



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

Estudio teórico de propiedades moleculares y  
acoplamiento molecular de amino derivados de  
perezona.

T E S I S

Para obtener el título de:

INGENIERA QUÍMICA

P R E S E N T A:

GABRIELA ENRIQUETA MENDOZA LUNA

Asesoras:

Dra. María Inés Nicolás Vázquez

Dra. Maricarmen Hernández Rodríguez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

**Estudio teórico de propiedades moleculares y acoplamiento molecular de amino derivados de perezona.**

Que presenta la pasante: **Gabriela Enriqueta Mendoza Luna**  
Con número de cuenta: **314538077** para obtener el título de: **Ingeniera Química**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Mayo de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. José de Jesús Pérez Saavedra	
<b>VOCAL</b>	M. en C. Georgina Enriqueta Espinosa Pérez	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. María Inés Nicolas Vázquez	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. en C. Gilberto Atilano Amaya Ventura	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Q. Alejandra Daza González	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

*Este trabajo de investigación se desarrolló en el cubículo anexo al A-216, Campo uno, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.*

Este trabajo fue presentado dentro de las actividades del Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021, Celebrado del 30 de agosto al 3 de septiembre de 2021. Con el trabajo Estudiantil en Modalidad Cartel titulado: ***Análisis de la conformación de un grupo de derivados amino-perezona***, obteniendo el reconocimiento al segundo lugar en el Concurso Nacional de Carteles Estudiantiles (CNCE), en la categoría La Química al Servicio de la Salud (QS).

## AGRADECIMIENTOS

Hago un especial agradecimiento a la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** por todos los recursos brindados durante mi formación académica para desarrollarme de la mejor manera posible, así como todo el personal académico por su paciencia y vocación en compartir todos sus conocimientos. Además del personal administrativo que me brindó la atención necesaria ante cualquier duda o circunstancia.

A supercomputadora **Miztli-DGTIC UNAM**, LANCAD-UNAM-DGTIC-400 y el Proyecto **PAPIIT-IN212421** por los recursos brindados para la elaboración de esta tesis.

A la beca Licenciatura/Titulación de estudio 2021, del Programa: Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Clave del proyecto: IN212421

Agradezco infinitamente a mi asesora, **Dra. María Inés Nicolás Vázquez** por toda su paciencia, apoyo, atención y conocimientos adquiridos durante mi formación académica y en la elaboración de este proyecto. A pesar de las circunstancias, que no pudimos convivir gran parte del tiempo de manera presencial, siempre estuvo al pendiente a la distancia. Además de motivarme a dar lo mejor de mí como estudiante en los congresos en los que asistimos de manera virtual.

También, hago un especial agradecimiento a mi asesora **Dra. Maricarmen Hernández Rodríguez** por todo su apoyo, los conocimientos adquiridos y por el tiempo concedido para revisar y asesorar la elaboración de ese proyecto. Siempre con toda la disposición y las mejores intenciones para que este trabajo concluyera de manera exitosa.

## DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a mi papá **Francisco Javier Mendoza** por todo el apoyo y amor incondicional, por siempre creer en mí, además de la motivación para superarme y desear lo mejor en cada paso que doy por este camino difícil y arduo de la vida. Ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores lo cual me ha ayudado a seguir adelante, incluso en los momentos difíciles. Por cada consejo, regaño, risa, detalle, desvelo. ¡Gracias! Nunca podré pagar todo lo que has ofrecido para darme lo mejor, pero espero que estés orgullosa de mí, porque este logro no es solo mío, es nuestro.

A mi mamá **Catalina González** por su apoyo y retroalimentación. Por cada experiencia vivida, ya que nos ha hecho madurar y ver la vida de una manera más realista y optimista. Por la alegría que siempre irradia, gran fortaleza y cariño que siempre me ha mostrado. Nunca dudes del cariño que te tengo.

A mi hermano **Luis Ángel Uribe** por ser mi motor para ser mejor persona; mi fuente de motivación para superarme cada día, luchar para tener un mejor futuro, y poder ser un ejemplo para él. Por ser aquella persona que, con una carta, un dibujo o un detalle me da un impulso para continuar.

A **Jazmín, Edgar, Sergio, Alejandro, Ricardo y Oliver** por todo su cariño. Por estar conmigo en todo momento y brindarme todo su cariño. Por cada experiencia que nunca olvidaré y que me ha ayudado a crecer tanto en mi vida profesional, como en mi vida personal. La vida me ha bendecido con amistades tan invaluableles como las de ustedes, más que ello, son mi segunda familia. Miro atrás con nostalgia, pero sé que estas amistades continuarán floreciendo después de haber concluido esta etapa.

A todos los profesores que contribuyeron en este proceso. Por su vocación y cariño para transmitirme sus conocimientos. Sin su instrucción profesional no habría llegado a este nivel. La retroalimentación no es sólo profesional, sino personal. Quienes impartieron su cátedra con dedicación para ser empleado en cualquier circunstancia de la vida, ¡Gracias!

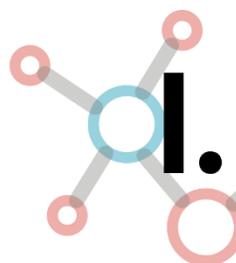
A mi tía **Yolanda Mendoza**, a mis abuelitos **María González y Juan Bocanegra** y a las familias **Barrón Nava, Nava Moreno y Rizo Nava** por siempre procurarme y dar aquellas palabras de aliento para nunca rendirme. Me han visto crecer durante estos 25 años, y no existen palabras que puedan expresar el infinito cariño y agradecimiento que les tengo. Son mi ejemplo a seguir y siempre están en mis pensamientos.

Porque todo lo aprendido en la universidad, será la base para el inicio de una nueva etapa en mi vida. Sé que, para cumplir mis objetivos, conllevará muchos cambios y sacrificios, pero el cobijo, las palabras de aliento y la retroalimentación de las personas que me acompañen durante este viaje serán mi motivación para no rendirme. **Alexa y Cristian**, estoy agradecida con la vida de haberlos conocido y espero compartir con ustedes los próximos logros también.

## ÍNDICE

I.	Acrónimos y definiciones.....	4
II.	Sinopsis.....	7
II.1	Introducción.....	7
II.2	Hipótesis.....	8
II.3	Objetivos.....	8
II.3.1	Objetivo general.....	8
II.3.2	Objetivos particulares.....	9
III.	Marco teórico.....	10
III.1	Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos.....	10
III.2	Cáncer de mama triple negativo y la importancia de los productos naturales.....	11
III.3	Perezona.....	12
III.4	Composición de una enzima.....	13
III.4.1	Proteína.....	13
III.4.2	Aminoácidos.....	14
III.4.3	Clasificación de los aminoácidos y su nomenclatura.....	15
III.4.4	Enzima PARP-1.....	17
III.5	Estudios computacionales en el desarrollo de nuevos fármacos.....	18
III.6	Química computacional.....	18
III.7	Modelado molecular.....	20
III.7.1	Mecánica molecular.....	21
III.7.1.1	Expresión matemática.....	21
III.7.1.2	Diferentes campos de fuerza en MM.....	23
III.7.2	Mecánica cuántica.....	23
III.7.1.1	Ecuación de Schrödinger y sus aproximaciones.....	26
III.7.1.2	Funciones Base.....	27
III.7.1.3	Métodos ab initio.....	29
III.7.1.4	Métodos semiempíricos.....	30
III.7.1.5	Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).....	30
III.8	Acoplamiento Molecular (Docking).....	32
III.9	Propiedades calculadas.....	33
III.9.1	Propiedades de reactividad.....	33

III.9.1.1	Potencial de Ionización .....	33
III.9.1.2	Afinidad electrónica .....	33
III.9.1.3	Dureza.....	33
III.9.1.4	Potencial químico. ....	33
III.9.1.5	Electronegatividad.....	34
III.9.1.6	Electrofilicidad .....	34
III.9.2	<i>Propiedades geométricas.</i> .....	34
III.9.3	<i>Cargas de los átomos.</i> .....	35
III.9.4	<i>Orbitales moleculares.</i> .....	35
III.9.5	<i>Mapa de Potencial Electrostático (MPE).</i> .....	36
<b>IV.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>37</b>
IV.1	Modelado molecular, análisis conformacional, optimización y determinación de propiedades.....	37
IV.2	Acoplamiento molecular (Docking). ....	38
<b>V.</b>	<b>Resultados y discusión.....</b>	<b>40</b>
V.1	Energía de Optimización .....	40
V.2	Solvente. ....	44
V.3	Longitud de enlace. ....	45
V.4	Ángulos de enlace.....	48
V.5	Ángulos diedros. ....	50
V.6	Cargas.....	51
V.7	Orbitales moleculares.....	52
V.8	Propiedades reactivas. ....	57
V.9	Mapa de Potencial Electrostático.....	59
V.10	Acoplamiento molecular (Docking). ....	62
<b>VI.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>68</b>
VI.1	Resumen de las propiedades teóricas.....	¡Error! Marcador no definido.
VI.2	Resumen de acoplamiento molecular.....	70
VI.3	Conclusiones .....	70
<b>VII.</b>	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>72</b>
<b>VIII.</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>76</b>

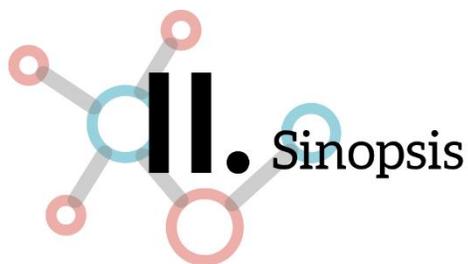


## Acrónimos y definiciones

$\eta$	Letra griega para denominar la propiedad dureza.
$\mu$	Letra griega para denominar la propiedad potencial químico.
$\chi$	Letra griega para denominar la propiedad electronegatividad.
$\omega$	Letra griega para denominar la propiedad electrofilicidad.
<i>ab-initio</i>	Desde el principio.
ADN	Ácido Desoxirribonucleico.
AE	Afinidad electrónica.
B3LYP	Funcional híbrido Becke Lee-Yang y Parr que contiene 3 parámetros empíricos determinados a partir de un conjunto de datos de energía.
BRCA1, BRCA2	Acrónimo en el idioma inglés para Genes Cáncer de Mama, tipo 1 y 2 respectivamente (Breast Cancer gene).
CMTN	Cáncer de Mama Triple Negativo.
<i>core</i>	Orbitales de la capa interna.
DM	Dinámica molecular.
$e^-$	Electrón.
Enlace pi ( $\pi$ )	Enlace covalente formado por la hibridación de dos orbitales atómicos p.
Enlace sigma ( $\sigma$ )	Enlace covalente formado por la hibridación de orbitales atómicos s y p.
FC	Función combinada.
FP	Función primitiva.

Funcional	F[f] es una regla que asocia un número a cada función f. Por Ejemplo, el funcional $F[f] = \int_{-\infty}^{\infty} f(x)f(x)dx$ asocia un Número, obtenido por integración $ f ^2$ en todo el espacio, a Cada función cuadráticamente integrable f(x).
GAP	Diferencia energética entre HOMO y LUMO de una molécula.
G, GTO	Denominación de la función de base gaussiano. Dentro de las funciones base se denomina con la letra G.
GRID	Herramienta computacional para la generación de la malla de energías de atracción y repulsión a partir de las coordenadas 3D de la molécula blanco.
HCT-15	Línea celular de cáncer de colon.
HER-2	Acrónimo en el idioma inglés para el Factor de crecimiento epidérmico receptor, tipo 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor, type 2).
HMG	Acrónimo en el idioma inglés para las proteínas del grupo de alta movilidad (High Mobility Group).
HOMO	Acrónimo en el idioma inglés para Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía (Higher Occupied Molecular Orbital).
<i>in silico</i>	Expresión que significa “ <i>hecho por computadora o vía simulación computacional</i> ”.
<i>in vitro</i>	Producido en el laboratorio por métodos experimentales.
<i>in vivo</i>	Se emplea en referencia a los procedimientos de experimentación científica que se realizan con organismos vivos.
IP	Potencial de Ionización.
K-562	Línea celular de leucemia mieloide crónica humana.
LUMO	Acrónimo en inglés para Orbital Molecular Desocupado de menor Energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).
MBS	Denominación para la función de base mínima.

MDR	Acrónimo en inglés para para multiresistencia a fármacos, (MultiDrug Resistance).
MM	Mecánica Molecular.
NAD+	Nicotinamida adenina dinucleótido.
NPA	Análisis de Población Natural (Natural Population Analysis).
p53	Proteína supresora de tumores.
PAR	Homopolímero lineal o ramificado de tamaño variable, formado por la repetición de unidades ADP-ribosa.
PC-3	Línea celular de cáncer de próstata.
PARP-1	Enzima Poli-adenosina-difosfato-ribosa-polimerasa-1.
RE	Receptores hormonales de estrógeno.
RP	Receptores hormonales de progesterona.
REB	Reparación por escisión de base.
SAR	Relación estructura-actividad (Structure-Activity Relation).
SKLU-1	Línea celular de cáncer de pulmón.
TFD	Teoría de Funcionales de la Densidad.
6-311G++(d,p)	Conjunto de funciones bases que implica orbitales de capa interna, orbitales de capa externa, funciones difusas y funciones de polarización.



## II.1 Introducción

En el presente trabajo se determinaron las propiedades geométricas y electrónicas de una serie de derivados amino perezona, vía Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), particularmente utilizando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311G++(d,p). Las 13 moléculas fueron modeladas a partir de la estructura de la perezona con estereoisomería R.

Como primer paso, se realizó un análisis conformacional, donde se obtuvieron los conformeros más estables de cada grupo de moléculas. Posteriormente, se seleccionaron aquellos de mínima energía, ese decir, los más estables. Este análisis se realizó en el programa Spartan06 implementado con el método de mecánica molecular, MMFF94s, donde se aplican las leyes de mecánica clásica, y usan como modelo una molécula compuesta por átomos unidos por enlaces que se pueden comparar con resortes. También se realizó este análisis a nivel semiempírico AM1 y PM3.

En un siguiente paso, se escogió el conformero de mínima energía de cada grupo para ser optimizadas a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad. Los conformeros más estables de cada sistema químico fueron: **1e**, **2a**, **3b**, **4b**, **5d**, **6e**, **7d**, **8a**, **9a**, **10c**, **11b**, **12c**, y **13a**. Luego de esta selección se calcularon propiedades electrónicas como, efecto solvente, HOMO, LUMO, GAP, mapa de potencial electrostático; propiedades geométricas como ángulo de enlace, ángulos diedros, longitud de enlace; y propiedades reactivas como dureza, electronegatividad, potencial de ionización, afinidad electrónica, potencial químico, y electrofilicidad.

Estos estudios teóricos proporcionaron información para analizar la actividad inhibidora de los derivados amino perezona con una proteína. Para ello, se realizó un análisis de acoplamiento molecular (docking) de estas moléculas con la proteína PARP-1. Se calculó computacionalmente el  $\Delta G$  que representa la energía de unión entre el ligando y la proteína. A partir de dicha energía, se obtuvo la posición más favorable de interacción entre el ligando y el blanco proteico y así determinar su respectiva actividad biológica como posibles blancos terapéuticos. Se escogieron los tres conformeros más estables, **5d**, **8a** y **13a** y posteriormente se analizó sus energías de unión y propiedades químico cuánticas para determinar la

molécula amino perezona óptima para sintetizar, ya que se ha corroborado la actividad antineoplásica de la perezona en líneas celulares de diferentes cánceres; además de la inhibición de la enzima PARP-1.

El confórmero **8a** fue uno de los confórmeros que dio como resultado uno de los datos más altos de ángulos de enlace, además de valores numéricos de carga más negativos. No obstante, este confórmero también mostró cierta tendencia a aceptar electrones debido al valor reportado en LUMO (-0.114 eV.). Lo previamente expuesto concuerda con lo obtenido en el acoplamiento molecular, ya que, al ser un sistema reactivo al aceptar electrones, pudo interactuar con más residuos de aminoácidos de la enzima. Se obtuvo un  $\Delta G$  de -10.94 kcal/mol, siendo la energía de unión más baja calculada para los 13 sistemas químicos estudiados.

En el desarrollo de nuevos fármacos, el implemento de herramientas de la química computacional como el modelado molecular, mecánica molecular y acoplamiento molecular permite obtener resultados para explicar el comportamiento molecular sin utilizar insumos dentro del laboratorio e identificar las estructuras más estables para su futuro proceso de síntesis. Por lo tanto, la molécula amino perezona óptima a sintetizar es la **8a** por sus propiedades energéticas y propiedades geométricas.

## II.2 Hipótesis.

Al emplear el funcional B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) para calcular los parámetros geométricos y de reactividad de los 13 derivados amino-perezona, se podrá sugerir el confórmero más estable para cada sistema químico y así continuar con la determinación de propiedades moleculares; además si se aplican estudios de acoplamiento molecular, se conocerán los residuos de aminoácidos de la proteína que reaccionaron con cada sistema químico. Por lo tanto, será posible proponer la o las moléculas con mejor actividad antineoplásica *in silico*

## II.3 Objetivos

### II.3.1 Objetivo general.

Calcular las propiedades geométricas y electrónicas de una serie de derivados amino perezonas, vía Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) para conocer su comportamiento químico. Así mismo, simular el acoplamiento molecular con la enzima PARP-1 empleando el

programa Autodock 4.2 para verificar la actividad inhibitoria de la proteína, como posibles agentes antineoplásicos.

### *II.3.2 Objetivos particulares.*

- 1) Conocer los diferentes métodos de cálculos teóricos mediante la revisión bibliográfica con el fin de seleccionar los más adecuados para esta investigación.
- 2) Realizar el análisis conformacional de los trece derivados amino perezona mediante programas de química computacional para determinar los confórmeros de máxima estabilidad.
- 3) Optimizar los confórmeros de máxima estabilidad aplicando la teoría de funcionales de la densidad, particularmente utilizando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311G++(d,p).
- 4) Determinar las cargas en el esquema de análisis de población natural (NPA) a nivel B3LYP/6-311G++(d,p) con la finalidad de calcular propiedades reactivas.
- 5) Analizar las propiedades electrónicas como el mapa de potencial electrostático, HOMO y LUMO de las 13 moléculas con coordenadas de máxima estabilidad.
- 6) Calcular la energía en un solo punto de las especies catiónicas y aniónicas.
- 7) Mediante la energía electrónica de la especie neutra, catiónica y aniónica de cada molécula más estable, determinar los parámetros de reactividad global (conceptos de la Teoría de Funcionales de la Densidad) como son: potencial de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad, potencial químico, dureza y electrofilicidad global.
- 8) Realizar el acoplamiento molecular de los derivados amino perezona con la proteína PARP-1.



### III.1 Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos

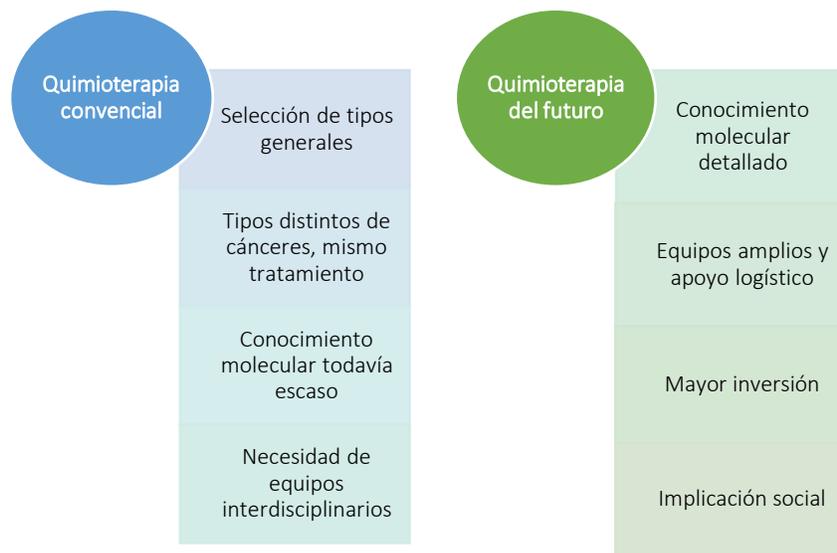
Para poder vivir, crecer y reproducirse los organismos necesitan transformar una gran variedad de compuestos orgánicos. Estas transformaciones requieren energía que la obtienen en forma de ATP y la presencia de sistemas enzimáticos.<sup>1</sup> Todo organismo realiza un conjunto de reacciones específicas para fabricar sus propias sustancias, denominadas metabolismo. Sin embargo, existen ciertos procesos mucho más limitados, de acuerdo a los seres vivos denominados metabolismos secundarios. Para que un ser vivo pueda sobrevivir en un ecosistema en particular, requiere de estos procesos, los cuales se dan gracias a la presencia de metabolitos secundarios que se encuentran en los productos naturales.

La importancia de los productos naturales radica en la propia función biológica en la que son biosintetizados; es decir, ya han sido validados por la propia evolución, puesto que han sido degradados y transformados por sistemas enzimáticos. Los recursos naturales pueden ser terrestres, plantas superiores, macroorganismos, vertebrados e invertebrados.

Existe una urgente necesidad de encontrar nuevos fármacos para tratar diversas enfermedades, entre ellas el cáncer. Entre 1981 y 2008, se encontró que el 57.7% de los nuevos fármacos aprobados por la FDA, provienen de algún producto natural. Por lo que hoy en día, estos productos tienen una significativa participación en el descubrimiento de nuevos fármacos.

El cáncer es uno de los problemas de salud más severos, por consecuencia, se necesita el descubrimiento y desarrollo de nuevos anticancerígenos, y nuevas estrategias para el tratamiento clínico más efectivas. Se investiga para la mejora de agentes citotóxicos que actúen sobre las dianas ubicuas tales como el ADN y la tubulina.

Se denomina como Carcinogénesis el proceso mediante el cual se genera cáncer. Una vez que el cáncer inicia su desarrollo las terapias más usadas son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Dentro de la quimioterapia uno de los problemas de fracaso es la aparición de la multiresistencia a fármacos también denominados MDR, **Figura 1**.



**Figura 1** Comparativa entre la quimioterapia convencional y la quimioterapia del futuro.<sup>1</sup>

### III.2 Cáncer de mama triple negativo y la importancia de los productos naturales.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer, regida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), reporta que tan sólo en 2018 se encontraron 27,283 casos nuevos de cáncer de mama en México, lo que representa el 26% del total de las neoplasias en la mujer.<sup>2</sup> El cáncer de mama está definido como un *“Tumor maligno que se origina en las células de la mama, entendiendo por tumor maligno un grupo de células que crecen de manera desordenada e independiente, que tiende a invadir los tejidos que lo rodean, así como órganos distantes (metástasis).”*<sup>3</sup> La expresión de receptores hormonales de estrógenos (RE) y progesterona (RP), así como de del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), permite clasificar al cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares. De estos cuatro tipos, el cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por la ausencia de expresión de los RE, RP y HER-2.

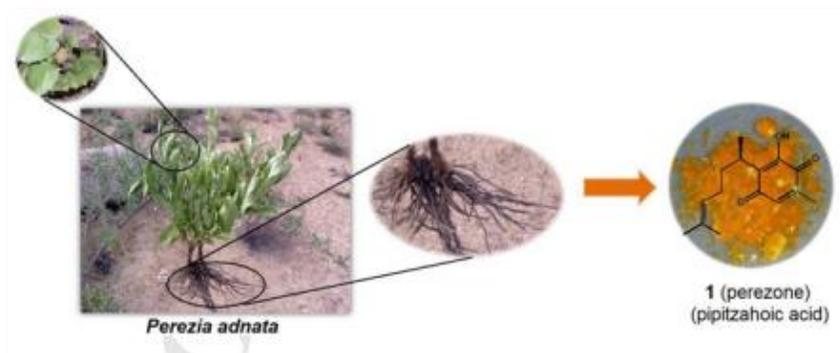
El CMTN representa una entidad particular debido a que suele ser más agresivo y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparada con los otros subtipos de cáncer de mama, así mismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas. A pesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia del CMTN, los resultados iniciales favorables son cortos por mecanismos de resistencia que se desarrollan en forma precoz, siendo ésta la paradoja del CMTN. Además, el CMTN no responde a la terapia endocrina y no

existe terapia blanco eficaz disponible. Es por ello que las investigaciones sobre el CMTN están principalmente orientadas a la búsqueda de nuevos biomarcadores terapéuticos. Es aquí, donde radica la importancia de productos naturales, ya que la propia función biológica en la que son biosintetizados, proporcionan metabolitos primarios y sobre todo metabolitos secundarios, en donde estos últimos pueden ser útiles como agentes terapéuticos, pueden servir como modelos para la preparación de sustancias bioactivas, como materia prima para la síntesis de sustancias interés farmacológicos, etc.<sup>4,5,6</sup>

Recientemente, se ha demostrado que el CMTN, presenta un incremento en la expresión y actividad de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1). Estos hallazgos tienen importancia clínica potencial para definir nuevas estrategias terapéuticas. Debido a lo anterior, el desarrollo de nuevos agentes dirigidos para CMTN representa una alta prioridad.<sup>23</sup>

### III.3 Perezona

La perezona o ácido pipitzaico, **Figura 2**, una quinona sesquiterpénica (compuestos químicos de naturaleza terpenoide caracterizados principalmente por estructuras de 15 carbonos), es reconocido como el primer metabolito secundario aislado en el Nuevo Mundo (continente americano), desde las raíces de plantas *Perezia*, específicamente *Acourtia*. Fue descubierta por el doctor Río de la Loza en el siglo XIX. Esta molécula ha sido el objetivo de muchos estudios químicos, también se ha utilizado como un pigmento que muestra además varios efectos farmacológicos. Desde tiempos remotos se ha usado en la medicina tradicional mexicana para combatir vómito, diarrea o salpullido. Además, como se ha mencionado con anterioridad, se ha probado en líneas cancerosas de mama, útero y leucemia, obteniendo excelentes resultados.



**Figura 2** Planta del género *perezia*, especie *adnata* en la que se obtiene la perezona (Estructura a la derecha).<sup>7</sup>

En un primer estudio, Sánchez Torres, et al,<sup>8</sup> demostraron que la perezona fue capaz de inducir muerte celular en la línea celular K-562 (leucemia mieloide crónica humana). Estudios posteriores realizados por Concepción Lozada<sup>9</sup>, et al. corroboraron la actividad antineoplásica de perezona, de isoperezona, y de dos derivados de perezona (de melatonina y triptófano), en líneas celulares de cáncer de próstata (PC-3)<sup>10</sup>, leucemia (K-562), cáncer colorrectal (HCT-15) y cáncer de pulmón (SKLU-1). Sin embargo, pese a los estudios que demostraban la actividad antineoplásica de la perezona y de sus derivados, el mecanismo por el cual perezona ejercía su actividad antineoplásica no se había determinado. Posteriormente, estudios realizados por nuestro grupo de trabajo permitieron descubrir que la inhibición de la enzima PARP-1 y la inducción de un estado de estrés oxidativo representan los principales mecanismos antineoplásicos.<sup>8</sup>

### III.4 Composición de una enzima

Las enzimas son proteínas, polímeros formados por aminoácidos covalentemente unidos entre sí, que catalizan en los organismos una gran variedad de reacciones químicas. La actividad catalítica de las enzimas depende de que mantengan su plegamiento, es decir, su estructura tridimensional.<sup>11</sup>

En esta estructura tridimensional se forman cavidades, llamadas “sitio activo”, las cuales muestran afinidad por las moléculas específicas (sustratos) que se convertirán en productos. Como cualquier catalizador, al finalizar la transformación del sustrato y liberarse el producto del sitio activo, la enzima regresa a su estado original y puede involucrarse en un nuevo ciclo de catálisis.

#### III.4.1 Proteína

Las proteínas, cuyo nombre significa “el primero” o en “primer lugar”, son las macromoléculas más abundantes de las células y constituyen casi la mitad del peso seco de la mayor parte de los organismos.<sup>12</sup>

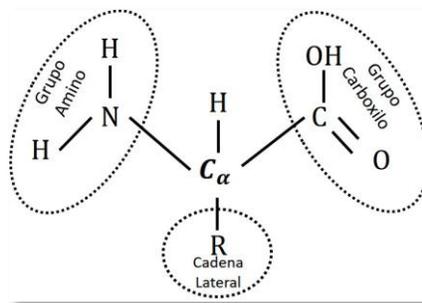
Las proteínas son sintetizadas como una secuencia de aminoácidos unidos en una estructura poliamida (polipéptido) lineal, pero adoptan estructuras tridimensionales complejas al realizar sus funciones.<sup>13</sup>

Para que un fármaco pueda producir un determinado efecto en un organismo vivo, tiene que existir previamente una interacción fisicoquímica entre la molécula del fármaco y otra u otras moléculas del organismo vivo (receptor). Esta última es una macromolécula celular con la

cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos; un grupo importante de estos receptores está compuesto por proteínas que normalmente actúan como receptores para ligandos endógenos corrientes (hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores y autacoides).

### III.4.2 Aminoácidos

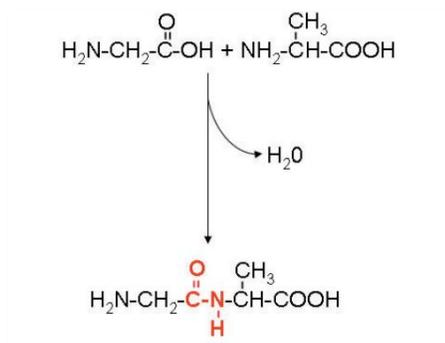
Los aminoácidos son moléculas orgánicas de peso molecular relativamente bajo que contienen, un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) unidos a un mismo átomo de carbono al que, además se encuentra unida una cadena lateral (grupo R) diferente para cada aminoácido. Este carbono se denomina genéricamente carbono alfa C<sub>α</sub>, **Figura 3**.



**Figura 3** Estructura general de un aminoácido

En las proteínas los aminoácidos están unidos mediante uniones peptídicas. Estas uniones tienen propiedades que determinan muchas de las características generales de estas macromoléculas. El grupo carboxilo (-COOH) del primer aminoácido se condensa con el grupo amino (-NH<sub>2</sub>) del siguiente aminoácido (eliminando una molécula de agua) formando un enlace amida, **Figura 4**.

Este proceso es repetido muchas veces en la etapa de la elongación. Así la cadena polipeptídica se va alargando. Esta cadena de enlaces peptídicos se conoce como esqueleto o cadena principal.<sup>14</sup>



**Figura 4** Enlace peptídico para el dipéptido glicilalanina.<sup>14</sup>

### III.4.3 Clasificación de los aminoácidos y su nomenclatura

Existen dos tipos principales de aminoácidos que se agrupan según su procedencia y características. Estos grupos son los aminoácidos **esenciales** y los **no esenciales**.

Además, parte de los aminoácidos no esenciales, pueden comportarse como aminoácidos esenciales en determinadas circunstancias y, por lo tanto, se les denomina aminoácidos **condicionales**.

Los primeros aminoácidos recibieron su nombre de acuerdo con la fuente de donde habían sido extraídos o por sus características. Ejemplo: la tirosina, el primer aminoácido extraído por primera vez, se obtuvo a partir del queso, “tyros” en griego.

Para facilitar la comunicación, todos los aminoácidos son reconocidos internacionalmente por medio de dos sistemas: el sistema de una letra y el sistema de tres letras. Esta identificación se incluye en la **Tabla 1** y en la **Figura 5** se muestran las estructuras de cada aminoácido.

**Tabla 1** Nomenclatura de los aminoácidos que forman las proteínas.<sup>15</sup>

AMINOÁCIDO	ECENCIALES	TRES LETRAS	UNA LETRA
Alanina		Ala	A
Arginina	+	Arg	R
Asparragina		Asn	N
Ácido Aspártico		Asp	D
Cisteína		Cys	C
Glutamina		Gln	Q
Ácido Glutámico		Glu	E
Glicina		Gly	G
Histidina	+	His	H
Isoleucina	*	Ile	I
Leucina	*	Leu	L
Lisina	*	Lys	K
Metionina	*	Met	M
Fenilalanina	*	Phe	F
Prolina		Pro	P
Selenocisteína	*	Sec	U
Serina		Ser	S

Tabla 1 (Cont.) Nomenclatura de los aminoácidos que forman las proteínas.<sup>15</sup>

AMINOACIDO	ESCENCIALES	TRES LETRAS	UNA LETRA
Treonina	*	Thr	T
Triptófano	*	Trp	W
Tirosina		Tyr	Y
Valina	*	Val	V

+: Esencial en la niñez únicamente.

\*: Esencial durante toda la vida.

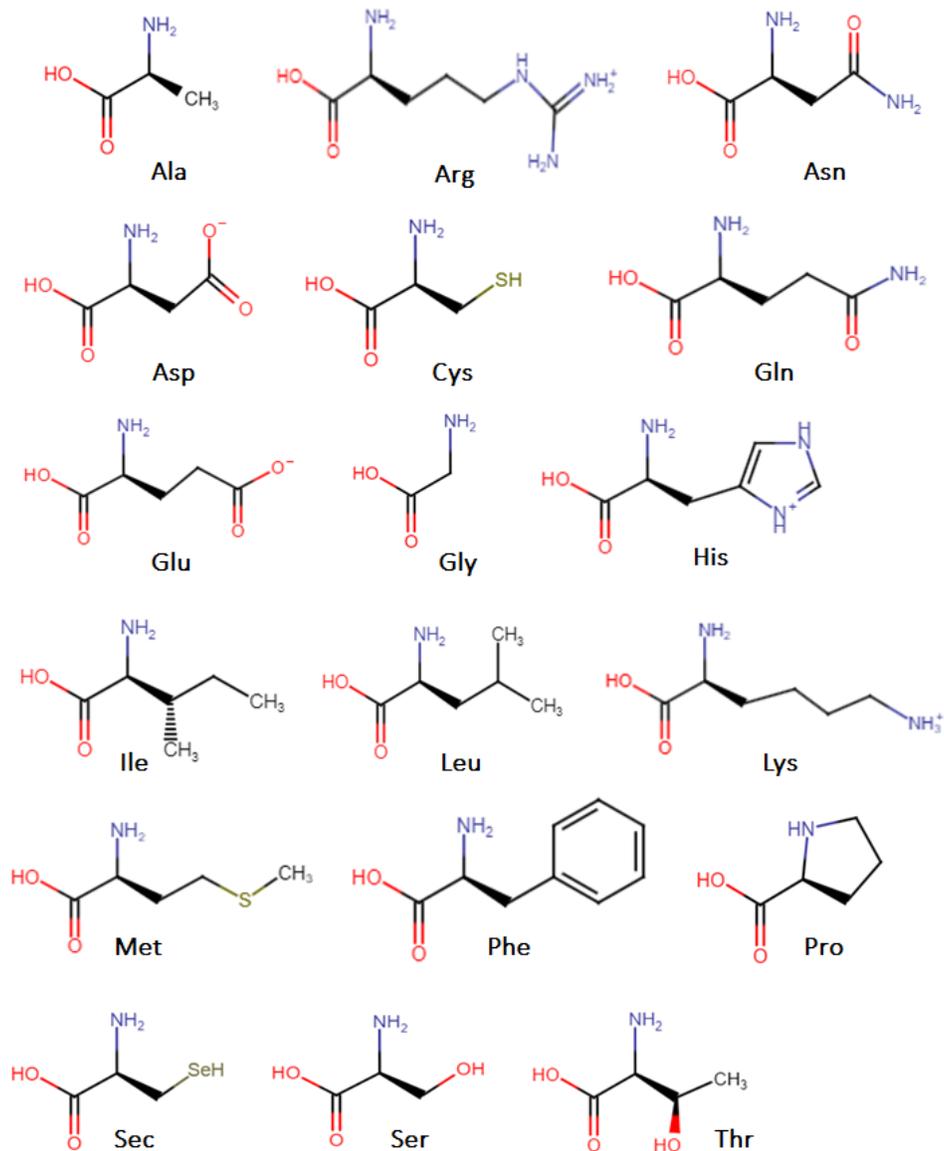
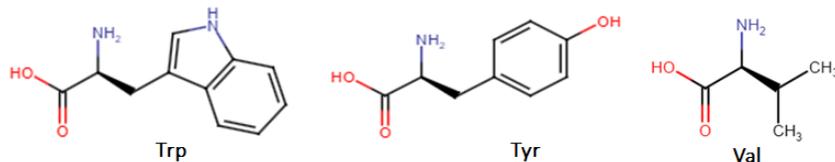


Figura 5 Estructura de los 21 aminoácidos que conforman las proteínas.



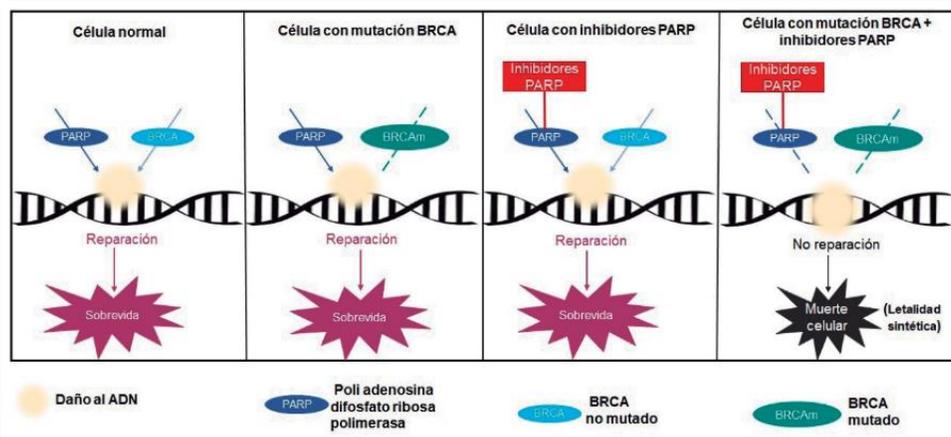
*Figura 5 (Cont.) Estructura de los 21 aminoácidos que conforman las proteínas.*

#### III.4.4 Enzima PARP-1.

PAR es un homopolímero lineal o ramificado de tamaño variable, formado por la repetición de unidades ADP-ribosa que se unen entre sí mediante enlaces O-glicosídicos. Las enzimas responsables de la formación de PAR, son las poli-ADP-ribosa polimerasas (PARP) las cuales forman el polímero a través de unidades enzimáticas básicas.

La enzima PARP-1 está asociada a la cromatina con funciones clave en la regulación de la transcripción, el ciclo celular, la tumorigénesis y la respuesta celular al daño en el ADN, **Figura 6**. PARP-1 se activa por daño en el ADN y funciona como un sensor, reclutador y modulador de moléculas clave de reparación de ADN. Tras la activación, la enzima PARP-1 emplea nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) como sustrato y transfiere de forma covalente PAR a proteínas nucleares, incluidas las histonas nucleosómicas centrales, las topoisomerasas I y II, las proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) y p53. El tratamiento del cáncer con inhibidores de PARP-1 conduce a una mayor muerte de las células cancerosas, tanto como agentes únicos o en combinación con otros agentes que dañan el ADN<sup>16, 17, 18, 19</sup> El deterioro de la reparación por escisión de base (REB) dependiente de PARP-1 puede provocar roturas de doble cadena de ADN. Esto resulta de interés particularmente en células cuya reparación es dependiente de recombinación homóloga (HR) debido a mutaciones en los genes del cáncer de mama 1 y 2 (Breast Cancer gene; BRCA1 y BRCA2)<sup>20</sup>. Estos defectos se encuentran con frecuencia en los cánceres familiares de mama y ovario<sup>21</sup> y pueden provocar una profunda sensibilización a los inhibidores de PARP-1, lo que resulta en efectos citotóxicos.<sup>22</sup> Es importante resaltar que más del 80% de los cánceres de mama asociados con BRCA son CMTN.

PARP-1, junto con PARP-2 son los únicos miembros de esta familia descritos hasta el momento con actividad demostrada tras estimulación *in vivo* e *in vitro* por roturas en las cadenas del DNA, por lo que se pueden considerar sensores moleculares del daño en el DNA con función reparadora.



**Figura 6** Mecanismo de reacción de inhibidores PARP (poli-adenosina difosfato ribosa polimerasa).<sup>23</sup>

### III.5 Estudios computacionales en el desarrollo de nuevos fármacos.

Los estudios computacionales se apoyan en una serie de programas de química especializados a nivel de mecánica cuántica, mecánica molecular y bioinformática para calcular propiedades moleculares e interacciones para relacionarlas adecuadamente en la propuesta de un candidato a fármaco. Mediante el uso de software comercial, es posible realizar diseño racional de fármacos, usando información de los sustratos y la identificación de blancos farmacológicos validados. Cabe señalar que las herramientas computacionales comprenden una amplia variedad de metodologías,<sup>24,25,26</sup> entre las que destacan; simulaciones de Dinámica Molecular (DM)<sup>27</sup>, acoplamiento molecular (docking), relación estructura-actividad (SAR), así como estructura electrónica y propiedades moleculares. Los métodos mencionados pueden complementarse para determinar cambios conformacionales de las proteínas o dianas farmacológicas y de los ligandos involucrados en el proceso del diseño correspondiente. El diseño racional de nuevos compuestos con posible actividad biológica empleando herramientas computacionales, incrementa la posibilidad de éxito, disminuye costos y tiempo invertido en la etapa de desarrollo.

### III.6 Química computacional

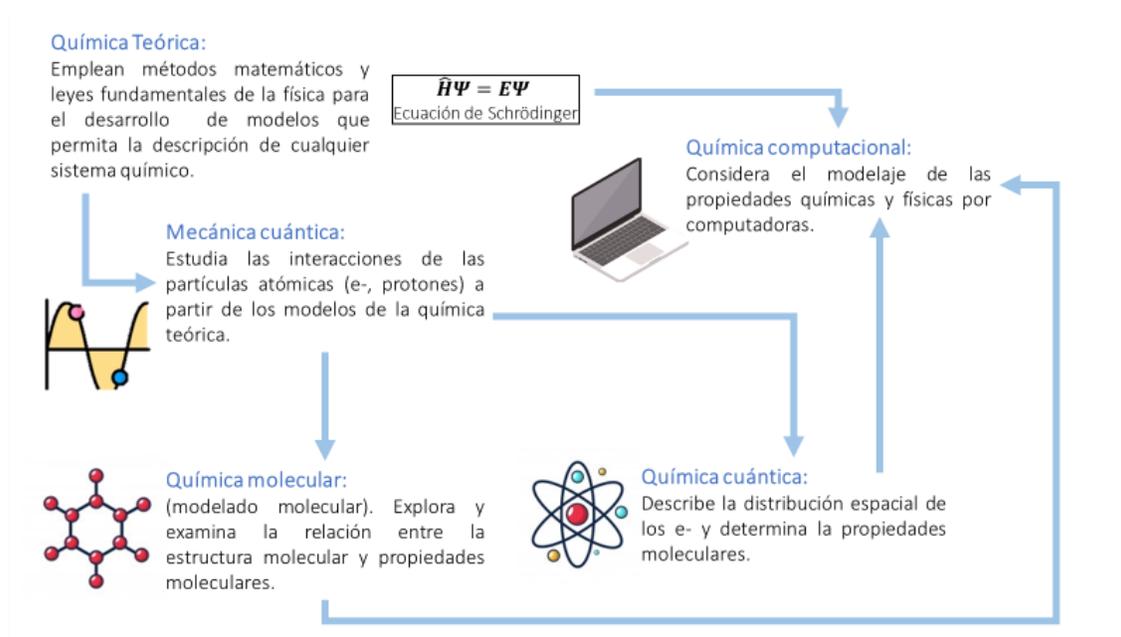
La química computacional, es un término utilizado en la actualidad, sin embargo, tiene sus inicios en el siglo XIX, donde la revolución industrial comenzaba a tener un impacto en todas las áreas, incluyendo la química. Esto permitió que apareciera un nuevo campo de conocimiento, la química teórica, donde químicos interesados en la obtención de

medicamentos pudieran evaluar los mecanismos de reacción de una forma que sería imposible estimar desde el punto de vista experimental.

La química computacional se puede definir como: “*Disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician de la aplicación de algoritmos computacionales*”. Esta definición incluye desde la aplicación del cómputo para controlar los equipos con los que se realiza investigación, como un espectrofotómetro de infrarrojo, hasta el manejo de bancos de información, pasando por las aplicaciones que impactan la descripción de la estructura de moléculas.<sup>28</sup>

Otra definición para complementar y entender la química computacional: “*Es un subcampo de la química teórica que implica el modelaje de aspectos químicos por computadora, ésta tiene aplicaciones en múltiples ramas de la ciencia: química orgánica e inorgánica, espectroscopía, bioquímica y catálisis, así como en las ramas de la ingeniería*”.<sup>29</sup>

Para poder estudiar las propiedades y las diferencias energéticas, se utilizan métodos de la mecánica molecular y de la mecánica cuántica, apoyados por la química teórica. Esta última busca desarrollar modelos matemáticos para explicar la realidad física en cualquier sistema físico y a nivel atómico. Estos desarrollos se pueden transformar en algoritmos con los que se pueden desarrollar programas de computadora, y que pueden programarse, por lo que la química teórica enriquece las metodologías generadas en el modelado molecular, mecánica molecular, dinámica molecular, en las interfaces gráficas, entre otras. En la **Figura 7**, se observa la relación de las áreas que conforman la química computacional.



**Figura 7** Relación de áreas en la química computacional.<sup>29</sup>

Gracias a los conceptos de la química teórica y las otras áreas que se complementan entre sí para que la química computacional se desarrolle, se pueden calcular propiedades como:

- Arreglos geométricos de los átomos que corresponde a las moléculas estables y a estados de transición.
- Energías relativas de varias moléculas.
- Propiedades como momento dipolar, polarizabilidad, etc.
- Propiedades espectroscópicas como corrimientos químicos y constantes de acoplamiento, frecuencias vibracionales, etc.

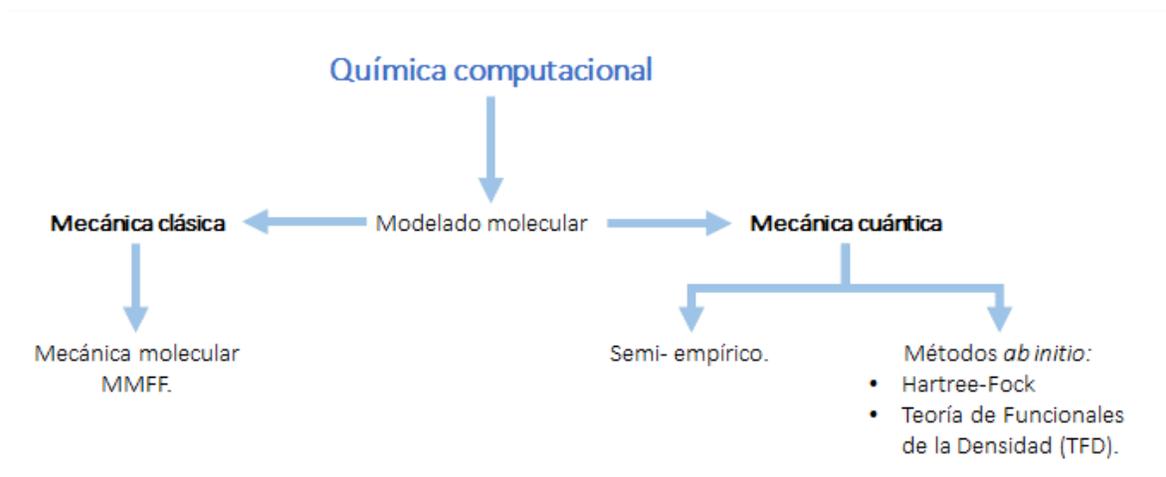
La química computacional involucra diferentes áreas:

- *Modelado molecular*: implica modelar, imitar y estudiar la interacción existente entre los átomos que conforman una molécula.
- *Mecánica molecular*: a partir de ecuaciones de un campo de fuerza de la mecánica clásica, es posible realizar el análisis conformacional de la molécula de estudio.
- *Bases de datos*: herramienta eficiente que puede contener información de millones de estructuras con datos de alguna propiedad, actividad biológica, etc. En área farmacéutica, estas bases de datos son elementales para el descubrimiento y desarrollo de fármacos.
- *Docking*: o también conocido como acoplamiento molecular, es un programa utilizado también en el área farmacéutica para identificar los sitios activos de la molécula de estudios, así como la construcción y evaluación de los complejos moleculares resultantes.

### III.7 Modelado molecular

Un primer paso para calcular cualquier tipo de propiedad es el modelado molecular. Es un estudio en el cual se relaciona la propiedad química-física a calcular con la estructura del sistema químico. A partir de esta estructura es posible predecir la estabilidad de las moléculas. Los principales tipos de métodos usados en esta primera son: mecánica molecular y mecánica cuántica, **Figura 8**. Para este último, incluye métodos semiempíricos y métodos *ab-initio*.

Dependiendo de los parámetros que se especifiquen en los métodos tanto para mecánica molecular y mecánica cuántica, será la exactitud en los resultados.



**Figura 8** Clasificación de los métodos utilizados en el modelado molecular.<sup>29</sup>

### III.7.1 Mecánica molecular

Los métodos de mecánica molecular no están basados en la mecánica cuántica ya que no tienen relación con el Hamiltoniano ni con la función de onda y tampoco con la densidad electrónica, sino más bien en las leyes de mecánica clásica, y usan como modelo una molécula compuesta por átomos (considerándolos partículas puntuales dotadas de masa y carga) unidos por enlaces que se pueden comparar con resortes. A partir del uso de varios parámetros como las constantes de alargamiento del enlace y de la introducción de términos que permiten considerar interacciones entre los átomos no enlazados, el método construye una expresión para la energía potencial que es función de las posiciones atómicas  $(x,y,z)$ .<sup>28</sup>

Las principales características de la mecánica molecular son:

- Cálculos rápidos.
- Cálculo de moléculas más grandes comparados con las que se pueden calcular si se emplea una metodología de la mecánica cuántica. (Hasta 1000 átomos).
- No considera la interacción de los electrones, ni electrón-núcleo, ni núcleo-núcleo.
- Es un método parametrizado.
- Considera campos de potencia.
- Utiliza mecánica Lagrangiana.

#### III.7.1.1 Expresión matemática

Las expresiones previamente mencionadas se pueden representar por medio de la siguiente ecuación y la **Figura 9**:

$$E^{Total} = E^{alarg} + E^{def} + E^{oop} + E^{tor} + E^{cruz} + E^{vdw} + E^{elec}$$

Donde:

- $E^{alarg}$ : (Energía de alargamiento) es la energía potencial de un enlace cuando aumenta o reduce en longitud.
- $E^{def}$ : energía potencial de deformación de ángulo de enlace entre tres átomos.
- $E^{oop}$ : energía potencial de deformación fuera de plano que se puede dar en amina y en carbonos con hibridación  $sp^2$ .
- $E^{tor}$ : energía potencial de torsión o rotación interna alrededor de un enlace. La energía potencial en los ángulos diedro determina la conformación eclipsada o alternada de un grupo de moléculas.
- $E^{cruz}$ : energía potencial entre los movimientos de alargamiento, deformación y movimiento de torsión.
- $E^{vdw}$ : energía de atracciones y repulsiones de Van der Waals entre los átomos no enlazados.
- $E^{elec}$ : energía potencial de interacciones electrostáticas entre los átomos utilizando el potencial de Coulomb.

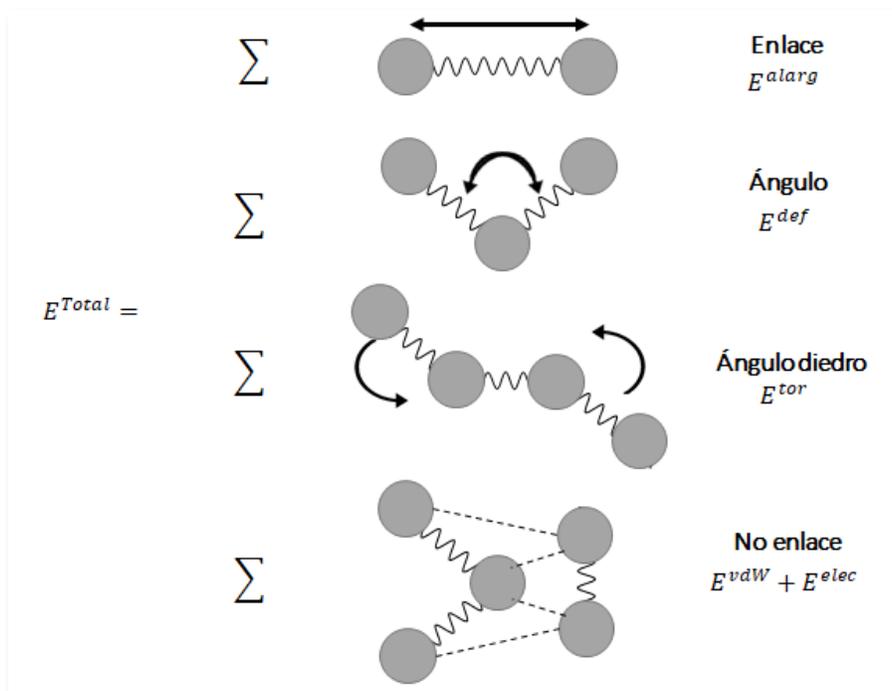


Figura 9 Contribuciones a la energía potencial.<sup>28</sup>

### III.7.1.2 Diferentes campos de fuerza en MM.

Las energías previamente mencionadas pueden calcularse formulando algoritmos propios o empleando un programa de MM (Mecánica Molecular), además de que se necesitan ciertos parámetros para describir su precisión. Dependiendo la molécula de estudio es posible escoger el campo de fuerza adecuado. A continuación, se muestran los programas más usados en MM:

**Tabla 2 Algunos campos de fuerza.<sup>28</sup>**

Campo de fuerza	Autores	Uso
MM2	Burket Allinger (1982)	Compuestos pequeños.
MM3	Allinger y Yang (1993).	Compuestos orgánicos pequeños, polipéptidos y proteínas.
MM4	Allinger y Nevins. (1996).	Hidrocarburos.
MMFF94, CFF93, CFF95.	Halgler (1996)	Cálculo de propiedades de compuestos orgánicos e inorgánicos con todos los elementos del grupo principal.

Para esta investigación, el análisis conformacional se realizó considerando un campo de fuerza MMFF94.

### III.7.2 Mecánica cuántica.

En la ciencia surgen dificultades a cada paso. Dentro de las teorías de la física moderna existían mucha incertidumbre en los campos de la mecánica cuántica y la teoría de relatividad. Sin embargo, en 1900, el científico alemán Max Planck dio a conocer lo que hoy conocemos como la “Ley de Planck” en la que formuló que la energía se radia en unidades separadas muy pequeñas denominadas “cuantos”. Gracias a este descubrimiento fue galardonado con el Premio Nobel de Física en 1918.

Del descubrimiento de Planck surgió la mecánica cuántica y así la observación a un mundo muy pequeño en el que los átomos, núcleos atómicos, y partículas elementales forman parte.

La **mecánica cuántica** es la parte de la física que se dedica al estudio de los objetos y fuerzas de muy pequeña escala espacial, es decir, de la materia a nivel del átomo y de las partículas que lo componen, así como los movimientos que las caracterizan.

Dentro de todos los conceptos, otra área de la física que tiene aplicación en la química teórica y computacional, la **mecánica relativista**, rama de la física que se rige por la Teoría de la Relatividad formulada por Albert Einstein a principio del siglo XX.

La teoría de la relatividad se ocupa del movimiento de los cuerpos. La teoría tiene aplicación en física de altas energías, física de aceleradores, física atómica, así como de física de partículas, siendo esta última un área donde varios científicos han proporcionado evidencia experimental de la dualidad onda partícula. Un claro ejemplo es la teoría de enlace de valencia planteado por Lewis y desarrollado ampliamente por Linus Pauling y J. C. Slater, donde si dos átomos están lo suficientemente aislados, de tal manera que no interactúen entre sí, la función de onda del sistema de los átomos es:

$$\Psi = \Psi_{A(1)}\Psi_{B(2)}$$

Donde: **A y B:** átomos involucrados para formar una molécula.

**1 y 2:** electrón número 1 y electrón número 2.

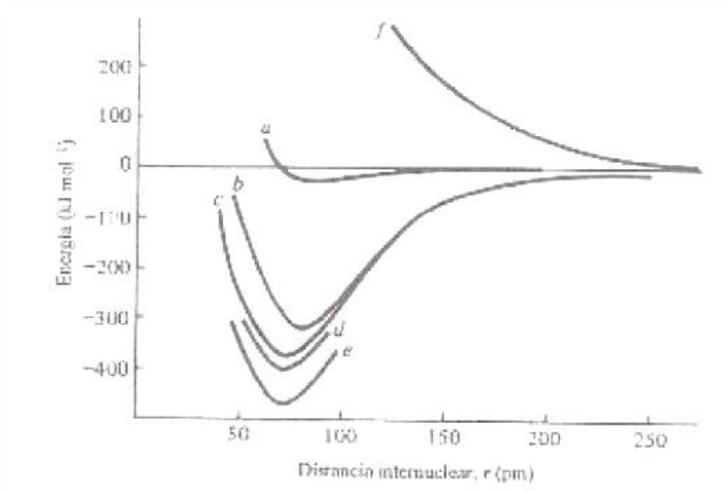
$\psi_A, \psi_B$ : funciones de onda de los átomos A y B.

$\psi$ : función de onda para el sistema.

Considerando dos átomos de Hidrogeno, dependiendo de la influencia que los átomos se tengan mutuamente para formación del enlace, la ecuación anterior se modificará, **Tabla 1, Figura 10**. Suponiendo que los electrones intercambien de posición (Heiter y London), el efecto pantalla (capaz de atenuar una fuerza o interacción), la influencia de las estructuras iónicas y la interacción repulsiva de los electrones, la ecuación de función de onda para el sistema brindará como resultado energía y distancias similares a las obtenidas con las experimentales.<sup>30</sup>

**Tabla 3:** Energías en kJ mol<sup>-1</sup> y distancias en pm de equilibrio para las funciones de onda EV.

Tipo de función de onda	Energía	Distancia
No corregida $\Psi = \Psi_{A1} \Psi_{B2}$	24	90
Heitler-London	303	86.9
Adición de del efecto pantalla	365	74.3
Adición de contribuciones iónicas	388	74.9
Valores observados	458.0	74.1

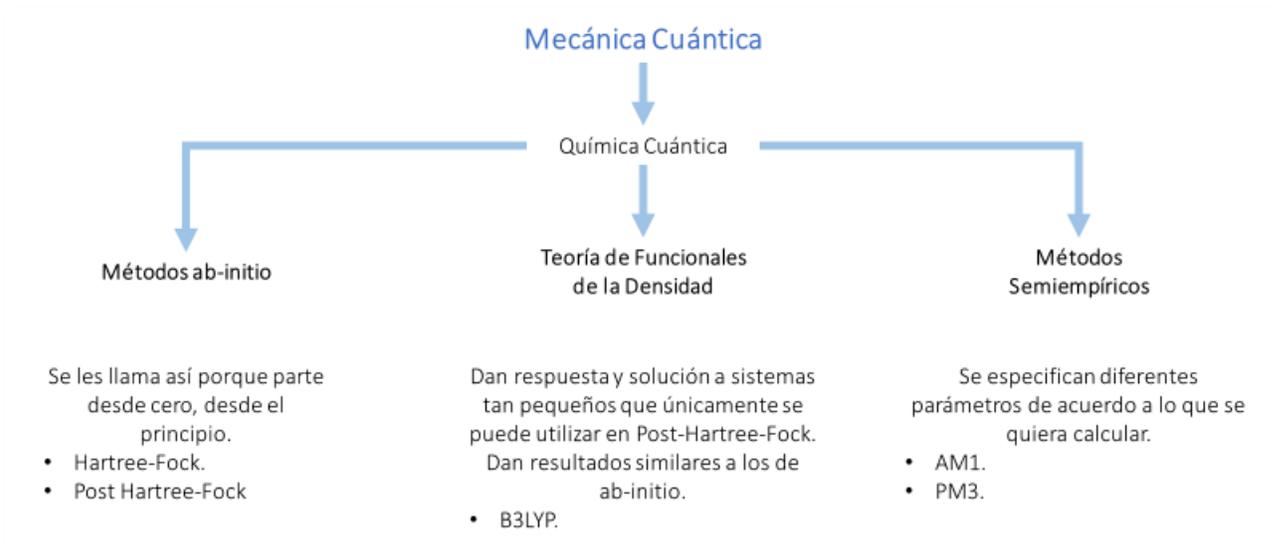


**Figura 10:** Curvas teóricas de energía (a-d,f) para la molécula de hidrogeno, H<sub>2</sub>, comparadas con la curva experimental (e). Las curvas (a-d) muestran aproximaciones sucesivas en la función de onda. La curva (f) es la interacción repulsiva de dos electrones de espines iguales.<sup>30</sup>

También es importante definir la **química cuántica** que apoyada de la mecánica cuántica permite describir el comportamiento fundamental de la materia a una escala atómica o molecular a través de modelos y así entender el comportamiento de la materia y propiedades.

Todas estas ramas de conocimiento se fueron desarrollando a la par, permitiendo un mejor entendimiento del comportamiento de las partículas atómicas, y por consecuencia permitiendo el desarrollo de la química computacional.

Existen diferentes programas basados en la mecánica cuántica y en la química cuántica para realizar los cálculos deseados. Estos se clasifican de la siguiente manera, **Figura 11:**



**Figura 11** Clasificación de los métodos de la mecánica cuántica.<sup>28</sup>

Las principales características de la mecánica cuántica son:

- Los recursos de cómputo aumentan (almacenamiento, procesadores, softwares...)
- El estudio de moléculas debe ser menor comparado con los métodos de MM (100 – 200 átomos).
- Se pueden determinar propiedades electrónicas.
- Los métodos están basados en constantes físicas, no necesitan de datos experimentales.

### III.7.1.1 Ecuación de Schrödinger y sus aproximaciones.

Para explicar y predecir el movimiento de una partícula microscópica en el estado inicial y un estado futuro, es necesario conocer una función de onda que lo describa.

El físico austríaco, Erwin Schrödinger, desarrolló en 1925 la conocida ecuación que lleva su nombre. Esta ecuación es de gran importancia en la mecánica cuántica, donde juega un papel central, de la misma manera que la segunda ley de Newton en la mecánica.

La ecuación fundamental de Schrödinger en estado estacionario:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Donde:  $\Psi$ : función de onda. Cuando se resuelve esta ecuación, se obtienen orbitales atómicos, orbitales moleculares, propiedades independientemente del tiempo y sin efectos relativistas.

**E**: energía del sistema de estudio.

$\hat{H}$ : operador Hamiltoniano que especifica la energía cinética y potencial de un átomo o molécula. La expresión de este operador es la siguiente:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$


La expresión para el Hamiltoniano no relativista más explícita es la siguiente:

$$\hat{H} = -\frac{\eta^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\eta}{2} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{z_{\alpha} z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}}$$

Energía cinética del núcleo
Energía cinética del electrón
Energía repulsiva entre núcleos.
Energía atractiva entre núcleo y e<sup>-</sup>
Energía repulsiva entre e<sup>-</sup>

Es claro que la esta ecuación depende de las coordenadas tanto de los electrones como de los núcleos. Sin embargo, para resolver el Hamiltoniano es posible realizar ciertas aproximaciones. Una de las más usadas es la aproximación Born-Oppenheimer. Con ello, es posible simplificar la ecuación de Schrödinger:

- La masa de los electrones es 1800 veces menor que la masa del más ligero de los núcleos en el sistema químico. Por lo tanto, el núcleo se mueve muy lentamente y su energía cinética se considera cero.
- La energía repulsiva entre núcleos es constante con respecto a los movimientos electrónicos.

Con estas aproximaciones, no es posible resolver la ecuación de Schrödinger, por lo que es necesario complementar con otra aproximación. V. Fock propone un operador (F) por su apellido, en el cual representa una matriz de los efectos de todos los electrones en cada orbital, lo que permite hacer un promedio en el dato de la energía repulsiva entre e<sup>-</sup>.

Al emplear estas aproximaciones, es posible resolver la ecuación de Schrödinger. Sin embargo, la correlación energética entre electrones es mayor, y por consecuencia, la estabilidad de la molécula es menor. Si se requiere datos más exactos, es necesario emplear métodos que resuelvan de manera más exacta la ecuación de la función de onda, pero es necesario recalcar que los recursos computacionales y el tiempo requerido para determinar cualquier dato energético o propiedad, es mayor.

### III.7.1.2 Funciones Base.

Los orbitales moleculares son construidos a partir de la combinación lineal de orbitales atómicos (*s*, *p*, *d*, *f* con sus respectivas coordenadas), de los átomos que forman parte del sistema químico.

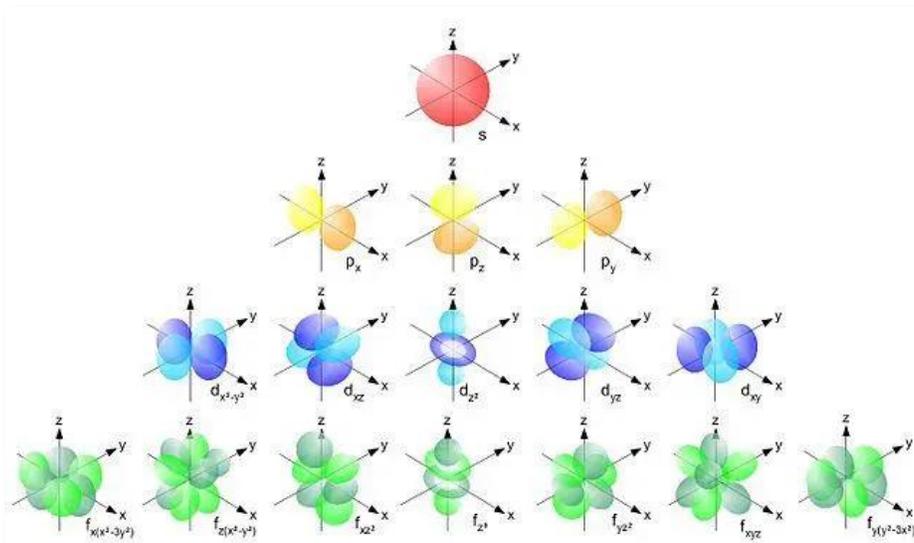


Figura 12 Orbitales atómicos con sus respectivas coordenadas.<sup>31</sup>

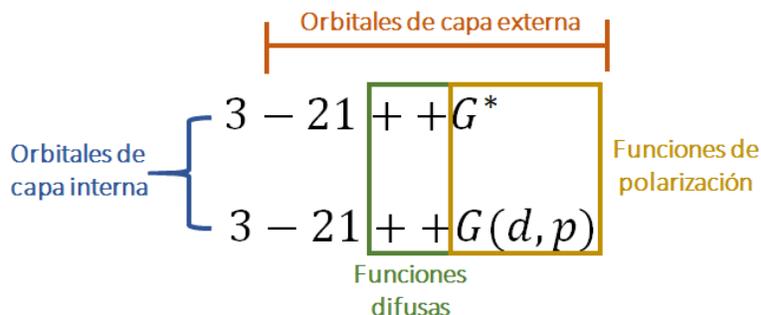
Cuando los átomos comparten electrones, forman un enlace. Es decir, los orbitales atómicos se mezclan para formar enlaces moleculares que pueden ser un enlace  $\pi$  en donde la densidad electrónica se sitúa arriba y debajo de la línea imaginaria que une a los núcleos que forman el enlace; o puede ser un enlace  $\sigma$ , donde la densidad electrónica se encuentra sobre el mismo eje que el enlace.

Para que un método pueda considerar estos orbitales, se utiliza el conjunto de funciones base, ya que permite obtener una representación de los orbitales de un sistema químico (átomos y moléculas), complementando así, el método teórico que se quiera utilizar. La mayoría de los métodos implementados en la química computacional, sean los métodos basados en la función de onda, métodos semiempíricos o DFT, usan conjunto de funciones base.

La elección de la base de cálculo es muy importante, ya que las bases pequeñas, que permiten cálculos rápidos y poco demandantes de recursos de cómputo, no son precisas, dado que implican una representación pobre de la realidad física. Además, el tipo de funciones empleadas influye directamente en la precisión de un cálculo. Por lo tanto, existe el compromiso de emplear el menor número de funciones base para lograr un cierto nivel de precisión deseada.<sup>28</sup>

Las dos funciones base más utilizadas son: las de tipo Slater (STO) y las de tipo Gaussiano (GTO). Entre más grande sea el conjunto base, se requerirá mayores recursos computacionales.

Una función de base se conforma de la siguiente manera:



Los **orbitales de capa interna** (*core*), son los primeros mencionados en las funciones. Indican una base mínima (MBS) para esta sección, es decir el número necesario de funciones para representar los orbitales atómicos de los átomos involucrados.

Cada  $e^-$  del *core* se describe con una función contraída (FC), combinación lineal de funciones primitivas (FP).

Para representar los orbitales de capa externa, se utilizan funciones difusas y de polarización.

La división de valencia permite cambiar de tamaño de los orbitales, pero no su forma. Las bases con polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo; así se integran **las funciones con polarización**.<sup>28</sup>

Las **funciones difusas** permiten a los orbitales ocupar un espacio mayor. Son importantes porque al describir mejor la parte final de la función de onda también describen mejor a los electrones que se encuentran distantes del núcleo: sistemas excitados, sistemas con bajo potencial de ionización, sistemas con significativa carga negativa, etc.

También se implementan **bases extendidas**. Se incluyen más de una función por cada orbital atómico ocupado. Se suelen denominar \*\* si se extiende las funciones de polarización, o ++ cuando se amplían funciones difusas.

Para la función de base utilizada en esta investigación, 6-311++G(d,p): indica una MBS de 6 componentes para el *core*, 3 funciones contraídas a partir de 5 primitivas para cada número angular en la capa de valencia, funciones difusas *sp* en los átomos de la primera fila (primer +), funciones difusas en los H (segundo +), tres funciones de polarización *d* y una *f* en los átomos de la primera fila y tres funciones de polarización *p* y una *d* en los hidrógenos.

### III.7.1.3 Métodos *ab initio*.

De acuerdo a la RAE, el término *ab initio* significa “desde el principio”. Dentro de la química computacional, un método *ab initio* se refiere a que en estos cálculos se empleen constantes fundamentales de la física como la carga y masa de electrón y de las partículas nucleares, la

rapidez de la luz, la constante de Planck, entre otros. Para realizar el cálculo, sólo es necesario indicar el tipo de núcleos atómicos involucrados y sus coordenadas, la carga y multiplicidad del sistema y determinar el nivel de cálculo, que consiste en el modelo teórico por resolver, y definir las funciones base con que se representarán los orbitales moleculares.<sup>28</sup>

#### III.7.1.4 Métodos semiempíricos.

Los métodos semiempíricos se realizan simplificando los cálculos al efectuar valores esperados de la función de onda o de funcionales de la densidad. Estos parámetros son ajustados empleando un gran conjunto de datos experimentales como geometrías moleculares y calores de formación. También se utilizan datos teóricos obtenidos a partir de métodos ab initio o DFT.

Los cálculos son tan rápidos como los MM, sin embargo, la fiabilidad de los resultados es baja ya que:

- Considera a los electrones de valencia y no los de capas internas o *core*.
- Se utilizan sólo conjuntos de base mínima, así como el número de funciones necesarias para representar a los electrones.

#### III.7.1.5 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Los métodos más utilizados dentro de la química cuántica son los métodos basados en la Teoría de Funcional de la Densidad. Son una alternativa a los métodos ab-initio en la resolución de la ecuación de Schrödinger ya que las propiedades obtenidas están en función de la densidad electrónica y no de la función de onda ( $\psi$ ). El teorema propuesto por Hohenberg y Kohn (1964), se basa en la estrategia de introducir la correlación electrónica (interacción más compleja y completa comparado con el método de Fock), usando funcionales, es decir, que la función de onda y las demás propiedades electrónicas son determinadas únicamente por la densidad electrónica de ese estado. En este sentido, la energía electrónica del sistema químico pasa a ser funcional de la densidad  $E(\rho)$ . Hohenberg y Kohn publicaron una serie de teoremas relacionados con los funcionales de densidad:

- **Existencia:** dos potenciales externo distintos no describen el mismo estado base y por lo tanto la densidad del estado base determina unívocamente al potencial externo. De esta manera, es posible describir el sistema ya que la densidad electrónica contiene toda la información necesaria.
- **Principio variacional:** el funcional de densidad da la energía más baja si, y sólo si, la densidad empleada es la del estado base ya que es el único parámetro que minimiza.

Las ecuaciones empleadas en estos métodos son muy similares a las ecuaciones HF porque la densidad electrónica se expresa a partir de orbitales moleculares. Por tanto, un cálculo DFT es muy parecido a un cálculo de orbital molecular HF.

Existe un número amplio de métodos DFT, muchos disponibles en los programas de cálculo más conocidos. Esta gran diversidad de métodos DFT se debe al hecho de que el funcional  $E[\rho]$  incluye un componente denominado funcional de correlación-intercambio. La fórmula matemática para este funcional que relaciona la energía con la densidad electrónica no es conocida, por lo que es necesario recurrir a expresiones aproximadas:

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho)$$

Por eso, existen tantos funcionales DFT como aproximaciones a  $E^{XC}[\rho]$  propuestas. Si el funcional  $E^{XC}[\rho]$  se comporta bien para el problema a estudiar, entonces son métodos eficientes y fiables, mucho más rápidos que los métodos ab initio más sofisticados. Por esta razón, los métodos DFT son la opción por defecto en la química computacional para simular todo tipo de sistemas moleculares.

**Tabla 4** Ejemplos de funcionales de intercambio y funcionales de correlación.<sup>28</sup>

Funcionales de intercambio	de	Funcionales de correlación
Slater		Vosko-Wilk-Nusair (VWN)
Perdew-Wang 86 (PW86)		Perdew 86(P86)
Becke 88 (B88)		Lee-Yang y Parr (LYP)

Un funcional de intercambio puede ser combinado con un funcional de correlación, un gran ejemplo es el método BLYP, donde B (Becke) es el funcional de intercambio y LYP (Lee-Yang y Parr) funcional de correlación. Por otra parte, existen funcionales híbridos donde mezcla los funcionales de intercambio y correlación, corregidos por un gradiente y otro tipo de expresiones.

El funcional B3LYP, el número 3 significa la cantidad de parámetros (A, B, C) empíricos utilizados. Son determinados a partir de un conjunto de datos de energía de atomización, potenciales de ionización, afinidad electrónica y energía atómica total, donde:

$$A = 0.80$$

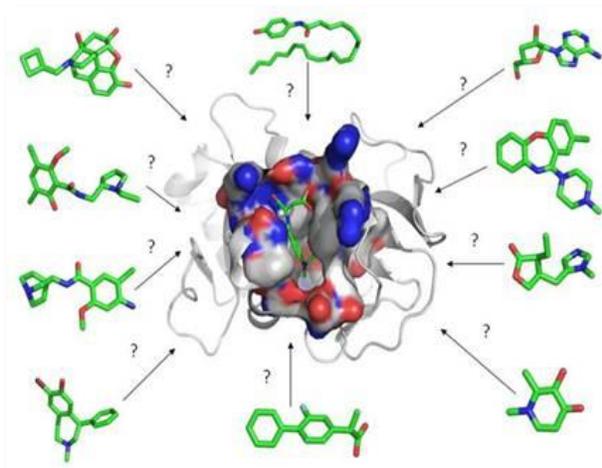
B= 0.72

C= 0.81

### III.8 Acoplamiento Molecular (Docking).

El acoplamiento molecular fue descrito inicialmente en 1982 por Kuntz y colaboradores, y desde entonces se ha convertido en una herramienta central para la búsqueda y selección virtual con base en la estructura, tanto de ligandos con actividad biológica como de posibles blancos terapéuticos. Los ligandos son un amplio grupo de moléculas pequeñas de diferente naturaleza, desde hormonas, neurotransmisores, fármacos o compuestos aislados a partir de diferentes fuentes naturales. Mientras que, los blancos terapéuticos son generalmente moléculas grandes como ácidos nucleicos (DNA/RNA) o proteínas. De esta forma, un ligando que se une a su blanco correspondiente puede tener una actividad biológica de inhibición o activación. Los principios activos de los fármacos cumplen la función de ligandos y de esta manera producen un efecto biológico beneficioso al consumirlos.

Este método permite predecir y calcular computacionalmente la posición más favorable de interacción entre un ligando y un blanco usualmente proteico a partir de sus representaciones tridimensionales, **Figura 13**. Mientras más estable, específica y favorable sea la unión entre un ligando (fármaco) y su blanco proteico (diana terapéutica), mayor será su actividad biológica (fármaco más efectivo). Por tanto, este método bioinformático juega un rol importante en el descubrimiento y desarrollo de nuevos principios activos o fármacos.<sup>32</sup>



**Figura 13** Representación de diferentes ligandos dispuestos alrededor del sitio activo de un blanco proteico.

### III.9 Propiedades calculadas

#### III.9.1 Propiedades de reactividad.

##### III.9.1.1 *Potencial de Ionización*

Es la mínima energía necesaria para remover un electrón de un átomo en estado gaseoso en su estado fundamental (1ª energía de ionización).<sup>33</sup> puesto que la energía se absorbe las energías de ionización, tienen signo positivo.

El dato de esta propiedad se puede obtener de la siguiente manera:

$$IP = \text{Energía}_{POSITIVA} - \text{Energía}_{NEUTRA}$$

##### III.9.1.2 *Afinidad electrónica.*

Esta propiedad, indicada con las letras AE, es la energía necesaria para que un átomo gaseoso en estado neutro incorpore un electrón libre en su último nivel energético, convirtiéndolo en un ion negativo. Se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$AE = \text{Energía}_{NEUTRO} - \text{Energía}_{NEGATIVA}$$

##### III.9.1.3 *Dureza.*

Denominada con la letra griega  $\eta$ , la dureza molecular es una medida de la resistencia del sistema químico a cambiar la configuración electrónica. Se determina de la siguiente manera:

$$\eta = \frac{\text{Potencial de ionización (IP)} - \text{Afinidad electrónica (AE)}}{2}$$

##### III.9.1.4 *Potencial químico.*

Es una magnitud física denominada con la letra griega  $\mu$  empleada para representar la tendencia de una sustancia a reaccionar con otras sustancias; transformarse en otro estado; redistribuirse espacialmente; etc. Se determina de la siguiente manera:

$$\mu = -\frac{\text{Potencial de ionización (IP)} - \text{Afinidad electrónica (AE)}}{2}$$

### III.9.1.5 Electronegatividad.

Denominada con la letra griega  $\chi$ , la electronegatividad es la capacidad que tiene un átomo de atraer electrones cuando forma parte de un enlace químico.

$$\chi = \frac{\text{Potencial de ionización (IP)} + \text{Afinidad electrónica (AE)}}{2}$$

### III.9.1.6 Electrofilicidad.

El concepto de electrofilicidad fue introducido por Parr y colaboradores<sup>34</sup> para medir la estabilización de la energía cuando el sistema adquiere carga electrónica adicional proveniente de los alrededores. Se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\omega = \frac{[\text{Potencial químico } (\mu)]^2}{2 * \text{Dureza } (\eta)}$$

### III.9.2 Propiedades geométricas.

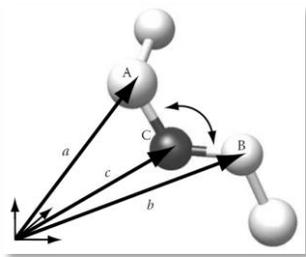
La geometría molecular es la disposición tridimensional de los átomos que constituyen un sistema químico. Es importante porque determina muchas propiedades, además de obtener múltiples conformaciones que pueden ser estables o no dependiendo de su geometría.

Para la **longitud de enlace**, dadas las posiciones de los átomos en un espacio tridimensional están dadas por las coordenadas (x, y, z) la ecuación para la distancia se expresa de la siguiente manera:

$$d(A, B) = \sqrt{(a_x - b_x)^2 + (a_y - b_y)^2 + (a_z - b_z)^2}$$

Donde  $a_{x,y,z}$  corresponden a las coordenadas del átomo A y  $b_{x,y,z}$  corresponde al átomo B.

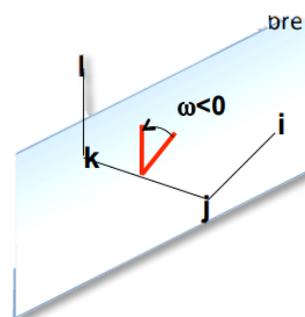
Por otra parte, el **ángulo de enlace**, es el producto interno de dos vectores normalizados u y v, es el coseno del ángulo entre dos vectores, **Figura 14**.



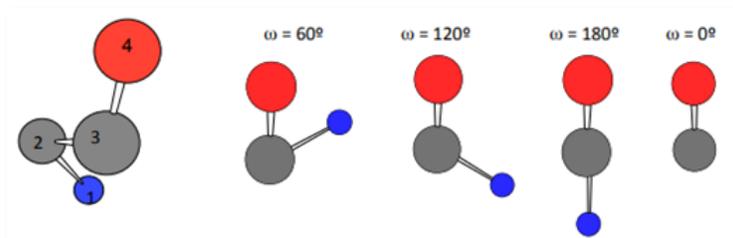
**Figura 14** Ángulo de enlace entre dos vectores.

Para el caso del **ángulo diedro**, **Figura 15**, se define como el ángulo formado entre los enlaces  $ij$  y  $ki$  cuando se proyectan sobre el plano que bisecta el enlace  $jk$ .

Se toma como positivo si hay que girar el enlace que está enfrente del plano en el sentido de las agujas del reloj y negativo si se gira en sentido contrario. Puede definirse su intervalo entre  $0 \leq \omega \leq 2\pi$  o entre  $-\pi \leq \omega \leq +\pi$ , **Figura 16**.



**Figura 15** Ángulo diedro



**Figura 16** Valores de  $w$  en ángulos diedros.

### III.9.3 Cargas de los átomos.

Estos datos indican si los átomos de la molécula presentan un exceso o defecto de carga. Es decir, permiten caracterizar de una forma cuantitativa las regiones de la molécula donde se acumula la carga electrónica (susceptibles de ataques electrófilos) y las regiones que se encuentran con defecto de carga (susceptibles de ataques nucleófilos).

### III.9.4 Orbitales moleculares.

La información que ofrece HOMO-LUMO sirve para determinar aspectos básicos de reactividad. Las propiedades químicas más importantes de las moléculas vienen determinadas por sus orbitales frontera, HOMO y LUMO.<sup>35</sup>

HOMO es el último orbital molecular que se encuentra doblemente ocupado. Indica donde se encuentra el par de electrones que más fácilmente puede perder o ceder la molécula. También, este orbital determina la forma molecular, pues permite correlacionar el número de electrones y la geometría molecular. Esto sucede porque para su aplicación cualitativa,

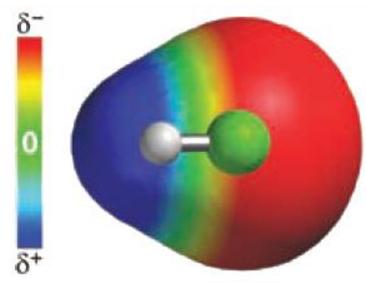
conviene tener en cuenta que la energía total mínima de una molécula se corresponde con la energía mínima de su orbital ocupado de más alta energía.<sup>35</sup>

LUMO es el orbital de menos energía que se encuentra vacío. Indica el lugar donde más fácilmente la molécula aceptaría electrones.

El orbital HOMO, por tanto, su importancia radica en que la distribución y energía del orbital HOMO y LUMO determinarán la capacidad ácida o básica de una molécula, así como el centro que actúa como dador o aceptor del par electrónico.<sup>35</sup>

### III.9.5 Mapa de Potencial Electrostático (MPE).

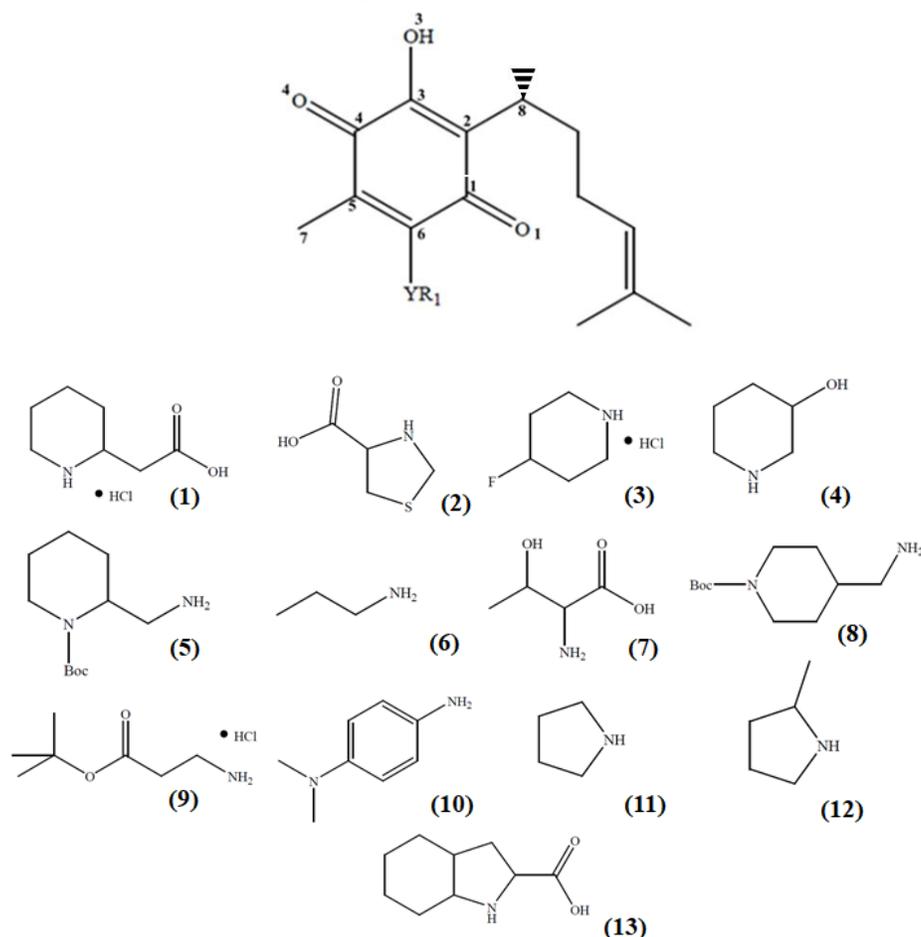
La distribución eléctrica de los electrones y núcleos de un sistema químico, genera un potencial eléctrico. Este potencial puede ser representado de manera gráfica en un mapa donde se puede ubicar el efecto de los núcleos o electrones. Puede ser positivo o negativo en una región dada, si el efecto de los núcleos y/o electrones es dominante. Las regiones de color rojo indican una mayor densidad electrónica mientras que las regiones de color azul indican una menor densidad electrónica. Las zonas representadas de color verde – amarillo, son estados intermedios donde las zonas estructurales con un balance homogéneo **Figura 17.**



**Figura 17** Distribución de la densidad electrónica.

# IV. Metodología

## IV.1 Modelado molecular, análisis conformacional, optimización y determinación de propiedades.



**Figura 18** Estructura de la perezona donde Y indica el átomo de N y R1 sustituyente amino.

En una primera etapa, las 13 moléculas **Figura 18**, fueron construidas con la ayuda del programa Spartan06 para Windows, tomando en cuenta el número de átomos, los enlaces correctamente colocados y la estereoquímica correcta para cada conformero. Un siguiente paso fue un análisis conformacional para cada sistema químico, éste se realizó con métodos de mecánica molecular MMFF94s implementado en el programa antes mencionado,

también se realizó a nivel semiempírico AM1 y PM3. Se analizaron varios conformeros para cada molécula, considerando aspectos estructurales y energéticos.

De estos análisis, se eligieron de tres a cuatro conformeros, para el proceso de optimización, utilizando el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) y el funcional híbrido B3LYP<sup>37,38</sup>, utilizando el programa Gaussian16<sup>39</sup> instalado en la supercomputadora Miztli-DGTIC-UNAM. Esto con la finalidad de determinar los conformeros más estables de cada sistema químico.

Tras haber seleccionado el conformero de máxima estabilidad para cada molécula se determinaron:

- **Propiedades geométricas** como longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulo diedro.
- **Efecto solvente** calculado con la Teoría de Funcionales de la Densidad.
- **Cargas de los átomos** calculadas con el esquema de Análisis de Población Natural.
- **Parámetros de reactividad** como potencial de ionización (IP), afinidad electrónica (AE), dureza ( $\eta$ ), potencial químico ( $\mu$ ), electronegatividad ( $\chi$ ) y Electrofilicidad ( $\omega$ ).
- **Energías de orbitales** moleculares HOMO y LUMO y energía GAP ( $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ).
- Mapa de potencial electrostático molecular.

En el **Diagrama de Flujo 1** se muestra la metodología descrita para esta primera parte del trabajo.

## IV.2 Acoplamiento molecular (Docking).

La estructura tridimensional (3D) de la enzima poli [ADP-ribosa] polimerasa 1 (PARP1) se obtuvo del Protein Data Bank (ID de PDB: 1UK0). Como parte de la preparación de la proteína, se eliminaron las moléculas de agua y los ligandos cocrystalizados. La estructura de periferia y de los compuestos derivados se realizó con los programas antes mencionados.

El software Autodock 4.2 se utilizó para los estudios de acoplamiento porque este algoritmo mantiene una macromolécula rígida al tiempo que permite la flexibilidad del ligando.<sup>40</sup> Este programa ha sido ampliamente utilizado porque muestra buenos valores de correlación de energía libre ( $\Delta G$ ) y modo de unión entre las simulaciones de acoplamiento molecular (docking) y los datos experimentales.<sup>41</sup> Se realizó un docking dirigido, basado en GRID para preparar las entradas estructurales y definir todos los sitios de unión, empleando una GRID de 70 x 70 x 70 Å, con puntos separados por 0,375 Å, que se centró en los residuos de aminoácidos Ser904 y Gly863 del sitio activo de PARP1.

Todas las simulaciones de acoplamiento se realizaron utilizando el algoritmo genético híbrido de Lamarck con una población inicial de 100 individuos colocados al azar y un máximo de

107 evaluaciones de energía. Todos los demás parámetros se mantuvieron en su configuración predeterminada.

Las conformaciones con la unión de energía libre más baja ( $\Delta G$ ) y la frecuencia más alta se seleccionaron empleando herramientas de Autodock. Las imágenes se crearon empleando PyMol.

En el **Diagrama de Flujo 2** se muestra la metodología descrita para esta segunda parte del trabajo.

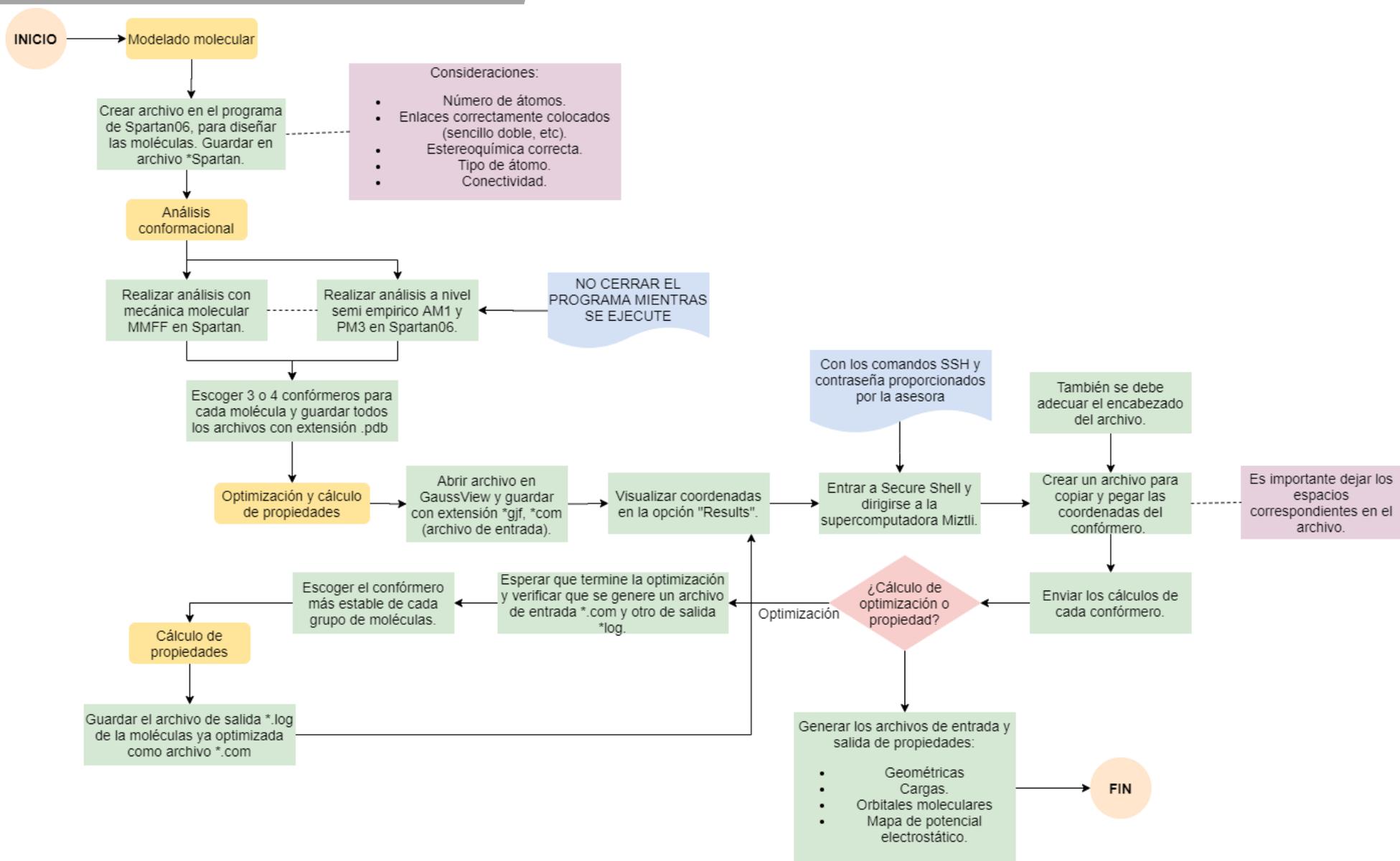
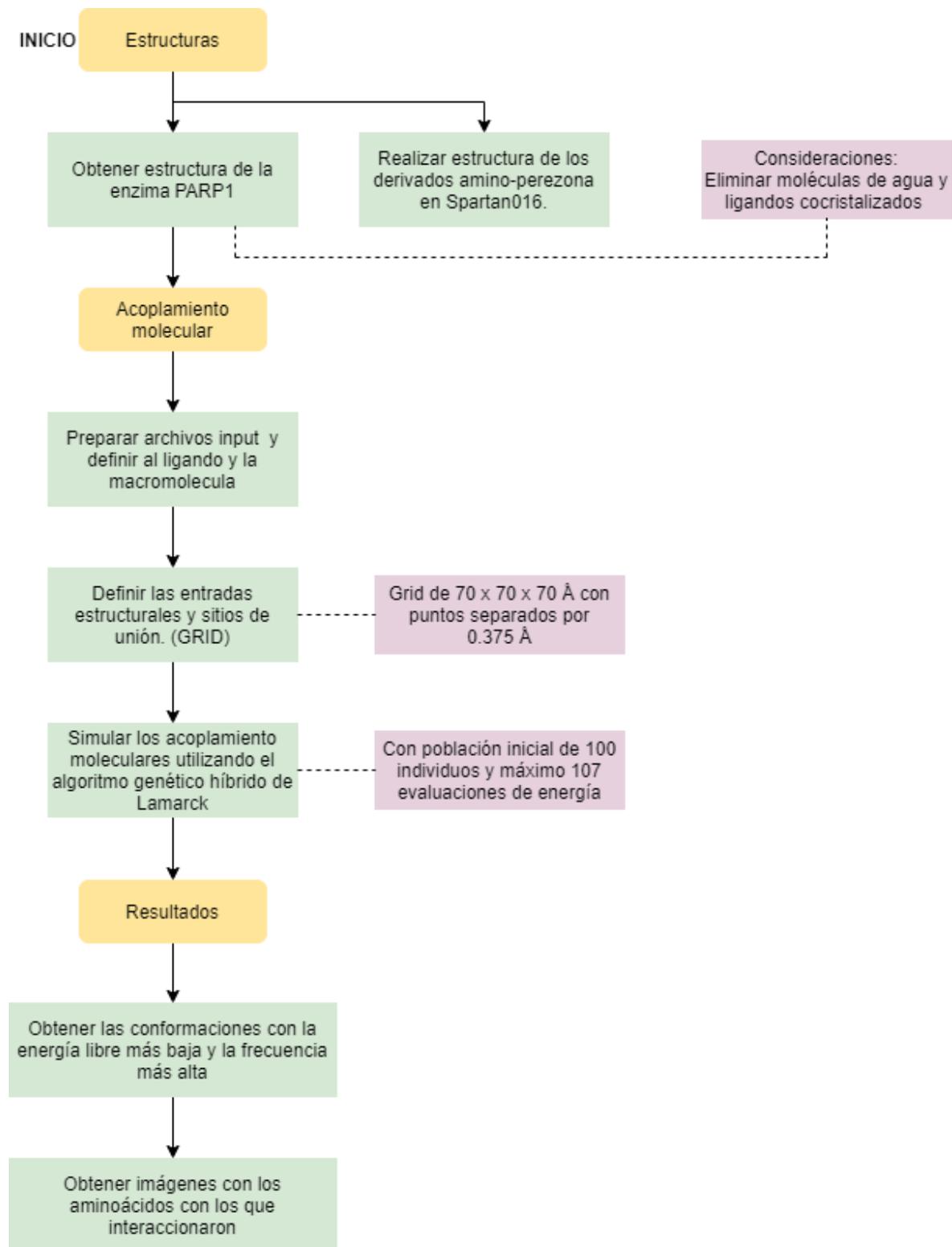
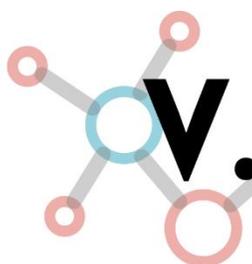


Diagrama de Flujo 1: Procedimiento para modelado molecular, análisis conformacional, optimización y determinación de propiedades.



*Diagrama de Flujo 2: Procedimiento para acoplamiento molecular (Docking).*



## Resultados y discusión

Para este trabajo, se utilizó un conjunto de números y letras para identificar los diferentes sistemas químicos y los diferentes conformeros. En la **Tabla 5**, se muestra el nombre de acuerdo a la IUPAC de cada grupo de moléculas.

**Tabla 5** Nombre IUPAC de los 13 sustituyentes de la posición C6 de la perezona.

Molécula	Fórmula condensada de la molécula	Fórmula condensada del sustituyente	Nombre IUPAC del sustituyente
1	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> O <sub>5</sub> N	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N	(2S)- Ácido 2-piperidinaacético
2	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>5</sub> NS	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> NS	(4R)-Ácido-1,3-tiazolidina-4-carboxílico
3	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> NF	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> FN	Clorhidrato de 4-fluoropiperidina
4	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ON	3-hidroxipiperidina
5	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	1-Boc-2-aminometilpiperidina
6	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> N	1-propanamina
7	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> O <sub>6</sub> N	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> N	(2S, 3R)-Ácido-2-amino-3-hidroxitútrico
8	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	1-Boc-4- (aminometil) piperidina
9	C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> O <sub>5</sub> N	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	Éster t-butílico de β-alanina
10	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	N, N-dimetil-p-fenilendiamina
11	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N	Pirrolidina
12	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N	(R) - (-) - 2-Metilpirrolidina
13	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> O <sub>5</sub> N	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	(2S, 3aS, 7aS)-Ácido-Octahidro-1H-indol-2-carboxílico

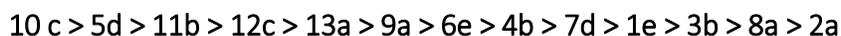
### V.1 Energía de Optimización

El conformero más estable es aquel que posea la energía más negativa. Comparando la energía relativa de cada sistema químico, **Tabla 6**, se tiene que los trece grupos muestran rangos de 0.18 – 10.11 kcal/mol, excepto el sistema **10**. En este trabajo, en particular, la molécula **10** mostró una diferencia significativa entre las energías relativas de sus conformeros (entre 0.12 y 76.49 kcal/mol), esto se debe a que dos de los conformeros

formados durante el análisis conformacional; al emplear los métodos semiempíricos, mostraron la formación de un anillo de tipo ciclopropano (confórmero **10a**) y un ciclobutano (confórmero **10b**), en la cadena del sustituyente. A pesar de que son confórmeros estables, la formación de nuevos enlaces implicaría un sustituyente significativamente diferente al planteado.

Las características geométricas de los confórmeros más estables tuvieron en común la conformación de silla en los anillos del sustituyente. Además, los sustituyentes amino y la cadena lateral del C<sub>2</sub>, mostraron diferentes orientaciones, con respecto al anillo quinónico. Esta característica se vio reflejada en todos los confórmeros más estables de cada sistema químico reportado ya que para los sistemas químicos **1e** y **7d** la tendencia de la cadena lateral fue hacia arriba, con respecto al plano del anillo quinónico. Asimismo, la cadena lateral de los confórmeros **2a**, **5d**, **10c** y **12c** presentaron una tendencia paralela con respecto al anillo quinoide. Por otra parte, los confórmeros **3b**, **4b**, **8a**, **9a**, **11b** y **13a** la cadena lateral tuvo una disposición espacial hacia abajo del plano quinoide mientras que para el sistema químico **6e** la posición de esta cadena también fue hacia abajo, pero con una torsión orientada hacia el anillo quinoide. El momento dipolar que representa la distribución de la densidad electrónica en un enlace se da en aquellas sustancias covalentes. Entre más grande sea el dato del momento dipolar, más polar es la molécula. Todas las moléculas presentaron datos representativos de un enlace covalente polar (> 0 Debye), **Tabla 5**, debido a la presencia de átomos electronegativos en el sustituyente (como S en el sistema 2, o F en el 3), grupos carbonilos, alcoxi o ambos (presente en los sistemas **1**, **2**, **4**, **5**, **7**, **8**, **9** y **13**), o la resonancia en estructuras cíclicas, como los sistemas **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **8**, **10**, **11**, **12** y **13**. El sistema **10c**, posee más de dos átomos electronegativos y mostró un mayor dato de momento dipolar, 6.530 D. El confórmero con menor momento dipolar fue el **3d**, 0.881 D. A pesar de tener un átomo muy electronegativo (F), la concentración de densidad se ve minimizada por la parte hidrocarbonada.

Una vez determinado los confórmeros de mayor estabilidad, orden de los sistemas químicos de acuerdo al momento dipolar de forma descendente es la siguiente:



**Tabla 6** Energías de optimización (Hartrees), energía relativa (kcal/mol) y momento dipolar (Debye) de los conformeros más estables de cada sistema químico.

Nombre conformero	Energía	Energía rel.	Momento dipolar
1a*	-1288.228711	7.73	3.951
1b*	-1288.236883	2.60	3.200
1c*	-1288.24045	0.36	3.723
1d*	-1288.237339	2.32	4.756
<b>1e*</b>	<b>-1288.24103</b>	<b>0.00</b>	<b>3.439</b>
1f*	-1288.23781	2.02	4.258
<b>2a*</b>	<b>-1568.48041</b>	<b>0.00</b>	<b>1.399</b>
2b*	-1568.471965	5.30	1.440
2c*	-1568.478318	1.31	1.644
2d*	-1568.474564	3.67	1.647
3a*	-1159.563302	1.26	1.137
<b>3b*</b>	<b>-1159.56531</b>	<b>0.00</b>	<b>2.891</b>
3c*	-1159.565025	0.18	2.907
3d*	-1159.562356	1.86	0.881
4a*	-1135.530709	3.82	3.080
<b>4b*</b>	<b>-1135.53679</b>	<b>0.00</b>	<b>3.949</b>
4c*	-1135.533473	2.08	3.500
4d*	-1135.536161	0.40	4.028
4e*	-1135.533071	2.33	2.174
5a*	-1500.931385	3.44	6.278
5b*	-1500.9308	3.81	6.318
5c*	-1500.926323	6.62	6.012
<b>5d*</b>	<b>-1500.93687</b>	<b>0.00</b>	<b>6.149</b>
5e*	-1500.933445	2.15	5.950
6a*	-982.872311	1.19	4.004
6b*	-982.871741	1.54	4.072
6c*	-982.872364	1.15	3.985
6d*	-982.871793	1.51	4.062
<b>6e*</b>	<b>-982.874202</b>	<b>0.00</b>	<b>4.161</b>
7a*	-1246.742922	1.64	3.479
7b*	-1246.743671	1.17	4.958
7c*	-1246.743166	1.48	3.783
<b>7d*</b>	<b>-1246.74553</b>	<b>0.00</b>	<b>3.926</b>
7e*	-1246.743823	1.07	1.899

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

**Tabla 6 (Cont.)** Energías de optimización (Hartrees), energía relativa (kcal/mol) y momento dipolar (Debye) de los conformeros más estables de cada sistema químico.

Nombre conformero	Energía	Energía rel.	Momento dipolar
<b>8a*</b>	<b>-1500.9382</b>	<b>0.00</b>	<b>2.529</b>
8b*	-1500.930525	4.83	5.054
8c*	-1500.932229	3.76	4.692
8d*	-1500.934711	2.20	2.256
8e*	-1500.92588	7.74	4.159
<b>9a*</b>	<b>-1289.4747</b>	<b>0.00</b>	<b>4.188</b>
9b*	-1289.458575	10.11	5.585
9c*	-1289.474369	0.20	5.041
9d*	-1289.473295	0.87	4.581
9e*	-1289.470791	2.44	3.795
10a*	-1229.89244	76.49	2.428
10b*	-1229.905156	68.51	2.980
<b>10c*</b>	<b>-1230.0143</b>	<b>0.00</b>	<b>6.431</b>
10d*	-1230.01414	0.12	6.530
10e*	-1230.010753	2.25	6.263
11a*	-1020.962197	4.09	4.797
<b>11b*</b>	<b>-1020.9687</b>	<b>0.00</b>	<b>4.902</b>
11c*	-1020.967967	0.47	5.023
11d*	-1020.966903	1.14	4.867
11e*	-1020.965242	2.18	4.523
12a*	-1060.287415	3.91	5.139
12b*	-1060.288534	3.20	5.058
<b>12c*</b>	<b>-1060.2936</b>	<b>0.00</b>	<b>4.614</b>
12d*	-1060.288957	2.94	5.390
12e*	-1060.291263	1.49	4.127
<b>13a*</b>	<b>-1365.6804</b>	<b>0.00</b>	<b>4.595</b>
13b*	-1365.678979	0.87	0.964
13c*	-1365.679523	0.53	0.934
13d*	-1365.678096	1.43	5.270

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

## V.2 Solvente.

En la **Tabla 7**, se muestran las energías de los conformeros más estables de cada molécula considerando el efecto solvente en este caso agua. En general, los conformeros mostraron una mayor estabilidad al estar en un medio acuoso. La mayor diferencia la mostró el conformero **7d** con un dato de 9.901 kcal/mol. Por otra parte, la menor diferencia se observó en el conformero **6a**, con un valor numérico de 5.992 kcal/mol. Esta diferencia se obtuvo de la diferencia entre energía en fase gas menos la energía en fase acuosa.

Es importante mencionar que los datos de energía obtenidos únicamente implican que las moléculas fueron optimizadas o que se relacionaron con la obtenida en fase gas o con un solvente. Sin embargo, al interactuar con una proteína como lo es la PARP-1, la estructura geométrica puede ser completamente diferente; sin embargo, para la determinación de propiedades moleculares se debe partir de una estructura química que implique coordenadas de máxima estabilidad.

**Tabla 7** Energía de solvente y fase gas de los derivados amino-perezona (Hartrees) y la diferencia  $E_{GAS}-E_{SOLVENTE}$  (Hartrees y kcal/mol).

Molécula	Energía solvente	Energía fase gas	$E_{gas}-E_{sol}$ Hartrees	$E_{gas}-E_{sol}$ kcal/mol
<b>1e*</b>	-1288.256555	-1288.241029	0.016	9.742
<b>2a*</b>	-1568.495415	-1568.480406	0.015	9.418
<b>3b*</b>	-1159.578015	-1159.565313	0.013	7.970
<b>4b*</b>	-1135.550399	-1135.536791	0.014	8.539
<b>5d*</b>	-1500.949271	-1500.936872	0.012	7.780
<b>6e*</b>	-982.883751	-982.874202	0.010	5.992
<b>7d*</b>	-1246.761310	-1246.745531	0.016	9.901
<b>8a*</b>	-1500.953911	-1500.938222	0.016	9.844
<b>9a*</b>	-1289.488121	-1289.474680	0.013	8.434
<b>10c*</b>	-1230.026672	-1230.014339	0.012	7.738
<b>11b*</b>	-1020.979142	-1020.968720	0.010	6.539
<b>12c*</b>	-1060.303380	-1060.293641	0.010	6.111
<b>13a*</b>	-1365.695192	-1365.680373	0.015	9.298

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

### V.3 Longitud de enlace.

Las longitudes de enlace, **Tabla 8**, indicadas para los átomos O<sub>3</sub>-H<sub>3</sub> (0.979 – 0.985 Å), C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub> (1.221 – 1.228 Å) y C<sub>4</sub>-O<sub>4</sub> (1.232 – 1.240 Å) de los trece conformeros (**Figura 19**), mostraron valores similares, sin embargo, las ligeras diferencias son atribuibles a la diferencia estructural de los sustituyentes. La distancia más larga se presenta en el enlace C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>, 1.532 Å a 1.550 Å. Esto se debe a la diferencia electrónica que brindan los heteroátomos de la cadena sustituyente el anillo quinoide; mientras que la longitud de enlace más pequeña fue entre O<sub>3</sub>-H<sub>3</sub> (datos menores a 0.9 Å).

Es importante mencionar que, en el enlace C<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>, particularmente en el conformero **7d**, (1.233 Å) existe una diferencia en este dato porque dicho oxígeno formó un puente de hidrógeno (1.9836 Å) con un hidrógeno de la cadena sustituyente. Se considera un enlace fuerte de acuerdo a Desiraju. *“Un enlace fuerte entre el átomo de H y el átomo aceptor se localiza a una distancia de 1.6 a 2.0 Å”*.<sup>42</sup>

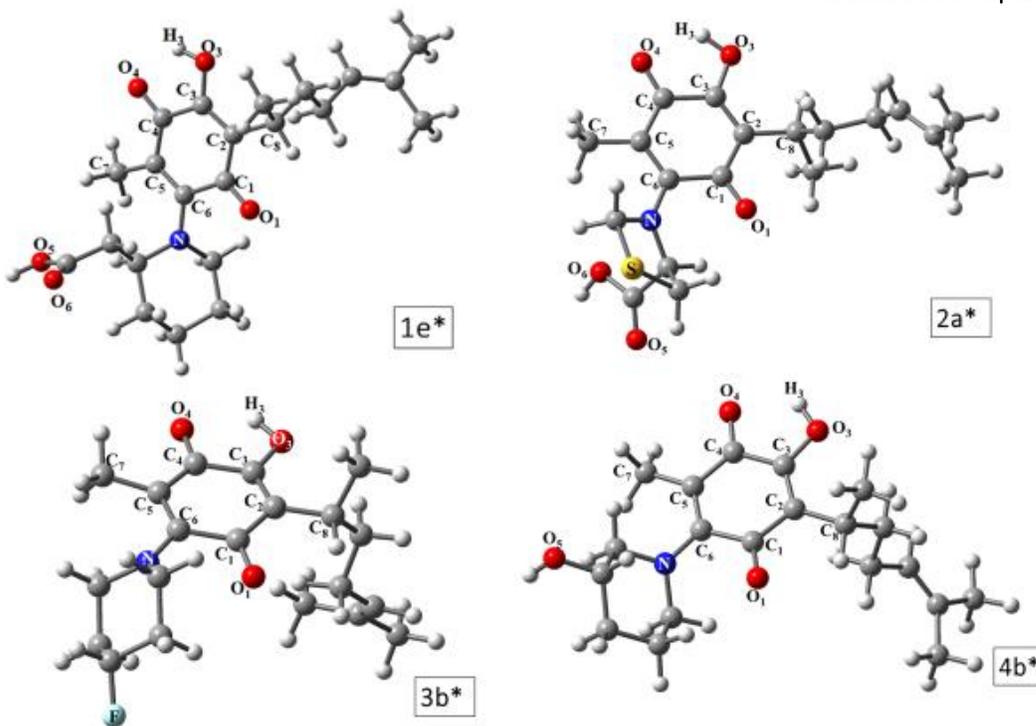
Un enlace importante es entre C<sub>6</sub>-N, ya que el átomo C<sub>6</sub> es el sitio de unión con una serie de sustituyente amino. Esta distancia es la que muestra variaciones significativas y esto se debe a los diferentes átomos que componen al sustituyente y cómo es que están enlazados. Los conformeros **1e** y **2a** mostraron las distancias más grandes (1.392 y 1.381 Å respectivamente). Estos sistemas químicos poseen heteroátomos muy electronegativos, pero también poseen estructuras resonantes que permiten una distribución energética más homogénea y por consecuencia, una distribución geométrica más amplia entre los átomos involucrados. Por otra parte, el conformero **8a** mostró la distancia más pequeña (1.344 Å). La diferencia de esta distancia se le puede atribuir a la ausencia de heteroátomos muy electronegativos, por lo que la distribución electrónica se comporta de manera opuesta los sistemas químicos **1e** y **2a**.

Por último, comparando los datos obtenidos para este enlace con los resultados reportados por Cunha<sup>44</sup>, se puede observar la similitud de estos. Al tratarse de un átomo de C con hibridación sp<sup>2</sup> y el átomo de N que conforma al respectivo sustituyente, las longitudes de enlace varían entre 0.01 Å y 0.02 Å aproximadamente. El dato reportado en la literatura para este enlace fue de 1.359 Å. La diferencia radica por las diferentes interacciones tanto inter e intramoleculares que presenta cada estructura; además del método empleado para obtener dicha propiedad geométrica. Sin embargo, esta comparativa permite confirmar y justificar la veracidad de la información recabada en este trabajo.

**Tabla 8** Longitudes de enlace (Å) de los 13 sistemas químicos.

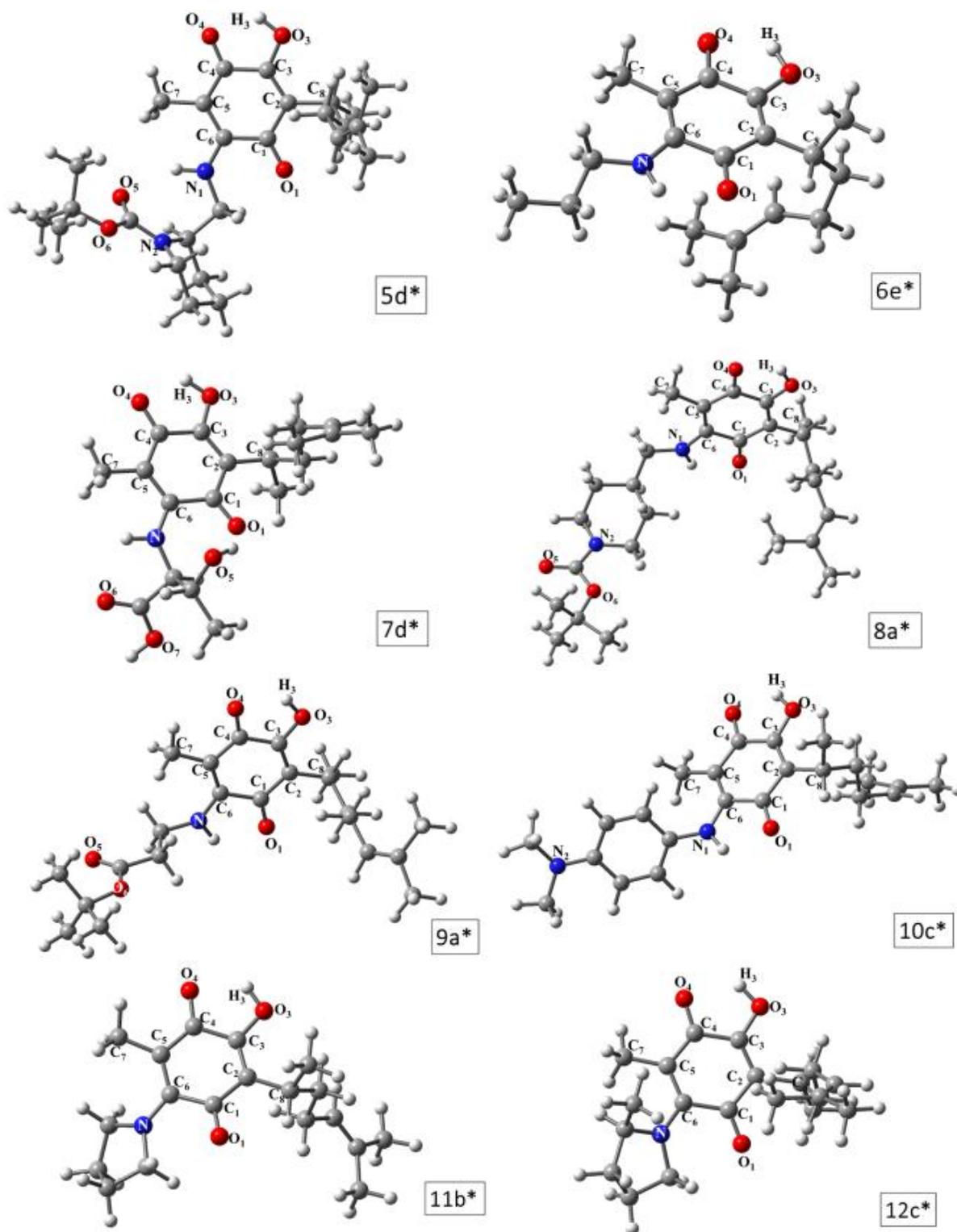
	1e*	2a*	3b*	4b*	5d*	6e*	7d*	8a*	9a*	10c*	11b*	12c*	13a*
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.477	1.467	1.471	1.470	1.461	1.455	1.455	1.452	1.545	1.477	1.468	1.466	1.469
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.352	1.352	1.352	1.352	1.355	1.354	1.357	1.356	1.355	1.355	1.352	1.352	1.351
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	1.497	1.500	1.501	1.501	1.510	1.511	1.512	1.514	1.514	1.513	1.504	1.502	1.504
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.463	1.455	1.449	1.449	1.428	1.435	1.430	1.434	1.436	1.436	1.437	1.441	1.442
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.364	1.369	1.373	1.374	1.383	1.379	1.380	1.380	1.379	1.377	1.386	1.383	1.386
C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	1.536	1.537	1.540	1.540	1.532	1.547	1.531	1.550	1.550	1.539	1.535	1.541	1.536
C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub>	1.506	1.506	1.507	1.507	1.504	1.512	1.504	1.512	1.511	1.506	1.511	1.507	1.512
C <sub>2</sub> -C <sub>8</sub>	1.518	1.519	1.519	1.519	1.521	1.519	1.521	1.520	1.520	1.519	1.519	1.521	1.518
C <sub>6</sub> -N	1.392	1.381	1.374	1.374	1.353	1.345	1.355	1.344	1.346	1.354	1.361	1.366	1.367
C <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	1.221	1.224	1.223	1.223	1.227	1.227	1.233	1.228	1.228	1.228	1.225	1.224	1.223
C <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	1.342	1.338	1.339	1.339	1.334	1.335	1.331	1.332	1.332	1.334	1.337	1.337	1.337
O <sub>3</sub> -H <sub>3</sub>	0.979	0.979	0.981	0.981	0.984	0.985	0.984	0.985	0.984	0.984	0.983	0.982	0.983
C <sub>4</sub> -O <sub>4</sub>	1.232	1.232	1.235	1.236	1.241	1.240	1.238	1.239	1.239	1.239	1.240	1.239	1.238

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

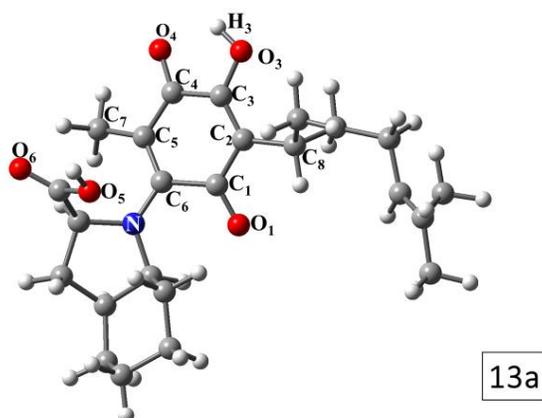


**Figura 19:** Estructura de los conformeros más estables de los trece sistemas químicos de derivados amino-perezona: **1e** = C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>N; **2a** = C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>NS; **3b** = C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>NF; **4b** = C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N.

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.



**Figura 19 (Cont.)** Estructura de los conformeros más estables de los trece sistemas químicos de derivados amino-perezona: **5d** =  $C_{26}H_{40}O_5N_2$ ; **6e** =  $C_{18}H_{27}O_3N$ ; **7d** =  $C_{19}H_{27}O_6N$ ; **8a** =  $C_{26}H_{40}O_5N_2$ ; **9a** =  $C_{22}H_{33}O_5N$ ; **10c** =  $C_{23}H_{30}O_3N_2$ ; **11b** =  $C_{19}H_{27}O_3N$ ; **12c** =  $C_{20}H_{29}O_3N$   
*\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.*



**Figura 19 (Cont.)** Estructura de los conformeros más estables de los trece sistemas químicos de los derivados amino-perezona; **13a** =  $C_{24}H_{33}O_5N$ .

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

#### V.4 Ángulos de enlace.

En los ángulos de enlace (Tabla 9), los 13 conformeros presentaron un comportamiento similar. El ángulo  $C_6C_5C_7$  fue el que mostró los datos más altos (122.5-126.9°). Esto se debe a la electronegatividad de los sustituyentes, enlazados con el  $C_6$ . Por otra parte, el ángulo  $C_3O_3H_3$  mostró los datos más pequeños y más similares, 104.1-105.3°.

El ángulo más grande de todos los sistemas químicos se encuentra en la interacción  $C_5C_6N$ , de 129.0°, para los conformeros **8a** y **9a**, donde la disposición espacial de la cadena sustituyente logra tomar posiciones diferentes en la estructura química, es decir, si la cadena sustituyente tiende hacia arriba o hacia abajo del plano quinoide. Para estos casos, las cadenas tanto lateral como la del sustituyente tienden hacia abajo con una diferencia significativa en la rotación de la cadena lateral.

Al mismo tiempo, el ángulo  $C_1C_6N$  mostró una variación considerable en todos los sistemas químicos de estudio, siendo que este rango va desde los 109.3° hasta los 119.4°. Comparando con el dato reportado en la literatura<sup>44</sup>, 113.5°, se mostró cierta similitud, sobre todo para los compuestos **1e** y **4b**, 114.2° y 115.9° respectivamente, donde los sustituyentes poseen una estructura cíclica y un grupo funcional alcoxi o ácido carboxílico no tan voluminoso como una segunda estructura cíclica. Mientras más complejo y voluminoso es el sustituyente, más alto es el ángulo de enlace. Por otro lado, si el sustituyente es una estructura más sencilla como es el caso del conformero **6e**, o posee particularmente el grupo BOC como los conformeros **8a** y **9a**, este valor tiende a disminuir reportando valores de 109.3° a 109.5°.

Por otra parte, para otros de los ángulos donde estuvo involucrado el C<sub>6</sub>, átomo que une la perezona con el sustituyente, se mostraron valores numéricos significativamente diferentes. (Para el ángulo C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>C<sub>5</sub> los datos van de 118.2° hasta 121.9°; mientras que para C<sub>5</sub>C<sub>6</sub>N van desde 119.6 hasta 129.0°). En estos dos grupos de ángulos, los conformeros **8a** y **9a** fueron donde presentaron los datos más altos (129°). Si bien, la disposición espacial es un factor importante, la participación de átomos y grupos funcionales atribuyen a esta diferencia. El sistema químico **9a** no posee la mayor cantidad de átomos, pero el grupo BOC posee una estructura muy voluminosa, por consecuencia, su distribución espacial tiende a distribuirse en un mayor espacio. Y esto ocurre también con el conformero **8a**; y además su estructura cíclica, que, al no interaccionar la cadena del sustituyente con alguna otra parte de la estructura, esta se extendió por completo hacia abajo, ocupando una mayor distribución espacial.

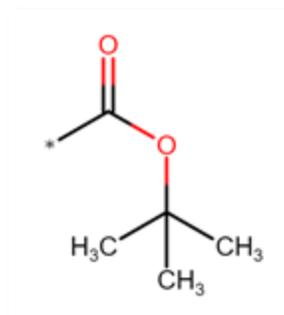


Figura 20: Grupo BOC

Mientras que los conformeros **13a** y **7d** mostraron los datos más pequeños para estos dos ángulos (118.2° y 119.6°). Para el conformero **13a** los bajos valores numéricos de ángulos se le pueden atribuir a la posición de la cadena que no se encuentra por completo extendida; mientras que el conformero **7d**, la presencia del puente de hidrógeno débil provocó que la cadena del sustituyente se doblara hacia el anillo quinoide.

Tabla 9: Ángulos de enlace (°) de los 13 sistemas químicos.

	∠ X---X---X												
	1e*	2a*	3b*	4b*	5d*	6e*	7d*	8a*	9a*	10c*	11b*	12c*	13a*
C <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub>	117.0	117.0	116.8	116.7	116.9	116.0	116.5	116.0	116.0	116.0	116.6	117.1	116.2
C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> C <sub>5</sub>	120.6	120.7	120.3	120.2	121.3	121.5	121.0	121.7	121.7	121.9	119.5	120.1	118.2
C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> N	114.2	117.1	116.0	115.9	118.5	109.5	119.4	109.3	109.3	110.2	117.2	116.4	117.5
C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> C <sub>4</sub>	123.1	123.3	123.3	123.3	124.0	124.1	123.9	124.2	124.2	124.1	123.3	123.4	122.8
C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub>	120.3	120.2	120.4	120.4	119.6	120.5	119.8	120.4	120.4	120.3	119.7	120.1	119.7
C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> O <sub>1</sub>	121.0	121.1	121.0	121.0	121.7	122.6	121.4	122.8	122.8	122.7	121.0	120.9	120.7
C <sub>3</sub> C <sub>4</sub> C <sub>5</sub>	120.4	120.2	120.5	120.5	119.6	120.9	119.5	120.7	120.7	120.6	120.3	120.3	120.6
C <sub>3</sub> C <sub>2</sub> C <sub>8</sub>	124.5	122.0	124.5	124.6	122.0	124.9	122.2	122.6	122.6	124.9	124.6	122.0	125.0
C <sub>3</sub> C <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	116.4	116.2	115.8	115.7	115.0	114.5	115.1	114.5	114.5	114.8	115.1	115.3	115.1
C <sub>3</sub> O <sub>3</sub> H <sub>3</sub>	105.4	105.4	105.0	104.9	104.1	104.2	104.6	104.3	104.3	104.3	104.3	104.6	104.4
C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub>	118.3	118.3	118.4	118.4	118.5	116.9	118.3	116.9	116.9	116.9	117.9	118.4	117.6
C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> C <sub>7</sub>	116.3	116.5	115.9	116.0	118.9	116.4	119.1	116.4	116.6	117.3	116.1	116.0	115.5
C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	123.1	123.5	123.6	123.7	125.4	124.6	125.4	124.8	124.8	124.6	124.6	124.4	124.3
C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> N	125.2	122.0	123.6	123.8	120.3	128.9	119.6	129.0	129.0	127.9	123.3	123.5	124.6
C <sub>6</sub> C <sub>5</sub> C <sub>7</sub>	125.3	125.0	125.4	125.4	122.6	126.7	122.5	126.7	126.5	125.8	125.8	125.4	126.9

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

## V.5 Ángulos diedros.

La importancia de los ángulos diedros consiste en determinar la planaridad en la estructura de la molécula y así darle una forma al modelo. Las combinaciones de los ángulos diedros fácilmente suceden por aquellas moléculas en las que se producen torsiones.

Cuando una molécula posee valores numéricos en el ángulo diedro iguales o exactos a 0° ó 180°, la estructura muestra planaridad.

De acuerdo a la **Tabla 10**, las moléculas que mostraron menor planaridad fueron **11b**, **12c** y **13a**, mientras que el sistema químico con una mayor planaridad fue el conformero **6e**.

**Tabla 10:** Ángulos diedro (°) de las 13 moléculas amino perezona.

	∠ X--X--X--X												
	1e*	2a*	3b*	4b*	5d*	6e*	7d*	8a*	9a*	10c*	11b*	12c*	13a*
C <sub>4</sub> C <sub>3</sub> C <sub>2</sub> C <sub>1</sub>	-4.1	4.4	3.7	-4.8	0.4	-1.2	-2.0	-0.4	-0.8	-2.7	0.9	-2.4	-0.8
C <sub>4</sub> C <sub>3</sub> C <sub>2</sub> C <sub>8</sub>	178.5	178.8	-177.8	179.6	178.8	-178.8	-179.0	178.4	178.7	178.2	-174.0	175.6	172.7
C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> C <sub>1</sub>	-4.5	-0.4	0.9	-0.3	-2.1	2.2	7.1	-3.4	-0.9	-6.7	14.7	-8.6	-19.4
C <sub>4</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> N	173.5	174.0	-174.2	174.7	178.1	-177.9	-174.6	176.9	-179.9	176.6	-164.6	169.2	161.4
C <sub>3</sub> C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub>	3.8	7.5	-6.4	8.3	-2.2	2.3	9.0	-1.2	0.5	-0.8	11.3	-3.2	-16.2
C <sub>3</sub> C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> O <sub>1</sub>	-174.3	-170.1	170.9	-168.9	177.8	-177.5	-169.8	179.1	-179.1	179.6	-168.9	178.3	162.5
C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> C <sub>5</sub>	0.6	-5.3	4.2	-6.0	3.2	-2.9	-12.1	3.3	0.4	5.8	19.8	9.0	27.3
C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> N	-177.6	-180.0	179.7	178.6	-177.0	177.1	179.5	-176.9	179.6	-176.9	159.5	-168.9	153.5
C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> C <sub>5</sub> C <sub>7</sub>	171.4	175.0	-173.7	174.3	178.3	-179.1	-176.2	176.5	174.9	-170.3	-161.8	167.0	158.1
C <sub>6</sub> C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> C <sub>3</sub>	4.3	3.7	-3.7	4.0	0.3	-1.1	0.1	1.7	0.6	3.2	-2.7	3.1	2.9
C <sub>6</sub> C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	-178.6	-179.5	179.7	-179.7	-179.5	179.0	178.3	178.8	-179.8	-178.4	177.6	-178.6	-176.7
C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> C <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	0.2	-1.2	1.4	-1.4	0.6	0.6	-2.9	0.3	0.3	1.7	-5.8	2.7	8.2
C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> C <sub>1</sub> O <sub>1</sub>	178.7	172.3	-173.2	171.3	-176.0	176.9	176.7	-177.0	180.0	-174.6	160.3	-172.5	-151.4
C <sub>7</sub> C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> C <sub>3</sub>	-172.0	-172.1	171.4	-171.2	179.9	-179.9	-176.8	-178.2	-177.4	-174.1	174.1	-172.9	-174.9
C <sub>7</sub> C <sub>5</sub> C <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	5.2	4.7	-5.1	5.1	0.0	0.2	1.5	1.3	2.2	4.4	-5.6	5.4	5.5
C <sub>7</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> N	-10.7	-10.6	11.2	-10.6	-1.5	0.8	2.2	-3.2	-2.1	-6.4	18.9	-15.2	-21.1
C <sub>8</sub> C <sub>2</sub> C <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.2	-0.2	1.1	0.7	-1.0	1.9	0.2	-1.1	-1.0	-0.1	2.7	-2.0	-2.7
C <sub>8</sub> C <sub>2</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub>	-178.6	-175.7	175.0	-175.8	179.5	180.0	-173.9	180.0	-179.1	178.3	-173.5	178.8	169.9
O <sub>4</sub> C <sub>4</sub> C <sub>3</sub> C <sub>2</sub>	-177.1	-178.3	178.2	-178.0	-179.5	-179.5	178.7	-179.3	-179.3	-176.8	173.9	-175.7	-172.1
O <sub>4</sub> C <sub>4</sub> C <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	1.4	0.8	-0.9	1.0	0.3	0.0	-0.5	0.3	0.4	1.6	-3.1	2.2	3.7
O <sub>1</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> N	0.6	-2.3	2.3	-4.1	3.0	-3.1	-11.6	2.8	-1.8	2.7	-20.4	9.6	27.8
O <sub>1</sub> C <sub>1</sub> C <sub>2</sub> C <sub>8</sub>	3.3	6.7	-7.6	7.0	-0.6	0.2	7.3	0.3	1.4	-1.3	6.4	0.3	-11.4

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

## V.6 Cargas.

En la **Tabla 11** se muestra las cargas atómicas de los átomos enumerados previamente. Existe similitud entre los valores numéricos de los átomos O<sub>3</sub> (-0.657 e- a -0.654 e-), H<sub>3</sub> (0.494 a 0.498 e-), y el átomo C<sub>4</sub> (0.448 a 0.471 e-).

Las cargas asignadas a cada átomo de cada conformero muestran algunas diferencias, especialmente los átomos N (-0.578 a -0.445 e-), O<sub>4</sub> (-0.622 a -0.581 e-), y O<sub>1</sub> (-0.613 a -0.543 e-). Esto es evidencia de una redistribución de cargas debida a la presencia de interacciones intramoleculares de los sustituyentes con el anillo quinoide como es el caso del conformero **7d**, la interacción O<sub>1</sub>-Hx-Nx, donde x corresponde a los átomos de la cadena del sustituyente. La carga de este oxígeno es la más alta reportada para este átomo, -0.613 e-.

También donde se mostró una diferencia significativa fue en el C<sub>6</sub>. Esto fue consecuencia de la densidad electrónica que aportó cada sustituyente. Los conformeros con mayor carga fueron **3b, 5d, 6e, 7d, 8a, 9a, 10c, 11b** y **12c**, (datos entre 0.205 y 0.226 e-), mientras que los sistemas químicos **1e, 2a, 4b** y **13a** mostraron la menor carga (datos entre 0.319 y 0.357 e-). La similitud estructural de estos 3 últimos es la presencia de una estructura cíclica con grupos funcionales con alta densidad electrónica como lo son el ácido carboxílico y el alcohol.

El átomo que mostró la mayor carga fue el O<sub>3</sub> (datos entre -0.642 y -0.657 e-), lo que le favorece es la interacción intermolecular del H y la presencia de interacciones intramoleculares.

Por otra parte, el C<sub>3</sub> mostró los datos con una menor carga, en especial en los conformeros **1e, 2a, 3b**, y **4bc** (0.305 a 0.323 e-). Las cadenas laterales y del sustituyente no tendieron a doblarse hacia la dirección del anillo quinoide, por consecuencia no tendieron a presentar una interacción intramolecular con un átomo receptor o interacción entre los enlaces π-π.

**Tabla 11** Cargas atómicas de los 13 sistemas químicos.

	1e	2a	3b	4b	5d	6e	7d	8a	9a	10c	11b	12c	13a
C <sub>1</sub>	0.468	0.481	0.507	0.476	0.500	0.528	0.521	0.522	0.521	0.52	0.511	0.507	0.491
C <sub>2</sub>	-0.133	-0.141	-0.149	-0.152	-0.173	-0.171	-0.175	-0.178	-0.176	-0.173	-0.163	-0.156	-0.155
C <sub>3</sub>	0.305	0.323	0.323	0.323	0.345	0.350	0.356	0.356	0.354	0.347	0.336	0.332	0.332
C <sub>4</sub>	0.471	0.466	0.459	0.459	0.452	0.454	0.457	0.453	0.455	0.451	0.448	0.452	0.455
C <sub>5</sub>	-0.184	-0.179	-0.158	-0.203	-0.185	-0.208	-0.179	-0.21	-0.211	-0.193	-0.194	-0.182	-0.241
C <sub>6</sub>	0.324	0.319	0.205	0.325	0.211	0.220	0.213	0.220	0.216	0.209	0.226	0.218	0.357
C <sub>7</sub>	-0.602	-0.609	-0.594	-0.594	-0.614	-0.598	0.611	-0.598	-0.601	-0.597	-0.599	-0.602	-0.610
C <sub>8</sub>	-0.247	-0.238	-0.248	-0.244	-0.237	-0.250	-0.235	-0.235	-0.235	-0.242	-0.242	-0.244	-0.249
O <sub>1</sub>	-0.543	-0.567	-0.559	-0.562	-0.571	-0.584	-0.613	-0.589	-0.587	-0.583	-0.564	-0.563	-0.568
O <sub>2</sub>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
O <sub>3</sub>	-0.657	-0.650	-0.653	-0.655	-0.652	-0.653	-0.642	-0.646	-0.647	-0.649	-0.655	-0.654	-0.656
O <sub>4</sub>	-0.581	-0.582	-0.594	-0.598	-0.622	-0.619	-0.605	-0.617	-0.616	-0.613	-0.619	-0.612	-0.612
H <sub>1</sub>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
H <sub>2</sub>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
H <sub>3</sub>	0.494	0.495	0.495	0.495	0.496	0.497	0.498	0.498	0.497	0.496	0.496	0.496	0.495
N	-0.560	-0.528	-0.485	-0.517	-0.578	-0.564	-0.565	-0.562	-0.559	-0.562	-0.445	-0.466	-0.492

\*La letra después del número, corresponde al confórmero más estable de la respectiva molécula.

## V.7 Orbitales moleculares.

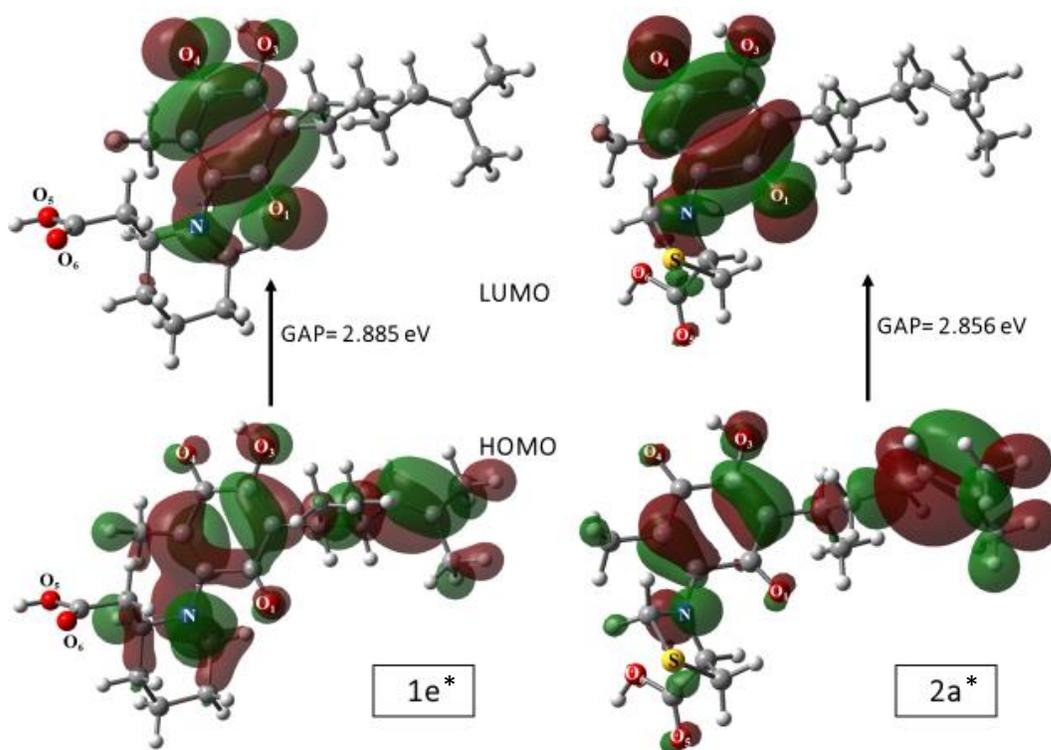
Si una molécula presenta una mayor energía en el orbital HOMO, mayor será la tendencia a donar electrones; por otra parte, si presenta menor energía del orbital LUMO, mayor será la tendencia a aceptar electrones.

La **Tabla 12** muestra los resultados obtenidos para las energías de orbitales frontera y su diferencia, donde el confórmero **10c** muestra la mayor energía para HOMO (-0.201 Hartrees), por lo tanto, es el sistema químico que muestra mayor tendencia a donar electrones mientras, que el sistema químico **2a** muestra el menor dato (-0.235 Hartrees). Adicionalmente, los confórmeros **2a** y **7d** presentan una menor energía en el orbital LUMO (-0.130 y -0.123 Hartrees respectivamente), mientras que **5d** se observa el mayor dato reportado para esta energía (-0.106 Hartrees). Es importante señalar que los átomos que contribuyen al HOMO (**Figura 21**), son prácticamente todos los átomos que contribuyen a la estructura de cada confórmero especialmente los átomos de la cadena lateral y los que conforman el anillo quinoide; mientras que el LUMO participa principalmente en los átomos que forman el anillo quinoide y el N que une dicho anillo con el sustituyente.

**Tabla 12** Energía HOMO, LUMO y GAP de los 13 derivados amino-perezona (eV).

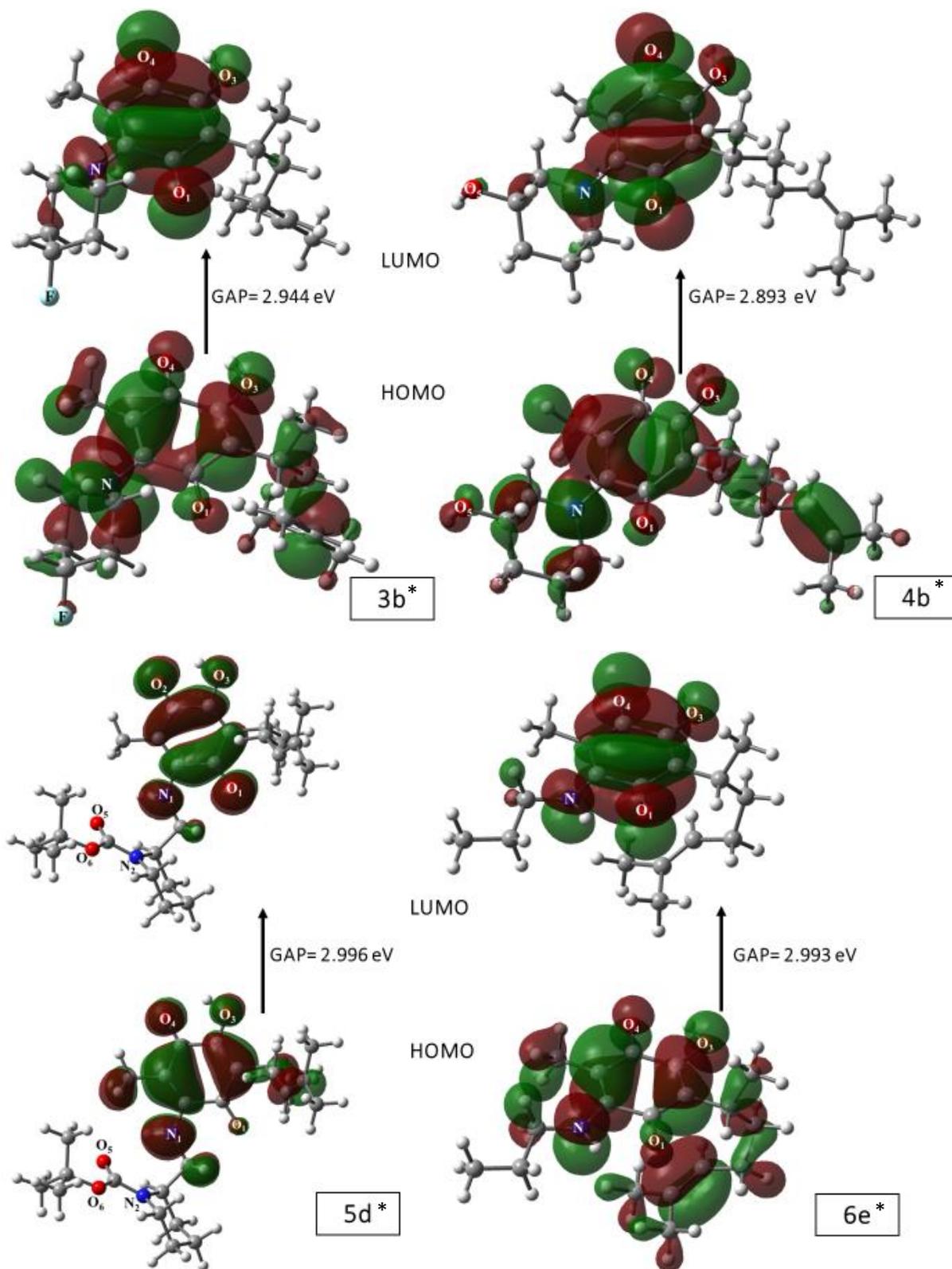
	Energía HOMO (Hartrees)	Energía LUMO (Hartrees)	GAP (Hartrees)	GAP (eV)
<b>1e*</b>	-0.231	-0.125	0.106	2.885
<b>2a*</b>	-0.235	-0.130	0.105	2.856
<b>3b*</b>	-0.230	-0.122	0.108	2.944
<b>4b*</b>	-0.225	-0.118	0.106	2.893
<b>5d*</b>	-0.216	-0.106	0.110	2.996
<b>6e*</b>	-0.219	-0.109	0.110	2.993
<b>7d*</b>	-0.230	-0.123	0.107	2.911
<b>8a*</b>	-0.226	-0.114	0.112	3.043
<b>9a*</b>	-0.225	-0.114	0.111	3.031
<b>10c*</b>	-0.201	-0.111	0.090	2.455
<b>11b*</b>	-0.218	-0.107	0.111	3.012
<b>12c*</b>	-0.220	-0.111	0.108	2.951
<b>13a*</b>	-0.220	-0.108	0.112	3.055

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.



**Figura 21:** Orbitales moleculares de los 13 derivados amino-perezona: **1e** =  $C_{22}H_{31}O_5N$ ; **2a** =  $C_{19}H_{25}O_5NS$ .

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.



**Figura 21 (Cont.):** Orbitales moleculares de los 13 derivados amino-perezona: **3b** =  $C_{20}H_{28}O_3NF$ ; **4b** =  $C_{20}H_{29}O_4N$ ; **5d** =  $C_{26}H_{40}O_5N_2$ ; **6e** =  $C_{18}H_{27}O_3N$ .

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

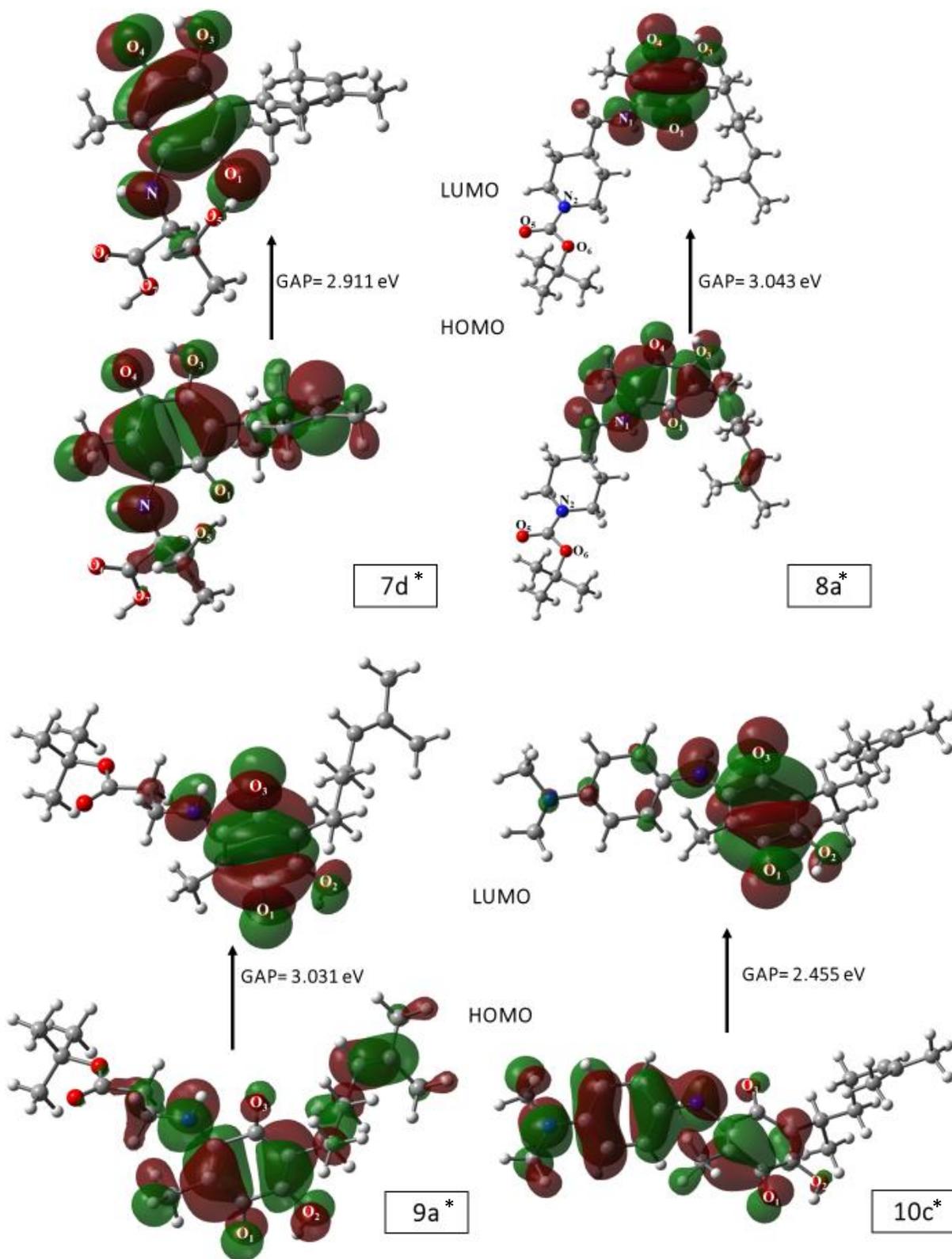
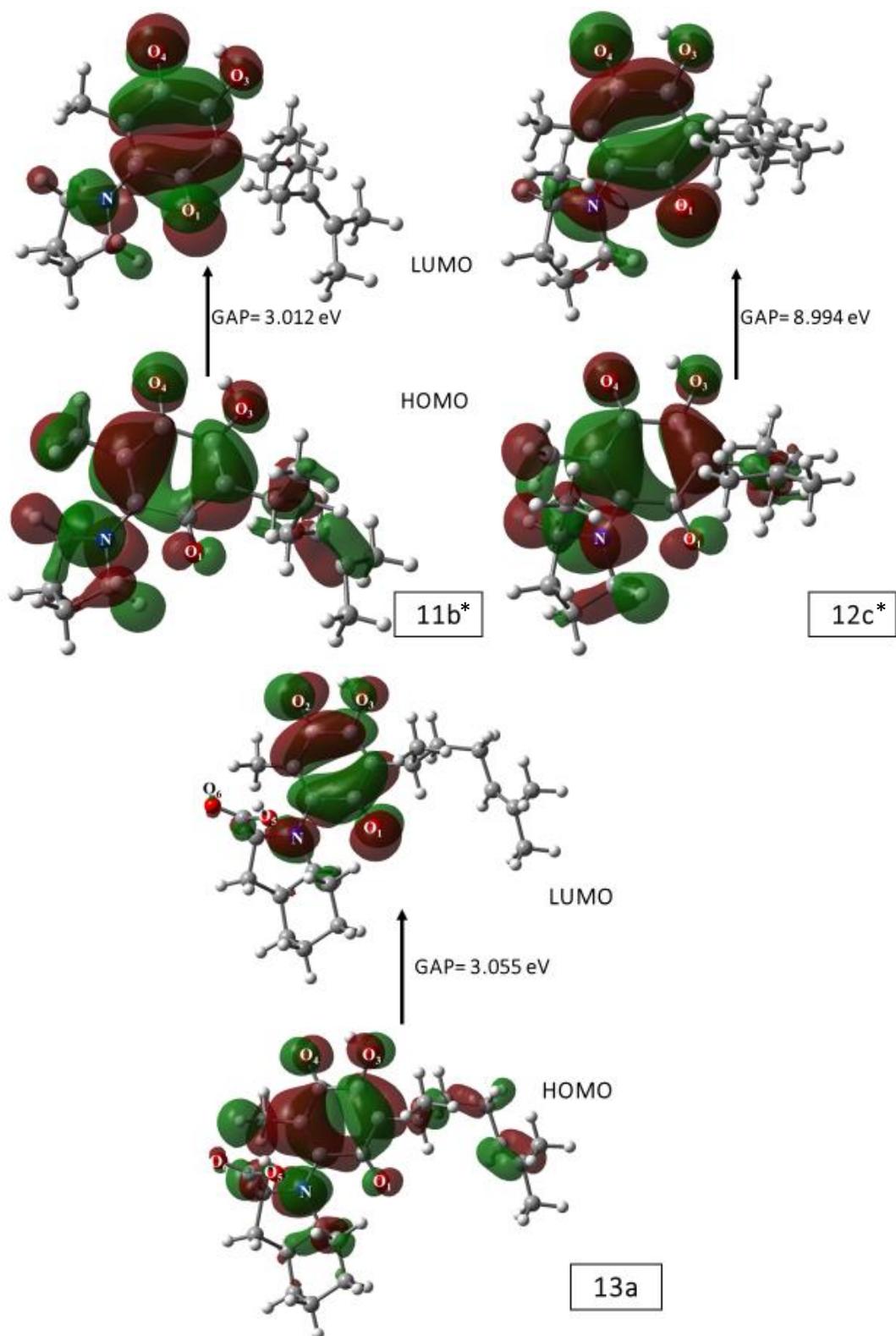


Figura 21 (Cont.): Orbitales moleculares de los 13 derivados amino-perezona: **7d** =  $C_{19}H_{27}O_6N$ ; **8a** =  $C_{26}H_{40}O_5N_2$ ; **9a** =  $C_{22}H_{33}O_5N$ ; **10c** =  $C_{23}H_{30}O_3N_2$

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.



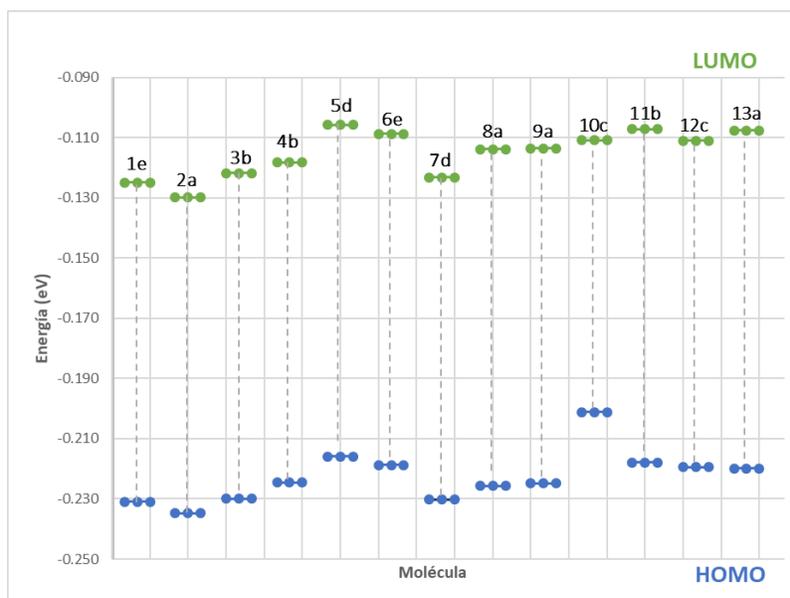
**Figura 21 (Cont.):** Orbitales moleculares de los 13 derivados amino-perezona:

**11b** =  $C_{19}H_{27}O_3N$ ; **12c** =  $C_{20}H_{29}O_3N$ ; **13a** =  $C_{24}H_{33}O_5N$ .

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

La diferencia energética entre LUMO-HOMO, da como resultado el GAP. La **Gráfica 1** muestra la diferencia de estas energías. Esta diferencia es similar entre los trece sistemas químicos, sin embargo, la menor diferencia se muestra en el confórmero **10c** (2.455 eV), siendo este el sistema más reactivo y **13a** la más estable con la mayor diferencia que fue de 3.055 eV.

**Gráfica 1** Diferencia entre energías LUMO-HOMO (GAP) de los 13 derivados amino-perezona.



## V.8 Propiedades reactivas.

En la **Tabla 13**, se muestra las energías y propiedades reactivas de todos los sistemas químicos analizados para este trabajo.

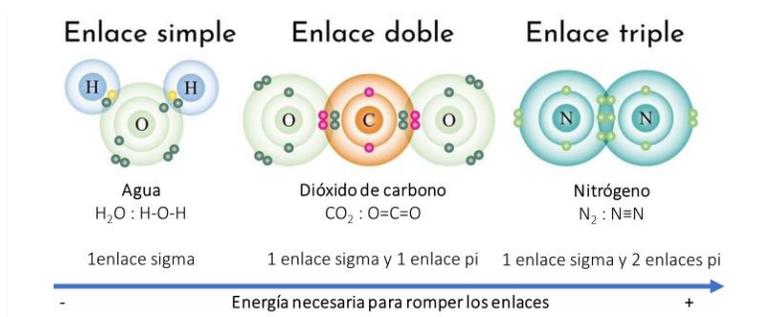
La información expuesta en los orbitales moleculares, se relaciona con las propiedades reactivas, ya que a partir de las energías y de la estrecha o deficiente interacción entre los átomos del sistema químico, se van a definir las propiedades de los confórmeros.

En primer lugar, el valor numérico de potencial de ionización (IP) para **10c**, muestra que tiene mayor facilidad de donar electrones ya que reportó el menor dato para esta propiedad (6.804 eV); caso contrario al confórmero **2a** con un dato de 7.655 eV. Previa investigación, M. Rubio et. Al<sup>43</sup>, muestran diferencias entre el IP reportado en el artículo (rangos entre 9.17 a 9.30 eV para estructuras de derivados amino perezona en estado basal) y el IP obtenido en el trabajo. Estas diferencias se debe a las metodologías implementadas ya que para este trabajo se utilizó el funcional híbrido B3LYP -311++G(d,p), mientras que para el artículo citado se empleó el método semiempírico AM1. Esto nos muestra la exactitud de cada método, las diferencias significativas que pueden presentar cada uno y la importancia de utilizar la metodología adecuada.

Dicho lo anterior, el confórmero **5d** acepta electrones debido a la afinidad electrónica (AE), 1.267 eV, a diferencia de la molécula **2a** que mostró un comportamiento inverso, 1.932 eV. Es importante mencionar que la afinidad electrónica es la tendencia que tiene un átomo para recibir un electrón y convertirse en un anión, entre mayor sea el valor es más fácil captar el electrón. De acuerdo a la literatura<sup>45</sup>, los datos experimentales fueron similares a los reportados a la literatura (rango entre 1.01 a 1.29 eV).

Con respecto a la dureza, este dato indica que la molécula más resistente a sufrir un cambio en su configuración electrónica es **6e** (3.041 eV), por lo tanto, más estable. Y esto concuerda con lo obtenido en la diferencia energética GAP, porque está dentro de las 4 diferencias más altas reportadas, junto con los confórmeros **13a**, **8a** y **9a** (2.963 eV, 3.014eV y 3.011 eV respectivamente).

Un valor alto de dureza representa enlaces covalentes fuertes, y en este caso, al ser compuestos orgánicos con estructuras resonantes, la formación de enlaces sencillos y enlaces dobles alternados induce a una mayor energía para poder romper estas interacciones. Recordando que se necesita menos energía para romper un enlace simple que un enlace doble, y que un enlace doble requiere menor energía que un enlace triple para romperse, **Figura 22**.



**Figura 22:** Representación de los diferentes enlaces covalentes y la tendencia para romper estas interacciones aplicando una energía.

La electronegatividad, rigen la transferencia electrónica. Los  $e^-$  fluyen de regiones de baja electronegatividad a regiones de alta electronegatividad. Mayor tendencia para aceptar  $e^-$ , lo muestra **2a** con 4.794 eV; mientras que el sistema químico con menor mayor tendencia a la transferencia electrónica es **10c**, 4.143 eV.

La electrofilicidad mide la estabilización energética cuando el sistema adquiere una carga eléctrica adicional (del entorno), **5d** muestra la menor estabilización al recibir carga, 3.028 eV, caso contrario en el confórmero **2a**, 4.014 eV.

**Tabla 13:** Energías positivas, neutras, negativas (Hartrees) y propiedades reactivas (eV) de los 13 conformeros derivados de amino-perezona.

	Neutro	Positivo	Negativo	IP	AE	$\eta$	$\chi$	$\mu$	$\omega$
1e*	-1288.241	-1287.964	-1288.308	7.537	1.812	2.863	4.674	-4.674	3.816
2a*	-1568.480	-1568.199	-1568.551	7.655	1.932	2.862	4.794	-4.794	4.014
3b*	-1159.565	-1159.287	-1159.628	7.565	1.705	2.930	4.635	-4.635	3.666
4b*	-1135.537	-1135.265	-1135.596	7.407	1.621	2.893	4.514	-4.514	3.522
5d*	-1500.937	-1500.671	-1500.983	7.238	1.267	2.985	4.252	-4.252	3.028
6e*	-982.874	-982.603	-982.922	7.389	1.306	3.041	4.347	-4.347	3.107
7d*	-1246.746	-1246.466	-1246.809	7.600	1.723	2.938	4.661	-4.661	3.697
8a*	-1500.938	-1500.663	-1500.992	7.492	1.464	3.014	4.478	-4.478	3.326
9a*	-1289.475	-1289.200	-1289.528	7.462	1.440	3.011	4.451	-4.451	3.290
10c*	-1230.014	-1229.764	-1230.069	6.804	1.483	2.661	4.143	-4.143	3.226
11b*	-1020.969	-1020.700	-1021.016	7.300	1.298	3.001	4.299	-4.299	3.080
12c*	-1060.294	-1060.023	-1060.346	7.358	1.419	2.970	4.389	-4.389	3.243
13a*	-1365.680	-1365.412	-1365.731	7.292	1.366	2.963	4.329	-4.329	3.162

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

## V.9 Mapa de Potencial Electrostático.

Los mapas de potencial tienen como objetivo mostrar las regiones con mayor y menor densidad electrónica.

Las áreas marcadas de color azul corresponden a las zonas con menor densidad electrónica (potencial positivo) y que están susceptibles a un ataque nucleofílico; mientras que las áreas marcadas de color rojo corresponden a las regiones con mayor densidad electrónica (potencial negativo) y por lo tanto están susceptibles a un ataque electrofílico.

Para realizar estos mapas, se comparó los potenciales de cada sistema químico con el propósito de homogenizar los potenciales y así, visualizar con mayor intensidad, los colores de las regiones. A continuación, los resultados de potencial para cada conformero.

**Tabla 14** Potencial de los 13 derivados amino-perezona.

Molécula	1e*	2a*	3b*	4b*	5d*	6e*	7d*
Potencial.	+/-0.06067	+/-0.06652	+/-0.03812	+/-0.05532	+/-0.05011	+/-0.04509	+/-0.07223

Molécula	8a*	9a*	10c*	11b*	12c*	13a*
Potencial.	+/-0.0479	+/-0.04283	+/-0.04671	+/-0.04665	+/-0.04444	+/-0.06323

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

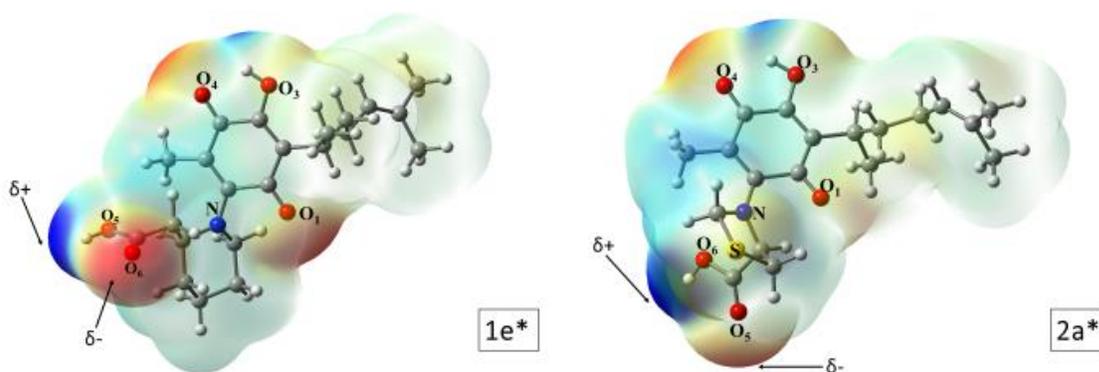
Se observó que, con el dato absoluto más pequeño de potencial, los mapas de potencial electrostático presentaron una intensidad de color más alta para todas las zonas. Por lo tanto, se trabajó con el dato del potencial  $\pm 0.0381$  del conformero **3b** este para obtener los mapas.

Las moléculas de estudio presentan un potencial positivo, haciéndolas susceptibles a un ataque nucleofílico. En la gran mayoría de los sistemas químicos, presentaron 2 zonas con potencial negativo, lo que significa que presentan dos zonas susceptibles a un ataque electrofílico, **Figura 23**.

En los sistemas **1e**, **2a** y **4b**, las zonas con menor deficiencia electrónica se encontraron en los oxígenos que forman el sustituyente, del grupo funcional ácido carboxílico (**1e** y **2a**) y alcohol (**4b**). Mientras que las zonas con mayor deficiencia electrónica se mostraron cerca del hidrogeno que conforma a estos grupos funcionales.

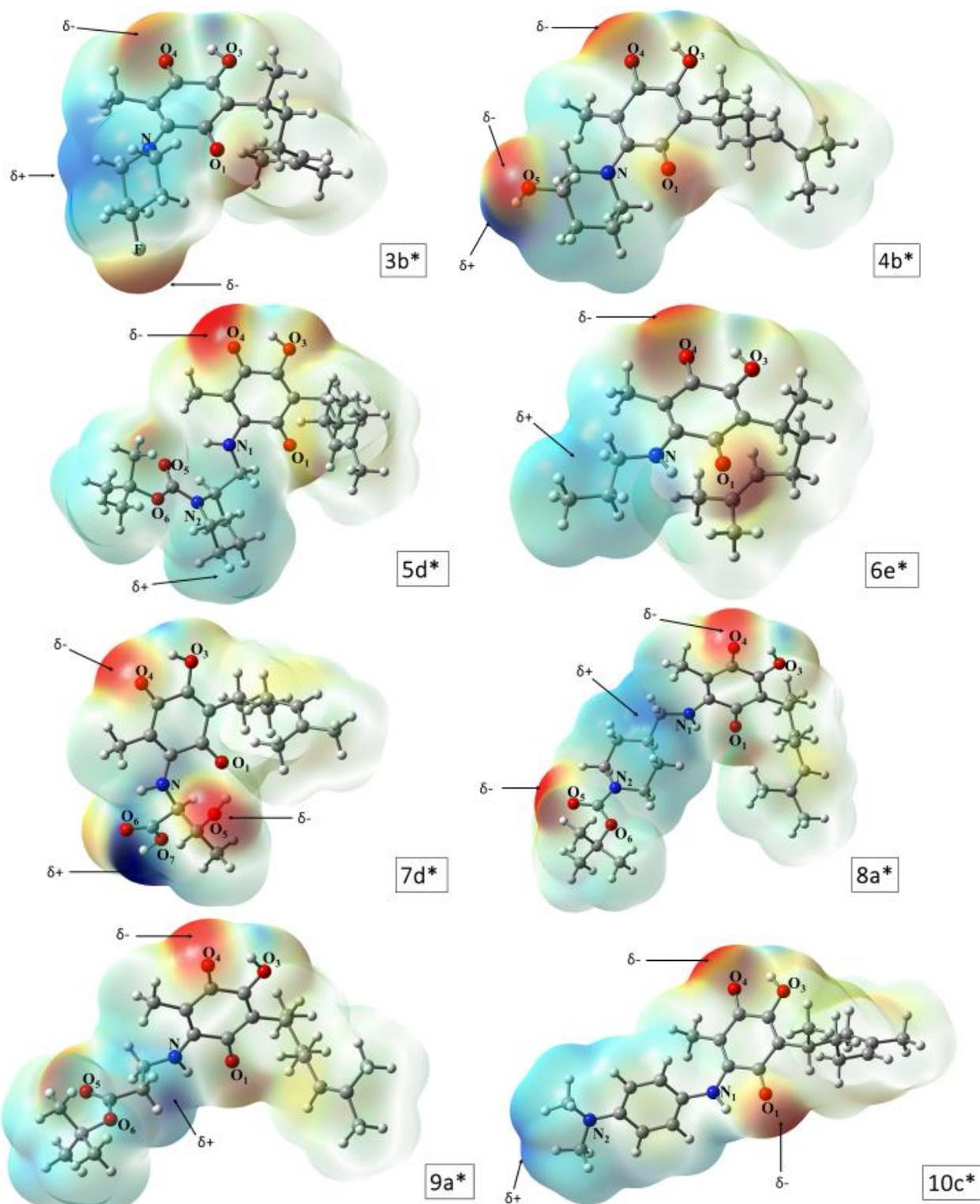
Por otra parte, los conformeros **5d**, **6e**, **9a** y **12c** mostraron las zonas con mayor densidad electrónica en el  $O_4$ , mientras que las zonas con menor densidad electrónica se observaron en los átomos que se encuentran directamente enlazados al átomo de N.

Para el caso de las moléculas **3b, 4b, 7d, 8a, 10c, 11b** y **13a** se mostraron dos zonas con mayor densidad electrónica; una de ellas se presentó en uno de los oxígenos que forman al grupo funcional del respectivo sustituyente, excepto en el conformero **3b**, que presentó esta zona en átomo de F. La segunda zona con mayor densidad electrónica para todos estos sistemas químicos se presentó en el  $O_4$ . Mientras que la zona con menor densidad electrónica se observó en lo H que forman al grupo funcional del sustituyente.



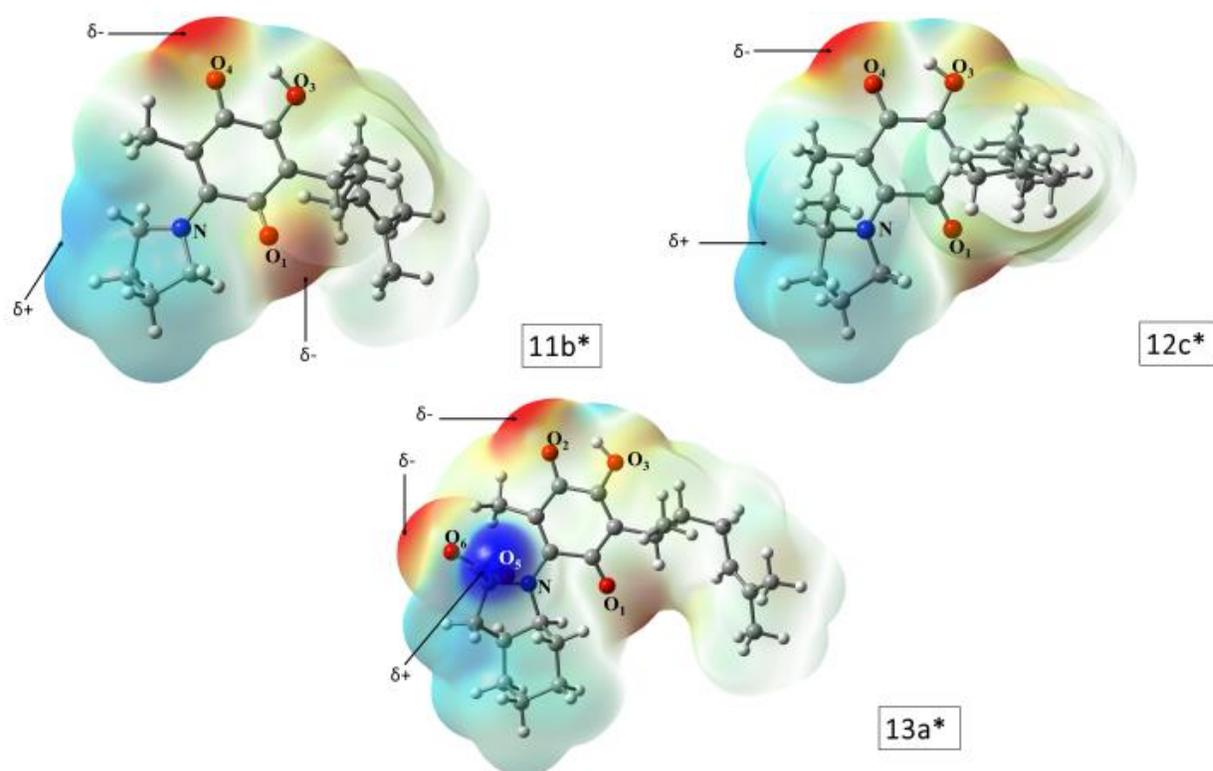
**Figura 23:** Mapas de potencial electrostático de los 13 derivados amino-perezona: **1e** =  $C_{22}H_{31}O_5N$ ; **2a** =  $C_{19}H_{25}O_5NS$ .

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.



**Figura 23 (Cont.):** Mapas de potencial electrostático de los 13 derivados amino-perezona:  
**3b** =  $C_{20}H_{28}O_3NF$ ; **4b** =  $C_{20}H_{29}O_4$ ; **5d** =  $C_{26}H_{40}O_5N_2$ ; **6e** =  $C_{18}H_{27}O_3N$ ; **7d** =  $C_{19}H_{27}O_6N$ ; **8a** =  
 $C_{26}H_{40}O_5N_2$ ; **9a** =  $C_{22}H_{33}O_5N$ ; **10c** =  $C_{23}H_{30}O_3N_2$

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.



**Figura 23 (Cont.):** Mapas de potencial electrostático de los 13 derivados amino-perezona:  
**11b** =  $C_{19}H_{27}O_3N$ ; **12c** =  $C_{20}H_{29}O_3N$ , **13a** =  $C_{24}H_{33}O_5N$ .

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

## V.10 Acoplamiento molecular (Docking).

En una primera etapa, se analizaron las 13 moléculas de estudio. Recordando que el conformero más estable es aquel que su energía sea menor. En el apartado de anexos, **Gráficas 2 a Grafica 14**, se puede observar las gráficas resultantes de las frecuencias de los conformeros con sus respectivas energías. De acuerdo estos dos parámetros, fue posible determinar el conformero más estable en el estudio de acoplamiento molecular, **Tabla 15**.

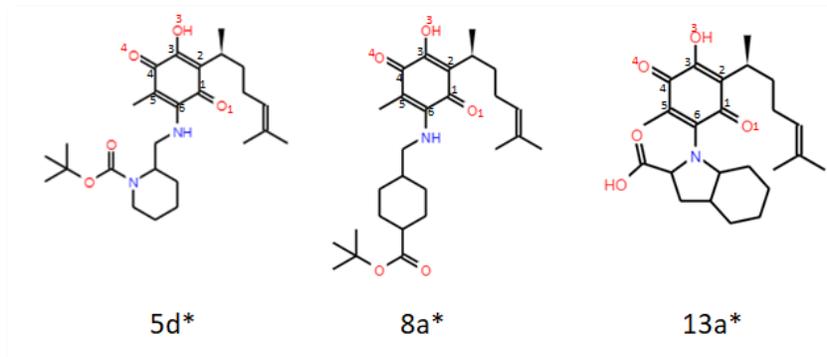
Estos estudios proporcionaron información sobre las interacciones que pueden ser importante para la actividad del inhibidor al comparar las simulaciones de acoplamiento de cada inhibidor. Las conformaciones acopladas fueron determinadas por el software AutoDock 4.2, donde el mejor acoplamiento energético para los compuestos altamente activos está en el rango de -10.94 a -9.84 kcal/mol para los conformeros **8a**, **5d** y **13a** y para los compuestos de baja actividad están teniendo en el rango de -7.88 a -7.76 kcal/mol para los conformeros **6e** y **7d**.

**Tabla 15** Energía de unión (kcal/mol) y residuos de aminoácidos de los 13 derivados amino-perezona.

	1e*	2a*	3b*	4b*	5d*	6e*	7d*	8a*	9a*	10c*	11b*	12c*	13a*
Conf. más estable	1	2	1	7	4	2	2	2	3	3	3	1	2
$\Delta G$	-8.77	-8.20	-8.76	-8.97	-9.97	-7.76	-7.88	-10.94	-9.08	-9.38	-8.55	-9.44	-9.84
Residuos de aminoácidos	ALA219	ALA237	ALA237	GLU102	ARG217	ALA237	ARG204	ALA237	ALA237	ALA237	GLU327	ALA219	ALA219
	ARG217	ARG217	GLU327	GLU327	ASP105	ARG204	ARG217	ARG204	ARG204	ARG217	GLY202	ARG217	ALA237
	ASP105	GLU327	GLY202	GLY202	ASP109	GLU327	ASN106	ASN106	ASN106	ASN207	MET229	ASN207	ARG217
	GLU327	GLY202	GLY233	GLY227	GLY202	GLY202	ASN207	GLU327	GLU327	ASP109	PHE236	ASP105	GLY202
	GLY202	HIS201	HIS201	HIS201	GLY233	HIS201	HIS201	GLY202	GLY202	GLY202	SER243	ASP109	GLY233
	GLY233	ILE234	ILE234	LYS242	HIS201	HIS248	ILE234	GLY227	HIS201	HIS201	TRP200	GLY233	HIS201
	HIS201	PHE236	LYS242	MET229	ILE218	PHE236	SER203	HIS201	HIS248	LEU108	TYR228	ILE218	ILE234
	ILE234	SER203	PHE236	PHE236	ILE234	SER203	TYR235	HIS248	MET229	LEU216	TYR235	ILE234	LEU216
	LEU216	TYR235	SER243	TYR228	LEU108	TYR235	TYR246	MET229	SER203	PHE236	TYR246	LEU216	PHE236
	LYS242	TYR246	TYR235	TYR235	LEU216	TYR246		PHE236	TYR228	SER203		LYS232	SER243
	PHE236		TYR246	TYR246	SER203			SER203	TYR235	SER243		SER203	TRP200
	TYR235			VAL101	TYE228			SER243	TYR246	TYR235		TYR228	TYR235
	TYR246				TYR235			TYR228		TYR246		TYR235	

\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

Esta energía de acoplamiento también se le conoce como energía de unión que representa la energía que se desprende para la formación de interacciones intramoleculares. Representado con la energía libre de Gibbs, ( $\Delta G$ ), esta energía es más estable cuando el dato es más negativo. Por ello, en los sistemas químicos reportados, el conformero **8a** mostró mayor facilidad para interactuar con la enzima al reportar un dato de energía de unión de -10.94 kcal/mol. Los sistemas químicos que reportaron los menores datos de energía fueron: **5d** (-9.97 kcal/mol), y **13a** (-9.84 kcal/mol), **Figura 24**. Por otra parte, los conformeros con una menor tendencia a interactuar con la enzima fueron **6e** (-7.76 kcal/mol) y **7d** (-7.88 kcal/mol).



**Figura 24:** Estructura bidimensional de las 3 moléculas más estables: **5d**, **8a**, y **13a**  
\*La letra después del número, corresponde al conformero más estable de la respectiva molécula.

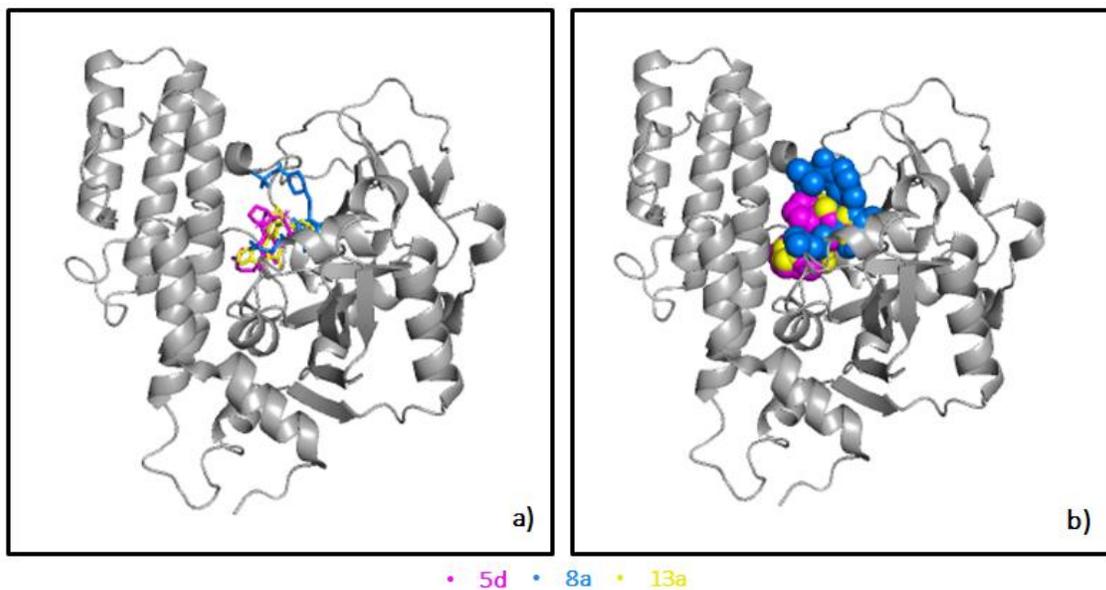
Los conformeros con mayor afinidad por la enzima PARP-1 fueron los compuestos, **8a**, **5d** y **13a**, los sustituyentes que los conforman poseen una estructura cíclica, además de tener otros grupos funcionales o estructuras voluminosos como los es el BOC, para **5d** y **8a**, o una segunda estructura cíclica como lo es en el conformero **13a**, **Figura 24**.

Es importante mencionar que el conformero **8a** fue uno de los conformeros que reportó uno de los datos más altos de ángulo de enlace, además de valores numéricos de carga más negativos. No obstante, este conformero también mostró cierta tendencia a aceptar electrones debido al valor reportado en LUMO (-0.114 eV.). Lo previamente expuesto concuerda con los obtenido en el acoplamiento molecular, ya que, al ser un sistema reactivo al aceptar electrones, pudo interactuar con más residuos de aminoácidos de la enzima.

Por otra parte, el conformero **5d** mostró el mayor dato en energía LUMO, -0.114 Hartrees, teniendo cierta resistencia a aceptar electrones. Además de mostrar una baja estabilización al recibir carga del medio (propiedad electrofilicidad), 4.014 eV. Sin embargo, es importante mencionar que dependiendo del medio y las moléculas que puedan participar en esta interacción, la estabilización puede variar, siendo las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y puentes de hidrógenos las más favorables para que se origine este cambio en el comportamiento del conformero.

El conformero **13a** mostró una menor planaridad y una diferencia de GAP significativa para considerarlo el sistema más estable reportado, 3.055 eV. No obstante, también se observaron dos zonas con alta densidad electrónica lo que lo hace más propenso a un ataque electrofílico. Lo previamente expuesto concuerda con la interacción que se obtuvo de este ligando con la proteína al ser el tercer conformero con mayor energía de unión.

Las interacciones de estos tres conformeros, **5d**, **8a**, y **13a** con el sitio catalítico se observan en la **Figura 25**.



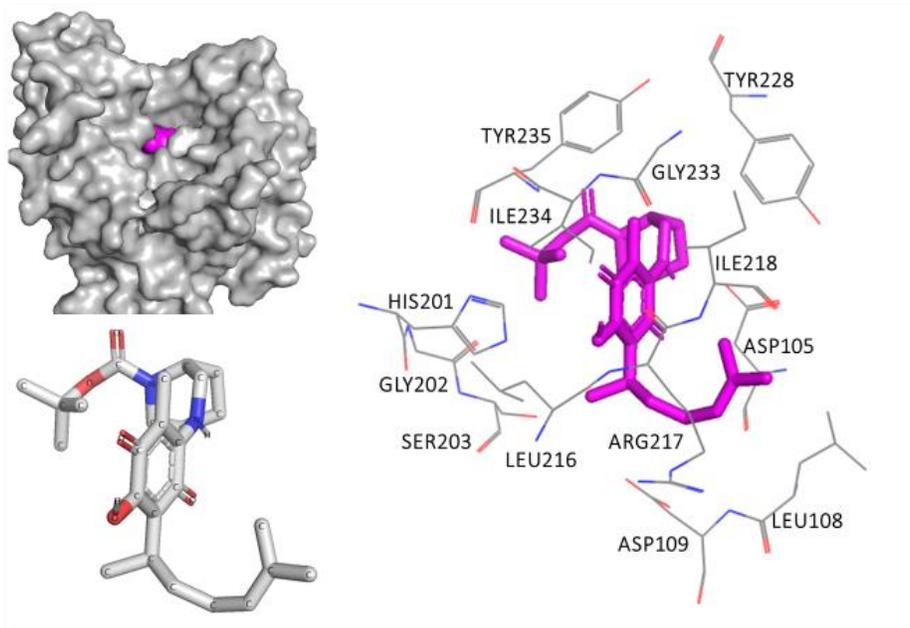
**Figura 25:** Compuestos que mostraron mayor afinidad por el sitio catalítico de PARP-1 de acuerdo con los resultados de acoplamiento molecular. Los compuestos se presentan en forma lineal (a) y de volumen (b).

El análisis de los estudios de acoplamiento molecular mostró que las interacciones por puentes de hidrógeno, las  $\pi$ - $\pi$  y las hidrofóbicas son las más importantes en el reconocimiento de los derivados amino de perezona y PARP-1.

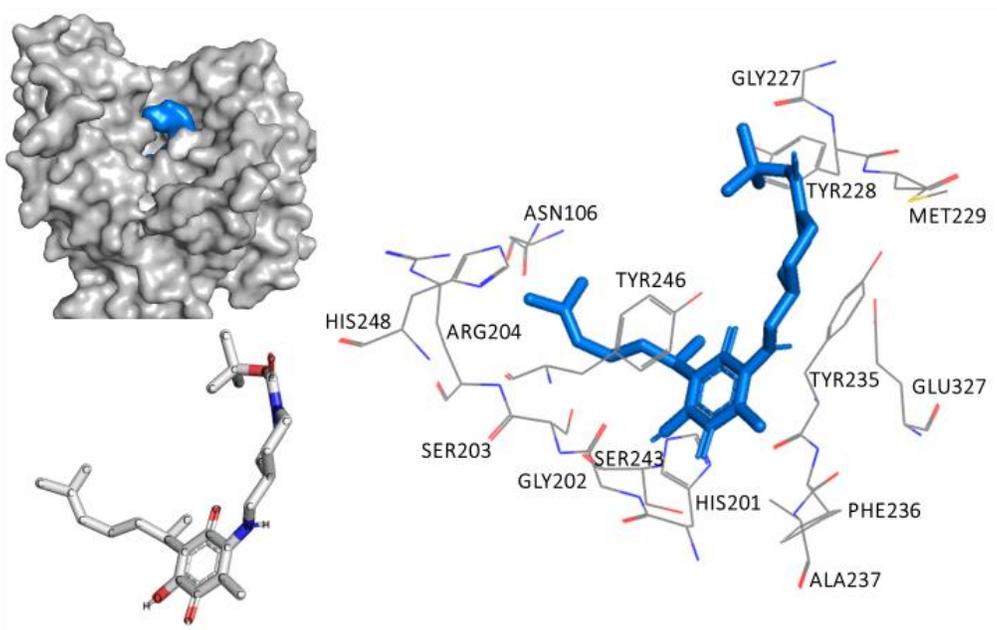
El compuesto **5d** estableció varias interacciones no enlazantes con PARP-1 mediante la formación de puentes de hidrógeno: el O de la Arg217 con OH del ligando (2.1 Å); e interacciones hidrofóbicas con Ile234, y Tyr235 (**Figura 26**). El dato de  $\Delta G$  obtenido mediante estudios de acoplamiento fue de -9.97 kcal / mol.

Por otra parte, el conformero **8a** con una energía de unión de -10.04 kcal/mol mostró dos interacciones puentes de hidrógeno en la Tyr235 con y Tyr246 con los H que conforman al ligando; además se presentaron interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre la Tyr246 e His201 con el anillo quinónico del ligando. No obstante, es importante señalar las interacciones hidrofóbicas en Gly227, Tyr228 y Met229 con la cadena del sustituyente del ligando. (**Figura 27**).

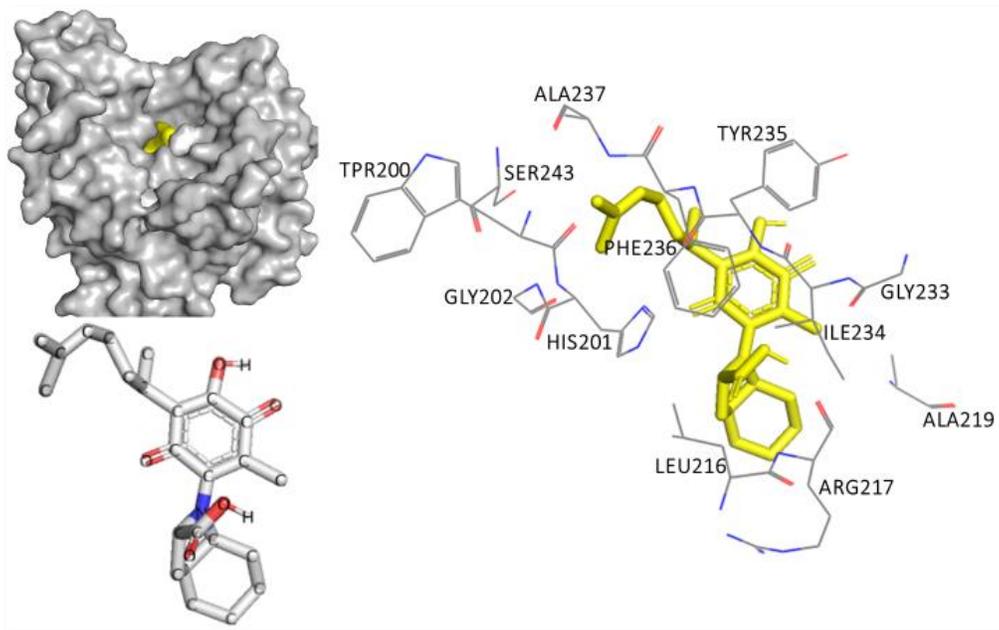
Por último, el ligando **13a** estableció una interacción de puente de hidrógeno entre el O de Arg217 y el H del ligando (1.9 Å); interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre Phe236 y el anillo quinónico del ligando; e interacciones hidrofóbicas ubicadas en Ser243, Tpr200, Gly202, His201 donde se ubican mayor cantidad de átomos de C. El dato de  $\Delta G$  obtenido mediante estudios de acoplamiento fue de -9.84 kcal / mol. (**Figura 28**).



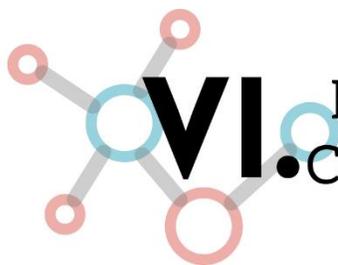
*Figura 26: Interacción de ligando 5d con el sitio catalítico PARP-1.*



*Figura 27: Interacción de ligando 8a con el sitio catalítico PARP-1.*



*Figura 28: Interacción de ligando 13a con el sitio catalítico PARP-1.*



# Resumen y Conclusiones

## VI.1 Resumen de las determinaciones teóricas.

- De acuerdo a los derivados amino perezona propuestos para este trabajo, fue posible obtener confórmeros de mínima energía para determinar propiedades geométricas, electrónicas y de reactividad, además de obtener superficies de potencial electrostático y orbital molecular.
- Comparando las energías relativas, los confórmeros más estables para cada sistema químico fueron: **1e, 2a, 3b, 4b, 5d, 6e, 7d, 8a, 9a, 10c, 11b, 12c, 13a**.
- Cuando los confórmeros se encuentran en un medio acuoso, su estabilidad aumenta, es decir, se obtiene una energía potencial más negativo. No obstante, el confórmero con mayor diferencia entre la  $E_{gas} - E_{sol}$  fue el **7d** (9.901 kcal/mol), mientras que el confórmero **6e** mostró la menor diferencia energética (5.992 kcal/mol).
- Para el caso del momento dipolar, todos los sistemas químicos presentaron un comportamiento polar, sin embargo, el confórmero **10c** mostró un mayor comportamiento polar (6.431 D), mientras que el confórmero **2a** se observó un menor momento dipolar (1.399 D).
- Para la longitud de enlace, los confórmeros **1e** y **2a** mostraron las distancias más grandes (1.392 y 1.381 Å respectivamente) en el enlace C<sub>6</sub>-N. Por otra parte, el confórmero **8a** mostró la distancia más pequeña (1.344 Å).  
Para esta misma propiedad geométrica, en general la distancia más larga se presenta en el enlace C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>, 1.535 Å a 1.550 Å, mientras que la longitud de enlace más pequeña fue entre O<sub>3</sub>-H<sub>3</sub> (datos menores a 0.9 Å).
- Para los ángulos de enlace, el ángulo C<sub>6</sub>C<sub>5</sub>C<sub>7</sub> fue el que mostró los datos más altos (122.5-126.9°), mientras que el ángulo C<sub>3</sub>O<sub>3</sub>H<sub>3</sub> mostró los datos más pequeños y más similares, 104.1-105.3°. También es importante señalar que el dato de ángulo más alto reportado de todos los sistemas químicos se encuentra en la interacción C<sub>5</sub>C<sub>6</sub>N, de 129.0°, para los confórmeros **8a** y **9a**, donde la disposición espacial jugó un papel fundamental.
- Recordando que la importancia del ángulo diedro es determinar la planaridad de una estructura, los confórmeros con menor planaridad fueron **11b** y **13a**, mientras que el sistema químico con una mayor planaridad fue el confórmero **9a**.

- Un átomo importante es el C<sub>6</sub>, ya que une el sustituyente con el anillo quinoide de la perezona. Debido a las diversas estructuras que presentaron los sustituyentes, este átomo mostró una diferencia significativa. Los confórmeros con mayor carga fueron **3b, 5d, 6e, 7d, 8a, 9a, 10c, 11b y 12c**, (datos entre 0.205 y 0.226 e-), mientras que los sistemas químicos **1e, 2a, 4b y 13a** mostraron la menor carga (datos entre 0.319 y 0.357 e-).
- En los orbitales moleculares, el confórmero **10c** mostraron la mayor energía para HOMO (-0.201 Hartrees), mientras que el sistema químico **2a** muestra el menor dato (-0.235 Hartrees). Por otro lado, los confórmeros **2a y 7d** presentaron una menor energía en el orbital LUMO (-0.130 y -0.123 Hartrees respectivamente), mientras que **5d** se observó el mayor dato reportado para esta energía (-0.106 Hartrees).
- El GAP, que es la diferencia entre E<sub>LUMO</sub>-E<sub>HOMO</sub> mostró la menor diferencia en el confórmero **10c** (2.455 eV), siendo este el sistema más reactivo y **13a** el más estable con la mayor diferencia que fue de 3.055 eV.
- Para la primera propiedad calculada, el potencial de ionización (IP) se observó en el sistema químico **10c**, una mayor facilidad para donar electrones ya que reportó el menor dato para esta propiedad (6.804 eV); caso contrario al confórmero **2a** con un dato de 7.655 eV.
- Con respecto a la afinidad electrónica, el confórmero **5d** tiende a aceptar electrones, 1.267 eV, a diferencia de la molécula **2a** que mostró un comportamiento inverso con un dato de 1.932 eV.
- Con respecto a la dureza, la molécula más resistente a sufrir un cambio fue **6e** (3.041 eV), mientras que el caso inverso se observó en el confórmero **10c** (2.661 eV). Un valor alto de dureza representa enlaces covalentes fuertes, y en este caso, al ser compuestos orgánicos con estructuras resonantes, la formación de enlaces sencillos y enlaces dobles alternados induce a una mayor energía para poder romper estas interacciones.
- El confórmero con mayor tendencia para aceptar e- (electronegatividad), lo muestra **2a** con un dato de 4.794 eV; mientras que el sistema químico con menor mayor tendencia a la transferencia electrónica es **10c** (4.143 eV).
- Para la electrofilicidad el sistema químico **5d** mostró la menor estabilización al recibir carga (3.028 eV), caso contrario en el confórmero **2a**. (4.014 eV).
- Para los mapas de potencial electrostático, se buscó un dato de potencial con el que se pudieran visualizar mejor las zonas de mayor y menor densidad electrónica; por lo tanto, se trabajó con el dato de potencial del confórmero **3b** (-0.0381).
- En todas las moléculas, se observó una zona con mayor densidad (ubicada en uno de los oxígenos que conforman el anillo quinoide o en el átomo de oxígeno del grupo carboxilo que conforman el sustituyente) y otra con menor densidad (ubicada cerca del átomo de N), sin embargo, en los confórmeros **3b, 4b, 7d, 8a, 10c, 11b y 13a** se mostraron dos zonas con mayor densidad electrónica.

## VI.2 Resumen de acoplamiento molecular.

- Con respecto al acoplamiento molecular, el conformero **8a** fue uno de los conformeros que reportó uno de los datos más altos de ángulo de enlace, además de valores numéricos de carga más negativos. No obstante, este conformero también mostró cierta tendencia a aceptar electrones debido al valor reportado en LUMO (-0.114 eV.). Lo previamente expuesto concuerda con lo obtenido en el acoplamiento molecular, ya que, al ser un sistema reactivo por la posibilidad de aceptar electrones, pudo interactuar con más residuos de aminoácidos de la enzima. Obtuvo un  $\Delta G$  de -10.94 kcal/mol, siendo la energía de unión más baja reportada de los 13 sistemas químicos estudiados.
- El conformero **5d** mostró el mayor dato en energía LUMO, -0.114 Hartrees, teniendo cierta resistencia a aceptar electrones. Además de mostrar una baja estabilización al recibir carga del medio, 4.014 eV. Dependiendo del medio y las moléculas que puedan participar en esta interacción, la estabilización puede variar, siendo las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y puentes de hidrógenos las más favorables para que se origine este cambio en el comportamiento del conformero. Estas interacciones propiciaron una mejor afinidad entre el ligando y la proteína, obteniendo una energía de unión de -9.94 kcal/mol.
- El conformero **13a** mostró una menor planaridad y una diferencia de GAP significativa para considerarlo el sistema más estable reportado, 3.055 eV. También se observaron dos zonas con alta densidad electrónica lo que lo hace más propenso a un ataque electrofílico. Lo previamente expuesto concuerda con la interacción que se obtuvo de este ligando con la proteína al ser el tercer conformero con mayor energía de unión,  $\Delta G = -9.84$  kcal/mol.

## VI.3 Conclusiones

- Mediante la optimización de los conformeros con la teoría de Funcionales de la Densidad, se pudieron obtener las estructuras de mayor estabilidad para cada tipo de moléculas. Además, fue posible calcular las propiedades geométricas, de reactividad, energía de orbitales frontera y mapas de potencial electrostático. Donde los conformeros más estables para un estudio de acoplamiento molecular fueron **1e, 2a, 3b, 4b, 5d, 6e, 7d, 8a, 9a, 10c, 11b, 12c, 13a.**

- Es importante resaltar que, cuando estos conformeros interactúan con la enzima PARP-1, las propiedades geométricas varían, entre ellas el ángulo diedro, ya que, al interactuar en un medio con aminoácidos que poseen una carga positiva o negativa o incluso por la posición espacial que ocupa la enzima, estos derivados toman una posición determinada y así obtener una mejor actividad antineoplásica.
- De acuerdo con los estudios de acoplamiento molecular, los puentes de hidrógeno, las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , y las interacciones hidrofóbicas fueron las más importantes ya que mediaron la interacción de los compuestos con PARP-1.
- Al implementar las metodologías para el modelado molecular, mecánica molecular y acoplamiento molecular, es posible enfocar este trabajo a una futura estrategia química encaminada a la síntesis de una nueva molécula amino perezona de mayor efectividad y con menores reacciones secundarias. Por lo tanto, la molécula más óptima para sintetizar es la **8a** por sus propiedades energéticas y propiedades geométricas.



## VII. Referencias bibliográficas

1. Gutierrez, A., & Estévez, A. (2009). *Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el s. XXI*. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. (Esp), 103(2), 409–419.
2. Dorado-Roncancio, E. F., Vázquez-Nares, J. J., Hernández-Garibay, C. A., & García González, I. J. (2020). *Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México*. Ginecol Obstet Mex. 2020, 88(5), 312–320.
3. Consejo Nacional para el Desarrollo y la Inclusión de las Personas con Discapacidad. (2016, 4 octubre). *Cáncer de mama y mujeres con discapacidad*. Gobierno de México. Recuperado 9 de abril de 2021, de [https://www.gob.mx/conadis/articulos/cancer-de-mama-y-mujeres-con-discapacidad#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20es%20el%20c%C3%A1ncer%20de,como%20%C3%B3rganos%20distantes%20\(met%C3%A1stasis\)](https://www.gob.mx/conadis/articulos/cancer-de-mama-y-mujeres-con-discapacidad#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20es%20el%20c%C3%A1ncer%20de,como%20%C3%B3rganos%20distantes%20(met%C3%A1stasis)).
4. Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K. I., Hanna, W. M., Kahn, H. K., Sawka, C. A., Lickley, L. A., Rawlinson, E., Sun, P., & Narod, S. A. (2007). *Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence*. Clinical Cancer Research, 13(15), 4429–4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-3045>
5. Carey, L. A., Dees, E. C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D. T., Collichio, F., Ollila, D. W., Sartor, C. I., Graham, M. L., & Perou, C. M. (2007). *The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes*. Clinical Cancer Research, 13(8), 2329–2334. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1109>
6. Mandujano-Guizado, G., de la Cruz-Vargas, J. A., Woolcott-Crispín, W., Montoya-Suárez, J. L., & Ramos Muñoz, W. C. (2019). *Características clínicas e histopatológicas asociadas a pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo en un Hospital de Referencia peruano, 2012- 2018*. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 19(3), 53–59. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v19i3.2161>
7. Escobedo-González, R., Mendoza, P., Nicolás-Vázquez, M. I., Martínez, J., Hernández-Rodríguez, M., & Miranda Ruvalcaba, R. (2021). *A Timeline of Perezone, the First Isolated Secondary Metabolite in the New World, Covering the Period from 1852 to 2020* (Libro electrónico ed.). Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-80560-9>
8. Sánchez-Torres, L. E., Torres-Martínez, J. A., Godínez-Victoria, M., Omar, J. M., & Velasco-Bejarano, B. (2010). *Perezone and its isomer isoperezone induce caspase-*

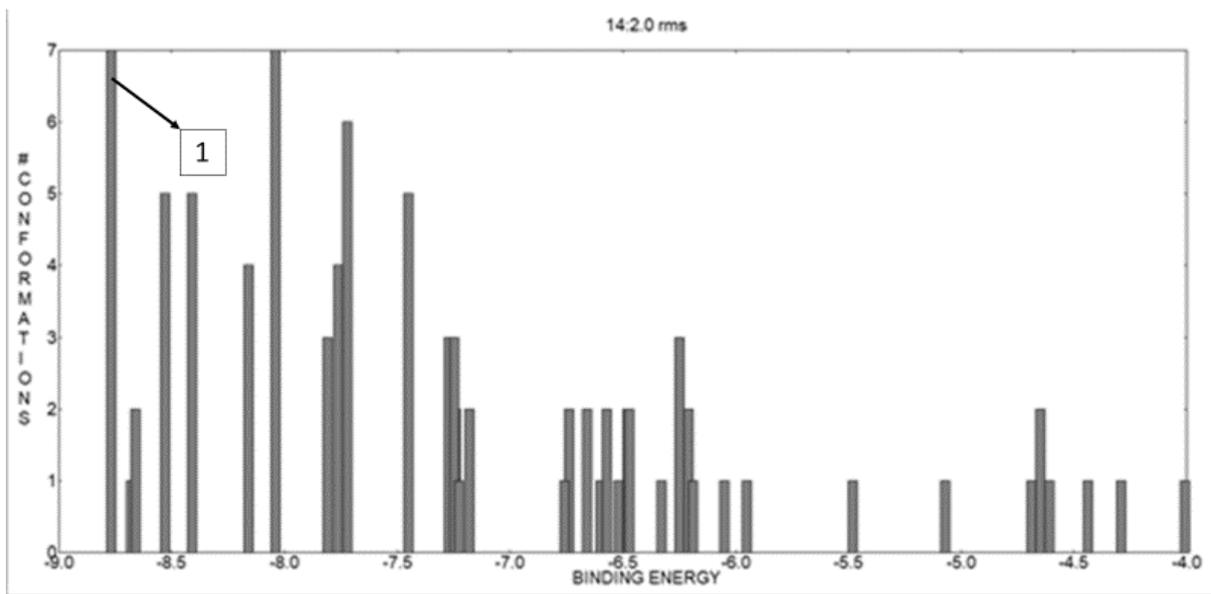
- dependent and caspase-independent cell death*. *Phytomedicine*, 614-620.  
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.011>
9. Concepción Lozada, M., Soria-Arteche, O., Teresa Ramírez Apan, M., Nieto-Camacho, A., Enríquez, R. G., Izquierdo, T., & Jiménez-Corona, A. (2012). *Synthesis, cytotoxic and antioxidant evaluations of amino derivatives from perezona*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(17), 5077–5084.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.027>
  10. Deshmukh, D., & Qiu, Y. (Eds.). (2015). *Role of PARP-1 in prostate cancer*. *Am J Clin Exp Urol*, 3(1), 1–12.
  11. Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación. *Revista Digital Universitaria*. (2018, 28 junio). *Enzimas: ¿qué son y cómo funcionan?* Universidad Nacional Autónoma de México.
  12. Melo, V., & Tapia, C. O. (2019). *Bioquímica de los Procesos Metabólicos* (3A. Edición) (3.a ed.). Editorial Reverté.
  13. Dominiczak, B. (2019). *Bioquímica médica* (5.a ed.). Elsevier España, S.L.U.
  14. Santos, J. (2009). *Proteínas Estructuras fascinantes*. (1.a ed.). Instituto Nacional de la Educación.
  15. Gómez Salas, G., & Fornaguera Trias, J. (2004). *Bioquímica: La ciencia de la vida* (1.a ed.). Universidad Estatal a la Distancia.
  16. Ossovskaya, V., Koo, I. C., Kaldjian, E. P., Alvares, C., & Sherman, B. M. (2010). *Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types*. *Genes & Cancer*, 1(8), 812–821.  
<https://doi.org/10.1177/1947601910383418>
  17. Kim, M. Y. (2005). *Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP-1: 'PAR-laying' NAD+ into a nuclear signal*. *Genes & Development*, 19(17), 1951–1967.  
<https://doi.org/10.1101/gad.1331805>
  18. Bürkle, A. (2001). *Poly(ADP-ribosyl)ation, a DNA damage-driven protein modification and regulator of genomic instability*. *Cancer Letters*, 163(1), 1–5.  
[https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(00\)00694-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(00)00694-7)
  19. Schreiber, V., Dantzer, F., Ame, J. C., & de Murcia, G. (2006). *Poly(ADP-ribose): novel functions for an old molecule*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(7), 517–528.  
<https://doi.org/10.1038/nrm1963>
  20. Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D., Parker, K. M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N. J., & Helleday, T. (2005). Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 434(7035), 913–917. <https://doi.org/10.1038/nature03443>
  21. Sessa, C. (2011). Update on PARP1 inhibitors in ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 22, viii72-viii76. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr528>
  22. Appleman, L. J., Beumer, J. H., Jiang, Y., Lin, Y., Ding, F., Puhalla, S., Swartz, L., Owonikoko, T. K., Donald Harvey, R., Stoller, R., Petro, D. P., Tawbi, H. A., Argiris, A.,

- Strychor, S., Pouquet, M., Kiesel, B., Chen, A. P., Gandara, D., Belani, C. P., . . . Ramalingam, S. S. (2019). *Phase 1 study of veliparib (ABT-888), a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, with carboplatin and paclitaxel in advanced solid malignancies*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 84(6), 1289–1301. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03960-w>
23. Luque S., Glomaryeth, Walbaum G., Benjamin, Camus A., Mauricio, Domínguez C., Francisco, Merino L., Tomas, Acevedo C., Francisco, & Sánchez R., César. (2021). *Cáncer de mama triple negativo: terapias sistémicas actuales y experiencia local*. *Revista de cirugía*, 73(2), 188-196. <https://dx.doi.org/10.35687/s2452-45492021002942>
24. Hernández-Rodríguez M., Mendoza-Sánchez P. I., Macias-Pérez M. E., Rosales-Cruz E., Mera-Jiménez E., Aceves-Hernández J. M., Nicolás-Vázquez M. I. and Miranda-Ruvalcaba R. *In vitro and computational studies of natural products related to perezone as anti-neoplastic agents* *Biochimie*, 171-172, 158-169. 2020.
25. Song, C. M., Lim, S. J., & Tong, J. C. (2009). Recent advances in computer-aided drug design. *Briefings in Bioinformatics*, 10(5), 579–591. <https://doi.org/10.1093/bib/bbp023>
26. Prada-Gracia, D., Huerta-Yépez, S., & Moreno-Vargas, L. M. (2016). *Application of computational methods for anticancer drug discovery, design, and optimization*. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition)*, 73(6), 411–423. <https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.11.040>
27. Hernández-Rodríguez, M., C. Rosales-Hernández, M., E. Mendieta-Wejebe, J., Martínez-Archundia, M., & Correa Basurto, J. (2016). *Current Tools and Methods in Molecular Dynamics (MD) Simulations for Drug Design*. *Current Medicinal Chemistry*, 23(34), 3909–3924. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160530144742>
28. Cortés, F., & Cuevas, G. (2003). *Introducción a la química computacional* (1.a ed.). Fondo de Cultura Económica.
29. Nicolás, M. Marin, E. Castro, F. Miranda, R. (2006). *Algunos aspectos básicos de la Química Computacional*. Comité Editorial FES-C.
30. Medhi, H. (2022). *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. Dorling kindersley (RS).
31. Bolívar, G. (2019, 9 junio). *Orbitales atómicos: en qué consisten y tipos*. Lifeder. <https://www.lifeder.com/orbitales-atomicos/>
32. Ballón Paucara, W.G., & Grados Torrez, R. E. (2019). *Acoplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos*. *Revista CON-CIENCIA*, 7(2), 55-72. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2310-02652019000200006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652019000200006&lng=es&tlng=es).
33. A. (s. f.). *Propiedades periódicas de los elementos*. UGR. <https://www.ugr.es/~jruijs/Ficheros/EnlaceQ/Tema4.pdf>

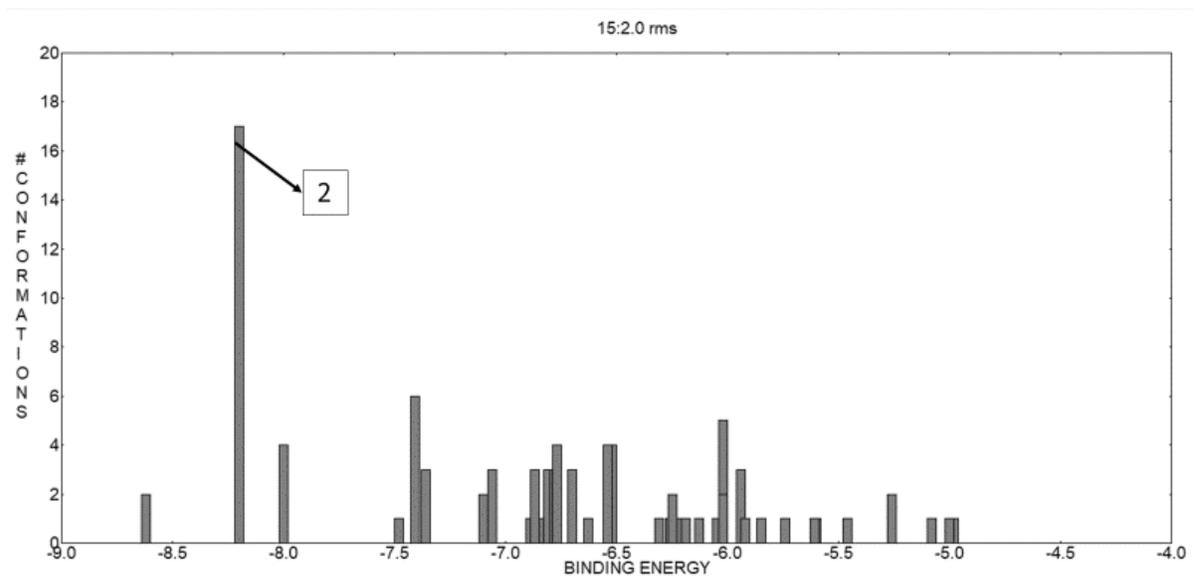
34. Parr, R. G. (1994). *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press.
35. Karp, G. (2018). *Biología celular y molecular* (8.a ed.). McGraw-Hill Education.
36. Casabo, & Gisper, J. (2004). *Estructura Atomica Y Enlace Quimico*. Reverté.
37. Becke, A. D. (1988). *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*. *Physical Review A*, 38(6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/physreva.38.3098>
38. Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. *Physical Review B*, 37(2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785>
39. Gaussian 16, Revision A.03. Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, 2016.
40. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. (2009) *AutoDock4 and AutoDock-Tools4: Automated docking with selective receptor flexibility*. *J Comput Chem* 30: 2785-2791.
41. Durán L.A., Hernández M.C., Hernández M., Mendieta J.E., Trujillo J., Correa J. (2012) *Mapping myeloperoxidase to identify its promiscuity properties using docking and molecular dynamics simulations*. *Curr Pharm Des* 19: 2204-2215.
42. Desiraju, G. R., & Steiner, T. (2001). *The Weak Hydrogen Bond*. Oxford University Press.
43. Rubio, M., Guillermo Ramírez, G., Jiménez, F. G., Salcedo, R., & Belmont, M. (1997). *About peroxide derivatives, a theoretical approach*. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 397(1–3), 239–248. [https://doi.org/10.1016/s0166-1280\(96\)04883-x](https://doi.org/10.1016/s0166-1280(96)04883-x)
44. Cunha, S., Santos, L. F. P., Rocha, Z. N., Rivelino, R., Ferrari, J., Vencato, I., & Lariucci, C. (2010). *Structural and reactivity analyses of 2-benzylamino-1,4-naphthoquinone by X-ray characterization, electrochemical measurements, and dft single-molecule calculations*. *Química Nova*, 33(10), 2108–2112. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422010001000020>
45. Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). *Electrophilicity Index*. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>

# VIII. Anexos

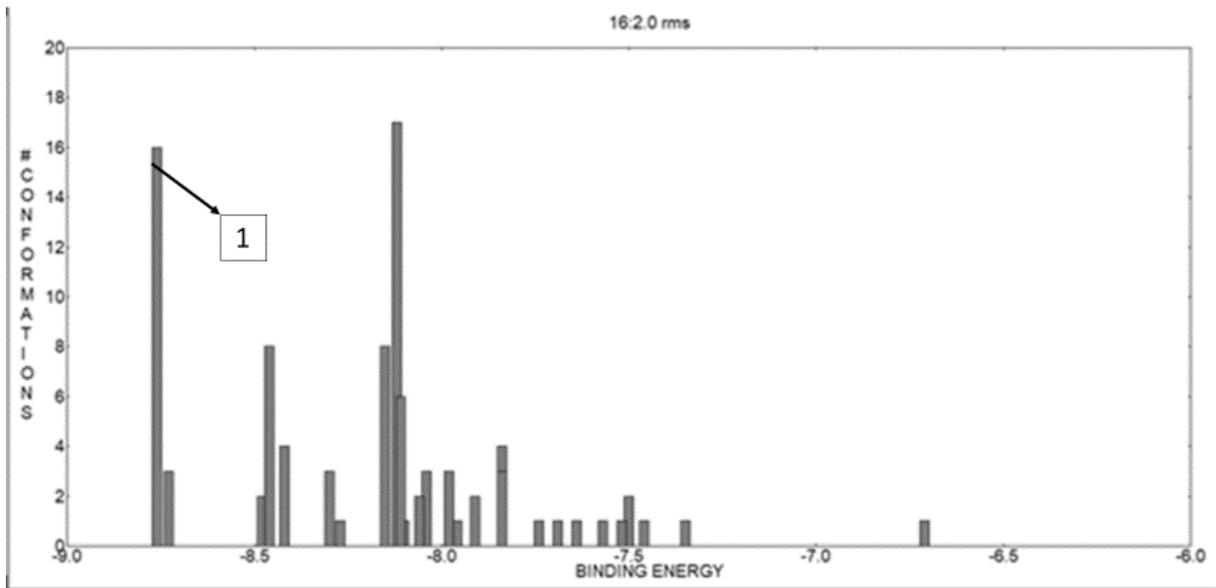
Gráfica 2: Energía de unión vs frecuencia del conformero 1e.



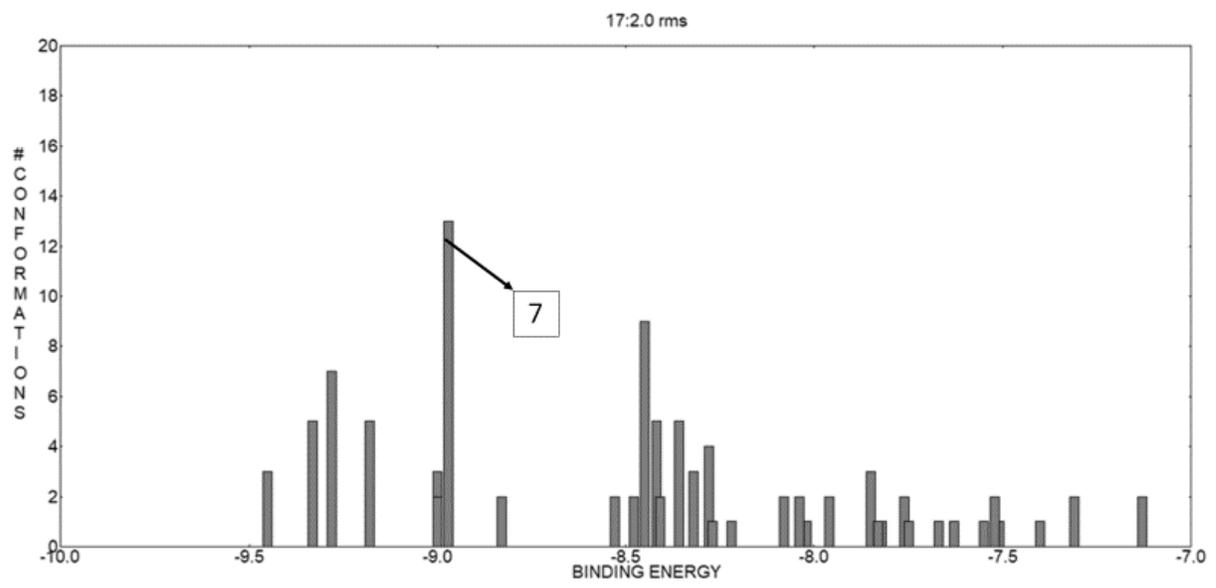
Gráfica 3: Energía de unión vs frecuencia del conformero 2a



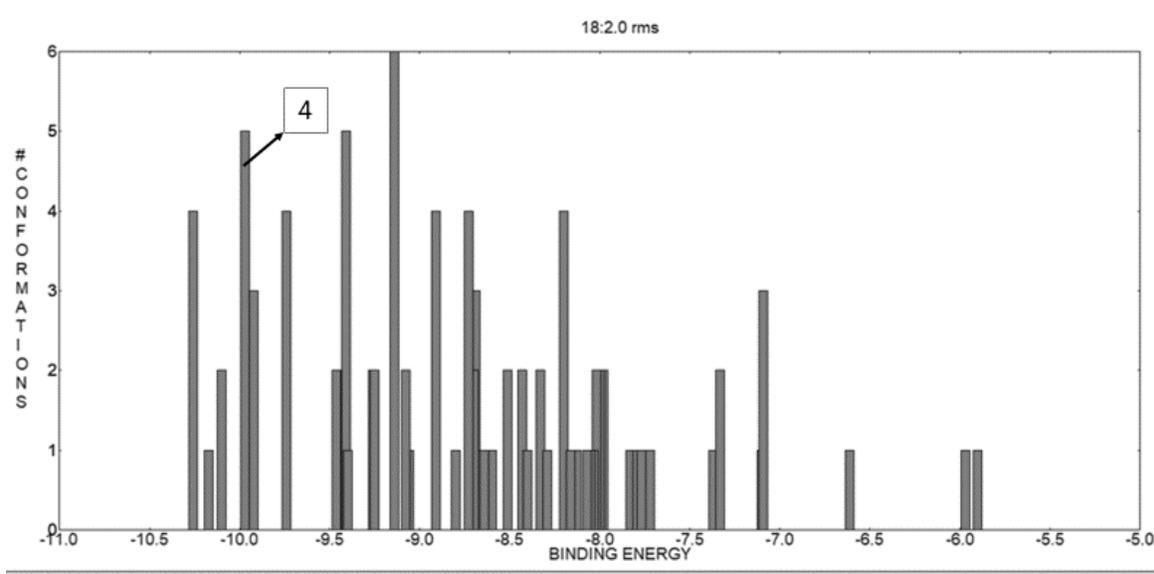
Gráfica 4: Energía de unión vs frecuencia del conformero 3b.



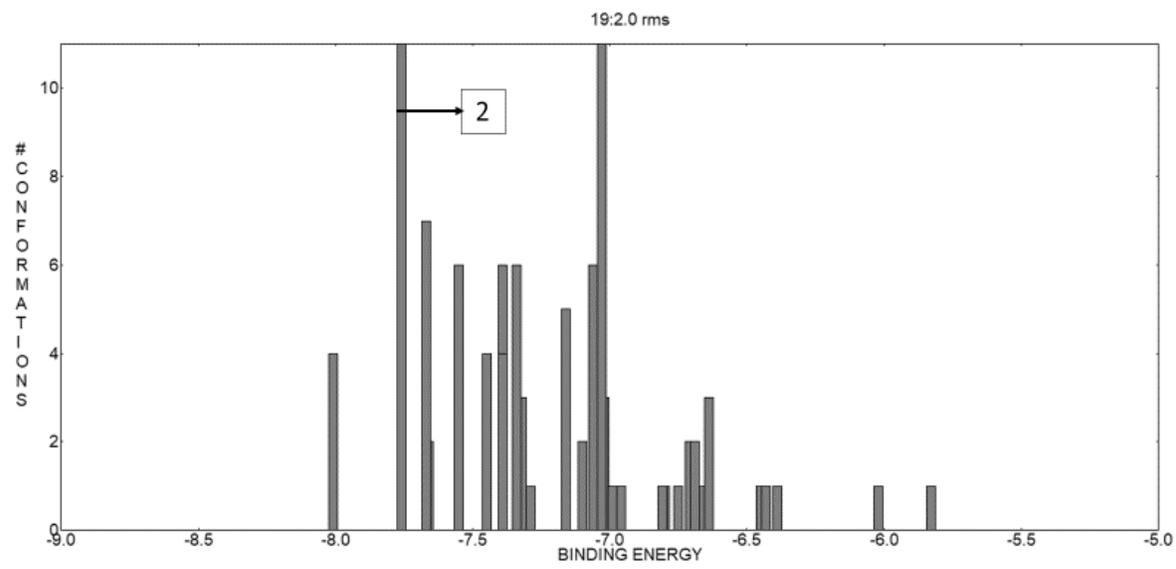
Gráfica 5: Energía de unión vs frecuencia del conformero 4b.



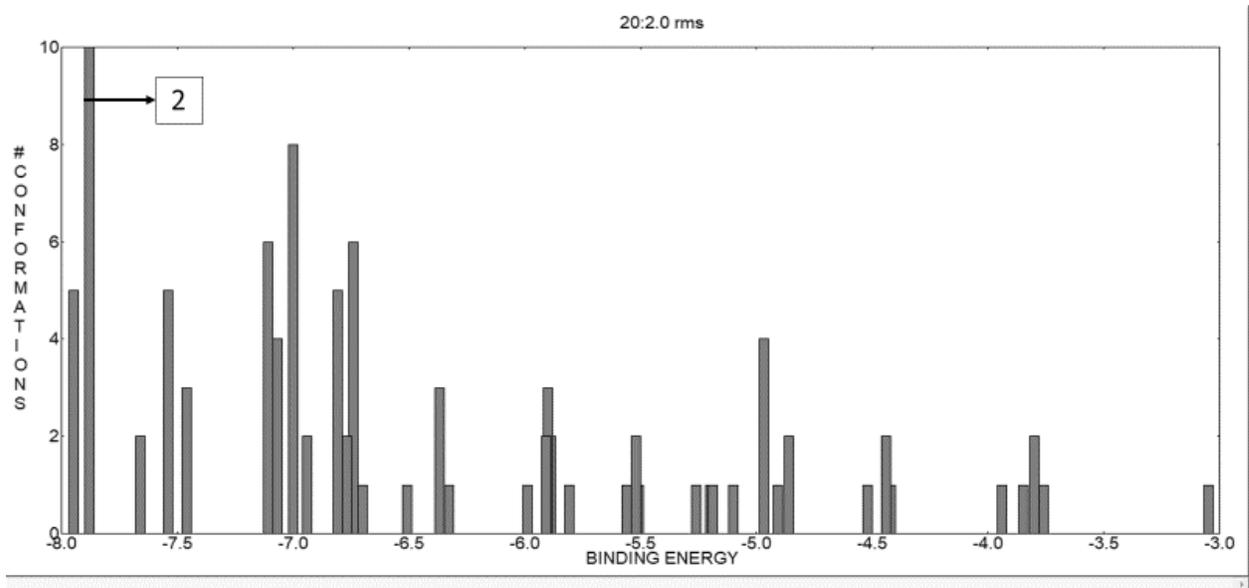
Gráfica 6: Energía de unión vs frecuencia del confórmero 5d.



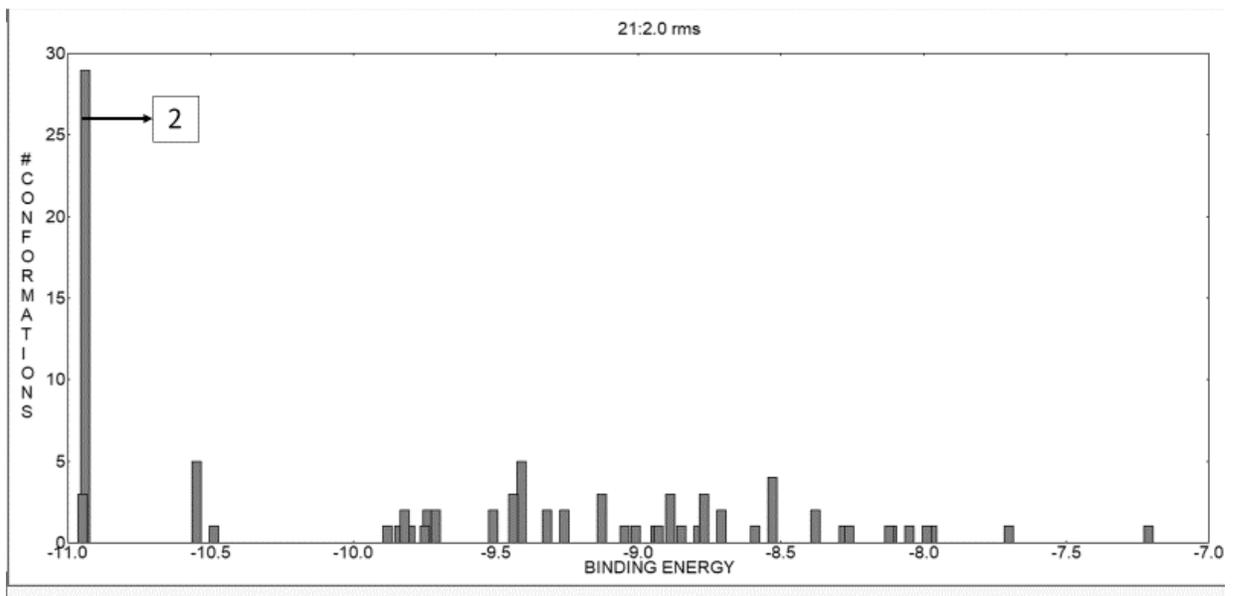
Gráfica 7: Energía de unión vs frecuencia del confórmero 6e.



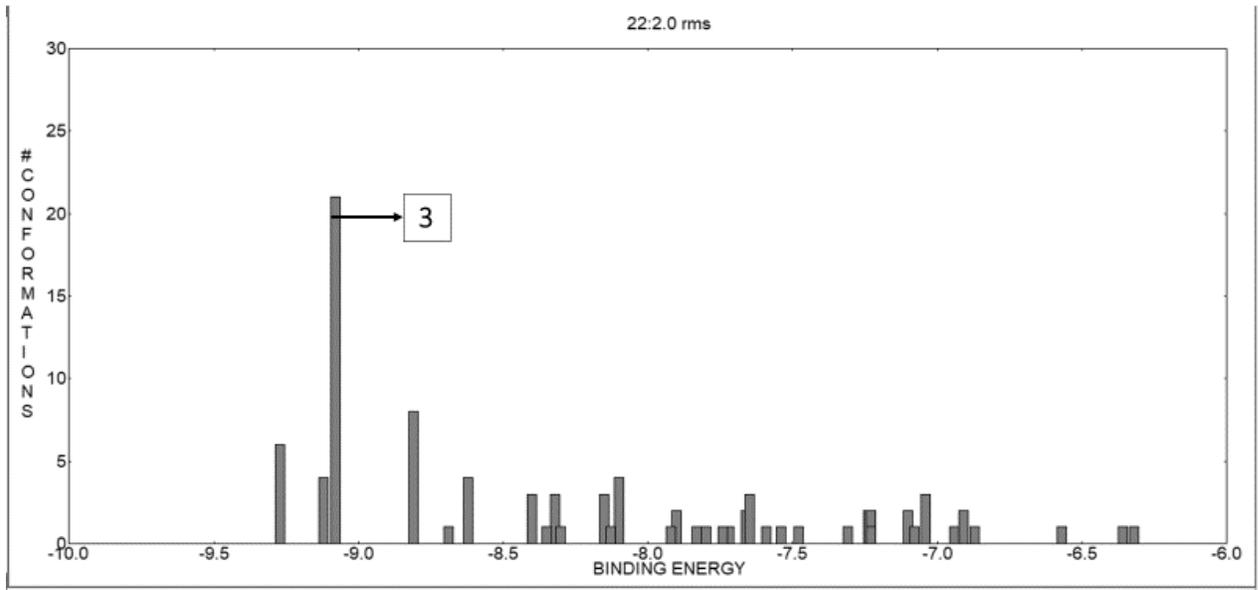
Gráfica 8: Energía de unión vs frecuencia del conformero 7d.



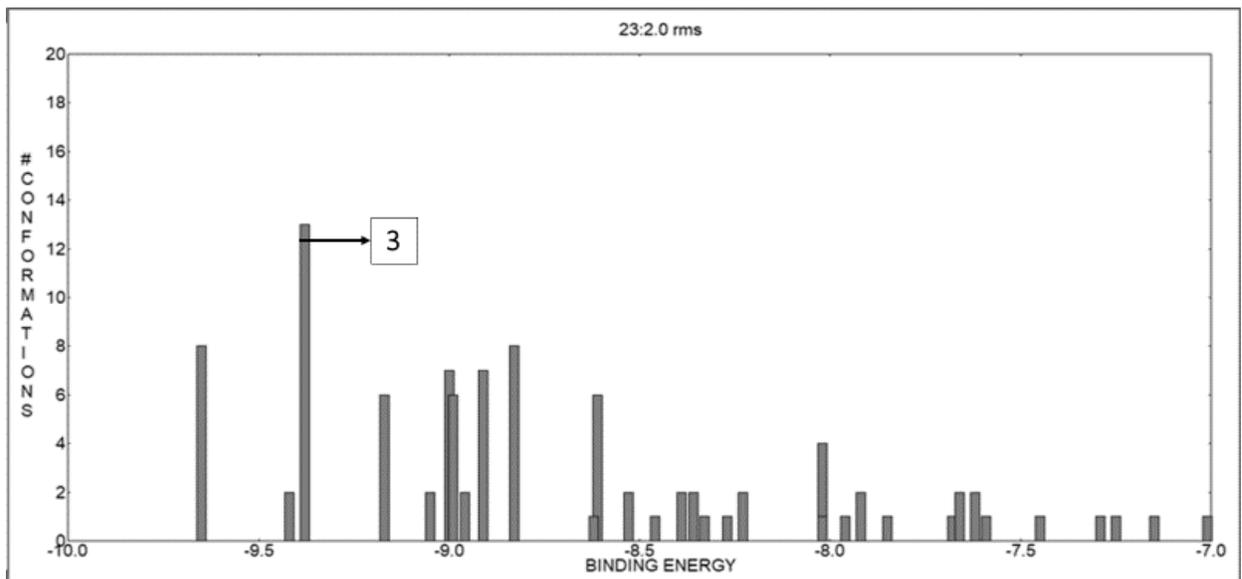
Gráfica 9: Energía de unión vs frecuencia del conformero 8a.



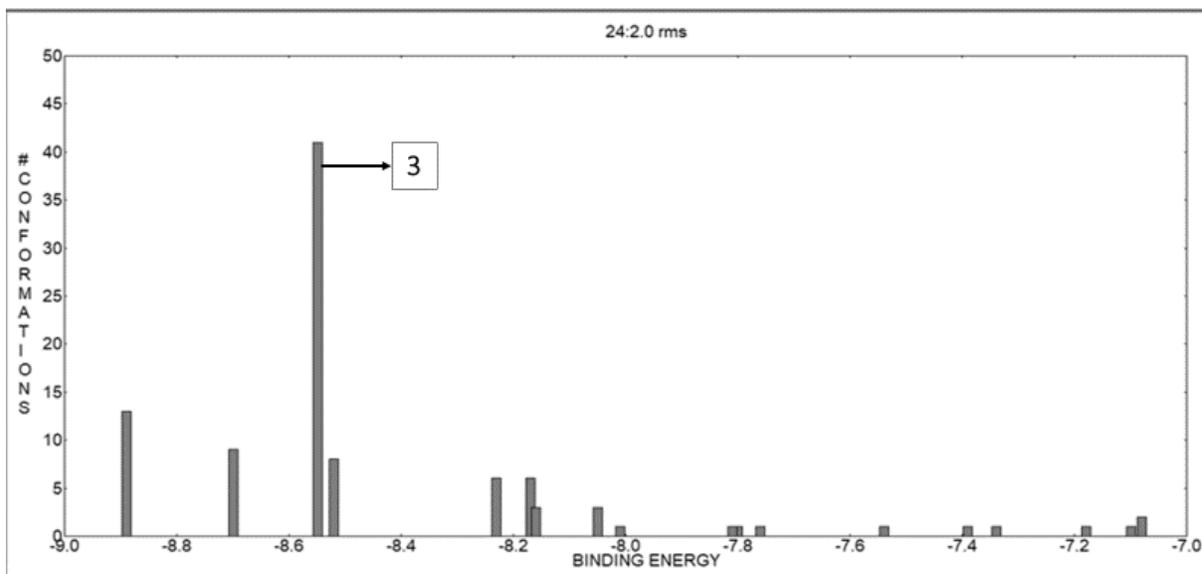
Gráfica 10: Energía de unión vs frecuencia del conformero 9a.



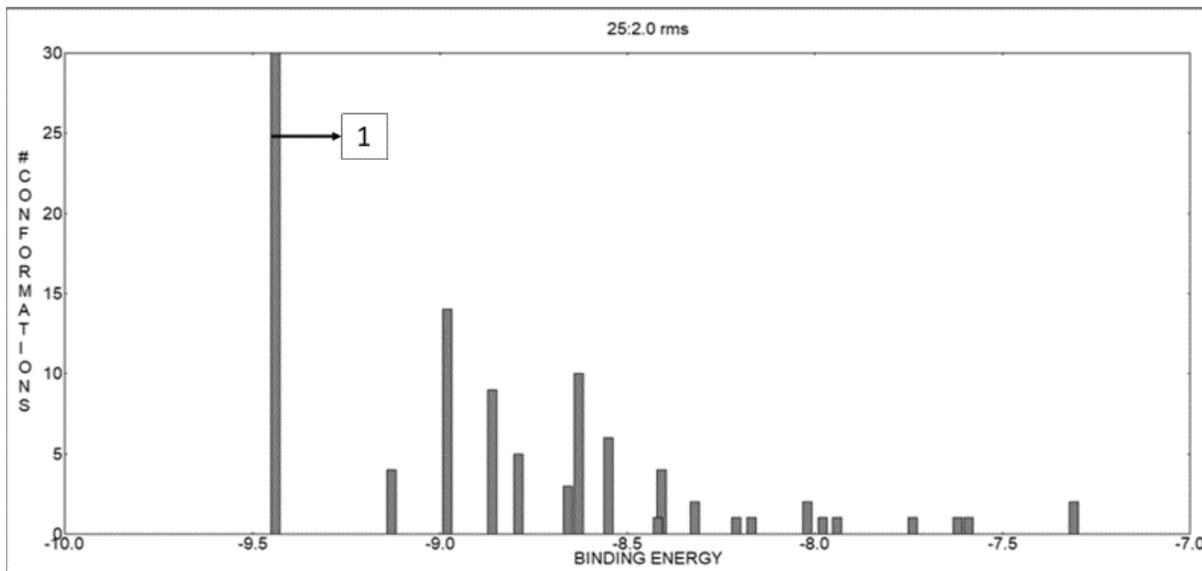
Gráfica 11: Energía de unión vs frecuencia del conformero 10c.



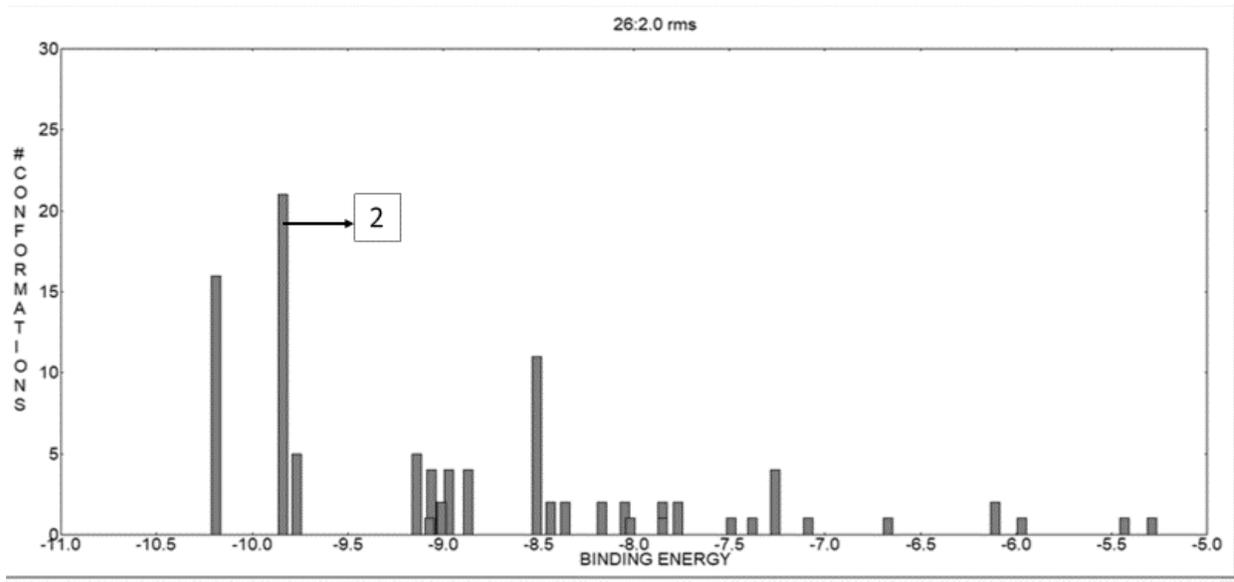
Gráfica 12: Energía de unión vs frecuencia del conformero 11b.



Gráfica 13: Energía de unión vs frecuencia del conformero 12c.



Gráfica 14: Energía de unión vs frecuencia del confórmero 13a.



Sociedad Química de México, A. C.

otorga el presente

**RECONOCIMIENTO**

al

**SEGUNDO LUGAR**

**CONCURSO NACIONAL DE CARTELES ESTUDIANTILES (CNCE)**

**Gabriela Enriqueta Mendoza Luna**

con el trabajo

***Análisis de la conformación de un grupo de derivados amino-perezona***

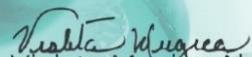
en la categoría La Química al Servicio de la Salud (QS)

en el

**Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021,  
"Al ritmo de nuevos tiempos"**

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

  
Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo  
Presidente Nacional Electo  
Presidente de Congresos  
Sociedad Química de México, A.C.

  
Dra. Violeta Mugica Alvarez  
Cordinadora del CISQM2021  
Secretaria, Comité Ejecutivo Nacional  
Sociedad Química de México, A.C.



SOCIEDAD QUÍMICA  
DE MÉXICO, A.C.  
"La química nos une"

Sociedad Química de México, A. C.

otorga la presente

# CONSTANCIA

a

**Gabriela Enriqueta Mendoza Luna, María Inés Nicolás Vázquez,**

**Maricarmen Hernández Rodríguez, Joel Omar Martínez**

por su participación presentando el Trabajo Estudiantil en Modalidad Cartel titulado

**Análisis de la conformación de un grupo de derivados amino-perezona.**

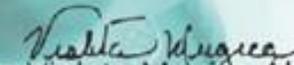
en el Marco de las actividades del

**Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021,**

*"Al ritmo de nuevos tiempos"*

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

  
Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo  
Presidente Nacional Electo  
Presidente de Congresos  
Sociedad Química de México, A.C.

  
Dra. Violeta Mugaíza Álvarez  
Secretaria, Comité Ejecutivo Nacional  
Coordinadora del CISQM2021  
Sociedad Química de México, A.C.



SOCIEDAD QUÍMICA  
DE MÉXICO, A.C.  
*"La química nos une"*