitro(35DM4N) y el 2,4,6-trimetil(246TM) benzoicos. Hay que señalar que al separar solo los compuestos clorados (n=10) la correlación es buena ($r^2=0.71$). En esta serie la fijación de la molécula a la región no polar es determinante y es mejor cuando están ocupadas las posiciones meta que cuando están ocupadas las posiciones orto. Por el contrario, cuando alguna posición diferente es ocupada disminuye la habilidad del compuesto para reducir la G_d .

Debemos sugerir por qué no hay buenas correlaciones cuando se consideran todos los 19 ácidos a la vez. Quizás la respuesta la hallamos al analizar los tamaños de los sustituyentes para buscar algún efecto estérico que favorezca o no a la posición meta, orto y para. También posiblemente encontremos una respuesta o una clave respecto al cambio de la selectividad de la membrana al cloro, al interaccionar con estos compuestos.

Por otra parte, en ninguna correlación, tomando los 19 compuestos a la vez, se tuvo un éxito contundente. Es decir, tomando todos los ácidos a la vez no hay, aparentemente una buena correlación entre $\text{Log}1/K_i$ y los parámetros calculados. Con los parámetros obtenidos con MNDO el cuadrado del coeficiente de correlación promedio quedó en $r^2=0.08$ y con CNDO $r^2=0.34$. El CNDO deja ver una ligera señal, que los parámetros calculados con este método se acercan más al comportamiento que presentan las estructuras estudiadas, de producir miotonia.

Sin embargo, separando los resultados de moléculas cloradas de las metiladas (tanto de MNDO como de CNDO), si se pueden encontrar buenas correlaciones, sobre todo con las moléculas disociadas (bases) que es como seguramente se encuentran en el sitio activo.

Por ejemplo las correlaciones nos indican que hay dependencia lineal entre $\text{Log}1/K_i$ y los siguientes parámetros: El inverso de la energía del HOMO ($1/E_{\text{HOMO}}$), Afinidad electrónica (AE), El inverso de la energía del LUMO ($1/E_{\text{LUMO}}$), Potencial de Ionización (PI) y Calor de formación (ΔH_f) con un $r^2_{\text{promedio}}=0.7$, una $S_{\text{promedio}}=0.36$ y una $P_{\text{promedio}}=0.0059$.

Entonces podemos decir que el MNDO y el CNDO si pueden ser útiles en el para que desde una pantalla podamos diseñar moléculas con mayor o menor actividad buscando aquella en donde $1/E_{HOMO}$, $1/E_{LUMO}$, AE, PI y ΔH_f se vean modificados de las siguientes formas:

I) De acuerdo a las ecuaciones de 3.2.1, si aumenta el ΔH_f de la molécula neutra disminuirá la potencia de la molécula para producir miotonía. O si ΔH_f disminuye, aumenta la potencia de la molécula para producir miotonía. Lo anterior es cierto solo si los sustituyente son de la misma naturaleza.

II) De acuerdo a las ecuaciones de 3.2.2:

a) Si aumenta el PI y la AE entonces disminuirá la potencia de la molécula para producir miotonía. O si el PI y la AE disminuyen, entonces aumentará la potencia de la molécula para producir miotonía.

b) Si aumenta el $1/E_{HOMO}$ y $1/E_{LUMO}$, entonces aumenta la potencia de la molécula para producir miotonía. O si el $1/E_{HOMO}$ y $1/E_{LUMO}$ disminuyen, entonces disminuirá la potencia de la molécula para producir miotonía.

Finalmente es necesario seguir estudiando la factibilidad de que los métodos semiempíricos sean una herramienta importante para el análisis cuantitativo entre la estructura química y la actividad biológica, sobre todo el CNDO, quien fue el que mejores resultados arrojó, aunque solo para moléculas con el mismo tipo de sustituyentes. Queda como tarea para futuros trabajos encontrar la forma de mejorar las correlaciones encontradas para moléculas con diferentes sustituyentes y seguir enriqueciendo la tesis que se presenta en este trabajo.

5.0 BIBLIOGRAFIA

5.0 BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Novak, G.D., J. Ophthalmol., 114, 357 (1992)
- 2.- DiMasi, J.A., Hensen, R.W., Grabowski, H.G. y Lasagna, L., J. Health Eco., 10, 107 (1991).
- 3.- Guyton, A.C., Tratado de Fisiología Médica, 147 (1977)
- 4.- Guyton, A.C. Fisiología y Fisiopatología básica, Interamericana (1979)
- 5.- Williams, P.L. y Warwick, R., Gray's Anatomy, Salvat Editores, S.A.
- 6.- Palade, P.T. y Barchi, R.L., J. Gen. Physiol., 69, 879 (1977)
- 7.- Bryant, S.H., J. Physiol., 204, 539 (1969)
- 8.- Lipicky, r., Bryant, S., Salmon, J., J. Clin. Invest., 50, 2091 (1971)
- 9.- Bryant, S.H., Morales-Aguilera, A., J. Physiol., 219, 367 (1971)
- 10.- Guyton, A.C., Anatomía y fisiología, Interamericana (1972)
- 11.- Adrian, R.H., Bryant, S.H., J. Physiol., 240, 505 (1974)
- 12.- Furman, R.E., y Barchi, R.L., Ann Neurol., 4, 357 (1978)
- 13.- Cruz-Garriz, D., Chamizo, A.J. y Garriz, A., Estructura Atómica (1986)
- 14.- Tollenaere, P., J. Comp. Chem. (1986)
- 15.- Diner, S., Malriew, J.P., Jordan, F. y Gilbert, M., Theor. Chim. Acta., 15, 100 (1969)
- 16.- Pople, J.A. y Beveridge, D.L., Approximate Molecular Orbital Theory, Mc.Graw Hill.
- 17.- Dewar, M.J.S., Thiel, W., J. Am. Chem. Soc., 99, 4907 (1977)
- 18.- Burket, U. y Allinger, N.L., "Molecular Mechanics" ACS Monograph (1982).

- 19.- Arora, S.K. y Pant, L.M., Acta Cryst., B25, 1045 (1969).
- 20.- Boone, C.D.G., Derissen, J.L. Schoone, J.C., Acta Cryst., B33, 3205 (1977).
- 21.- Bruno, G. y Randaccio, L., Acta Cryst., B36, 1711 (1980).
- 22.- Trotter, J., Acta Cryst., 12, 922 (1959).
- 23.- Florencio, F. y Smith, P., B26, 659 (1970).
- 24.- Alvarez, J., Armesto, D., Botella, V. y Fernandez, M., An. Quim., 78, 98 (1982).
- 25.- Farrimond, J., Elliott, M. y Clack, D.W., Phytochemistry, 19, 367 (1980).
- 26.- Anca, R., Martínez-Carrera, S. y García-Blanco, S., Acta Cryst., 23, 1010 (1967).
- 27.- Apreda, M.C., Smith-Verdier, P. y García-Blanco, S., Acta Cryst., B29, 2658 (1973).
- 28.- Martínez-Perez, C., Martínez-Carrera, S. y García-Blanco, S., An. Fisc. Quim., LXIII-A, 313 (1967).
- 29.- Di Rienzo, F. y Domenicano, A., Acta Cryst., B26, 586 (1980).
- 30.- Olivella, S., Urpi, F. y Vilarraza, J., J. Comput. Chem., 5, 230 (1984).
- 31.- Dewar, M.J.S. y Thiel, W., J. Am. Chem. Soc., 99, 4899 (1977).
- 32.- Waterbeend, H.V.D., Hidrofobicidad de Compuestos Orgánicos, Compu Drug Inter, Viena (1986).
- 33.- McDaniel, D.H. y Brown, H., J. Am. Chem. Soc., 23, 420 (1958).
- 34.- Fujita, T., Iwasa, J. y Hansch, C., J. Am. Chem. Soc., 86, 5175 (1964).
- 35.- Smeyers, Y.G. y Steiro, C., An. Quim., 67, 353 (1971).

- 36 - Kubinyi, H., *Quant. Struct. Act. Relat.*, 7, 121 (1988).
- 37.- Pople, J. A., et al., *J. Chem. Phys.*, 43, s129 (1965).
- 38.- Pople, J. A. y Segal, G.A., *J. Chem. Phys.*, 43, s136 (1965).
- 39.- Dewar, M.J.S. y Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4907 (1977).
- 40.- Zlatkis, A., Breitmaier, E. y Jung, G., *Introducción a la Química Organica*, Mc. Graw Hill.
- 41.- Draper, N.R. y Smith, H., *Applied Regression Analysis*, Second Edition, Edit. John Wiley & Sons.