

## RESÚMENES DE TESIS DOCTORALES

En este nuevo apartado vamos a incluir a partir de este número los resúmenes de las tesis doctorales que han sido defendidas a lo largo del año, ordenados por secciones, Matemáticas, Físicas y Químicas y por fecha de lectura.

### Sección de Matemáticas

#### “SUPERFICIES DE KLEIN $q$ -HIPERELÍPTICAS”

Autora: **Beatriz Estrada López**

Directores: José Antonio Bujalance y Ernesto Martínez  
Departamento de Matemáticas Fundamentales

Fecha de lectura: 12-05-2000

El objetivo de esta tesis ha sido el estudio de distintos aspectos geométricos y algebraicos de la familia de superficies de Klein llamadas  $q$ -hiperelípticas.

Una *superficie de Klein*  $S$  es una superficie topológica dotada de estructura dianalítica. Estas superficies fueron caracterizadas por medio de la actuación en el plano hiperbólico de los grupos cristalográficos no Euclídeos: grupos NEC. Un *grupo cristalográfico no Euclídeo* es un grupo discreto de isometrías del plano hiperbólico, tal que el espacio de órbitas que produce su actuación en dicho plano es compacto. Una familia interesante de superficies de Klein son las llamadas  *$q$ -hiperelípticas* ( $q$  es un número entero no negativo), que a grandes rasgos, son superficies con una “cierta simetría” llamada involución  $q$ -hiperelíptica. En la década de los 80 se desarrollaron técnicas, basadas en grupos NEC, para el cálculo de grupos de automorfismos de superficies de Klein. Usando estas técnicas, se calculan en la tesis los grupos de automorfismos de las superficies de Klein orientables 1-hiperelípticas.

Otro concepto importante que se maneja en la tesis es el de *región fundamental* de un grupo NEC  $G$ , que consiste en una región del plano hiperbólico que contiene un representante de cada  $G$ -órbita. De particular interés son las regiones fundamentales que son polígonos hiperbólicos. Del estudio de la geometría de estos polígonos se obtienen en la tesis caracterizaciones de distintos aspectos geométricos de las superficies  $q$ -hiperelípticas.

#### “SUPERFICIES DE RIEMANN Y KLEIN CON NODOS”

Autor: **Ignacio Garijo Amilburu**

Director: Antonio Costa González

Departamento de Matemáticas Fundamentales

Fecha de lectura: 07-07-2000

Las superficies de Riemann fueron introducidas por Riemann en su tesis doctoral de 1854 titulada “Über die Hypothesen, welche der Geometrie zu Grunde liegen”

buscando un objeto matemático en el cual las funciones complejas multivaluadas fueran funciones univaluadas. Desde el siglo pasado se han estudiado profusamente diversos aspectos relacionados con dichas superficies; como referencias podemos citar algunos libros como [F-K] o [M].

Si a una superficie de Riemann  $X$  se le dota de una involución antianalítica  $\sigma: X \rightarrow X$  obtenemos una superficie de Riemann simétrica  $(X, \sigma)$  cuyo cociente  $X/\langle\sigma\rangle$  no puede ser dotado de una estructura de superficie de Riemann sino de una estructura dianalítica. Klein estudia este nuevo tipo de superficies y en honor suyo se les denomina superficies de Klein. Un tratamiento moderno de tales superficies se puede encontrar en la monografía de Alling y Greenleaf [A-G], donde se exhibe que toda superficie de Riemann simétrica  $(X, \sigma)$ , induce una única estructura de superficie de Klein en  $X/\langle\sigma\rangle$  y, recíprocamente, toda superficie de Klein  $Y$  admite una única superficie de Riemann simétrica  $(X, \sigma)$ , llamada la cubierta doble de  $Y$ , tal que  $X/\langle\sigma\rangle$  es isomorfa a  $Y$ . Aún más, la categoría de superficies de Riemann simétricas y morfismos no constantes entre ellas y equivariantes con respecto a la simetría, y la categoría de superficies de Klein y morfismos no constantes entre ellas son funtorialmente equivalentes (ver [C]); por lo tanto, estos dos nuevos objetos matemáticos son básicamente el mismo.

Un problema interesante es el estudio de los espacios de moduli de las superficies de Riemann; es decir, el estudio del espacio de las distintas estructuras de superficie de Riemann que admite una superficie topológica. Fijado  $g \geq M_g$ , el espacio de módulo de las superficies de Riemann de género  $g$ , es un espacio topológico que es conexo pero no es compacto. Deligne y Mumford, en 1969, [D-M] compactifican dicho espacio introduciendo nuevos objetos matemáticos llamados superficies de Riemann con nodos. Por otro lado, el espacio de moduli de las superficies de Klein simétricas de género  $g$ ,  $M_g$ , es un espacio topológico que no es compacto ni conexo. Sepala, en 1991, [Se1] haciendo uso de ciertas superficies de Riemann con nodos simétricas, llamadas superficies de Riemann estables simétricas, prueba que el espacio de moduli de las superficies de Klein estables simétricas es compacto y conexo. Por lo tanto, han aparecido dos nuevos objetos matemáticos: las superficies de Riemann con nodos y las superficies de Riemann con nodos simétricas.

En los últimos 20 años se han publicado trabajos aislados relacionados con estos dos últimos objetos (véase

[G], [H1], [H2], [H3], [Si], [Z]), pero se echa en falta un estudio exhaustivo y riguroso de ambas. Además, dada una superficie de Riemann con nodos simétrica  $(X, \sigma)$ , su cociente  $X/\langle\sigma\rangle$  no tiene estructura de superficie de Riemann con nodos y así nos aparece un nuevo tipo de objetos: las superficies de Klein con nodos. El objeto de esta memoria es iniciar el estudio detallado, al igual que ya existe con las superficies de Riemann y las superficies de Klein, de las superficies de Riemann con nodos, la superficies de Riemann con nodos simétricas y las superficies de Klein con nodos; concretamente se resuelven los siguientes problemas:

- Obtener invariantes topológicos que clasifiquen las superficies de Riemann con nodos y las superficies de Klein con nodos.
- Describir la relación existente entre las superficies de Riemann con nodos simétricas y las superficies de Klein con nodos.
- Encontrar cuántos tipos topológicos de superficies de Riemann estables, superficies de Riemann estables simétricas y superficies de Klein estables existen en género dos.
- Analizar la estructura del cociente de una superficie de Riemann o Klein con nodos bajo la acción de un grupo de automorfismos.
- Clasificar las superficies de Riemann estables de género dos.
- Calcular los grupos de automorfismos de las superficies de Riemann estables de género dos.

## BIBLIOGRAFÍA

[A-G] N. L. Alling, N. Greenleaf, *Foundations of the Theory of Klein Surfaces*. Lecture Notes in Math., 219, Springer, 1971.

- [H1] R. A. Hidalgo, *An example of degeneration on the noded Schottky space*. Rev. Mat. Complut., N.º 1, **11**, (1998), 165-183.
- [H2] R. A. Hidalgo, *Noded Fuchsian groups I*. Complex Variables Theory Appl., N.º 1, **36**, (1998), 45-66.
- [H3] R. A. Hidalgo, *The noded Schottky space*. Proc. London Math. Soc. (3), N.º 2, **73**, (1996), 385-403.
- [K] F. Klein, *Über Riemanns theory der algebraischen Funktionen und ihre Integrale*, Teubner, Leipzig, 1882.
- [M] R. Miranda, *Algebraic Curves and Riemann Surfaces*. Graduate Studies in Mathematics, Vol. 5, A.M.S., 1995.
- [N] S. M. Natanzon, *Klein Surfaces*. Uspekhi Mat. Nauk, **45:6**, (1990), 47-90, (Russian Math. Surveys, **45:6**, (1990), 43-108).
- [Se1] M. Seppälä, *Moduli spaces of stable real algebraic curves*. Ann. Scient. Éc. Norm. Sup., 4<sup>e</sup> série, **24**, (1991), 519-544.
- [B] A. F. Beardon, *The Geometry of Discrete Groups*. Graduate Texts in Mathematics, Vol. 91, Springer-Verlag, 1983.
- [B-E-G-G] E. Bujalance, J. J. Etayo, J. M. Gamboa, G. Gromadzky, *Automorphism Groups of Compact Bordered Klein Surfaces*. Lecture Notes in Mathematics, 1943, Springer, 1990.
- [C] J. Cirre, *Curvas algebraicas reales de género dos*. Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 1997.
- [D-M] P. Deligne, D. Mumford, *The irreducibility of the space of curves of given genus*. Inst. Hautes études Sci. Publ. Math., **36**, (1969), 75-109.
- [F-] H. M. Farkas, I. Kra, *Riemann Surfaces*. Graduate Texts in Mathematics, 71, Springer-Verlag, 1981.
- [G] G. González-Díez, *Theta functions on the Boundary of Moduli Space*. Contemporary Mathematics, **136**, (1992), 185-208.
- [Se2] M. Seppälä, *Real algebraic curves in the moduli space of complex curves*. Compositio Mathematica, **74**, (1990), 259-283.
- [S] R. Silhol, *Compactification of moduli spaces in real algebraic geometry*. Invent. Math., **107**, (1992), 151-202.
- [Z] N. S. Zindinova, *Uniformization of some Riemann surfaces with nodes*. Siberian Mathematical Journal, N.º 5, **37**, (1996), 929-936.

## Sección de Físicas

### “ESTUDIO DE LA VAPORIZACIÓN Y COMBUSTIÓN SUPERCRÍTICA Y TRANSCRÍTICA DE GOTAS DE COMBUSTIBLES LÍQUIDOS”

Autor: **Manuel Arias Zugasti**

Directores: Pedro L. García Ybarra y José L. Castillo Gimeno  
Departamento de Física Matemática y de Fluidos  
Fecha de lectura: 28-04-2000

En la presente Tesis Doctoral se ha llevado a cabo un estudio teórico sobre la vaporización y combustión de gotas, válido tanto a presiones inferiores a la presión crítica de la transición líquido-vapor (es decir, en condiciones subcríticas) como por encima de dicha presión (en condiciones supercríticas). Concretamente los principales objetivos de esta Tesis Doctoral han sido:

- Estudiar en qué rango de presiones supercríticas se produce la transición entre la dinámica de vaporización/combustión similar a la subcrítica (dominada por un intenso Flujo de Stefan), y la dinámica de

vaporización/combustión propiamente supercrítica (caracterizada por la ausencia de Flujo de Stefan), así como el rango de temperaturas en el que se produce la transición entre el comportamiento similar al líquido y el comportamiento similar al gas a presiones supercríticas.

- Determinar en función de la presión, la temperatura ambiente mínima necesaria para que la región convectivo-difusiva de tipo gas se comporte de manera cuasiestacionaria a orden dominante, en el caso en que exista un intenso Flujo de Stefan, tanto en condiciones subcríticas como supercríticas.
- Desarrollar un modelo teórico de vaporización/combustión de gotas unificado que permita describir el proceso caracterizado por la existencia de un Flujo de Stefan, con un flujo convectivo de calor del mismo orden de magnitud que el flujo de calor difusivo, válido tanto en condiciones subcríticas como supercríticas.
- Por medio del anterior modelo teórico, justificar de manera cualitativa las observaciones experimentales

y numéricas publicadas hasta la fecha, que atribuyen el mínimo del tiempo de vaporización/combustión a una presión próxima a la presión ambiente que lleva a una vaporización/combustión en condiciones críticas.

- Estudiar el proceso de vaporización en condiciones críticas, especialmente el efecto producido por el comportamiento crítico de la conductividad térmica, del calor específico a presión constante y del coeficiente de expansión térmica.

El modelo que se ha llevado a cabo conecta las teorías existentes hasta la fecha sobre vaporización de gotas, válidos a presiones o bien muy inferiores o bien muy superiores a la presión crítica de la mezcla fluida que forma la gota. El modelo teórico elaborado en el presente trabajo de Tesis Doctoral se construye a partir de los modelos teóricos existentes hasta la fecha, los cuales son generalizados para incluir dentro del estudio los regímenes de vaporización y combustión que se encuentran en condiciones próximas al punto crítico.

El modelo se basa en un conjunto relativamente amplio de observaciones experimentales y cálculos numéricos publicados durante los últimos 30 años por los principales equipos de investigación dedicados a este tema.

Dichos resultados experimentales y numéricos han sido interpretados a la luz del comportamiento cualitativo que se deduce de la ecuación de estado de van der Waals, así como de las leyes de dependencia de las propiedades de transporte de mezclas fluidas con las variables termodinámicas del problema en las proximidades del punto crítico de la transición líquido-vapor.

No obstante, el modelo es independiente de la ecuación de estado en concreto, y por tanto es aplicable en casos reales de interés tecnológico, en los que resulta más conveniente usar ecuaciones de estado más exactas que la de Van der Waals.

El proceso de vaporización de gotas a presiones subcríticas, y lejos del punto crítico está satisfactoriamente descrito en la bibliografía, mediante un modelo en el que se considera la fase líquida como una fase de difusión inestacionaria, en contacto con la fase gas, la cual es convectivo-difusiva y cuasiestacionaria en la escala de tiempos dada por el tiempo característico de vaporización. Esto es debido a que el tiempo característico de evolución en la fase gas es despreciable frente al tiempo de evolución en la fase líquida.

Por otra parte, el proceso de gasificación a presiones muy altas comparadas con la crítica también está explicado de manera satisfactoria en la bibliografía. En este caso, el transporte convectivo es despreciable frente al difusivo tanto en el paquete supercrítico como en su entorno, y el proceso de gasificación es asimilable a un proceso de difusión inestacionaria.

El estudio realizado se inicia con un análisis cualitativo en el que se compara el orden de magnitud del transporte convectivo frente al difusivo en condiciones supercríticas (Capítulo 2). De este análisis se deduce

que para presiones supercríticas moderadas (en torno a 4 veces la presión crítica de la mezcla que forma la gota como máximo), temperaturas ambiente elevadas y temperaturas iniciales del paquete supercrítico bajas, existen todavía 2 regiones bien diferenciadas, de manera análoga a como sucedía en el caso subcrítico.

A presiones mayores que el límite mencionado, el término convectivo producido por la expansión térmica del paquete frío, se hace paulatinamente más pequeño, dando paso a un comportamiento caracterizado por difusión inestacionaria, enlazando de esta manera con las teorías de vaporización existentes válidas a presiones muy superiores a la crítica.

A continuación se analiza la importancia del término inestacionario frente a los términos de convección y difusión en condiciones supercríticas (Capítulo 3). Análogamente al resultado anterior, se encuentra que para presiones supercríticas moderadas, temperaturas iniciales del paquete frío muy bajas y temperaturas ambiente muy elevadas, el término inestacionario en la fase tipo gas es despreciable frente a los términos de convección y difusión.

En estas condiciones los modelos teóricos existentes, válidos en condiciones subcríticas pueden ser generalizados, a fin de hacerlos válidos en condiciones supercríticas. Para ello es necesario tener en cuenta que el transitorio de calentamiento de la fase tipo líquido en condiciones supercríticas se extiende durante todo el proceso de vaporización. Dicha generalización, basada en el estado cuasiestacionario alcanzado por la fase tipo gas, se lleva a cabo en el Capítulo 4 y se emplea en el Capítulo 5 para calcular los regímenes de vaporización que pueden encontrarse tanto en el caso de vaporización pura como en el de vaporización seguida de combustión.

A continuación, en el Capítulo 6 se analiza el efecto del comportamiento anómalo de diversas propiedades de transporte en torno al punto crítico, así como la posible influencia del efecto de calentamiento adiabático (consecuencia de la divergencia crítica del coeficiente de expansión térmica) observado en la proximidad del punto crítico, llamado Efecto Pistón.

A este respecto se encuentra que los efectos producidos por la fenomenología característica del punto crítico en el proceso de vaporización de gotas no es demasiado importante. Concretamente, se encuentra que la variación relativa del tiempo de vaporización, debida a los fenómenos críticos, es de un 10% aproximadamente.

Por otra parte, se observa que el Efecto Pistón, de importancia capital en procesos de calentamiento a volumen constante en condiciones próximas a las críticas, no es importante en el caso de vaporización de gotas no confinadas, esto se debe a que, al no estar confinado el fluido, el efecto del calentamiento se traduce en un intenso flujo de Stefan, que al no encontrar ningún obstáculo, no produce la onda de presión responsable del calentamiento adiabático observado en condiciones de volumen constante.

Por último, las principales conclusiones del trabajo se presentan en el Capítulo 7.

**“FLUCTUACIONES EN ENTORNOS  
ESPACIALMENTE EXTENDIDOS”**

Autora: **Beatriz Estrada López**

Directores: F. Javier de la Rubia Sánchez y

Juan M. Rodríguez Parrondo

Departamento de Física Fundamental

Fecha de lectura: 12-12-2000

En la Facultad tuve un profesor que nos espetaba constantemente: “*Aquí todo se hace a cero kelvin!*”. Con este irónico comentario intentaba recordarnos la importancia que, en numerosas situaciones, tienen las fluctuaciones térmicas en la Física de la Materia Condensada.

Las fluctuaciones —el ruido— siempre se asocian de un modo intuitivo con situaciones desordenadas (en este sentido hablaba nuestro profesor); una contribución molesta a la dinámica determinista. Sin embargo, a finales de la década de los 70 ciertos trabajos pusieron de manifiesto que esta asociación de ideas, ruido-desorden, no tenía por qué cumplirse siempre. De hecho, la presencia de fluctuaciones en ciertos sistemas físicos, químicos y biológicos puede alterar los estados de equilibrio deterministas e incluso generar nuevas soluciones estacionarias. Más recientemente, fenómenos como la resonancia estocástica, donde la respuesta del sistema a una señal externa es mayor en presencia de ruido que sin él, o los motores brownianos, donde se rectifican corrientes de partículas debido a la presencia de ruido, han reforzado la idea del papel constructivo que puede desempeñar el ruido. Normalmente los modelos matemáticos que suelen describir estos sistemas son de baja dimensión, esto es, poseen un reducido número de grados de libertad (normalmente sólo uno, el tiempo). A lo largo de los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las fluctuaciones pueden ser más relevantes en sistemas con un elevado número de grados de libertad, también llamados *sistemas espacialmente extendidos*.

La tesis *Fluctuaciones en Entornos Espacialmente Extendidos* constituye una profundización en este campo de la influencia del ruido en sistemas con un elevado número de grados de libertad. Hemos abordado para ello diferentes fenómenos. Uno de los campos donde la presencia de fluctuaciones desempeña un papel relevante es la dinámica interfacial. Hemos estudiado cómo las fluctuaciones en el proceso de depósito de un material sobre un determinado sustrato confieren una estructura fractal a la interfase del depósito creado. De hecho, hemos propuesto un modelo en forma de ecuación diferencial estocástica en derivadas parciales para describir los resultados experimentales obtenidos en ciertos experimentos de electrodeposición. También hemos estudiado la influencia de la digitalización a la hora de caracterizar la estructura fractal formada mediante ciertos exponentes críticos.

El ruido puede generar otros tipos de estructuras aparte de las fractales. En la tesis hemos propuesto un modelo donde las fluctuaciones externas son las *únicas* responsables de la aparición de una estructura espacial ordenada (de aspecto convectivo). Esto es, en ausencia del

ruido el estado de equilibrio del sistema es siempre homogéneo para cualquier valor de los parámetros de control del sistema; sin embargo, en presencia de ruido aparece la estructura ordenada. Es más, la estructura posee un comportamiento reentrante en función de la intensidad del ruido, de forma que existe un valor óptimo del ruido para el cual el orden es máximo. Este comportamiento se puede relacionar en un sentido amplio, con el fenómeno anteriormente citado de la resonancia estocástica.

En la tesis también hemos demostrado que las llamadas transiciones de fase inducidas por ruido no sólo ocurren en sistemas de no equilibrio, como se pensaba hasta ahora y hemos proporcionado además varios ejemplos de ello, sino que también aparecen en sistemas de equilibrio, como una modificación del modelo de Ginzburg-Landau para describir el comportamiento crítico de conglomerados mezcla de materiales ferromagnéticos.

El fenómeno de las transiciones de fase inducidas por ruido también ha sido utilizado en la tesis para proponer un modelo de motor browniano colectivo donde, a pesar de existir una dinámica totalmente simétrica, hay rectificación en la corriente de partículas. Además este sistema posee propiedades de transporte interesantes como la resistencia negativa (las partículas se mueven en sentido contrario a la fuerza externa que las empuja) o histéresis anómala (el ciclo de histéresis —corriente vs fuerza externa— se recorre en sentido horario).

En resumen, la tesis expone la enorme riqueza de comportamientos, muchos de ellos alejados de la intuición, que surgen al considerar la interacción de diferentes formas de ruido con sistemas con un elevado número de grados de libertad.

## Sección de Químicas

**“HIDROGELES CAPTADORES  
DE CATIONES METÁLICOS”**

Autora: **M.<sup>a</sup> Jesús Molina Lorenzo**

Directoras: M.<sup>a</sup> Rosa Gómez Antón e

Inés Fernández de Piérola

Departamento de Ciencias y Técnicas Fisicoquímicas

Fecha de lectura: 24-06-1999

La propiedad más característica de un gel es su capacidad para hincharse en un disolvente, manteniendo su forma y dando lugar a materiales blandos y elásticos. Los hidrogeles alcanzan grados de hinchamiento del orden de 10 gramos de agua por gramo de gel seco, a diferencia de las resinas cuyo grado de hinchamiento es inferior a la unidad y de los materiales superabsorbentes que son capaces de retener más de 300 gramos de agua por gramo de gel seco.

El equilibrio de hinchamiento de un hidrogel neutro viene dado por el balance entre (1) las fuerzas osmóticas que tienden a hinchar el hidrogel, determinadas por la

afinidad entre las macromoléculas y el disolvente, y (2) su elasticidad, que está limitada por el entrecruzamiento, y se opone al hinchamiento. En los hidrogeles iónicos hay que tener en cuenta también la presión osmótica generada por la diferencia de concentraciones de iones móviles entre el interior y el exterior del gel (efecto Donan). La extensión que puede alcanzar el hinchamiento de un hidrogel en un medio acuoso está determinada por la naturaleza de las cadenas poliméricas (principalmente por su hidrofiliidad), por el grado de entrecruzamiento y por factores externos como la fuerza iónica, el pH y la temperatura.

La capacidad de absorber agua e iones, reteniendo la forma original, es de gran valor en algunos hidrogeles naturales que se encuentran en los músculos, tendones, cartílagos, intestinos y en la sangre.

Tradicionalmente, los sistemas utilizados en la captación e intercambio de iones han consistido en resinas, es decir, en polímeros fuertemente entrecruzados. Las resinas se emplean en forma de partículas micrométricas, generalmente empaquetadas en columnas. Para esta técnica, las resinas presentan una doble ventaja, por una parte su grado de hinchamiento no varía apreciablemente, lo que impide que haya cambios en el volumen del relleno de la columna; y por otro lado ofrecen una gran superficie externa en la que se colocan los grupos intercambiadores de iones. También se producen resinas formadas por partículas porosas en las que la superficie de los poros es también útil para el intercambio.

Frente a las resinas, en este trabajo se planteó el empleo alternativo de hidrogeles en la retención de iones. La potencial ventaja de estos materiales es que su superficie útil para el intercambio es el 100% de su superficie molecular, pues toda ella está en contacto con el medio acuoso y puede estar funcionalizada para el intercambio iónico. Los grandes cambios que pueden sufrir los hidrogeles en su grado de hinchamiento ante cambios en las condiciones externas hacen recomendable su uso por inmersión (en *batch*) o por técnicas de flujo con lecho fluidificado.

El objetivo global de este trabajo ha sido pues, el desarrollo de hidrogeles capaces de retener iones en medio acuoso y el sistema elegido ha sido el formado por poli(N-vinilimidazol) entrecruzado con bisacrilamida (PVI). En su desarrollo hemos encontrado algunos resultados de los que destacamos los más sorprendentes. Por ejemplo, mientras que todos los hidrogeles estudiados se hinchan en agua y metanol de acuerdo con una ley de escala del grado de hinchamiento con parámetros estructurales, en etanol, para determinadas composiciones, los hidrogeles colapsan.

Pero quizás lo más sorprendente fue encontrar que estos hidrogeles actúan como tampones insolubles de pH=7, es decir, que sumergidos en un medio acuoso modifican el pH hasta convertirlo en 7 y luego lo mantienen en ese valor, sin disolver en el medio ningún producto.

En cualquier momento de este proceso el gel se puede retirar del sistema por filtración o tirando de la bolsita que lo contiene. Podría pensarse que se trata simplemente de un

tampón de pH=7, el grupo imidazol, que actúa como tal aunque unido a la estructura reticulada del polímero. Sin embargo, el mecanismo de regulación del pH por el PVI es algo más complejo, ya que, según hemos podido comprobar, el  $pK_a$  aparente (ecuación de Henderson-Hasselbach) del imidazol en el entorno de baja constante dieléctrica del polímero ya no es 7, sino mucho menor y es fuertemente dependiente del grado de protonación del hidrogel.

En cuanto a la capacidad de retención del PVI de distintos iones metálicos ha sido estudiada por inmersión, en su doble aspecto cinético y de equilibrio. El tipo de iones objeto de estudio fue seleccionado por su presencia en vertidos industriales y mineros, atendiendo a su toxicidad, y buscando la aplicación de estos materiales en la depuración de aguas contaminadas.

De las conclusiones de este trabajo se deduce que el PVI retiene de forma no selectiva elevados porcentajes de metales como (de mayor a menor capacidad máxima de retención) V(V), Cd(II), Hg(II), Mo(VI), Zn(II), U(VI), Cu(II), Re(VII), Co(II) y Ni(II), a pH=2, el pH de retención óptima para condiciones rutinarias. La captación de cationes depende del grado de entrecruzamiento y a su vez modifica este último cuando el índice de coordinación del complejo metal-grupo imidazol es superior a 1, pues los complejos actúan como nudos reversibles de la red. La retención de protones y de cationes con sus contraiones son procesos competitivos. La afinidad del PVI por el Hg(II) es especialmente significativa, con la particularidad de que se consigue una elución total del metal con HNO<sub>3</sub> en ciclos consecutivos carga-descarga.

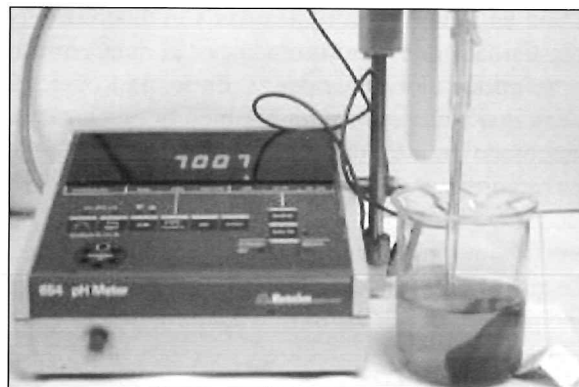
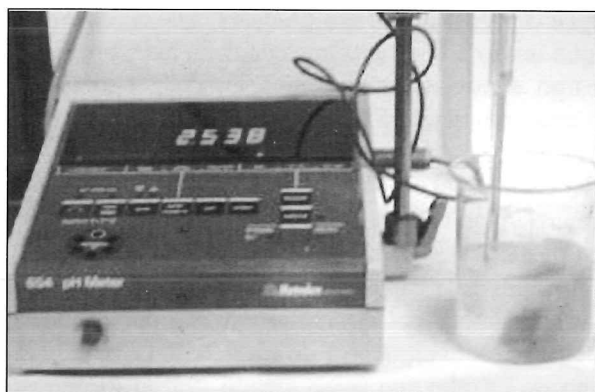
Este trabajo fue defendido el 24 de junio de 1999, obteniendo la calificación de *Sobresaliente cum laude*. El proceso de obtención de los hidrogeles de PVI y su utilización como reguladores de pH ha sido objeto de una patente internacional publicada en España, Europa, Canadá, Estados Unidos y Japón:

Hidrogeles de polímero heterocíclico, su procedimiento de obtención y su utilización como pastillas insolubles reguladoras del pH. M.J. Molina Lorenzo, M.R. Gómez-Antón, E. Morales, I.F. Piérola:

ES 2062900,	1 de enero de 1996
US 5393853,	28 de febrero de 1995
JP 2610389,	13 de febrero de 1997
EP 0550747 B1,	14 de abril de 1999
CA 2092543,	16 de noviembre de 1999

Además, esta Tesis Doctoral ha dado lugar a varios artículos:

- Metal ion binding properties of Poly(N-vinylimidazole) hydrogels, B. L. Rivas, Maturana, M. J. Molina, M. R. Gómez-Antón e I. F. Piérola, *J. Appl. Polym. Sci.* 67, 1109-1118 (1998).
- Removal of Hg(II) from acid aqueous solutions by poly(N-vinylimidazole) hydrogels, M. J. Molina, M. R. Gómez-Antón, B. L. Rivas, H. Maturana, e I. F. Piérola, *J. Appl. Polym. Sci.* 79, 1467-1475 (2001).
- Swelling properties of poly(N-vinylimidazole) gels, M. J. Molina, M. R. Gómez-Antón e I. F. Piérola, *Int. J. Polym. Mater.* Aceptado.



Al introducir una bolsita de té con hidrogel PVI en una disolución acuosa, el pH inicial de 2,538 se transforma en 7,003, al mismo tiempo que el indicador vira de color.

**“INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES EN LAS PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS Y REACTIVIDAD DE LOS AZOLES” (Doctorado europeo)**

Autor: **José Antonio Jiménez Guerrero**

Directoras: Rosa María Claramunt Vallespí y  
Dionisia Sanz del Castillo

Departamento de Química Orgánica y Biología

Fecha de lectura: 14-07-2000

Hacia finales del siglo XX, el estudio de las propiedades y la reactividad de los compuestos químicos avanzó en dos direcciones entrecruzadas: la química teórica[1] y las relaciones lineales de energía libre[2].

Aunque por su origen la química teórica es más antigua, pues arranca alrededor de 1900 con los primeros trabajos de Planck, sólo en los últimos tiempos ha alcanzado y superado los modelos lineales, también denominados extratermodinámicos.

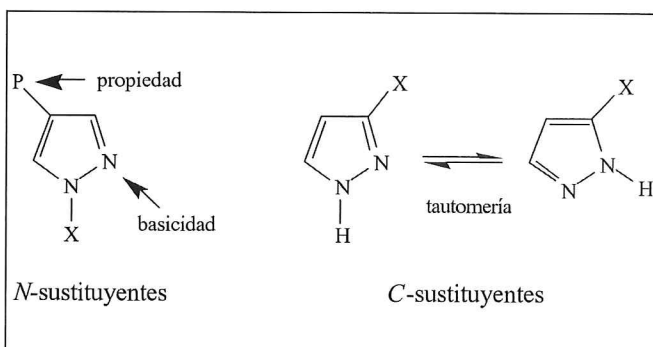
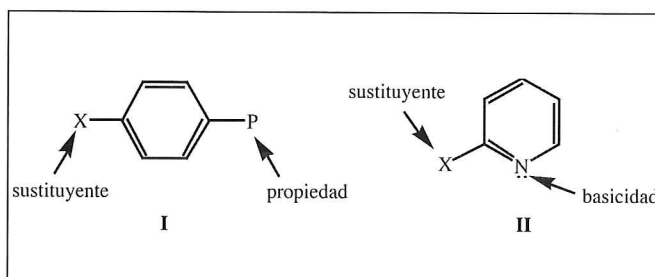
Estos últimos nacieron hacia 1930 con la publicación de Hammett sobre la acidez de los ácidos benzoicos *para*-sustituidos y las velocidades de hidrólisis de los correspondientes benzoatos[3]. Alrededor de la célebre ecuación de Hammett se articulan las posteriores elaboraciones de Taft, Charton, Palm, Hansch, Leo y muchos otros, hasta nuestros días[4-7]. De todo este esfuerzo surgió un tejido bidimensional (e incluso a veces multidimensional) de factores ligados a los sustituyentes y factores ligados a las propiedades y/o reactividad, que ha rendido un enorme servicio a la comunidad científica[8].

Mientras este proceso tenía lugar, la mecánica cuántica se iba desarrollando. Hacia los años treinta, los trabajos de Pauling y de Hückel apuntaron la posibilidad de construir toda la química sobre bases sólidas y rigurosas. Sin embargo, hubo que esperar a las contribuciones de Slater, Hartree, Fock, Pople, Kohn, ..., para que la metodología se pusiera al alcance de todos los químicos, con el nombre de química teórica[9]. No debe olvidarse que sin el fantástico desarrollo de la informática, todo ello no hubiera sido posible.

El objeto de la presente Tesis ha sido explorar ambas avenidas, usando como datos experimentales esencialmente aquellos que derivan de la Resonancia Magnética Nuclear, aunque en el último capítulo se abordan también problemas de reactividad.

Los sustratos químicos elegidos son los *Azoles*<sup>10</sup>, compuestos heteroaromáticos cíclicos pentagonales que contienen al menos un átomo de nitrógeno, bien conocidos en el grupo de investigación en el que se ha desarrollado la Tesis Doctoral.

Se han estudiado los efectos que los sustituyentes en los átomos de carbono y en el nitrógeno del núcleo heterocíclico del Azol producen esencialmente en las propiedades espectroscópicas, desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y sobre todo <sup>15</sup>N. En la actualidad, prácticamente toda la información disponible en sistemas aromáticos concierne el efecto de los *sustituyentes unidos a carbonos* de los anillos de seis eslabones de derivados de benceno **I** y piridinas **II**.



El trabajo se inició realizando una búsqueda bibliográfica de datos sobre espectroscopía de  $^{15}\text{N}$ -RMN de 420 azoles utilizando modelos aditivos para discutir la influencia de los sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de los nitrógenos del anillo de azol.

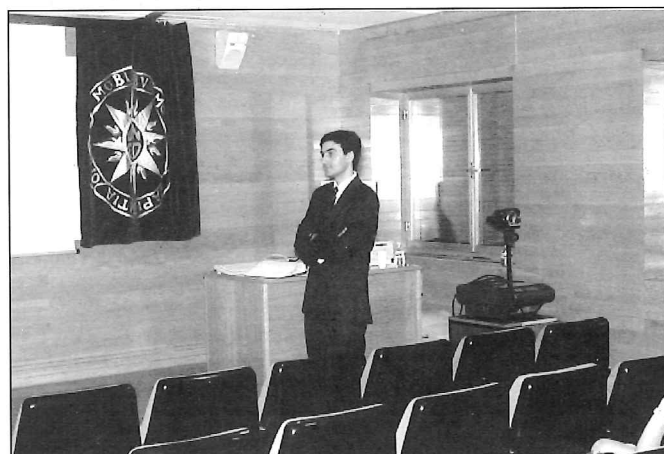
Posteriormente se determinaron las propiedades de RMN multinuclear en pirazoles *N*-sustituídos, que se han usado para estudiar la transmisión de los efectos de los sustituyentes a través del átomo de nitrógeno y su influencia sobre la aromaticidad del anillo de azol.

Se han aplicado métodos *ab initio* para calcular desplazamientos nucleares en bencenos y pirazoles sustituidos y analizado los acoplamientos dipolares residuales  $^{15}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$  en espectros RMN-CPMAS de pirazoles 1-sustituídos mediante la aplicación de un tratamiento perturbativo.

En la última parte se estudia la estructura y la tautomería prototrópica de 3(5)-amino-5(3)-arilpirazoles en estado sólido y en disolución mediante espectroscopía de RMN multinuclear, difracción de rayos X y cálculos semiempíricos, para finalizar aplicando también este tipo de cálculos al estudio de la reactividad de pirazoles 1-sustituídos en reacciones de bromación.



Miembros del Tribunal: De izquierda a derecha, Dra. M.<sup>a</sup> Luisa Jimeno Herranz del CSIC, Dr. Mikael Begtrup de la Royal Danish School of Pharmacy, Dr. José Elguero Bertolini del CSIC, Dras. M.<sup>a</sup> Pilar Cabildo Miranda y Concepción López García de la UNED.



El nuevo Doctor D. José Antonio Jiménez Guerrero.

## Referencias bibliográficas

- [1] "Encyclopedia of Computational Chemistry". Editado por P. von Ragué. John Wiley & Sons, Chichester, 1998.
- [2] "Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances". Editado por N. B. Chapman y J. Shorter. Plenum Press, New York, 1978.
- [3] L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry. Reaction Rates, Equilibria and Mechanism". 2<sup>a</sup> Edición. McGraw-Hill, New York, 1970.
- [4] C. Hansch y A. Leo, "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology". John Wiley & Sons, New York, 1979.
- [5] A. T. Balaban, A. Chiriac, I. Motoc y Z. Simon, "Steric Fit in Quantitative Structure-Activity Relations, Lecture Notes in Chemistry". Vol. 15. Springer-Verlag, Berlin, 1980.
- [6] D. D. Perrin, B. Dempsey y E. P. Serjeant, "pKa Prediction for Organic Acids and Bases". Chapman and Hall, London, 1981.
- [7] "Partition Coefficient: Determination and Estimation". Editado por W. J. Dunn III, J. H. Block y R. S. Pearlman. Pergamon, New York, 1986.
- [8] "Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery". Vol. 1: "Principles and Practice". 5<sup>a</sup> Edición. Editado por: M. E. Wolff. John Wiley & Sons, New York, 1997.
- [9] "Reviews in Computational Chemistry". Vol. 1-13. Editado por: K. B. Lipkowitz y D. B. Boyd. Indiana University - Purdue University, Indianapolis, 1990-1999.
- [10] "Comprehensive Heterocyclic Chemistry". Editado por A. R. Katritzky y C. W. Rees. Pergamon Press, Oxford, 1984. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II". Editado por C. W. Rees, E. F. Scriven y A. R. Katritzky. Pergamon, Oxford, 1996.

### "ESTUDIO DE LOS REQUERIMIENTOS ESTÉRICOS DE LA PARTE NO FARMACOFÓRICA EN LA AFINIDAD/SELECTIVIDAD POR EL RECEPTOR 5-HT<sub>1A</sub>"

Autor: **Lucas Tandu K. Rovat**

Directoras: M.<sup>a</sup> Luz López Rodríguez (UCM) y M.<sup>a</sup> José Morcillo

Departamento de Ciencias Analíticas

Fecha de lectura: 06-10-2000

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un importante neurotransmisor implicado en numerosas funciones fisiológicas de los sistemas nerviosos central y periférico. El conocimiento de la complejidad de la función de la serotonina ha crecido en los últimos años de manera espectacular, llegándose, en la actualidad, a identificar siete familias de receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1-7</sub>), cada una de las cuales se divide en diferentes

subgrupos (A, B, ...). Todos los receptores 5-HT pertenecen a la superfamilia de receptores asociados a la proteína G, excepto el 5-HT<sub>3</sub>, que es un receptor de canal iónico.

Desde el punto de vista farmacológico, el 5-HT<sub>1A</sub> es uno de los receptores serotoninérgicos que han despertado un mayor interés, debido principalmente al gran número y a la complejidad de las respuestas biológicas inducidas por dicho receptor. En los últimos años dos áreas han recibido una particular atención: el papel que desempeña el receptor 5-HT<sub>1A</sub> en el control de la ansiedad y de la depresión, así como su acción en el sistema cardiovascular.

Durante décadas, las benzodiazepinas han dominado la farmacoterapia de la ansiedad. Sin embargo, se ha demostrado que una disminución en la neurotransmisión serotoninérgica es la forma más racional de conseguir una reducción de la ansiedad, por lo que, recientemente, los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> han urgido como una nueva clase de agentes ansiolíticos, carentes de los conocidos efectos secundarios de las benzodiazepinas, como sedación, relajación muscular, acción anticonvulsivante e hipnótica.

En la actualidad, existen numerosos agonistas 5-HT<sub>1A</sub> que se encuentran en diferentes fases clínicas de investigación, siendo la buspirona y la tandospirona los únicos hasta el momento comercializados.

Por otra parte, otra atractiva aplicación de los ligandos del receptor 5-HT<sub>1A</sub> es su utilización como coadyuvantes en el tratamiento de estados de depresión junto con los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).

En comparación con los antidepresivos clásicos, los ISRS son agentes terapéuticos más modernos que presentan menos efectos adversos, sin embargo, una de las desventajas es que poseen un tiempo de latencia grande, y se requieren de tres a seis semanas para que ejerzan su efecto.

Recientemente, se ha establecido la hipótesis de que cuando se coadministra un ISRS con un antagonista 5-HT<sub>1A</sub> se acorta el tiempo de latencia y se incrementa su eficacia terapéutica, produciéndose una rápida mejoría en pacientes con depresión.

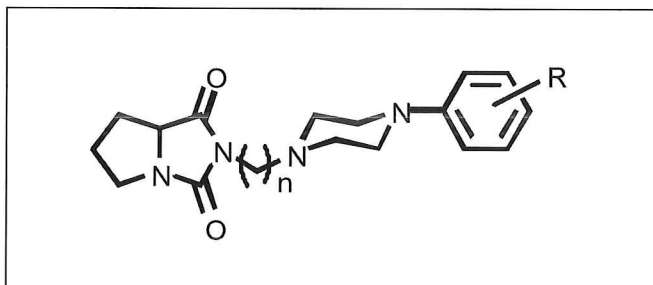
Por otro lado, en estudios recientes de comportamiento en animales con compuestos que presentan actividad mixta serotoninérgica 5-HT<sub>1A</sub>/dopaminérgica D<sub>2</sub> se ha demostrado que dichos ligandos se comportan como agentes antipsicóticos atípicos muy eficaces contra los síntomas negativos de la esquizofrenia, disminuyendo notablemente los efectos extrapiramidales adversos producidos por los neurolepticos clásicos.

Un problema difícil de resolver es que a pesar de la diferente farmacología de los receptores serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> y adrenérgico  $\alpha_1$ , ambos presentan semejanzas en los sitios de unión, por lo que muchos de los ligandos sintéticos presentan afinidad por ambos receptores.

Por todo ello, en la actualidad se está realizando un gran esfuerzo en el estudio de los requerimientos

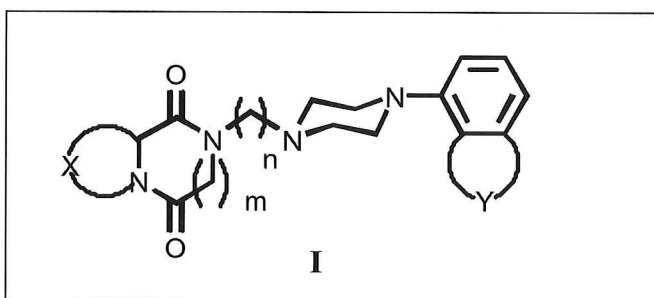
estructurales que determinan la selectividad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> frente al  $\alpha_1$ .

En este sentido, en nuestro grupo de trabajo, hemos diseñado y sintetizado una serie de compuestos de estructura mixta de biciclohidantoina-arilpiperazina que han mostrado una notable afinidad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y  $\alpha_1$ .



Basándonos en estos resultados, estamos desarrollando dos estudios paralelos y complementarios, uno en la parte del farmacóforo, es decir, en la arilpiperazina, y otro en la parte que hemos denominado "no farmacofórica", es decir, en la subunidad de la biciclohidantoina.

En primer lugar, hemos evaluado la influencia del farmacóforo de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y  $\alpha_1$  en el campo estructural definido por los compuestos de fórmula general I, lo que nos ha permitido optimizar la afinidad y selectividad por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> en tres ligandos agonistas (UCM-220590, -20991, -10601) y uno antagonista (EF-7412).



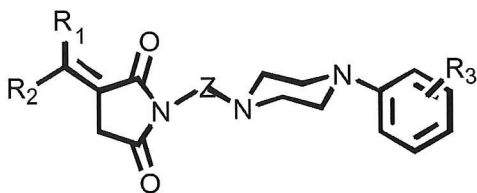
Con respecto a la parte no farmacofórica, se ha determinado la influencia de los factores electrónicos y de lipofilia en la estabilización del complejo ligando-receptor. Estudios de relación estructura-afinidad sugieren que los factores electrónicos influyen en el sitio de unión del receptor  $\alpha_1$ , no así en el 5-HT<sub>1A</sub>, mientras que los factores de lipofilia no influyen en la interacción con el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> ni con el adrenérgico  $\alpha_1$ .

Para concluir este estudio de manera rigurosa en esta Tesis Doctoral, defendida el 6 de octubre de 2000 y con la que el doctorando obtuvo la calificación de *Sobresaliente cum laude*, se presenta un estudio de los requerimientos estéricos de la parte no farmacofórica de la cavidad receptorial 5-HT<sub>1A</sub>, con el fin de establecer las



pautas estructurales que determinan la selectividad 5-HT<sub>1A</sub>/α<sub>1</sub> y obtener ligandos altamente selectivos por este receptor.

En primer lugar se han diseñado y sintetizado una nuevas series de imida-arilpiperazinas **II**, **III**, en las que se ha modificado el tamaño y la forma de la subunidad imídica con respecto a los compuestos de estructura general **I**.



Serie **II**: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = fenilo  
 Serie **III**: R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> = bifenil-2,2'-diilo  
 Z = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-; n = 1-4  
 R<sub>3</sub> = H, *o*-OCH<sub>3</sub>, *m*-Cl, *m*-CF<sub>3</sub>, *p*-F

Mediante experimentos de desplazamiento de radioligandos, se ha determinado la afinidad de los compuestos de las series **II** y **III** por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>, adrenérgico α<sub>1</sub> y dopaminérgico D<sub>2</sub>.

La mayoría de los compuestos sintetizados han mostrado de moderada a alta afinidad (*K<sub>i</sub>* en el intervalo nM) por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y α<sub>1</sub>, siendo inactivos en el dopaminérgico D<sub>2</sub>.

Han resultado especialmente interesantes por su elevada afinidad y/o selectividad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> los compuestos en los que el espaciador es una cadena metilénica de uno y cuatro eslabones, y por el receptor α<sub>1</sub> los derivados en los que Z = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

Mediante estudios de relación estructura-afinidad, se han evaluado los requerimientos estéricos de la zona no farmacofórica de las cavidades receptoriales serotoninérgica y adrenérgica, observándose alguna diferencia estérica importante entre ellos, lo que ha conducido a compuestos altamente selectivos por uno u otro receptor, entre los que destacan los derivados:

**1d** (serie **II**, Z = CH<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = *m*-CF<sub>3</sub>; *K<sub>i</sub>* (5-HT<sub>1A</sub>) = 59 nM, *K<sub>i</sub>* (α<sub>1</sub>) > 1000 nM) y  
**3e** (serie **II**, Z = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, R<sub>3</sub> = *p*-F; *K<sub>i</sub>* (5-HT<sub>1A</sub>) > 1000 nM; *K<sub>i</sub>* (α<sub>1</sub>) = 8,3 nM).

en una misma molécula den lugar a derivados selectivos por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> ó α<sub>1</sub>.

El análisis de los resultados indica que la subestructura de imida junto con la longitud de la cadena metilénica juegan un papel muy importante en la afinidad y selectividad por ambos receptores.

Así, con respecto al receptor 5-HT<sub>1A</sub> la longitud óptima del espaciador, para la afinidad en este tipo de ligandos, es de cuatro unidades metilénicas, ya que los derivados con tres eslabones, son inactivos.

Por otro lado, el mejor compromiso entre afinidad y selectividad 5-HT<sub>1A</sub>, se ha encontrado en los derivados con una cadena metilénica de una unidad.

En el caso del receptor adrenérgico α<sub>1</sub>, la longitud óptima de la cadena metilénica es de tres o cuatro eslabones, ya que existen numerosos ligandos con tres carbonos en el espaciador que han presentado una elevada afinidad y selectividad por dicho receptor.

El hecho de que algunos compuestos de la serie **II** (Z = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), con un espaciador óptimo, hayan resultado inactivos por el receptor α<sub>1</sub>, nos sugiere que la cavidad receptorial de la parte no farmacofórica de este receptor presenta mayores restricciones estéricas que la del receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

Por otro lado, se ha determinado el carácter agonista/antagonista de los compuestos de estructura general **II**, **III** que han presentado una mayor afinidad y/o selectividad por los receptores 5-HT<sub>1A</sub> ó α<sub>1</sub>.

Además, el análisis de los datos de afinidad receptorial, junto con los resultados de los ensayos farmacológicos y la información obtenida de la modelización molecular y de los experimentos de NOE bidimensional, nos ha permitido postular la hipótesis de que los compuestos con una longitud de la cadena metilénica de una y cuatro unidades adoptan una conformación diferente en su interacción con el receptor 5-HT<sub>1A</sub>.

La validez de esta hipótesis se ha confirmado con el diseño y síntesis de nuevos análogos restringidos, (Z = (*Z*)-2-butenil, (*E*)-2-butenil, 2-butenil), en los que se ha disminuido la flexibilidad del espaciador Z con respecto a los derivados saturados.

Los resultados de los ensayos bioquímicos y de minimización energética han corroborado la teoría de la conformación extendida como la bioactiva, en los ligandos con cuatro unidades metilénicas en el espaciador.

El conocimiento de la conformación bioactiva nos ha permitido elaborar un modelo de interacción de los antagonistas y agonistas con el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, lo que nos está permitiendo el diseño y síntesis de compuestos con propiedades farmacológicas predeterminadas.

Hasta el momento no existen antecedentes en la literatura en que pequeñas modificaciones estructurales