

33
2 ej.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**ESTUDIO COMPARATIVO *ab initio* DE LA
ESTRUCTURA ELECTRONICA DE LOS
SALICILATOS ANALGESICOS**

**T E S I S
QUE PRESENTA**

LIDIA DIAZ MONTAÑO

Para obtener el título de:

CIRUJANO DENTISTA

Dirigieron y supervisaron:

DR. CARLOS KUBLI GARFIAS

Jefe del laboratorio de Química Hormonal
Instituto de Investigaciones Biomédicas, U.N.A.M.

DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ GUERRERO

Jefe del laboratorio de Inmunología
División de estudios de Posgrado, Facultad de Odontología, U.N.A.M.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D.F. 1999

271745



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.

AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional Autónoma
de México y a la Facultad de Odontología*

Por permitirme realizar y concluir
mis estudios como profesional.

Al Dr. Carlos Kubli Garfias

Por permitirme estar en su laboratorio y por enseñarme cuan importante y estricta es el área de la investigación. Asimismo le doy las gracias por su apoyo y paciencia así como por sus consejos.

Al Dr. Juan Carlos Hernández Guerrero

Por invitarme a conocer el campo de la investigación científica.
Por su gran ayuda y apoyo al final de esta tesis.

A Ricardo Vázquez Ramírez

Por su valiosa colaboración en la parte técnica durante la realización de esta tesis.
Por su amistad y su apoyo que me brindó.

DEDICATORIA

A mis profesores

Por cultivar en mí deseos de superación constante como persona y como profesionista.

A Dios

Por estar siempre conmigo y cuidarme y por haberme permitido llegar a esta meta.

A mis Padres

Sr. Valentin Díaz Guerra por apoyarme en todo momento y por inculcar en mí la disciplina y la responsabilidad.

Sra. Castula Montaña Ortega por su amor de madre y por su apoyo en los momentos difíciles de mi vida.

A René Mancilla Velasco

Por su amor y compañía en todo momento.
Por su apoyo y por alentarme a seguir adelante cuando más lo necesitaba y sobre todo por su paciencia para conmigo durante todo el tiempo que hemos pasado juntos.
Gracias Amor.

A mis hermanos Leticia, Jorge y Valentin

Por su ayuda y colaboración durante mi carrera.

A Diana y a mi sobrino Gahell Yahir

Por regalarme siempre una sonrisa.

A mis amigas Helen y Silvia

Por su amistad sincera y por compartir conmigo los momentos divertidos, los tristes y los difíciles durante la carrera.

A Claudia Lerma González

Por su ayuda para la realización de esta tesis.
Por su gran amistad y por su apoyo incondicional.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue obtener y analizar la estructura molecular teórica y cristalina de los salicilatos analgésicos que se emplean tanto en Medicina general como en la práctica Odontológica, para conocer sus propiedades físico químicas a través de cálculos mecánico-cuánticos.

En el presente estudio se analizaron las estructuras teóricas de los siguientes analgésicos como: ácido salicílico, salicilamida, ácido gentísico, ácido acetilsalicílico, salicilato, salicilato de sodio, salicilato de magnesio, salicilato de metilo y salicilato de colina, también se estudió la estructura molecular cristalina obtenida por estudios de difracción de rayos X del ácido salicílico, de la salicilamida, del ácido gentísico y del ácido acetilsalicílico.

Las geometrías y la estructura electrónica de los analgésicos fueron establecidas por el método de alto nivel *ab initio*. De esta manera se midieron las distancias interatómicas, los ángulos de valencia y los ángulos dihedros; también fueron calculadas la energía total, los orbitales de frontera HOMO, orbital molecular más alto ocupado y LUMO, orbital molecular más bajo no ocupado; así como los orbitales contiguos HOMO-1 y LUMO+1. Los resultados de las estructuras teóricas del ácido acetilsalicílico, del ácido salicílico, de la salicilamida y del ácido gentísico fueron comparados con las estructuras cristalinas y se demostró que existen pequeñas diferencias en su estructura, principalmente en el anillo aromático. Las más importantes se observaron en la dirección de los grupos carbonilo e hidroxilo de las cadenas laterales.

La energía total de la estructura teórica y cristalina de la salicilamida y del ácido gentísico respectivamente fue la más alta, asimismo la energía total de todas las estructuras cristalinas fue mayor a la de sus respectivas estructuras teóricas.

La mayor densidad electrónica observada en los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo se debió principalmente a que son zonas densamente pobladas con carga negativa y las zonas positivas en los grupos metilo, de sodio y magnesio indican que son zonas pobres en electrones.

En la mayoría de las moléculas los orbitales de frontera HOMO y LUMO fueron localizados en el anillo aromático, a excepción del salicilato de sodio en el que LUMO se localizó en el átomo de sodio y en el C7 además de que el salicilato de colina no presentó una distribución de densidad en el núcleo del salicilato.

La dirección del momento dipolar fue diferente en todas las moléculas, pero con el polo positivo siempre por fuera del anillo aromático y paralelo a éste. Los potenciales electrostáticos se localizaron cubriendo principalmente el anillo aromático y los grupos carbonilo e hidroxilo.

Con este estudio se obtuvieron las propiedades electrónicas de las estructuras teóricas de los salicilatos analgésicos las cuales se compararon con las estructuras cristalinas. Con los cálculos obtenidos de los volúmenes superimpuestos o RMS (root-mean-square) se observó que existen pequeñas diferencias en el anillo aromático y en la posición de los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo entre las estructuras teóricas y cristalinas de los salicilatos analgésicos estudiados.

Con la caracterización de las propiedades antes señaladas se intentó explicar algunos aspectos de la reactividad química, así como los posibles mecanismos de acción de estas moléculas con macromoléculas y se demostró que los parámetros físico-químicos y mecánico cuánticos permiten postular una relación estructura-actividad biológica.

INDICE

| | |
|--------------------------------------|----|
| RESUMEN | a |
| 1. INTRODUCCION | 1 |
| 1.1. Antecedentes | 1 |
| 1.2. Química Computacional | 2 |
| 1.2.1. Mecánica Molecular | 4 |
| 1.2.2. Química Cuántica | 4 |
| 1.2.2.1. Métodos | 4 |
| 1.2.2.2. Métodos Semiempíricos | 6 |
| 1.3. Salicilatos Analgésicos | 7 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| 3. JUSTIFICACION | 13 |
| 4. HIPOTESIS | 14 |
| 5. OBJETIVOS | 15 |
| 6. MATERIAL Y METODOS | 16 |
| 7. RESULTADOS | 18 |
| 8. DISCUSION | 44 |
| 9. CONCLUSIONES | 50 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | 51 |
| 11. GLOSARIO | 56 |

1. INTRODUCCION

1.1. ANTECEDENTES

Antes de 1926, al advenimiento de la ecuación de Erwin Schrödinger y de varios análisis teóricos que se realizaron después de este descubrimiento, los químicos jamás pensaron que la ecuación de este gran investigador se desarrollaría a tal grado que poder predecir las propiedades de un compuesto, no sólo podría realizarse actualmente a través del trabajo experimental en el laboratorio, sino a través del análisis puramente teórico. Hoy en día es posible ahorrar costos y trabajo gracias a la enorme exactitud de los cálculos mecánico cuánticos derivados de esta predictora ecuación. Desde la época de los 40's y con la llegada de las computadoras en los 80's es posible realizar cálculos de gran exactitud comparables con los métodos experimentales, lo que significa un enorme ahorro en tiempo y costo.

La revolución provino con la llegada de las computadoras ya que los cálculos se pudieron resolver con una sorprendente rapidez a partir de los programas de química computacional, pues anteriormente la obtención de los resultados consumían demasiado tiempo (33, 42).

Desde la década pasada las estaciones de trabajo han facilitado el uso combinado de la teoría y la computación para predecir estructuras, reactivos intermediarios, catálisis de enzimas y relaciones estructura-función (6), por lo que la metodología de investigación que aplica las técnicas teóricas en los mecanismos de reacción ha tenido un incremento muy similar a las empleadas en química experimental. En esta área la exactitud de los trabajos de medición es revisada comparando los resultados con referencias estándar y en química computacional la exactitud del programa usado puede ser revisado antes de comenzar el trabajo.

Es por eso que la química computacional así como la biología caen en alguna parte del campo tradicional de la teoría pura y la experimentación, por lo que en química teórica los programas de computación son equivalentes al equipo experimental en el laboratorio, ya que también son una herramienta para la investigación (33).

1.2. QUIMICA COMPUTACIONAL

La química computacional es una nueva área multidisciplinaria de investigación que rebasa los límites que tradicionalmente separan la biología, la química y la física (33). Aplica todo el formalismo de la química clásica con el aporte de la química cuántica y permite comprender las reacciones y los procesos químicos (23), siendo por lo tanto una consecuencia directa del desarrollo de la computación (hardware y software) (23, 33). Tiene por objetivo hacer aproximaciones matemáticas de sistemas moleculares las cuales describen la energía y las propiedades de las estructuras.

La química computacional permite estudiar el fenómeno químico y correr cálculos en la computadora antes de examinar reacciones y compuestos experimentalmente, basándose en las leyes fundamentales de la física y la química (16). Es por eso que los principales retos a los que se enfrenta esta área son caracterizar y predecir la estructura y la estabilidad de los sistemas químicos que permiten estimar las diferencias de energía entre los diferentes estados y explicar las reacciones y mecanismos en los niveles atómico y molecular; además elimina el tiempo y materia prima que se consume en los experimentos largos (1).

En química la teoría estructural es una rama que se encarga de estudiar

la disposición de los átomos en las moléculas, también estudia las diferentes interacciones que se producen para mantenerlos unidos. Entre los enlaces de gran importancia se encuentran el iónico y el covalente y los estudios de mecánica cuántica han permitido conocer con mayor precisión cómo es que se establecen estos enlaces.

Los estudios se basan en describir el movimiento de los electrones en función de su energía y todos los datos obtenidos son recopilados en una serie de ecuaciones denominadas " Ecuaciones de onda " basándose en la premisa de que el electrón no sólo presenta propiedades como partícula sino también de onda. Estas ecuaciones de onda tienen varias soluciones a las que se les ha denominado funciones de onda las cuales corresponden a un nivel de energía diferente del electrón, también indica la probabilidad de encontrar el electrón en cualquier lugar.

La química computacional por otro lado también emplea el modelado y la visualización de las moléculas; estas técnicas químico computacionales y gráficas moleculares se utilizan para construir, manipular, simular y analizar las estructuras calculando las propiedades de éstas y sus interacciones, observando los resultados en una figura tridimensional (24).

La química computacional es por lo tanto una área de investigación independiente, pero no puede desarrollarse aisladamente ya que requiere de una interacción y retroalimentación de los métodos experimentales (1). Asimismo estudia la estructura de las moléculas mediante la mecánica molecular y la química cuántica, realizando tres tipos básicos de cálculos:

1. El cálculo de la energía de la estructura.
2. El cálculo que optimiza la geometría y localiza la mínima energía de la estructura molecular.
3. El cálculo de la frecuencia vibracional, que resulta del movimiento interatómico dentro de la molécula (1,16).

La mecánica molecular y la química cuántica, sin embargo difieren entre sí en algunos aspectos:

1.2.1. MECANICA MOLECULAR

Es el nombre dado a los métodos para calcular la estructura, la energía tensional y las propiedades moleculares tales como el potencial electrostático, los ángulos y los enlaces mediante la representación de los sistemas como un conjunto de masas y resortes el cual permite ser aplicado también a otros sistemas más grandes, como por ejemplo proteínas (1, 23).

1.2.2. QUIMICA CUANTICA

Emplea las leyes de la mecánica cuántica. Describe las estructuras moleculares en términos de la posición del núcleo atómico y la distribución de electrones en torno a éste. Fundamentalmente calcula la distribución de electrones en una molécula (44). En química cuántica los estados de la energía y otras propiedades relacionadas de la molécula pueden ser obtenidas por resolución de la ecuación de Schrödinger (1926) (16, 44).

Asimismo dentro de la química cuántica existen los métodos semiempíricos y los métodos *ab initio*.

1.2.2.1. Métodos *ab initio*

La teoría *ab initio* que literalmente significa "de primeros principios" es el término general usado para describir los métodos que buscan soluciones

aproximadas a la ecuación de Schrödinger la cual no utiliza parámetros empíricos.

Los métodos *ab initio* se basan en las reglas fundamentales de la mecánica cuántica y usan una variedad de transformaciones matemáticas para resolver esta ecuación fundamental. Es por eso que este estudio determina la estructura electrónica de las moléculas o conjunto de moléculas y sus propiedades a través de los cálculos mecánico cuánticos (1, 16).

Los cálculos de la energía y de la función de onda proporcionan una configuración nuclear y una geometría de equilibrio, por lo que se emplea para calcular las propiedades químicas empleadas en los estudios de estructura- actividad y predecir las propiedades de los sistemas atómico y molecular (16).

Las moléculas son estructuras flexibles y están sujetas a cierto grado de movimiento al construirlas es necesario que sean refinadas permitiendo tener una conformación estable. Esta redefinición es llamada minimización de energía u optimización de la geometría que es un proceso iterativo de los átomos para que la energía de las estructuras sea mínima, es decir, la de mayor estabilidad (24).

A través de estas geometrías se obtienen parámetros tales como las distancias interatómicas, los ángulos de valencia y los ángulos diedros. También se calculan propiedades tales como los orbitales de frontera HOMO y LUMO los cuales indican la posición y la energía del electrón en los orbitales. El orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) es el orbital molecular más alto ocupado, el cual es usado como punto de referencia para describir la posición de cualquier orbital molecular como en o debajo de este orbital y LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) que es el orbital más bajo no ocupado que describe la posición de cualquier orbital

molecular como en o anterior a este. En estos orbitales reside la reactividad química de la molécula (20, 21, 22).

El momento dipolar que es el vector que resulta cuando en las moléculas no coincide el centro de carga negativo con el positivo, producto de la distribución de cargas parciales positivas y negativas en las moléculas neutras, el potencial electrostático que es la función que describe la energía de interacción de un punto cargado positivamente con el núcleo y que fija la distribución de cargas de la molécula (23, 55). La densidad electrónica es una función que representa la probabilidad de encontrar un electrón en una región en el espacio molecular (21, 21, 22, 27).

Con este análisis es así como la teoría del cálculo *ab initio* se emplea para analizar e interpretar las relaciones estructura-actividad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, teniendo acceso al conocimiento de las propiedades electrónicas de los fármacos en interacción con el sistema biológico. (28, 37, 38)

1.2.2.2. Métodos Semiempíricos

Los métodos semiempíricos tales como el MNDO, AM1 y PM3 usan parámetros semiempíricos derivados de datos experimentales para simplificar los cálculos (1).

1.3. SALICILATOS ANALGESICOS

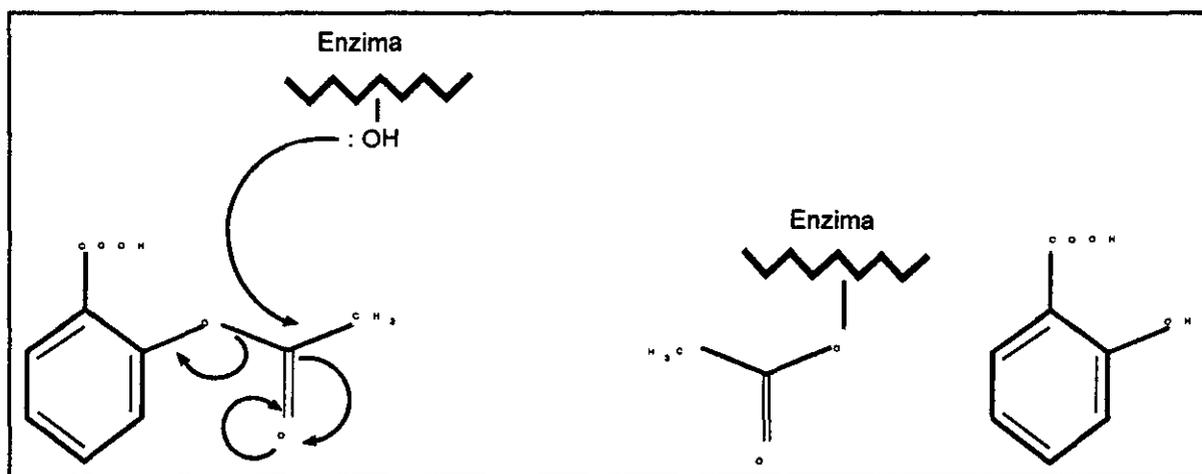
Los analgésicos no narcóticos también llamados analgésicos no opiáceos o analgésicos antipiréticos mitigan el dolor y reducen la fiebre, además se caracterizan por no producir dependencia ni euforia (25). Estos también se clasifican como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los cuales se agrupan en varias clases químicas; entre éstos se encuentran los derivados del ácido salicílico (17) como los salicilatos, que son ésteres o sales del ácido salicílico tipo aspirina que incluyen formas glucosiladas (31). Toda esta clase de fármacos están constituidos de un anillo aromático el cual posee además un grupo hidroxilo en posición *orto* por lo cual es llamado *ácido ortohidroxibenzoico*, que es un ácido carboxílico aromático (34). Este grupo de antiinflamatorios no esteroideos está constituido por un conjunto de fármacos que se caracteriza por poseer una gran actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética y anticoagulante (3, 17). Entre ellos destaca principalmente la aspirina (ácido acetilsalicílico), la cual fue sintetizada en 1853 por Hoffman basándose en el trabajo previo de Charles Gerhardt, quien descubrió el ácido acetilsalicílico (18, 26, 50). Finalmente al demostrar su eficacia terapéutica la aspirina fue introducida en medicina por Heinrich Dresser en 1899 (17).

Las propiedades antiinflamatorias y antipiréticas de los AINES se deben al bloqueo de la biosíntesis de prostaglandinas (16, 34, 62, 63). La prostaglandina endoperóxido sintetasa (PGH sintetasa) es el blanco para la acción de los agentes antiinflamatorios no esteroideos, en particular del ácido acetilsalicílico (aspirina) (58).

Los antiinflamatorios no esteroideos compiten con el ácido araquidónico para ocupar el sitio de actividad de la ciclooxigenasa

impidiendo así la biosíntesis de prostaglandinas y dejan intacta la actividad de la peroxidasa de la prostaglandina sintetasa (56). Una vez que es ocupado el sitio de la ciclooxigenasa, se llevan a cabo dos mecanismos de inhibición de la enzima, uno que implica la formación un enlace covalente y que produce una inactivación irreversible através de la acetilación del residuo de Serina 530 (59).

En relación al mecanismo de acción de la aspirina, otros AINES como el ácido salicílico y algunos de sus metabolitos como el ácido gentsílico producen inhibición reversible de la ciclooxigenasa al competir con el sustrato, el ácido araquidónico (51).



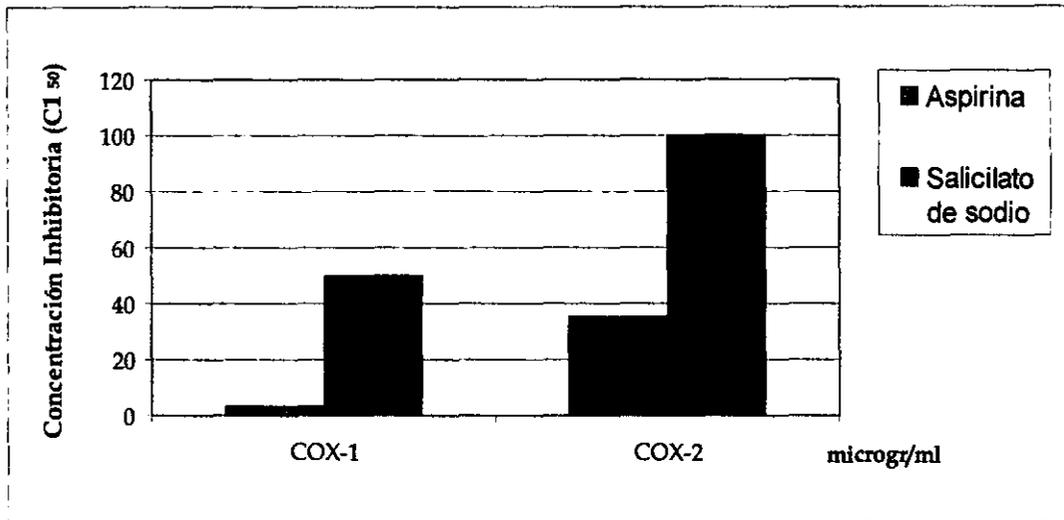
Esquema 1. Mecansimo de inactivación de la prostaglandina endoperoxido sintetasa (PGHS) por la aspirina. (Silverman. 1992).

Los salicilatos y analgésicos antipiréticos son más eficaces para aliviar el dolor leve y moderados por lo que son los más empleados en odontología para tratar los distintos dolores de origen bucal (25, 43, 55).

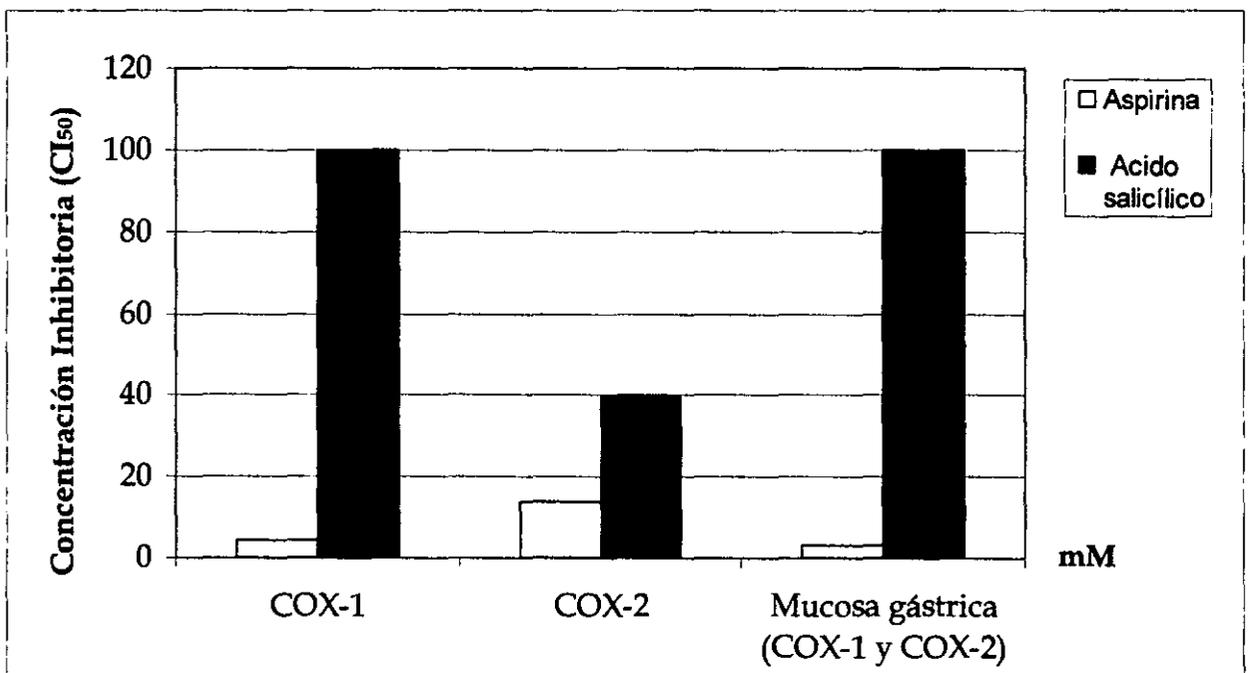
El principal empleo de los antiinflamatorios no esteroideos es aliviar el dolor asociado con procesos patológicos como son: neuralgia del trigémino, pulpitis, abscesos dentoalveolares, procedimientos quirúrgicos, así

como también aliviar dolores de oído y de extracciones dentarias. También existen enfermedades inflamatorias crónicas limitadas a estructuras bucales tratables con terapia a base de fármacos antiinflamatorios. La articulación puede ser también afectada individualmente por un proceso inflamatorio agudo o crónico de etiología conocida (trauma, inmovilización o maloclusión) o desconocida (osteoartritis no específica). En estos casos se emplea la aspirina (nombre comercial) junto con otras medidas terapéuticas como calor, ejercicio, corrección de la maloclusión y cirugía de la articulación (7,8).

Barras de efecto inhibitorio de los Antiinflamatorios no Esteroides (AINES)

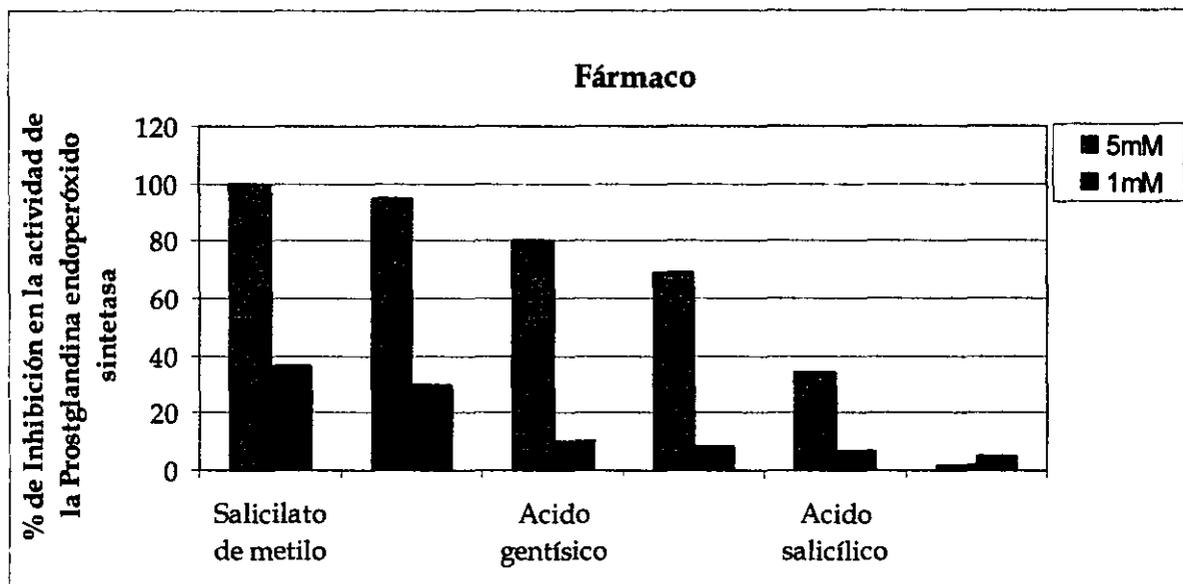


Gráfica 1. Valores CI₅₀ para los antiinflamatorios no esteroideos en la actividad COX-1 y COX-2 en células intactas. (Mitchell et al. 1994).

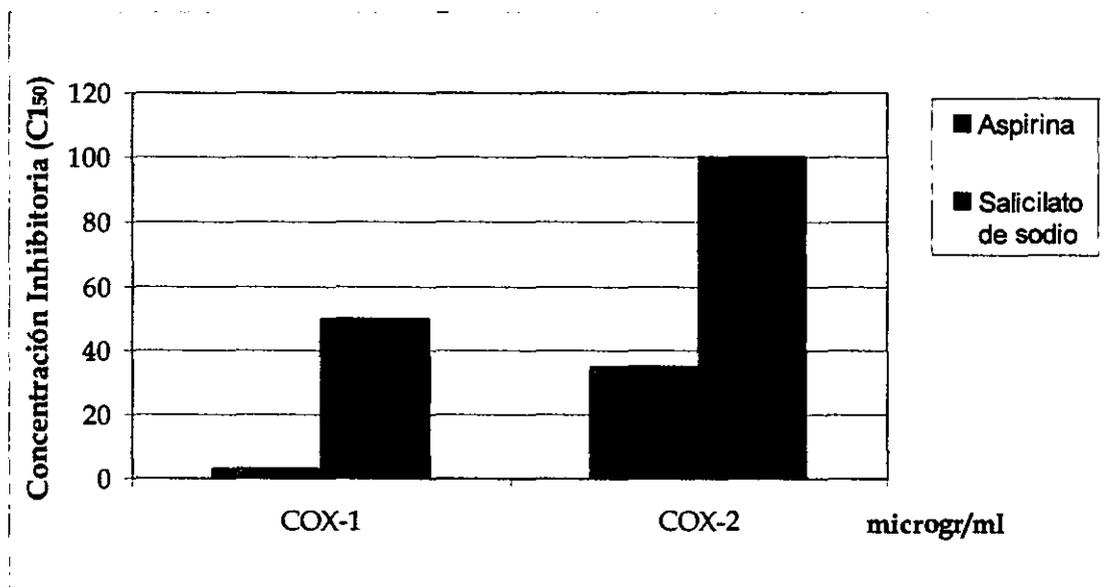


Gráfica 2. Valores CI₅₀ en la actividad de la ciclooxigenasa en sangre y en mucosa gástrica. (Cryer 1998).

Barras de efecto inhibitorio de los Antiinflamatorios no Esteroides (AINES)



Gráfica 3. Interferencia del fármaco con la agregación plaquetaria y con la formación de tromboxano inducido por el ácido araquidónico. (Rotilio et al. 1984).



Gráfica 4. Efecto de la aspirina y de la salicilamida en Tromboxano B2 (TXB2) y en plasma rico en plaquetas: AAS=aspirina (130 $\mu\text{g}/\text{ml}$), SAM=salicilamida (40 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y control. (Rizk y Abdel-Rahman 1994).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una mejor manera de conocer y estudiar a los salicilatos analgésicos en cuanto a sus propiedades físico químicas como estructura y actividad biológica, es con el método *ab initio*, que pertenece a una área que apoyada en la mecánica cuántica permite conocer la estructura electrónica, es decir la forma en que los electrones se distribuyen en las moléculas.

3. JUSTIFICACION

Todas las moléculas tienen una estructura electrónica la cual influye en su capacidad para interaccionar con otras moléculas. Por lo tanto el estudio de la estructura molecular y electrónica de los salicilatos analgésicos es de gran importancia para comprender como es que las moléculas producen eventualmente una respuesta biológica.

4. HIPOTESIS

Se propone que el estudio comparativo *ab initio* de los salicilatos analgésicos referente a su estructura electrónica y propiedades físico químicas proporcionará datos que permitan la explicación de su biotransformación y efectos biológicos.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar comparativamente la estructura electrónica de los salicilatos analgésicos con el método *ab initio*.

OBJETIVO ESPECIFICO

Obtener y analizar la estructura teórica y cristalina de algunos de los salicilatos analgésicos, para conocer sus propiedades físico químicas a través de cálculos mecánico cuánticos.

6. MATERIAL Y METODOS

La geometría y la estructura electrónica de los siguientes analgésicos salicílicos: ácido salicílico, salicilamida, ácido gentísico, ácido acetilsalicílico, salicilato, salicilato de sodio, salicilato de magnesio, salicilato de metilo y salicilato de colina fueron estudiados con *ab initio*. Es decir métodos mecánico-cuánticos de primeros principios.

Los cálculos geométricos comienzan con el método de mecánica molecular (6) y un campo de fuerza MM2 seguido por el método semiempírico AM1 (Austin Method 1) (12) y posteriormente por el modelo de Hartree-Fock de bajo nivel con las bases más simples STO-3G*.

La función de onda, la matriz Hessiana y las geometrías resultantes fueron usadas y sometidas a un subsecuente cálculo con el conjunto de bases de valencia dividida 3-21G*. Este procedimiento fue aplicado otra vez para un tercer y final cálculo de más alto nivel con el conjunto de bases 6-31G*. El asterisco denota que las funciones de polarización d (*) fueron incluidas en los átomos de carbono y oxígeno.

Con estas geometrías se obtuvieron los siguientes parámetros: longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Asimismo de cálculos mecánico cuánticos fueron obtenidos los siguientes parámetros: energía total, los orbitales de frontera, "HOMO" del inglés Highest occupied molecular orbital, el orbital más alto ocupado y "LUMO" lowest unoccupied molecular orbital, el orbital más bajo no ocupado; así como los orbitales contiguos HOMO-1 y LUMO+1, el momento dipolar y los potenciales electrostáticos.

De la literatura se obtuvieron las coordenadas de los conformeros cristalinos obtenidos a partir de trabajos de difracción de rayos X correspondientes al ácido salicílico (9, 55), salicilamida (48), ácido gentísico (19) y ácido acetilsalicílico (64) para calcular y analizar la estructura

cristalina.

Los datos de las coordenadas cristalinas fueron cargados en la computadora en el módulo de Crystal Builder del programa Chemplus, Hyperchem Release 4 (23) y fueron enviadas a un cálculo de tipo punto simple del inglés "Single point calculation" con el método *ab initio* y el conjunto de bases 6-31G* para obtener las propiedades físico químicas y electrónicas. Los resultados de los conformeros cristalinos fueron usados como valores experimentales para comparación con los valores teóricos de las moléculas *ab initio*.

También se realizó un análisis RMS del inglés "root-mean-square" el cual consistió en sobreponer la estructura teórica y cristalina de los salicilatos analgésicos para conocer las similitudes de su estructura molecular.

Del banco de datos Protein Data Bank Brookhaven National Laboratory USA se obtuvo la estructura cristalina de la prostaglandina endoperóxido sintetasa (PGHS) y se calcularon las interacciones no covalentes entre el sitio activo y el fármaco.

Para la edición de textos, tablas y gráficas se utilizó un computadora personal Pentium MMX 200 Mhz.

Los valores obtenidos de las propiedades moleculares calculadas se exportaron al programa *EXCEL 97* y se organizaron en tablas.

Para la edición de las gráficas se empleó el programa *Corel Draw 7* con el que se realizó la composición gráfica final. Las estructuras se presentaron en vista frontal y en vista horizontal para lo cual éstas se rotaron tomando como referencia el anillo aromático.

Para la impresión de las composiciones gráficas se utilizó una impresora EPSON Stylus COLOR 800. El programa utilizado fue SPARTAN 4.1 (52) y los cálculos en computadora fueron llevados a cabo en una estación de trabajo Silicon Graphics Indy R-4000.

7. RESULTADOS

En la figura 1 se muestra la estructura química de los salicilatos analgésicos y se observa que el anillo es aromático adoptando una forma planar.

VISTA ANTERIOR

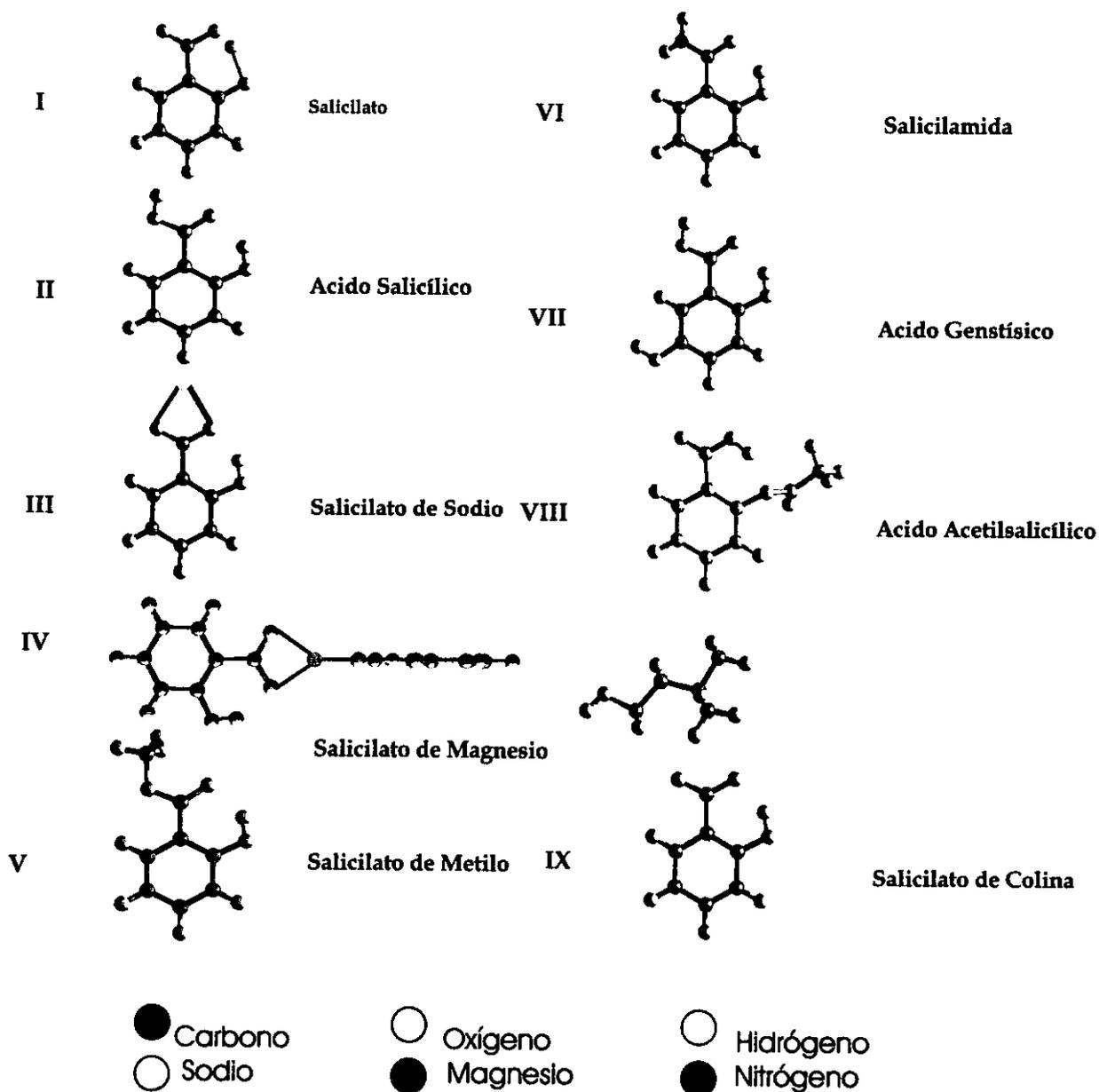


Figura 1. Estructuras moleculares de los salicilatos analgésicos estudiados, ilustrados del menos complejo (Acido Salicílico) al más complejo (Salicilato de Colina).

Los resultados obtenidos mostraron que los parámetros geométricos de los valores teóricos fueron muy similares con respecto a los valores cristalinos, lo cual fue claro cuando las distancias interatómicas y los ángulos de valencia de los átomos pesados fueron medidos. Sin embargo los ángulos diedros difirieron en algunas dimensiones. En las tablas 1 a 3 se muestran los valores de las distancias interatómicas, los ángulos de valencia y los ángulos de torsión de las estructuras teóricas y cristalinas de los salicilatos analgésicos.

La mayoría de las moléculas estudiadas presentaron grupos sustituyentes coplanares al anillo aromático a excepción del ácido salicílico y del ácido acetilsalicílico ya que el hidroxilo y el oxígeno del carbonilo se localizaron fuera de éste, en la salicilamida el oxígeno del carbonilo así como el grupo amino también estuvieron fuera del plano del anillo aromático.

Las distancias interatómicas y los ángulos de valencia fueron muy similares entre todas las moléculas estudiadas ya que presentaron anillos aromáticos planos.

Se observó que en las distancias interatómicas de las estructuras teóricas y las cristalinas las diferencias fueron muy significativas y los ángulos de valencia de los anillos aromáticos de las estructuras teóricas fueron menores que los de las estructuras cristalinas. Sin embargo en las cadenas laterales en el enlace C-O-H la estructura cristalina del ácido acetilsalicílico presentó un ángulo de valencia de 122.913° indicando una gran diferencia con respecto a su estructura cristalina y a todas las demás estructuras de los salicilatos analgésicos estudiados como se observa en las tablas 1 y 2.

Al comparar los ángulos de torsión de las estructuras teóricas y cristalinas, éstos fueron muy similares ya que los salicilatos estudiados

presentaron un anillo aromático plano. Esto se observó principalmente en el ácido salicílico y en el ácido gentísico ya que sus estructuras teóricas fueron más similares con sus estructuras cristalinas. Sin embargo la estructura teórica del ácido acetilsalicílico presentó variaciones en el grupo acetilo principalmente en el ángulo C1-C2-O3-C8 con una diferencia de 31.296° con respecto a su estructura cristalina.

La salicilamida también presentó diferencias entre la estructura teórica y la cristalina en el ángulo diedro C2-C1-C7-O1 con 142.138° de diferencia.

Al analizar las distancias entre el C7 y los oxígenos del carboxilato en los salicilatos de sodio, magnesio y colina así como en el salicilato fueron muy similares.

La medición de los aniones salicilato mostró que la longitud de enlace en los enlaces carbono y oxígeno fue muy similar así como también con el catión correspondiente (sodio, magnesio y colina) en posición equidistante de los oxígenos, lo cual indica que comparten por igual los electrones del enlace π con el carbono.

Tabla 1. Distancias interatómicas (A) de *ab initio* de las estructuras teóricas y cristalinas de los salicilatos analgésicos.

| Enlace | Acido Salicílico teórico | Acido Salicílico cristal | Salicilamida teórico | Salicilamida cristal | Acido Gentsico teórico | Acido Gentsico cristal | Acido Acetilsalicílico teórico | Acido Acetilsalicílico cristal | Salicilato | Salicilato de Na teórico | Salicilato de Mg teórico | Salicilato de Metilo teórico | Salicilato de Colina teórico |
|--------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| C1-C2 | 1.401 | 1.385 | 1.402 | 1.419 | 1.392 | 1.410 | 1.390 | 1.351 | 1.432 | 1.400 | 1.401 | 1.401 | 1.401 |
| C1-C6 | 1.402 | 1.417 | 1.400 | 1.435 | 1.408 | 1.558 | 1.393 | 1.361 | 1.396 | 1.396 | 1.402 | 1.401 | 1.393 |
| C2-C3 | 1.396 | 1.398 | 1.397 | 1.381 | 1.400 | 1.385 | 1.381 | 1.400 | 1.365 | 1.395 | 1.396 | 1.396 | 1.395 |
| C3-C4 | 1.374 | 1.377 | 1.373 | 1.387 | 1.368 | 1.538 | 1.386 | 1.354 | 1.435 | 1.376 | 1.374 | 1.374 | 1.392 |
| C4-C5 | 1.396 | 1.374 | 1.394 | 1.373 | 1.399 | 1.464 | 1.387 | 1.330 | 1.405 | 1.393 | 1.397 | 1.396 | 1.377 |
| C5-C6 | 1.372 | 1.367 | 1.373 | 1.370 | 1.366 | 1.364 | 1.380 | 1.393 | 1.374 | 1.396 | 1.371 | 1.373 | 1.379 |
| C1-C7 | 1.471 | 1.454 | 1.488 | 1.517 | 1.473 | 1.464 | 1.507 | 1.515 | 1.482 | 1.493 | 1.466 | 1.475 | 1.509 |
| C8-C9 | — | — | — | — | — | — | 1.501 | 1.466 | — | — | — | — | — |
| C2-O3 | 1.330 | 1.361 | 1.330 | 1.375 | 1.334 | 1.505 | 1.385 | 1.367 | 1.261 | 1.334 | 1.330 | 1.330 | 1.334 |
| C5-O4 | — | — | — | — | 1.357 | 1.539 | — | — | — | — | — | — | — |
| C7-O1 | 1.202 | 1.239 | 1.212 | 1.234 | 1.201 | 1.364 | 1.186 | 1.186 | 1.321 | 1.263 | 1.271 | 1.203 | 1.242 |
| C7-O2 | 1.324 | 1.322 | — | — | 1.325 | 1.337 | 1.326 | 1.260 | 1.203 | 1.242 | 1.254 | 1.317 | 1.250 |
| C8-O3 | — | — | — | — | — | — | 1.358 | 1.382 | — | — | — | — | — |
| C8-O5 | — | — | — | — | — | — | 1.177 | 1.222 | — | — | — | — | — |
| C10-O2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.419 | — |
| C7-N8 | — | — | 1.355 | 1.301 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| O2-H1 | 0.952 | 0.914 | — | — | — | — | 0.948 | 1.137 | — | — | — | — | — |
| O3-H2 | 0.955 | 1.034 | 0.958 | 0.961 | 0.952 | 0.997 | — | — | 1.633 | 0.960 | 0.955 | 0.956 | 0.966 |
| O4-H3 | — | — | — | — | 0.947 | 0.905 | — | — | — | — | — | — | — |
| N8-H1 | — | — | 0.997 | 1.010 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| N8-H4 | — | — | 0.993 | 1.011 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| O1-Na8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2.188 | — | — | — |
| O2-Na8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2.184 | — | — | — |
| O1-Mg8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2.00 | — | — |
| O2-Mg8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2.00 | — | — |

Tabla 2. Angulos de valencia de *ab initio* de las estructuras teóricas y cristalinas de los salicilatos analgésicos.

| Angulos | Acido Salicilico teórico | Acido Salicilico cristal | Salicilamida teórico | Salicilamida cristal | Acido Gentsico teórico | Acido Gentsico cristal | Acido Acetilsalicílico teórico | Acido Acetilsalicílico cristal | Salicilato | Salicilato de Na teórico | Salicilato de Mg teórico | Salicilato de Metilo teórico | Salicilato de Colina teórico |
|-----------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| C1-C2-C3 | 119.324 | 119.040 | 119.572 | 119.736 | 118.726 | 112.232 | 121.540 | 121.888 | 115.454 | 119.581 | 119.181 | 119.380 | 119.845 |
| C1-C6-C5 | 121.135 | 121.204 | 121.761 | 120.909 | 120.717 | 122.818 | 121.199 | 123.628 | 122.328 | 121.560 | 121.18 | 121.249 | 121.815 |
| C2-C3-C4 | 120.130 | 121.536 | 120.394 | 122.270 | 120.771 | 126.183 | 119.399 | 121.794 | 121.973 | 120.191 | 120.138 | 120.190 | 120.199 |
| C2-C1-C6 | 119.311 | 118.497 | 118.564 | 116.885 | 119.846 | 123.947 | 117.911 | 114.769 | 120.725 | 118.914 | 119.422 | 119.170 | 118.551 |
| C3-C4-C5 | 121.176 | 119.556 | 120.816 | 118.586 | 120.688 | 119.596 | 120.309 | 117.189 | 121.74 | 120.937 | 121.304 | 121.076 | 120.747 |
| C4-C5-C6 | 118.923 | 120.140 | 118.851 | 121.564 | 120.252 | 114.960 | 119.637 | 120.734 | 122.328 | 118.818 | 118.775 | 118.927 | 118.828 |
| C2-C1-C7 | 119.657 | 119.938 | 119.259 | 117.591 | 119.639 | 112.225 | 117.911 | 125.998 | 121.232 | 121.830 | 121.709 | 119.693 | 121.679 |
| C6-C1-C7 | 121.031 | 121.565 | 122.175 | 125.523 | 120.515 | 123.828 | 116.237 | 119.933 | 118.043 | 119.257 | 118.869 | 121.130 | 119.770 |
| C1-C2-O3 | 123.720 | 122.379 | 123.644 | 119.870 | 124.472 | 126.802 | 118.917 | 118.673 | 123.738 | 123.192 | 123.939 | 123.766 | 122.560 |
| C1-C7-O1 | 124.720 | 122.629 | 121.989 | 120.486 | 124.695 | 124.714 | 121.429 | 119.406 | 115.886 | 118.453 | 120.943 | 123.997 | 117.866 |
| C1-C7-O2 | 114.483 | 116.460 | -- | -- | 114.438 | 108.302 | 118.102 | 120.405 | 123.738 | 119.496 | 121.703 | 14.004 | 117.522 |
| C2-O3-C8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 120.772 | 113.161 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C3-C2-O3 | 116.956 | 118.581 | 116.788 | 120.378 | 116.802 | 120.966 | 119.479 | 119.337 | 121.191 | 117.227 | 118.880 | 116.854 | 117.586 |
| C4-C5-O4 | -- | -- | -- | -- | 116.986 | 120.056 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C6-C5-O4 | -- | -- | -- | -- | 123.761 | 124.917 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C9-C8-O3 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 110.233 | 107.853 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C9-C8-O5 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 126.517 | 126.406 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C7-O2-C10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 117.225 | -- |
| O1-C7-O2 | 120.796 | 120.907 | -- | -- | 120.807 | 126.980 | 120.451 | 120.185 | 120.375 | 122.050 | 117.353 | 121.998 | 124.610 |
| O3-C8-O5 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 123.249 | 125.746 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C2-O3-H2 | 110.116 | 119.289 | 116.781 | 109.460 | 110.099 | 108.006 | -- | -- | 97.78 | 108.021 | 110.100 | 110.012 | 106.764 |
| C5-O4-H3 | -- | -- | -- | -- | 110.707 | 111.826 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C7-O2-H1 | 107.831 | 102.752 | -- | -- | 107.840 | 100.132 | 111.885 | 122.913 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C7-N10 | -- | -- | 117.910 | 115.301 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| O1-C7-N10 | -- | -- | 120.156 | 124.003 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C7-O1-Na8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 88.518 | -- | -- | -- |
| C7-O2-Na8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 89.253 | -- | -- | -- |
| C7-O1-Mg8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 88.295 | -- | -- |
| C7-O2-Mg8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 89.155 | -- | -- |
| C7-N10-H1 | -- | -- | 115.242 | 119.959 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C7-N10-H4 | -- | -- | 121.070 | 120.044 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| H2-N10-H3 | -- | -- | 116.518 | 119.996 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |

Tabla 3. Angulos diedros de *ab initio* de las estructuras teóricas y cristalinas de los salicilatos analgésicos.

| Angulos de Diedros | Acido Salicilico teórico | Acido Salicilico cristal | Salicilamida teórico | Salicilamida cristal | Acido Gentsico teórico | Acido Gentsico cristal | Acido Acetilsalicilico teórico | Acido Acetilsalicilico cristal | Salicilato | Salicilato de Na teórico | Salicilato de Mg teórico | Salicilato de Metilo teórico | Salicilato de Colina teórico |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| C1-C2-C3-C4 | -0.003 | -1.513 | -1.541 | -1.154 | -0.004 | 2.134 | 0.586 | 0.871 | 0 | 0.026 | 0 | 0 | 0 |
| C1-C6-C5-C4 | 0.003 | 0.654 | 0.024 | 2.372 | 0.030 | -3.985 | -0.226 | 0.401 | 0 | 0.024 | 0 | 0 | 0 |
| C2-C1-C6-C5 | 0.001 | -0.181 | -1.624 | -1.985 | -0.027 | 0.875 | 0.760 | 0.259 | 0 | -0.005 | 0 | 0 | 0 |
| C2-C3-C4-C5 | 0 | 1.989 | -0.138 | 1.438 | 0.006 | -5.538 | -0.022 | -0.174 | 0 | -0.008 | 0 | 0 | 0 |
| C3-C4-C5-C6 | -0.007 | -1.539 | 0.925 | -2.035 | -0.020 | 5.976 | -0.154 | -0.426 | 0 | -0.017 | 0 | 0 | 0 |
| C6-C1-C2-C3 | -0.001 | 0.589 | 2.381 | 1.378 | 0.014 | 0.212 | -0.944 | -0.862 | 0 | -0.019 | 0 | 0 | 0 |
| C5-C6-C1-C7 | 179.994 | -180 | 178.862 | 178.253 | 179.968 | -178.980 | -179.104 | -180 | 180 | 179.995 | 180 | 180 | -180 |
| C7-C1-C2-C3 | 179.995 | -179.619 | -178.040 | -178.84 | -179.981 | -179.918 | 178.905 | 179.331 | 180 | 179.980 | 180 | 180 | 0 |
| C1-C6-C5-O4 | -- | -- | -- | -- | 179.998 | 179.000 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C2-O3-C8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -119.023 | -87.662 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C2-O3-C8-C9 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 176.462 | 178.112 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C2-O3-C8-O5 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -3.364 | -2.429 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C2-C1-C7-O1 | -0.017 | -0.496 | -14.064 | -0.114 | 0.011 | -1.110 | 164.259 | 178.062 | 0 | -0.098 | 0 | 0 | 0 |
| C2-C1-C7-O2 | 179.974 | -179.740 | -- | -- | -179.974 | 179.522 | -17.247 | -2.609 | 180 | -179.906 | -180 | 180 | 0 |
| C7-C1-C2-O3 | -0.008 | 0.315 | 1.313 | 0.335 | 0 | 0.088 | 1.843 | 3.178 | 0 | -0.017 | 0 | 0 | 0 |
| C3-C4-C5-O4 | -- | -- | -- | -- | -179.990 | -176.859 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C3-C2-O3-C8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 63.850 | 96.065 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C4-C3-C2-O3 | 179.999 | 178.550 | 179.015 | -179.662 | -179.986 | -177.707 | 177.633 | 176.999 | -180 | -179.977 | 180 | 180 | -180 |
| C6-C1-C2-O3 | 179.996 | -179.477 | -178.215 | 179.884 | 179.994 | -180 | -178.006 | -177.015 | 180 | 179.984 | -180 | 180 | 180 |
| C6-C1-C7-O1 | 179.980 | 179.290 | 165.446 | 179.646 | -179.982 | 178.760 | -15.889 | -1.731 | -180 | -179.903 | 180 | 180 | 0 |
| C6-C1-C7-O2 | -0.030 | 0 | -- | -- | 0.029 | -0.608 | 162.604 | 177.594 | 0 | 0.093 | 0 | 0 | -180 |
| C1-C7-O2-H1 | -179.997 | -179.928 | -- | -- | 179.999 | 177.261 | 0.006 | -175.311 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C2-O3-H2 | 0.031 | -0.556 | 6.430 | 179.967 | -0.035 | 1.795 | -- | -- | -- | -0.007 | 0 | 0 | 0 |
| C3-C2-O3-H2 | -179.972 | 179.378 | -174.037 | -1.471 | 179.946 | -178.388 | -- | -- | 180 | 179.996 | 180 | 180 | -- |
| C4-C5-O4-H3 | -- | -- | -- | -- | 179.978 | 160.328 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C6-C5-O4-H3 | -- | -- | -- | -- | 0.009 | -22.799 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C7-O2-C10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 154.208 | -- |
| O1-C7-O2-C10 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 180 | -- |
| O1-C7-O2-H1 | 0.005 | 0.813 | -- | -- | 0.010 | -2.088 | 178.516 | 4.008 | -- | -- | -- | -- | -- |
| C2-C1-C7-N10 | -- | -- | 166.564 | -175.146 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C6-C1-C7-N10 | -- | -- | 13.926 | 4.614 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C7-N10-H1 | -- | -- | -172.522 | 0 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C7-N10-H4 | -- | -- | -23.163 | -180 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| O1-C7-N10-H1 | -- | -- | 8.095 | -174.819 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| O1-C7-N10-H4 | -- | -- | 157.453 | 5.196 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| C1-C7-O1-Na8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 180 | -- | -- | -- |
| C1-C7-O2-Na8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 180 | -- | -- | -- |
| C1-C7-O1-Mg8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 180 | -- | -- |
| C1-C7-O2-Mg8 | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | 180 | -- | -- |

En todos los casos se observó que la energía total de las estructuras teóricas y cristalinas presentó gran variación, así como también la energía de los orbitales de frontera. Los momentos dipolares también mostraron diferencias mínimas pero en la magnitud del vector del dipolo, como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Valores de las energías totales, los orbitales de frontera y los momentos dipolares de las estructuras teóricas y cristalinas de los salicilatos analgésicos.

| Salicilatos | Energía Total (Hartree) | Orbitales Moleculares | | | | Momento Dipolar (Debyes) |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------|-------------|-------------|--------------------------|
| | | HOMO (eV) | LUMO (eV) | HOMO-1 (eV) | LUMO+1 (eV) | |
| Acido salicílico | -493.190 | -0.320 | 0.091 | -0.357 | 0.152 | 2.412 |
| Acido salicílico cristal | -492.983 | -0.322 | 0.083 | -0.358 | 0.152 | 2.873 |
| Salicilamida | -473.354 | -0.316 | 0.099 | -0.354 | 0.151 | 4.236 |
| Salicilamida cristal | -473.316 | -0.322 | 0.100 | -0.348 | 0.153 | 4.617 |
| Acido acetilsalicílico | -568.040 | -0.303 | 0.085 | -0.363 | 0.162 | 5.078 |
| A.acetilsalicílico cristal | -567.844 | -0.340 | 0.035 | -0.354 | 0.139 | 3.874 |
| Acido gentísico | -644.956 | -0.354 | 0.088 | -0.361 | 0.124 | 2.912 |
| Acido gentísico cristal | -644.615 | -0.333 | 0.109 | -0.362 | 0.140 | 3.350 |
| Salicilato | -492.634 | -0.118 | 0.269 | -0.193 | 0.033 | 4.533 |
| Salicilato de sodio | -654.520 | -0.286 | 0.004 | -0.286 | 0.055 | 7.445 |
| Salicilato de magnesio | -1184.997 | -0.321 | 0.084 | -0.321 | 0.083 | 1.318 |
| Salicilato de metilo | -532.215 | -0.316 | 0.097 | -0.353 | 0.156 | 2.816 |
| Salicilato de colina | -819.339 | -0.264 | 0.160 | -0.299 | 0.161 | 12.396 |

La mayor energía total de las estructuras teóricas la presentó la salicilamida con -473.354 Hartrees y la menor el salicilato de magnesio con -1184.997 Hartrees. Asimismo se observó que la estructura cristalina de la salicilamida presentó una energía mayor con -473.316 Hartrees y el ácido acetilsalicílico la menor con -644.615 Hartrees, por lo que se observó que en todas las moléculas analizadas las estructuras cristalinas obtenidas por difracción de rayos X presentaron energías mayores que sus correspondientes moléculas teóricas *ab initio*. Estas diferencias de energía tan notables pueden relacionarse con el número y posición de grupos sustituyentes, pero también con el tipo de interacción o enlaces que los constituyen, así por ejemplo el salicilato de sodio, el salicilato de magnesio y el salicilato colina están estabilizados por enlaces iónicos mientras que el salicilato es un anión.

La presencia de dos grupos funcionales carbonilo e hidroxilo, así como de colina principalmente disminuyeron la energía y la incorporación de los grupos amida y metilo en el C7 y el O2 respectivamente solo produjeron cambios significativos en la energía.

En el orbital HOMO de las estructuras teóricas el salicilato de sodio presentó la mayor energía con -0.118 eV y el ácido acetilsalicílico la menor con -0.354 eV mientras que de las estructuras cristalinas el ácido salicílico con -0.322 eV y la salicilamida con -0.322 eV presentaron la mayor energía y el ácido gentísico la menor con -0.340 eV.

En el orbital LUMO el salicilato fue el de mayor energía con -0.269 eV y el salicilato de sodio el de menor energía con 0.004 eV de las estructuras teóricas. De las estructuras cristalinas el de mayor energía fue el ácido acetilsalicílico con 0.109 eV y el de menor el ácido gentísico con 0.035 eV. Lo cual indica que el salicilato al presentar una mayor energía en el orbital de frontera HOMO es una molécula con mayor capacidad de ceder

electrones, mientras que el ácido gálico que presentó menor energía en HOMO es una molécula menos donadora de electrones.

También se observó que la energía del orbital HOMO fue mayor en casi las estructuras cristalinas y en orbital LUMO menor en la mayoría de las estructuras cristalinas excepto en la salicilamida.

La forma y localización de los orbitales de frontera HOMO y LUMO fueron poco semejantes en la mayoría de las moléculas. Ambos se diferenciaron porque el orbital de frontera HOMO estuvo localizado principalmente en los carbonos de anillo aromático y en el oxígeno del hidroxilo en posición *orto* así como también en los oxígenos del carboxilato.

Por otra parte el orbital LUMO presentó una distribución de densidad más uniforme, pero la excepción fue el salicilato de sodio al localizarse LUMO por encima del átomo de sodio y en el C7, además de que el salicilato de colina no contó con distribución de densidad orbitálica en el núcleo del salicilato.

Como principal característica el orbital HOMO siempre presentó una forma lobulada incluyendo al C1-C2-C3 y C4-C5-C6 en la mayoría de las estructuras. Asimismo en el oxígeno del hidroxilo del C2 y C7 también se localizó este orbital.

El LUMO se presentó en forma de esferas alargadas distribuido principalmente en los carbonos del anillo aromático. En ambos orbitales el lóbulo azul indicó el positivo y el lóbulo rojo el negativo.

Con respecto a los orbitales contiguos se observó degeneración, particularmente en las estructuras teóricas del salicilato de sodio (-0.286 eV y -0.286 eV) y de magnesio (-0.321 eV -0.321 eV) en el orbital de frontera HOMO y en el HOMO-1 respectivamente, así como también en el salicilato de magnesio (0.084 eV y 0.083 eV) y de colina (0.160 eV y 0.161 eV) en el

orbital LUMO y en LUMO+1 respectivamente ya que la energía y la distribución electrónica entre los orbitales fue muy similar o igual.

La magnitud y dirección del momento dipolar fueron similares entre las estructuras teóricas y sus respectivos conformeros cristalinos.

El salicilato de colina presentó el momento dipolar más largo con 12.396 Debyes (fig. 14) y el salicilato de magnesio (fig. 12) el más corto con 1.318 Debyes, ambos en distintas direcciones. Sin embargo en las estructuras teóricas del ácido salicílico (fig. 2), ácido gentísico (fig. 6), ácido acetilsalicílico (fig. 8), salicilamida (fig. 4) y salicilatos de sodio (fig.11) y magnesio (fig.12) así como en las estructuras cristalinas del ácido salicílico (fig. 3) y ácido gentísico (fig. 7) mostraron un momento dipolar casi en la misma dirección. Asimismo se observó que la posición del grupo carbonilo pareció jugar un papel importante en la dirección del dipolo como es el caso del ácido acetilsalicílico donde el grupo carbonilo se encuentra a 180° con respecto al dipolo de los demás salicilatos analgésicos.

Todas las moléculas con estructura plana presentaron dipolos en el plano de anillo aromático y las que presentaron el carbonilo fuera del plano del anillo aromático como el ácido salicílico, la salicilamida y el ácido acetilsalicílico el dipolo se localizó fuera del plano.

Se observó que el vector del momento dipolar inició cerca del C1 y que el polo positivo del vector se dirigió siempre hacia abajo del anillo aromático y el polo negativo por arriba de éste.

Al analizar la densidad electrónica total de todas las estructuras se observaron zonas de gran densidad ubicadas en los grupos carbonilo e hidroxilo manifestadas por la presencia de zonas en color rojo que corresponden a zonas electronegativas. Asimismo las zonas positivas

correspondientes a regiones en color azul fueron debidas al grupo funcional metilo (fig. 13) y a los átomos de sodio (fig. 11) y magnesio (fig. 12).

El potencial electrostático emergió de la región de pares solitarios de los oxígenos pertenecientes a los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo. Sin embargo los salicilatos de sodio, magnesio y metilo mostraron un potencial electrostático sobre el anillo aromático y en el salicilato de colina éste cubrió totalmente al salicilato.

Al realizar el análisis RMS (root-mean-square) de las estructuras teóricas y cristalinas se observó que en ambas el anillo aromático es plano por lo que la más similar es la estructura teórica del ácido gentísico con su estructura cristalina, mientras que la estructura teórica del ácido acetilsalicílico y del ácido salicílico mostraron diferencias muy significativas con respecto a la estructura cristalina.

Al sobreponer las estructuras teóricas y cristalinas considerando el anillo aromático como referencia las cadenas laterales presentaron diferencias más importantes en la orientación de los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo.

En particular el ácido acetilsalicílico presentó la mayor diferencia ya que la cadena lateral del acetilo en la estructura cristalina estuvo proyectado posterior al plano del anillo aromático mientras que en la estructura teórica estuvo anterior a éste, como se observa en la figura 15.

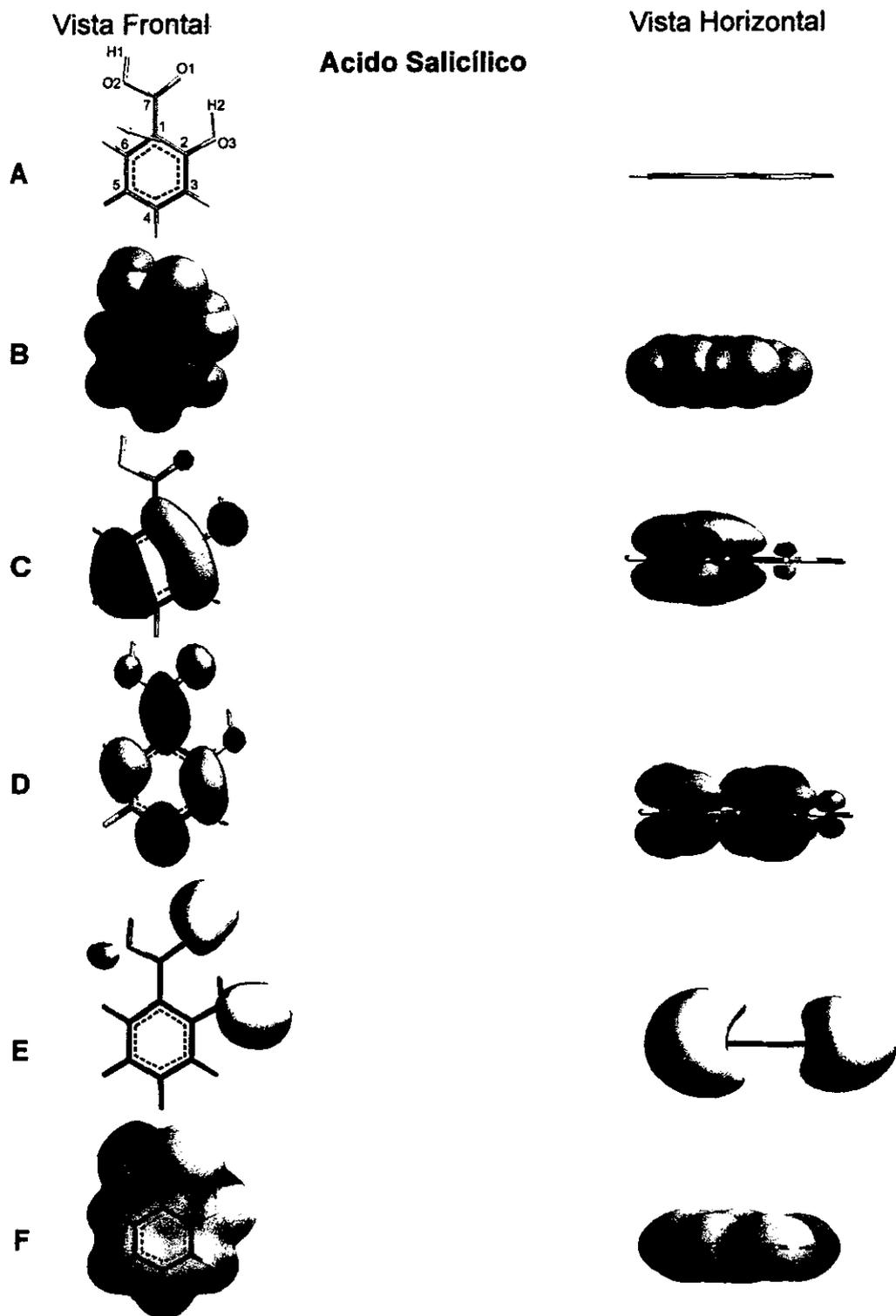


FIGURA 2. Propiedades electrónicas del Acido Salicílico optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*; las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

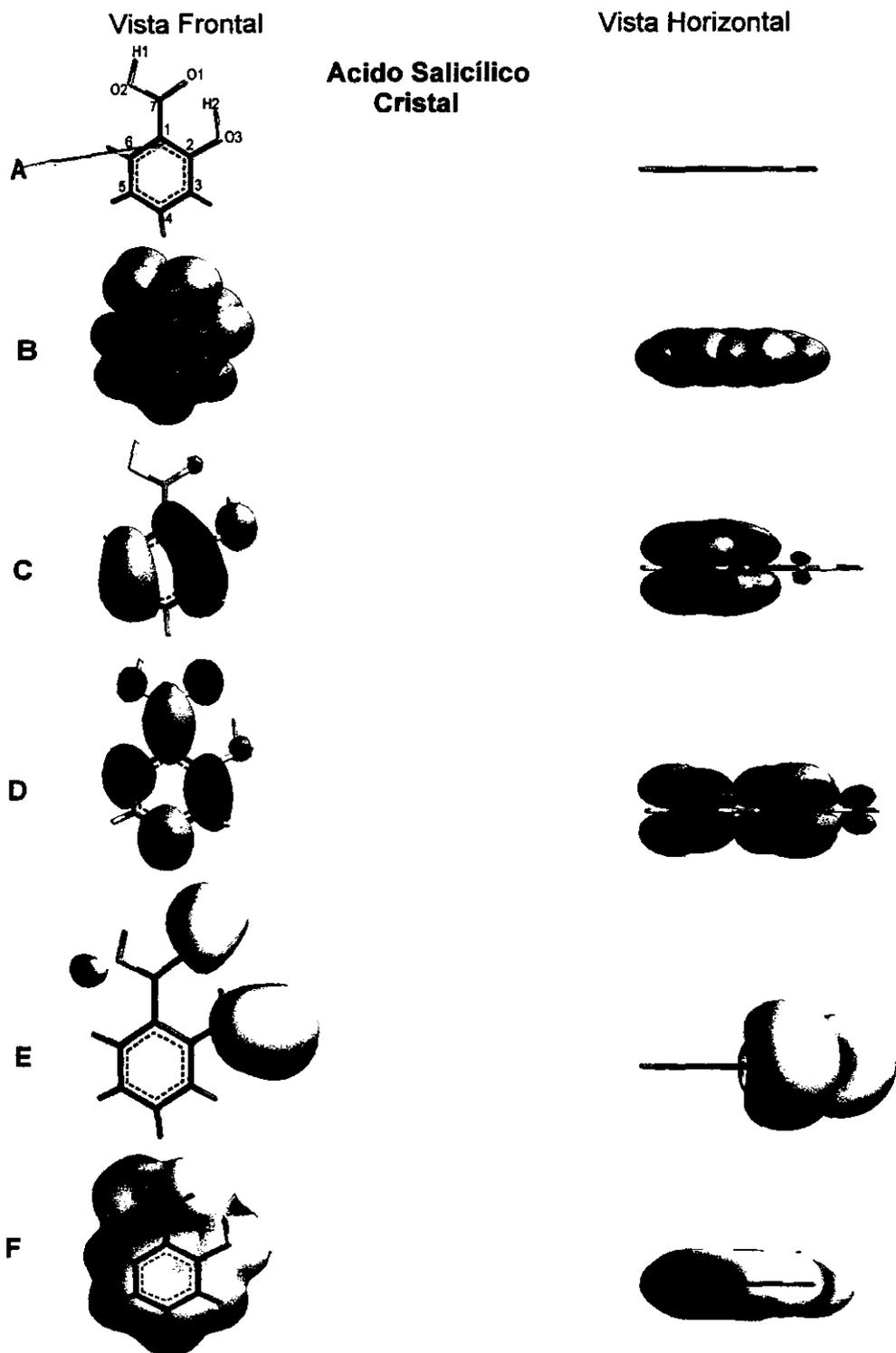


FIGURA 3. Propiedades electrónicas del cristal del Acido Salicílico optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*; las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y el vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

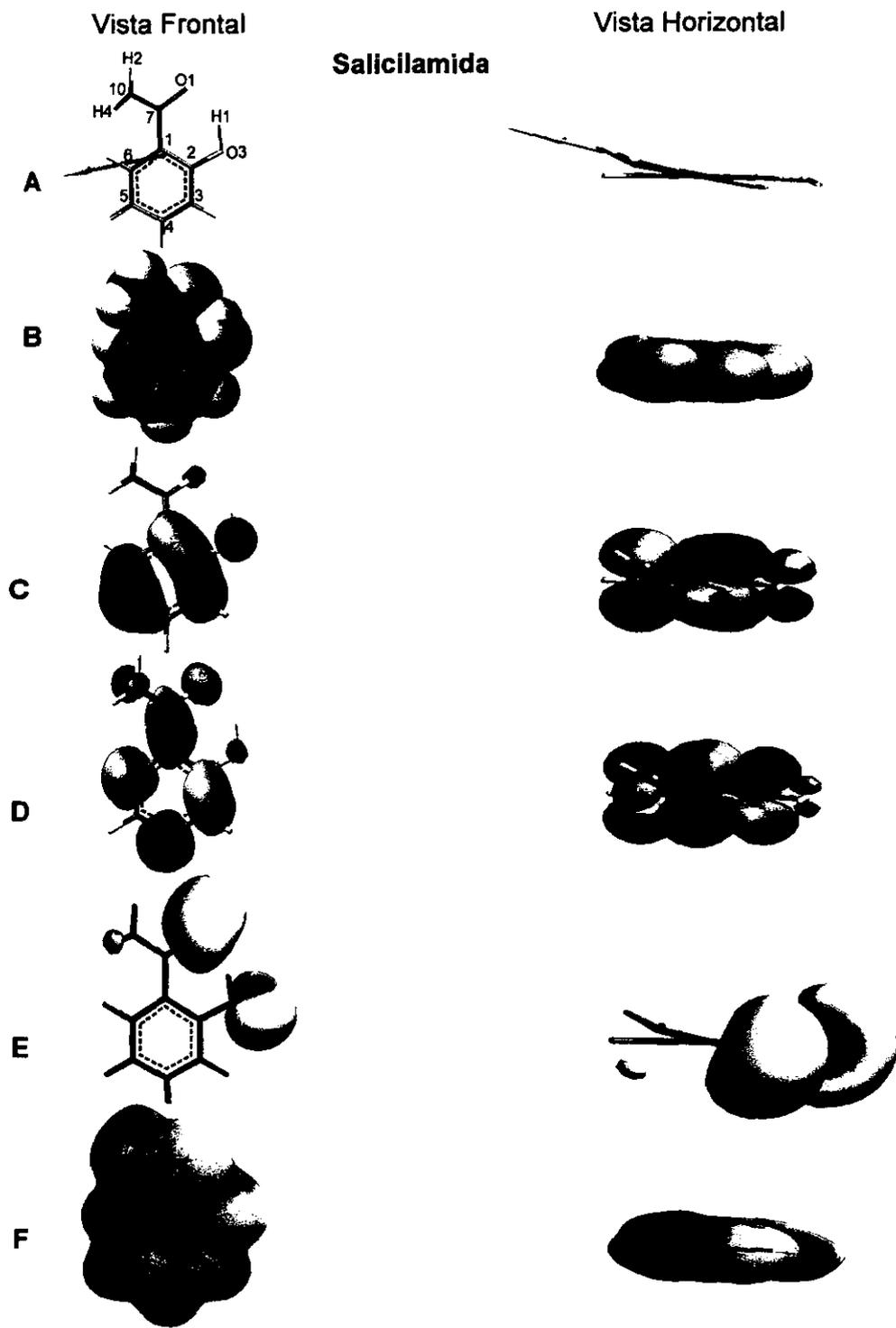


FIGURA 4. Propiedades electrónicas de la Salicilamida optimizada con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*; las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y el vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

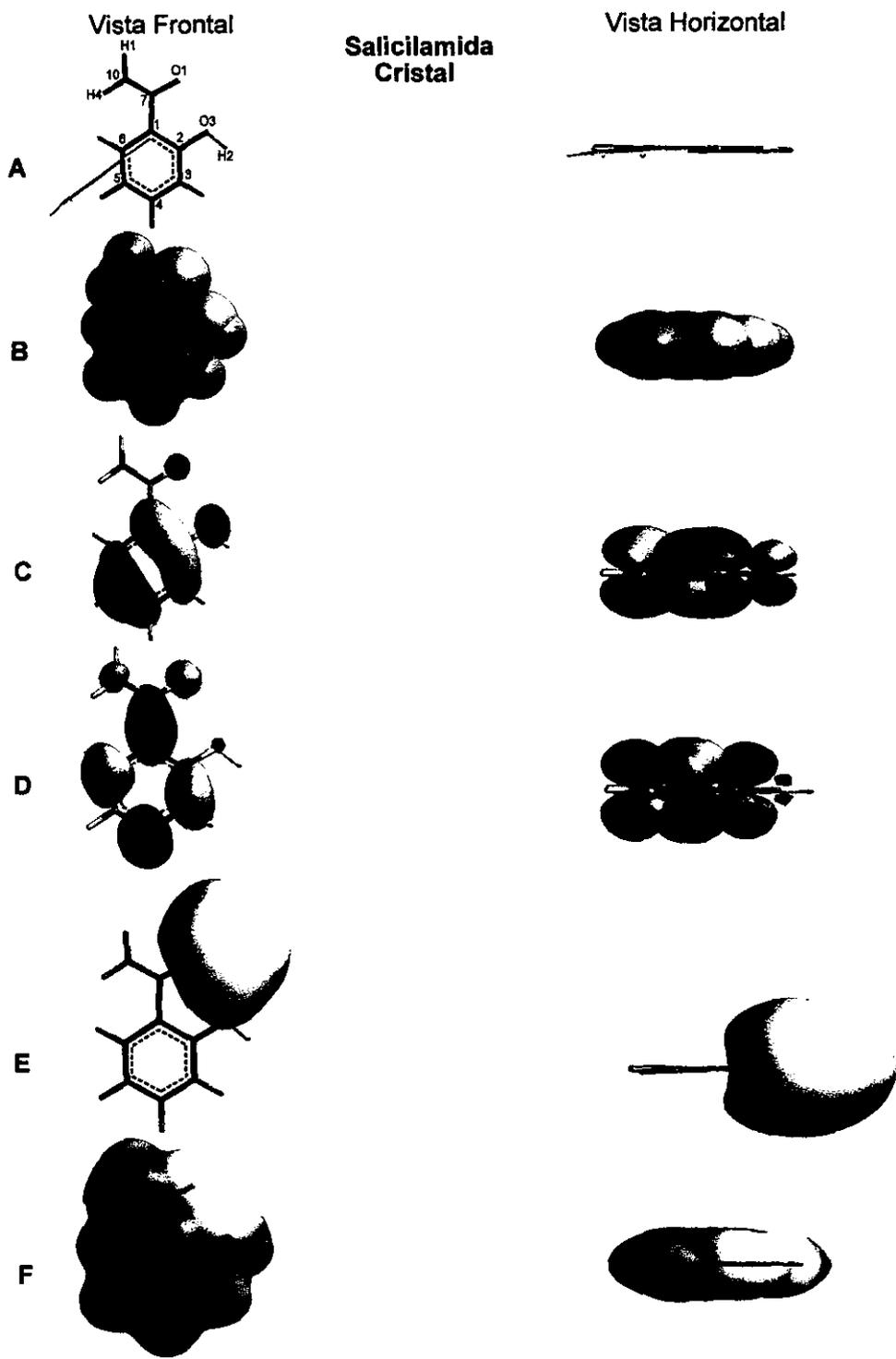


FIGURA 5. Propiedades electrónicas del cristal de la Salicilamida optimizada con el cálculo *ab initio* y la base 631-G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y el vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

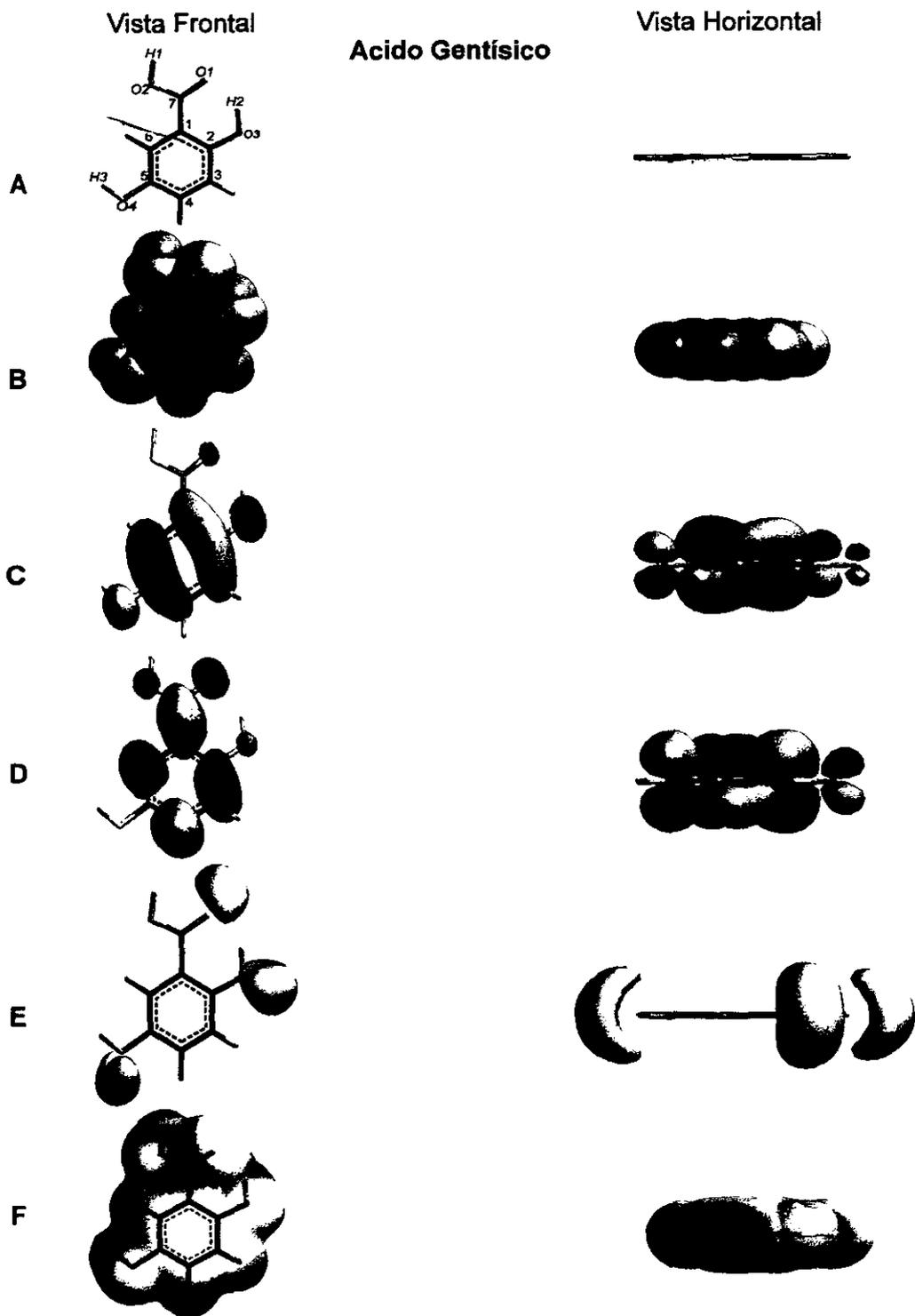


FIGURA 6. Propiedades electrónicas del Acido Gentísico optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y el vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

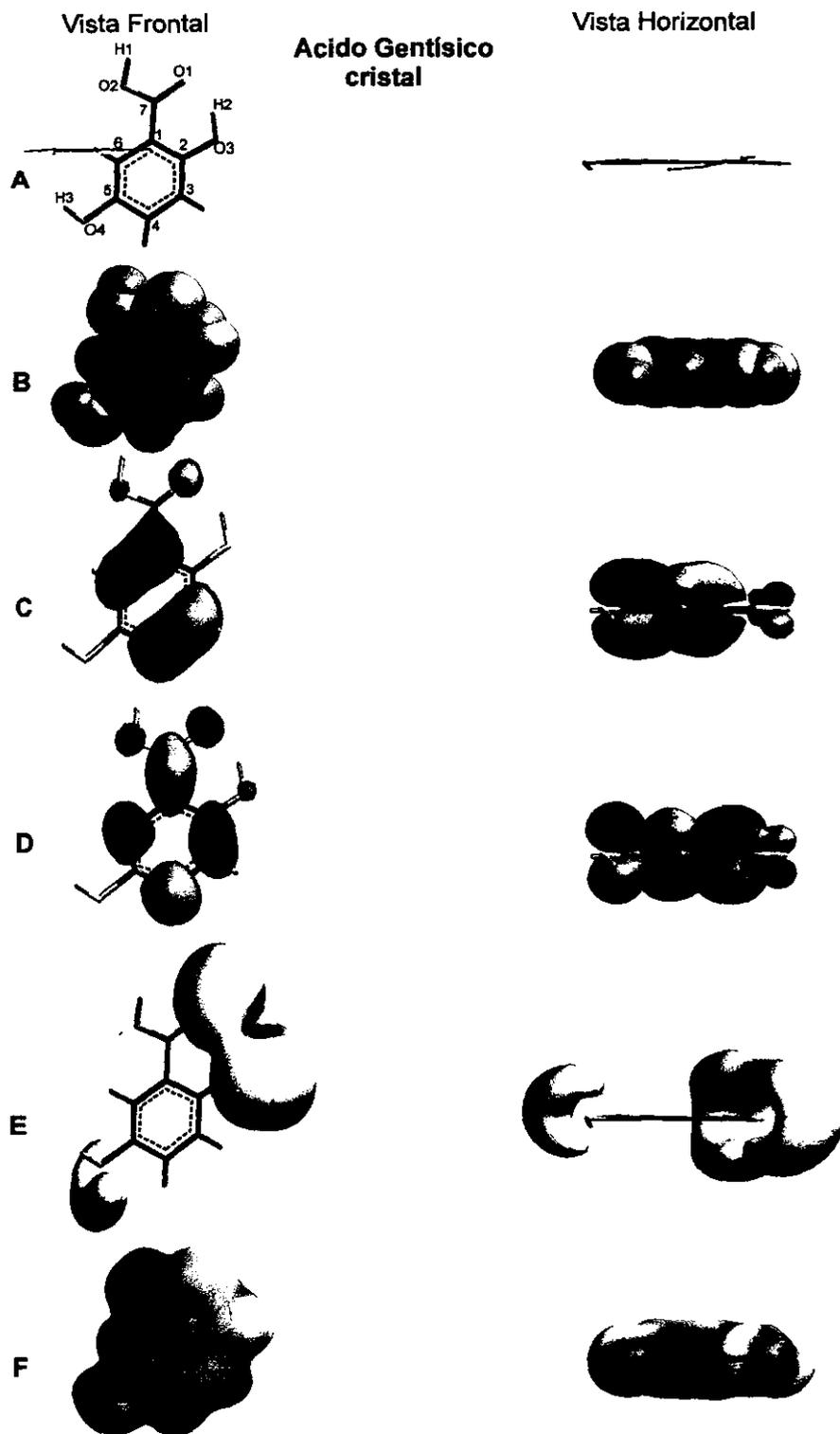


FIGURA 7. Propiedades electrónicas del cristal del Acido Gentísico optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

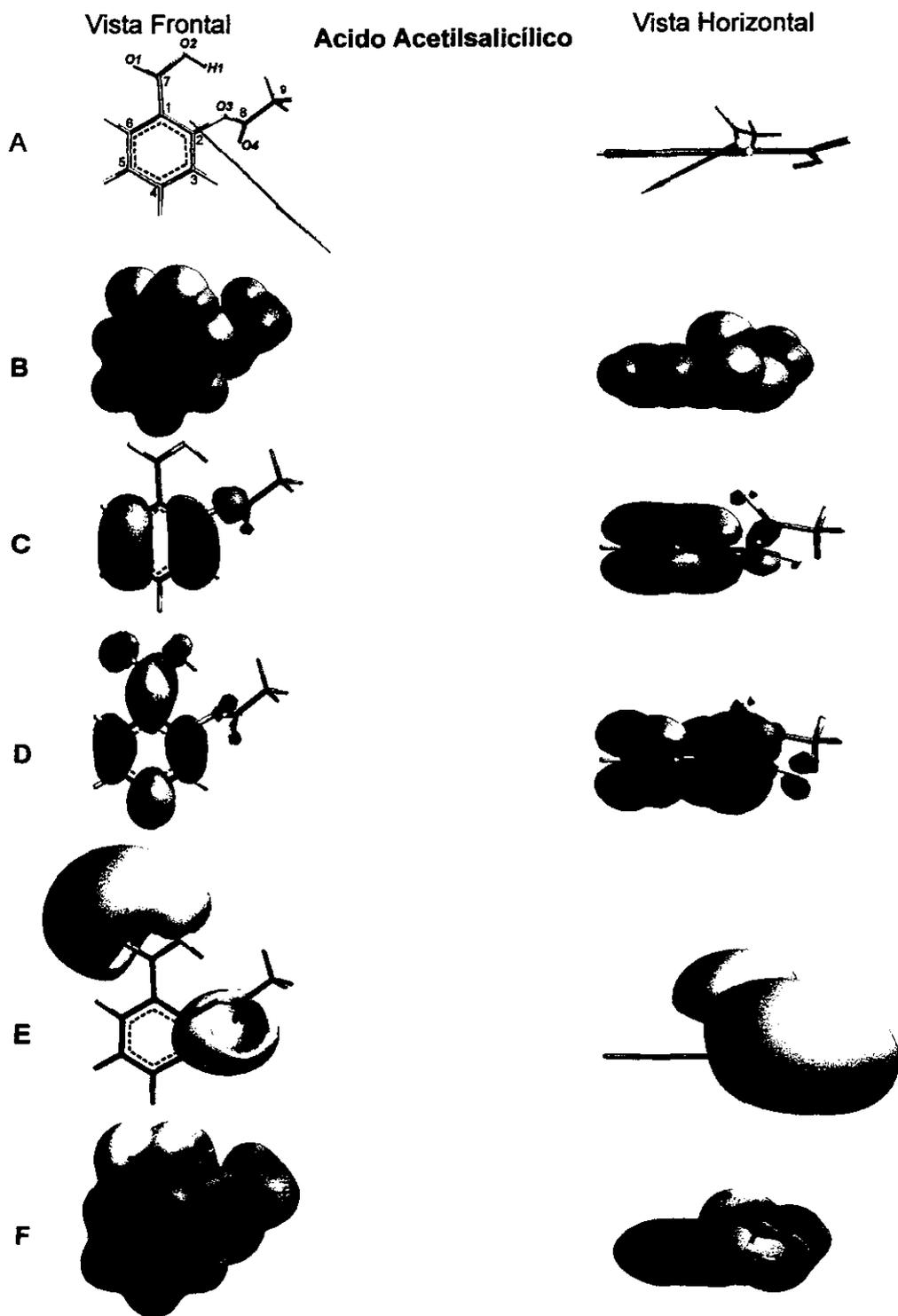


FIGURA 8. Propiedades electrónicas del Acido Acetilsalicílico optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

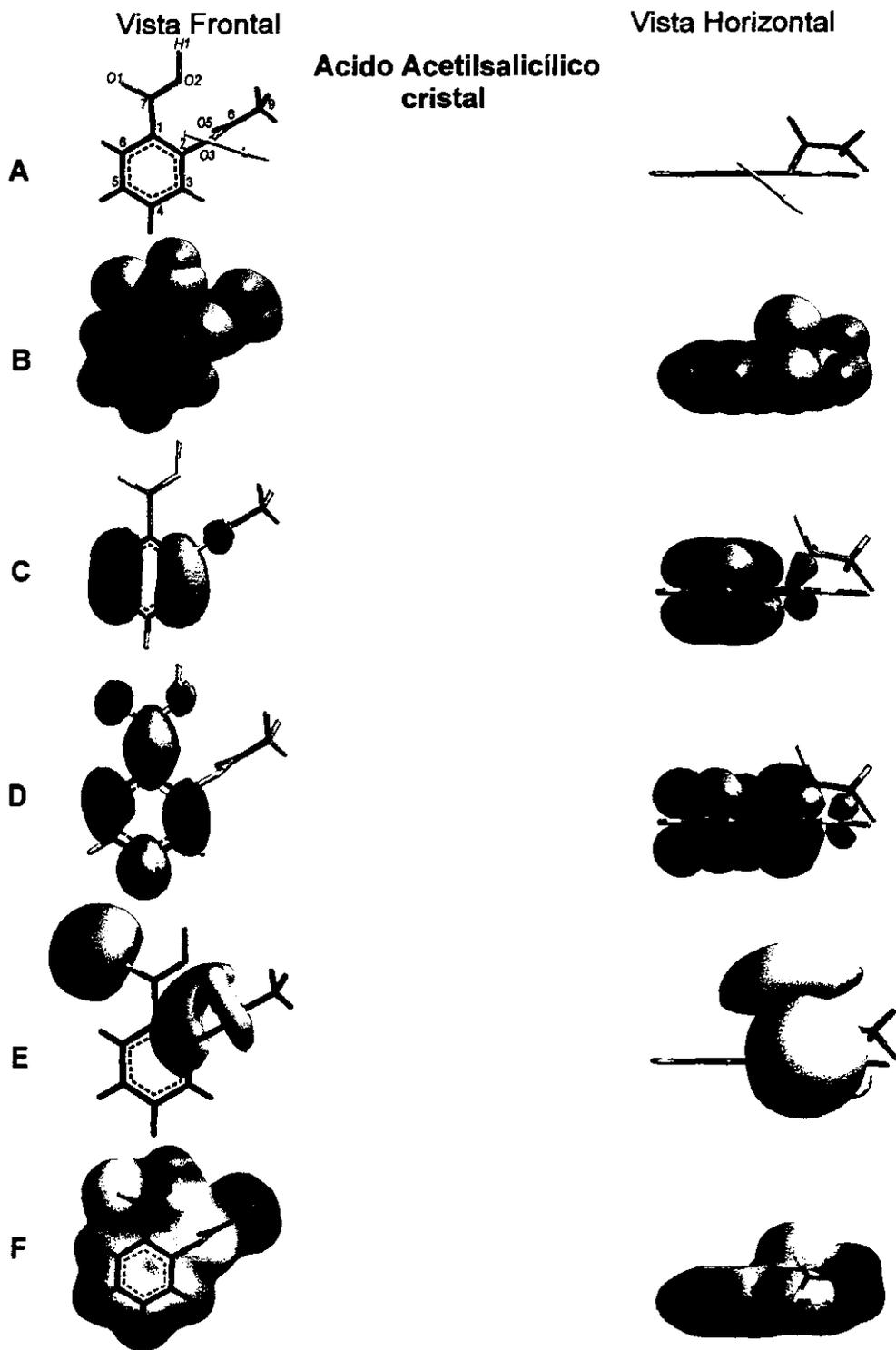


FIGURA 9. Propiedades electrónicas del cristal del Acido Acetilsalicílico optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más b ajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

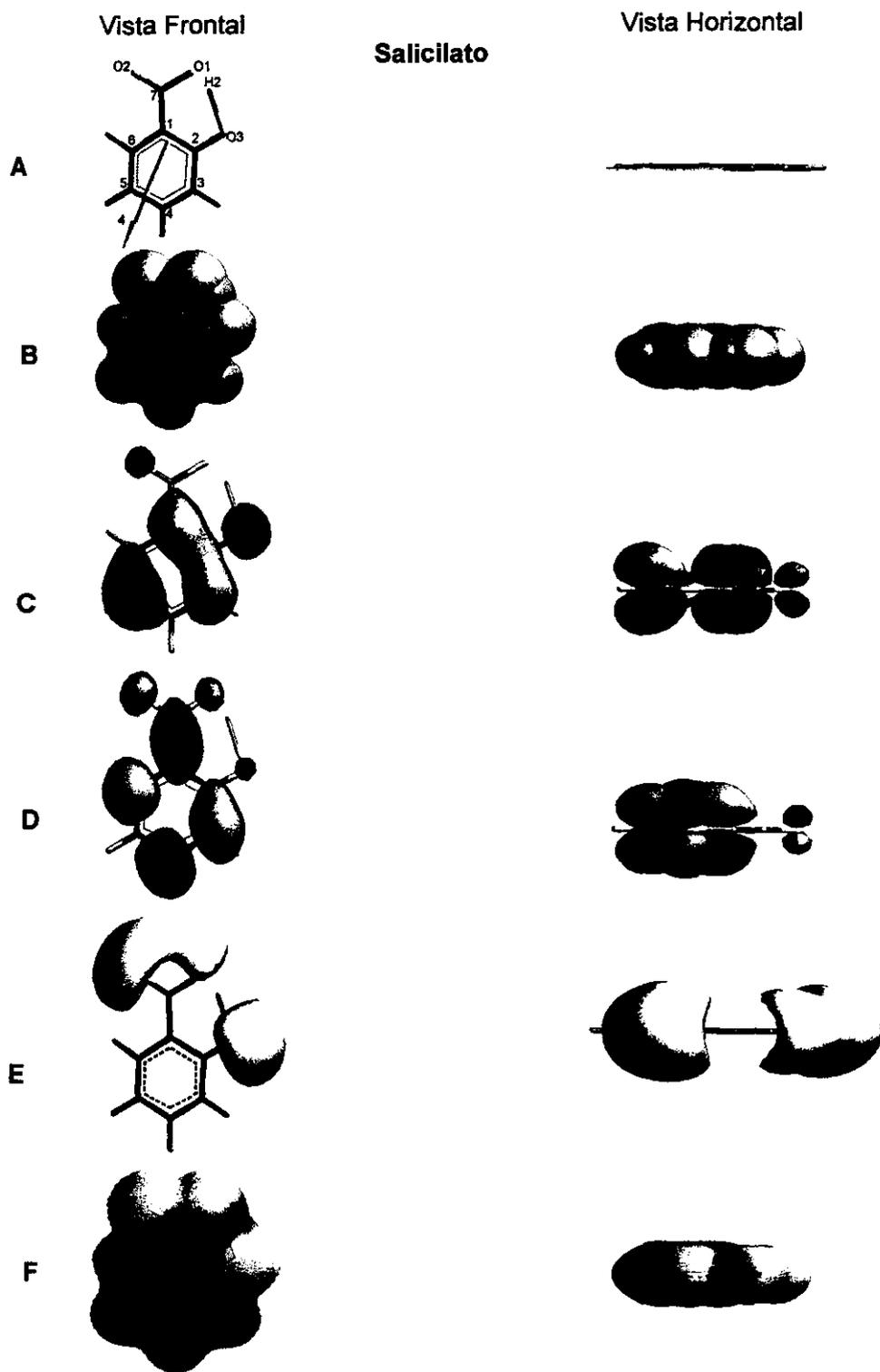


FIGURA 10. Propiedades electrónicas del Salicilato optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

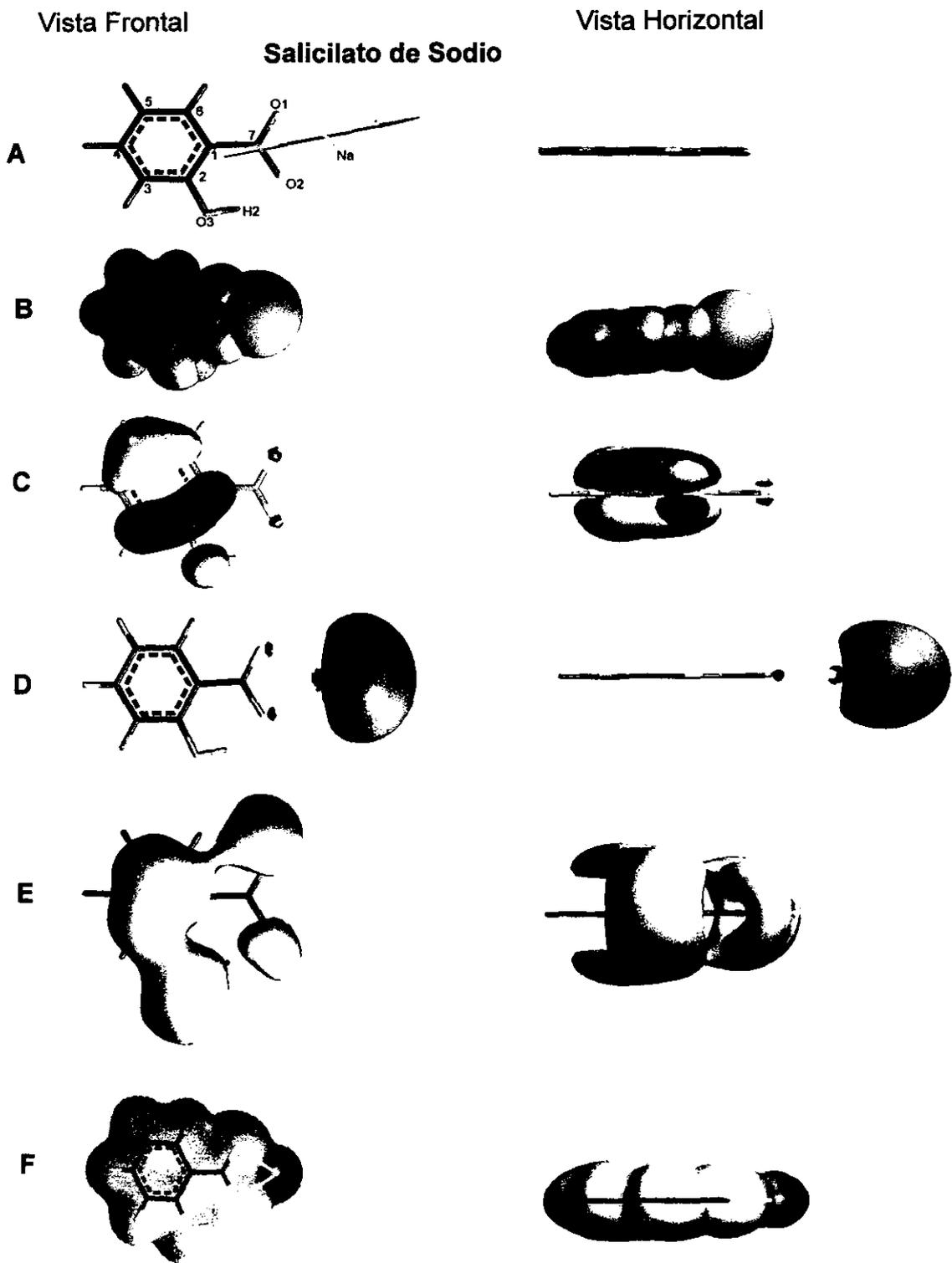


FIGURA 11. Propiedades electrónicas del Salicilato de Sodio optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*; las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

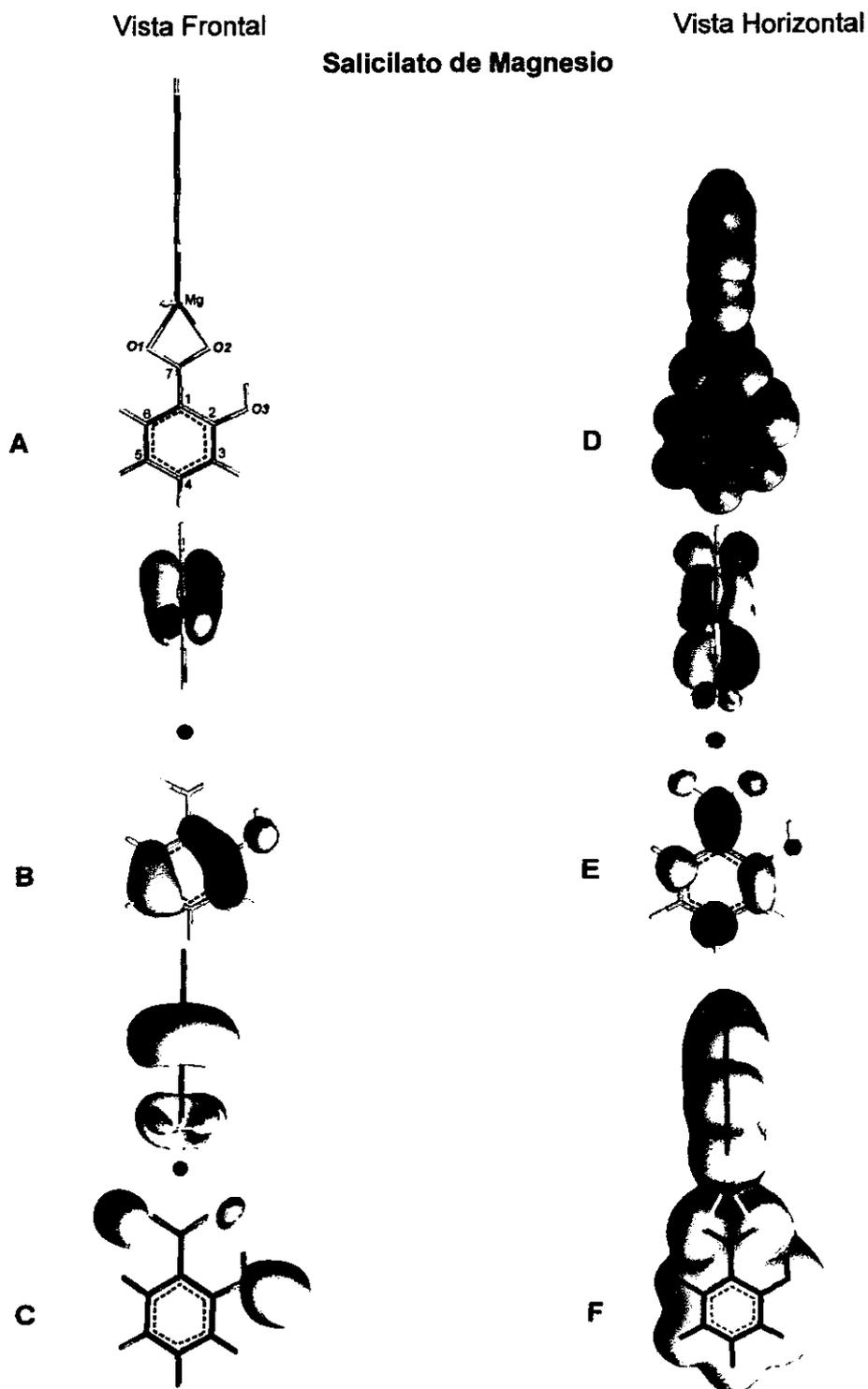


FIGURA 12. Propiedades electrónicas de Salicilato de Magnesio optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*; las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; F) Densidad Electrónica Codificada.

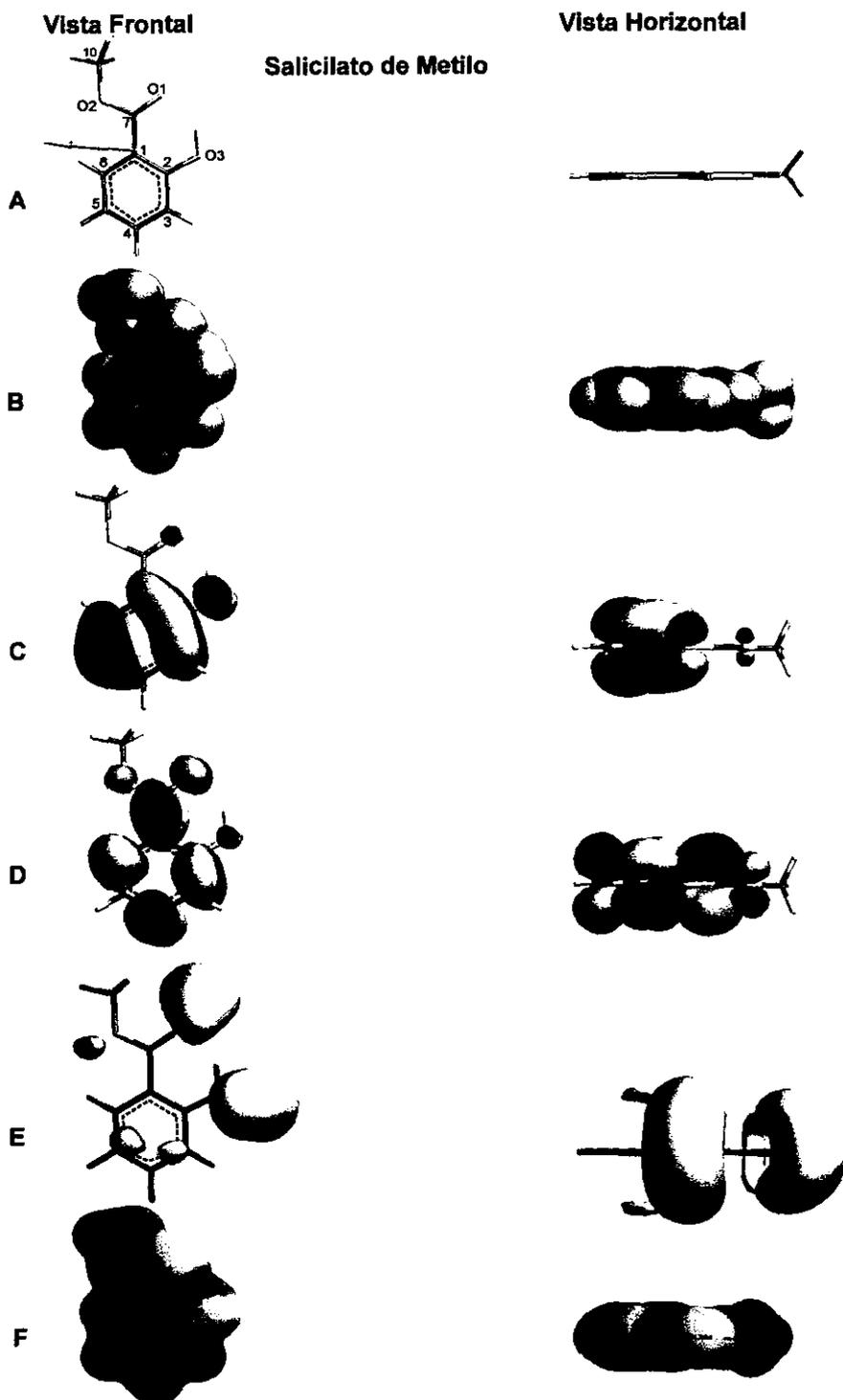


FIGURA 13. Propiedades electrónicas de la Salicilato de Metilo optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*; las cuales se muestran en vista frontal y vista lateral: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y el vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

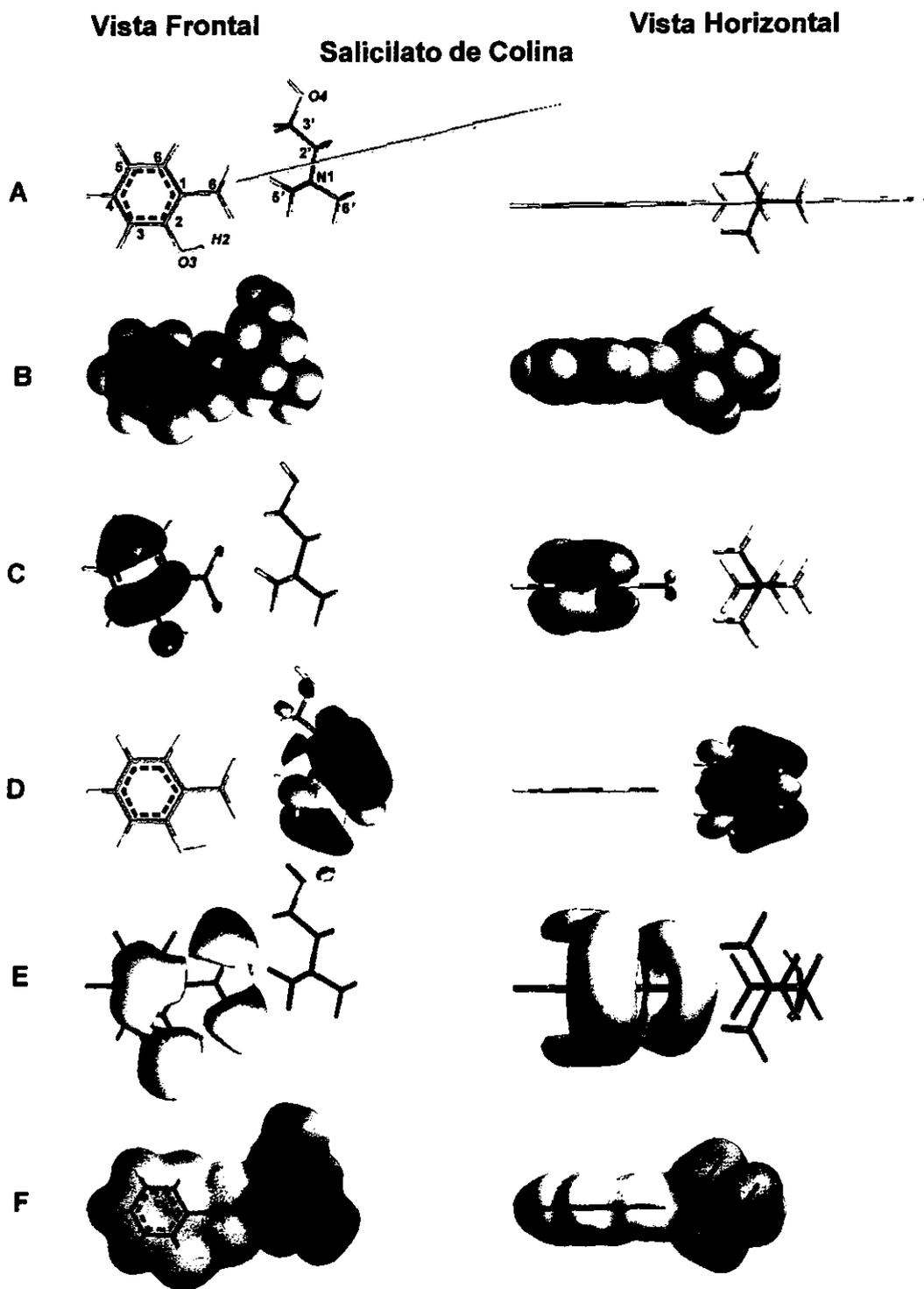
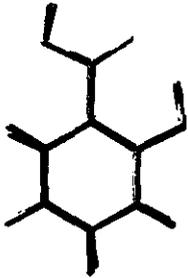
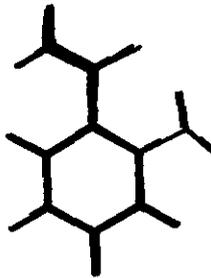
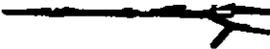
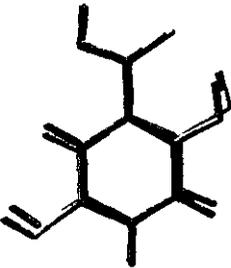
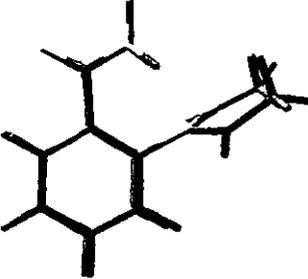


FIGURA 14. Propiedades electrónicas del Salicilato de Colina optimizado con el cálculo *ab initio* y la base 6-31G*, las cuales se muestran en vista frontal y vista horizontal: A) Modelo tipo varilla indicando la nomenclatura y vector correspondiente al dipolo; B) Modelo CPK (Corey-Pauling-Koltun); C) Orbital de frontera más alto ocupado; D) Orbital de frontera más bajo no ocupado; E) Potencial Electrostático; y F) Densidad Electrónica Codificada.

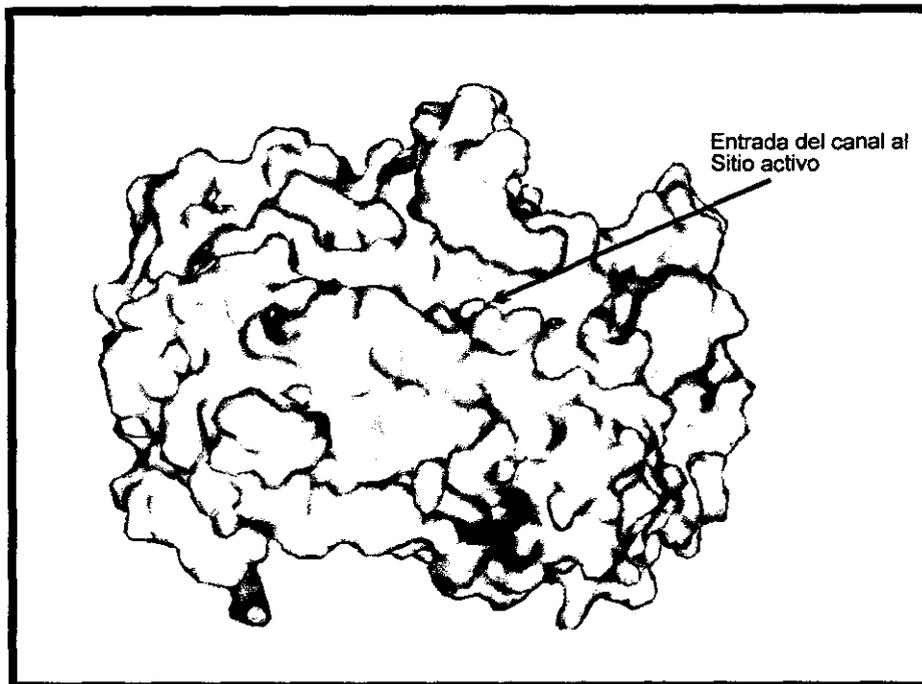
SOBREPOSICION

| | Vista Frontal | Vista Horizontal | RMS |
|---|---|---|---------|
| A |  |  | 0.31171 |
| B |  |  | 0.31604 |
| C |  |  | 0.30271 |
| D |  |  | 0.31172 |

| | |
|---------------------------|------------------------------|
| Estructura Teórica | Estructura Cristalina |
| ● Carbono | ● Carbono ○ Hidrógeno |
| ○ Oxígeno | ● Oxígeno |

Figura 15. Muestra en vista frontal y vista horizontal las diferencias entre las estructuras teóricas y las estructuras cristalinas de los salicatos analgésicos por medición del RMS (root-mean-square) o volúmenes superimpuestos de: A) AcidoSalicílico B) Salicilamida C) Acido Gentísico D) Acido Acetilsalicílico.

A



B

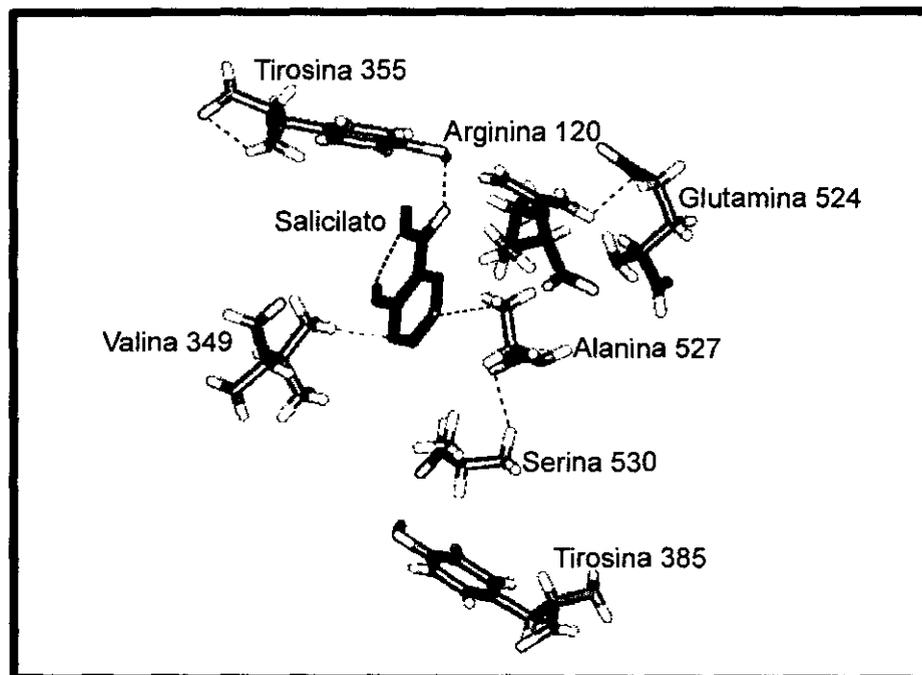


Figura 16. Estructura cristalina de la Prostaglandina endoperóxido sintetasa (PGHS) que muestra: A) La densidad electrónica total y el potencial electrostático indicando la entrada del canal al sitio activo y B) Las interacciones entre el sitio activo de la enzima y el fármaco (ácido salicílico). Los puentes de hidrógeno se muestran con líneas moradas y las interacciones de van der Waals con líneas verdes.

8. DISCUSION

Es importante mencionar que no existe información completa que relacione el mecanismo de acción de los analgésicos salicílicos estudiados con su estructura molecular, asimismo no existen datos de estudios mecánico cuánticos y de cristalografía de rayos X de los salicilatos de sodio, magnesio, metilo y colina.

A partir de datos teóricos se ha reportado una relación clara entre la estructura del ácido acetilsalicílico y sus acciones analgésicas, antiinflamatorias, antirreumáticas, antipiréticas y anticoagulantes (5, 32).

En esta investigación se analizó la estructura electrónica de algunos de los más importantes salicilatos analgésicos como ácido salicílico, salicilamida, ácido gentísico, ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, salicilato de magnesio, salicilato de metilo, salicilato de colina y el anión salicilato, así como también la estructura cristalina del ácido salicílico, de la salicilamida, del ácido gentísico y del ácido acetilsalicílico a través de la teoría mecánico cuántica obteniéndose los valores de las geometrías en equilibrio y las propiedades físico químicas *ab initio*.

Al comparar las estructuras teóricas con las cristalinas obtenidas de estudios de difracción de rayos X, ambas estructuras resultaron ser muy similares entre sí. Sin embargo, las estructuras cristalinas presentaron menor simetría en el anillo aromático y los ángulos diedros de los grupos sustituyentes fueron diferentes respecto de las estructuras teóricas. Estas diferencias entre las estructuras teóricas y cristalinas se reflejaron en la energía total, ya que las estructuras cristalinas presentaron mayor energía que las estructuras teóricas, hecho que ha sido observado en otras moléculas (29) y puede deberse al compromiso de la molécula para

empaquetarse y formar el cristal o a las fuerzas intramoleculares como los puentes de hidrógeno observado por espectrometría de infrarrojo (10).

La presencia de los grupos funcionales también influyó en la variación de la energía total de las moléculas, la incorporación de un grupo acetilo al ácido salicílico para producir el ácido acetilsalicílico disminuyó de manera importante la energía de la molécula (Tabla 4). Por otra parte el reemplazamiento del grupo hidroxilo de la posición carboxílica en el ácido salicílico por el grupo amino en la salicilamida tuvo un efecto opuesto al del ácido acetilsalicílico, ya que el grupo amino aumentó la energía total, indicando con esto que la salicilamida es la molécula menos estable.

La energía del ácido salicílico, del ácido gentísico y del salicilato de metilo fue muy similar, lo que indicó que la sustitución de los grupos funcionales presentes en estas moléculas no modifican significativamente la estabilidad de las moléculas. Sin embargo la diferencia más importante se observó con las estructuras estabilizadas iónicamente como el salicilato de magnesio al presentar la menor energía de todos los salicilatos estudiados seguida del salicilato de colina y salicilato de sodio respectivamente. En condiciones acuosas los salicilatos de sodio, magnesio y colina se disocian formado el anión salicilato, que es el componente activo de estas moléculas. La energía necesaria para esto es mucho mayor en el salicilato de magnesio con respecto al salicilato de colina y sodio. Una vez libre el salicilato es un agente antiinflamatorio relativamente potente (40), pero pobre inhibidor de la prostaglandina endoperóxido sintetasa (PGHS) en relación al ácido acetilsalicílico y sólo produce inhibición reversible *in vivo* e *in vitro* (51).

Dependiendo del pH del medio, el salicilato puede convertirse a ácido salicílico y ambos a su vez pueden ser metabolizados para originar el ácido gentísico; todas estas moléculas tienen actividad como AINES (17).

Es importante señalar que tanto el fenol como el ácido benzoico de los que deriva el ácido salicílico son poco activos, siendo necesarias las funciones químicas del carbonilo e hidroxilo sobre el anillo aromático para obtener una sustancia eficiente como AINE (13, 34).

En este sentido se menciona (Foye 1989) que no solamente deben estar presentes los grupos carbonilo e hidroxilo, sino que además el hidroxilo debe localizarse adyacente al carbonilo, por lo que éstos son los constituyentes esenciales de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) a partir de los cuales se ha desarrollado una gran variedad de salicilatos analgésicos (15). Lo anterior ha sido demostrado en parte gracias a la cristalización de una de las isoformas de la enzima prostaglandina sintetasa (PGHS) que es una proteína integral de membrana, que cataliza el primer paso en la producción de prostaglandinas y tromboxanos endógenos. Por lo tanto los antiinflamatorios no esteroideos hacen blanco en esta enzima para bloquear la síntesis de dichas hormonas prostanoideas involucradas en los procesos inflamatorios (35).

El sitio activo de la ciclooxygenación en la PGHS consiste de un canal largo, estrecho e hidrofóbico (de 8 a 25 Å que va de la superficie exterior de la membrana a través de las hélices A, B, y C al centro del monómero de la PGHS (36). La cristalización de las prostaglandinas y algunos ligandos permiten demostrar que el anillo aromático puede llevar a cabo una interacción de van der Waals con los aminoácidos Valina-349 y Alanina-527, el grupo carbonilo del ácido salicílico forma un puente de hidrógeno con la Tirosina-355 y si está presente un grupo cargado negativamente como el anión salicilato, el carboxilato puede formar un puente salino con la Arginina-120 o Glutamina-524 como se muestra en la figura 16.

Al comparar la potencia de inhibición del ácido acetilsalicílico con el ácido salicílico o el salicilato, éstos dos presentaron mucho menor potencia

de inhibición enzimática (58, 60). Esta diferencia en la capacidad de inhibición enzimática entre el ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico que se refleja en una mayor potencia como AINES (2), se puede explicar conociendo el mecanismo de acción exclusivo del ácido acetilsalicílico, el cual acetila el residuo de Serina-530 de la PGHS inactivándola irreversiblemente al impedir estéricamente que el residuo de Tirosina 385 lleve a cabo la catálisis del ácido araquidónico, mientras que el ácido salicílico y los demás salicilatos analgésicos estudiados en este trabajo sólo producen inactivación reversible al ser incapaces de acetilar a las PGHS (49).

Mediante el conocimiento de las propiedades tales como los potenciales electrostáticos, así como de la magnitud y dirección de los momentos dipolares es posible explicar la diferencia en potencia de inhibición de los AINES que producen inactivación irreversible. En este sentido la mayor potencia reportada por el salicilato de metilo en relación al ácido gentísico y al ácido salicílico para inhibir a la PGHS (47), se debe a que el salicilato de metilo presenta una distribución de potencial electrostático mayor sobre el anillo aromático en relación al ácido gentísico y al ácido salicílico, lo que propicia una mejor interacción de van der Waals con los residuos de Valina-349 y Alanina-527. Las tres moléculas tienen la capacidad de formar un puente de hidrógeno con la Tirosina-355, sin embargo el salicilato de metilo tiene la posibilidad de una interacción de van der Waals adicional entre el metil éter del carboxilato y el anillo aromático de la Tirosina-355 con lo que posiblemente se enlace mejor al sitio activo, pero además se impulse en dirección de la Tirosina-385 y con ello se genere mayor impedimento estérico. Asimismo la salicilamida presenta la distribución de potencial electrostático menor sobre el anillo aromático y en la carbamida la distribución de potencial electrostático del

grupo amino que se encuentra hacia abajo del plano de la molécula, lo cual seguramente contribuye a un acomodo menos favorable entre los residuos de Valina-349 y Alanina-527 o a la incapacidad para formar un puente de hidrógeno con la Tirosina-385 contribuyendo esto a la menor potencia de la salicilamida (46).

La dirección del momento dipolar parece ser más relevante que la magnitud, en este sentido los dipolos en el plano del anillo aromático como en el salicilato de metilo (Fig. 13), ácido gentísico (Fig. 6) y ácido salicílico (Fig. 2) favorecen el acomodo en el sitio activo, mientras que los momentos dipolares fuera del plano como el de la salicilamida (Fig. 4) y el ácido acetilsalicílico (Fig. 8) pueden tener efecto opuesto, lo que explicaría que a altas concentraciones de ácido salicílico, el ácido acetilsalicílico sea incapaz de inhibir irreversiblemente a la PGH por competencia por el sitio activo como ha sido reportado (61).

Al analizar la energía de los orbitales de frontera se encontró que el ácido acetilsalicílico presentó la energía del HOMO más baja y junto con el ácido gentísico presentaron también la energía del LUMO más baja (Tabla 4). Este hecho resulta importante ya que se considera que el ácido acetilsalicílico requiere ser un buen aceptor de electrones para acetilar a la PGHS al recibir el par de electrones del hidroxilo, del residuo de Serina 530 (50, 51). En este sentido la distribución del orbital LUMO sobre el C8 del ácido acetilsalicílico parece corroborar dicho mecanismo de acción.

En la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos se observó a los orbitales de frontera más alto ocupados (HOMO) y más bajo desocupados (LUMO) que coinciden con la densidad electrónica localizada en el anillo aromático y en los grupos hidroxilo y carbonilo. Este hecho es producto de la deslocalización de los electrones π en resonancia del anillo aromático, así

como de los pares de electrones desapareados de los oxígenos del carbonilo e hidroxilo.

Cabe mencionar que en esta investigación la forma de salchicha fue el patrón más frecuentemente observado para el HOMO y el de esferas dispersas para el LUMO. Este patrón ha sido observado en estudios realizados para los ácidos salicílico y benzoico (37, 38).

El objetivo de mejorar la actividad farmacológica de estos compuestos es posible gracias al conocimiento de la estructura electrónica que permite estudiar cada una de las propiedades físico químicas de las estructuras moleculares y asociar éstas con las propiedades farmacológicas. En este sentido, las moléculas que sean capaces de fijarse fuertemente al sitio activo de la ciclooxigenación y propiciar gran impedimento estérico en el residuo de Tirosina-385 pueden ser moléculas mucho más eficientes para inhibir la biosíntesis de hormonas prostanoideas pero además la selectividad sobre la isoforma PGHS, puede reducir los efectos colaterales como ha sido reportado (11).

Con lo anterior se demuestra que el empleo de parámetros físico químicos y electrónicos en conjunción con los farmacológicos permiten explicar los mecanismos moleculares de acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

9. CONCLUSIONES

Con esta investigación se da a conocer la importancia que tiene la química de los fármacos en el área de la computación para el análisis teórico de la estructura electrónica de los compuestos estudiados.

Este estudio permitió analizar y comparar la estructura teórica y cristalina de algunos salicilatos analgésicos que se emplean tanto en Medicina general como en la práctica Odontológica, para lo cual se obtuvieron los siguientes parámetros como ángulos diedros, ángulos de valencia y distancias interatómicas así como también sus propiedades: energía total, orbitales de frontera y momentos dipolares.

Se observó que entre las estructuras moleculares teóricas y cristalinas de los salicilatos existen sólo diferencias significativas en el anillo aromático y en la quiralidad de los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo de las cadenas laterales, lo cual indica que la posición observada en estos grupos no solo tiene importancia en este sentido, sino en que proporcionan una gran variedad de propiedades físico químicas que reflejan su acción biológica.

Finalmente se confirmó que el conocimiento de las propiedades físico químicas de los antiinflamatorios no esteroideos obtenidas por los métodos de química computacional es de gran importancia ya que éstas tienen una relación muy estrecha con el sitio activo de los fármacos.

Gracias a este estudio es posible que el área de la Odontología y de la Medicina en general amplíen el campo del conocimiento en el mecanismo de acción de los fármacos con la aplicación de los métodos de química computacional.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Anders MW, Yin H, Jones JP. Application of Computational Chemistry in the Study of Biologically Reactive Intermediate. *Adv Exp Med Biol* 1996; 387: 347-353.
2. Blackwell GJ, Flower RJ, Vane JR. Some characteristics of the prostaglandins synthesizing system in rabbit kidney microsomes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975; 398: 178-190.
3. Bowman WC, Rand MJ. Libro de Farmacología. 3ª ed. London: Blackwell Scientific Publications, pp. 254, 1986.
4. Bowen JP, Charifson PS, Fox PVC et al. Computer-Assisted Molecular Modeling: Indispensable Tools For Molecular Pharmacology. *J Clin Pharmacol*. 1993; 33: 1149-1164.
5. Burger A. Medicinal Chemistry. 1ª ed. New York: Interscience Publishers. pp. 340-342, 1960.
6. Burket U., Allinger NL. Molecular Mechanics, ACS Monograph 177, 1982.
7. Ciancio GS. Drugs in Dentistry. Salicylates as analgesics. *Dental Management* 1990; 30(2): 58-59.
8. Ciancio GS. Farmacología Clínica para Odontólogos. 1ª ed. México D.F.: Manual Moderno, pp. 62, 67, 1990.
9. Cochran W. The crystal and Molecular Structure of Salicylic Acid. *Acta Cryst* 1952: 260-268.
10. Cole WG. The conformation of the side chain in Cortisone and related compounds: an infra red and nuclear magnetic resonance study. *J Chem Soc (Pekin 1)* 1968; (C): 1849-1852.
11. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 y Cyclooxygenase-2 selectivity of widely used Nonsteroidal. *Am J Med* 1998; 104 (5): 413-421.
12. Dewar MJS, Zebisch EG, Healy EF et al. AM1. A new General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. *J Am Chem Soc* 1985; 107: 3902-3909.

-
13. Duax WL, Griffin JF, Roher. Conformation of Progesterone Side Chain: Conflict Between x-ray Force-Field Calculation. *J Amer Chem Soc* 1981; 103: 6705
 14. Florez J, Reig E. *Terapéutica Farmacológica de Dolor*. 1º ed. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra S.A., pp. 121,131, 1993.
 15. Foye WO. *Principles of Medicinal Chemistry*. 3rd ed. London: Lea & Febiger, pp. 537, 538, 645, 1989.
 16. Frish JM, Frish A, Foresman JB. *A Gaussian 94 User's Reference*, Gaussian Inc. Carnegie Office Park, Building 6. 19º ed. Pittsburg, 1995. pp. 3-7, 203-205, 1995.
 17. Goodman GA y cols. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9º ed. México D.F.: Mc Graw Hill Interamericana, pp. 666, 669, 677, 1996.
 18. Goth A, Vesell. *Farmacología Médica. Principios y conceptos*. 11º ed. México D.F.: Doyma, pp. 294, 1984.
 19. Haisa M et.al. The structures of 2-Hydroxy-5methylbenzoic Acid and Dimorphs of 2,5-Dihidroxybenzoic Acid. *Acta Cryst* 1982; B32: 1480-1485.
 20. Hehre JW. *Practical Strategies for Electronic Structure Calculations*. 1a ed. San Diego: Wavefunction, pp. 230-233, 1995.
 21. Hehre JW, Huang WW. *Chemistry with Computation*. 1a. ed. San Diego: Wavefunction Inc. pp. 49 y 53, 1995.
 22. Hehre JW, Jianguo Y, Kluzinger PE. *A guide to Molecular Mechanics and Molecular Orbital Calculations in Spartan*. 1a ed. San Diego: Wave Function Inc., pp. 14, 1997.
 23. Hiperchem *Computational Chemistry. Molecular visualization and simulation*. Canada: Hypercube, Inc. pp 7 y 8, 1994.
 24. Insight II 95.0. *Molecular Modelling System*. 1a ed. San Diego: Biosym/MSI. pp. 4-1, 4-13, 2-2, 1995.
 25. Johson GE. *Manual de Terapéutica Farmacológica*. 1º ed. México D.F.: Edit Interamericana, pp. 135, 136, 1986.

-
26. Katzung BG. Farmacología Básica y Clínica. 6ª ed. México D.F.: Edit Manual Moderno, pp. 653-655, 673, 1993.
 27. Kohn W, Becke AD, Parr RG. Density Functional Theory of electronic Structure. J Phys Chem 1996; 100 (31): 12974-12980.
 28. Kubli GC. Electronic Structure of Testosterone A semiempirical an *ab initio* assesment. International Journal of Quantum 1996; 62: 279-289.
 29. Kubli GC. Ab initio calculations of the electronic structure of glucocorticoids. J Mol Struct (Theochem) 1998; 425: 1-9.
 30. Kurumbail RG et al. Structural Basis for Selective Inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. Nature 1996; 384: 644-648.
 31. Lara RR. Nuevo Diccionario Médico. 1ª ed. Barcelona: Teide, pp. 1143, 1984.
 32. Leightowler JE, Rylance HJ. Substituted Dihydroxibenzoic Acids as possible anti-inflammatory agents. J Pharm Pharmacol 1963; 15: 633-643.
 33. Lipkowitz BK, Boyd DB. Reviews in Computational Chemistry. 1ª ed. Indiana: VCH Publishers, Inc. pp 7, 73-75, 1990.
 34. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª ed. Buenos Aires: El Ateneo, pp.1035, 1364, 1438, 1440, 1981.
 35. Loll P, Picot D, Garavito M. The estructural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. Nature Structural Biology 1995; 2: 637-643.
 36. Loll P, Picot D, Garavito M. P.J. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. Nature 1994; 367: 243-249.
 37. Mehler EL, Gerhards J. Electronic Determinants of the Anti-inflammatory Action of Benzoic and Salicylic Acids. Molecular Pharmacology 1986; 31: 284-293.
 38. Mehler EL, Habicht J, Brune K. Quantum Chemical Analysis of Structure-Activity Relationship in Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Molecular Pharmacology 1982; 22: 525-528.

-
39. Meyers FH, Jawetz E. Manual de Farmacología Clínica. 4^o ed. México D.F.: Manual Moderno, pp. 316, 317, 1980.
 40. Mitchell J A, Akarasereenont P, Thiemerman C. et al Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc Natl Sci 1994; 90: 11693-11697.
 41. Mitchell JA, Saunders M, Barnes JP, Newton R, Belvisi GM. Sodium Salicylate Inhibits Cyclo-Oxygenase-2 Activity Independently of Transcription Factor (Nuclear Factor κ B) Activation: Role of Arachidonic Acid. Molecular Pharmacology 1997; 51: 907-912.
 42. Morrison RT, Boyd RN. Química Orgánica. 5^o ed. México D.F.: Addison-Wesley Iberoamericana, pp. 5, 854, 1990.
 43. Neidle EA. Pharmacology and Therapeutics Dentistry 3th ed. St Louis: Mosby Company, pp. 334-336, 361, 363, 1989.
 44. Q-Chem. A Quantum Leap into the Future of Chemistry. User's Guide. Version 1.1. USA: Q-Chem, Inc, pp. 336-38, 1997.
 45. Raskob EG, Durica SS, Morrissey JH, Owen WL, Comp CP. Effect of Treatment With Low-Dose Warfarin-Aspirin on Activated Factor VII. Blood 1995; 85 (11): 3034-3039.
 46. Rizk M. Abdel-Rahman MS. Salicylamide Reverses the Aspirin-Antagonistic Effect of Salicylic Acid on rat Platelet Cyclooxygenase. Prostaglandins Leukotrienes and essential Fatty Acids 1994; 51: 363-367.
 47. Rotilio D, D. Joseph, Hatmi M, Vargaftig BB. Structural requirements for preventing the aspirin and the araquidonate induced inactivation of platelet cyclo-oxygenase: additional evidence for distinct enzymatic sites. European Journal of Pharmacology 1984; 97: 197-208.
 48. Sasada Y, Takano T, Kakudo M. Crystal Structure of Salicylamide. Bull Chem Soc Jap 1964; 3: 940-946.
 49. Silverman BR. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. 1^o ed. San Diego: Academic Press Inc, pp. 186, 187, 1992.
 50. Smith CM. Farmacología. 1^o ed. Buenos Aires. Médica Panamericana, pp. 400, 401, 418, 1981.

-
51. Smith W L, Marnett LJ. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochimica et Biophysica* 1991; 1083: 1-17.
 52. Spartan versión 4.1. Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Ave., #370, Irvine, CA. 92715 U.S.A. Wave Function Inc., pp. 8-11, 1995.
 53. Stanley HP, Hendrickson JB, Cram JD, Hammond. *Química Orgánica*. 2ª ed. México D.F.: Mc Graw-Hill, pp. 344 y 345, 1988.
 54. Sundaralingam M, Jensen LH. Refinement of the Structure of Salicylic Acid. *Acta Cryst* 1965; 18: 1053-1058.
 55. Terezhalmay GT, Rye AL. Clinical Notes in Therapeutics Analgesic Therapy For Dental Pain: Salicylates and Para-aminofenols. *Journal of Oral Medicine* 1984; 39(4): 257-259.
 56. Van Der Oudera FJ, Buytenehek M, Nugteren DH. et al. Acetylation of Prostaglandin Endoperoxide Synthetase with Acetylsalicylic Acid. *Eur J Biochem* 1980; 109: 1-8.
 57. Vane JR et al. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The America Journal of Medicine* 1998; 104(3A): 25-75.
 58. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Antiinflammatory Drugs. *Int Tiss Reac* 1998; XX(1): 3-15.
 59. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Antiinflammatory Drugs. *Drugs Scand J Rheumatol* 1996; 25 (suppl 102): 9-21.
 60. Vane JR. Towards as better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-216.
 61. Vargaffig BB. The inhibition of cyclooxygenase of rabbit Platelets by Aspirin is prevented by Salicylic Acid by Phenathronilines. *European Journal of Pharmacology* 1978; 50: 231-241.
 62. Winiwater S, Roth HJ. The Top Ten NSAIDS. A Molecular modelling study. *Pharmaceutica Acta Helvetiac* 1994; 68: 181-189.
 63. Wu KK. Biochemical Pharmacology of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Biochemical Pharmacology* 1998; 55: 543-547.
 64. Weatley JP. The crystal and Molecular Structure of Aspirin. *J Chem Soc* 1964; (suppl): 6036-6048.
-

11. GLOSARIO

AB INITIO " de primeros principios ". Es el término general usado para describir los métodos que buscan soluciones aproximadas a la ecuación Schrödinger la cual no involucra parámetros empíricos.

AM1. Austin Model 1, es un método para cálculos químicos. Forma parte de uno de los métodos MOPAC (Stewart 1990); es una mejora del método MNDO. Util para las moléculas orgánicas que contienen elementos desde de las columnas 1 y 2 de la tabla periódica de los elementos. Con este método se pueden calcular las propiedades electrónicas y la optimización geométrica.

ANION. Ion cargado negativamente.

AMSTRONGS (Å). Es una unidad de longitud que equivale 1×10^{-9} .

BASES. Son funciones usualmente centradas en los átomos pero no restringidas a ellos, son combinaciones lineales a partir de las cuales se construye el juego de orbitales moleculares.

DENSIDAD ELECTRONICA TOTAL. Es el número de electrones de un punto en el espacio. Representa la probabilidad de encontrar un electrón en una región en el espacio molecular.

ENANTIOMERICA. Es uno de un par de isómeros de formas cristalinas o de compuestos cuyas fórmulas no son superponibles como un objeto y su imagen en el espejo.

ENERGIA CINETICA. Es la energía que posee un cuerpo a causa de su movimiento, en la mecánica clásica equivale a la mitad de la masa del cuerpo por el cuadrado de su velocidad.

ENERGIA POTENCIAL. Es la capacidad de hacer trabajo que posee un cuerpo o un sistema en virtud de su posición y configuración.

ENLACE IONICO. Es un tipo de enlace químico en que uno o más electrones pasan enteramente de un átomo a otro, convirtiendo de este modo los

átomos neutros en iones eléctricamente cargados, estos iones son aproximadamente esféricos y se atraen entre sí debido a sus cargas opuestas.

ESTRUCTURA ELECTRONICA. Es la forma en que los electrones se distribuyen en las moléculas.

FUNCION DE ONDA DE SCHRÖDINGER. Función de las coordenadas de las partículas de un sistema y del tiempo que es una solución de la ecuación de Schrödinger y que determina el resultado medio de cualquier experimento concebible en el sistema.

HARTREE. Es una unidad de energía que equivale 27.2116 Ev o 627.5095 Kcal/mol.

HOMO. Orbital molecular más alto ocupado, es usado como punto de referencia para describir la posición de cualquier orbital molecular como en o debajo de este orbital.

LUMO. Orbital molecular más bajo no ocupado, es usado como punto de referencia para describir la posición de cualquier orbital molecular como en o anterior de este orbital.

MECANICA MOLECULAR. Consiste en una serie de métodos para calcular el potencial de energía de sistemas moleculares como una función de las coordenadas para su núcleo atómico.

MECANICA CUANTICA. Describe estructuras moleculares en términos de la posición del núcleo atómico y la distribución de electrones en torno a éste. Fundamentalmente calcula la distribución de electrones en una molécula.

METODO SEMIEMPIRICO. Es un tipo de mecanismo cuántico de cálculo químico que usa parámetros derivados de experimentos para simplificar el cálculo.

METODO HARTREE FOCK. Método vibracional iterativo para encontrar una función de onda aproximada para un sistema de muchos electrones, en el cual se intenta encontrar un producto de funciones de onda de una sola

partícula cada una de las cuales es una solución de la ecuación de Schrödinger cuyo campo se deduce de la distribución de densidad de carga debida a todos los demás electrones.

METODO ITERATIVO. Proceso de aproximación sucesiva utilizado en problemas tales como la solución numérica de ecuaciones algebraicas, ecuaciones diferenciales o interpolación de los valores de una función.

MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap). Es un método semiempírico, es usado ampliamente para calcular calores de formación, geometrías moleculares, momentos dipolares, energías de ionización y afinidades electrónicas.

MOMENTO DIPOLAR. Es el vector que resulta cuando en las moléculas no coincide el centro de carga negativo con el positivo, producto de la distribución de cargas parciales positivas y negativas en moléculas neutras.

OPTIMIZACION DE LA GEOMETRIA. Es un cálculo, que utilizando ya sea mecánica molecular o un método semiempírico, sirve para encontrar un mínimo de energía (estable) en la configuración de un sistema molecular. El cálculo ajusta las coordenadas atómicas en pasos para encontrar la configuración en que las fuerzas netas en cada átomo son reducidas a cero.

ORBITAL. Los orbitales atómicos describen a los electrones en los átomos. Es una función que describe en términos de probabilidades el movimiento de los electrones alrededor de los núcleos atómicos.

PM3. Es una parametrización de AM1.

POTENCIAL ELECTROSTATICO. Es la energía potencial que corresponde a cada punto en el espacio que surge de una distribución de átomos con carga.

QUIRALIDAD. Se refiere a las moléculas no superponibles con sus imágenes especulares.