

JUAN SEBASTIÁN GÓMEZ-JERIA

ELEMENTOS DE
FARMACOLOGÍA ELECTRÓNICA
MOLECULAR, EN DONDE EL NEÓFITO CURIOSO HALLARÁ LA TEORÍA
Y PRÁCTICA DE ESTE ARTE.

EDICIÓN ELECTRÓNICA GRATUITA

ISBN: 978-956-351-792-7 PARA LA EDICIÓN IMPRESA.

Todos los derechos reservados. No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transcripción por ninguna forma o método, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del titular de los derechos. Los infractores serán reprimidos con las penas establecidas en el Código Penal respectivo de cada país.

© Juan Sebastián Gómez Jeria.
Primera Edición Electrónica, 2015.

Registro de Propiedad Intelectual
Inscripciones N° 226.023 (2013).
Santiago de Chile

HECHO EN CHILE / MADE IN CHILE

Este texto es de libre distribución. Por favor, reportar errores a facien03@uchile.cl. Los eventuales interesados en imprimir en papel esta edición contactarme en el mismo correo.



INTRODUCCIÓN.

Me habría gustado poder escribir algo más extenso pero este texto tenía un plazo definido por lo que incluí solo lo más esencial del tema: de allí el título de “Elementos...”. Espero tener el tiempo y la oportunidad de sacar alguna edición mejorada¹.

La historia de la química es esencialmente una historia de experimentos y de interpretaciones íntimamente entrelazados. La vertiente europea de la química moderna no tiene sus bases en el conocimiento de la Antigüedad debido a los alrededores de mil años en que Europa estuvo sumergida en la oscuridad. El conocimiento volverá a Europa vía el Islam, el cual, no solo mantendrá vivos los conocimientos de Grecia y Roma, sino que los traducirá y acrecentará. En Europa se desarrolla un conjunto de prácticas experimentales (exotéricas y esotéricas) propias que llamamos genéricamente Alquimia². De lo que he leído, el *Buqué* de David de Planis Campy es una de las primeras obras que intenta demostrar la verdad del Arte Químico³. En la p. 16 este autor nos informa que todas las operaciones químicas son reducidas a siete: Calcinación, Putrefacción, Disolución, Destilación, Coagulación, Sublimación y Fijación. Entrega una definición de la Química diciendo que ella tiene el conocimiento de las cualidades y virtudes de los compuestos (p. 123). En su obra *Cours de Chimie* Nicolas Lémery, “boticario del Rey y de Monseñor el gran Preboste de Francia”, se queja amargamente de que “la mayor parte de los autores que han hablado de la Química han escrito de forma tan oscura que parece que han hecho lo posible para no ser comprendidos”⁴. Su punto de vista sobre que es lo que es la química es algo amplia: “ella nos enseña como las Aguas Vitriólicas & Metálicas se coagulan en las entrañas de la tierra y hacen los Minerales & los Metales & las Piedras según las diversas Matrices que ellas encuentran” En las págs. 2-3 define a la Química como “un Arte que enseña a separar las diferentes sustancias que se hallan en un Mixto”, entendiendo por Mixto “las cosas que crecen naturalmente, a saber los Minerales, los Vegetales & los Animales”. Bajo el nombre de Minerales se hallan los siete metales, los minerales, las Piedras & las Tierras. Este es un libro maravilloso. En 1753 aparece una traducción al inglés, por Peter Shaw, de la obra *Elementa Chemiæ* del Dr. Boerhaave que contiene la Historia, la Teoría y los Procedimientos del Arte⁵. Su primer objetivo es iniciar a los estudiantes en el conocimiento de la química, para lo cual dará “una explicación metódica clara de todo lo que es necesario para comprender a los mejores autores, y para llevar a cabo las operaciones principales en este Arte experimental y que ambas, manos y cabeza, puedan quedar calificadas”. La sección dedicada al estudio de la historia de la química analiza incluso la hipótesis de que fueron demonios quienes, cegados por la lubricidad, enseñaron el Arte llamado Química a las hijas de los hombres. Boerhaave halla difícil esta tarea debido al

¹ Títulos tales como “Química General” me recuerdan la comida enlatada de los supermercados. Me inspiré en un libro de Herman Boerhaave (*A new method of chemistry: including the history, theory, and practice of the art: translated from the original Latin of Dr. Boerhaave's Elementa chemiæ, as published by himself: to which are added, notes and an appendix, shewing the necessity and utility of enlarging the bounds of chemistry: with sculptures*, 1753) para hacer menos anodino el título de estos Elementos.

² M. Berthelot, *Introduction à l'étude de la chimie, des anciens et du moyen age*, G. Steinheil, Paris, Bruxelles, 1889. M. Berthelot y M. Houdas, *Histoire des sciences. La chimie au moyen age. Tome III. L'Alchimie arabe*, Imprimerie nationale, Paris, 1893. W. R. Newman y A. Grafton, *Secrets of nature: astrology and alchemy in early modern Europe*, MIT Press, Cambridge, Mass., 2001. V. Karpenko y J. A. Norris, “Vitriol in the history of chemistry,” *Chemické Listy*, vol. 96, no. 12, pp. 997-1005, 2002.

³ D. de Planis Campy, *Bouquet composé des plus belles fleurs chimiques. Ajancement des préparations et expériences ès plus rares secrets, et médicaments pharmaco-chimiques pris des minéraux, animaux et végétaux*, Pierre Billaine, Avec Privilege du Roy, Paris, 1629.

⁴ N. Lémery, *Cours de chymie contenant la manière de faire les operations qui sont en usage dans la medecine*, Chez L'Autheur, Paris, 1675. Esto me trae algunos recuerdos de cuando era estudiante.

⁵ H. Boerhaave y P. Shaw (Trad.), *A new method of chemistry; including the history, theory and practice of the art, etc.*, T. and T. Longman, London, 1753.

desorden experimental y a la falta de principios regulares para llevarlos a cabo, declarando formalmente que existía un legado confuso de eventos e incidentes⁶. En 1788 hallamos la obra *Elements of Natural History and of Chemistry* de de Fourcroy⁷. En la sección de historia Tubalcaín aparece como el posible primer químico⁸. Respecto de la definición de química, la de Boherhaave (como un Arte) es citada pero de Fourcroy prefiere la de Macquer quien la declara una ciencia *cuyo objeto es descubrir la naturaleza y propiedades de todos los cuerpos por sus análisis y combinaciones*, definición que declarada como la mejor dada hasta la fecha. Es muy interesante la lectura del Prólogo del Traductor (¡96 páginas!) en el cual se puede hallar el estado actual de la famosa controversia del Flogisto y donde ya aparecen los nombres de Lavoisier, Cavendish y Priestley. Ya en 1797, para mantenerse al día de las novedades en ciencias, nada mejor que adquirir el *Journal of Natural Philosophy, Chemistry & the Arts*⁹. Durante el siglo XIX la química solidifica sus fundamentos y pasa a ser una ciencia en todo el sentido de la palabra¹⁰. Aquellos períodos en que se disputaba sobre si la fórmula OH o HOH era o no solo una fórmula convencional sin ningún referente en el plano microscópico, o cuando no quedó más que reconocer que el carbono tenía una valencia de 4, o las teorías que sostenían que los ácidos contenían agua preformada y las bases óxidos preformados, nos muestran un desarrollo histórico dinámico de conceptos, modelos y teorías que no tiene parangón en otras ciencias naturales. Y todo ello debido a la naturaleza intrínsecamente experimental de la química. Por ello, cuando se escuchan proposiciones de reemplazar laboratorios reales por virtuales, uno tiene derecho a preguntarse sobre cual es el grado de ignorancia o de flojera de los proponentes.

A propósito de Lavoisier, cuyo trabajo todo químico debe conocer, mis búsquedas bibliográficas indican que, cuando llegó frente al Tribunal Revolucionario de París, venía con 27 acompañantes. Fueron acusados de complotar colectivamente para evadir las rendiciones de cuentas y de agregar agua y productos nocivos al tabaco para lucrar con la diferencia de peso. Cuando Lavoisier solicitó tiempo para su defensa el presidente de la sala le dijo: “*la República no necesita ni de sabios ni de químicos: el curso de la justicia no puede ser suspendido*”¹¹. Todos, menos tres que fueron excluidos por un Decreto de la Convención, fueron condenados a muerte y guillotinos el mismo día (8 de mayo de 1794).

Y, cada vez que alguien ha pensado que ya no habría nada nuevo bajo el sol en el campo de la química, aparece una nueva maravilla ante nuestros ojos (pensemos en los fullerenos, nanotubos, etc.). Y en mi propio caso, cuando he creído que mis investigaciones comenzaban a ser “más de lo mismo”, siempre algo nuevo ha terminado por aparecer.

Las notas que constituyen este texto las he ordenado como creo que es mejor. Nota de Septiembre de 2015: como he hallado que este texto necesita ser mejorado notablemente, decidí crear esta edición electrónica gratuita ya que soy de los que creen que no

⁶ Basta descargar textos de la época o adquirir reimpresiones de ellos (si es que las hay) para apreciar un desorden mayúsculo de nomenclatura, operaciones e interpretaciones.

⁷ A.-F. o. de Fourcroy, *Elements of natural history, and of chemistry*. Vol. I., G.G.J. and J.Robinson, London, 1788.

⁸ El que desee dedicarse al estudio de cualquier ciencia no debe ser ignorante de su historia nos dice el autor.

⁹ "Journal of Natural Philosophy, Chemistry & the Arts," vol. v. 1 (1797), London., 1797. "Journal of Natural Philosophy, Chemistry & the Arts," vol. v. 1 (1802), London. No olvidemos al Journal des Savants. Los dos se hallan en Internet completos.

¹⁰ T. Thomson, *The history of chemistry.*, H. Colburn, and R. Bentley, London, 1830. W. T. Brande y A. S. Taylor, *Chemistry*, Blanchard and Lea, Philadelphia, 1863. J. C. t. F. Hofer, *Histoire de la physique et de la chimie depuis les temps les plus reculés jusqu'à nos jours*, Hachette et Cie, Paris, 1872. A. J. Rocke, *Image and reality: Kekulé, Kopp, and the scientific imagination*, The University of Chicago Press, Chicago; London, 2010.

¹¹ H. Wallon, *Histoire du Tribunal Révolutionnaire de Paris*, Vol. 3, pp. 398-402, 487. París, Hachette, 1881.

hay que profitar de la venta del conocimiento. Algunos capítulos formaban parte de un curso dictado hace ya tiempo y necesitan ser escritos nuevamente.

CAPÍTULO 1. ASPECTOS GENERALES.

1.1. Las relaciones cuantitativas entre la estructura y la actividad (REAC o QSAR en inglés) son uno de los tantos productos de lo que podríamos llamar la matematificación o la cuantificación de nuestro universo. Es Galileo Galilei, astrónomo y físico italiano, quien sugiere que para la introducción de orden en el universo debemos prestar atención a los aspectos cuantitativos de nuestro entorno y a las relaciones matemáticas entre ellos.

Es durante el siglo 19 cuando los conceptos de átomo, molécula, isómero óptico y similares ganan aceptación definitiva, como representando algo concreto, en la comunidad científica¹².

Es dentro de ese marco histórico cuando comienzan a aparecer los primeros estudios que intentan relacionar la estructura microscópica de algunos compuestos con ciertas propiedades. En 1863 A.F.A. Cros¹³ propone en su Tesis¹⁴ que existe una relación entre la toxicidad de los alcoholes alifáticos primarios y su solubilidad en agua. Poco tiempo después, en 1869 y en Inglaterra, Benjamín Ward Richardson concluye que para una serie de alcoholes la toxicidad aumenta con el aumento del peso molecular¹⁵. En 1868 Alexander Crum-Brown y Thomas Fraser sugieren que la acción fisiológica de una sustancia era función de su composición y de su constitución¹⁶. Así escriben: *It is obvious that there must exist a relation between the chemical constitution and the physiological action of a substance, but as yet scarcely any attempts have been made to discover what this relation is. All that is known is, that as a general rule (with some striking exceptions) the compounds of certain elements, such as mercury or arsenic, and of certain radicals, such as cyanogen, possess (when soluble in water, or the fluids of the body) a physiological action which appears to be of the same kind for the whole series of compounds of each element or radical.* En 1870 Antoine Rabuteau estudia la toxicidad de ranas inmersas en alcoholes etílico, butílico y amílico, concluyendo que la toxicidad de esos compuestos aumenta en función del aumento de grupos CH₂ que poseen¹⁷. Tiempo después Wilhelm Körner, quien en una serie de artículos brillantes trata de probar la veracidad de la fórmula simétrica del benceno analizando el número de isómeros mientras se mantiene constante la cuadrivalencia de los átomos de carbono¹⁸, enuncia una hipótesis sobre la existencia de correlaciones entre la estructura molecular y las propiedades fisicoquímicas¹⁹. En 1884 Edmund Mills desarrolla un método para la predicción de puntos de fusión y ebullición en series homólogas²⁰. En 1893 Richet propone, en base al estudio de uno de sus alumnos en tencas (un pez teleosteo), que la potencia hipnótica de compuestos orgánicos pertenecientes a diversas familias está gobernada

¹² A.J. Rocke: *Image & Reality. Kekulé, Kopp and the Scientific Imagination*. The U. of Chicago Press, Chicago, 2010.

¹³ Pensé en incluir los nombres completos de los autores. En este caso me fue imposible. Consulté a Mme. Anne Romain, de la *Bibliothèque de Médecine* (Bibliothèque de Médecine, Service commun de la Documentation de l' Université de Strasbourg) y su respuesta fue esta: *J'ai vérifié la thèse. Il n'y aucune précision sur le nom de l'auteur. La page de titre indique: A. F. A. Cros.*

¹⁴ A.F.A. Cros: *Action de l'alcool amylique sur l'organisme*. Thèse, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg: 9 de enero de 1863.

¹⁵ B.W. Richardson: *Lectures on experimental and practical medicine. Physiological research on alcohols*. Med. Times Gaz., 703 (1869).

¹⁶ A. Crum-Brown y T.R. Frazer: *On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action; with special reference to the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia*: J Anat Physiol., 2, 224–242 (1868).

¹⁷ A. Rabuteau: *De quelques propriétés nouvelles ou peu connues de l'alcool du vin ou alcool éthylique. Deductions thérapeutiques de ces propriétés. Des effets toxiques des alcools butylique et amilique. Application à l'alcoolisation de vin improprement appelé vinagre*. Union Médicale, 91, 165-173 (1870).

¹⁸ Hubo un tiempo en que la fórmula C₆H₆ y la estructura del benceno fueron objeto de acalorados debates.

¹⁹ W. Körner: *Studi sulla Isomeria delle Così Dette Sostanze Aromatiche a Sei Atomi di Carbonio*. Gazz. Chim. Ital., 4, 305-446 (1874).

²⁰ E.J. Mills: *On melting point and boiling point as related to composition*. Phil. Mag. (Ser 5) 17, 173–187 (1884).

por su solubilidad en agua²¹. Entre 1899 y 1901 Charles Ernest Overton y Hans Horst Mayer afirman de forma independiente que la potencia anestésica de una gran variedad de no electrolitos orgánicos está gobernada por su coeficiente de partición entre el agua y el aceite de oliva²². Isidor Traube halla una relación lineal entre la tensión superficial y la narcosis²³.

En términos muy generales, la acción fisiológica (Φ) de una sustancia es entonces función de su constitución química (C):

$$\Phi=f(C) \quad (1.1)$$

de lo que se desprende que una alteración de la constitución química, ΔC , se verá reflejada en un cambio de la actividad biológica, $\Delta\Phi$. Esta es la expresión original propuesta por Crum-Brown y Fraser.

1.2. Claude Bernard abre una gran vía en la investigación científica cuando intenta responder a la pregunta de cómo el curare, veneno paralizante empleado en las flechas de varias tribus sudamericanas, ejercía su efecto. Mediante una serie de brillantes experimentos demuestra que el curare bloqueaba la habilidad de los nervios motores para controlar las contracciones musculares. Bernard halla que la contractibilidad muscular es distinta que el sistema nervioso que la produce y que el curare remueve el control nervioso de la función muscular. Bernard no habla de receptores pero deja en claro que la habilidad de la droga para ejercer sus efectos depende de su acceso a un lugar bien determinado²⁴.

Desde el punto de vista histórico formal, el concepto de receptor tiene sus orígenes en las investigaciones de Paul Ehrlich y John Newport Langley (este último es el promotor principal del estilo actual de escritura de artículos científicos: concisos y cortos). Siguiendo las ideas del suizo Balthasar Luchsinger, quien había sugerido que el efecto antagonista (una interferencia con la unión al receptor de alguna molécula biológicamente activa) entre dos alcaloides dependía solamente del número relativo de moléculas de veneno presentes, Langley sugiere que existen en las terminales nerviosas una o varias sustancias con las cuales los alcaloides eran capaces de formar sustancias. Afirma además que esos compuestos se forman de acuerdo a alguna ley que involucra sus masas relativas y sus afinidades químicas (1878). En 1905 se refiere por primera vez a la posible existencia de *sustancias receptoras* como sitio de acción de algunos compuestos. Por su parte Ehrlich, también en 1878, propone que hay un carácter químico definitivo de la célula que permite su reacción con un colorante (tinción). En 1897 desarrolla su *teoría de la cadena lateral*, en la cual algunas cadenas laterales de la célula eran capaces de enlazar ciertas toxinas. En 1900 Ehrlich introduce el término *receptor* como designación de la función de la cadena lateral. En los años 1930 Nikolai Lazarev demostró que diferentes efectos toxicológicos y fisiológicos de algunas moléculas estaban relacionados con su coeficiente de partición agua-aceite a través de expresiones matemáticas formales de la forma²⁵:

$$\log C = \text{cte}_1 \log P_{\text{aceite/agua}} + \text{cte}_2 \quad (1.2)$$

²¹ M.C. Richet: *Note sur la Rapport entre la Toxicité et les Propriétés Physiques des Corps*. Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris), 45, 775–776 (1893).

²² H. Meyer: *Zur Theorie der Alkoholnarkose*. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 42, 109–118 (1899). E. Overton: *Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*; Verlag Gustav Fischer, Jena, Germany, 1901.

²³ I. Traube: *Theorie der Osmose und Narkose*. Arch. für die ges. Physiol., 105, 541–558 (1904).

²⁴ C. Bernard: *Physiological analysis of the properties of the muscular and nervous system by means of curare*. Comptes Rendus Acad. de Sci. 43, 825–829 (1856).

²⁵ R.L. Lipnick, V.A. Filov: *Nikolai Vasilyevich Lazarev, toxicologist and pharmacologist, comes in from the cold*. Trends Pharmacol. Sci., 13, 56–60 (1992).

Este es el momento que se considera como el nacimiento de la metodología REAC (QSAR).

1.3. Hoy día ya sabemos que muchas moléculas que actúan como drogas elicitán su acción biológica uniéndose a sitios específicos llamados receptores. Estas estructuras están generalmente formadas por proteínas y están localizadas usualmente en las membranas celulares. La interacción droga-receptor es altamente específica de tal manera que solo algunas moléculas son capaces de unirse al receptor. Esta unión es temporal (interacciones no covalentes), formándose el llamado complejo droga-receptor (hay excepciones tales como la formación de enlaces covalentes entre agentes tumorales alquilantes y el ADN).

Introduzcamos el concepto de farmacóforo, definido como *el conjunto de rasgos estéricos y electrónicos que es necesario para asegurar las óptimas interacciones supramoleculares con un blanco biológico específico y para gatillar (o bloquear) su respuesta biológica* (IUPAC). También puede ser considerado como un mapa tridimensional (3D) de propiedades biológicas comunes a todas las conformaciones activas de un conjunto de ligandos que muestran una actividad dada. O sea, el farmacóforo es un destilado de los atributos funcionales de ligandos que cumplen una cierta función, por lo que es solamente un concepto puramente abstracto. Una vez determinada la estructura de un farmacóforo podemos emplearlo como modelo para diseñar otras moléculas que puedan tener similar actividad biológica.

1.4. La llegada de la droga a su o sus receptores ocurre después de un viaje desde el punto de administración y de diversos procesos (disolución, ionización, absorción, unión a transportadores, cruce de membranas, etc.). Esta serie de procesos ha sido agrupada en tres fases: farmacéutica (¿entró la droga en el sistema?), farmacocinética (¿llegó la droga al sitio de acción?) y farmacodinámica (¿ejerce la droga efectos farmacológicos y terapéuticos?).

1.5. La génesis de las relaciones entre estructura y actividad se produce en el campo de la fisicoquímica orgánica. Ya hacia 1900 los conceptos claves de la química orgánica habían sido formulados, incluyendo los efectos estéricos (V́ctor Meyer²⁶ y Friedrich Kehrman²⁷) y los efectos de los sustituyentes.

Otro campo que comienza su desarrollo son las investigaciones sobre las Relaciones Lineales de Energía Libre (LFER, for Linear Free Energy Relationships). Su forma general es la de una relación (lineal) entre los logaritmos de las constantes de velocidad o de equilibrio para un conjunto de reacciones, {K^A}, y los logaritmos de un segundo conjunto, {K^B}, sometido a las mismas variaciones en la estructura del reactante o en las condiciones de la reacción:

$$\log k_i^B = \text{cte}_1 + \text{cte}_2 \log k_i^A \quad (1.2)$$

donde cte_1 es la pendiente y cte_2 el intercepto de la línea recta obtenida. Por *conjunto de reacciones* debe entenderse la misma reacción de una serie de sustratos, o un cierto sustrato con una serie de reactivos o una sola reacción bajo una variedad de condiciones (p. ej. cambios de solvente). La expresión *energía libre* proviene del hecho de que el logaritmo de la constante de

²⁶ V. Meyer: Ueber ein seltsames gesetz bei der Esterbildung aromatischer Säuren. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft., 27, 510-512 (1894). V. Meyer y J.J. Sudborough: Das Gesetz der Esterbildung aromatischer Säuren. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 27, 1580-1592 (1894).

²⁷ F. Kehrman: Ueber den Einfluss der Gegenwart von Halogen-Atomek und Alkylresten im Benzol-kern auf die Isonotroso-Gruppe. Chem. Ber., 21, 3315-3321 (1888).

equilibrio es proporcional al cambio de energía libre estándar asociado a la reacción y de que, según la Teoría del Estado de Transición, una constante de velocidad específica puede ser expresada en función de una energía libre estándar de activación.

Wilhelm Ostwald estuvo entre los primeros en reconocer la existencia de regularidades dentro de una serie de reacciones²⁸. Hixon y Johns presentan las primeras comparaciones de varios conjuntos de fuerzas de ácidos empleando relaciones lineales²⁹. La primera relación lineal de energía libre, reconocida como tal, fue reportada por Johannes Nicolaus Brønsted y Kai Julius Pedersen en 1924³⁰. El desarrollo de la Mecánica Cuántica durante los años 1920 entregará las bases para la comprensión más profunda de los fenómenos de la Química. Erich Hückel inaugura ese camino con su estudio de la molécula de benceno. Louis Plack Hammet se interesó en estudiar los efectos de los grupos dadores y atractores de electrones sobre el pK_a de ácidos benzoicos sustituidos³¹. Su primer interés era hallar algún descriptor para el efecto inductivo del sustituyente. Para ello comparó el log K_a de una variedad de ácidos benzoicos sustituidos con el log K_{aH} del ácido benzoico no sustituido para definir la constante del sustituyente, σ, como:

$$\sigma = \log K_a - \log K_{aH} \quad (1.3)$$

La Tabla siguiente muestra las constantes de Hammet para los sustituyentes meta y para.

Tabla 1.1. Constantes de Hammet para efectos inductivos del sustituyente.

Grupo	σ _p	σ _m
-NH ₂	-0,57	-0,09
-OH	-0,38	0,13
-OCH ₃	-0,28	0,10
-CH ₃	-0,14	-0,06
-H	0,0	0,0
-F	0,15	0,34
-Cl	0,24	0,37
-COOH	0,44	0,35
-CN	0,70	0,62
-NO ₂	0,81	0,71

Hammett postuló entonces que otras propiedades, distintas de la acidez, serían afectadas por esos mismos efectos del sustituyente, y que ellas obedecerían a la relación:

$$\log(\text{propiedad}) = \rho\sigma + \text{cte} \quad (1.4)$$

²⁸ W. Ostwald: Electrotechnische Studien. 2. Abhandlung: Das Verdünnungsgesetz. J. Prakt. Chem., N.F. 31, 433-462 (1885).

²⁹ R.M. Hixon y J.B. Johns: The Electron-Sharing Ability of Organic Radicals. J. Am. Chem. Soc., 49, 1786-1795 (1927).

³⁰ J.N. Brønsted y K.J. Pedersen: Die katalytische Zersetzung des Nitramids und ihre physikalisch-chemische Bedeutung. Z. Phys. Chem., 108, 185-235 (1924).

³¹ L.P. Hammett y H.L. Pfluger: The rate of addition of methyl esters to trimethylamine. J. Am. Chem. Soc., 55, 4079-4089 (1933). L.P. Hammett: The effect of structure on the reaction of organic compounds. Benzene derivatives J. Am. Chem. Soc., 59, 96-103 (1937). Ver el Apéndice de: J.S. Gómez-Jeria y A. Robles-Navarro, A Quantum Chemical Analysis of the Inactivation Rate Constant of the BoNT/A LC Neurotoxin by some 1,4-Benzoquinone and 1,4-Naphthoquinone derivatives, Journal of Computational Methods in Molecular Design, 5, 1 15-26 (2015).

donde ρ es la constante de la reacción que depende solamente del tipo de reacción y no del sustituyente usado. Hammett mostró que una amplia variedad de propiedades termodinámicas y cinéticas de compuestos orgánicos obedecían la Ec. 1.4. ¿Cuál es la razón por la cual Hammett decidió trabajar con logaritmos? Simplemente a que se inspiró en la relación entre la Energía Libre de Gibbs y la constante de equilibrio para una reacción:

$$\Delta G = -RT \ln K_{eq} \quad (1.5)$$

En 1952 Taft modificó la ecuación de Hammett incluyendo un término para describir el efecto estérico del sustituyente. Hay otras ecuaciones que mejoran la expresión original de Hammett: las de Swain-Lupton³², de Grunwald-Winstein³³, y de Yukawa-Tsuno³⁴.

1.6. En el año 1962 Corwin Hansch y Robert Muir publican un artículo sobre las relaciones estructura-actividad de reguladores del crecimiento de las plantas y su dependencia de las constantes de Hammett y la hidrofobicidad. Empleando el sistema agua/octanol midieron una serie de coeficientes de partición y crearon una nueva escala de hidrofobicidad. La hidrofobicidad relativa del sustituyente, π , es definida de una manera análoga a la definición del parámetro σ de Hammett:

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (1.6)$$

donde P_x y P_H representan, respectivamente, los coeficientes de partición de un derivado y de la molécula madre. Hansch, junto con Toshio Fujita, combinan estas constantes hidrofóbicas con los parámetros de Hammett produciendo la ahora llamada Ecuación Lineal de Hansch (y su gran cantidad de variaciones):

$$\log 1/C = a\sigma + b\pi + cte \quad (1.7)$$

Varios cientos de ecuaciones posteriores, y el hallazgo de fallas de la ecuación lineal condujeron al desarrollo de la Ecuación Parabólica de Hansch:

$$\log 1/C = a \log P - b (\log P)^2 - c\sigma + cte \quad (1.8)$$

Hay varios refinamientos, mejoras y variaciones de estas ideas.

1.7. Hace ya tiempo Yvonne Connolly Martin describió muy bien la diferencia fundamental entre ecuaciones empíricas y ecuaciones teóricas³⁵. Una ecuación empírica es aquella que representa adecuadamente un conjunto de observaciones experimentales. La principal razón (y única a mi modo de ver) para su uso es que encaja bien con los datos. Son útiles porque resumen información y porque *podrían* proveer una mirada sobre el tipo de relaciones que una ecuación teórica debe proponer. Su desventaja es que entregan poca retroalimentación para la comprensión teórica del problema.

³² C.G. Swain y E.C. Lupton: Field and Resonance Components of Substituent Effects. J. Am. Chem. Soc. 90, 4328-4337 (1968).

³³ E. Grunwald y S. Winstein: The Correlation of Solvolysis Rates. J. Am. Chem. Soc., 70, 846-854 (1948).

³⁴ Y. Yukawa y Y. Tsuno: Resonance Effect in Hammett Relationship. II. Sigma Constants in Electrophilic Reactions and their Intercorrelation. Bull. Chem. Soc. Jap. 32, 965-71 (1959).

³⁵ Y.C. Martin: Quantitative Drug Design. A critical introduction. Marcel Dekker, New York, 1978. Pp. 140-141.

Llamemos *descriptor molecular* a un valor matemático que describe la estructura, forma o propiedad de una molécula. En términos generales es posible expresar una cierta actividad biológica, A, como función de n descriptores K:

$$\log A = c_1K_1 + c_2K_2 + c_3K_3 + \dots + c_nK_n + \text{cte} \quad (1.9)$$

Dado que esta es una generalización que no está basada en ningún modelo físico determinado, se hace uso del Análisis de Regresión Lineal Múltiple y de sus tests de confiabilidad estadística asociados para justificar algún buen resultado obtenido. El conjunto de descriptores a emplear en la Ec. 1.9, $\{K_i\}$, se genera a partir de propiedades provenientes de la química clásica (solubilidad, constante de ionización, etc.) o de cálculos químico-cuánticos. Hoy día hay más de 4.000 descriptores que se clasifican, por ejemplo, en constitucionales, electrónicos, geométricos, topológicos y moleculares.

Por su lado, las ecuaciones teóricas (o basadas en modelos) son derivadas de una hipótesis idealizada (o modelo) de las características de los sistemas biológicos. Se procede a representar de forma algebraica las varias suposiciones del modelo y se deriva finalmente una ecuación que muestra las relaciones esperadas entre las diversas cantidades observables. Estas ecuaciones son más fáciles de interpretar. Existe un problema complejo con las ecuaciones teóricas según Martin: el peligro de que, al obtener una buena correlación con los datos, se concluya que el modelo es el adecuado. Martin afirma que la única información sobre el modelo de tales correlaciones es que, si los datos no encajan con una ecuación teórica, entonces el modelo es incorrecto. Nuestra experiencia de largo tiempo con unas ecuaciones teóricas ha mostrado que, cuando los datos experimentales no calzaron con ella, pudimos demostrar que los datos experimentales eran incorrectos. Este caso único será analizado más adelante.

CAPITULO 2. DROGAS Y RECEPTORES.

2.1. A Alfred Joseph Clark le debemos la aplicación de los principios de la Ley de acción de masas (o Ley de masas, que tiene su origen en el concepto de *masa activa*, a la que hoy día llamamos *concentración*) al concepto de interacción droga-receptor proveyendo una base cuantitativa para la relación entre dosis y efecto. En su formulación más simple este modelo contiene los siguientes enunciados³⁶:

1. La Ley de acción de masas es aplicable a la reacción reversible entre una molécula de droga y un receptor.
2. Todos los receptores son idénticos e igualmente accesibles a la droga.
3. La intensidad de la respuesta elicitada por la droga es proporcional al número de receptores ocupados y es consecuencia directa de la interacción droga-receptor.
4. La cantidad de droga que se combina con los receptores es despreciable respecto de la cantidad de droga a la cual los receptores están expuestos de tal manera que la concentración efectiva no cambia durante la reacción.

Este modelo ha sido objeto de varias extensiones y modificaciones³⁷.

Para el modelo de Clark tenemos entonces:

$$K = \frac{[DR]}{[D][R]} \quad (2.1)$$

donde [DR], [D] y [R] son, respectivamente, las concentraciones de complejo droga-receptor, droga y receptores. K es llamada la constante de afinidad de la droga D. Notemos que, a mayor valor de K, mayor afinidad. El inverso de la constante de afinidad es la constante de disociación (por ejemplo la autoionización del agua).

2.2. Antes de proseguir en las indagaciones teóricas, es necesario hacer algunas precisiones sobre la llegada de la molécula de droga al receptor. Generalmente una droga no llega de forma instantánea al sitio donde ejerce su acción. Su velocidad de accesibilidad está determinada por los procesos de absorción y/o distribución. La presencia de la droga en su lugar de acción no es indefinida: existen procesos de redistribución, biotransformación y excreción que operan en conjunto o separados para removerla del sitio de acción y finalmente del cuerpo. Por lo tanto, en un momento dado, la concentración de la droga en su sitio de acción y por ende la magnitud del efecto que causa es función de la dosis administrada, del tiempo empleado en llegar a su sitio de acción y del tiempo de su remoción de ese sitio. Respecto del tipo de sitios a los que se unen las drogas ellos pueden ser, aparte de los receptores mismos, enzimas, receptores nucleares, ADN y canales iónicos.

2.3. Cuando una molécula interfiere con la unión al receptor de alguna molécula biológicamente activa, tal como un neurotransmisor o una hormona, decimos que la molécula es un *antagonista*. Si una molécula se une a un sitio y produce un efecto por sí misma es llamada un

³⁶ A.J. Clark: *The reaction between acetyl choline and muscle cells*. J Physiol., 61, 530-546 (1926). A.J. Clark: *The antagonism of acetyl choline by atropine*. J Physiol., 1926, 547-556 (1926).

³⁷ E.J. Ariens: *Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. Part I. Problems and theory*. Arch. Int. Pharmacodyn. 99, 32-49 (1954). R.P. Stephenson: *A modification of receptor theory*. Br. J. Pharm. 11, 379-393 (1956). W.D.M. Paton: *A theory of drug action based on the rate of drug-receptor combination*. Proc. Royal Soc. London B. 154, 21-69 (1961).

agonista. Se asume que los agonistas poseen una eficacia, la cual es detectada observando la respuesta farmacológica.

2.4. El receptor desde un punto de vista microscópico.

Everhardus Jacobus Ariens propuso dividir el espacio alrededor de un receptor en las siguientes zonas³⁸:

Zona I: En esta región ocurre la interacción droga-receptor a través de fuerzas intermoleculares débiles.

Zona II: Esta región recubre la zona anterior y es definida como aquella zona en la que predominan las fuerzas iónicas. Es aquí donde, a través de interacciones de largo alcance, las moléculas de droga se acumulan y son orientadas y guiadas hacia el receptor.

Zona III: Consiste en el remanente de la biofase y es aquí donde la agitación térmica provoca el paso hacia la Zona II.

2.5. Aproximación y reconocimiento de la droga.

El reconocimiento de las drogas por el receptor puede ser visto de esta forma. Consideremos al receptor como un patrón A de fuerzas de distinto origen que forman parte de una estructura biológica. La droga, a su vez, será considerada como un patrón B de fuerzas. Se puede hipotetizar que el patrón B de fuerzas será reconocido por el patrón A en la medida en que sus componentes de largo alcance sean complementarios.

La representación químico cuántica de ese patrón de fuerzas de largo alcance corresponde al Potencial Electroestático Molecular (PEM). Recordemos que cualquier distribución de cargas eléctricas crea un potencial eléctrico en el espacio circundante. Los sistemas moleculares son usualmente tratados como una distribución estática de carga electrónica alrededor de un esqueleto rígido conformado por los núcleos: de allí el término potencial electrostático molecular³⁹. Veamos algunos ejemplos. La Figura 2.1 muestra el PEM de la serotonina en sus estados neutro. Es posible observar áreas de potencial negativo que se extienden alrededor de los pares libres del átomo de oxígeno y del átomo de nitrógeno de la cadena lateral. Si quisiéramos relacionar esto con la reactividad química podríamos, *grosso modo*, decir que un electrófilo se aproximaría a la serotonina neutra por esas áreas de PEM negativo. La Figura 2.2 muestra el PEM de la serotonina en su estado ionizado (catión)⁴⁰. La protonación produce un efecto dramático: ahora toda la molécula está rodeada por un PEM positivo. Es sabido que la serotonina, por las características del medio en que actúa, lo hace en su forma protonada⁴¹. Por ello esperamos que los PEM de aquellas moléculas que interactúan con el receptor de la serotonina posean un PEM cuya estructura sea parecida al de la Figura 2.2.

³⁸ E.J. Ariens, A.J. Beld, J.F. Rodriguez de Miranda y A.M. Simonis: *The Pharmacological Receptor-Effector Concept (The Receptors, Vol. 1, R.D. Editor O'Brien)*. Pp. 33-91. Plenum Press, New York, 1980.

³⁹ P. Politzer, P.R. Laurence y K. Jayasuriya: *Molecular Electrostatic Potentials: An Effective Tool for the Elucidation of Biochemical Phenomena*. Environ. Health Perspect., 61, 191-202 (1985).

⁴⁰ J.S. Gómez-Jeria, D. Morales-Lagos y J.I. Rodríguez-Gatica: *Approximate molecular electrostatic potentials of protonated mescaline analogues*. Acta sud Americana de Química, 4, 1 (1984). <http://200.89.70.78:8080/jspui/handle/2250/14850>.

⁴¹ Notemos por el momento que el PEM puede ser calculado con varios métodos semiempíricos y *ab initio* de la química cuántica y que todos ellos dan más o menos el mismo resultado cualitativo.

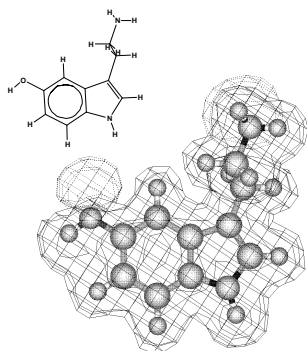


Figura 2.1. PEM de la serotonina neutra. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,05.



Figura 2.2. PEM de la serotonina protonada (derecha). Incremento= 0,15.

Ahora bien, se conoce una serie de alucinógenos que se sabe actúan sobre uno o más receptores de la serotonina. Dada su estructura química sabemos también que ellos actúan en forma protonada. Las Figuras 2.3 y 2.4 muestran, respectivamente, el PEM de las formas neutra y protonada de la mescalina.

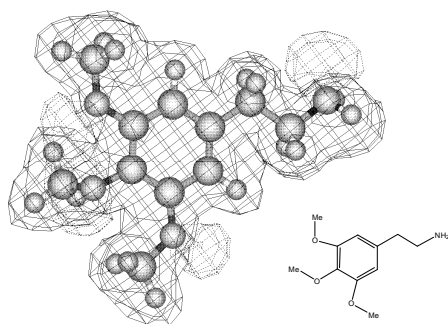


Figura 2.3. PEM de la mescalina neutra. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,05.

En la Fig. 2.3 se aprecian regiones con PEM negativo ubicadas alrededor de los pares libres de electrones pertenecientes a los tres átomos de oxígeno y al átomo de nitrógeno. La comparación con la Fig. 2.1 muestra diferencias en la estructura de los PEMs.

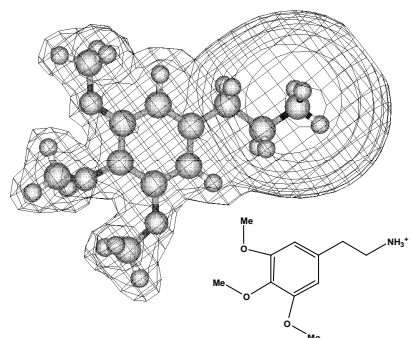


Figura 2.4. PEM de la mescalina protonada. Incremento= 0,15.

La protonación de la mescalina hace que toda la molécula quede ahora rodeada por un PEM positivo el cual tiene una estructura similar al de la serotonina protonada.

Las figuras 2.5 y 2.6 muestran, respectivamente, el PEM de las formas neutra y protonada de uno de los isómeros ópticos del DON, (\pm)-1-(2,5-dimetoxi-4-nitrofenil)-2-aminopropano. A este respecto, notemos solamente que la protonación hace que el PEM de la forma protonada del DON se parezca al de la serotonina protonada.

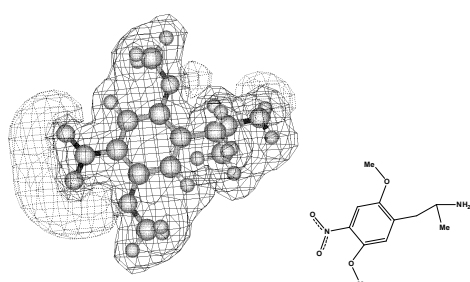


Figura 2.5. PEM de uno de los isómeros ópticos del DON neutro. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,05.

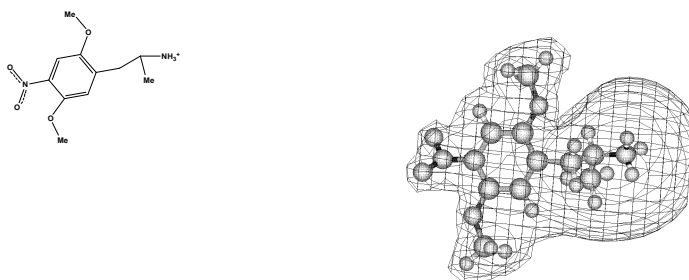


Figura 2.6. PEM de uno de los isómeros ópticos del DON protonado. Incremento= 0,15.

Es posible notar que las estructuras de los PEM de las formas neutras son bastante distintos a la del PEM de la serotonina neutra. En el caso de las formas protonadas apreciamos una hermosa coincidencia con el PEM de la serotonina protonada en el lado de la protonación. Hasta sería posible afirmar, a título de hipótesis, que estas moléculas se aproximan al receptor por el lado de la protonación.

Examinemos finalmente otro caso. El aminoácido glicina interacciona con un receptor (llamado receptor de la glicina) que es uno de los más antiguos filogenéticamente hablando (600 millones de años). La glicina actúa en forma de zwitterión. Las Figuras 2.7 y 2.8 muestran, respectivamente, el PEM de la glicina en su forma neutra y como zwitterión. Notemos que el PEM del zwitterión posee dos volúmenes claramente definidos: uno negativo alrededor del carboxilato y otro positivo en el remanente de la molécula. El modelo de patrones de fuerza complementarios indica que, en las moléculas que tengan actividad a nivel del receptor de la glicina, la estructura de sus PEM deberían ser similares a los de la Fig. 2.8 ya que la glicina existe en forma de zwitterión a pH fisiológico.

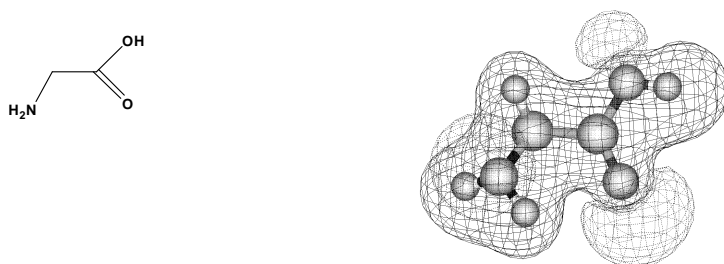


Figura 2.7. PEM de la glicina neutra. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,05.

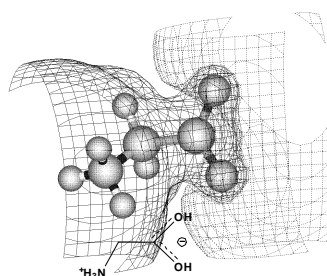


Figura 2.8. PEM del zwitterión de la glicina. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,15.

El ácido kinurénico es un producto del metabolismo normal del aminoácido L-triptófano. Se ha sugerido que actúa en el sitio de la glicina del receptor NMDA y quizás en el subtipo α -7 de los receptores de la acetilcolina. Las Figuras 2.9, 2.10 y 2.11 muestran, respectivamente, los PEM del ácido kinurénico en sus formas neutra, aniónica y zwitteriónica⁴².

⁴² J.S. Gómez-Jeria y Luis Lagos-Arancibia: *Quantum-Chemical Structure-Affinity Studies on Kynurenic Acid Derivatives as Gly/NMDA Receptor Ligands*. *Internat. J. Quantum Chemistry*, 71, 505 (1999). <http://200.89.70.78:8080/jspui/handle/2250/14769>.

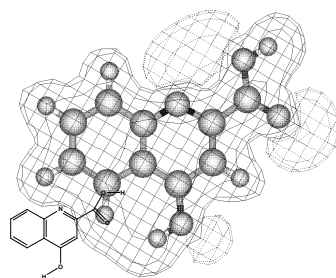


Figura 2.9. PEM del ácido kinurénico neutro. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,05.

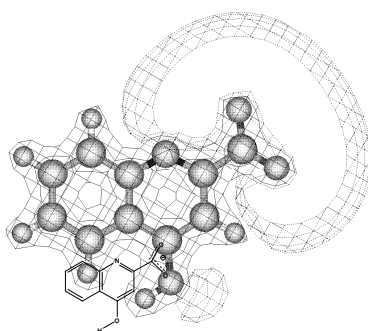


Figura 2.10. PEM del anión del ácido kinurénico. Las isolíneas punteadas corresponden a valores negativos del PEM. Incremento= 0,15.

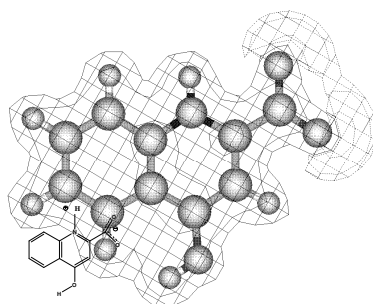


Figura 2.11. PEM del ácido kinurénico zwitteriónico. Incremento= 0,15.

Podemos apreciar en la figura 2.9 que el PEM del ácido kinurénico en su forma neutra difiere bastante del equivalente de la glicina. El PEM de la forma aniónica se parece al PEM de la glicina zwitteriónica pero difiere en que alrededor de los pares libres del átomo de oxígeno del grupo OH y del átomo de nitrógeno existe un área de PEM negativo. En el caso de la forma zwitteriónica del ácido kinurénico vemos que la estructura de su PEM es similar a la del PEM de la glicina zwitteriónica. Por eso se cree que la forma activa del ácido kinurénico es la zwitteriónica (está claro que se sabe que a pH fisiológico el ácido kinurénico está en forma de zwitterión pero la *causa prima* de todos estos hechos es la evolución misma).

Es una buena práctica en cualquier estudio de REA el llevar a cabo primero un análisis de los PEM de las moléculas. Esto es especialmente importante cuando, para un mismo

receptor, se tiene un grupo de moléculas que pueden protonarse a pH fisiológico y otro grupo que no lo puede hacer.

2.6. En el caso de las interacciones droga-receptor no covalentes (existe un equilibrio entre el complejo droga-receptor y sus componentes separados) podemos medir la constante de equilibrio. Una de las técnicas más usadas es la del desplazamiento de un ligando radioactivo (un radioligando es una molécula en la cual uno o más átomos son radioactivos), que se une de forma no covalente con un receptor, por otra molécula que también se une a ese receptor. Los resultados se reportan como IC_{50} que se define de forma técnica como la concentración de ligando competitivo que desplaza el 50% de la unión específica de un radio ligando. El IC_{50} no es un indicador directo de la afinidad aunque los dos se pueden relacionar por lo menos para los agonistas y los antagonistas competitivos por la ecuación de Cheng-Prusoff⁴³.

⁴³ Y. Cheng y W.H. Prusoff: *Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction*. *Biochem Pharmacol* 22, 3099–3108 (1973).

CAPÍTULO 3. SELECCIONANDO MOLÉCULAS PARA ESTUDIOS REAC.

Aquí presentamos algunas ideas básicas para la selección de algún grupo de moléculas para las cuales se piense en llevar a cabo un estudio REA.

La Figura 3.1 muestra la primera etapa de un estudio que corresponde a la selección de las moléculas. Cuando se va a emplear más de algún artículo científico en el que se hayan reportado afinidades experimentales (en forma de pA_2 , K_i , IC_{50} etc.) se debe verificar que todas las observaciones experimentales se hayan obtenido en circunstancias lo más parecidas posibles (exigir condiciones *idénticas* no es posible pero se lo puede asumir). En especial, las preparaciones *in vitro* deben ser las mismas (mismo tejido, misma cantidad de tejido, etc.). Este es un análisis que es necesario realizar de forma obligatoria y rigurosa porque si no se corre el riesgo de perder un tiempo valioso al mezclar “peras con manzanas”. Respecto de cuantas moléculas emplear en el estudio, la sugerencia es que sea la mayor cantidad posible de ellas y con la mayor variedad posible de sustituciones. Como ya veremos, muchas veces hay que trabajar con menos. El hecho mismo de seleccionar (representado en la Fig. 3.1 por “estas moléculas parecen interesantes”) es algo que depende del investigador mismo, de sus intereses, formación, etc., siendo algo no cuantificable en algunos casos.

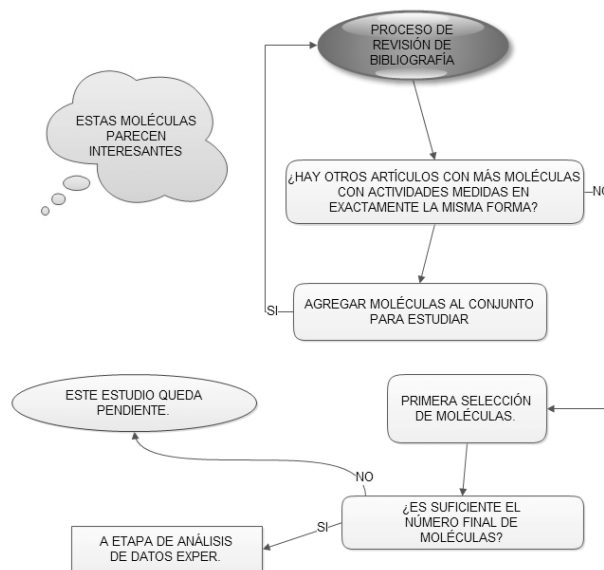


Figura 3.1. Esquema del proceso de selección de moléculas y afinidades.

La Figura 3.2 muestra las precauciones generales que hay que tomar para tratar de garantizar que el conjunto de afinidades seleccionadas lo sean realmente para el caso en que sean reportadas como valores IC_{50} . En este caso debe exigirse que el procedimiento sea casi idéntico en todos los artículos científicos considerados. La Figura 3.2 asume que la condición recién mencionada ya fue satisfecha. Por ello la Fig. 4.2 solo ayuda a minimizar la posibilidad de una mala selección de resultados experimentales pero no la elimina completamente (ya veremos que puede haber errores en los experimentos). El IC_{50} es una función muy compleja de, por ejemplo, la saturación fraccional de los receptores por el radioligando en la ausencia del

competidor, la concentración total de receptores, la constante de equilibrio radioligando-receptor, etc.⁴⁴.

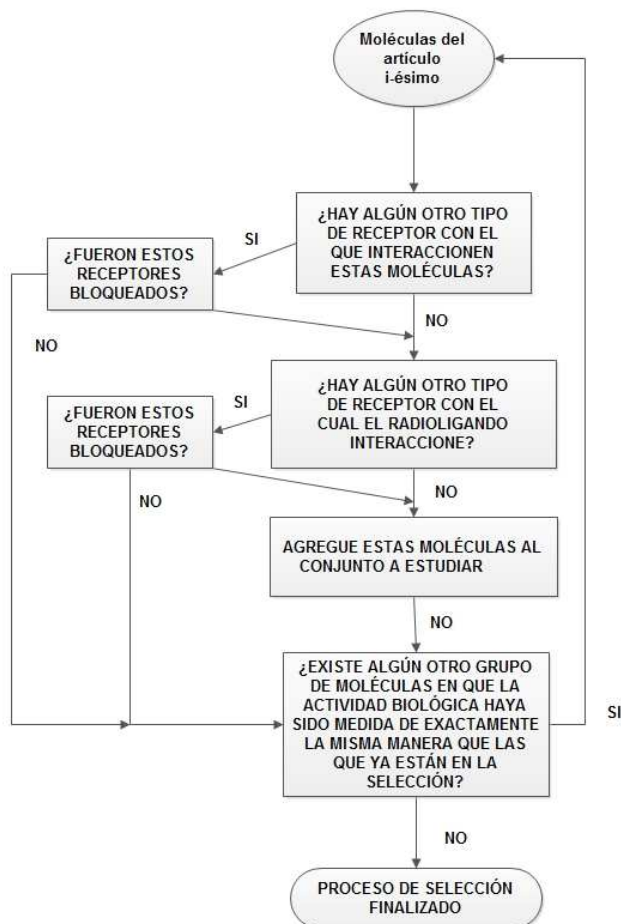


Figura 3.2. Esquema del proceso de minimización de errores en la selección de moléculas.

Es necesario insistir sobre este punto: ¡si las condiciones experimentales no son las mismas, los valores IC_{50} no son comparables! Los valores experimentales seleccionados deben ser necesariamente analizados con algunas herramientas estadísticas que veremos más adelante a fin de prevenir el emplear un conjunto erróneo de datos como variable dependiente (p. ej. que todos los valores experimentales seleccionados sean demasiado similares numéricamente).

⁴⁴ J.M. Boeynaems y J.E. Dumont: *Outlines of Receptor Theory*. Elsevier North-Holland, Amsterdam, 1980. P. 197.

CAPITULO 4. BREVIARIO DE QUÍMICA CUÁNTICA.

4.1. Probablemente la condición histórica final para el nacimiento de la Química Cuántica puede ser directamente trazada a los resultados del trabajo de Ernest Rutherford y otros⁴⁵. Niels Bohr resumió esos resultados con estas palabras: *“the characteristic feature of Rutherford's theory is the assumption of the existence of a positively charged nucleus inside the atom. A number of electrons are supposed to revolve in closed orbits around the nucleus, the number of these electrons being sufficient to neutralize the positive charge of the nucleus. The dimensions of the nucleus are supposed to be very small in comparison with the dimensions of the orbits of the electrons, and almost the entire mass of the atom is supposed to be concentrated in the nucleus”*⁴⁶. Él nota que *“the particles of the atom apparently could not be at rest in a state of stable equilibrium, and on the other hand we should have to expect that every motion which might be present would give rise to the emission of electromagnetic radiation which would not cease until all the energy of the system had been emitted and all the electrons had fallen into the nucleus”*. Haciendo uso de la idea de cuanto de Max Planck, Bohr superó ese problema proponiendo un modelo tipo “sistema solar” para el átomo y propuso las reglas que evitaban que el electrón impactara en el núcleo⁴⁷. La mecánica cuántica se desarrolló a partir de dos líneas de pensamiento. La Mecánica de Matrices abandonó la descripción del movimiento en términos de la física clásica y la reemplazó por una descripción en términos de magnitudes observables. Este fue el trabajo de Heisenberg, Born, Jordan, Wiener and Dirac⁴⁸. La segunda línea de pensamiento, llamada Mecánica Ondulatoria, está basada en la naturaleza de la luz y sus principales portes provinieron de Schrödinger y de de Broglie⁴⁹. Schrödinger también demostró la equivalencia de los formalismos ondulatorio y matricial. Agreguemos a esto el descubrimiento del espín⁵⁰ y la formulación del Principio de Exclusión de Pauli para los

⁴⁵ Ver por ejemplo: 1. E. Rutherford y R. K. McClung, "Energy of Rontgen and Becquerel Rays and the Energy Required to Produce an Ion in Gases," Proceedings of the Royal Society of London, vol. 67, pp. 245-250, 1900. 2. H. Geiger, "On the Scattering of the α -Particles by Matter," Proceedings of the Royal Society of London. Series A, vol. 81, no. 546, pp. 174-177, 1908. 3. E. Rutherford y H. Geiger, "The Charge and Nature of the α -Particle," Proceedings of the Royal Society of London. Series A, vol. 81, no. 546, pp. 162-173, 1908. 4. E. Rutherford, "The Chemical-Effects Produced By The Radiations From Active Matter," The British Medical Journal, vol. 2, no. 2694, pp. 371-373, 1912. 5. A. D. Cole, "Recent Evidence for the Existence of the Nucleus Atom," Science, vol. 41, no. 1046, pp. 73-81, 1915. 6. E. Rutherford, "Bakerian Lecture. Nuclear Constitution of Atoms," Proceedings of the Royal Society of London. Series A, vol. 97, no. 686, pp. 374-400, 1920. 7. E. Rutherford, "The Electrical Structure of Matter," Science, vol. 58, no. 1499, pp. 209-221, 1923.

⁴⁶ N. Bohr, The theory of spectra and atomic constitution, The University Press, Cambridge Eng., 1922.

⁴⁷ 1. M. Jammer, The conceptual development of quantum mechanics, McGraw-Hill, New York., 1966. 2. M. Jammer, The philosophy of quantum mechanics; the interpretations of quantum mechanics in historical perspective, Wiley, New York., 1974.

⁴⁸ 1. M. Born, W. Heisenberg y P. Jordan, "Zur Quantenmechanik. II," Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, vol. 35, no. 8, pp. 557-615, 1926. 2. M. Born y P. Jordan, "Zur Quantenmechanik," Zeitschrift für Physik A, vol. 34, no. 1, pp. 858-888, 1925. 3. M. Born y N. Wiener, "Eine neue Formulierung der Quantengesetze für periodische und nicht periodische Vorgänge," Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei, vol. 36, no. 3, pp. 174-187, 1926. 4. P. A. M. Dirac, "The Fundamental Equations of Quantum Mechanics," Proceedings of the Royal Society of London. Series A, vol. 109, no. 752, pp. 642-653, 1925. 5. P. A. M. Dirac, "On Quantum Algebra," Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, vol. 23, no. 4, pp. 412-418, 1926. 6. W. Heisenberg, "Über quantentheoretische Umdeutung kinematischer und mechanischer Beziehungen," Zeitschrift für Physik A, vol. 33, no. 1, pp. 879-893, 1925. 7. W. Heisenberg, "Über quantentheoretische Kinematik und Mechanik," Mathematische Annalen, vol. 95, 1926.

⁴⁹ 1. E. Schrödinger, "Quantisierung als Eigenwertproblem," Annalen der Physik, vol. 384, no. 4, pp. 361-376, 1926. 2. E. Schrödinger, "Quantisierung als Eigenwertproblem," Annalen der Physik, vol. 384, no. 6, pp. 489-527, 1926. 3. E. Schrödinger, "Über das Verhältnis der Heisenberg-Born-Jordanschen Quantenmechanik zu der meinem," Annalen der Physik, vol. 384, no. 8, pp. 734-756, 1926. 4. E. Schrödinger, "Quantisierung als Eigenwertproblem," Annalen der Physik, vol. 385, no. 13, pp. 437-490, 1926. 5. E. Schrödinger, "Quantisierung als Eigenwertproblem," Annalen der Physik, vol. 386, no. 18, pp. 109-139, 1926. 6. E. Schrödinger, Collected papers on wave mechanics, Chelsea Pub. Co., New York, 1978. 7. L. de Broglie, L. Brillouin y W. M. Deans, Selected papers on wave mechanics, Blackie & Son Limited, London and Glasgow, 1928. 8. L. de Broglie y H. T. Flint, An introduction to the study of wave mechanics, Methuen & Co. Ltd., London, 1930.

⁵⁰ Recuerdo haber leído en algún lado que el espín fue declarado un concepto idealista pequeño burgués durante la época estalinista. G. E. Uhlenbeck y S. Goudsmit, "Ersetzung der Hypothese vom unmechanischen Zwang durch eine Forderung bezüglich des inneren Verhaltens jedes einzelnen Elektrons," Naturwissenschaften, vol. 13, no. 47, pp. 953-954, 1925.

fermiones⁵¹. Normalmente los conceptos básicos de la Mecánica Cuántica son enseñados en algunas carreras en forma de un paquete llamado “Postulados de la Mecánica Cuántica”, los que se hayan en diversos textos. Digamos aquí que no hay consenso absoluto sobre el número de dichos postulados ni sobre su interpretación. En todo caso, el estudiante de química cuántica aplicada no necesita entrar en los aspectos filosóficos de la mecánica cuántica pero es aconsejable hacerlo *de motu proprio*⁵².

4.2. El Primer Camino hacia la Iluminación Química: la Función de Onda.

Aquí vamos a referirnos exclusivamente a la Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, no relativista y en la cual se ha empleado la aproximación de Born-Oppenheimer⁵³; y a uno de sus productos: la función de onda electrónica. A pesar de que la aproximación de Born-Oppenheimer reduce considerablemente la complejidad de la ecuación de Schrödinger, la ecuación electrónica resultante es aún extremadamente difícil de resolver debido a las interacciones electrón-electrón. Una solución satisfactoria consiste en introducir la aproximación de orbitales moleculares, la cual en su forma más simple es la de partículas independientes o aproximación de Hartree. Ella asume que cada electrón se mueve independientemente dentro de su propio orbital y ve solamente el campo promediado generado por todos los otros electrones (la función de onda correspondiente es llamada Producto de Hartree)⁵⁴. En 1930 Fock hace notar que la función de onda de Hartree no satisfacía el Principio de Exclusión de Pauli que exige que la función de onda debe ser antisimétrica respecto del intercambio de electrones. Fock demostró que el Producto de Hartree podría ser transformado en antisimétrico sumando y restando apropiadamente todas las permutaciones posibles de dicho Producto, formando la llamada Función de Onda de Hartree-Fock (HF)⁵⁵. Tiempo después Slater demostró que esa función era simplemente el determinante de una matriz, llamado hoy día Determinante de Slater⁵⁶. El método de Hartree-Fock asume que un electrón se mueve en un potencial que es el promedio de los potenciales generados por todos los otros electrones y núcleos, de tal forma que una función de onda de prueba es necesitada para el potencial antes de que la energía pueda ser calculada. El método HF emplea una función variacional en la forma de un único determinante de Slater. La función de onda óptima es hallada resolviendo de forma iterativa la ecuación de Schrödinger. La función de onda inicial debe estar lo suficientemente próxima a la óptima para que las ecuaciones converjan al estado electrónico correcto.

⁵¹ W. Pauli, "Über den Zusammenhang des Abschlusses der Elektronengruppen im Atom mit der Komplexstruktur der Spektren," *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei*, vol. 31, no. 1, pp. 765-783, 1925.

⁵² Personalmente pienso que todo científico debe ser culto. El conocimiento de Bach, Mozart, Beethoven, literatura, historia, filosofía y arte universales, etc., etc., no es un aporte específico al campo de trabajo de un “especialista”. Pero, de alguna manera aún desconocida, ese conocimiento ayuda a que se mantenga la novedad (aquí “novedad” es empleada en el sentido de Mario Bunge en su “La Investigación Científica”) de lo que uno hace.

⁵³ M. Born y R. Oppenheimer, "Zur Quantentheorie der Molekeln," *Annalen der Physik*, vol. 389, no. 20, pp. 457-484, 1927.

⁵⁴ 1. D. R. Hartree, "Some Methods of Estimating the Successive Ionisation Potentials of any Element," *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 22, no. 3, pp. 464-474, 1924. 2. D. R. Hartree, "The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods," *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 24, no. 1, pp. 89-110, 1928. 3. D. R. Hartree, "The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part II. Some Results and Discussion," *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 24, no. 1, pp. 111-132, 1928. 4. D. R. Hartree, "The Wave Mechanics of an Atom with a non-Coulomb Central Field. Part III. Term Values and Intensities in Series in Optical Spectra," *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 24, no. 3, pp. 426-437, 1928. 5. D. R. Hartree, "The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part IV. Further Results relating to Terms of the Optical Spectrum," *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 25, no. 3, pp. 310-314, 1929.

⁵⁵ 1. V. Fock, "Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems," *Zeitschrift für Physik A*, vol. 61, no. 1, pp. 126-148, 1930. 2. V. Fock, "Selfconsistent field mit Austausch für Natrium," *Zeitschrift für Physik A*, vol. 62, no. 11, pp. 795-805, 1930. 3. V. A. Fok, L. D. Faddeev, L. A. Khalfin y I. V. Komarov, V.A. Fock--selected works : quantum mechanics and quantum field theory, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Fla., 2004.

⁵⁶ J. C. Slater, "Cohesion in Monovalent Metals," *Physical Review*, vol. 35, no. 5, pp. 509-529, 1930.

Recordemos que si se lleva a cabo una transformación unitaria del conjunto de espín orbitales ortonormales, entonces los nuevos espín orbitales también serán ortonormales.

Otro importante avance fue la introducción de la llamada Combinación Lineal de Orbitales Moleculares (LCAO en inglés) por Bloch⁵⁷, la cual fue usada por Hückel para estudiar y publicar los resultados para la primera molécula, el benceno⁵⁸.

En la aproximación LCAO, cada OM $\varphi_i(\mathbf{r})$ es expresado como una combinación lineal de orbitales atómicos (OA), $\chi_\mu(\mathbf{r})$:

$$\varphi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_\mu(\mathbf{r}) \quad (4.1)$$

El conjunto de funciones $\chi_\mu(\mathbf{r})$ es llamado un conjunto base (o base). Una elección natural es emplear como conjunto base los OA de los átomos constituyentes. A su vez, estos OA pueden ser representados por varias funciones matemáticas. Los coeficientes $c_{\mu i}$ (llamados coeficientes de expansión) son parámetros ajustables a determinar.

Uno de los mayores avances en esta área ocurrió cuando el método de Hartree-Fock fue formulado en la aproximación LCAO (método HFR)⁵⁹. La naturaleza variacional del modelo garantiza que la solución para el valor propio de la energía para cualquier función de onda aproximada será siempre mayor que la energía obtenida con la función de onda exacta. Por ello el conjunto de coeficientes que minimizan la energía de la función de onda resultante será la mejor aproximación a la función de onda para un conjunto base dado. La restricción variacional conduce a un conjunto de ecuaciones algebraicas (ecuaciones de Roothaan o Roothaan-Hall) para los coeficientes $c_{\mu i}$, expresadas en forma matricial como:

$$\tilde{F}\tilde{C} = \tilde{S}\tilde{C}\tilde{\epsilon} \quad (4.2)$$

donde \tilde{C} es la matriz de coeficientes de expansión de los OM (los $c_{\mu i}$), \tilde{F} es la matriz de Fock, \tilde{S} es la matriz de recubrimiento de las funciones base y $\tilde{\epsilon}$ es una matriz diagonal que contiene la energía monoeléctronica de cada OM.

Una de las ramas principales en el frondoso árbol de la química cuántica trata de la evaluación numérica de las integrales que aparecen en el método HFR asunto que, a comienzos de la década de 1950, era la barrera principal para el progreso⁶⁰. Los primeros conjuntos base estaban formados por orbitales tipo Slater (STO), pero la evaluación numérica de las integrales a tres y cuatro centros siguió siendo una tarea muy difícil. Solo sistemas moleculares pequeños podían ser estudiados. El procedimiento que consiste en evaluar numéricamente todas las integrales es llamado *ab initio*. La metodología alternativa, llamada semi empírica, consiste en aplicar la aproximación de recubrimiento diferencial nulo (ZDO en inglés, en la cual el producto de orbitales atómicos es despreciado en muchas integrales) y en reemplazar otras muchas integrales por parámetros o valores experimentales. El método de Pariser-Parr-Pople (método PPP), que se aplica a electrones π en moléculas conjugadas, es el primer ejemplo de

⁵⁷ F. Bloch, "Über die Quantenmechanik der Elektronen in Kristallgittern", Zeitschrift für Physik A, vol. 52, no. 7, pp. 555-600, 1929.

⁵⁸ 1. E. Hückel, "Quantentheoretische Beiträge zum Benzolproblem", Zeitschrift für Physik A, vol. 72, no. 5, pp. 310-337, 1931. 2. E. Hückel, "Quantentheoretische Beiträge zum Problem der aromatischen und ungesättigten Verbindungen. III", Zeitschrift für Physik A, vol. 76, no. 9, pp. 628-648, 1932. 3. E. Hückel, "Die freien Radikale der organischen Chemie", Zeitschrift für Physik A, vol. 83, no. 9, pp. 632-668, 1933.

⁵⁹ 1. G. G. Hall, "The Molecular Orbital Theory of Chemical Valency. VIII. A Method of Calculating Ionization Potentials", Proceedings of the Royal Society of London. Series A. vol. 205, no. 1083, pp. 541-552, 1951. 2. C. C. J. Roothaan, "New Developments in Molecular Orbital Theory", Reviews of Modern Physics, vol. 23, no. 2, pp. 69-89, 1951.

⁶⁰ El lector debe tomar conciencia de lo siguiente. Los primeros cálculos fueron hechos a mano, por lo que se trató de un proceso muy largo y complejo. En el año 2013, cálculos que se pueden llevar a cabo rápidamente en un laptop con un procesador de cuatro núcleos, llevaban días, semanas o meses al comienzo de la era de los computadores. Esto debe ser tenido en mente cuando se lee algún artículo anterior a, aproximadamente, 1985.

esta aproximación⁶¹. En la década de 1960 comienzan a aparecer los primeros métodos que incluyen todos los electrones de valencia: CNDO/2, INDO, ZINDO/1, y métodos similares⁶². El método de Hückel extendido (EHT), que incluye todos los electrones (π y σ), merece un comentario especial. Fue desarrollado por Hoffmann desde 1963⁶³. EHT es el método semiempírico más simple pero puede ser visto como una manera de simular cálculos Hartree-Fock eligiendo los elementos del hamiltoniano HF a través del uso de la aproximación de Wolfsberg-Helmholtz. Recordemos que, dentro del esquema de trabajo de Hartree-Fock-Rüdenberg, el EHT es compatible con el método no empírico de Hartree-Fock en la forma de Roothaan⁶⁴. Estos hechos explican porque el EHT es cualitativamente exitoso, especialmente para determinar los OM. Este método fue empleado primero por Hoffmann y Woodward, para crear las reglas de elucidación de mecanismos de reacción (las Reglas de Woodward-Hoffmann)⁶⁵.

Por el lado de los cálculos *ab initio* side Boys demostró en 1950 que, usando funciones Gaussianas y funciones derivadas de ellas derivándolas respecto de los parámetros, se podían construir sistemas completos de funciones apropiadas para cualquier sistema molecular; y que todas las integrales necesarias podrían ser evaluadas explícitamente⁶⁶. Hoy día tenemos una plétora de conjuntos base formados por Gaussianas y, con la aparición de computadores más y más poderosos, el tamaño de los sistemas moleculares que pueden ser estudiados ha crecido enormemente⁶⁷.

4.3. El Segundo Camino hacia la Iluminación Química: La Densidad Electrónica.

⁶¹ 1. R. G. Parr, "A Method for Estimating Electronic Repulsion Integrals Over LCAO MO's in Complex Unsaturated Molecules", The Journal of Chemical Physics, vol. 20, no. 9, pp. 1499-1499, 1952. 2. R. Pariser y R. G. Parr, "A Semi-Empirical Theory of the Electronic Spectra and Electronic Structure of Complex Unsaturated Molecules. I", The Journal of Chemical Physics, vol. 21, no. 3, pp. 466-471, 1953. 3. R. Pariser y R. G. Parr, "A Semi-Empirical Theory of the Electronic Spectra and Electronic Structure of Complex Unsaturated Molecules. II", The Journal of Chemical Physics, vol. 21, no. 5, pp. 767-776, 1953. 4. J. A. Pople, "Electron interaction in unsaturated hydrocarbons", Transactions of the Faraday Society, vol. 49, pp. 1375-1385, 1953.

⁶² 1. R. Daudel y C. Sandoz, Semiempirical wave-mechanical calculations on polyatomic molecules; a current review, Yale University Press, New Haven, 1971. 2. J. N. Murrell y A. J. Harget, Semi-empirical self-consistent-field molecular orbital theory of molecules, Wiley-Interscience, London, New York, 1972. 3. G. H. Wagnière, Introduction to elementary molecular orbital theory and to semiempirical methods, Springer-Verlag, Berlin; New York, 1976. 4. G. A. Segal, Semiempirical methods of electronic structure calculation, Plenum Press, New York, 1977. 5. E. Lindholm y L. Åsbrink, Molecular orbitals and their energies, studied by the semiempirical HAM method, Springer-Verlag, Berlin; New York, 1985. 6. J. Sadlej, Semi-empirical methods of quantum chemistry, Ellis Horwood; Halsted Press, Chichester, New York, 1985. 7. M. J. S. Dewar, A semiempirical life, American Chemical Society, Washington, DC, 1992.

⁶³ R. Hoffmann, "An Extended Hückel Theory. I. Hydrocarbons", The Journal of Chemical Physics, vol. 39, no. 6, pp. 1397-1412, 1963.

⁶⁴ 1. F. P. Boer, M. D. Newton y W. N. Lipscomb, "Extended Hückel Theory and Molecular Hartree-Fock SCF Theory", Proceedings of the National Academy of Sciences USA, vol. 52, no. 4, pp. 890-893, 1964. 2. W. Koch, "On Rüdenberg's integral approximations and their unrestricted and combined use in molecular orbital theories of Hartree-Fock type", International Journal of Quantum Chemistry, vol. 76, no. 2, pp. 148-160, 2000. 3. W. F. Koch, B.; J.F. Sanchez-Ruiz y T. Scior, "On the Restricted and Combined Use of Rüdenberg's Approximations in Molecular Orbital Theories of Hartree-Fock Type", Zeitschrift für Naturforschung A, vol. 58, no. 12, pp. 756-784, 2003.

⁶⁵ Hoffmann recibió el Premio Nobel de Química por este trabajo. Lo compartió con Kenichi Fukui quien desarrolló un modelo análogo usando la Teoría de los OM Frontera. Woodward había fallecido dos años antes por lo que no pudo ser elegido para recibir el que habría sido su segundo Premio Nobel de Química.

⁶⁶ S. F. Boys, "Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System", Proceedings of the Royal Society of London. Series A. vol. 200, no. 1063, pp. 542-554, 1950.

⁶⁷ 1. J. Andzelm y S. Huzinaga, Gaussian basis sets for molecular calculations, Elsevier, Amsterdam; New York, 1984. 2. R. Poirier, I. G. Csizmadia y R. Kari, Handbook of Gaussian basis sets: a compendium for ab-initio molecular orbital calculations, Elsevier, Amsterdam; New York, 1985. 3. H. Partridge, Near Hartree-Fock quality GTO basis sets for the second-row atoms, National Aeronautics and Space Administration, Moffett Field, Calif. & Springfield, Va., 1987. 4. J. Almlof y P. R. Taylor, General contraction of Gaussian basis sets II. Atomic natural orbitals and the calculation of atomic and molecular properties, NASA Ames Research Center, Moffett Field, Calif. & Springfield, Va., 1989. 5. H. Partridge y Ames Research Center., Near Hartree-Fock quality Gaussian type orbital basis sets for the first- and third-row atoms, National Aeronautics and Space Administration, Moffett Field, Calif. Springfield, Va., 1989. 6. A. L. Sargent y M. B. Hall, Basis sets for geometry optimizations of second-row transition metal inorganic and organometallic complexes, Cornell Theory Center, Cornell University, Ithaca, NY, 1991. 7. H. Partridge, K. Faegri y Ames Research Center., High quality Gaussian basis sets for fourth-row atoms, National Aeronautics and Space Administration, Moffett Field, Calif. Springfield, Va., 1992. 8. S. Wilson, Distributed Gaussian basis sets: some recent results and prospects, Council for the Central Laboratory of the Research Councils, 1995.

Las raíces históricas de lo que llamamos hoy día Teoría del Funcional de la Densidad (DFT en inglés, TFD aquí) se remontan a la idea de Paul Drude de tratar a los electrones de los metales como si fueran un gas de electrones⁶⁸. Esta línea de pensamiento continuó con los trabajos de Thomas, Fermi, Dirac y von Weiszäcker sobre el gas de electrones libres⁶⁹. El siguiente aporte es el de Slater con el método X_α ⁷⁰. Cuando, en 1964 los teoremas de Hohenberg y Kohn fueron formulados, la TFD alcanzó el estatus de una teoría completa⁷¹. Existe un gran número de libros⁷² y revisiones⁷³ sobre la TFD. Las líneas que siguen se basan en la revisión de Geerlings, De Proft y Langenaeker porque, en mi opinión, es un texto conceptualmente muy claro y agradable de leer⁷⁴. Solo se menciona lo que se usará en este texto.

La ecuación central de la TFD es:

$$v(r) + \frac{\delta F_{\text{HK}}}{\delta \rho(r)} = \mu \quad (4.3)$$

donde $v(r)$ es el potencial externo debido a los núcleos, F_{HK} es el funcional de Hohenberg-Kohn, $\rho(r)$ es la densidad electrónica y μ el multiplicador de Lagrange. Esta ecuación es la análoga TFD de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo. El problema aquí es que los funcionales de la energía cinética electrónica y de la interacción electrón-electrón son, o

⁶⁸ P. Drude, *Zur Elektronentheorie der Metalle*, Deutsch, Frankfurt am Main, 2006.

⁶⁹ 1. L.H. Thomas, "The calculation of atomic fields", *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 23, no. 5, pp. 542-548, 1927. 2. E. Fermi, "Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente", *Zeitschrift für Physik*, vol. 48, no. 1-2, pp. 73-79, 1928. 3. P.A.M. Dirac, "Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom", *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, vol. 26, no. 3, pp. 376-385, 1930. 4. C.F. v. Weiszäcker, "Zur Theorie der Kernmassen", *Zeitschrift für Physik*, vol. 96, no. 7-8, pp. 431-458, 1935.

⁷⁰ 1. J.C. Slater, "A Simplification of the Hartree-Fock Method", *Physical Review*, vol. 81, no. 3, pp. 385-390, 1951. 2. J.C. Slater, "Statistical Exchange-Correlation in the Self-Consistent Field", in *Advances in Quantum Chemistry*, L. Per-Olov Ed., vol. Volume 6, pp. 1-92, Academic Press, 1972. 3. J. C. Slater, *Quantum theory of molecules and solids: Vol. 4: the self-consistent field for molecules and solids*, Mc-Graw-Hill, 1974.

⁷¹ 1. P. Hohenberg y W. Kohn, "Inhomogeneous Electron Gas", *Physical Review*, vol. 136, no. 3B, pp. B864-B871, 1964. 2. M. Ernzerhof y G. E. Scuseria, "Perspective on "Inhomogeneous electron gas"", *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 103, no. 3-4, pp. 259-262, 2000.

⁷² 1. J. Keller, J. L. Gázquez y C. Amador, *Density functional theory*, Springer-Verlag, Berlin; New York, 1983. 2. R. Parr y W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*, OUP, New York, N.Y., 1989. 3. E.S. Kryachko y E.V. Ludeña, *Energy density functional theory of many-electron systems*, Kluwer Academic, Dordrecht; Boston, 1990. 4. S.B.E. Trickey, *Density functional theory of many-fermion systems*, Academic Press, 1990. 5. J.K. Labanowski y J. Andzelm, *Density functional methods in chemistry*, Springer-Verlag, New York, 1991. 6. J.E. Weber, *Applications of density functional theory in chemistry and physics: 4th international conference: Papers*, CNRS, 1992. 7. V. Kumar, O.K. Andersen y A. Mookerjee, *Lectures on Methods of electronic structure calculations: proceedings of the Miniworkshop on "Methods of Electronic Structure Calculations" and Working Group on "Disordered Alloys": ICTP, Trieste, Italy, 10 August-4 September 1992*, World Scientific, Singapore; New Jersey, 1994. 8. N.E. Russo y P.E. Fantucci, *Applications of density functional theory in chemistry and physics: 5th International conference: Papers*, Wiley, 1994. 9. D.P. Chong, *Recent advances in density functional methods. Part 1*, World Scientific, Singapore; London, 1995. 10. J.M. Seminario y P. Politzer, *Modern density functional theory: a tool for chemistry*, Elsevier, Amsterdam; Oxford, 1995. 11. B.B. Laird, R.B. Ross y T. Ziegler, *Chemical applications of density-functional theory*, American Chemical Society, Washington, D.C., 1996. 12. R.F. Nalewajski, *Density functional theory IV: theory of chemical reactivity*, Springer, Berlin; New York, 1996. 13. R.F. Nalewajski, *Density functional theory I: functionals and effective potentials*, Springer, Berlin; New York, 1996. 14. R.F. Nalewajski, *Density functional theory III: interpretation, atoms, molecules and clusters*, Springer, Berlin; New York, 1996. 15. R.F. Nalewajski, *Density functional theory II: relativistic and time dependent extensions*, Springer, Berlin; New York, 1996. 16. J. M. Seminario, *Recent developments and applications of modern density functional theory*, Elsevier, Amsterdam; Oxford, 1996. 17. W. Koch y M.C. Holthausen, *A chemist's guide to density functional theory*, Wiley-VCH, Weinheim; Chichester, 2000. 18. V.E. Van Doren, C. Van Alsenoy y P. Geerlings, *Density functional theory and its application to materials: Antwerp, Belgium, 8-10 June 2000*, American Institute of Physics, Melville, N.Y., 2001. 19. V.E. Barone, A.E. Bencini y P.E. Fantucci, *Recent advances in density functional methods. Pt 3*, World Scientific, Singapore, 2002. 20. C. Fiolhais, F. Nogueira y M. Marques, *A primer in density functional theory*, Springer, Berlin; London, 2003. 21. P.K. Chattaraj, *Chemical reactivity theory: a density functional view*, CRC; London: Taylor & Francis Boca Raton, FL, 2009. 22. R.G. Pearson, "Hardness of Closed Systems", in *Chemical Reactivity Theory. A Density Functional View*, P.K. Chattaraj Ed., pp. 155-162, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2009.

⁷³ 1. P.W. Ayers, J.S.M. Anderson y L. J. Bartolotti, "Perturbative perspectives on the chemical reaction prediction problem", *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 101, no. 5, pp. 520-534, 2005. 2. H. Chermette, "Chemical reactivity indexes in density functional theory", *Journal of Computational Chemistry*, vol. 20, no. 1, pp. 129-154, 1999. 3. J.L. Gázquez, "Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity", *Journal of the Mexican Chemical Society*, vol. 52, no. 1, pp. 3-10, 2008. 4. P. Geerlings, F. De Proft y W. Langenaeker, "Conceptual Density Functional Theory", *Chemical Reviews*, vol. 103, no. 5, pp. 1793-1874, 2003. 5. S. B. Liu, "Conceptual density functional theory and some recent developments", *Wuli Huaxue Xuebao/ Acta Physico-Chimica Sinica*, vol. 25, no. 3, pp. 590-600, 2009.

⁷⁴ P. Geerlings, F. De Proft y W. Langenaeker, "Conceptual Density Functional Theory", *Chemical Reviews*, vol. 103, no. 5, pp. 1793-1874, 2003.

completamente o parcialmente desconocidos. Kohn y Sham (KS) trabajaron la Ec. 4.3 de tal forma que muestra una gran analogía con las ecuaciones de Hartree⁷⁵. Las ecuaciones de KS son resueltas de forma iterativa al igual que las de Hartree-Fock. La implementación de las ecuaciones KS en paquetes de software de Química Computacional abrió la ruta para el uso de la TFD como herramienta para calcular propiedades atómicas y moleculares. Recordemos que la aproximación de KS conduce a la aparición de un potencial de correlación-intercambio que tiene una forma matemática desconocida. Sin embargo existen aproximaciones que permiten el cálculo de algunas propiedades físicas con una buena exactitud. Una de las aproximaciones es la de la densidad local (LDA en inglés), en donde los funcionales dependen solamente de la densidad en las coordenadas donde el funcional es evaluado. Las aproximaciones de Gradiente Generalizado (GGA en inglés) son aún locales pero también toman en cuenta el gradiente de la densidad en la misma coordenada. Los funcionales conocidos como meta-GGA, un desarrollo natural desde los GGA, incluyen solo la densidad y su primera derivada en el potencial de correlación-intercambio. Funcionales de este tipo son el B98, el TPSS y el M06. Estos funcionales incluyen un término extra en la expansión, dependiendo de la densidad, el gradiente de la densidad y la segunda derivada de la densidad. También existen los funcionales híbridos, que son una clase de aproximaciones al funcional de la energía de intercambio-correlación que incorporan una parte del intercambio exacto de la teoría de Hartree-Fock con intercambio y correlación de otras fuentes. Uno de los funcionales híbridos más usados en química es el llamado B3LYP, en el cual la energía de intercambio (en este caso del funcional de intercambio de Becke) está combinada con la energía exacta del método de Hartree-Fock. La investigación teórica de las ecuaciones KS y de las formas de los funcionales aún continúa⁷⁶.

Para los efectos prácticos el hecho más importante es que las ecuaciones KS introducen los orbitales moleculares en el marco de trabajo.

4.4. Aspectos conceptuales de la TFD.

Un área muy importante de investigación es la que Robert Parr denominó TFD conceptual. Partiendo de la idea de que la densidad electrónica es la magnitud básica para describir los estados fundamentales moleculares Parr y colaboradores⁷⁷, seguidos después por

⁷⁵ W. Kohn y L.J. Sham, "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects", *Physical Review*, vol. 140, no. 4A, pp. A1133-A1138, 1965.

⁷⁶ 1. L.S. Pedroza, A.J.R. da Silva y K. Capelle, "Gradient-dependent density functionals of the Perdew-Burke-Ernzerhof type for atoms, molecules, and solids", *Physical Review B*, vol. 79, no. 20, pp. 201106, 2009. 2. I. Tavernelli, I.C. Lin y U. Rothlisberger, "Multicenter-type corrections to standard DFT exchange and correlation functionals", *Physical Review B*, vol. 79, no. 4, pp. 045106, 2009. 3. G.b.I. Csonka, J.P. Perdew y A. Ruzsinszky, "Global Hybrid Functionals: A Look at the Engine under the Hood", *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 6, no. 12, pp. 3688-3703, 2010. 4. L. Goerigk y S. Grimme, "Efficient and Accurate Double-Hybrid-Meta-GGA Density Functionals—Evaluation with the Extended GMTKN30 Database for General Main Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions", *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 7, no. 2, pp. 291-309, 2010. 5. T. Körzdörfer y S. Kümmel, "Single-particle and quasiparticle interpretation of Kohn-Sham and generalized Kohn-Sham eigenvalues for hybrid functionals", *Physical Review B*, vol. 82, no. 15, pp. 155206, 2010. 6. Y. Zhao y D.G. Truhlar, "The Minnesota Density Functionals and their Applications to Problems in Mineralogy and Geochemistry", *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, vol. 71, no. 1, pp. 19-37, 2010. 7. D. Gambacurta, L. Li, G. Colò, U. Lombardo, N. Van Giai y W. Zuo, "Determination of local energy density functionals from Brueckner-Hartree-Fock calculations", *Physical Review C*, vol. 84, no. 2, pp. 024301, 2011. 8. J. Klimeš, D.R. Bowler y A. Michaelides, "Van der Waals density functionals applied to solids", *Physical Review B*, vol. 83, no. 19, pp. 195131, 2011. 9. M.A.L. Marques, J. Vidal, M.J.T. Oliveira, L. Reining y S. Botti, "Density-based mixing parameter for hybrid functionals", *Physical Review B*, vol. 83, no. 3, pp. 035119, 2011. 10. D.P. Joubert, "Functional relations for the density-functional exchange and correlation functionals connecting functionals at three densities", *Physical Review A*, vol. 85, no. 3, pp. 032511, 2012. 11. M.A.L. Marques, M.J.T. Oliveira y T. Burnus, "Libxc: A library of exchange and correlation functionals for density functional theory", *Computer Physics Communications*, vol. 183, no. 10, pp. 2272-2281, 2012.

⁷⁷ 1. L.J. Bartolotti y R.G. Parr, "The concept of pressure in density functional theory". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 72, no. 3, pp. 1593-1596, 1980. 2. J.F. Capitani, R.F. Nalewajski y R.G. Parr, "Non-Born-Oppenheimer density functional theory of molecular systems". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 76, no. 1, pp. 568-573, 1982. 3. R.G. Parr y L.J. Bartolotti, "On the geometric mean principle for electronegativity equalization". *Journal of the American Chemical Society*, vol. 104, no. 14, pp. 3801-3803, 1982. 4. J.P. Perdew, R.G. Parr, M. Levy y J.L. Balduz Jr, "Density-functional theory for fractional particle number: Derivative discontinuities of the energy". *Physical Review Letters*, vol. 49, no. 23, pp. 1691-1694, 1982. 5. R.G. Parr y R.G. Pearson, "Absolute hardness: Companion parameter to absolute electronegativity". *Journal of the American Chemical Society*, vol. 105, no. 26, pp. 7512-7516, 1983. 6. P. Politzer, R.G. Parr y D.R. Murphy, "Relationships between atomic chemical potentials, electrostatic potentials, and covalent radii". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 79, no. 8,

un gran número de químicos teóricos^{78,79,80,81}, desarrolló definiciones formales para varios conceptos químicos, permitiendo su cálculo y su uso. La electronegatividad (χ , en el sentido de

pp. 3859-3861, 1983. 7. R.G. Parr y W. Yang, "Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity". *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, no. 14, pp. 4049-4050, 1984. 8. W. Yang, R.G. Parr y R. Pucci, "Electron density, Kohn-Sham frontier orbitals, and Fukui functions". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 81, no. 6, pp. 2862-2863, 1984. 9. M. Berkowitz, S.K. Ghosh y R.G. Parr, "On the concept of local hardness in chemistry". *Journal of the American Chemical Society*, vol. 107, no. 24, pp. 6811-6814, 1985. 10. W. Yang y R.G. Parr, "Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 82, no. 20, pp. 6723-6726, 1985. 11. L. Li y R.G. Parr, "The atom in a molecule: A density matrix approach". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 84, no. 3, pp. 1704-1711, 1986. 12. J. Rychlewski y R.G. Parr, "The atom in a molecule: A wave function approach". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 84, no. 3, pp. 1696-1703, 1986. 13. S. K. Ghosh y R.G. Parr, "Toward a semiempirical density functional theory of chemical binding". *Theoretica Chimica Acta*, vol. 72, no. 5-6, pp. 379-391, 1987. 14. M. Berkowitz y R.G. Parr, "Molecular hardness and softness, local hardness and softness, hardness and softness kernels, and relations among these quantities". *The Journal of Chemical Physics*, vol. 88, no. 4, pp. 2554-2557, 1988. 15. Z. Zhou, R.G. Parr y J.F. Garst, "Absolute hardness as a measure of aromaticity", *Tetrahedron Letters*, vol. 29, no. 38, pp. 4843-4846, 1988. 16. Z. Zhou y R.G. Parr, "New measures of aromaticity: Absolute hardness and relative hardness", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 111, no. 19, pp. 7371-7379, 1989. 17. M.K. Harbola, R.G. Parr y C. Lee, "Hardnesses from electrostatic potentials", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 94, no. 9, pp. 6055-6056, 1991. 18. R.G. Parr y P.K. Chattaraj, "Principle of maximum hardness", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 113, no. 5, pp. 1854-1855, 1991. 19. R.G. Parr y J.L. Gázquez, "Hardness functional", *Journal of Physical Chemistry*, vol. 97, no. 16, pp. 3939-3940, 1993. 20. Q. Zhao, R.C. Morrison y R.G. Parr, "From electron densities to Kohn-Sham kinetic energies, orbital energies, exchange-correlation potentials, and exchange-correlation energies", *Physical Review A*, vol. 50, no. 3, pp. 2138-2142, 1994. 21. B.G. Baekelandt, A. Cedillo y R.G. Parr, "Reactivity indices and fluctuation formulas in density functional theory: Isomorphic ensembles and a new measure of local hardness", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 103, no. 19, pp. 8544-8547, 1995. 22. G.H. Liu y R.G. Parr, "On atomic and orbital electronegativities and hardnesses", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 117, no. 11, pp. 3179-3188, 1995. 23. R.G. Parr, S. Liu, A.A. Kugler y Nagy, "Some identities in density-functional theory", *Physical Review A*, vol. 52, no. 2, pp. 969-976, 1995. 24. P.K. Chattaraj, A. Cedillo y R.G. Parr, "Chemical softness in model electronic systems: Dependence on temperature and chemical potential", *Chemical Physics*, vol. 204, no. 2-3 SPEC. ISS., pp. 429-437, 1996. 25. S. Liu y R.G. Parr, "Second-order density-functional description of molecules and chemical changes", *Journal of Chemical Physics*, vol. 106, no. 13, pp. 5578-5586, 1996. 26. F. De Proft, S. Liu y R.G. Parr, "Chemical potential, hardness, hardness and softness kernel and local hardness in the isomorphic ensemble of density functional theory", *Journal of Chemical Physics*, vol. 107, no. 8, pp. 3000-3006, 1997. 27. S. Liu, F. De Proft y R.G. Parr, "Simplified models for hardness kernel and calculations of global hardness", *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 101, no. 37, pp. 6991-6997, 1997. 28. F. De Proft, P. Geerlings, S. Liu y R.G. Parr, "Variational calculation of the global hardness and the Fukui function via an approximation of the hardness kernel", *Polish Journal of Chemistry*, vol. 72, no. 7 SUPPL., pp. 1737-1746, 1998. 29. R.G. Parr, L.V. Szentpály y S. Liu, "Electrophilicity index", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, no. 9, pp. 1922-1924, 1999. 30. P.W. Ayers y R.G. Parr, "Beyond electronegativity and local hardness: Higher-order equalization criteria for determination of a ground-state electron density", *Journal of Chemical Physics*, vol. 129, no. 5, 2008. 31. P.W. Ayers y R.G. Parr, "Local hardness equalization: Exploiting the ambiguity", *Journal of Chemical Physics*, vol. 128, no. 18, 2008.

⁷⁸ 1. P.W. Ayers y M. Levy, "Perspective on "Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity,"" *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 103, no. 3-4, pp. 353-360, 2000. 2. P.W. Ayers y R.G. Parr, "Variational principles for describing chemical reactions: The Fukui function and chemical hardness revisited," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, no. 9, pp. 2010-2018, 2000. 3. P.W. Ayers y R.G. Parr, "Variational principles for describing chemical reactions. Reactivity indices based on the external potential," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123, no. 9, pp. 2007-2017, 2001. 4. P.W. Ayers, R.C. Morrison y R.K. Roy, "Variational principles for describing chemical reactions: Condensed reactivity indices," *Journal of Chemical Physics*, vol. 116, no. 20, pp. 8731-8744, 2002. 5. W. Yang, P.W. Ayers y Q. Wu, "Potential functionals: Dual to density functional and solution to the v -representability problem," *Physical Review Letters*, vol. 92, no. 14, pp. 146404-1, 2004. 6. P.W. Ayers, "An elementary derivation of the hard/soft-acid/base principle," *Journal of Chemical Physics*, vol. 122, no. 14, 2005. 7. P.W. Ayers, J.S.M. Anderson, J.I. Rodriguez y Z. Jawed, "Indices for predicting the quality of leaving groups," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 7, no. 9, pp. 1918-1925, 2005. 8. P.K. Chattaraj y P.W. Ayers, "The maximum hardness principle implies the hard/soft acid/base rule," *Journal of Chemical Physics*, vol. 123, no. 8, 2005. 9. P.W. Ayers, "Can one oxidize an atom by reducing the molecule that contains it?," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 8, no. 29, pp. 3387-3390, 2006. 10. F. De Proft, P.W. Ayers, S. Fias y P. Geerlings, "Woodward-Hoffmann rules in density functional theory: Initial hardness response," *Journal of Chemical Physics*, vol. 125, no. 21, 2006. 11. J.S.M. Anderson, J. Melin y P.W. Ayers, "Conceptual density-functional theory for general chemical reactions, including those that are neither charge- nor frontier-orbital-controlled. 1. Theory and derivation of a general-purpose reactivity indicator," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 3, no. 2, pp. 358-374, 2007. 12. P.W. Ayers, F. De Proft, A. Borgoo y P. Geerlings, "Computing Fukui functions without differentiating with respect to electron number. I. Fundamentals," *Journal of Chemical Physics*, vol. 126, no. 22, 2007. 13. P.W. Ayers, C. Morell, F. De Proft y P. Geerlings, "Understanding the Woodward-Hoffmann rules by using changes in electron density," *Chemistry - A European Journal*, vol. 13, no. 29, pp. 8240-8247, 2007. 14. P. Bultinck, S. Fias, C. Van Alsenoy, P.W. Ayers y R. Carbó-Dorca, "Critical thoughts on computing atom condensed Fukui functions," *Journal of Chemical Physics*, vol. 127, no. 3, 2007. 15. F. De Proft, P.K. Chattaraj, P.W. Ayers, M. Torrent-Sucarrat, M. Elango, V. Subramanian, S. Giri y P. Geerlings, "Initial hardness response and hardness profiles in the study of Woodward-Hoffmann rules for electrocyclizations," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 4, no. 4, pp. 595-602, 2008. 16. P.W. Ayers, S. Liu y T. Li, "Chargephilicity and chargephobicity: Two new reactivity indicators for external potential changes from density functional reactivity theory," *Chemical Physics Letters*, vol. 480, no. 4-6, pp. 318-321, 2009. 17. S. Liu, T. Li y P.W. Ayers, "Potentialphilicity and potentialphobicity: Reactivity indicators for external potential changes from density functional reactivity theory," *Journal of Chemical Physics*, vol. 131, no. 11, 2009. 18. S. Saha, R.K. Roy y P.W. Ayers, "Are the Hirshfeld and Mulliken population analysis schemes consistent with chemical intuition?," *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 109, no. 9, pp. 1790-1806, 2009. 19. J.S.M. Anderson, Y. Liu, J.W. Thomson y P.W. Ayers, "Predicting the quality of leaving groups in organic chemistry: Tests against experimental data," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 943, no. 1-3, pp. 168-177, 2010. 20. P. Bultinck, D. Clarisse, P.W. Ayers y R. Carbó-Dorca, "The Fukui matrix: A simple approach to the analysis of the Fukui function and its positive character," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, no. 13, pp. 6110-6115, 2011. 21. C. Morell, P.W. Ayers, A. Grand y H. Chermette, "Application of the electron density force to chemical reactivity," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, no. 20, pp. 9601-9608, 2011. 22. F.H. Zadeh y P.W. Ayers, "Molecular alignment as a penalized permutation Procrustes problem," *Journal of Mathematical Chemistry*, pp. 1-10, 2012.

Mulliken) fue identificada como el negativo del potencial químico electrónico, μ (o PQE) (el multiplicador de Lagrange en la ecuación de Euler-Lagrange 4.3):

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\chi \quad (4.4)$$

donde E es la energía electrónica total, N es el número de electrones y $v(r)$ es el potencial electrostático externo que un electrón localizado en r siente debido a los núcleos. El PQE mide la tendencia de los electrones a escapar desde un sistema, de tal forma que ellos fluyen desde las regiones con mayor PQE hacia las regiones con menor PQE hasta que μ deviene uniforme.

⁷⁹ 1. A. Borgoo, M. Torrent-Sucarrat, F. De Proft y P. Geerlings, "Quantum similarity study of atoms: A bridge between hardness and similarity indices," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 126, no. 23, pp. 234104-9, 2007. 2. P. Chattaraj, D. Roy, P. Geerlings y M. Torrent-Sucarrat, "Local hardness: a critical account," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 118, no. 5-6, pp. 923-930, 2007. 3. A. Borgoo, D. J. Tozer, P. Geerlings y F. De Proft, "Influence of confinement on atomic and molecular reactivity indicators in DFT," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, no. 10, pp. 1406-1410, 2008. 4. P. Geerlings y F. De Proft, "Conceptual DFT: the chemical relevance of higher response functions," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, no. 21, pp. 3028-3042, 2008. 5. T. Gal, P. Geerlings, F. De Proft y M. Torrent-Sucarrat, "A new approach to local hardness," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, no. 33, pp. 15003-15015, 2011.

⁸⁰ 1. J.L. Gázquez y J. Keller, "Electron gas exchange for atoms," *Physical Review A*, vol. 16, no. 4, pp. 1358-1362, 1977. 2. M. Galván, A. Vela y J.L. Gázquez, "Chemical reactivity in spin-polarized density functional theory," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 92, no. 22, pp. 6470-6474, 1988.

3. A. Vela y J.L. Gázquez, "Extended Hückel parameters from density functional theory," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 92, no. 20, pp. 5688-5693, 1988. 4. J.L. Gázquez, A. Martínez y F. Méndez, "Relationship between energy and hardness differences," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 97, no. 16, pp. 4059-4063, 1993. 5. J.L. Gázquez y F. Méndez, "The hard and soft acids and bases principle: An atoms in molecules viewpoint," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 98, no. 17, pp. 4591-4593, 1994. 6. F. Méndez y J.L. Gázquez, "The Fukui function of an atom in a molecule: A criterion to characterize the reactive sites of chemical species," *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Chemical Sciences*, vol. 106, no. 2, pp. 183-193, 1994. 7. J.L. Gázquez, "Hard and soft acids and bases principle," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 101, no. 26, pp. 4657-4659, 1997. 8. J.L. Gázquez, "Bond energies and hardness differences," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 101, no. 49, pp. 9464-9469, 1997. 9. J.L. Gázquez, "Activation energies and softness additivity," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 101, no. 48, pp. X-4696, 1997. 10. J.L. Gázquez, "The hard and soft acids and bases principle," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 101, no. 26, pp. X-4696, 1997. 11. J.L. Gázquez, "A hardness and softness theory of bond energies and chemical reactivity," vol. 5, pp. 135-152, 1998. 12. J.L. Gázquez, A. Cedillo, B. Gómez y A. Vela, "Molecular fragments in density functional theory," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 110, no. 13, pp. 4535-4537, 2006. 13. J.L. Gázquez, A. Cedillo y A. Vela, "Electrodonating and electroaccepting powers," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, no. 10, pp. 1966-1970, 2007. 14. J.L. Gázquez, "Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity," *Journal of the Mexican Chemical Society*, vol. 52, no. 1, pp. 3-10, 2008.

⁸¹ 1. W. Langenaeker, M. De Decker, P. Geerlings y P. Raeymaekers, "Quantum-chemical study of the Fukui function as a reactivity index: probing the acidity of bridging hydroxyls in zeolite-type model systems," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 207, no. 1-2, pp. 115-130, 1990. 2. W. Langenaeker, K. Demel y P. Geerlings, "Quantum-chemical study of the Fukui function as a reactivity index. Part 2. Electrophilic substitution on mono-substituted benzenes," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 234, no. C, pp. 329-342, 1991. 3. W. Langenaeker, K. Demel y P. Geerlings, "Quantum-chemical study of the Fukui function as a reactivity index. Part 3. Nucleophilic addition to α,β -unsaturated compounds," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 259, no. C, pp. 317-330, 1992. 4. F. De Proft, W. Langenaeker y P. Geerlings, "Ab initio determination of substituent constants in a density functional theory formalism: Calculation of intrinsic group electronegativity, hardness, and softness," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 97, no. 9, pp. 1826-1831, 1993. 5. A. Baeten, F. De Proft, W. Langenaeker y P. Geerlings, "On the use of density functional theory based descriptors for the interpretation of the influence of alkyl substitution on the basicity of amines," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 306, no. 2-3, pp. 203-211, 1994. 6. W. Langenaeker, F. De Proft y P. Geerlings, "Limited configuration interaction calculations of one-electron properties: the use of a window," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 313, no. 3, pp. 283-290, 1994. 7. K. Choho, W. Langenaeker, G. Van De Woude y P. Geerlings, "Reactivity of fullerenes. Quantum-chemical descriptors versus curvature," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 338, no. 1-3, pp. 293-301, 1995. 8. W. Langenaeker, F. De Proft y P. Geerlings, "Development of local hardness related reactivity indices: Their application in a study of the SE at monosubstituted benzenes within the HSAB context," *Journal of Physical Chemistry*, vol. 99, no. 17, pp. 6424-6431, 1995. 9. K. Choho, W. Langenaeker, G. Van De Woude y P. Geerlings, "Local softness and hardness as reactivity indices in the fullerenes C24-C76," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 362, no. 3, pp. 305-315, 1996. 10. P. Geerlings, F. De Proft y J.M.L. Martin, "Density-functional theory concepts and techniques for studying molecular charge distributions and related properties," vol. 4, pp. 773-809, 1996. 11. P. Geerlings, W. Langenaeker, F. De Proft y A. Baeten, "Molecular electrostatic potentials vs. DFT descriptors of reactivity," vol. 3, pp. 587-617, 1996. 12. W. Langenaeker, F. De Proft y P. Geerlings, "Electron correlation effects on Fukui functions," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 362, no. 2, pp. 175-179, 1996. 13. G. Boon, F. De Proft, W. Langenaeker y P. Geerlings, "The use of density functional theory-based reactivity descriptors in molecular similarity calculations," *Chemical Physics Letters*, vol. 295, no. 1-2, pp. 122-128, 1998. 14. P. Geerlings, F. De Proft y W. Langenaeker, "Density Functional Theory: A Source of Chemical Concepts and a Cost - Effective Methodology for Their Calculation," vol. 33, pp. 303-328, 1998. 15. W. Langenaeker y S. Liu, "The response of atomic electron densities to point perturbations in the external potential," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 535, pp. 279-286, 2001. 16. F. De Proft, C. Van Alsenoy, A. Peeters, W. Langenaeker y P. Geerlings, "Atomic charges, dipole moments, and Fukui functions using the Hirshfeld partitioning of the electron density," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 23, no. 12, pp. 1198-1209, 2002. 17. P. Geerlings y F. De Proft, "Chemical reactivity as described by quantum chemical methods," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 3, no. 4, pp. 276-309, 2002. 18. P. Geerlings, F. De Proft y W. Langenaeker, "Conceptual density functional theory," *Chemical Reviews*, vol. 103, no. 5, pp. 1793-1873, 2003. 19. S. Liu y W. Langenaeker, "Hund's multiplicity rule: A unified interpretation," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 110, no. 5, pp. 338-344, 2003.

De la misma manera, la definición de dureza (química), η , es la siguiente:

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (4.5)$$

La dureza determina la resistencia de las especies a perder electrones. Ambas, μ y η , son propiedades globales del estado fundamental en el sentido de que ellas caracterizan el sistema como un todo. O sea, no son ni propiedades atómicas ni propiedades orbitales.

Otra expresión interesante es la función de Fukui, definida como:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right)_N \quad (4.6)$$

Ahora necesitamos hallar expresiones para μ and η que nos permitan obtener valores numéricos para ellas. El método de la diferencia finita nos permite obtener las siguientes definiciones operacionales aproximadas para μ y η :

$$-\mu = (IP + EA)/2 = \chi \quad (4.7)$$

$$\eta = (IP - EA)/2 \quad (4.8)$$

donde IP es el potencial de ionización y EA es la afinidad electrónica del sistema. Dentro de la validez del teorema de Koopmans⁸², las energías de los orbitales moleculares frontera están dadas por:

$$IP = -\epsilon_{\text{HOMO}} \quad (4.9)$$

$$EA = -\epsilon_{\text{LUMO}} \quad (4.10)$$

donde HOMO es el OM más alto ocupado y LUMO el OM más bajo vacío. Por lo tanto podemos obtener las siguientes expresiones para el PQE y la dureza química.

$$\mu \cong (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})/2 \quad (4.11)$$

$$\eta \cong (\epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{LUMO}}) \quad (4.12)$$

La dureza es una cantidad exacta para la cual la “distancia” HOMO-LUMO (o la distancia entre las bandas de valencia y de conducción en los sólidos) es una aproximación. Estas aproximaciones son muy importantes conceptualmente y muy útiles para entender muchos aspectos de la reactividad química.

En lo que sigue nos referiremos solamente a los índices de reactividad derivados a partir de las ecuaciones 4.11 y 4.12. Dentro del este esquema podemos definir al menos tres nuevos índices de reactividad. La blandura global, S , es definida como el inverso de la dureza:

⁸² T. Koopmans, "Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms," Physica, vol. 1, 1-6, pp. 104-113, 1934.

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (4.13)$$

Notemos que la blandura global puede ser identificada con la capacidad de carga, κ , definida como la habilidad de retener carga electrónica una vez que esta ha sido adquirida⁸³.

El índice electrofílico, ω , puede ser calculado combinando la dureza con el PQE⁸⁴:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4.14)$$

Este índice da cuenta de la electrofilicidad química inherente.

La cantidad máxima de carga electrónica que un electrófilo puede aceptar, Q^{\max} , es definida como⁸⁵:

$$Q^{\max} = \frac{-\mu}{\eta} \quad (4.15)$$

⁸³ 1. J.E. Huheey y J.C. Watts, "Halogen electronegativity and isomer shifts of tin compounds. Another example of the importance of charge capacity," *Inorganic Chemistry*, vol. 10, no. 7, pp. 1553-1554, 1971. 2. P. Politzer, "A relationship between the charge capacity and the hardness of neutral atoms and groups," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 86, no. 2, pp. 1072-1073, 1986. 3. P. Politzer, J.E. Huheey, J.S. Murray y M. Grodzicki, "Electronegativity and the concept of charge capacity," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 259, no. C, pp. 99-120, 1992. 4. G. van Hooydonk, "On Pauling electronegativity, hardness, charge capacity and the Thomas-Fermi atom model," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 208, no. 1-2, pp. 143-145, 1992. 5. R.G. Parr, L. V. Szentpály y S. Liu, "Electrophilicity index," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, no. 9, pp. 1922-1924, 1999. 6. M. Dutta, "Electronegativity of molecules through charge capacity," *Asian Journal of Chemistry*, vol. 12, no. 4, pp. 1091-1095, 2000. 7. A. Holt, G. Karlström y R. Lindh, "The charge capacity of the chemical bond," *Chemical Physics Letters*, vol. 436, no. 1-3, pp. 297-301, 2007.

⁸⁴ 1. R.G. Parr, L. V. Szentpály y S. Liu, "Electrophilicity index," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, no. 9, pp. 1922-1924, 1999. 2. L. Von Szentpály, "Modeling the Charge Dependence of Total Energy and Its Relevance to Electrophilicity," *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 76, no. 2, pp. 222-234, 2000. 3. T. Lemek y H. Mayr, "Electrophilicity parameters for benzylidenemalononitriles," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 68, no. 18, pp. 6880-6886, 2003. 4. Y. Nakamura, T. Kumagai, C. Yoshida, Y. Naito, M. Miyamoto, H. Ohgashi, T. Osawa y K. Uchida, "Pivotal role of electrophilicity in glutathione S-transferase induction by tert-butylhydroquinone," *Biochemistry*, vol. 42, no. 14, pp. 4300-4309, 2003. 5. R. Parthasarathi, V. Subramanian, D.R. Roy y P.K. Chattaraj, "Electrophilicity index as a possible descriptor of biological activity," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 21, pp. 5533-5543, 2004. 6. R.K. Roy, "On the reliability of global and local electrophilicity descriptors," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 108, no. 22, pp. 4934-4939, 2004. 7. M. Elango, R. Parthasarathi, G.K. Narayanan, A. M. Sabeelullah, U. Sarkar, N.S. Venkatasubramanian, V. Subramanian y P. K. Chattaraj, "Relationship between electrophilicity index, Hammett constant and nucleus-independent chemical shift," *Journal of Chemical Sciences*, vol. 117, no. 1, pp. 61-65, 2005. 8. R. Parthasarathi, M. Elango, V. Subramanian y P.K. Chattaraj, "Variation of electrophilicity during molecular vibrations and internal rotations," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 113, no. 5, pp. 257-266, 2005. 9. R.K. Roy, V. Usha, J. Paulovič y K. Hirao, "Are the local electrophilicity descriptors reliable indicators of global electrophilicity trends?," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 20, pp. 4601-4606, 2005. 10. P.K. Chattaraj, U. Sarkar y D.R. Roy, "Electrophilicity index," *Chemical Reviews*, vol. 106, no. 6, pp. 2065-2091, 2006. 11. C. Denekamp y Y. Sandler, "Electrophilicity-nucleophilicity scale also in the gas phase," *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 45, no. 13, pp. 2093-2096, 2006. 12. S. Noorizadeh y H. Maihami, "A theoretical study on the regioselectivity of Diels-Alder reactions using electrophilicity index," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 763, no. 1-3, pp. 133-144, 2006. 13. J. Padmanabhan, R. Parthasarathi, V. Subramanian y P.K. Chattaraj, "Group philicity and electrophilicity as possible descriptors for modeling ecotoxicity applied to chlorophenols," *Chemical Research in Toxicology*, vol. 19, no. 3, pp. 356-364, 2006. 14. P.K. Chattaraj y S. Giri, "A minimum electrophilicity perspective of the HSAB principle," *Indian Journal of Physics*, vol. 81, no. 9, pp. 871-879, 2007. 15. S. Noorizadeh, "Is there a minimum electrophilicity principle in chemical reactions?," *Chinese Journal of Chemistry*, vol. 25, no. 10, pp. 1439-1444, 2007. 16. S. Noorizadeh y E. Shakerzadeh, "Minimum electrophilicity principle in Lewis acid-base complexes of boron trihalides," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 868, no. 1-3, pp. 22-26, 2008. 17. S. Noorizadeh y E. Shakerzadeh, "A new scale of electronegativity based on electrophilicity index," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 15, pp. 3486-3491, 2008. 18. P.K. Chattaraj, A. Chakraborty y S. Giri, "Net electrophilicity," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 113, no. 37, pp. 10068-10074, 2009. 19. P.K. Chattaraj y S. Giri, "Electrophilicity index within a conceptual DFT framework," *Annual Reports on the Progress of Chemistry - Section C*, vol. 105, pp. 13-39, 2009. 20. P. K. Chattaraj, S. Giri y S. Duley, "Update 2 of: Electrophilicity index," *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 2, pp. PR43-PR75, 2011.

⁸⁵ R.G. Parr, L. V. Szentpály y S. Liu, "Electrophilicity index," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, no. 9, pp. 1922-1924, 1999.

Nótese que Q^{\max} no tiene unidades, lo cual es muy curioso.

CAPÍTULO 5. LA CONSTANTE DE EQUILIBRIO DROGA-RECEPTOR.

El tratamiento matemático que presentaremos a continuación corresponde al caso de una familia de moléculas (drogas, inhibidores de enzimas, etc., designadas por D_i) de las cuales se conoce el valor de su constante de equilibrio con una macromolécula común (receptores, enzimas y similares, designadas aquí por R).

Entonces, consideremos el estado de equilibrio termodinámico y una estequiometría 1:1 en la formación del complejo droga-receptor:



donde D_i es la droga, R es el receptor, y D_iR es el complejo droga-receptor. De acuerdo a la termodinámica estadística K_i puede ser expresada como:

$$K_i = \frac{Q_{D_iR}}{Q_{D_i}Q_R} \exp(-\Delta\epsilon_0^i / kT) \quad (5.2)$$

donde $\Delta\epsilon_0^i$ es la diferencia entre la energía del estado fundamental del complejo D_iR y las energías del estado fundamental de D_i y R:

$$\Delta\epsilon_0^i = \epsilon_{D_iR} - (\epsilon_{D_i} + \epsilon_R) \quad (5.3)$$

siendo las Q 's las funciones de partición (FP) total medidas desde el estado fundamental (en solución). T y k son, respectivamente, la temperatura y la constante de Boltzmann. Si consideramos para efectos prácticos que para la casi totalidad de las moléculas poliatómicas prácticamente todos los factores de Boltzmann de los estados electrónicos excitados son despreciables comparados con el del estado fundamental, entonces podemos considerar solamente al estado electrónico fundamental en la FP. El siguiente paso es considerar que los movimientos rotacional y vibracional son independientes y desacoplados y que, a temperatura corporal, las FP vibracionales tienen un valor cercano a uno. Finalmente, emplearemos la expresión clásica para la función de partición rotacional y supondremos que las FP rotacionales del receptor y del complejo droga-receptor son similares (esto requiere que la molécula del receptor sea mucho más grande que la molécula de droga). En forma logarítmica 5.1 se transforma en⁸⁶:

$$\log K_i = a + bM_{D_i} + c \log \left[\sigma_{D_i} / (ABC)^{1/2} \right] + d\Delta\epsilon_i \quad (5.4)$$

donde a, b, c y d son constantes, M es la masa de la droga, σ su número de simetría (el número de simetría es el número de orientaciones equivalentes que corresponden a una rotación simple. Para H_2O $\sigma=2$ y para NH_3 $\sigma=3$.), y ABC el producto de los momentos de inercia de la droga alrededor de sus tres ejes principales de rotación.

La energía de interacción, $\Delta\epsilon_i$, no puede ser determinada directamente, ya sea por el tamaño del receptor o porque no se conoce la estructura de este. Más adelante veremos como atacar este problema. Por el momento digamos que, para un sistema de N moléculas, contamos con un sistema de N ecuaciones.

⁸⁶ J.S. Gómez-Jeria, "On some problems in quantum pharmacology I. The partition functions," International Journal of Quantum Chemistry, vol. 23, no. 6, pp. 1969-1972, 1983.

Examinemos el término que contiene el producto de los momentos de inercia alrededor de los ejes principales (que corresponden a un sistema de coordenadas cartesianas cuyo origen está en el centro de masas). Lo que primero podemos apreciar es que tiene alguna relación con la rotación de la molécula de droga. Centrémonos en las cercanías del receptor al cual llega una cierta cantidad de moléculas de droga. Dichas moléculas llegan rotando y podemos suponer que cumplen con una distribución de Boltzmann de velocidades rotacionales (y traslacionales por supuesto). En la sección 2.4 hemos dicho que es en la sección II de las cercanías del receptor en donde se produce la acumulación y guía de las moléculas de droga hacia la zona I donde se produce la interacción con el receptor. La “guía” de las drogas hacia el receptor se produce cuando el potencial electrostático de ellas es reconocido por el PEM del receptor. Pero eso solamente ocurrirá cuando las velocidades traslacional y rotacional de la droga sean tales que exista el tiempo necesario para que el proceso de reconocimiento ocurra antes de que la droga pase nuevamente a la zona III. Pensemos ahora en una molécula como el benceno. Uno de sus ejes principales es perpendicular al plano molecular y los otros dos están en el plano. El origen del sistema coordenado está en el centro del plano. Pensemos ahora en el caso del benceno sustituido con un grupo ciano. Los ejes principales de rotación están aún ubicados como en el caso del benceno pero ahora el origen del sistema coordenado ya no está en el centro del anillo pues el centro de masas está algo desplazado hacia el grupo CN. Estas dos moléculas rotarán entonces de distinta manera y, teniendo además una masa distinta, su distribución de velocidades será algo diferente también. Nos interesa poder describir el efecto de las sustituciones sobre la rotación y traslación de las moléculas. Para este propósito, los términos A, B y C pueden ser separados en un componente principal (un esqueleto) y otro menor (un sustituyente). Después de un álgebra que no es muy difícil es posible mostrar que desde $\log[(ABC)^{-1/2}]$ se puede obtener la siguiente expresión para un sustituyente S⁸⁷:

$$O_s = \sum_{t \in S} m_t R_t^2 \quad (5.5)$$

donde la suma sobre t es sobre los diferentes átomos que componen el sustituyente S, m_t es la masa del átomo t del sustituyente y R_t es su distancia al átomo al cual S está unido. Esto nos permite transformar una propiedad molecular en una propiedad local. Esta aproximación se ha generalizado para el caso de moléculas con varios sustituyentes y, para poder generar valores numéricos estándar, se ha tomado como origen la distancia entre un átomo de carbono del benceno al cual unimos el sustituyente S.

¿Cuál es la interpretación física de estos parámetros O_s ? A riesgo de repetirnos recordemos que el tensor momento de inercia aparece en la expresión que define la energía cinética rotacional, interpretación que es coherente con el tratamiento clásico de la FP rotacional. Por ello se ha propuesto que el parámetro O_s da cuenta de la influencia del sustituyente sobre el porcentaje de moléculas que alcanzan la orientación correcta para interactuar con el receptor. Por esta razón se los ha llamado Parámetros Orientacionales.

La experiencia, tal como veremos más adelante, indica que este tratamiento se puede aplicar a resultados expresados como K, pA_2 e IC_{50} . Para abrir el apetito de algún lector interesado en este tema le recordamos que la aparición del efecto estérico en la parte pre-exponencial de la constante de velocidad está relacionada a la probabilidad de alcanzar una

⁸⁷ J.S. Gómez-Jeria y M. Ojeda-Vergara, "Parametrization of the orientational effects in the drug-receptor interaction," Journal of the Chilean Chemical Society, vol. 48, pp. 119-124, 2003.

orientación apropiada. El estudio para ver si existe una relación entre ese efecto estérico y nuestros parámetros orientacionales aún no se lleva a cabo.

Le hemos insistido al lector sobre la necesidad de no olvidar que, antes de la aparición de los computadores, las investigaciones sobre este tema eran largas y complicadas. En lo que sigue vamos a presentar un trabajo publicado el año 1965 el cual es probablemente el primer artículo de lo que se puede llamar Farmacología Cuántica formal y que muestra la habilidad y el ingenio de los autores para llevar a cabo esta investigación⁸⁸. Este trabajo trata de un análisis químico cuántico de la acción de anestésicos sobre membranas excitables. Los autores comienzan escribiendo la función de partición para un número n^* de moléculas que interactúan con una membrana y otro número n que corresponde al número de moléculas en la solución:

$$\frac{n}{n^*} = e^{E^*/RT} \quad (5.6)$$

donde E^* es alguna función de diferencia de energía. La cuestión, tal como se lo ha mencionado, es hallar alguna expresión para E^* . Se asume que, para moléculas no cargadas, la energía de interacción total entre una molécula en solución y otra embebida en la superficie está dada por la suma de cuatro contribuciones independientes:

$$E_T = E_K + E_D + E_L - E_R \quad (5.7)$$

donde E^K es la energía de Keesom (dipolo-dipolo), E_D es energía de Debye (dipolo-dipolo inducido), E_L es energía de London (dipolo inducido-dipolo inducido) y E_R es la energía debida a la repulsión. Para el caso de moléculas no polares o con un pequeño momento dipolar permanente E_K y E_D son pequeñas en comparación con E_L y usualmente están contrabalanceadas por E_R . Todo eso hace que solo tomemos en consideración la energía de London entre dos moléculas, la cual está dada por:

$$E_L = \frac{3}{2} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{r^6} \frac{I_1 I_2}{I_1 + I_2} \quad (5.8)$$

donde r es la distancia centro-centro, α la polarizabilidad electrónica e I el potencial de ionización (PI).

Por otro lado, y dentro de una aproximación de electrodinámica cuántica, la energía de interacción entre una molécula neutra y una pared conductora es:

$$E_L = \frac{\alpha I}{8r^3} \quad (5.9)$$

donde la polarizabilidad y el potencial de ionización se refieren a la molécula neutra. Los autores hacen una serie de consideraciones sobre la exactitud de usar el PI para moléculas poliatómicas, sobre el significado de r para grandes moléculas no esféricas y especifican que el uso de la Ec. 5.9 en este contexto no está absolutamente validado.

Todo esto dicho, E^* puede ser expresada como:

$$E^* = E_1^* - E_2^* \quad (5.10)$$

⁸⁸ D. Agin, L. Hersh, and D. Holtzman, "The action of anesthetics on excitable membranes: a quantum-chemical analysis," Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 53, no. 5, pp. 952-958, 1965.

Empleando 5.8 y 5.9 la ecuación 5.6 se transforma en:

$$\ln n = \ln n^* - \frac{1}{2RT} \alpha I \left\{ \frac{1}{4r_1^3} - \frac{3\alpha_\omega I_\omega}{r_2^6 (I + I_\omega)} \right\} \quad (5.11)$$

donde el subíndice ω se refiere al agua. Ahora se va a suponer que, dado que la variación del PI es pequeña, el término entre {...} permanecerá relativamente constante si r_1 y r_2 son constantes. Se define ahora la concentración de bloqueo mínima, MBC, como la concentración mínima en la solución externa necesaria para bloquear completamente la excitabilidad. La Ec. 5.11 se transforma en:

$$\ln (\text{MBC}) = \ln C_s - K\alpha I \quad (5.12)$$

donde K contiene los términos entre {...} y $2RT$, y C_s es la concentración mínima de bloqueo en la superficie (membrana).

Habiendo empleado una serie de aproximaciones, y suponiéndolas apropiadas para este problema se hace ahora la suposición de la concentración C_s es la misma para todas las moléculas. Esto implica necesariamente que debe existir una relación lineal entre $\ln (\text{MBC})$ y αI . La obtención de valores numéricos para α e I es también ingeniosa. Dejamos al lector la tarea de leer esta magnífica muestra de razonamiento. A pesar del gran número de aproximaciones, Agin y col fueron capaces de demostrar que la relación 5.12 es válida para un gran número de moléculas (39) de muy distinta composición química. La Fig. 5.1 presenta los resultados de Agin y col.

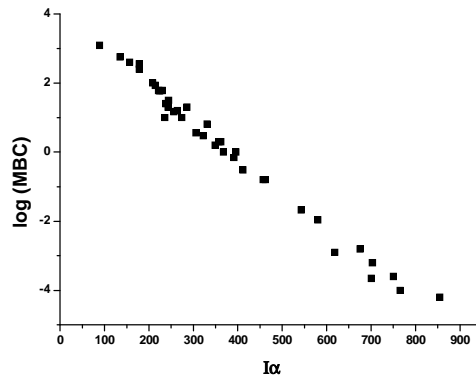


Figura 5.1 Gráfico de $I\alpha$ vs. $\log (\text{MBC})$ según Ec. 5.12.

El trabajo recién presentado es lo que se espera de un farmacólogo cuántico serio: primero se establecen las hipótesis de trabajo y después se obtienen los números que las verificarán o no.

CAPÍTULO 6. ÍNDICES DE REACTIVIDAD. I.

6.1. Vamos a exponer el proceso de creación de las únicas⁸⁹ ecuaciones teóricas conocidas derivadas de un modelo para la descripción de algunas características de las moléculas con actividad biológica. Lo que se ofrece al lector de aquí en adelante es la historia, con errores y aciertos, de este modelo. Queremos mostrar como muchos científicos, algunos de los cuales jamás se conocieron, fueron contribuyendo en la medida de sus posibilidades y de los conocimientos y técnicas de su época a la creación y desarrollo de las materias tratadas aquí. Esta es la única forma de *darle vida* a ecuaciones que mucha gente aprende y emplea *como dadas* en muchas publicaciones sin siquiera darle un vistazo a la bibliografía o pensar algunos momentos sobre como podrían haber nacido. Al menos en este preciso campo a este autor le queda claro que los procesos de auténtica creación e investigación científica no son lineales, ni en el tiempo, ni en el espacio ni en la mente. Esta sección tratará sobre una forma aproximada de calcular ΔE , que es la que empleamos usualmente para obtener relaciones entre la constante de equilibrio droga-receptor y la estructura electrónico-molecular de las drogas.

6.2. Índices de reactividad en el esquema de Hartree-Fock-Roothaan. Índices de Fukui y superdeslocalizabilidades.

Al "final del día" (o sea al final de un cálculo mecánico-cuántico) estamos en posesión de una gran cantidad de información sobre una molécula dada. Aquí nos interesan dos tipos de datos: una matriz 2D que contiene los coeficientes LCAO y otra 1D que contiene los valores propios (las energías de los OM). En general, al emplear las matrices de coeficientes LCAO y la matriz de recubrimiento podemos asignar poblaciones electrónicas (o sea, un número entero o fraccionario de electrones) a cada orbital atómico de la base empleada y a cada OM. Una de las técnicas más usadas es llamada el Análisis de Población de Mulliken (APM)⁹⁰. Los resultados de este análisis son fuertemente dependientes de la base empleada y algunas veces ocurre que algunas poblaciones electrónicas de OM pueden ser mayores que 2.0 o negativas. Hemos propuesto un método empírico para corregir este mal comportamiento⁹¹. Hay varias otras maneras de llevar a cabo un análisis de población pero aquí emplearemos el APM⁹².

⁸⁹ Hasta lo que sé, son las únicas hasta la fecha de este texto.

⁹⁰ 1. R.S. Mulliken, "Electronic Population Analysis on LCAO [Single Bond] MO Molecular Wave Functions. I," The Journal of Chemical Physics, vol. 23, no. 10, pp. 1833-1840, 1955. 2. R.S. Mulliken, "Electronic Population Analysis on LCAO [Single Bond] MO Molecular Wave Functions. II. Overlap Populations, Bond Orders, and Covalent Bond Energies," The Journal of Chemical Physics, vol. 23, no. 10, pp. 1841-1846, 1955. 3. R.S. Mulliken, "Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. III. Effects of Hybridization on Overlap and Gross AO Populations," The Journal of Chemical Physics, vol. 23, no. 12, pp. 2338-2342, 1955. 4. R.S. Mulliken, "Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. IV. Bonding and Antibonding in LCAO and Valence-Bond Theories," The Journal of Chemical Physics, vol. 23, no. 12, pp. 2343-2346, 1955. 5. R.S. Mulliken, "Criteria for the Construction of Good Self-Consistent-Field Molecular Orbital Wave Functions, and the Significance of LCAO-MO Population Analysis," The Journal of Chemical Physics, vol. 36, no. 12, pp. 3428-3439, 1962.

⁹¹ J.S. Gómez-Jeria, "An empirical way to correct some drawbacks of Mulliken Population Analysis," Journal of the Chilean Chemical Society, vol. 54, no. 4, pp. 482-485, 2009.

⁹² 1. E.W. Stout y P. Politzer, "An investigation of definitions of the charge on an atom in a molecule," Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), vol. 12, no. 5, pp. 379-386, 1968. 2. P.-O. Löwdin, "On the Nonorthogonality Problem," in Advances in Quantum Chemistry, L. Per-Olov Ed., vol. Volume 5, pp. 185-199, Academic Press, 1970. 3. J.E. Grabenstetter y M.A. Whitehead, "Comment on a paper by Stout and Politzer," Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), vol. 26, no. 4, pp. 390-390, 1972. 4. K. Jug, "A new definition of atomic charges in molecules," Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), vol. 31, no. 1, pp. 63-73, 1973. 5. K.R. Roby, "On the mathematical formulation and interpretation of LCAO MO theory," Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), vol. 33, no. 2, pp. 105-113, 1974. 6. R. Heinzmann y R. Ahlrichs, "Population analysis based on occupation numbers of modified atomic orbitals (MAOs)," Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), vol. 42, no. 1, pp. 33-45, 1976. 7. J. Baker, "Classical chemical concepts from ab initio SCF calculations," Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta), vol. 68, no. 3, pp. 221-229, 1985. 8. D.B. Cook, Handbook of computational quantum chemistry, Oxford University Press, Oxford; New York, 1998. 9. T.M. Klapötke, A. Schulz y R.D. Harcourt, Quantum

Hay dos índices de reactividad atómicos (o sea, localizados sobre los átomos) que nacen directamente de un análisis de población: la población electrónica total en un átomo (y su carga neta) y la población electrónica en cada átomo en cada uno de los orbitales moleculares. El primero está constituido por las poblaciones electrónicas de cada átomo en cada OM. Todas ellas conforman el conjunto completo de índices de Fukui, $F_{\text{átomo}}(\text{OM})$. Para el caso de un sistema a capa cerrada el índice de Fukui para el átomo k y el OM i es definido como:

$$F_k(i) = 2.0 \sum_r^{\text{OA}} c_{i r_k}^2 + 2.0 \sum_r^{\text{OA}} \sum_{l'k}^{\text{OA}} c_{i r_k} c_{i s_l} S_{r_k s_l} \quad (6.1)$$

Aparte del error proveniente de dividir las poblaciones de solapamiento entre átomos de distinta electronegatividad, los índices de Fukui para los orbitales frontera (HOMO, el OM más alto ocupado y LUMO, el OM más bajo vacío) son muy adecuados para comparar la reactividad de sitios atómicos dentro de un sistema molecular. Nótese que, dentro de este esquema, los valores numéricos de los índices de Fukui solo pueden ser positivos o cero. Su primera aparición en la literatura data de 1952 bajo el nombre de densidades electrónicas frontera y fueron una parte muy importante en las investigaciones sobre reactividad química de Kenichi Fukui y col.⁹³.

Veamos algunos resultados para la molécula de agua (sistema de 10 electrones) como un ejemplo. La Tabla 6.1 muestra la población electrónica de los átomos en los OM de la molécula de agua (resultados B3LYP/6-31G*)⁹⁴.

Tabla 6.1
Agua. Poblaciones OA/OM originales (resultados B3LYP/6-31G*)⁹⁵.

	OM 1	OM 2	OM 3	OM 4	OM 5 (HOMO)
1 O	<u>2.0002</u>	1.7065	1.2966	1.7710	2.0000
2 H	<u>-0.0001</u>	0.1467	0.3517	0.1145	0.0000
3 H	<u>-0.0001</u>	0.1467	0.3517	0.1145	0.0000

chemical methods in main-group chemistry, Wiley, Chichester England; New York, 1998. 10. A. Hinchliffe, Modelling molecular structures, John Wiley, Chichester; New York, 2000. 11. S.I. Gorelsky y A.B.P. Lever, "Electronic structure and spectra of ruthenium diimine complexes by density functional theory and INDO/S. Comparison of the two methods," Journal of Organometallic Chemistry, vol. 635, no. 1-2, pp. 187-196, 2001. 12. D. C. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems, Wiley, New York, 2001. 13. S.I. Gorelsky y A.B.P. Lever, "Erratum to "Electronic structure and spectra of ruthenium diimine complexes by density functional theory and INDO/S. Comparison of the two methods" [J. Organomet. Chem. 635 (2001) 187-196]," Journal of Organometallic Chemistry, vol. 659, no. 1-2, pp. 202, 2002. 14. R. Carbó-Dorca y P. Bultinck, "Quantum Mechanical Basis for Mulliken Population Analysis," Journal of Mathematical Chemistry, vol. 36, no. 3, pp. 231-239, 2004. 15. C. Fonseca Guerra, J.-W. Handgraaf, E.J. Baerends y F.M. Bickelhaupt, "Voronoi deformation density (VDD) charges: Assessment of the Mulliken, Bader, Hirshfeld, Weinhold, and VDD methods for charge analysis," Journal of Computational Chemistry, vol. 25, no. 2, pp. 189-210, 2004. 16. R.F. W. Bader, "The Quantum Mechanical Basis of Conceptual Chemistry," Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly, vol. 136, no. 6, pp. 819-854, 2005.

⁹³ 1. K. Fukui, T. Yonezawa y H. Shingu, "A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons," The Journal of Chemical Physics, vol. 20, no. 4, pp. 722-725, 1952. 2. K. Fukui, T. Yonezawa y C. Nagata, "A Free-Electron Model for Discussing Reactivity in Unsaturated Hydrocarbons," The Journal of Chemical Physics, vol. 21, no. 1, pp. 174-176, 1953. 3. K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata y H. Shingu, "Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic, and Other Conjugated Molecules," The Journal of Chemical Physics, vol. 22, no. 8, pp. 1433-1442, 1954. 4. K. Fukui, T. Yonezawa y C. Nagata, "Interrelations of Quantum-Mechanical Quantities Concerning Chemical Reactivity of Conjugated Molecules," The Journal of Chemical Physics, vol. 26, no. 4, pp. 831-841, 1957. 5. K. Fukui, T. Yonezawa y C. Nagata, "MO-Theoretical Approach to the Mechanism of Charge Transfer in the Process of Aromatic Substitutions," The Journal of Chemical Physics, vol. 27, no. 6, pp. 1247-1259, 1957. 6. K. Fukui, C. Nagata, T. Yonezawa, H. Kato y K. Morokuma, "Novel Perturbation Theory in Simple LCAO Treatment of Conjugated Molecules---Method of Perturbed Secular Determinant," The Journal of Chemical Physics, vol. 31, no. 2, pp. 287-293, 1959. 7. K. Fukui y H. Fujimoto, Frontier orbitals and reaction paths: selected papers of Kenichi Fukui, World Scientific, Singapore; River Edge, N.J., 1997.

⁹⁴ J.S. Gómez-Jeria, Tesis de Doctorado. UNAB, 2008.

⁹⁵ B3LYP/6-31G* significa que se utiliza el funcional de intercambio de Becke (1988) y el funcional de correlación de Lee-Parr-Yang, y en donde los orbitales de Kohn-Sham se expanden con un conjunto base 6-31G*.

	OM 6 (LUMO)	OM 7	OM 8	OM 9	OM 10
1 O	<u>-0.1961</u>	0.2091	0.5297	0.8105	2.0000
2 H	<u>1.0980</u>	0.8955	0.7351	0.5948	0.0000
3 H	<u>1.0980</u>	0.8955	0.7352	0.5948	0.0000
	OM 11	OM 12	OM 13	OM 14	OM 15
1 O	1.6814	<u>2.2080</u>	<u>2.4658</u>	<u>2.0007</u>	2.0000
2 H	0.1593	<u>-0.1040</u>	<u>-0.2329</u>	<u>-0.0003</u>	0.0000
3 H	0.1593	<u>-0.1040</u>	<u>-0.2329</u>	<u>-0.0003</u>	0.0000
	OM 16	OM 17	OM 18	OM 19	
1 O	2.0000	1.8030	1.7566	1.9571	
2 H	0.0000	0.0985	0.1217	0.0214	
3 H	0.0000	0.0985	0.1217	0.0214	

Las poblaciones subrayadas corresponden a aquellas que son mayores a 2.0 o negativas. Esto es especialmente grave en el LUMO (OM 6) ya que esos valores podrían conducir a interpretaciones erróneas. La Tabla 6.2 muestra las poblaciones corregidas según nuestro método.

Tabla 6.2.
Agua. Poblaciones OA/OM corregidas resultados B3LYP/6-31G*).

	OM 1	OM 2	OM 3	OM 4	OM 5 (HOMO)
1 O	2.0000	1.7065	1.2966	1.7710	2.0000
2 H	0.0000	0.1467	0.3517	0.1145	0.0000
3 H	0.0000	0.1467	0.3517	0.1145	0.0000
	OM 6 (LUMO)	OM 7	OM 8	OM 9	OM 10
1 O	0.0000	0.2091	0.5297	0.8105	2.0000
2 H	1.0000	0.8955	0.7351	0.5948	0.0000
3 H	1.0000	0.8955	0.7352	0.5948	0.0000
	OM 11	OM 12	OM 13	OM 14	OM 15
1 O	1.6814	2.0000	2.0000	2.0000	2.0000
2 H	0.1593	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
3 H	0.1593	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	OM 16	OM 17	OM 18	OM 19	
1 O	2.0000	1.8030	1.7566	1.9571	
2 H	0.0000	0.0985	0.1217	0.0214	
3 H	0.0000	0.0985	0.1217	0.0214	

En esta Tabla se puede observar que el HOMO está localizado únicamente sobre el átomo de oxígeno y que el LUMO está localizado únicamente sobre los átomos de hidrógeno. De aquí podemos inferir que, si un agente electrófilo se aproxima a esta molécula, lo hará por el

lado del átomo de oxígeno. Observemos finalmente que todos los valores numéricos de las poblaciones son cero o positivos, tal como debe ser.

El segundo índice de reactividad está relacionado con la comparación de la reactividad de dos sitios atómicos pertenecientes a diferentes sistemas moleculares. Consideremos las moléculas A y B compuestas por un anillo (aromático o no), con distintos sustituyentes y en las cuales existe un átomo x cuya reactividad deseamos comparar (ver Fig. 6.1). Supongamos que en los dos átomos x el valor numérico de $F_x(\text{HOMO})$ es el mismo para ambos átomos (0.1 e), pero que el valor de la energía del HOMO de A (-0.20 Ha) es mayor que la energía del HOMO de B (-0.37 Ha). La intuición química nos dice que el átomo x de A puede entregar electrones frontera más fácilmente que el átomo x de B.

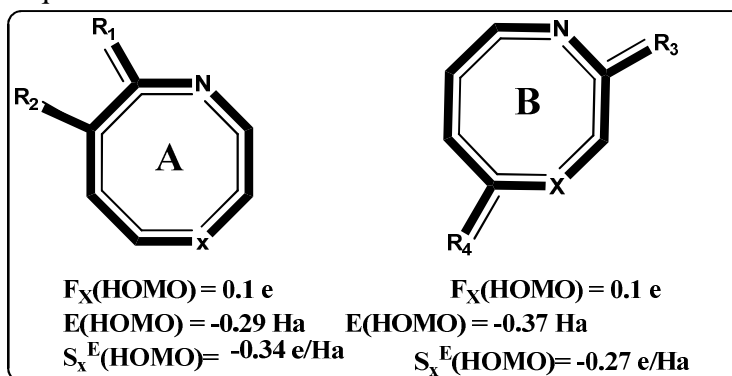


Figura 6.1. Índice de Fukui y superdeslocalizabilidad.

Un buen índice para describir esa realidad es uno obtenido dividiendo el índice de Fukui por el energía del OM correspondiente. Este índice es llamado superdeslocalizabilidad⁹⁶. Definimos la superdeslocalizabilidad electrofílica orbital (SDE) del átomo x y el OM ocupado i como:

$$S_x^E(i) = \frac{F_x(i)}{E_i} \quad (6.2)$$

Podemos obtener la superdeslocalizabilidad electrofílica total (SDET) del átomo i sumando sobre todos los OM ocupados:

$$S_x^E = \sum_{i=1}^{\text{HOMO}} \frac{F_x(i)}{E_i} \quad (6.3)$$

Dada la estructura de la ecuación 6.3 está claro que los últimos términos de la suma tienen valores numéricos más altos, lo cual es perfectamente consistente con el hecho de que el HOMO y los OM ocupados que lo siguen son los más importantes en la reactividad química

⁹⁶ 1. K. Fukui, T. Yonezawa, y H. Shingu, "A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons," The Journal of Chemical Physics, vol. 20, no. 4, pp. 722-725, 1952. 2. K. Fukui, T. Yonezawa, y C. Nagata, "Interrelations of Quantum-Mechanical Quantities Concerning Chemical Reactivity of Conjugated Molecules," The Journal of Chemical Physics, vol. 26, no. 4, pp. 831-841, 1957. 3. K. Fukui, y H. Fujimoto, Frontier orbitals and reaction paths: selected papers of Kenichi Fukui, World Scientific, Singapore; River Edge, N.J., 1997. 4. S. Kato, "Perspective on "A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons"," Theoretical Chemistry Accounts, vol. 103, no. 3-4, pp. 219-220, 2000. 5. K. Fukui, T. Yonezawa, y C. Nagata, "Reply to the Comments on the "Frontier Electron Theory"," The Journal of Chemical Physics, vol. 31, no. 2, pp. 550-551, 1959. 6. H.H. Greenwood, "Comment on "Reply to the Comments on the "Frontier Electron Theory" by Fukui, Yonezawa, and Nagata"," The Journal of Chemical Physics, vol. 31, no. 2, pp. 552-553, 1959. 7. B. Pullman, "Remarks on "Reply to the Comments on "Frontier Electron Theory" by Fukui, Yonezawa, and Nagata"," The Journal of Chemical Physics, vol. 31, no. 2, pp. 551-552, 1959. 8. S.S. Sung, O. Chalvet, y R. Daudel, "Comments on a Letter by Fukui," The Journal of Chemical Physics, vol. 31, no. 2, pp. 553-553, 1959.

(esto es así simplemente porque el índice de Fukui tiene valores que yacen en el intervalo $[0, 2]$ mientras que las energías de los OM ocupados se hacen cada vez más grandes a medida que nos alejamos del HOMO). Es en el año 1952 cuando aparece un artículo de Kenichi Fukui, Tejiro Yonezawa y Haruo Shingu sobre la aplicación de la Teoría de Orbitales Moleculares al estudio de la reactividad de hidrocarburos aromáticos alternantes⁹⁷. En este artículo se analiza el orbital molecular más alto ocupado de carácter π , el cual por primera vez recibe el nombre de *orbital frontera*. El año 1954 Fukui y col. Introducen la Teoría del Electrón Frontera (Frontier Electron Theory) como teoría de la reactividad química de moléculas conjugadas⁹⁸ y enuncian los postulados fundamentales para predecir la reactividad de un sistema electrónico π frente a radicales y agentes electrófilos y nucleófilos. Es en ese artículo que se menciona que, cuando el HOMO y el OM ocupado que yace debajo de él están energéticamente cercanos, es necesario incluirlos a los dos dentro de un índice de reactividad⁹⁹.

Los valores de las SDE y SDET son siempre negativos. La interpretación física de la SDET es que, cuando se comparan dos sitios para ver cual es su respuesta al interaccionar con un electrófilo, el átomo que posea la mayor SDET será el más propenso a dicha interacción. La misma interpretación vale para la SDE frontera. Hay que hacer notar que en el caso de muchas moléculas poliatómicas el HOMO no está localizado sobre todo el sistema. Por ello, para efectos de comparación, cuando en un átomo la población electrónica en el HOMO es cero, la SDE frontera de ese átomo debe ser calculada empleando el índice de Fukui no nulo del OM más alto ocupado. Recordemos que ya en 1957 Fukui tiene claro que las superdeslocalizabilidades son *el* índice de reactividad para comparar las reactividades de moléculas distintas, mientras que los índices de Fukui solo sirven para comparar las reactividades de distintas posiciones dentro de una misma molécula¹⁰⁰.

Para el caso de los OM vacíos, definimos la superdeslocalizabilidad nucleofílica orbital (SDN) del átomo x y el OM j como:

$$S_x^N(j) = \frac{F_x(j)}{E_j} \quad (6.4)$$

La superdeslocalizabilidad nucleofílica total (SDNT) del átomo x es obtenida sumando sobre todos los términos correspondientes a los OM vacíos:

$$S_x^N = \sum_{j=LUMO}^N \frac{F_x(j)}{E_j} \quad (6.5)$$

La obtención de valores numéricos para las SDN y la SDNT ha sido siempre problemática. Consideremos el caso en que el espectro de valores propios vacíos contiene solo valores positivos. En este caso la interpretación de las Ecs. 6.4 y 6.5 es directa. Un valor alto de $S_x^N(j)$ indica una mayor capacidad del átomo x para interaccionar con nucleófilos a través del OM j. Esta interpretación también es válida para S_x^N . Desgraciadamente, los métodos HF, TFD

⁹⁷ K. Fukui, T. Yonezawa y H. Shingu: A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. J. Chem. Phys., 20, 722-725 (1952).

⁹⁸ K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata y H. Shingu, "Molecular Orbital Theory of Orientation in Aromatic, Heteroaromatic, and Other Conjugated Molecules", The Journal of Chemical Physics, vol. 22, no. 8, pp. 1433-1442, 1954.

⁹⁹ Los autores se refieren específicamente al desdoblamiento de los OM degenerados del benceno cuando es sustituido pero, como veremos más adelante, ese es solo uno de varios casos posibles.

¹⁰⁰ K. Fukui, T. Yonezawa y C. Nagata, "MO-Theoretical Approach to the Mechanism of Charge Transfer in the Process of Aromatic Substitutions", The Journal of Chemical Physics, vol. 27, no. 6, pp. 1247-1259, 1957.

y el semiempírico CNDO/2 presentan problemas. El método CNDO/2 porque los valores propios de los OM vacíos son altamente dependientes de la conformación¹⁰¹. Los cálculos Hartree-Fock y TFD entregan un espectro de valores propios de los OM vacíos compuesto por valores negativos y positivos. Esto produce ceros algebraicos alrededor de $E=0$ lo que, a su vez, produce valores numéricos erróneos para la SDNT. En estos casos es adecuado usar solamente S_x^N (LUMO).

Los índices de reactividad arriba estudiados pertenecen a una familia que se llama Índices de Reactividad Atómicos Locales (IRAL). Hay algunos otros índices que no estudiaremos aquí pero que fueron empleados en las primeras aplicaciones de la química cuántica a problemas biológicos y farmacológicos¹⁰². En 1958 Fukui aplica las SD al estudio de la actividad auxínica de derivados del ácido benzoico con muy buenos resultados¹⁰³.

6.3. Índices de reactividad en el esquema de Hartree-Fock-Roothaan. Interacción entre orbitales moleculares.

Podemos obtener una comprensión cualitativa de la gran mayoría de los fenómenos químicos (pero no de todos) empleando un modelo basado en la interacción entre orbitales moleculares. Las raíces históricas de este método pueden ser trazadas hasta las investigaciones de Coulson y Longuet-Higgins¹⁰⁴, cuyo trabajo fue continuado, incrementado y perfeccionado por varios investigadores¹⁰⁵. Vamos a concentrar aquí nuestra atención en los desarrollos centrados en el tratamiento perturbativo de las interacciones entre OMs. Recordemos que el tipo de interacción droga-receptor que estudiamos es una débil y que no involucra la formación de enlaces covalentes.

En el año 1967 Klopman y Hudson publicaron un tratamiento perturbativo general de la reactividad química que no estaba restringido a los electrones π y que incluía las interacciones iónicas¹⁰⁶. De acuerdo a ese modelo, el cambio en energía electrónica, ΔE ,

¹⁰¹ J.S. Gómez-Jeria, "Calculation of the nucleophilic superdelocalizability by the CNDO/2 method," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 71, no. 12, pp. 1423-1424, 1982.

¹⁰² 1. E.C. Kooyman, y J. W. Heringa, "Extension of the K-Region Hypothesis of Carcinogenic Chemical Compounds," *Nature*, vol. 170, no. 4329, pp. 661-662, 1952. 2. A. Lacassagne, N.P. Buu-Hoï, R. Daudel, y F. Zajdela, "The Relation between Carcinogenic Activity and the Physical and Chemical Properties of Angular Benzacridines," in *Advances in Cancer Research*, P. G. Jesse, and H. Alexander Eds., vol. 4, pp. 315-369, Academic Press, 1956. 3. O. Chalvet, R. Daudel, y C. Moser, "A Note on the Interaction of Carcinogenic Molecules with Cellular Protein," *Cancer Research*, vol. 18, no. 9, pp. 1033-1038, 1958. 4. R. Daudel, "Recent progress in chemical carcinogenesis," *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 12, no. S4, pp. 169-177, 1977. 5. R. Daudel, "The Relation Between Structure and Chemical Reactivity of Aromatic Hydrocarbons with Particular Reference to Carcinogenic Properties," in *Advances in Chemical Physics*, pp. 165-201, John Wiley & Sons, Inc., 2007.

¹⁰³ K. Fukui, C. Nagata y T. Yonezawa: Electronic structure and Auxin Activity of Benzoic Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2267-270 (1958).

¹⁰⁴ 1. C.A. Coulson, y H.C. Longuet-Higgins, "The Electronic Structure of Conjugated Systems. I. General Theory," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, vol. 191, no. 1024, pp. 39-60, 1947. 2. C. A. Coulson, y H. C. Longuet-Higgins, "The Electronic Structure of Conjugated Systems. II. Unsaturated Hydrocarbons and their Hetero-Derivatives," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, vol. 192, no. 1028, pp. 16-32, 1947. 3. C.A. Coulson, B. O'Leary, y R.B. Mallion, *Hückel theory for organic chemists*, Academic Press, London; New York, 1978.

¹⁰⁵ 1. K. Fukui, "Recognition of stereochemical paths by orbital interaction," *Accounts of Chemical Research*, vol. 4, no. 2, pp. 57-64, 1971. 2. K. Fukui, "The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture)," *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 21, no. 11, pp. 801-809, 1982. 3. R. Hoffmann, y R.B. Woodward, "Conservation of orbital symmetry," *Accounts of Chemical Research*, vol. 1, no. 1, pp. 17-22, 1968. 4. L. Salem, "Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. I. General theory," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, no. 3, pp. 543-552, 1968. 5. L. Salem, "Intermolecular orbital theory of the interaction between conjugated systems. II. Thermal and photochemical cycloadditions", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, no. 3, pp. 553-566, 1968. 6. R.B. Woodward y R. Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry," *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 8, no. 11, pp. 781-853, 1969.

¹⁰⁶ 1. R.F. Hudson y G. Klopman, "A general perturbation treatment of chemical reactivity", *Tetrahedron Letters*, vol. 8, no. 12, pp. 1103-1108, 1967. 2. G. Klopman y R.F. Hudson, "Polyelectronic perturbation treatment of chemical reactivity", *Theoretica chimica acta*, vol. 8, no. 2, pp. 165-174, 1967. 3. G. Klopman, "Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, no. 2, pp. 223-234, 1968.

asociado a la interacción de los átomos i (de la molécula A) y j (de la molécula B) está dado por:

$$\Delta E = \sum_p \left[\begin{aligned} & Q_i Q_j / R_{ij} + (1/2)(\beta_{ij}^2) \sum_m \sum_n F_{mi} F_{nj} / (E_m - E_n) - \\ & - (1/2)(\beta_{ij}^2) \sum_{m'} \sum_n F_{m'i} F_{nj} / (E_{m'} - E_n) \end{aligned} \right] \quad (6.6)$$

donde Q_i es la carga neta del átomo i, F_{mi} es el índice de Fukui del átomo i en el OM m, β_{ij} es la integral de resonancia y E_m ($E_{m'}$) es la energía del OM ocupado m de la molécula (n' para el caso virtual) A; n y n' se refieren a la molécula B. Se asume que el valor de β_{ij} es independiente del tipo de OA porque el complejo A-B no involucra enlaces covalentes. La suma sobre p es sobre todos los pares de átomos que interactúan. El primer término del lado derecho de la Ec. 6.6 representa la interacción electrostática entre dos átomos con carga neta Q_i y Q_j . Los siguientes dos términos introducen las interacciones entre los OM ocupados y vacíos de la droga con los OM del receptor. Notemos que las interacciones son del tipo general OM(ocupado)-OM(vacío).

Este desarrollo ha sido empleado para diferentes propósitos¹⁰⁷. Aquí vamos a seguir la línea temporal que condujo a la aparición de nuevos índices de reactividad atómicos locales.

Como este modelo representa la energía de interacción en términos de la interacción átomo-átomo solo era cuestión de tiempo antes de la aparición de las primeras publicaciones aplicándolo al estudio de la interacción de moléculas biológicas con diferentes sustratos. El problema central de la Ec. 6.6 es que la estructura del receptor no es conocida por lo que es imposible evaluar las contribuciones de este. Pero nosotros estamos interesados en estudiar la variación de ΔE en un grupo de drogas que interactúan con el mismo receptor por lo que es de interés el reformular la Ec. 6.6 para separar los términos de cada sistema molecular. La figura 6.2 muestra un ejemplo de la interacción entre dos sistemas vía la interacción átomo-átomo.

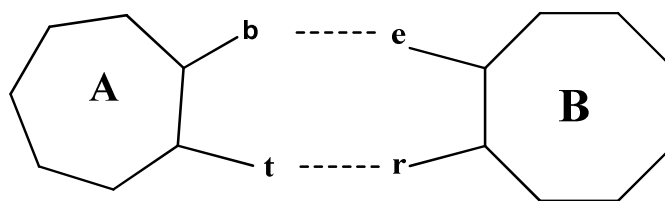


Figura 6.2. En el sistema A los átomos b y t interactúan, respectivamente, con los átomos e y r del sistema B.

Las primeras investigaciones publicadas que muestran la aplicación sistemática de las herramientas de la mecánica cuántica para el estudio de moléculas con actividad biológica se remontan al trabajo de Arthur Cammarata¹⁰⁸.

¹⁰⁷ 1. G. Klopman, "Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 90, no. 2, pp. 223-234, 1968. 2. G. Klopman, *Chemical reactivity and reaction paths*, Wiley, New York, 1974.

¹⁰⁸ 1. A. Cammarata, "Molecular orbital calculations on some sulfanilamides", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 55, no. 12, pp. 1469-1470, 1966. 2. A. Cammarata, "An Apparent Correlation between the in Vitro Activity of Chloramphenicol Analogs and Electronic Polarizability", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 10, no. 4, pp. 525-527, 1967. 3. A. Cammarata y R.C. Allen, "Observations concerning the correlation of in vitro sulfonamide activity with pKa and the hammett values", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 56, no. 5, pp. 640-642, 1967. 4. A. Cammarata y R.L. Stein, "Molecular orbital methods in the study of cholinesterase inhibitors", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol.

El año 1971 aparece un artículo firmado por Federico Peradejordi, Alfred Martin y Arthur Cammarata. Llevaba como título *Aproximación químico-cuántica a las relaciones estructura-actividad de antibióticos de la tetraciclina*¹⁰⁹. La aproximación al problema es un modelo de razonamiento, por lo que será expuesto aquí.

Peradejordi y col. están interesados en analizar la actividad bacteriostática determinada *in vitro* de un grupo de tetraciclinas. Después de un examen analítico del posible mecanismo de inhibición determinaron que las constantes de velocidad inhibitorias, K_i^I , podían ser expresadas como:

$$\log K_i^I = \text{cte} + \log K_i^c \quad (6.7)$$

donde el subíndice i se refiere a la i -ésima molécula, I es por inhibición y K_i^c es la constante de equilibrio entre la molécula y el ribosoma en este caso. Por lo tanto se ha relacionado *de manera formal* una actividad biológica con una constante de equilibrio.

Empleando las ecuaciones 6.6 dentro de la Ec. 5.10 y considerando que las moléculas tienen una estructura muy parecida, se supuso que el término que contiene las funciones de partición totales y la masa era constante. Por lo tanto, la variación de la constante de equilibrio droga-receptor queda relacionada solamente (*en este preciso caso*) a la variación de las energías de los estados fundamentales de todos los participantes. Después se argumentó que los valores de las energías de los OM ocupados de una de las moléculas eran muy distintos de los valores de las energías de los OM vacíos de la otra asumiendo que el proceso de interacción droga receptor era controlado por las cargas (lo cual no tiene porque ser así). De esa manera los valores de las energías de los OM ocupados del receptor, ϵ_n , son reemplazados por su promedio $\bar{\epsilon}_n$. Lo mismo se hace con los OM vacíos ($\epsilon_{n'}$ es reemplazado por $\bar{\epsilon}_{n'}$). De esta forma se puede escribir, para la interacción de los átomos b y e :

$$\Delta E_{b,e} = \text{cte}_1 Q_b Q_e + \text{cte}_2 \sum_m^{\text{oc}} \frac{F_{m,b}}{\epsilon_m - \bar{\epsilon}_{n'}} \sum_{n'}^{\text{va}} F_{n',e} + \text{cte}_3 \sum_{m'}^{\text{va}} \frac{F_{m',b}}{\epsilon_{m'} - \bar{\epsilon}_n} \sum_n^{\text{oc}} F_{n,e} \quad (6.8)$$

pero como Q_e , $\sum_{n'}^{\text{va}} F_{n',e}$ y $\sum_n^{\text{oc}} F_{n,e}$ son constantes ya que el receptor es común a todas las drogas en estudio tenemos que:

$$\Delta E_{b,e} = \text{cte}_6 Q_b + \text{cte}_4 \sum_m^{\text{oc}} \frac{F_{m,b}}{\epsilon_m - \bar{\epsilon}_{n'}} + \text{cte}_5 \sum_{m'}^{\text{va}} \frac{F_{m',b}}{\epsilon_{m'} - \bar{\epsilon}_n} \quad (6.9)$$

11, no. 4, pp. 829-833, 1968. 5. A. Cammarata y S.J. Yau, "Predictability of correlations between in vitro tetracycline potencies and substituent indices", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 13, no. 1, pp. 93-97, 1970. 6. J.H. Collett, C. Collett, A.N. Martin y A. Cammarata, "The effects of some tetracyclines on synchronously growing cultures of *Escherichia coli* B/r", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 22, no. 9, pp. 672-678, 1970.

7. A. Cammarata y R.C. Allen, "Conformational stabilization by o-methyl groups of a sulfanilamide", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 61, no. 10, pp. 1670-1672, 1972.

¹⁰⁹ F. Peradejordi, A.N. Martin y A. Cammarata, "Quantum chemical approach to structure-activity relationships of tetracycline antibiotics", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 60, no. 4, pp. 576-582, 1971.

El segundo y tercer términos del lado derecho de la Ec. 6.9 están directamente relacionados con las superdeslocalizabilidades. Con este procedimiento se obtiene la siguiente ecuación:

$$\Delta E = a + \sum_i [e_i Q_i + f_i S_i^E + s_i S_i^N] \quad (6.10)$$

donde S_i^E y S_i^N son, respectivamente, la SDET y la SDNT del átomo i , definidas anteriormente por las Ecs. 6.3 y 6.5.

Con todos esos supuestos obtenemos finalmente el siguiente conjunto de ecuaciones lineales simultáneas:

$$\log K_i = A + \sum_p \{a_p Q_{b,p} + b_p S_{b,p}^E + c_p S_{b,p}^N\} \quad i=1,2,\dots,n \quad (6.11)$$

donde A y las a_p , b_p y c_p son constantes a determinar. *Es muy importante destacar que para obtener esta ecuación se ha considerado que el término que contiene las funciones de partición totales es constante en el grupo de moléculas estudiado.*

Surge una pregunta inmediata: ¿cuáles deben ser los átomos de las moléculas de droga que deben ser incluidos en la Ec. 6.11? Para ello se hace uso del concepto de “esqueleto común”. Este concepto supone que la unión al mismo receptor de un conjunto de moléculas se efectúa a través de un conjunto de átomos comunes a todas ellas, conjunto llamado *esqueleto común* (algunas veces es llamado el *farmacóforo de interacción*). Ello implica suponer que los sustituyentes ejercen su efecto, o modificando la constitución electrónica del esqueleto común, o a través del efecto orientacional. Es esta suposición la que permite asignar átomos equivalentes en distintas moléculas y llevar a cabo el estudio.

La Figura 6.3 muestra el tipo de moléculas que analizaron Peradejordi y col. Como esqueleto común eligieron a los átomos que componen los cuatro anillos.

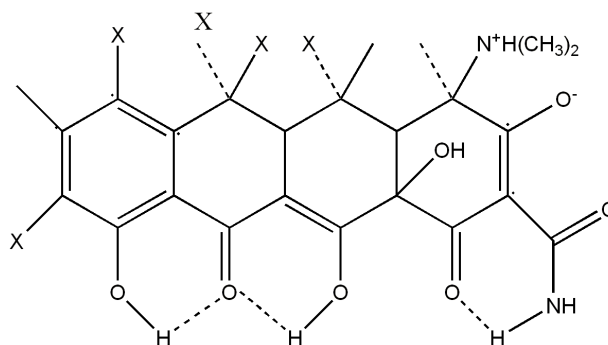


Figura 6.3. Fórmula general de las tetraciclinas estudiadas por Peradejordi y col.

El siguiente problema es como resolver el conjunto de ecuaciones lineales simultáneas (Ec. 6.11). Hasta este momento, la reactividad de cada átomo del esqueleto común está descrita por tres índices: su carga neta y sus dos superdeslocalizabilidades totales. Si en el caso de Peradejordi y col. se emplearon 18 átomos ello implica que el lado derecho de la Ec. 6.11 tiene 55 parámetros a determinar (constante incluida). Por lo tanto si queremos resolver este sistema de ecuaciones lineales necesitamos incluir al menos 55 moléculas. Como usualmente los experimentalistas no reportan datos de tantas moléculas debemos emplear el Análisis de

Regresión Lineal Múltiple (ver más adelante) para hallar la mejor ecuación que sea estadísticamente significativa.

Peradejordi y col. hallan varias ecuaciones estadísticamente significativas. Ello es un indicador, pero no una prueba formal, de que las aproximaciones hechas para tratar la interacción droga-receptor son adecuadas.

El siguiente trabajo en este marco de trabajo fue publicado en 1979 por Francisco Tomás y José Aulló sobre la inhibición de la enzima monoamino oxidasa (MAO) por un conjunto de derivados de la β -carbolina¹¹⁰. Sus resultados son buenos y estos autores avanzan un paso al proponer, a partir de las ecuaciones obtenidas, un modelo de interacción con la enzima.

En el intertanto el Dr. Peradejordi tenía a un estudiante trabajando con este mismo esquema pero con un grupo de moléculas cuya constante de equilibrio con el receptor opiáceo μ (reportada como IC_{50}) había sido publicada en diferentes artículos de diferentes grupos. Después de innumerables resultados estadísticamente inaceptables y de largas discusiones¹¹¹ el alumno sugirió que quizás había que revisar el modelo (la Ec. 6.7), pero se halló con una negativa cerrada. Al final nada se obtuvo¹¹².

6.4 Progresos en la década 1980-1990.

Pero su ex-alumno era tozudo y creía tener razón por lo que, cuando volvió a su país, comenzó a revisar el modelo. Lo primero que hizo fue examinar las funciones de partición totales las que, hasta ese momento, habían sido consideradas como constantes. De la simple observación (que su ex-profesor jamás quiso aceptar) de que sus moléculas eran bastante distintas en el sentido de que estaban constituidas por dos, tres y cuatro anillos hizo la suposición de que la expresión que contenía las funciones de partición debía trabajarse para obtener algo manejable (recordemos que la función de partición total del receptor y del complejo droga-receptor aparecen allí y, como no conocemos la estructura del receptor, ellas no pueden calcularse). De ese trabajo nace la necesidad de emplear la Ec. 5.10 y no la 6.11 para algunos estudios.

Durante la década de 1980 se empleó otra técnica aproximada para separar los denominadores de la Ec. 6.6, la que emplea un desarrollo en serie para $1/1-x$:

$$\frac{1}{1-x} = 1 + x + x^2 + x^3 + \dots \quad |x| < 1 \quad (6.12)$$

En lo que sigue vamos a suponer que todas las energías de los OM ocupados son negativas que y todas las energías de los OM vacíos son positivas (mi experiencia me indica que, para moléculas neutras de capa cerrada, solo el método semiempírico ZINDO/1 cumple con ese requerimiento). Si consideramos un par cualquiera de OMs, uno perteneciente a A y el otro a B, tenemos una de las dos siguientes posibilidades:

¹¹⁰ F. Tomas y J. M. Aulló, "Monoamine oxidase inhibition by β -carbolines: A quantum chemical approach", Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 68, no. 6, pp. 772-776, 1979.

¹¹¹ Ese alumno en cuestión era este autor. El Dr. Peradejordi no tenía entre sus habilidades el ser sociable con sus alumnos por lo que las reuniones de trabajo terminaban en discusiones más que acaloradas. Ninguno de sus alumnos pudo terminar su Tesis (que yo sepa). Al menos ya me ha quedado claro que, con los valores experimentales (IC_{50}) publicados en esa época, era imposible obtener resultados estadísticamente significativos ya que los valores de IC_{50} reportados en esa época no podían combinarse en un solo conjunto.

¹¹² En esos tiempos los programas de cálculo ocupaban grandes cajas llenas de tarjetas perforadas. Cada línea de código era una tarjeta. Recuerdo que el programa que empleaba consistía en más de 2.000 tarjetas y mi mayor miedo era que se cayeran y se desordenaran. Cálculos que hoy se hacen en unos minutos en un PC con procesador de doble núcleo se demoraban en esos tiempos hasta días. Y los datos había que perforarlos en tarjetas.

Si $\left| \frac{E_m}{E_{n'}} \right| < 1$ entonces:

$$-\frac{1}{E_{n'}} \left(\frac{1}{1-E_m/E_{n'}} = -\frac{1}{E_{n'}} - \frac{1}{E_{n'}} \left(\frac{E_m}{E_{n'}} \right) - \frac{1}{E_{n'}} \left(\frac{E_m}{E_{n'}} \right)^2 + \dots + R \right) \quad (6.13)$$

donde R es el remanente de la expansión en serie. Con la Ec. 6.6 a mano, podemos apreciar que el primer término del lado derecho de la Ec. 6.13 corresponde al producto del índice de Fukui del átomo i/OM m (perteneciente a A) por la SDN orbital del átomo j/OM n' (perteneciente a B). El segundo término de la expansión en serie es el producto de lo que hemos llamado SDN orbital de segundo orden del átomo j/OM n' (perteneciente a B) con un término que corresponde a parte de la densidad de estados local del átomo i/OM m (perteneciente a A). El tipo de expansión 6.13 es empleado, por ejemplo, con la interacción de un OM vacío (de B) con un valor propio alto con un OM ocupado de A que tiene un valor propio bajo (caso del HOMO y OM ocupados cercanos).

Si $\left| \frac{E_{n'}}{E_m} \right| < 1$ entonces:

$$\frac{1}{E_m} \left(\frac{1}{1-E_{n'}/E_m} = \frac{1}{E_m} + \frac{1}{E_m} \left(\frac{E_{n'}}{E_m} \right) + \frac{1}{E_m} \left(\frac{E_{n'}}{E_m} \right)^2 + \dots + R' \right) \quad (6.14)$$

Aquí, el primer término de la expansión 6.14 corresponde al producto de la SDE orbital del átomo i/OM m y el índice de Fukui del átomo j/OM n'. El segundo término de esta serie es el producto de lo que hemos llamado una SDE orbital de segundo orden del átomo i/OM m (perteneciente a A) y el índice de Fukui del átomo j/OM n' (perteneciente a B). Usamos esta expansión, por ejemplo, cuando estamos tratando con la interacción de un OM ocupado de A con un valor propio alto con un OM vacío de B que tiene un valor propio bajo (caso del LUMO y OMs vacíos cercanos a él).

Volvamos a la Ec. 6.7. Los resultados prácticos obtenidos con ella son innegables y provienen del estudio de tres sistemas completamente distintos¹¹³. En esas publicaciones hallamos cargas netas y superdeslocalizabilidades en las ecuaciones que relacionan estructura con actividad biológica. Sin embargo la ecuación 6.7 carece de términos que pertenezcan exclusivamente a los OM frontera HOMO y LUMO (y OMs cercanos a ellos), de los que ya se sabe son de importancia fundamental en las interacciones débiles. Por ello hemos empleado el remanente de las expansiones en serie, añadiendo y sustrayendo términos, para obtener la siguiente ecuación:

$$\Delta E = a + \sum_i \left[e_i Q_i + f_i S_i^E + s_i S_i^N \right] + \sum_i \sum_m \left[h_i(m) F_i(m) + j_i(m) S_i^E(m) \right] +$$

¹¹³ 1. F. Peradejordi, A.N. Martín y A. Cammarata, "Quantum chemical approach to structure-activity relationships of tetracycline antibiotics," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 60, no. 4, pp. 576-582, 1971. 2. F. Tomas y J.M. Aulló, "Monoamine oxidase inhibition by β -carbolines: A quantum chemical approach," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 68, no. 6, pp. 772-776, 1979. 3. J.S. Gómez-Jeria y D.R. Morales-Lagos, "Quantum chemical approach to the relationship between molecular structure and serotonin receptor binding affinity," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 73, no. 12, pp. 1725-1728, 1984.

$$+ \sum_i \sum_{m'} \left[r_i(m') F_i(m') + t_i(m') S_i^N(m') \right] + \Phi \quad (6.15)$$

donde a, e, f, g, h, j, r y t son constantes a determinar, y Φ corresponde al nuevo remanente de la expansión en serie. El tercer término de 6.11 contiene el conjunto completo de índices de Fukui atómicos locales (ver 6.1) y el conjunto completo de las SDE orbitales. El último término de 6.15 contiene términos similares correspondientes a los OM vacíos¹¹⁴. Debe quedar claro que el paso de 6.7 a 6.15 no es absolutamente formal pero la estructura de 6.11 es hermosa (por su simetría) y contiene información que es químicamente relevante. Respecto de su éxito al ser aplicada a diversas interacciones droga-receptor, este es absoluto^{115,116}.

Hay que mencionar que, desde el remanente de la expansión en serie, es posible extraer otros índices de reactividad. Ninguno de ellos parece haber sido empleado en estudios formales de relaciones estructura-actividad. La densidad de estados (DOS) local (LDOS) del átomo i/OM m está definida como:

$$\text{LDOS}_i^{\text{ocup}}(m) = F_i(m) E_m \quad (6.16)$$

y la DOS atómica total (TDOS) de los estados ocupados del átomo i como:

$$\text{LDOS}_i^{\text{ocup}} = \sum_{m=1}^{\text{HOMO}} \text{LDOS}_i^{\text{ocup}}(m) = \sum_{m=1}^{\text{HOMO}} F_i(m) E_m \quad (6.17)$$

La densidad local de estados vacíos del átomo i/OM n' está definida como:

$$\text{LDOS}_i^{\text{vac}}(n') = F_i(n') E_{n'} \quad (6.18)$$

y la TDOS atómica de los estados vacíos del átomo i como:

$$\text{LDOS}_i^{\text{vac}} = \sum_{n'=\text{LUMO}}^N \text{LDOS}_i^{\text{vac}}(n') = \sum_{n'=\text{LUMO}}^N F_i(n') E_{n'} \quad (6.19)$$

¹¹⁴ J.S. Gómez-Jeria, "Modeling the Drug-Receptor Interaction in Quantum Pharmacology," in *Molecules in Physics, Chemistry, and Biology*, J. Maruani Ed., vol. 4, pp. 215-231, Springer Netherlands, 1989.

¹¹⁵ 1. J.S. Gómez-Jeria, D. Morales-Lagos, B.K. Cassels y J.C. Saavedra-Aguilar, "Electronic structure and serotonin receptor binding affinity of 7-substituted tryptamines QSAR of 7-substituted tryptamines", *Quantitative Structure-Activity Relationships*, vol. 5, no. 4, pp. 153-157, 1986. 2. J.S. Gómez-Jeria, B. K. Cassels y J. C. Saavedra-Aguilar, "A quantum-chemical and experimental study of the hallucinogen (\pm)-1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)-2-aminopropane (DON)", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 5, pp. 433-437, 1987. 3. J.S. Gómez-Jeria, M. Ojeda-Vergara y C. Donoso-Espinoza, "Quantum-chemical Structure-Activity Relationships in carbamate insecticides", *Molecular Engineering*, vol. 5, no. 4, pp. 391-401, 1995. 4. J.S. Gómez-Jeria y L. Lagos-Arancibia, "Quantum-chemical structure-affinity studies on kynurenic acid derivatives as Gly/NMDA receptor ligands", *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 71, no. 6, pp. 505-511, 1999. 5. J.S. Gómez-Jeria, L.A. Gerli-Candia y S.M. Hurtado, "A structure-affinity study of the opioid binding of some 3-substituted morphinans", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 49, no. 4, pp. 307-312, 2004. 6. F. Soto-Morales y J.S. Gómez-Jeria, "A theoretical study of the inhibition of wild-type and drug-resistant HTV-1 reverse transcriptase by some thiazolidenebenzenesulfonamide derivatives", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 52, no. 3, pp. 1214-1219, 2007. 7. J.S. Gómez-Jeria, F. Soto-Morales, J. Rivas y A. Sotomayor, "A theoretical structure-affinity relationship study of some cannabinoid derivatives", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 53, no. 1, 2008. 8. J.S. Gómez-Jeria, "A DFT study of the relationships between electronic structure and peripheral benzodiazepine receptor affinity in a group of N,N-dialkyl-2-phenylindol-3-ylglyoxylamides", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 55, no. 3, pp. 381-384, 2010.

¹¹⁶ Con esta ecuación y con nuevos valores de IC₅₀ publicados fue que pude hallar finalmente una relación estructura-afinidad para opiáceos y quedar con la conciencia tranquila. Como el lector verá, no hay nada mejor que un problema aparentemente insoluble para estimular la creatividad.

La importancia de la DOS, LDOS y TDOS en la reactividad de superficies, nanoestructuras y catálisis es bien conocida¹¹⁷.

Hay algunos otros índices de reactividad de orden superior tal como los siguientes:

$$S_i^{E(2)} = \sum_{m=1}^{\text{HOMO}} \frac{F_i(m)}{E_m^2} \quad (6.20)$$

y

$$S_i^{N(2)} = \sum_{n=\text{LUMO}}^N \frac{F_i(n)}{E_n^2} \quad (6.21)$$

La conclusión principal de esta sección es que el método HFR nos ha proveído, a través del tiempo, con un conjunto de índices de reactividad locales que han mostrado su utilidad en campos que van desde la reactividad química a los estudios de relaciones estructura-actividad. Ya en una revisión que data del año 1996 casi todos estos índices están listados¹¹⁸.

¹¹⁷ 1. J.S. Gómez-Jeria, "The limits of the extended Hückel theory to calculate the total density of states of medium-sized molecules", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 51, no. 4, pp. 1061-1064, 2006. 2. J.S. Gómez-Jeria, "On the use of the whole eigenvalue spectrum to obtain single molecule band structures and solid band gaps for molecular electronics studies", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 51, no. 2, pp. 905-912, 2006. 3. J.S. Gómez-Jeria, "On the metallicity of some carbon nanotubes", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 52, no. 2, pp. 1198-1199, 2007. 4. J.S. Gómez-Jeria, "Minimal molecular models for the study of nanostructures", *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, vol. 6, no. 6, pp. 1361-1369, 2009.

¹¹⁸ M. Karelson, V.S. Lobanov y A.R. Katritzky, "Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies", *Chemical Reviews*, vol. 96, no. 3, pp. 1027-1044, 1996.

CAPÍTULO 7. ÍNDICES DE REACTIVIDAD.2.

7.1. Localización de propiedades globales en la TFD.

La posibilidad de asignar valores numéricos para μ y η (y para cualquier índice de reactividad derivado de sus combinaciones) para cada átomo de dos especies que interaccionan debería proporcionarnos una mejor visión microscópica del proceso de interacción y de sus diversas etapas (si las hay). Esto ha sido llevado a cabo dentro del esquema de la TFD para el PQE¹¹⁹, la dureza¹²⁰ y la blandura¹²¹.

En la TFD los índices de reactividad globales han sido localizados, dentro de la validez del Teorema de Koopmans y del método de aproximaciones finitas, de la siguiente forma. Sea G un índice de reactividad global. El valor de G localizado sobre el átomo i está dado por la siguiente expresión:

$$G_i = [F_i(\text{HOMO})G \pm F_i(\text{LUMO})G] * K \quad (7.1)$$

donde $F_i(\text{HOMO})$ y $F_i(\text{LUMO})$ son, respectivamente, los índices de Fukui del átomo i en el HOMO y el LUMO. G_i es entonces un índice de reactividad atómico local del átomo i . K y \pm son elegidos según lo que necesitemos. Si elegimos $K=1/2$ y el signo más obtenemos el potencial químico electrónico local. Con $K=1$ y el signo menos obtenemos la dureza atómica local.

Examinemos ahora las definiciones de μ y η (Ecs. 4.11 y 4.12), representadas en la Figura 7.1.

¹¹⁹ 1. P.N. Butcher y D.P. Chu, "A new definition of the local chemical potential in a semiconductor nanostructure", *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 5, no. 48, pp. L633-L635, 1993. 2. A. Elsener, O. Politano, P.M. Derlet y H. Van Swygenhoven, "A local chemical potential approach within the variable charge method formalism", *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering*, vol. 16, no. 2, 2008. 3. C. Morell, V. Labet, A. Grand, P.W. Ayers, F. De Proft, P. Geerlings y H. Chermette, "Characterization of the chemical behavior of the low excited states through a local chemical potential", *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 5, no. 9, pp. 2274-2283, 2009.

¹²⁰ 1. B.G. Baekelandt, A. Cedillo y R.G. Parr, "Reactivity indices and fluctuation formulas in density functional theory: Isomorphic ensembles and a new measure of local hardness", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 103, no. 19, pp. 8544-8547, 1995. 2. W. Langenaeker, F. De Proft y P. Geerlings, "Development of local hardness related reactivity indices: Their application in a study of the SE at monosubstituted benzenes within the HSAB context", *Journal of Physical Chemistry*, vol. 99, no. 17, pp. 6424-6431, 1995. 3. P.K. Chattaraj, D.R. Roy, P. Geerlings y M. Torrent-Sucarrat, "Local hardness: A critical account", *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 118, no. 5-6, pp. 923-930, 2007. 4. S. Saha y R. Kinkar Roy, "N-Dependence problem of local hardness parameter", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, no. 36, pp. 5591-5598, 2008. 5. P.W. Ayers, S. Liu y T. Li, "Stability conditions for density functional reactivity theory: An interpretation of the total local hardness", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, no. 10, pp. 4427-4433, 2011. 6. R. Cuevas-Saavedra, N. Rabi y P.W. Ayers, "The unconstrained local hardness: An intriguing quantity, beset by problems", *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 13, no. 43, pp. 19594-19600, 2011. 7. T. Gál, "Why the traditional concept of local hardness does not work", *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 131, no. 7, pp. 1-14, 2012.

¹²¹ 1. C. Lee, W. Yang y R.G. Parr, "Local softness and chemical reactivity in the molecules CO, SCN- and H2CO", *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 163, no. C, pp. 305-313, 1988. 2. F. Méndez, M. Galván, A. Garritz, A. Vela y J. Gàzquez, "Local softness and chemical reactivity of maleimide: nucleophilic addition", *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 277, no. C, pp. 81-86, 1992. 3. S. Damoun, G. Van De Woude, F. Méndez y P. Geerlings, "Local softness as a regioselectivity indicator in [4+2] cycloaddition reactions", *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 101, no. 5, pp. 886-893, 1997. 4. R. Balawender y L. Komorowski, "Atomic Fukui function indices and local softness ab initio", *Journal of Chemical Physics*, vol. 109, no. 13, pp. 5203-5211, 1998. 5. A. K. Chandra y M.T. Nguyen, "Use of local softness for the interpretation of reaction mechanisms", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 3, no. 4, pp. 310-323, 2002. 6. L.T. Nguyen, F. De Proft, M.C. Amat, G. Van Lier, P.W. Fowler y P. Geerlings, "Local softness versus local density of states as reactivity index", *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 107, no. 35, pp. 6837-6842, 2003. 7. L. Bollmann, H. W. Hillhouse y W.N. Delgass, "Calibration of an electronegativity equalization method based on DFT results to evaluate the partial charges, global softness, and local softness of zeolite structures," pp. 10764, Cincinnati, OH, 2005. 8. A. Krishtal, P. Senet y C. Van Alsenoy, "Local softness, softness dipole, and polarizabilities of functional groups: Application to the side chains of the 20 amino acids," *Journal of Chemical Physics*, vol. 131, no. 4, 2009.

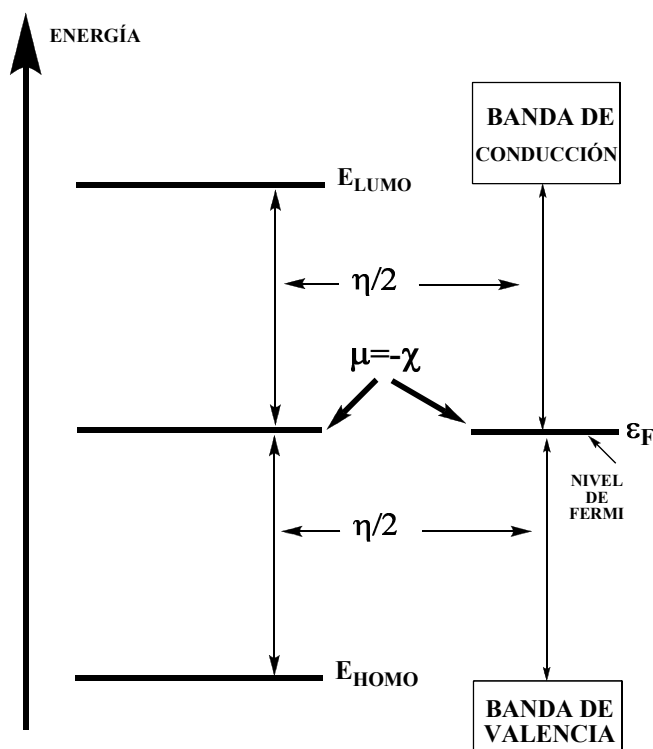


Figura 7.1. Representación pictórica de μ y η para moléculas y sólidos.

Como es sabido, μ es el punto medio entre las energías del HOMO y LUMO, y η es la distancia HOMO-LUMO. Estos dos índices están expresados en unidades de energía (eV por ejemplo). Hace ya tiempo comencé la búsqueda de expresiones matemáticas para μ y η que cumplieran las siguientes dos condiciones:

1. Deben tener un significado físico igual o similar al de sus contrapartes globales, y
2. Sus valores numéricos deben estar expresados en exactamente las mismas unidades que sus contrapartes globales.

La localización basada en la expresión 7.1 fue descartada (a pesar de su uso diario y masivo en cálculos con la TFD) porque sus unidades están en $eV \times e$ y además porque su significado físico no es el mismo que sus contrapartes globales (μ local no es el punto medio entre las energías del HOMO y del LUMO y η local no es la distancia HOMO-LUMO).

Durante un análisis de variables, paso previo al inicio de un estudio de relación estructura-actividad, dibujé una figura para tener una idea más clara sobre la localización de algunos OM ocupados y vacíos en diversos átomos de una molécula. Su versión actual es la mostrada en la Fig. 7.2. En esta figura hay tres átomos (A, B, C) pertenecientes a la misma molécula. Se muestran allí los tres OM más altos ocupados (H, H-1, H-2) y los tres primeros OM vacíos (L, L+1, L+2). Los círculos indican poblaciones electrónicas no nulas en un OM dado (por ejemplo, el átomo A contribuye al HOMO pero los átomos B y C no, etc.). Me tomé

algún tiempo notar el hecho terriblemente simple de que era posible definir inmediatamente el PQE y la dureza locales de la siguiente forma¹²²:

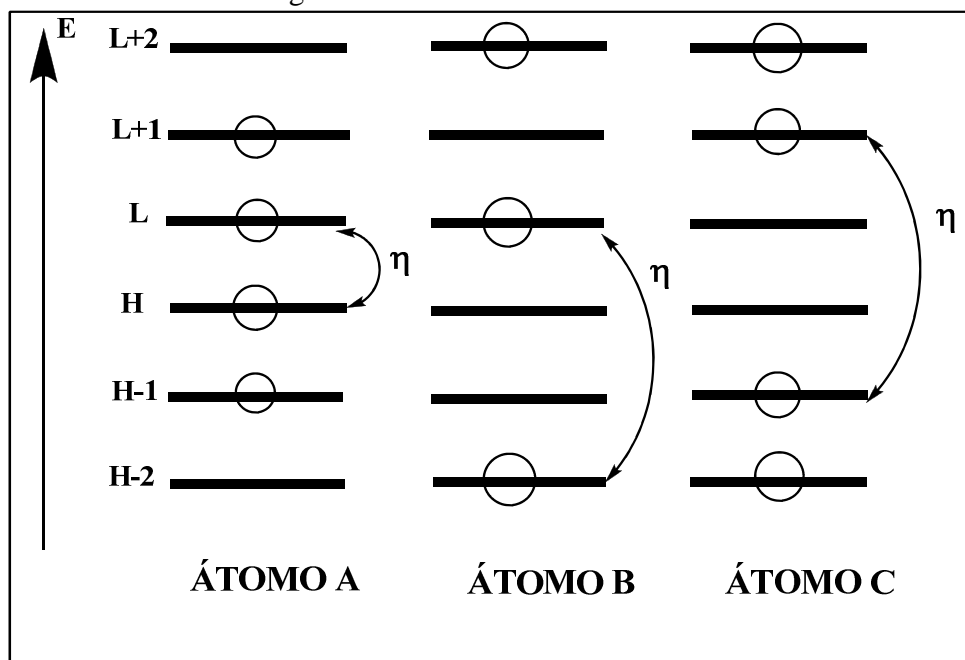


Figure 7.2. Definición directa para el potencial químico electrónica local y la dureza local. Las flechas indican la dureza atómica local como ejemplo.

Para el átomo A:

$$\mu_A = (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad \text{y} \quad \eta_A = (\epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{LUMO}}) \quad (7.2)$$

Para el átomo B:

$$\mu_B = (\epsilon_{\text{HOMO-2}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad \text{y} \quad \eta_B = (\epsilon_{\text{HOMO-2}} - \epsilon_{\text{LUMO}}) \quad (7.3)$$

Para el átomo C:

$$\mu_C = (\epsilon_{\text{HOMO-1}} + \epsilon_{\text{LUMO+1}}) / 2 \quad \text{y} \quad \eta_C = (\epsilon_{\text{HOMO-1}} - \epsilon_{\text{LUMO+1}}) \quad (7.4)$$

Las ecuaciones 7.2 a 7.4 se pueden generalizar, para el átomo i, como:

$$\mu_i = (\epsilon_{\text{HOMO}^*,i} + \epsilon_{\text{LUMO}^*,i}) / 2 \quad (7.5)$$

y

$$\eta_i = (\epsilon_{\text{HOMO}^*,i} - \epsilon_{\text{LUMO}^*,i}) \quad (7.6)$$

¹²²Lo curioso es que sin duda debe haber habido muchísimas personas que dibujaron u observaron figuras similares a la 7.1 pero no notaron ese simple hecho. Esto hace la diferencia entre calidad y cantidad, modestia aparte.

donde $\epsilon_{\text{HOMO}^*,i}$ y $\epsilon_{\text{LUMO}^*,i}$ son, respectivamente, la energía del OM más alto ocupado del átomo i que tiene un índice de Fukui no nulo (llamado el HOMO local del átomo i , HOMO*, que puede o no coincidir con el HOMO molecular), y la energía del OM más bajo vacío del átomo i que tiene un índice de Fukui no nulo (llamado el LUMO local del átomo i , LUMO*, que puede o no coincidir con el LUMO molecular). Por cierto, al momento de obtener valores numéricos hay que incluir la posible degeneración de las energías de los OM). Dentro de este esquema un átomo duro resiste el intercambio de electrones con los átomos de la otra molécula. Aparte de los índices ya mencionados, podemos localizar otros similares tales como la electrofugalidad y nucleofugalidad, introducidos por Ayers y col. Siguiendo el razonamiento recién expuesto, podemos definir inmediatamente expresiones similares para la SDE y SDN fronteras:

$$S_i^{E^*} = \frac{F_{i,\text{HOMO}^*}}{\epsilon_{\text{HOMO}^*}} \quad (7.7)$$

$$S_i^{N^*} = \frac{F_{i,\text{LUMO}^*}}{\epsilon_{\text{LUMO}^*}} \quad (7.8)$$

donde $\epsilon_{\text{HOMO}^*,i}$ y $\epsilon_{\text{LUMO}^*,i}$ tiene el significado recién mencionado y F_{i,HOMO^*} and F_{i,LUMO^*} son los índices de Fukui asociados.

Con las ecuaciones 7.5 y 7.6 podemos definir ahora los nuevos índices atómicos locales desde las Ecs. 4.13 a 4.15 de la siguiente forma:

La blandura atómica local del átomo i :

$$S_i = \kappa_i = \frac{1}{\eta_i} \quad (7.9)$$

La electrofilicidad atómica local del átomo i :

$$\omega_i = \frac{\mu_i^2}{2\eta_i} \quad (7.10)$$

La carga máxima que el átomo i puede aceptar:

$$Q_i^{\text{max}} = -\frac{\mu_i}{\eta_i} \quad (7.11)$$

Estas definiciones están expresadas en exactamente las mismas unidades que sus contrapartes y tienen un significado análogo, pero a nivel local. Nótese que en las Ecs. 7.9 a 7.12 cuando $\eta_i \rightarrow \infty$, $S_i \rightarrow 0$, $\omega_i \rightarrow 0$ y $Q_i^{\text{max}} \rightarrow 0$ tal como se espera.

Estos índices locales deberían proveer información de interés en al menos dos casos. Dentro de una molécula sirven para identificar con exactitud los sitios más reactivos. También sirven para analizar, dentro de un modelo de interacción átomo-átomo, cual podría ser la posible naturaleza del o de los átomos con los cuales interaccionan. Este es especialmente importante cuando la naturaleza de uno de los sistemas que interaccionan no es conocida (se podría conocer parte de la estructura del farmacóforo de interacción). Es erróneo interpretar

estos índices locales afirmando, por ejemplo, que dentro de una molécula en un estado completamente estable, los distintos valores de μ local indican que los electrones fluirían dentro de la molécula. Pero, mientras escribo estas líneas, no veo razón alguna para no comparar como varían estos índices locales cuando la molécula sufre una pequeña perturbación (p. ej., un campo eléctrico de muy baja intensidad) y ver que le ocurre a la distribución electrónica.

Consideremos ahora un sustituyente o cualquier grupo de átomos (G) dentro de una molécula que está compuesto por n átomos a_j . Entonces:

$$G = \{a_1, a_2, \dots, a_n\} \quad (7.12)$$

Podemos definir la electrofilicidad de este grupo, G^ω , como:

$$G^\omega = \sum_1^n \omega_{a_i} \quad (7.13)$$

Este mismo procedimiento puede emplearse para definir cualquier otro índice de reactividad local de grupo que necesitemos.

7.2. Examinando los remanentes de las expansiones en serie del capítulo anterior se pueden hallar términos asociados con las Ecs. 7.5 y 7.6. Por esa razón se ha optado por incluir de forma casi empírica estos índices de reactividad locales, obteniéndose la siguiente ecuación final¹²³:

$$\begin{aligned} \log K_i = & a + bM_{D_i} + c \log \left[\sigma_{D_i} / (ABC)^{1/2} \right] + \sum_j \left[e_j Q_j + f_j S_j^E + s_j S_j^N \right] + \\ & + \sum_j \sum_m \left[h_j(m) F_j(m) + x_j(m) S_j^E(m) \right] + \sum_j \sum_{m'} \left[r_j(m') F_j(m') + t_j(m') S_j^N(m') \right] + \\ & + \sum_j \left[g_j \mu_j + k_j \eta_j + o_j \omega_j + z_j \zeta_j + w_j Q_j^{\max} \right] \end{aligned} \quad (7.14)$$

Resumiendo. Para N moléculas tenemos un conjunto de ecuaciones simultáneas 7.14 (la blandura, S, ha sido sustituida por ζ para evitar confusiones con las SDE y SDN). En principio, este sistema vale para cualquier átomo j de la molécula de droga que está directamente perturbado por su interacción con el receptor. Haciendo uso de las técnicas usuales de regresión lineal múltiple, estas ecuaciones pueden ser empleadas para determinar la variación relativa de $\log K_i$ en el grupo de moléculas analizado. También ellas pueden ser empleadas para determinar cuales átomos están directamente implicados en la formación del complejo droga-receptor. Aquí el análisis de regresión es empleado, no para ver si existe alguna relación estructura-actividad, sino que para hallar la mejor de ellas.

¹²³ Por final no entendemos definitiva.

CAPÍTULO 8. DESDE LA CONSTANTE DE EQUILIBRIO HASTA PROCESOS COMPLEJOS.

Hasta este momento hemos dejado en claro que la ecuación 7.14 solo es aplicable al estudio de constantes de equilibrio. La idea de que esta ecuación podría ser aplicada a procesos que incluyan dos o más etapas y cuyos resultados finales no son reportados como constantes de equilibrio remonta sus raíces al día en que yo y algunos de mis colaboradores de esa época (Cassels & Saavedra-Aguilar) demostramos que, al asociar esta ecuación con una otra que definía la dosis alucinogénica total para humanos, se pudo predecir la dosis aproximada (para humanos) para el caso del (\pm)-1-(2,5-dimetoxi-4-nitrofenil)-2-aminopropano¹²⁴.

Tiempo después me puse a meditar sobre como se podría modificar la ecuación maestra para poder aplicarla al estudio de otras actividades biológicas (AB) que no son reportadas como constantes de equilibrio o similares (por ejemplo, formación de células gigantes o reducción del número de células viables).

Para ello consideremos un modelo general en el cual una molécula necesita interaccionar débilmente con dos a más sitios desconocidos, debe pasar a través de una o más membranas, debe quizás desplazarse por lugares en los que debe repartirse entre dos fases de distinta hidrofobicidad, etc. a fin de poder producir una cierta actividad biológica. Sabemos que las propiedades lipofílicas de las moléculas gobiernan la partición entre fases orgánicas y acuosas y la penetrabilidad de las membranas biológicas. Lo que necesitamos entonces para expandir nuestro modelo son variables (locales o globales) que den cuenta de este último fenómeno. La primera aproximación a emplear es aceptar que la lipofilicidad molecular puede ser aproximada por el coeficiente de partición agua/n-octanol, $\log P$.

Revisando la literatura hallé que hace ya tiempo Cammarata y col. habían mostrado que $\log(P)$ podía ser representado adecuadamente en términos de cargas netas y superdeslocalizabilidades¹²⁵. Si generalizamos estos resultados, entonces una representación preliminar de la actividad biológica se obtiene simplemente reemplazando $\log K_i$ por $\log AB_i$ en la Ec. 7.14.

Hasta este momento hemos llevado a cabo dos estudios para testear este modelo. En el primero se han obtenido buenos resultados al obtener relaciones entre la estructura electrónica y los factores de bioconcentración (FBC, definidos como la razón entre la concentración de cada compuesto en la planta y su concentración en el suelo) de dibenzo-p-dioxinas, dibenzofuranos y bifenilos policlorados en tres subespecies de calabacines¹²⁶. Este trabajo se realizó para obtener mayor conocimiento sobre las capacidades acumulativas de productos tóxicos por parte de algunas plantas. Nótese que en este caso $\log K_i$ fue simplemente reemplazado por $\log(\text{FBC})$. La Fig. 8.1 muestra las fórmulas generales de estos compuestos y la Fig. 8.2 los correspondientes esqueletos comunes.

¹²⁴ J.S. Gómez-Jeria, B.K. Cassels y J.C. Saavedra-Aguilar, "A quantum-chemical and experimental study of the hallucinogen (\pm)-1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)-2-aminopropane (DON)", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 5, pp. 433-437, 1987.

¹²⁵ 1. K.S. Rogers y A. Cammarata, "Superdelocalizability and charge density. A correlation with partition coefficients", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 12, no. 4, pp. 692-693, 1969. 2. K.S. Rogers y A. Cammarata, "A molecular orbital description of the partitioning of aromatic compounds between polar and nonpolar phases", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 193, no. 1, pp. 22-29, 1969. 3. A. Cammarata y K.S. Rogers, "Electronic representation of the lipophilic parameter, π ", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 4, pp. 269-274, 1971.

¹²⁶ C. Barahona-Urbina, S. Nuñez-Gonzalez y J.S. Gómez-Jeria, "Model-based quantum-chemical study of the uptake of some polychlorinated pollutant compounds by Zuccini subespecies", *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 57, no. 4, pp. 1497-1503, 2012.

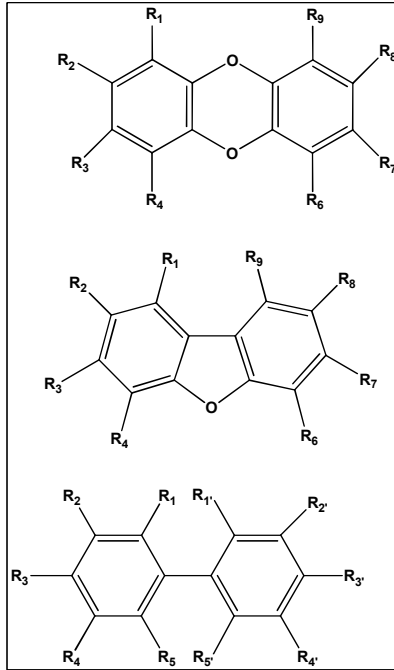


Figura 8.1. Desde arriba hacia abajo: estructuras generales de las dibenzo-p-dioxinas, dibenzofuranos y biphenilos. R indica los puntos de cloración.

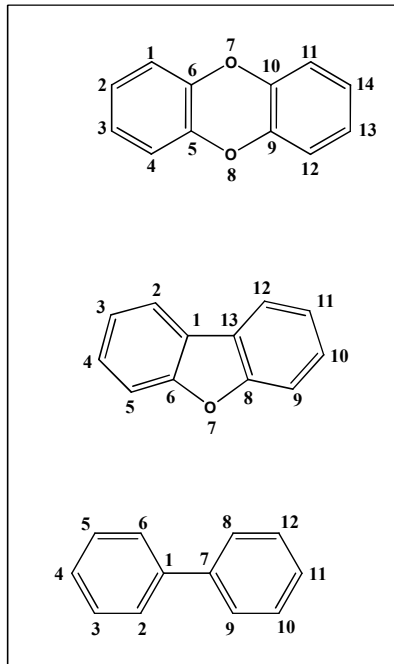


Figura 8.2. Esqueletos comunes.

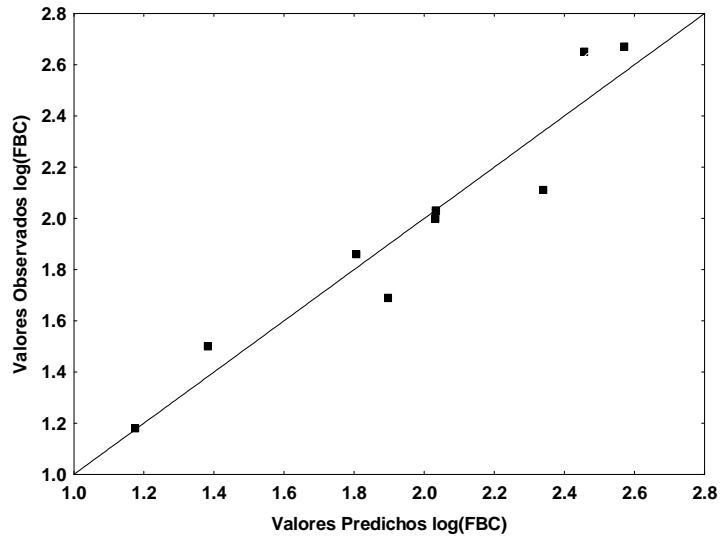


Figura 8.3. Gráfico de valores predichos *versus* observados de $\log(\text{FBC})$ para dibenzo-p-dioxinas policloradas (subespecies Gold Rush y Black Beauty).

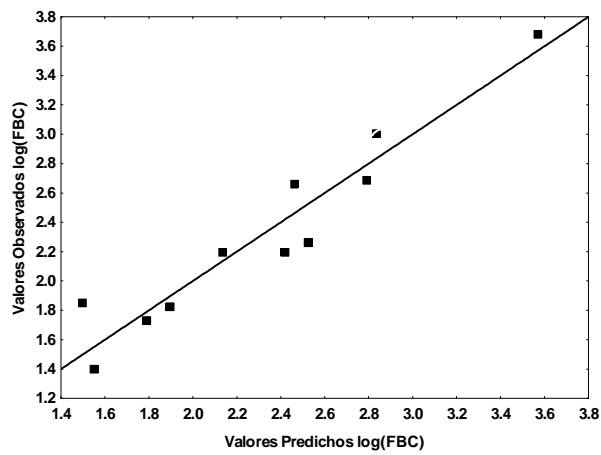


Figura 8.4. Gráfico de valores predichos *versus* observados de $\log(\text{FBC})$ para dibenzofuranos policlorados (subespecies Gold Rush y Black Beauty).

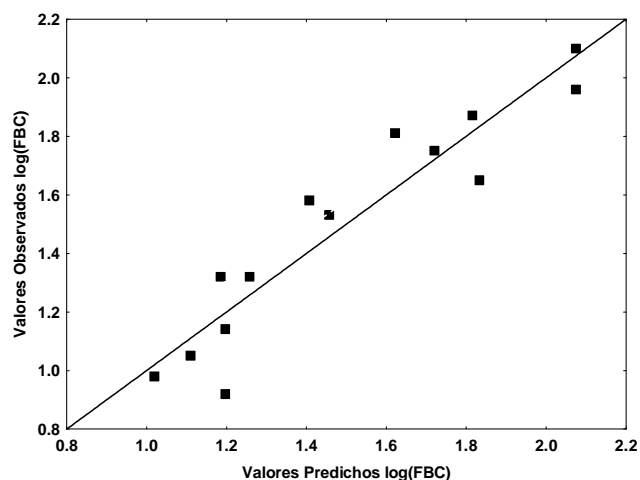


Figura 8.5. Gráfico de valores predichos *versus* observados de log(FBC) para bifenilos policlorados (subespecies Gold Rush y Black Beauty).

En el segundo trabajo se analizaron dos grupos de moléculas que poseen actividad antiviral¹²⁷. El primero es un grupo de derivados de la angelicina que son inhibidores de los efectos citopáticos inducidos por la cepa A/WS/33 del virus H1N1 de la influenza A. Los resultados son reportados como IC₅₀ que corresponden a la concentración requerida para disminuir en un 50% dichos efectos (respecto de un control¹²⁸) en células Mardin-Darby de riñón canino.

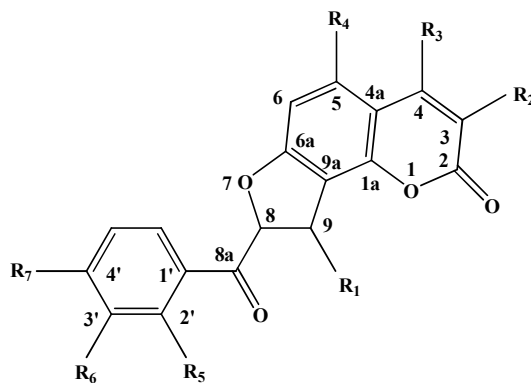


Figura 8.6. Fórmula general de los derivados de la angelicina.

La Fig. 8.7 muestra el gráfico de valores predichos *versus* observados de la reducción de efectos citopáticos producidos por la cepa A/WS/33 del virus H1N1 de la influenza A, por derivados de la angelicina. Los resultados también son buenos.

¹²⁷ D.A. Alarcón, F. Gatica-Díaz y J.S. Gómez-Jeria, "Modeling the relationships between molecular structure and inhibition of virus-induced cytopathic effects. Anti-HIV and anti-H1N1 (Influenza) activities as examples," Journal of the Chilean Chemical Society, vol. Accepted for publication., 2013.

¹²⁸ El experimento control es el experimento que nos permite asegurarnos de que el efecto observado se debe al tratamiento aplicado y no a otro factor.

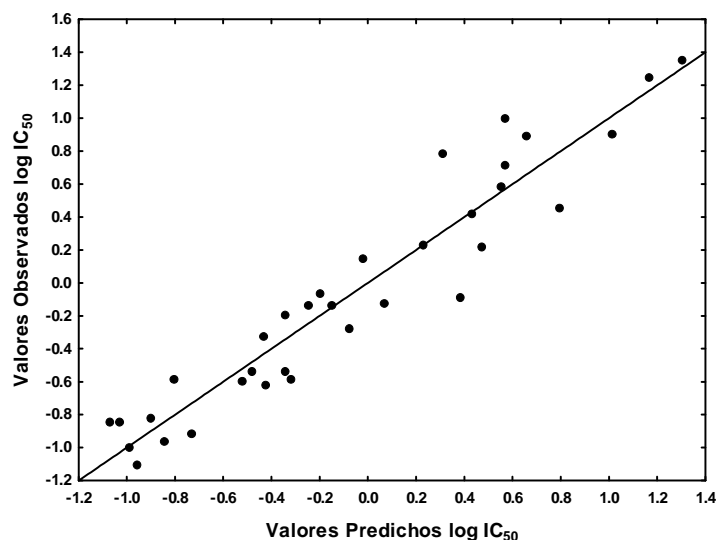


Figura 8.7. Gráfico de valores predichos *versus* observados de la reducción de efectos citopáticos producidos por la cepa A/WS/33 del virus H1N1 de la influenza A por derivados de la angelicina.

El segundo grupo de moléculas corresponde a derivados de la indolarilsulfonas sustituidas que presentan citopaticidad, efectos citostáticos y actividad inhibitoria de la Transcriptasa Reversa. La fórmula general de estos compuestos es mostrada en la Fig. 8.7.

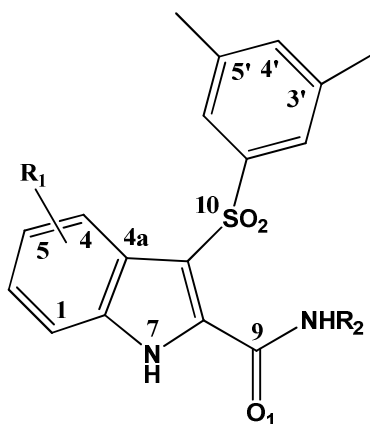


Figura 8.7. Fórmula general de los derivados de indolarilsulfonas.

La Fig. 8.8 muestra el gráfico de valores predichos *versus* observados de la inhibición, por derivados de indolarilsulfonas, de la citopatía inducida por el virus HIV-1. Los datos experimentales son reportados como la concentración efectiva (nM) o la concentración requerida para proteger células CEM de la citopatía del HIV-1 en un 50%, monitoreado por la formación de células gigantes.

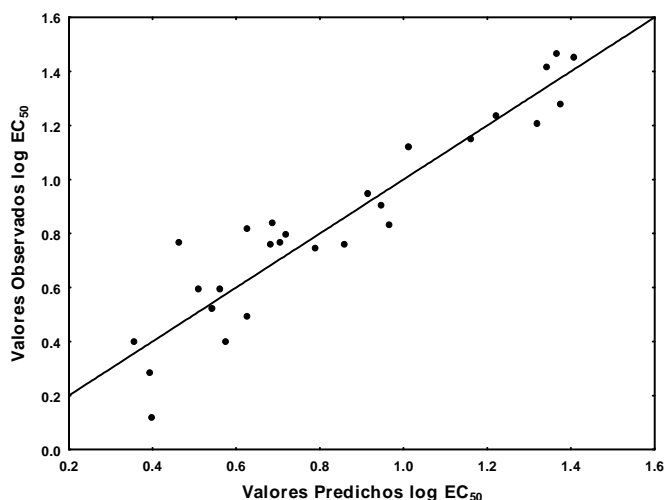


Figura 8.8. Gráfico de valores predichos *versus* observados de la inhibición, por derivados de indolarilsulfonas, de la citopatía inducida por el virus HIV-1.

La Fig. 8.9 muestra el gráfico de valores predichos *versus* observados del efecto citostático de estos compuestos, CC_{50} . Este está definido como la concentración de compuesto requerida para reducir la proliferación de células CEM (células de linfocitos T humanas) en un 50% respecto del número de células observadas en el control.

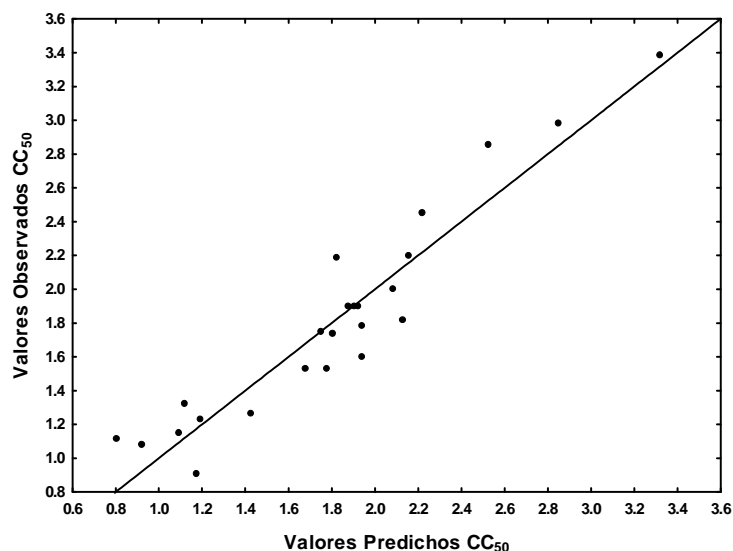


Figura 8.9. Gráfico de valores predichos *versus* observados de $\log CC_{50}$.

Estos resultados muestran que es entonces posible emplear la ecuación maestra para hallar relaciones entre la variación de algunas actividades biológicas y la variación de uno o más índices atómicos locales de un esqueleto común en un grupo de moléculas. Solo la práctica podrá medir la extensión de esta aplicación. La bibliografía que sigue a continuación ha demostrado, más allá de toda duda sana, que esta aproximación provee excelentes resultados.

1. M.S. Leal, A. Robles-Navarro, and J.S. Gómez-Jeria, "A Density Functional Study of the Inhibition of Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 by 2-aryl substituted quinazolin-

- 4(3H)-one, pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one and pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives," *Der Pharmacia Lettre*, vol. 7, no. 1, pp. 54-66, 2015.
2. J.S. Gómez-Jeria, and J. Valdebenito-Gamboa, "A Theoretical Analysis of the Relationships between Electronic Structure and HIV-1 Integrase Inhibition, Antiviral Activity and Protein Binding Effects of a series of Naphthyridinone derivatives," 2015.
 3. J.S. Gómez-Jeria, and J. Valdebenito-Gamboa, "A Quantum-chemical and Docking study of the inhibitory activity of a family of Thienopyrimidine derivatives bearing a chromone moiety against mTOR Kinase," *Der Pharmacia Lettre*, vol. 7, no. 5, pp. 211-219, 2015.
 4. J.S. Gómez-Jeria, and A. Robles-Navarro, "A Quantum Chemical Study of the Relationships between Electronic Structure and cloned rat 5-HT_{2C} Receptor Binding Affinity in N-Benzylphenethylamines," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 6, no. 3, pp. 1358-1373, 2015.
 5. J.S. Gómez-Jeria, and A. Robles-Navarro, "DFT and Docking Studies of the Relationships between Electronic Structure and 5-HT_{2A} Receptor Binding Affinity in N-Benzylphenethylamines," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 6, no. 2, pp. 1811-1841, 2015.
 6. J.S. Gómez-Jeria, and A. Robles-Navarro, "A Quantum Chemical Analysis of the Inactivation Rate Constant of the BoNT/A LC Neurotoxin by some 1,4-Benzoquinone and 1,4-Naphthoquinone derivatives," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 5, no. 1, pp. 15-26, 2015.
 7. J.S. Gómez-Jeria, and A. Robles-Navarro, "Quantum-chemical study of the cytotoxic activity of pyrimidine–benzimidazol hybrids against MCF-7, MGC-803, EC-9706 and SMMC-7721 human cancer cell lines," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 6, no. 2, pp. 755-783, 2015.
 8. J.S. Gómez-Jeria, and A. Robles-Navarro, "A Density Functional Theory and Docking study of the Relationships between Electronic Structure and 5-HT_{2B} Receptor Binding Affinity in N-Benzyl Phenethylamines," *Der Pharma Chemica*, vol. 7, no. 2, pp. 243-269, 2015.
 9. J.S. Gómez-Jeria, and A. Robles-Navarro, "A theoretical study of the relationships between electronic structure and inhibition of tumor necrosis factor by cyclopentenone oximes," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 6, no. 1, pp. 1337-1351, 2015.
 10. J.S. Gómez-Jeria, I. Reyes-Díaz, and J. Valdebenito-Gamboa, "Quantum-Chemical and Docking Studies of 8-Hydroxy-Quinolines as Inhibitors of the Botulinum Neurotoxin A Light Chain (BoNT/A LC)," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 5, no. 2, pp. 25-56, 2015.
 11. J.S. Gómez-Jeria, "A Theoretical Study of the Relationships between Electronic Structure and Antifungal Activity against *Botrytis cinerea* and *Colletotrichum lagenarium* of a Group of Carabrone Hydrazone Derivatives," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 6, no. 3, pp. 688-697, 2015.
 12. R. Solís-Gutiérrez, and J.S. Gómez-Jeria, "A Density Functional Theory study of the relationships between electronic structure and metabotropic glutamate receptor subtype 5 affinity of 2-amino- and 2-halothiazole derivatives," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 5, no. 2, pp. 1401-1416, 2014.
 13. F. Salgado-Valdés, and J.S. Gómez-Jeria, "A Theoretical Study of the Relationships between Electronic Structure and CB1 and CB2 Cannabinoid Receptor Binding Affinity in a Group of 1-Aryl-5-(1-H-pyrrol-1-yl)-1-H-pyrazole-3-carboxamides," *Journal of Quantum Chemistry*, vol. 2014 Article ID 431432, pp. 1-15, 2014.

14. D.I. Pino-Ramírez, and J.S. Gómez-Jeria, "A Quantum-chemical study of the in vitro cytotoxicity of a series of (Z)-1-aryl-3-arylamino-2-propen-1-ones against human tumor DU145 and K562 cell lines," *American Chemical Science Journal*, vol. 4, no. 5, pp. 554-575, 2014.
15. D. Muñoz-Gacitúa, and J.S. Gómez-Jeria, "Quantum-chemical study of the relationships between electronic structure and anti influenza activity. 2. The inhibition by 1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives of the cytopathic effects produced by the influenza A/WSN/33 (H1N1) and A/HK/8/68 (H3N2) strains in MDCK cells," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 4, no. 1, pp. 48-63, 2014.
16. D. Muñoz-Gacitúa, and J.S. Gómez-Jeria, "Quantum-chemical study of the relationships between electronic structure and anti influenza activity. 1. The inhibition of cytopathic effects produced by the influenza A/Guangdong Luohu/219/2006 (H1N1) strain in MDCK cells by substituted bisaryl amide compounds," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 4, no. 1, pp. 33-47, 2014.
17. J.S. Gómez-Jeria, and J. Valdebenito-Gamboa, "A DFT study of the Relationships between Electronic Structure, Cyclin-dependent Kinases Inhibition and Anti-Proliferative action in a series of 2,4,5-trisubstituted Pyrimidines," *Der Pharma Chemica*, vol. 6, no. 5, pp. 383-406, 2014.
18. J.S. Gómez-Jeria, and J. Molina-Hidalgo, "A Short Note on the Relationships between Electronic Structure and S-Nitrosoglutathione Reductase Inhibition by 3-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-yl]propanoic acids," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 4, no. 2, pp. 1-9, 2014.
19. J.S. Gómez-Jeria, "A Density Functional Study of the Inhibition of the Anthrax Lethal Factor Toxin by Quinoline-based small Molecules related to Aminoquinuride (NSC 12155)," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 5, no. 6, pp. 780-792, 2014.
20. J.S. Gómez-Jeria, "A Note on the Relationships between Electronic Structure and Inhibition of Chikungunya Virus Replication by a group of [1,2,3]Triazolo[4,5-d]pyrimidin-7(6H)-ones Derivatives," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 4, no. 3, pp. 38-47, 2014.
21. J.S. Gómez-Jeria, "A DFT Study of the Inhibition of the Papain-like Protease (PLpro) from the SARS Coronavirus by a Group of 4-Piperidinecarboxamide Derivatives," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 5, no. 5, pp. 424-436, 2014.
22. J.S. Gómez-Jeria, "A Preliminary Formal Quantitative Structure-Activity Relationship Study of some 1,7-Bis-(amino alkyl)diazachrysene Derivatives as Inhibitors of Botulinum Neurotoxin Serotype A Light Chain and Three *P. falciparum* Malaria Strains," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 4, no. 2, pp. 32-44, 2014.
23. J.S. Gómez-Jeria, "A Quantum-Chemical approach toward an understanding of the Human Neutrophil Elastase inhibition by N-benzoylindazole derivatives," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 5, no. 3, pp. 2124-2142, 2014.
24. J.S. Gómez-Jeria, "Toward Understanding the Inhibition of Vesicular Stomatitis Virus Replication in MDCK Cells by 4-Quinolinecarboxylic acid Analogues. A Density Functional Study," *Der Pharma Chemica*, vol. 6, no. 3, pp. 64-77, 2014.
25. J.S. Gómez-Jeria, "A quantum chemical analysis of the relationships between electronic structure, PAK1 inhibition and MEK phosphorylation in a series of 2-arylamino-4-arylpyrimidines," *SOP Transactions on Physical Chemistry*, vol. 1, no. 2, pp. 10-28, 2014.

26. J.S. Gómez-Jeria, "An Analysis of the Electronic Structure of an Imidazo[1,2-a]Pyrrolo[2,3-c]Pyridine series and their anti Bovine Viral Diarrhea Virus Activity.," *British Microbiology Research Journal*, vol. 4, no. 9, pp. 968-987, 2014.
27. J.S. Gómez-Jeria, "A theoretical study of the relationships between electronic structure and anti-inflammatory and anti-cancer activities of a series of 6,7-substituted-5,8-quinolinequinones," *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, vol. 4, no. 3, pp. 270-291, 2014.
28. F. Gatica-Díaz, and J.S. Gómez-Jeria, "A Theoretical Study of the Relationships between Electronic Structure and Cytotoxicity of a group of N2-alkylated Quaternary β -Carbolines against nine Tumoral Cell Lines," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 4, no. 4, pp. 79-120, 2014.
29. I. Reyes-Díaz, and J.S. Gómez-Jeria, "Quantum-chemical modeling of the hepatitis C virus replicon inhibitory potency and cytotoxicity of some pyrido[2,3-d]pyrimidine analogues," *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, vol. 3, no. 4, pp. 11-21, 2013.
30. J.S. Gómez-Jeria, and M. Flores-Catalán, "Quantum-chemical modeling of the relationships between molecular structure and in vitro multi-step, multimechanistic drug effects. HIV-1 replication inhibition and inhibition of cell proliferation as examples." *Canadian Chemical Transactions*, vol. 1, no. 3, pp. 215-237, 2013.
31. D.A. Alarcón, F. Gatica-Díaz, and J.S. Gómez-Jeria, "Modeling the relationships between molecular structure and inhibition of virus-induced cytopathic effects. Anti-HIV and anti-H1N1 (Influenza) activities as examples," *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 58, no. 3, pp. 1651-1659, 2013.
32. C. Barahona-Urbina, S. Nuñez-Gonzalez, and J.S. Gómez-Jeria, "Model-based quantum-chemical study of the uptake of some polychlorinated pollutant compounds by Zucchini subspecies," *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 57, no. 4, pp. 1497-1503, 2012.

CAPÍTULO 9. NOTAS SOBRE EL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE.

Dado que una de las herramientas fundamentales para este tipo de trabajo es el Análisis de Regresión Lineal Múltiple (ARLM) es necesario conocer algunas cosas elementales sobre él¹²⁹. Ya ha quedado claro que el sistema de ecuaciones con que trabajamos es lineal: de allí estas notas. Usamos la forma “paso-a-paso” del ARLM¹³⁰. El ARLM es una generalización directa de la regresión lineal simple. La diferencia principal es que aquí el valor de la variable dependiente depende de varias variables independientes. Los actuales computadores hacen un ARLM en cuestión de milisegundos o minutos pero no siempre fue así. Como dato histórico es necesario mencionar que estos análisis de regresión lineal múltiple tomaban semanas, incluso meses, a comienzos del siglo 20¹³¹. Existen dos procesos que el usuario debe comprender cabalmente antes de comenzar a trabajar. En el primero debe hacerse un estudio previo de los números a emplear. En el segundo hay que saber comprender a cabalidad el resultado de este análisis. Esto no es asunto de meter números en alguna planilla y apretar el ícono del caso.

Aquí se trata de estudiar una variable cuantitativa, Y (variable dependiente), como función de, o en relación con, un grupo de variables independientes $\{X_j\}$. En general, se comienza por analizar los datos mediante estadísticas simples (medias, correlaciones, etc.). Para el caso de k variables independientes la ecuación lineal es de la forma:

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_kX_k \quad (9.1)$$

Cuando esta ecuación es aplicada a los datos, se obtiene un conjunto de valores para Y (uno por cada uno de los n casos) para los cuales la suma de los valores $(Y_{\text{original}} - Y_{\text{predicho}})^2$ sobre los n casos es mínimo. El coeficiente de regresión, B_j , es el cambio esperado en Y por cada incremento unitario en X_j cuando el valor de las $(k-1)$ variables independientes restantes es mantenido invariante. Este método mide entonces los efectos concurrentes de varios factores. Como todo procedimiento estadístico, el ARLM descansa sobre varios supuestos acerca de la población (los n casos) desde la cual se han derivado los datos. Los resultados del análisis son solamente confiables si estas suposiciones han sido satisfechas. Estos supuestos son:

1. La relación entre la variable dependiente y las independientes es lineal.
2. La ecuación de regresión describe el valor medio de la variable dependiente para un conjunto de variables independientes.
3. Los puntos individuales de la variable dependiente, para cada una de las variables explicativas, están distribuidos normalmente alrededor de la línea de las medias (recta de regresión).
4. La varianza de los datos de los puntos alrededor de las medias es la misma para cada variable explicativa.
5. Las variables explicativas son independientes entre ellas.

¹²⁹ Estas no son más que notas generales y es necesario complementarlas con los textos especializados.

¹³⁰ En el análisis de regresión lineal múltiple la construcción de su correspondiente ecuación se realiza seleccionando las variables una a una, “paso a paso”. La finalidad perseguida es buscar de entre todas las posibles variables explicativas aquellas que más y mejor expliquen a la variable dependiente sin que ninguna de ellas sea combinación lineal de las restantes. Este procedimiento implica que: 1. En cada paso solo se introduce aquella variable que cumple unos criterios de entrada; 2. Una vez introducida, en cada paso se valora si alguna de las variables cumplen criterios de salida; y 3. En cada paso se valora la bondad de ajuste de los datos al modelo de regresión lineal y se calculan los parámetros del modelo verificado en dicho paso. El proceso se inicia sin ninguna variable independiente en la ecuación de regresión y el proceso concluye cuando no queda ninguna variable fuera de la ecuación que satisfaga el criterio de selección (garantiza que las variables seleccionadas son significativas) y/o el criterio de eliminación (garantizar que una variable seleccionada no es redundante).

¹³¹ Incluso, cuando yo trabajaba en los años 70s con tarjetas perforadas, era un procedimiento realmente tedioso.

Para realizar un análisis inicial de los datos conviene seguir las siguientes etapas: 1. Preparar los datos para hacerlos accesibles a cualquier técnica estadística. 2. Realizar un examen gráfico de la naturaleza de las variables individuales a analizar y un análisis descriptivo numérico que permita cuantificar algunos aspectos gráficos de los datos. 3. Realizar un examen gráfico de las relaciones entre las variables analizadas y un análisis descriptivo numérico que cuantifique el grado de interrelación existente entre ellas. 4. Evaluar, si fuera necesario, algunos supuestos básicos subyacentes a muchas técnicas estadísticas como, por ejemplo, la normalidad, linealidad y homocedasticidad. 5. Identificar los posibles casos atípicos (*outliers*) y evaluar el impacto potencial que puedan ejercer en análisis estadísticos posteriores. 6. Evaluar, si fuera necesario, el impacto potencial que pueden tener los datos ausentes (*missing*) sobre la representatividad de los datos analizados.

Una vez que tenemos preparados todos los datos que necesitamos (por preparados se entiende haberlos traspasado a una matriz para manejarlos fácilmente), estamos listos para un análisis preliminar de ellos. Los gráficos proveen un entendimiento más completo y comprensible que los típicos resúmenes de estadísticas. Los gráficos no dependen de ninguna suposición sobre la forma de la distribución o la naturaleza de la relación entre la variable dependiente y las independientes.

Las representaciones univariadas proveen una visualización de la distribución de una variable. Los datos pueden estar dispersos, tener lagunas en que no hay valores o tener observaciones atípicas (*outliers* del inglés) que no calzan con el resto de los datos.

El gráfico más común es el histograma de frecuencias en el que los valores de la variable son ubicados en el eje X. El rango de los datos es separado en intervalos iguales. Los valores en cada intervalo (la frecuencia o el porcentaje) son mostrados sobre el intervalo. Estos histogramas de frecuencia dan información general sobre la tendencia central, el rango, la forma y la variabilidad de cada variable separada. Es muy importante mencionar que la forma de la distribución es dependiente del número de intervalos seleccionado. Un ejemplo es presentado en la Fig. 9.1.

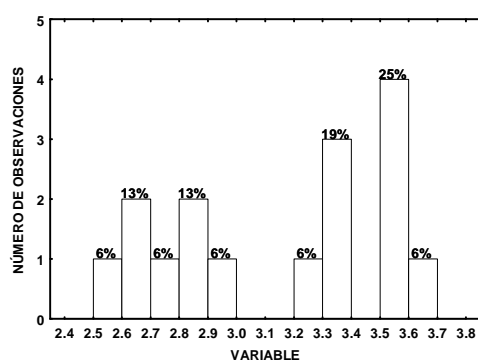


Figura 10.1. Histograma de frecuencias de una variable. El porcentaje de datos de cada intervalo está representado arriba de cada uno de los intervalos elegidos.

Otro tipo de gráfico es el de caja y sesgo (*Box and Whisker* en inglés) que se presenta en la Figura 9.2. Este gráfico facilita la detección de valores atípicos pero no su frecuencia. La línea vertical que sale desde el tercer cuartil hacia arriba debería tener la misma longitud que la que sale hacia abajo desde el primer cuartil. Si ello no ocurre la distribución está sesgada hacia

el lado más largo. También, si existen valores atípicos en solamente un lado la distribución está sesgada hacia ese lado.

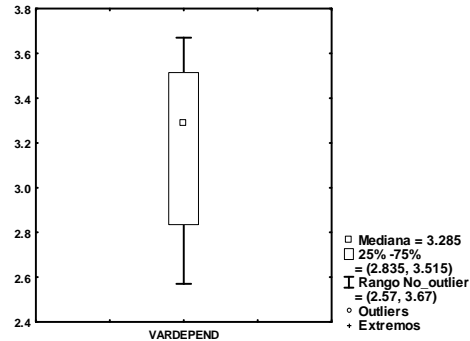


Figura 9.2. Gráfico de caja y sesgo. Las líneas, desde abajo hacia arriba, son: valor más pequeño de la variable, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, valor máximo de la variable. No existen aquí puntos extremos ni outliers.

En las Figs. 9.3a y 9.3b mostramos dos gráficos de caja y sesgo. El 9.3.a es del conjunto original de datos y el 9.3b es el del logaritmo de esos mismo datos. Como se puede apreciar, en el conjunto original existen dos datos extremos y uno atípico. La transformación a logaritmo ha mejorado el conjunto de datos respecto de outliers y puntos extremos, *pero no garantiza nada más*.

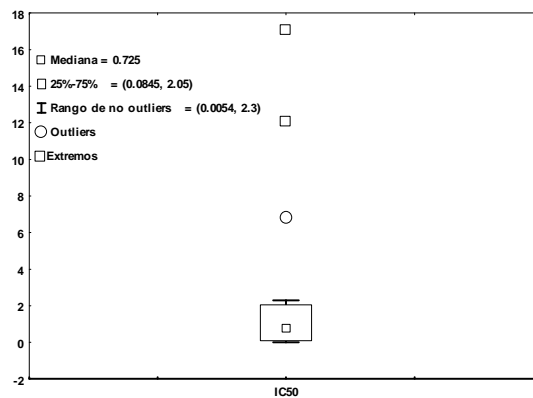


Figura 9.3a. Gráficos de caja y sesgo para un grupo de datos.

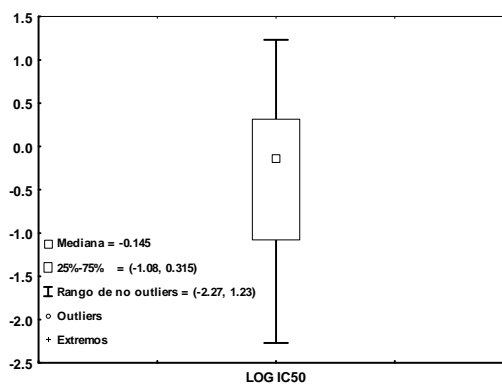


Figura 9.3.b Gráfico de caja y sesgo del logaritmo de los datos de 9.3a.

Es algunas veces importante examinar la relación que existe entre dos variables. Este par puede ser la variable dependiente y una independiente o dos variables independientes. Es importante recalcar que los dos gráficos posibles (usar alternativamente una variable para el eje X y la otra para el eje Y) no son simétricos (hay excepciones). La Figura 9.4 muestra ejemplos de gráficos de dispersión para un conjunto de variables. Los histogramas son de frecuencias y nos pueden mostrar cual es la distribución de una variable cualquiera en su rango. También podemos apreciar el grado de linealidad que hay entre cada par de variables.

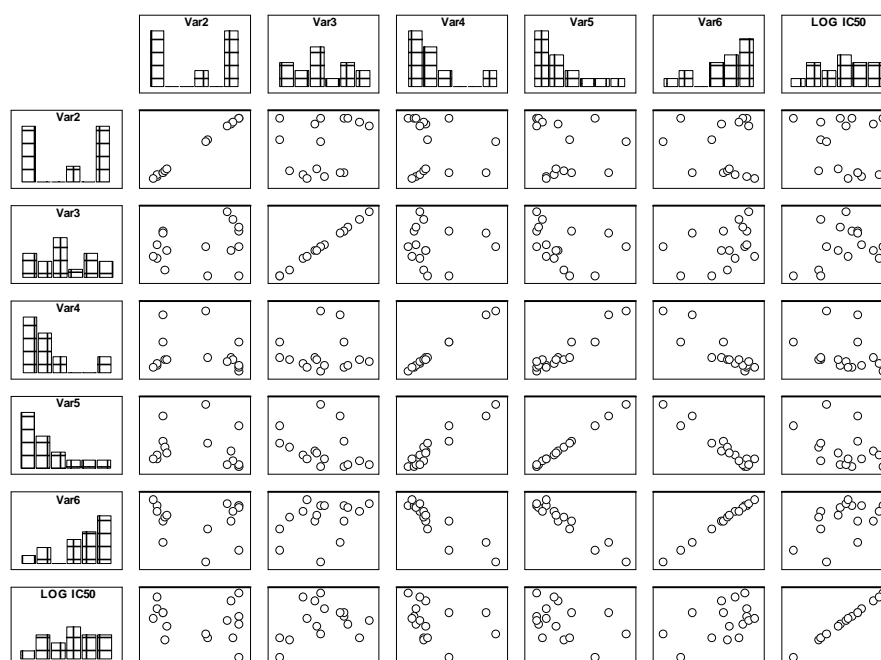


Figura 9.4. Gráficos de dispersión para un conjunto de variables.

En el caso en que haya demasiadas variables (como es usualmente nuestro caso), se sugiere hacer los gráficos de dispersión para las variables que están en la ecuación que se considera como la definitiva¹³². Notemos que en la mayor parte de las moléculas con actividad biológica existen *regiones aromáticas*, en las que se espera exista algún grado de correlación entre las variables que la describen. El examen de la matriz de correlaciones parciales (o sea las correlaciones entre dos pares de variables) es importante. La matriz de correlaciones está formada por los coeficientes de correlación lineal de Pearson e indica la fuerza de la asociación entre dos variables. Puede variar entre -1 y 1, y se considera que mientras más cerca de ± 1 esté, mayor es la asociación entre las variables. Cuando el valor es sobre $\pm 0,65$ se considera la correlación como buena, entre $\pm 0,4$ y $\pm 0,649$ regular, y menos de $\pm 0,4$ mala (o sea están muy poco correlacionadas).

¹³² Para nuestro trabajo la revisión de estos gráficos es obligatoria.

Ahora seguiremos con el estudio de la normalidad, analizando cada variable unidimensional mediante procedimientos gráficos. El uso de histogramas con representación de la curva de distribución puede ser de gran utilidad a la hora de decidir si las variables se distribuyen normalmente. En la Figura 9.5 damos un ejemplo de este tipo de análisis.

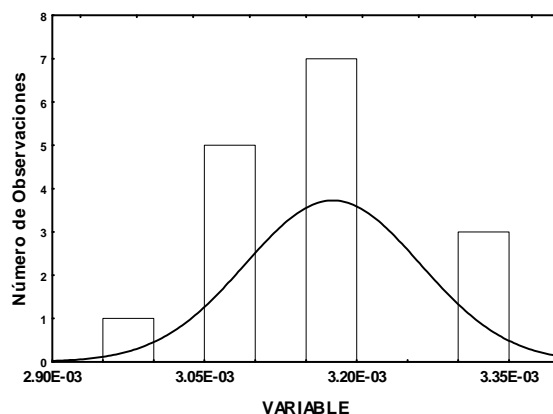


Figura 9.5. Histograma de valores de una variable versus el número de casos superpuesto a la curva normal.

Con los resultados obtenidos, podemos tener una idea de las variables que van a presentar problemas de normalidad. Aunque los métodos gráficos son bastante intuitivos, el rigor nos conduce a efectuar una serie de contrastes para la comprobación de la normalidad. Deben efectuarse los tests de Kolmogorov-Smirnov¹³³ (D) y Shapiro-Wilk¹³⁴ (SW-W) en cada una de las variables para ver si ellas resultan ser normales. En la Fig. 9.6 presentamos un ejemplo de esos tests.

¹³³ En el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) la hipótesis nula que se pone a prueba es que los datos proceden de una población con distribución normal frente a una alternativa de que no es así. Este contraste calcula la distancia máxima entre la función de distribución empírica de la muestra y la teórica. Si la distancia calculada es mayor que la encontrada en las Tablas, fijado un nivel de significación, se rechaza el modelo normal. La distribución del estadístico de Kolmogorov-Smirnov es independiente de la distribución poblacional especificada en la hipótesis nula y los valores críticos de este estadístico están tabulados. Si la distribución postulada es la normal y se estiman sus parámetros, los valores críticos se obtienen aplicando la corrección de significación propuesta por Lilliefors.

¹³⁴ Cuando la muestra es como máximo de tamaño 50 se puede contrastar la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk (SW-W). Para efectuarla se calcula la media y la varianza muestral y se ordenan las observaciones de menor a mayor. A continuación se calculan las diferencias entre: el primero y el último; el segundo y el penúltimo; el tercero y el antepenúltimo, etc. y se corrigen con unos coeficientes tabulados por Shapiro y Wilk. Se rechazará la hipótesis nula de normalidad si el estadístico W es menor que el valor crítico proporcionado por la Tabla elaborada por los autores para el tamaño muestral y el nivel de significación dado.

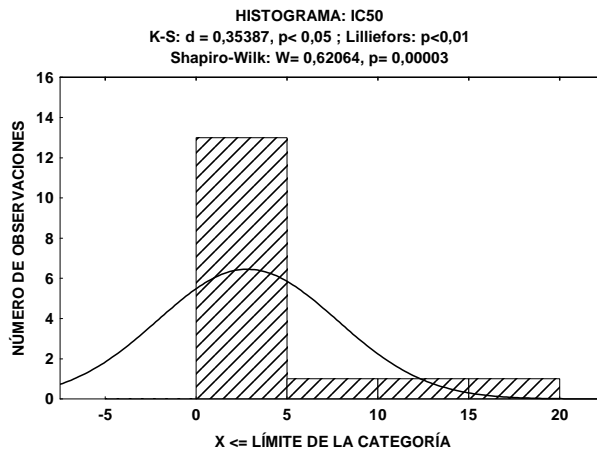


Figura 9.6. Ejemplo de tests de Kolmogorov-Smirnov (Lilliefors) y Shapiro-Wilk para una serie de datos cualesquiera.

Otro análisis que debe llevarse a cabo es el de los residuales. ¿Qué es un valor residual? Es la diferencia entre el valor observado y el predicho. Cada observación tiene por lo tanto un residual asociado y es positivo si está sobre la recta y negativo si está bajo ella. *Un buen análisis de regresión minimiza los residuales y lo esperable es que estén distribuidos como en una nube sin demostrar algún patrón o pendiente definida, centrados (más o menos) a lo largo del eje horizontal (el eje X es el de los valores predichos por la ecuación de regresión).* Este patrón al azar indica que un modelo lineal es correcto para ser empleado. Los residuales contienen la información que no es explicada por la recta de regresión. *Si los residuales tienen alguna tendencia es momento de hacer algo con los datos, como por ejemplo obtener el logaritmo, raíz cuadrada u otra transformación.* La Figura 9.7 muestra un ejemplo de valores predichos *versus* los residuales. La no independencia de los residuales afecta los errores standard. Este problema conduce a errores estándar y tests de significación que son incorrectos.

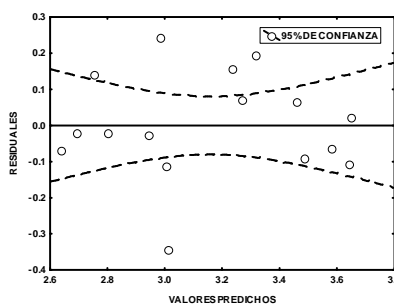


Figura 9.7. Gráfico de valores predichos *versus* los residuales.

También podemos emplear gráficos de probabilidad normal estándar para evaluar la normalidad de la distribución de una variable. Si los residuales observados están distribuidos normalmente deben caer sobre una línea recta. Un valor atípico u outlier puede hacerse evidente en este tipo de gráfico. Si hay una ausencia general de fitting y los datos parecen formar un

patrón determinado (p. ej. una S) alrededor de la recta entonces la variable debería quizás ser transformada. Un gráfico aceptable de este tipo se muestra en la Figura 9.8.

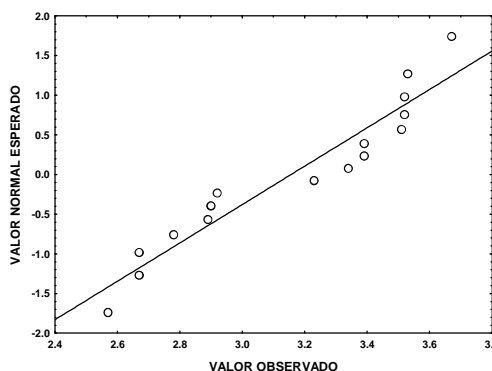


Figura 9.8. Gráfico para testar la normalidad de una variable.

Por lo general los valores que produzcan un residual bastante mayor a los demás se consideran atípicos y estos no son representativos del resto de los datos. Estos valores atípicos pueden tener efectos importantes en el modelo lineal. Hay dos tipos de datos atípicos: unos son producidos por un registro incorrecto de los datos (o un mal cálculo) y otros son anómalos pero factibles. En este caso no debe eliminarse del modelo aunque esto mejorase el ajuste. Esto es debido a que esta observación a veces es más importante que el resto de los datos para controlar efectos y propiedades del modelo. Frecuentemente el estudio de estos valores produce la mejora del modelo.

Se pueden emplear los residuos estandarizados y estudentizados para detectar valores atípicos. En el caso de los residuos estandarizados, ellos tienen una media de 0 y una varianza próxima a 1. Un valor mayor que 2 en estos índices sugiere un dato potencialmente atípico. Otro factor a considerar son las Distancias de Cook (DC). Para cada observación de la muestra la DC, D_i , mide que tan diferentes son los estimadores de los coeficientes de regresión que se obtendrían con y sin la i -ésima observación. Una DC grande puede deberse a que la observación es un valor extremo o que la observación tiene un residual grande. Si el modelo es correcto, se espera que las DC para todas las observaciones sean menores que el punto de corte, que es 1. Si hay DCs mayores que 1 se recomienda hacer el análisis con y sin esas observaciones y comparar.

También se puede emplear la distancia de Mahalanobis (DM). El cálculo de la misma nos servirá para detectar las posibles observaciones atípicas (outliers) que pueden ser causantes de errores en nuestro análisis. La distancia de Mahalanobis se distribuye según una estadística χ_p^2 donde p es el número de variables. Usualmente se calcula $\chi_{0,99,p}^2$ y se espera que nuestros valores de DM de nuestras variables en la ecuación estén bajo ese valor. Un valor alto de la distancia de Mahalanobis augiere una posible observación influyente a priori.

El residual eliminado es el valor residual para el caso respectivo si ese caso no fue incluido en el proceso de ARLM. Si el residual eliminado difiere mucho del respectivo valor del residual estandarizado el caso es probablemente uno atípico.

La pregunta que surge ahora es como determinar cuando una ecuación es estadísticamente significativa. Hay varios índices estadísticos que es absolutamente necesario tomar en cuenta. El primero es el coeficiente de correlación múltiple, R , que establece una medida del grado de asociación lineal entre la variable respuesta y la variable predictora,

concretamente entre la variable respuesta y la recta de regresión estimada. Su cuadrado, R^2 , denominado coeficiente de determinación múltiple, puede interpretarse como el porcentaje de variabilidad de la variable dependiente explicada o debida a la recta de regresión. *Según sea la calidad de los resultados experimentales* será el valor de R que podamos obtener. Se define también el coeficiente R^2 ajustado. Este coeficiente, a diferencia de R^2 que aumenta al hacerlo el número de variables, solo aumenta cuando se añaden variables que reducen el cuadrado medio residual. *Es decir, penaliza la adición de términos inútiles al modelo.*

Lo que se debe examinar ahora es la desviación estándar de la estimación (SD, DS o DE, *standard error of the estimate* en inglés). Es una medida del error en la predicción. Una SD aceptable para nuestros estudios es de alrededor de 0,20. El Análisis de Varianza (ANOVA) proporciona el índice F (test de Snedecor) a partir del cual podemos contrastar la hipótesis de que R^2 es igual a 0, la pendiente de la recta de regresión es igual a 0, o lo que es lo mismo, la hipótesis de que las dos variables están incorrelacionadas. Si el valor de p asociado al índice estadístico F es menor que el nivel de significación (normalmente 0,05), podremos considerar que los resultados obtenidos con la muestra son generalizables a la población a la que pertenece la muestra.

La importancia de cada variable independiente dentro de la recta de regresión está indicada por el resultado del Test t de Student. El índice t nos permite comprobar si la regresión entre una variable independiente y la dependiente es significativa. Si el valor de p asociado al valor t es mayor al nivel de significación (normalmente 0,05) rechazaremos que la regresión sea significativa para las dos variables relacionadas.

El ARLM entrega dos tipos de coeficientes en los resultados. Unos son los coeficientes B_1 , B_2 , etc. de la Ec. (de arriba). Los otros son los llamados coeficientes beta, que son aquellos que se habrían obtenido si primero se hubiera estandarizado todas las variables a una media de 0 y una desviación estándar de 1. La ventaja de estos coeficientes es que su magnitud nos permite comparar la contribución relativa de cada variable independiente en la predicción de la variable dependiente.

Es extremadamente importante tratar de evitar que exista un alto grado de correlación entre las variables presuntamente independientes (colinealidad). Para ello se introduce el criterio de tolerancia como un criterio adicional a la probabilidad de entrada en el ARLM paso-a-paso. Este criterio nos ayuda a identificar si alguna de las variables del modelo es una combinación lineal de las restantes. Si dicho valor es próximo a 0, la variable analizada será una combinación lineal de las restantes variables independientes introducidas. Si el valor de la tolerancia se aproxima a 1 puede reducir la parte de la variabilidad de la variable dependiente no explicada por las restantes. En síntesis, si la tolerancia para una variable es muy pequeña se excluirá del modelo.

Finalmente, la estabilidad de los coeficientes de regresión puede apreciarse creando el gráfico de residuales *versus* residuales omitidos. Los residuales omitidos son aquellos residuales que se obtendrían si el respectivo caso fuera excluido de la regresión múltiple (o sea de la computación de los coeficientes de regresión). Si aparecen grandes discrepancias entre los residuales y los residuales estandarizados eso quiere decir que los coeficientes de la regresión son afectados grandemente por la exclusión del algún caso. En la figura 9.9 mostramos un caso que muestra estabilidad de los coeficientes obtenidos en la regresión.

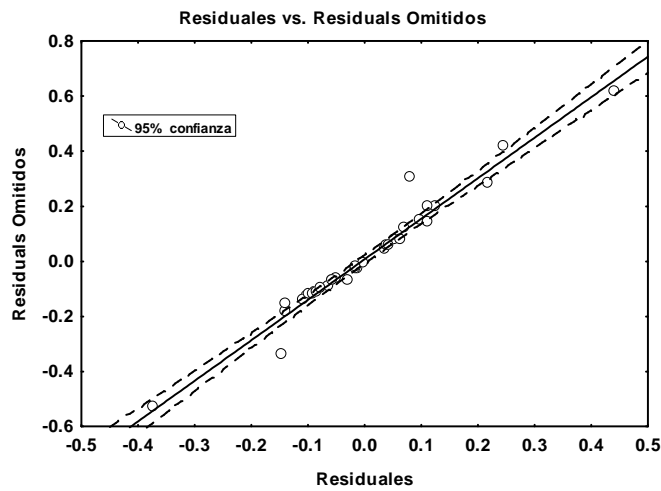


Figura 9.9. Gráfico de residuales *versus* residuales omitidos.

Estas breves notas deben ser complementadas con los textos de Estadística que sean apropiados¹³⁵.

¹³⁵ 1. J. Cohen y P. Cohen, Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences, Lawrence Erlbaum Associates; distributed by Halsted Press Division of John Wiley, Hillsdale, N.J. New York, 1975. 2. R.D. Cook, Regression graphics: ideas for studying regressions through graphics, Wiley, New York, 1998. 3. J. Fox, An R and S-Plus companion to applied regression, Sage Publications, Thousand Oaks, Calif., 2002. 4. J.O. Rawlings, S.G. Pantula y D.A. Dickey, Applied regression analysis: a research tool, Springer, New York, 1998. 5. L.D. Schroeder, D.L. Sjoquist y P.E. Stephan, Understanding regression analysis: an introductory guide, Sage Publications, Beverly Hills, 1986.

CAPÍTULO 10. LA PRÁCTICA.

Hasta este momento este texto puede ser leído por mera curiosidad, interés, etc. La práctica está supeditada a muchas variables, muchas de las cuales son independientes de la voluntad del investigador. El tamaño y la cantidad de moléculas son, en términos generales, determinantes de la capacidad computacional requerida y del tiempo que se requiere para la obtención de valores numéricos de los índices de reactividad.

Lo ideal es que se haga un estudio semiempírico (con el método ZINDO/1 por ejemplo), otro a nivel HFR y un tercero empleando la TFD. Eso es necesario para poder acumular información cuantitativa que permita comparar las bondades de estos tres esquemas en múltiples casos¹³⁶ y poder apreciar el grado de similitud de las ecuaciones de regresión finales. La Fig. 10.1 muestra la primera parte de la práctica de este Arte. Hemos tomado como ejemplo el uso del programa Hyperchem¹³⁷.

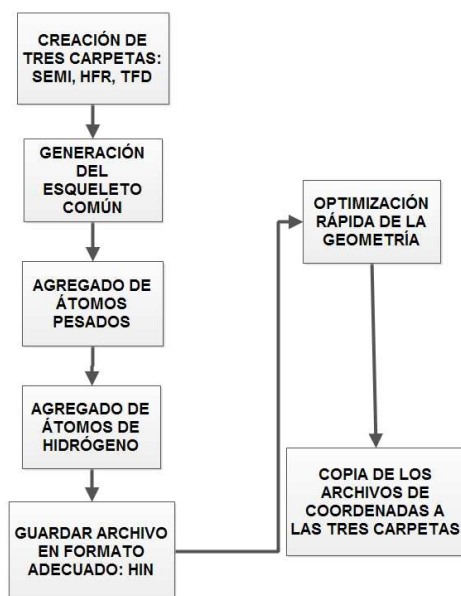


Figura 10.1. Generación y almacenamiento de las coordenadas de las moléculas.

La colocación de átomos en el orden indicado en la Fig. 10.1 tiene su origen en que, al menos en el caso de un paquete computacional, en el archivo de salida (de extensión “log” usualmente) los átomos de hidrógeno son colocados al final, independientemente del orden que tenían en el archivo de coordenadas. Esto garantiza que, si se ha escrito software que lea las coordenadas desde el archivo de origen y el resto de los datos desde el archivo de salida, no se pierda coherencia ni se generen errores. En la Fig. 10.1 todas las etapas que incluyen hasta la optimización de geometría pueden efectuarse con Hyperchem (para Windows) con el formato HIN. La optimización completa de geometría puede llevarse a cabo con Mecánica Molecular, opción OPLS. Una vez terminada, se guarda el archivo (en HIN) pero se lo vuelve a guardar también en formato ENT (el archivo con extensión ENT contiene las coordenadas y otros datos que pueden ser fácilmente visualizados con el Block de Notas de Windows para la búsqueda de eventuales errores). El archivo de extensión HIN se empleará para el cálculo de la función de onda con un método semiempírico (ZINDO/1). Resumiendo: en la carpeta SEMI tenemos que tener guardados los archivos de extensión HIN y ENT. Para el cálculo mismo, se abre el archivo HIN de la primera molécula, se preparan las condiciones para el cálculo (método, carga, multiplicidad, etc.), no olvidando

¹³⁶ Para el investigador para el cual la publicación es un fin en sí misma esto es innecesario. Las Universidades e instituciones similares en donde se aplica a través de reglamentos el “publique o perezca”, hacen esto también innecesario por la necesidad de publicar *n'importe quoi* ya que se necesita un mínimo de publicaciones por unidad de tiempo (año, etc.).

¹³⁷ Hypercube, Hyperchem 7.01, 1115 NW 4th Street, Gainesville, Fl. 32601, USA, 2002.

indicar que se debe crear un archivo de extensión LOG¹³⁸ en donde se irán grabando los resultados producidos. Se efectúa el cálculo y, antes de guardar todo y cerrar el programa, no hay que olvidar exportar otros datos en el archivo de extensión EXT¹³⁹. Recordemos que la optimización de geometría se llevó a cabo con un método empírico (MM/OPLS). La Fig. 10.2 resume todo lo dicho.

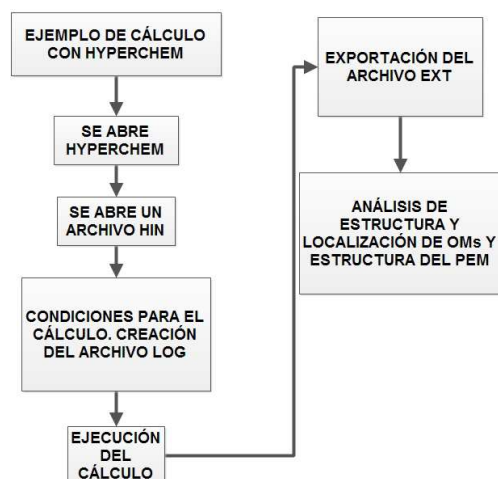


Figura 10.2. Esquema de un cálculo realizado con Hyperchem.

Los cálculos HFR y TFD requieren de dos etapas. La primera es la optimización completa de la geometría pero con condiciones impuestas por la naturaleza de la molécula (p. ej., si fuese un anión se espera la inclusión de funciones difusas en la base, etc.). La segunda etapa es el cálculo de la estructura electrónica de la molécula optimizada (estas etapas se pueden llevar a cabo juntas si fuese necesario). Usaremos el programa Gaussian como ejemplo¹⁴⁰.

Para generar los archivos para este tipo de cálculos, se vuelve a abrir cada archivo HIN de las moléculas optimizadas (guardadas en la carpeta SEMI) y se guarda una copia de cada una de ellas en las carpetas HFR y TFD pero en formato MOL, ya que con este formato podremos generar los archivos para cálculos HFT y TFD. He aquí un ejemplo concreto para la primera etapa en el que se emplea el programa GaussView en ambiente Windows¹⁴¹. Abrimos el programa, entramos (por ejemplo) a la carpeta HFR y abrimos el archivo MOL de una de las moléculas. Llevamos a cabo las acciones prescritas para este tipo de cálculo (Hartree-Fock, conjunto base, carga, multiplicidad, espín, optimización completa de geometría etc.) y guardamos este archivo con la extensión COM. Si vamos a trabajar en un ambiente Linux, debemos transformar los archivos COM para que sean reconocidos por estos sistemas operativos (usando el programa gratuito Dos2unix). Un cálculo de este tipo produce dos archivos: uno de extensión LOG que guarda una cantidad de información determinada por el usuario (mínima si en esta etapa solo vamos a optimizar la geometría) y otro de extensión CHK que tiene varios usos (muestra espectros IR/Raman, orbitales moleculares, potencial electrostático molecular, etc.). En esta etapa borramos el archivo CHK.

Para la segunda etapa usamos el Gaussview para abrir el archivo LOG de la optimización total de geometría. Con este archivo generamos un nuevo archivo de extensión COM que contenga las acciones prescritas para este nuevo cálculo (Hartree-Fock, conjunto base, carga, multiplicidad, espín, cálculo de la energía, resultados

¹³⁸ Este archivo puede ser visualizado mejor con el programa gratuito Win32pad.

¹³⁹ Ver, por ejemplo: S. Tolosa Arroyo y M.L. Sánchez: Prácticas Computacionales sobre estructura de átomos, moléculas y procesos químicos. Ed. Abecedario, Madrid, 2009.

¹⁴⁰ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel y col., Gaussian 98, Revision A.11.3, Gaussian, Pittsburgh, Pa, USA, 2002.

¹⁴¹ Gaussian Inc., GaussView 5.0, 340 Quinnipiac St., Bldg 40, Wallingford, CT 06492 USA.

del análisis de población, etc.). Llevamos a cabo el cálculo y esta vez guardamos los archivos de extensión LOG y CHK¹⁴².

Con software especialmente escrito para ello, todos los índices atómicos locales de reactividad pueden ser calculados a partir de la información contenida en los archivos LOG obtenidos con Hyperchem y/o Gaussian. Este software escrito localmente debe tener la opción de crear un archivo especial (con extensión IND) que contendrá los índices de reactividad locales del esqueleto común (ver sección 6.1), esqueleto que debe haber sido previamente seleccionado a través del análisis de las moléculas que se están estudiando.

¿Y cuáles son exactamente las variables que entrarán en ese archivo de extensión IND? Para responder esto debemos volver a la física de la interacción droga-receptor. Consideremos la Figura 10.1.

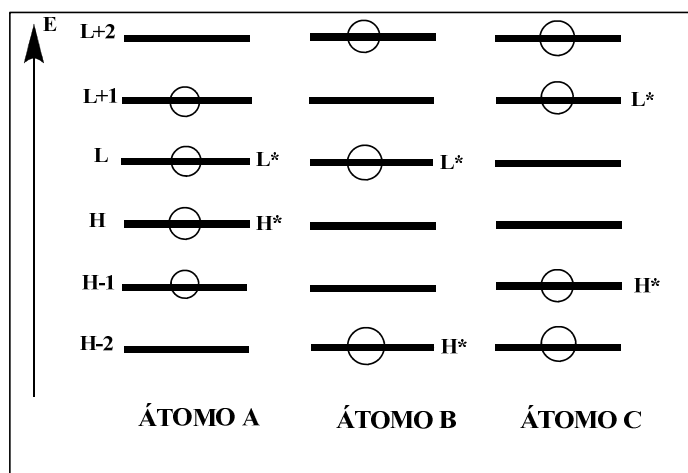


Figura 10.1 ¿Qué interacciona?

Aquí podemos observar los siguientes hechos. Si los átomos A, B y C actuasen como dadores de carga, el átomo A lo hará a través del HOMO, el átomo B a través del HOMO-2 y el átomo C a través del HOMO-1. Esos OM han sido designados como el HOMO* de cada uno de ellos, designación que es totalmente coherente con las definiciones de los índices de reactividad atómicos locales expuestas antes. En el caso de que dichos átomos actuasen como aceptores de carga, los átomos 1 y 2 lo harán a través del LUMO y el átomo a través del LUMO+1. Esos OM han sido designados como el LUMO* de cada uno de ellos. El * es para dejar en claro las diferencias. Nótese que en algunos casos HOMO= HOMO* y LUMO=LUMO*.

La Figura 10.2 muestra como se genera la matriz de variables independientes que se empleará en el ARLM:

$$\begin{array}{c}
 \left\{ \begin{array}{ccc}
 \text{I} & \text{II} & \text{III} \\
 F_i(L+1) \dots F_i(L+1) \dots F_i(L+1) \\
 F_i(L) \dots F_i(L) \dots F_i(L) \\
 F_i(H) \dots F_i(H) \dots F_i(H) \\
 F_i(H-1) \dots F_i(H-1) \dots F_i(H-1)
 \end{array} \right\} \rightarrow \\
 \left\{ \begin{array}{ccc}
 \text{I} & \text{II} & \text{III} \\
 F_i(L+1) \dots F_i(L+2) \dots F_i(L+2) \\
 F_i(L) \dots F_i(L) \dots F_i(L+1) \\
 F_i(H) \dots F_i(H) \dots F_i(H-1) \\
 F_i(H-1) \dots F_i(H-2) \dots F_i(H-2)
 \end{array} \right\} \equiv \left\{ \begin{array}{ccc}
 \text{I} & \text{II} & \text{III} \\
 F_i(L+1)^* \dots F_i(L+1)^* \dots F_i(L+1)^* \\
 F_i(L)^* \dots F_i(L)^* \dots F_i(L)^* \\
 F_i(H)^* \dots F_i(H)^* \dots F_i(H)^* \\
 F_i(H-1)^* \dots F_i(H-1)^* \dots F_i(H-1)^*
 \end{array} \right\}
 \end{array}$$

Figura 10.2. Arriba. Matriz original de datos para el átomo i, construida desde la Fig. 10.1. Abajo, izquierda. Matriz final de datos que contiene solamente valores no nulos. Abajo, derecha. Nomenclatura en términos de OM locales.

¹⁴² Hay que recordar que, si el cálculo se llevó a cabo en ambiente Linux y los resultados desean examinarse en ambiente Windows con el GaussView, hay que usar el comando formchk para transformar los archivos de extensión chk para que sean usables en ambiente Windows.

El procedimiento de detección de los OM locales se lleva a cabo mediante software ad hoc.

El empleo del análisis de regresión lineal múltiple es casi un arte. Algunas sugerencias podrían ser estas. Emplee los útiles estadísticos adecuados para examinar los valores experimentales. Esté seguro de que el esqueleto común es el que ya ha elegido. Si hay un número bastante grande de moléculas trate de generar otros esqueletos comunes para grupos de ellas porque le servirán para afinar su estudio mediante otros ARLMs. Eso más trabajo pero es intelectualmente mucho más satisfactorio. Cuando obtenga su primera regresión busque casos atípicos y emplee los útiles estadísticos para ver si es conveniente o no realizar un nuevo ARLM sin ese caso. Revise sus datos al menos dos veces: es mejor detectar un error al comienzo que hacer todo de nuevo.

FJN