

APROXIMACIONES A LOS ESTUDIOS CUANTITATIVOS DE LA RELACIÓN ESTRUCTURA - ACTIVIDAD Y ESTRUCTURA - PROPIEDAD

Mabel Pacheco A.*, Carmenza Uribe B.**,
Carlos A. Peláez J.***

RESUMEN

Se plantean las conexiones entre estructura de los compuestos químicos y propiedad o actividad, desde la perspectiva de tres diferentes aproximaciones. La aproximación empirista, que es básicamente cualitativa y que se ha aplicado con frecuencia en disciplinas como la farmacología y la bioquímica. En la aproximación mecanicista, tanto las estructuras como las propiedades y actividades, se consideran como variables cuantitativas; en este caso los métodos deducen ecuaciones predictivas para las propiedades-actividad a partir de cambios estructurales. La tercera aproximación se conoce como método de la conectividad molecular, que considera las estructuras desde la perspectiva matemática, con base en conceptos de la topología y la teoría de GRAFOS. En este caso también se establecen ecuaciones predictivas

para abordar las consecuencias de los cambios estructurales, en términos de las propiedades o actividades.

INTRODUCCIÓN

Desde comienzos de la química estructuralista en el siglo XIX, los científicos ya empezaban a preguntarse por las posibles conexiones entre la estructura química de un compuesto y las propiedades que este compuesto exhibía. La primera correlación entre un aspecto estructural y una acción específica se publicó en 1869¹, cuando se asoció la estructura de sales cuaternarias de amonio con la actividad relajante muscular, independiente de las propiedades farmacológicas de los compuestos originales. A partir de esta observación se originó la idea de que la actividad biológica de un compuesto es consecuencia de su estruc-

*Grupo Interdisciplinario de Estudios Moleculares GIEM
Universidad de Antioquia Departamento de Química, Apartado Aéreo 1226 Medellín, Colombia.*

* mpachar@quimbaya.udea.edu.co

** curibe@carios.udea.edu.co

***cpelaez@instru.udea.edu.co

tura química. Posteriormente se encontró que esta generalización es excesiva, puesto que la acetilcolina, una base de amonio cuaternario, tiene la actividad contraria: provoca que los músculos se contraigan en lugar de relajarse².

En 1947 se publicó un artículo en el cual se planteó como hipótesis que las propiedades físicas de los compuestos orgánicos dependen del número, clase y arreglo estructural de los átomos en la molécula. Como base para el desarrollo de esta hipótesis se expuso el caso de los isómeros: el número y clase de átomos permanece constante, por lo tanto las variaciones en las propiedades físicas dependen solamente de los cambios en los arreglos estructurales³. En este artículo se llega hasta la derivación de una ecuación que correlaciona los puntos de ebullición con la estructura de 94 parafinas, ecuación que indica el efecto producido simultáneamente sobre todos los átomos por un cambio en la posición de un átomo o grupo.

También en 1947, el mismo autor publicó un artículo en el cual se deriva un método de correlación de propiedades termoquímicas que resume los datos disponibles y que permite predecir dichas propiedades para compuestos, que no disponen de los datos experimentales. Se concluye que el método puede aplicarse a las siguientes propiedades de hidrocarburos: volumen molecular, refracción molal, dispersión específica, tensión superficial⁴.

Posteriormente Corwin Hansch, Toshio Fujita y otros publicaron métodos de corre-

lación entre estructura química y actividad biológica con base en la conexión entre coeficientes de partición y la ecuación de Hammett, con el fin de racionalizar los efectos de sustituyente de ácido fenoxiacético sobre la actividad promotora de crecimiento⁵, la acción bactericida de derivados de chloromycetin sobre varias bacterias⁶. También analizan la actividad biológica de algunos compuestos sobre ciertos organismos como: del ácido benzoico sobre larvas de mosquito, fenoles sobre bacterias gram-negativas y gram-positivas, insecticidas fenil-etil fosfato sobre mosca doméstica, derivados de tiroxina sobre roedores, dimetil-aminoetilbenzoatos sobre cerdos y compuestos carcinógenos sobre ratones⁷.

A partir de estos hallazgos, se llegó rápidamente a la conclusión de que son las series de compuestos, es decir aquellas moléculas que pueden ser clasificadas en un mismo grupo, la «clave» para abordar metodológicamente los estudios de las relaciones estructura-propiedad y estructura-actividad.

En la década del 70 apareció una serie de publicaciones de autores como M. Randic, W.J. Murray, L.B. Kier y L.H. Hall^{8,9,10,11,12,13} en los cuales se exponen relaciones entre las estructuras químicas y las propiedades de los compuestos, que tienen como base los métodos denominados de conectividad molecular y que se conocen con el nombre genérico de QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships.

Son varias las aproximaciones que se encuentran en la literatura y que tratan de afi-

nar los conceptos que permiten correlacionar las estructuras químicas de los compuestos con sus propiedades físicas o sus actividades biológicas, de manera que se logren unos parámetros claros de predicción, útiles para variadas disciplinas. A continuación se describen tres de dichas aproximaciones.

METODOLOGÍAS

Método empírico. Este método se caracteriza por un tratamiento dual de las variables que se analizan, donde la variable estructura se mira cualitativamente. La clase y posición de los átomos son el recurso para la proposición de cambios estructurales. La variable actividad (acción biológica) o propiedad (característica química o física) a diferencia de la estructura, se estima en términos cuantitativos, guiando las consecuencias que los cambios estructurales tienen. El hecho más sobresaliente de este tipo de estudios es el carácter aleatorio de los cambios estructurales propuestos. Como consecuencia de esto, no es posible establecer ecuaciones predictivas para las modificaciones estructurales. Este tipo de análisis es muy común en ciencias biológicas tales como la farmacología y la bioquímica.

Tradicionalmente este método fue el baluarte para la «creación» de muchos compuestos que tienen un interés comercial, generalmente en terapéutica humana, animal o vegetal. Las dos herramientas más útiles para el método son la síntesis orgánica y los bioensayos. La primera provee de suficientes sustancias, mientras

la segunda orienta el sentido de la primera. El tratamiento comienza con la elección de lo que se considera como núcleo estructural; el cual podría definirse como el esqueleto molecular que permite el reconocimiento de una serie de compuestos con características químicas o biológicas similares. Incluso esta elección no es fácil, dado que se requiere de muchos datos experimentales para determinar el carácter de «indispensable» para un átomo particular y por lo tanto «inmodificable».

Con la búsqueda de este tipo de átomos, se establecieron para las moléculas sitios activos e inmodificables y sitios susceptibles de modificación. La figura 1 ilustra 3 grupos de compuestos biológicamente activos, resaltando los sitios «inmodificables» y «susceptibles» a cambios estructurales¹⁴.

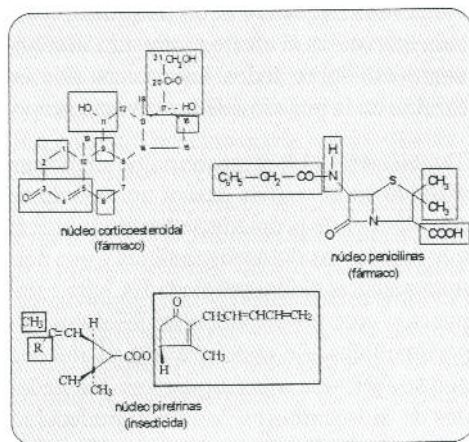
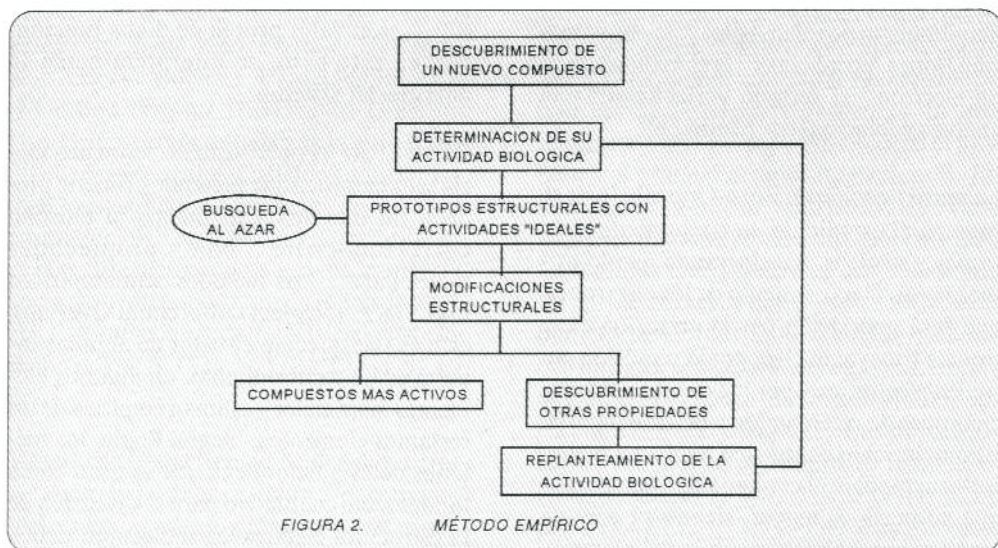


Figura 1. Núcleos de compuestos biológicamente activos

Esquemáticamente la metodología empírica se puede resumir así:



Método mecanicista. El segundo tipo de aproximación se puede enunciar como mecanicista. La primera gran diferencia con el anterior, es el cambio en la aproximación al concepto estructural. En este caso, las estructuras se consideran como una variable cuantitativa; gracias a la mecánica cuántica, cada estructura química de una serie está asociada a un valor numérico. Las actividades o propiedades también tienen un carácter cuantitativo y en consecuencia, el método deduce ecuaciones predictivas para las propiedades/actividades a partir de cambios estructurales.

Son dos las corrientes principales que se han agrupado en este método: La basada en los postulados de Hammett¹⁵ y aquella que apela a la mecánica cuántica (por medio

de métodos semiempíricos) para entender una molécula como la resultante de las interacciones de los átomos que las poseen. La razón para agrupar estas dos aproximaciones se debe a que ambas responsabilizan a las interacciones submoleculares de las propiedades o actividades que identifican a compuestos específicos. Dos enfoques radicalmente distintos permiten llegar a la mecánica cuántica. El primero, la mecánica ondulatoria, creada por Schrödinger¹⁶ y el segundo, conocido como mecánica matricial iniciada por Heisenberg¹⁶. El mismo Schrödinger demostró que ambas teorías eran equivalentes dado que ambas podían ser derivadas partiendo de la otra. Para una molécula multielectrónica, las repulsiones entre electrones hacen imposible el resolver exactamente la ecuación de Schrödinger; por

ello, es necesario recurrir a métodos de aproximación tales como el uso de un hamiltoniano no relativístico¹⁶, la aproximación Born-Oppenheimer¹⁷ la aproximación de un electrón¹⁸ el método variacional¹⁸ y el análisis poblacional de Mulliken¹⁹.

La aproximación de Born-Oppenheimer se basa en el estudio de un conjunto de electrones y núcleos, considerando que lo primordial es el movimiento de los electrones, que será gobernado por la atracción electrónica hacia al núcleo, por la repulsión entre los electrones y por los efectos mecano-cuánticos de intercambio y de antisimetría. El movimiento del núcleo tiene una menor influencia sobre el conjunto de átomos, porque su masa es mayor, siendo su energía cinética mucho menor que la del electrón. Born-Oppenheimer proponen el tratamiento de los movimientos del núcleo y el electrón por separado, en el hamiltoniano total. Consideran también que los electrones se reorganizan instantáneamente a cualquier configuración de los núcleos. Se puede concluir que la probabilidad de distribución de la posición nuclear y en consecuencia de la configuración molecular, está controlada principalmente por el movimiento de los electrones y por la configuración resultante de la distribución electrónica. La ecuación de Schrödinger después de esta aproximación queda:

$$H_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}(r,ms,R)} = E_{\text{elec}(R)} \Psi_{\text{elec}(r,ms,R)}$$

H_{elec} se refiere al operador hamiltoniano del sistema, $\Psi_{\text{elec}(r,ms,R)}$ es la función de

onda de las coordenadas espaciales y de espín de todos los núcleos y electrones. $E_{\text{elec}(R)}$ es el valor propio de dicha función, que en este caso, se interpreta como la energía del sistema

Pariser, Parr y Pople²⁰ establecieron una teoría semiempírica que pretende primero, predecir las longitudes de onda y al unísono correlacionarlas con propiedades moleculares. Los métodos semiempíricos tipo NDO²¹ (Neglect Differential Overlap), esto es, desprecian el valor de algunas integrales de recubrimiento, en algunos elementos matriciales y estiman empírica de los restantes elementos. Según Pople, los métodos de esta naturaleza que se usan como fundamento cualitativo para la discusión de la estructura electrónica molecular, deben satisfacer los siguientes condicionantes: 1) El método debe ser simple de forma que permita su aplicación a grandes moléculas sin muchos esfuerzos de cálculo. 2) En las aproximaciones que se hagan, no se debe eliminar ningún factor físico importante para la determinación electrónica molecular. 3) La teoría debe desarrollarse de tal manera que los resultados se puedan interpretar detalladamente y sirvan para refutar o soportar hipótesis cuantitativas. 4) La teoría debe tener en cuenta todos los electrones químicamente activos, esto es, todos los electrones atómicos de valencia.

La aproximación de la capa de valencia¹⁸, consiste en la eliminación programada de los electrones de las capas internas y en consecuencia, la función de onda electrónica molecular se expresa como el producto

asimétrico de la función de onda Ψ_A describiendo los electrones de las capas internas y una función de onda Ψ_B describiendo los electrones de valencia. El método MNDO²² (Modified Neglect Differential Diatomic Overlap) es el más refinado de la serie NDO. Su objetivo es realizar cálculos que aproximen los resultados a los de los métodos experimentales. Dentro de sus cálculos incluye la optimización automática de la energía, que se calcula por minimización de la energía. Este método está parametrizado para los elementos H, B, C, O, N, F, Be, Li, Al, Si, Cl, Br e I.

Método de Conectividad Molecular. El tercer método se conoce como Conectividad Molecular. Las estructuras son vistas desde una perspectiva matemática (topología-teoría de grafos) y donde los conceptos mecanocuánticos en lo que respecta a las estructuras, son por decirlo de alguna manera, secundarios. La denominada variable estructural también adquiere en este método un carácter cuantitativo e igualmente se establecen ecuaciones predictivas para abordar las consecuencias (en términos de las propiedades o actividades) de los cambios estructurales.

El desarrollo original de la topología se debió a Euler y Poincar, posteriormente, Randic, Kier y Hall^{9,10,12,13} entre otros tomaron el concepto matemático de la topología y lo implementaron en la Química. Gracias a la medición se sabe que existen relaciones entre los tipos de enlaces y características tales como fuerza, longitud y polaridad. Se

espera como una consecuencia de esto, que haya relación entre la topología molecular y las propiedades. Las primeras aproximaciones a la topología molecular no consideraban los heteroátomos presentes en una molécula²³. En 1975, Randic abordó el problema al ordenar alcanos isoméricos¹⁰. En este caso, el grado de ramificación de cada átomo es un número cardinal asociado a él. Los enlaces C-C pueden ser descritos como un par de números que a su vez reflejan el número de átomos unidos a cada carbono que forma el enlace. Para el caso más simple (alcanos) el máximo número de átomos adyacentes es 4 y el mínimo 1. En consecuencia, en alcanos se presentan 10 tipos diferentes de enlaces: (1,1), (1,2), (1,3), (1,4), (2,2), (2,3), (2,4), (3,3), (3,4), (4,4). Cuando estas descripciones (o «pares») se convierten en números reales y se combinan de tal manera que describen la ramificación de las moléculas de alcanos²⁴ se obtiene un índice que permite inferir la ramificación en una serie de alcanos. Randic, encontró un algoritmo que convierte cada «par» en un número que conserva las desigualdades en alcanos isoméricos al multiplicar los valores de adyacencia de cada átomo en el par, tomados a la potencia -0.5. La suma de estos valores numéricos para todos los enlaces en una molécula da un índice asociado con cada una de ellas. A medida que aumenta la ramificación en una serie isomérica, aumenta el número que describe los «pares» de estos enlaces; por lo tanto, el algoritmo resultante presenta un valor numérico más bajo en el índice para moléculas altamente ramificadas. El índice, tomado como la

sumatoria del procedimiento realizado para los pares, es cercanamente paralelo a propiedades de alcanos tales como: punto de ebullición, índices de Kovats y las áreas superficiales calculadas²⁵.

Kier y Hall reconocieron en los índices de Randic los elementos básicos para estructurar un método general, que al considerar insaturaciones y heteroátomos, pudo describir las estructuras moleculares de los compuestos orgánicos. El término «conectividad molecular» fue acuñado por los autores como título descriptivo del método general. La fórmula general de cada molécula se escribe como un esqueleto sin hidrógenos, sin que con esto se pierda información debido a que existe una relación intrínseca entre la valencia «d» (nombre dado a la unión entre átomos diferentes a hidrógeno) y el número de hidrógenos asociados a ese átomo. El esqueleto molecular es disectado en todos los enlaces constituyentes, cada uno de los cuales está a su vez unido por dos carbonos (un «par»): «i», «j» que forman el enlace. Usando el algoritmo de Randic, el valor para cada enlace es computado como $(\delta_i \times \delta_j)^{-0.5}$. El índice molecular es entonces la suma de estos valores de enlace para la molécula total²⁶.

$${}^1\chi = \sum(\delta_i \delta_j)^{-0.5}$$

Donde ${}^1\chi$, se refiere al índice de conectividad de orden uno.

δ_i al número de uniones del átomo i. y δ_j al número de uniones del átomo j.

Este índice permite calcular valores para moléculas que incluyan heteroátomos, tenidos en cuenta solo por su unión con los carbonos presentes, sin embargo no son considerados para el cálculo total del índice. Por tal razón los índices son denominados índices de conectividad simple. Una descripción completa y por lo tanto satisfactoria de la estructura molecular requiere la capacidad de expresar numéricamente la estructura relativa en algunas dimensiones o en términos de varias clases de fragmentos que no dan los fragmentos de un enlace. Con las disecciones que incluyen 2 y 3 enlaces (3 y 4 átomos contiguos) se logró aunar más información que pudo relacionarse mejor con las propiedades moleculares²⁷.

$${}^2\chi = \sum(\delta_i \delta_j \delta_k)^{-0.5}$$

$${}^3\chi_p = \sum(\delta_i \delta_j \delta_k \delta_l)^{-0.5}$$

El subíndice p se refiere a la continuidad impuesta por el método en la secuencia incluida, es decir, los átomos deben ser contiguos unos a otros.

El caso más simple de la conectividad molecular, que en realidad no se refiere a ella, se denomina de orden cero y su algoritmo produce una serie de términos $\delta^{-0.5}$ que una vez sumados constituyen un índice que se refiere a los átomos involucrados y no a los enlaces constituyentes.

$${}^0\chi = \sum(\delta)^{-0.5}$$

Dos consideraciones más deben estar claras si se pretenden caracterizar los compuestos orgánicos: Las insaturaciones y los heteroátomos. El primer problema se resuelve al considerar la insaturación dentro del valor del índice de cada átomo. Así el índice refleja la calidad de la unión (a qué átomos está unido) y también la cantidad de las mismas, para cada átomo. La expresión general que permite este nuevo cálculo de los valores δ es:

$$\delta_v = z^v - h$$

Donde z^v es el número de electrones de valencia y h es el número de átomos de hidrógeno suprimidos. Es fácil demostrar que para el caso de los hidrocarburos saturados se cumple:

$$\delta_v = \delta$$

La consideración más importante para que el método pudiera considerar problemas reales, fue incluir en el tratamiento a los heteroátomos presentes. Este simple hecho permitió que el método pasara de ser una simple curiosidad científica a ser una poderosa herramienta que permitiera estimar propiedades o moléculas inexistentes. El nuevo esquema considera el conteo de los átomos adyacentes (nuevamente sin incluir a los hidrógenos), más los electrones p y los pares libres. Así para el oxígeno en un alcohol $R-OH$ $\delta_{OH}^v = 5$. El cálculo del valor se hace por la aplicación de la ecuación de las

insaturaciones y donde $h=1$. La fórmula estructural de una molécula con heteroátomo lleva a un valor δ^v que es característico (para esa molécula), pero no único para ese heteroátomo²⁸.

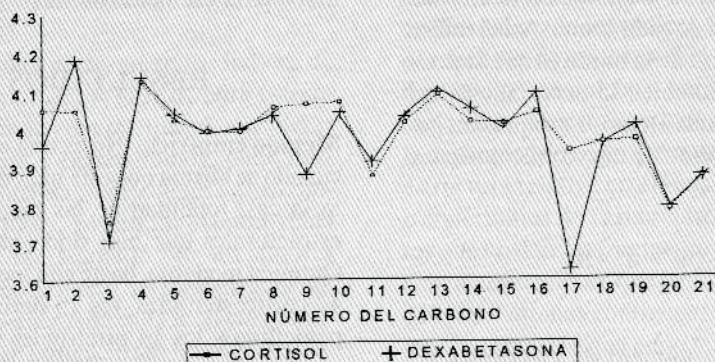
RESULTADOS

Método empírico. No es una exageración cuando se afirma que este método representa la casi totalidad de las modificaciones estructurales que han sido exitosas en la Química moderna, baste con mencionar los 47 corticosteroides, los 15 derivados de la penicilina y los 14 piretroides que actualmente tienen un uso cotidiano. Usualmente la actividad es reportada con respecto a uno de los compuestos de la serie. En el caso de los corticosteroides el patrón de referencia es el Cortisol. La tabla 1 muestra las características más importantes desde la óptica farmacológica para los compuestos más comúnmente utilizados²⁹.

NOMBRE	POT. ANTI.	VIDA 1/2	DOSIS (mg)
CORTISOL	1.0	90	20.00
CORTISONA	0.8	30	25.00
PREDNISOLONA	3.0	200	5.00
PREDNISONA	2.5	60	5.00
m-PREDNISOLONA	4.0	180	4.00
TRIAMCINOLONA	5.0	300	4.00
DEXAMETASONA	20.0	200	0.75
BETAMETASONA	20.0	200	0.75

Tabla 1. Características farmacológicas de algunos corticoesteroides

FIGURA 3. COMPARACIÓN DE LAS DENSIDADES ELECTRÓNICAS DE LOS CARBONOS EN COMPUESTOS CORTICOSTEROIDALES DE ACTIVIDAD EXTREMA



A pesar del éxito que ha tenido este tipo de metodología para la consecución de compuestos con actividades o propiedades deseables, los costos en términos de inversión y tiempo han venido presionando, en los últimos años, para que deje de ser sólo la pareja «ensayo-error» el timonel de las investigaciones en el campo de las modificaciones estructurales.

Método mecanicista. La posibilidad de tener valores cuantitativos de propiedades como la densidad electrónica para una molécula en una serie, permite el establecimiento de comparaciones cuantitativas. La figura 3, muestra la comparación de dos corticosteroides con actividades extremas antiinflamatorias.

Con contrastes de este tipo, es fácil deducir que las modificaciones deben centrarse en los carbonos: 1, 2, 9 y 17. Cuando se confrontan variables como densidad electrónica y actividad antiinflamatoria³⁰, es posible deducir ecuaciones en donde la actividad biológica es una consecuencia de la densidad electrónica, tal y como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} \text{Pot. antiinfl.} &= 79.4(\delta C_{16}) - 78.5(\delta C_9) \\ r &= 0.997 \quad n=7 \end{aligned}$$

Método de Conectividad molecular. Para considerar los resultados que este método puede brindar se analizará el caso de una propiedad química en una serie de isómeros.

NOMBRE	$^0\chi$	$^1\chi$	$^2\chi$	$^3\chi$	P.e. (°C)
HEPTANO	5.5355	3.1442	2.0607	1.2071	98
2 METIL HEXANO	5.6987	3.2700	2.5361	1.1350	90.1
3 METIL HEXANO	5.6987	3.3080	2.3021	1.4784	91.9
23 DIMET PENTANO	5.8618	3.1807	2.6296	1.7820	89.9
24 DIMET PENTANO	5.8618	3.1259	3.0234	0.9428	80.5
22 DIMET PENTANO	5.9142	3.0607	3.3106	1.0000	79.2
33 DIMET PENTANO	5.9142	3.1213	2.8713	1.9142	86.1
223 TRIMET BUTANO	6.0774	2.9434	3.5207	1.7320	109.8

Tabla 2. Índices de conectividad

Utilizando los algoritmos que se analizaron en el apartado metodología, se calculan los índices de conectividad que consideran 1, 2, 3 y 4 átomos. Posteriormente se realizan análisis de regresión entre los diferentes índices y el punto de ebullición de los hidrocarburos.

La tabla 2 ilustra los compuestos considerados, los valores que se obtienen con la aplicación de los algoritmos y los puntos de ebullición.

El mejor modelo predictivo para el caso de los hidrocarburos de 7 átomos de carbono es:

$$\text{pto. ebullición} = 28.47 \text{ } ^1\chi$$

$$r = 0.9875 \quad n = 8$$

ALCANCES DE CADA MÉTODO Y POSIBILIDADES FUTURAS DE APLICACIÓN

En la aproximación cuántica se ha avanzado notablemente en el sentido de darle un tratamiento más riguroso a la estructura molecular desde la base de un análisis profundo de conceptos como el de enlace químico. Se han publicado trabajos en los cuales se plantea una nueva clasificación del enlace químico con base en una propiedad física observable y medible: la densidad electrónica³¹, o con base en el análisis topológico de funciones mecánico-cuánticas relacionadas con el principio de exclusión de Pauli³².

En cuanto a la aproximación a las relaciones estructura-actividad y estructura-propiedad se han publicado en los últimos años traba-

jos en los cuales se profundiza en las conexiones del concepto con la teoría de grafos³³, a partir de lo cual se han planteado numerosos índices topológicos cuyo objetivo ha sido caracterizar moléculas, o su correspondiente grafo molecular por medio de un número. La necesidad de caracterizar moléculas a través de números simples surge del hecho de que muchas propiedades moleculares se conocen como números.

Se han logrado avances en la información que se obtiene del esqueleto molecular mismo, obviando la información topográfica tridimensional. Un método plantea un índice conocido como índice del estado electrotopológico, el cual combina el carácter electrónico con el ambiente topológico de cada átomo esquelético en una molécula. Se ha aplicado con buena aproximación a fenómenos tales como: enlazamientos de proteínas e interacciones de receptores^{33A}.

Los índices topológicos se han aplicado para encontrar correlaciones en casos específicos. Han sido publicados por ejemplo, correlaciones entre índices topológicos y separación cromatográfica de isómeros³⁴. Correlaciones entre índices topológicos y propiedades toxicológicas, antibacteriales y coeficientes de partición de fenoles isoméricos³⁵. Aplicación de índices topológicos a la predicción de parámetros cromatográficos de separación de alcoholes isoméricos³⁶, y de ácido benzoico³⁷.

De igual manera, los avances significativos en las discusiones críticas acerca de la utilidad de índices topológicos y descriptores moleculares, así como los límites de su

aplicabilidad y sus posibilidades reales^{38, 39, 40}. En estos trabajos se tiene en cuenta que los índices son ubicuos en el contexto químico, lo que hace necesario un análisis de las limitaciones de cada uno y de su poder real para predecir propiedades en un rango amplio de especies moleculares, con el fin de legitimar su uso.

Las limitaciones más importantes en el uso de los índices topológicos se refieren a las fuerzas inter e intramoleculares que experimenta una molécula individual en la fase en que se encuentra, así como a los factores estéricos. Los miembros de series homólogas satisfacen en la mayoría de los casos los requerimientos del análisis.

Una consideración novedosa, además de la correlación estructura-actividad y estructura propiedad es la correlación forma-actividad (QShAR: Quantitative Shape-Activity Relationship). Esta se basa en la noción de similaridad de las moléculas como cuerpos tridimensionales, lo cual puede ser cuantificado y medido usando métodos topológicos combinados con técnicas geométricas. Su aplicación se ha dirigido al análisis de propiedades bioquímicas, y a las aproximaciones a la ingeniería molecular y el diseño de drogas⁴¹.

Por último, M. Y. Skvortsova y otros investigadores plantean el problema inverso en estudios QSAR/QSPR: la construcción de estructuras químicas (expresadas como grafos), con valores dados de propiedades, trabajando con base en un algoritmo especialmente construido para resolver el problema⁴². La metodología es aplicable a moléculas con heteroátomos y enlaces múltiples.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Crum Brown and T. Fraser. *Trans.Roy.Soc Edinbergh.* 25,151 y 693. 1869.
2. O. Loevi and E. Navratil *Pflugers Arch. Ges. Physiol Menschen Tiere* 214,689. 1926.
3. H. Wiener *J. Am. Chem. Soc.* 69, 17. 1947.
4. H. Wiener *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2636. 1947.
5. C. Hansch et al. *Nature* 194, 178. 1962 .
6. C. Hansch et al. *J. Am. Chem. Soc* 85, 2817. 1963.
7. C. Hansch and T. Fujita. *J. Am. Chem. Soc* 86, 1616. 1964.
8. L. B. Kier. *J. Of Pharm. Sci.* 61(9) 1394. 1972.
9. M. Randic. *J. Chem. Phys.* 60(10), 3920. 1974.
10. M. Randic. *J. Am. Chem. Soc* 97(23) 6609. 1975.
11. L. H. Hall and L. B. Kier. *J. Of Pharm. Sc.* 66(5) 643. 1977.
12. L. H. Hall L. B. Kier. *J. Of Pharm. Sci.* 67(12) 1743. 1978.
13. M. Randic and C. L. Wilkins. *J. Of Physical Chem.* 83 (11) 1525. 1979.
14. Horace G. Cutler. *Biologically Active Natural Products. Potencial Use in Agriculture.* ACS SYMPOSIUM SERIES. AM. Chem Soc, Washington, D.C. 1988.
15. Hammett, L. *J. Am. Chem. Soc.* 59,96. 1937
16. LEVINE, I. *Química Cuántica.* Ed. AC. Madrid. 1977.
17. J. A. Sadley *Semiempirical Method of Quantum Chemistry*, Jhon Wiley & Sons. (1977).
18. Frank L. Pilar « *Elementary Quantum Chemistry*» McGraw-Hill Publishing Company. New York, 1990.
19. R.S. Mulliken *J. Chem. Phys.* 23(10) 1833, 1955.
20. R. G. Parr. *The Quantum theory of Molecular Electronic Estructure*, W. A. Benjamin, New York. (1963).
21. J. A. Pople & D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York (1970).
22. M. J. S. Dewar & W. Thiel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 99, 407, (1977).
23. L. B. Kier. *J. Of Pharm. Sci* 64(12) 1971. 1975.
24. Kier, L. B., and Hall, L. H. *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis.* John Willey & Sons Inc. N.Y. 1986.
25. L. B. Kier. and L. H. Hall *J. Of Pharm. Sci* 72(10) 1170. 1983.
26. L. B. Kier. *J. Of Pharm. Sci* 69(9) 1034. 1980.
27. L. B. Kier. and L. H. Hall. *J. Of Pharm. Sci* 70(6)583 1981.
28. L. B. Kier. and L. H. Hall. *J. Of Pharm. Sci* 65(12)1806, 1976.

29. Goodman, A. Et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill. 8th de. 1993.
30. Peláez J. Carlos Aproximaciones teóricas y Computacionales a la relación estructura actividad reportada para esteroides antiinflamatorios. Trabajo de grado para optar al título de Magíster en Química 1995.
31. Cooper D. L. Nature 371, 651 (1994).
32. SilviB and A. Savin. Nature 371. 683 (1994).
33. Mihalic, Z. And N. Trinajstic. J. Chem De. 69(9) 701. 1992.
- 33A. Hall, L. H et Al. J. Chem Inf Comput Sci. 31, 76. 1990
34. Pyka, A. J. Of Planar Chromatography. 4, 316. 1991.
35. Pyka, A. J. Of Planar Chromatography. 8, 52. 1995
36. Pyka, A. J. Of Planar Chromatography. 7, 41. 1994.
37. Pyka, A. J. Of Planar Chromatography. 7, 108. 1994.
38. Rouvray, D.H. J. Of Molecular Structure. 185, 187. 1989.
39. Romanowska, K. Int. J. Of Quantum Chemistry. 43, 175.1992.
40. Randic, M. J. Chem. Inf. Comput.Sci. 31, 311.1991.
41. Mezey, P C. J. Chem. Inf. Comput.Sci. 32(6), 650. 1992.
42. Skvortsova, M.I et al. J. Chem Int. Comput Sci. 33, 630 1993.



**PRODUCTOS
CIENTIFICOS**