



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**DISEÑO DE ANTIOXIDANTES MULTIFUNCIONALES
DERIVADOS DE SESAMOL.**

INFORME DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Lic. Q Laura María Castro González

Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy

Facultad de Química, UNAM

Ciudad Universitaria. CDMX. Junio 2020



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

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**DISEÑO DE ANTIOXIDANTES MULTIFUNCIONALES DERIVADOS
DE SESAMOL.**

**INFORME DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Lic. Q. Laura María Castro González



Ciudad de México, Junio 2020

El presente trabajo fue realizado en el grupo de investigación del Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy, perteneciente al departamento de Física y Química Teórica, Edificio B de la Facultad de Química, UNAM. Se trabajó en la investigación durante el período de agosto de 2018 y hasta abril de 2020.

Resultado de la realización de este proyecto, se publicó un artículo, el cual se anexa al final de este trabajo:

Castro-González, L.M., J.R. Alvarez-Idaboy, and A. Galano, *Computationally Designed Sesamol Derivatives Proposed as Potent Antioxidants*. ACS Omega, 2020. 5(16): p. 9566-9575.

Adicionalmente, los avances y resultados se presentaron en los siguientes congresos:

❖ “Diseño de antioxidantes multifuncionales derivados de sesamol”. Laura María Castro González, Annia Galano, Juan Raúl Álvarez Idaboy. XVIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica celebrada del 24-26 de octubre de 2019. Toluca de Lerdo, Edo. Mex., México. (Modalidad de cartel).

❖ “Design of multifunctional antioxidants derived from sesamol”. Laura M. Castro González, J. Raúl Álvarez Idaboy, Annia Galano. 11th Meeting on Molecular Simulations: From simple fluids to chemical reactions. Celebrado del 14-16 de noviembre de 2019. CDMX, México. (Modalidad de cartel).

Como resultado de la participación en el 11th Meeting on Molecular Simulations, el trabajo ganó uno de los tres premios otorgados por la revista Journal of Chemical Theory and Computation a los mejores trabajos expuestos en la sesión.

AGRADECIMIENTOS

- ❖ A los miembros del jurado, por sus valiosas observaciones, las cuales contribuyeron al enriquecimiento del presente trabajo.
- ❖ Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca nacional otorgada para la realización de esta investigación (CVU/Becario 927175) sin la cual no hubiese sido posible su desarrollo.
- ❖ A mi tutor, el Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy, quien me recibió con entusiasmo ofreciéndome sus meritorios conocimientos de Química Computacional y de la vida de forma general, así como su valiosa amistad.
- ❖ A la UNAM, especialmente a la Facultad de Química por ser mi institución de adscripción, la cual me ofreció la preparación necesaria para concluir esta etapa profesional.
- ❖ A la Dra. Annia Galano por su apoyo y a su maravilloso grupo de investigación: Miguel Reina, Gabriel Guzmán, Romina Castañeda y Adriana Pérez, quienes me enseñaron también muchísimo y con quienes fue un gusto colaborar.
- ❖ No por último menos importante quisiera agradecer a mis padres, mi familia y mi esposo, quienes me motivaron en todo momento y desde la distancia me dieron fuerzas y ánimos para seguir en esta aventura de estudiar tan lejos de casa. Sin dudas se lo dedico a ellos.

RESUMEN

El estrés oxidante juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como es el caso de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, entre otras. Los antioxidantes son útiles para proteger a los tejidos y las células contra el daño oxidante. El sesamol es uno de los componentes minoritarios del aceite de sésamo. Está identificado como uno de los principales responsables de la alta resistencia a la oxidación de dicho aceite. De ahí que haya sido ampliamente estudiado para el tratamiento de múltiples afecciones, siendo las más recurrentes, aquellas relacionadas a sus propiedades antioxidantes. La química computacional ha demostrado ser una herramienta muy útil en el estudio de la actividad antioxidante de moléculas. Es por ello, que en esta investigación se utilizan múltiples herramientas computacionales con la finalidad de encontrar derivados de sesamol con potencial actividad antioxidante.

En el presente trabajo se diseñaron derivados de sesamol mediante la adición de cuatro grupos funcionales (-OH, -NH₂, -COOH, -SH) en tres posiciones diferentes de la molécula, explorando todas las combinaciones posibles, incluyendo mono, di y tri-sustituciones. La evaluación de los derivados se realizó en primer lugar, mediante el cálculo *in silico* de propiedades relacionadas con la permeabilidad de membrana, toxicidad y accesibilidad sintética para todos los derivados obtenidos y para un conjunto de referencia conformado por 35 neuroprotectores de uso clínico. Con el objetivo de reducir el número de derivados de interés a un subconjunto más pequeño y escoger los derivados que presenten mejores propiedades tipo fármaco, se utilizó un criterio de puntaje de selección y otro de eliminación. La Teoría de los funcionales de la densidad se utilizó para estimar las propiedades ácido-base, los índices de reactividad y las energías de disociación de enlace de los candidatos seleccionados. Un consenso de todas las propiedades antes mencionadas, permitió seleccionar los derivados con mayor probabilidad de desactivar radicales libres.

El diseño de fármacos asistido por computadora dirigido a dianas biológicas se encuentra mucho más estudiado y extendido, mientras que la búsqueda de compuestos antioxidantes no se puede tratar de la misma manera por relacionarse con una condición sistémica. La metodología general seguida durante todo este estudio, se corresponde con la antes desarrollada por el grupo de investigación de la Dra. Annia Galano. En el artículo

donde se presenta [1], se describe el procedimiento para la molécula de melatonina. De acuerdo con ello y con la idea de validar este procedimiento para otra molécula, se desarrolló el mismo para el sesamol. Los procesos de obtención de nuevos compuestos sugeridos como fármacos, ya sean derivados o compuestos diseñados de cero, son procedimientos costosos y tardados para la industria farmacéutica. La relevancia de este trabajo consiste en la facilidad, rapidez y el bajo costo con que se diseñaron y evaluaron derivados de sesamol. Los resultados indican que estas nuevas moléculas son potentes antioxidantes, incluso mejores que el sesamol y otros antioxidantes conocidos.

Índice General

CAPÍTULO 1. Antecedentes.....	1
CAPÍTULO 2. Objetivos.....	4
2.1 General.....	4
2.2 Específicos.....	4
CAPÍTULO 3. Metodología.....	5
3.1 Construcción de los derivados de sesamol.....	5
3.2 Cálculo de parámetros fisicoquímicos, toxicidad y accesibilidad sintética.....	5
3.2.1 Parámetros fisicoquímicos.....	6
3.2.2 Toxicidad.....	7
3.2.3 Accesibilidad Sintética.....	7
3.3 Funciones de selección y eliminación.....	8
3.4 Cálculos electrónicos.....	9
3.4.1 Cálculos de pKas.....	10
3.4.2 Índices de reactividad.....	11
3.4.3 Energía de Disociación de Enlace.....	11
CAPÍTULO 4. Discusión de resultados.....	12
4.1 Puntaje de selección y eliminación.....	12
4.2 Cálculos electrónicos.....	17
CAPÍTULO 5. Conclusiones.....	21
Perspectivas.....	22
Referencias.....	23

Abreviaturas

ADME Adsorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

ADME2 Puntaje de eliminación que incluye dos propiedades.

ADME8 Puntaje de eliminación que incluye a ADME2 y a las restantes 6 propiedades relacionadas con permeabilidad de membrana.

ADMET Puntaje de eliminación que incluye a ADME8 y a la toxicidad.

ADMETSA Puntaje de eliminación que incluye a ADMET y a la accesibilidad sintética.

BDE Energía de Disociación de Enlace.

DFT Teoría de los Funcionales de la Densidad

EA Afinidad Electrónica.

EPT Teoría Propagadora del Electrón.

f-HAT Mecanismo de Transferencia de un átomo formal de hidrógeno.

FPA Método de Parámetros Ajustados.

HB_A Átomos aceptores de enlaces de hidrógeno.

HB_D Átomos donadores de enlaces de hidrógeno.

IE Energía de Ionización.

LD₅₀ Dosis Letal 50.

LogP Coeficiente de partición octanol/agua.

M Mutagenicidad.

M_f Fracción Molar.

M_R Refractividad molar.

M_w Peso molecular.

NIMAG Número de frecuencias imaginarias.

OS Estrés Oxidante.

P3 Teoría de cuasipartícula de tercer orden parcial.

PS Fortaleza polar.

PSA Área superficial polar.

QSAR Relaciones cuantitativas de Estructura-Actividad.

R_B Número de enlaces rotables.

ROS Especies Reactivas de Oxígeno.

SA Accesibilidad Sintética.

S^E Puntaje de eliminación o exclusión.

SET Mecanismo de Transferencia de un electrón.

SMD Modelo de solvatación basado en la densidad.

S^S Puntaje de selección.

ω⁻ Poder electrodonador.

X_{At} Número de átomos diferentes al hidrógeno.

ZPE Energía de punto cero.

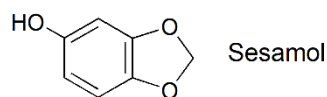
CAPÍTULO 1. Antecedentes

La mayor fuente de energía molecular en nuestro cuerpo proviene de la fosforilación oxidante que ocurre en la mitocondria celular. Como productos colaterales de este proceso se obtienen radicales libres: especies altamente reactivas, las cuales frecuentemente están involucradas en la iniciación y propagación de reacciones en cadena altamente dañinas para las células [2-4]. Las ROS tales como el anión radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radicales alquílicos (RO^{\cdot}), radicales peroxilo (ROO^{\cdot}), entre otros, son algunas de estas especies. En concentraciones pequeñas o moderadas, estos radicales son esenciales para el desarrollo de diversas funciones en el organismo. Sin embargo, se vuelven peligrosos en grandes concentraciones, cuando la capacidad de respuesta antioxidante de nuestro organismo no puede desactivarlos. El OS se refiere precisamente al desbalance entre la homeostasis pro-oxidante/antioxidante que da lugar a la generación de ROS tóxicas [5, 6]. En los últimos años se ha observado un especial interés en el OS ya que juega un papel importante en la aparición de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica [7, 8], complicaciones diabéticas [9, 10], enfermedades vasculares [11], cáncer [12], entre otras.

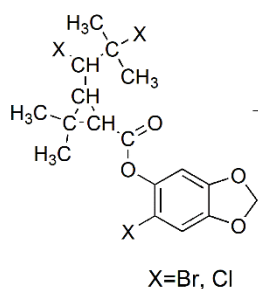
Los compuestos antioxidantes se utilizan en la industria alimenticia como aditivos ya que permiten prevenir la rancidez de los productos [13-17]. A su vez, los compuestos con esta naturaleza tienen un alto interés biológico. Son considerados protectores ante el envejecimiento [18-23], se utilizan en casos de envenenamiento por agentes tóxicos [24-28] así como para los ya mencionados efectos del OS. Los antioxidantes pueden ser clasificados como primarios (Tipo I o terminadores de reacciones en cadena), secundarios (Tipo II o preventivos) y terciarios (Tipo III o reparadores) [29, 30]. Los primarios se refieren a aquellas moléculas que reaccionan de forma directa con los radicales libres, convirtiendo a estos últimos en especies menos reactivas o terminando la reacción en cadena. Los antioxidantes secundarios retardan o desactivan la oxidación por vía indirecta, por ejemplo, actuando como ligandos desactivadores de radicales $\cdot OH$ mediante la quelación de metales como el Fe (II) y Cu (I) [31, 32], desactivación de oxígenos singletes, absorción de radiación ultravioleta, entre otras. Los antioxidantes terciarios restauran el daño oxidativo devolviendo a las biomoléculas a su estructura original. Los antioxidantes multifuncionales serán aquellas moléculas que ofrezcan protección por más de uno de estos mecanismos.

El sésamo (*Sesamum indicum*) es una de las semillas oleosas más antiguas conocidas por el hombre. Es muy valiosa considerando no solo su valor nutricional sino también sus propiedades medicinales [33, 34]. El aceite de sésamo presenta varios componentes minoritarios dentro de los cuales se encuentra la sesamina, seamolina y el sesamol. Este último, es uno de los componentes asociados a la alta resistencia del aceite de sésamo frente a la rancidez en comparación con otros aceites vegetales [35-38]. De acuerdo con lo anterior, la aplicación más estudiada del sesamol está relacionada con su actividad antioxidante [39-43]. Se ha demostrado su capacidad efectiva para inhibir la degradación de desoxirribosa inducida por radicales hidroxilo (OH^{\bullet}) [44] así como la peroxidación lipídica [44-46], lo cual contribuye a proteger al plasma, lipoproteínas de baja densidad y a los eritrocitos de membrana ante la oxidación [47, 48]. El sesamol promueve la liberación de óxido nítrico (importante factor de relajación vascular) en células endoteliales [49, 50]. Se conoce su efecto depurador de radicales (OH^{\bullet}), ($\text{O}_2^{\bullet-}$), óxido nítrico, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y otros oxidantes [51-54], en algunos casos con mayor o igual eficiencia que la vitamina C [55] y la vitamina E [56]. Basado en esta actividad como neutralizador de radicales, se ha sugerido su uso en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington, desórdenes autoinmunes, daño cerebral y autismo [57-61]. Además de esta particular propiedad, el sesamol es un agente anti-edad debido a que previene el daño causado por radiación UV [62, 63], tiene efecto antimutagénico [64], es un activador plasmogénico en la prevención de la aterosclerosis [65] y se ha estudiado como tratamiento para otras enfermedades [49, 66-69].

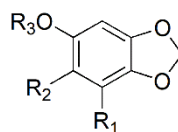
Las interesantes propiedades del sesamol han motivado varias investigaciones dirigidas a la obtención y posible aplicación de sus derivados. Algunas de estas han sido experimentales [70-72] y otras computacionales [73, 74]. El esquema 1 presenta algunos derivados diseñados y sus aplicaciones. En el presente trabajo, se extiende la búsqueda de derivados de sesamol con la idea de encontrar compuestos con excelente actividad antioxidante. Los derivados se diseñaron de forma racional empleando herramientas de la Química Computacional. El diseño consistió en la adición de diferentes grupos funcionales en tres posiciones diferentes de la molécula. Se evaluaron propiedades ADME, toxicidad, SA, propiedades ácido-base, índices de reactividad y BDE. Un consenso de las propiedades antes mencionadas, permitió seleccionar a los candidatos más promisorios. Estas nuevas moléculas se espera tengan una actividad antioxidante más potente que la del propio sesamol.



Derivados experimentalmente obtenidos

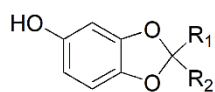


Derivados de ésteres halogenados para uso como insecticida.



R₁= H, OCH₃
 R₂= H, OCH₃
 R₃=CH₃, C₂H₅,
 C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, n-
 C₃H₇, n-C₄H₉, n-C₅H₁₁, n-
 C₆H₁₃

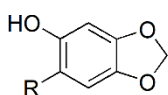
Éteres de metilendioxiifenilo (MDP) como sinergistas de piretrina (insecticida botánico).



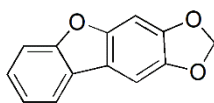
Benzodioxoles con mayor comportamiento antioxidante que el sesamol.

R₁= CH₃, C₆H₅ (CH₂)₄, (CH₂)₅
 R₂= C₂H₅, C₄H₉, C₇H₁₅, C₉H₁₉,
 C₁₁H₂₃, C₆H₅, (CH₂)₄, (CH₂)₅

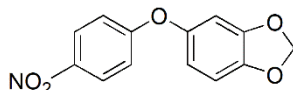
Derivados experimentalmente obtenidos y estudiados computacionalmente.



R=Ph, 4-MeOC₆H₄,
 4-CNC₆H₄, 4-ClC₆H₄

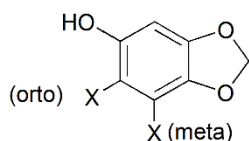


Se estudian las propiedades antioxidantes de los compuestos sintetizados. Los resultados mostraron buena correlación con el estudio computacional.



Se utilizó DFT/B3LYP/UB3LYP/6-31G(d) IEF-PCM/metanol.

Derivados diseñados y estudiados computacionalmente.



X=NMe₂, NHMe, NH₂, t-Bu, Ethyl, Me, Ph, CH=CH₂, OH, OMe, CCH, F, COH, COOH, Cl, COMe, Br, CF₃, CN, NO₂

Se diseñan diferentes derivados y se evalúan sus posibles propiedades antioxidantes mediante el cálculo de entalpías de reacción para los mecanismos HAT, SET-PT y SPLET.

Se utilizó DFT/B3LYP/ 6-31G (d, p). Se estudió la fase gaseosa y se calculó la contribución del solvente con el método PCM.

Esquema 1. Sesamol y derivados de sesamol obtenidos experimental y computacionalmente.

CAPÍTULO 2. Objetivos

2.1 General

- ❖ Proponer nuevas moléculas derivadas de sesamol que presenten alta capacidad antioxidante.

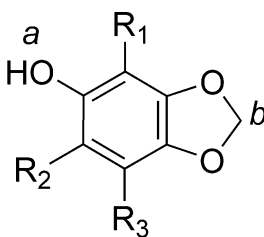
2.2 Específicos

- ❖ Diseñar computacionalmente los derivados de sesamol.
- ❖ Calcular sus propiedades ADME, así como la toxicidad y SA.
- ❖ Estimar los valores de pKas de los derivados que presenten las mejores propiedades antes calculadas.
- ❖ Determinar el valor de los índices de reactividad para las especies de los derivados cuya concentración no es despreciable a pH fisiológico (7.4).
- ❖ Estimar los valores de BDE de hidrógeno en múltiples sitios de las moléculas.
- ❖ Seleccionar los compuestos más prometedores atendiendo a un consenso de las propiedades calculadas.

CAPÍTULO 3. Metodología

3.1 Construcción de los derivados de sesamol.

Los nuevos derivados de sesamol se construyeron incorporando cuatro grupos funcionales (-OH, -NH₂, -SH y -COOH) en las tres posiciones disponibles del anillo fenólico: R₁, R₂, R₃ (Esquema 2). Se realizaron todas las combinaciones posibles de sustitución lo cual permitió obtener derivados mono, di y tri-sustituídos respecto a las posiciones R₁, R₂, R₃.



Esquema 2. Sitios de sustitución R₁, R₂ y R₃. Las regiones *a* y *b* corresponden a los grupos funcionales característicos del sesamol.

Los cuatro grupos funcionales insertados representan una modificación estructural moderada ya que consiste en la adición de grupos funcionales pequeños sin cambiar ninguno de los que son propios de la molécula de sesamol. Debido a ello, esperamos que la incorporación de estos grupos funcionales contribuya a mejorar las propiedades antioxidantes características del sesamol en aspectos como:

- ❖ Mayor permeabilidad, modulando la proporción de especies neutras a valores de pH específicos. Lo anterior es importante para los medicamentos que pasan a través de las barreras lipídicas mediante difusión pasiva.
- ❖ Mayor actividad de eliminación de radicales libres mediante donación de átomos de hidrógeno o electrones.
- ❖ Mayor capacidad de desactivación de radicales por la vía de quelación de metales.

3.2 Cálculo de parámetros fisicoquímicos, toxicidad y accesibilidad sintética.

El estudio de los derivados diseñados es un aspecto necesario e importante. En primer lugar, se analizaron una serie de propiedades que se consideran importantes en el diseño de cualquier fármaco: propiedades de permeabilidad, toxicidad y SA. Teniendo en cuenta que todas estas propiedades se estimaron mediante las herramientas computacionales que se describen detalladamente a continuación, se empleó un conjunto

de referencia para comparar y poner en perspectiva a los derivados diseñados. El conjunto de referencia está conformado por 35 neuroprotectores de uso clínico. La lista de moléculas de referencia se encuentra en la Tabla S1 perteneciente a la Información Complementaria del artículo publicado [75] y se corresponde con la antes reportada [1]. Esta familia de medicamentos se seleccionó considerando que los trastornos neurodegenerativos son una de las consecuencias del OS y los antioxidantes generalmente juegan un papel protector en este contexto. Los parámetros que se describen a continuación se calcularon para el sesamol y sus derivados. El cálculo procedió de la misma forma en la que se estimaron los valores reportados para el conjunto de referencia [1].

3.2.1 Parámetros fisicoquímicos.

Las propiedades calculadas para caracterizar ADME están estrechamente relacionadas con tres reglas empíricas importantes para obtener una buena biodisponibilidad oral, solubilidad y permeabilidad en medicamentos. Los criterios de las reglas de Lipinski, Ghose y Veber se resumen en la Tabla S2. De acuerdo con lo anterior, las propiedades calculadas fueron: HB_D , HB_A , M_w , LogP , M_R , X_{At} , R_B y PSA . Estas reglas empíricas se seleccionaron debido a que el valor de las propiedades involucradas se puede estimar computacionalmente de forma rápida y extendida para todos los derivados y el sesamol. Se utilizó un criterio de aceptación que constituye la intersección de las tres reglas empíricas (Tabla 1) y se corresponde con la estrategia reportada en la literatura [1] utilizada para el conjunto de referencia. Este estudio permitirá tener una idea preliminar de las propiedades ADME de los derivados.

Las propiedades fisicoquímicas se calcularon empleando el software en línea Molinspiration Property Calculation Service¹. Molinspiration ofrece una amplia gama de herramientas de la quimioinformática que facilitan la manipulación, el procesamiento, normalización y fragmentación de moléculas, la conversión de archivos SMILES, el cálculo de propiedades moleculares necesarias para modelaciones moleculares, diseño de fármacos, entre otros. Este programa ofrece servicios gratuitos en línea siendo el número aproximado de moléculas procesadas por mes, mayor a las 80 000.

² www.molinspiration.com

La propiedad M_R excepcionalmente se estimó empleando el software DruLiTo². Drug Likeness Tool (DruLiTo) es una herramienta de libre acceso utilizada para calcular las propiedades de una molécula de forma rápida y eficiente. El cálculo se basa fundamentalmente en varias reglas de similitud de fármacos y el software es utilizado frecuentemente para el cribado virtual. Esta es una metodología utilizada en el diseño de fármacos donde se parte de bibliotecas grandes de compuestos y se va reduciendo este número de acuerdo a propiedades tales como toxicidad, similitud estructural a una molécula de interés, disponibilidad comercial, estudios de acoplamiento molecular, entre otros. Finalmente se propone un conjunto pequeño de compuestos que se sintetizarán y evaluarán experimentalmente de acuerdo a la actividad deseada.

3.2.2 Toxicidad.

El software Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.) versión 4.1, se utilizó para estimar los descriptores de toxicidad. Esta herramienta permite a los usuarios evaluar fácilmente la toxicidad de productos químicos utilizando un consenso de metodologías basadas en relaciones QSAR. Las propiedades calculadas fueron:

- ❖ M: Mutagenicidad de Ames. Su valor es positivo si aumenta el número de colonias capaces de revertir las mutaciones de histidina introducidas en una o más cepas de *Salmonella*.
- ❖ LD₅₀ (mg/kg): Dosis Letal 50. Su valor representa la cantidad de la sustancia química investigada por peso corporal (mg/kg) que después de la ingestión oral, conduce a la muerte del 50% de las ratas.

3.2.3 Accesibilidad Sintética.

La SA se consideró un parámetro necesario a estimar para cada derivado teniendo en cuenta que se diseñaron *in silico* y no quisiéramos que sean imposibles o muy difíciles de sintetizar. Se utilizó el programa SYLVIA-XT³ 1.4 (Molecular Networks, Erlangen, Alemania). Este programa está validado para calcular la SA de compuestos orgánicos y por tanto, qué tan compleja de sintetizar es una molécula en el laboratorio. El software clasifica los compuestos en una escala del 1 al 10 siendo los valores más altos asociados a compuestos más complicados de sintetizar. El programa permite analizar un conjunto grande de moléculas generadas mediante diseño *de novo* o grandes bibliotecas de

³ http://www.niper.gov.in/pi_dev_tools/DruLiToWeb/DruLiTo_index.html

³ <https://www.mn-am.com/products/sylvia>

compuestos virtuales, lo que lo convierte en una herramienta útil durante los procesos de descubrimiento de fármacos. Este programa utiliza criterios como similitud con compuestos disponibles comercialmente, complejidad de la estructura molecular, complejidad estereoquímica y del anillo, entre otros.

3.3 Funciones de selección y eliminación.

Se utilizó un criterio de S^S [1] para asignarle a cada derivado un único número que sirva para diferenciar uno de otro, así como evaluar qué tan bueno es el compuesto teniendo en cuenta todas las propiedades estimadas. El criterio incluye todas las propiedades evaluadas: las propiedades ADME, toxicidad, SA y se calculó también para el conjunto de referencia. Este criterio permitirá ordenar los compuestos de forma tal que se pueda seleccionar un conjunto más reducido de moléculas que se espera sean las más prometedoras dentro de todos los derivados obtenidos. La expresión utilizada está diseñada para que los compuestos de mayor puntaje sean aquellos que con mayor probabilidad tendrán propiedades tipo fármaco. La Tabla 1 resume las expresiones empleadas.

Tabla 1. Ecuaciones utilizadas para el cálculo de S^S .

Expresiones	Criterio de aceptación
$S^S = S^{ADME} + S^T + S^{SA}$	
$S^{ADME} = \frac{S^{logP} + S^{PSA} + S^{X_{At}} + S^{M_w} + S^{HB_A} + S^{HB_D} + S^{R_B} + S^{M_R}}{8}$	$S^{logP} = \begin{cases} 1, & \text{si } -0.4 \leq logP \leq 5.0 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{PSA} = \begin{cases} 1, & \text{si } PSA \leq 140 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{X_{At}} = \begin{cases} 1, & \text{si } X^{At} \leq 70_* \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{M_w} = \begin{cases} 1, & \text{si } 160 \leq M_w \leq 480 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{HB_A} = \begin{cases} 1, & \text{si } HB_A \leq 10 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{HB_D} = \begin{cases} 1, & \text{si } HB_D \leq 5 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{R_B} = \begin{cases} 1, & \text{si } R_B \leq 10 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$
	$S^{M_R} = \begin{cases} 1, & \text{si } 40 \leq M_R \leq 130 \\ 0, & \text{diferente} \end{cases}$

$S^T = \frac{S^{LD_{50}} + S^M}{2}$	$S^{LD_{50}} = 1 + \log \left(\frac{LD_{50}^{dS}}{LD_{50}^{RefSet}} \right)$ $S^M = 1 + \log \left(\frac{M^{RefSet}}{M^{dS}} \right)$
$S^{SA} = 1 + \log \left(\frac{SA^{RefSet}}{SA^{dS}} \right)$	

*Se seleccionó solamente el límite superior del criterio de Ghose para la propiedad X^{At} debido a que un gran grupo de moléculas de referencia y el sesamol tienen $X^{At} < 20$.

Este puntaje es general y pudiera enmascarar casos en los que un elevado valor de S^S se deba a una sola propiedad, llevándonos a conclusiones erróneas. El criterio de S^E [1] se utilizó para verificar si alguna de las moléculas seleccionadas como más prometedora presenta desviaciones significativas no deseadas. El criterio se divide en 4 expresiones que se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Expresiones para el cálculo de S^E .

Expresiones	Comentarios
$S^{E,ADME2} = \left \frac{\log P_{RefSet} - \log P_{dS}}{SD_{\log P}} \right + \left \frac{MW_{RefSet} - MW_{dS}}{SD_{MW}} \right $	Reportada en la literatura [76, 77].
$S^{E,ADME8} = S^{E,ADME2} + \left \frac{PSA_{RefSet} - PSA_{dS}}{SD_{PSA}} \right + \left \frac{X_{At,RefSet} - X_{At,dS}}{SD_{X_{At}}} \right + \left \frac{HB_{A,RefSet} - HB_{A,dS}}{SD_{HB_A}} \right $ $+ \left \frac{HB_{D,RefSet} - HB_{D,dS}}{SD_{HB_D}} \right + \left \frac{R_{B,RefSet} - R_{B,dS}}{SD_{R_B}} \right + \left \frac{M_{R,RefSet} - M_{R,dS}}{SD_{M_R}} \right $	Incluye todas las propiedades ADME calculadas.
$S^{E,ADMET} = S^{E,ADME8} + \left \frac{LD_{50,RefSet} - LD_{50,dS}}{SD_{LD_{50}}} \right + \left \frac{M_{RefSet} - M_{dS}}{SD_M} \right $	Contiene los criterios de toxicidad.
$S^{E,ADMETSA} = S^{E,ADMET} + \left \frac{SA_{RefSet} - SA_{dS}}{SD_{SA}} \right $	Incluye la SA.

3.4 Cálculos electrónicos.

La aplicación de los criterios de S^S y S^E permitirá la selección de un conjunto más reducido de derivados donde se espera se encuentren aquellos con las mejores propiedades de interés. Los cálculos electrónicos proporcionarán más información sobre el comportamiento antioxidante de los derivados y sus especies químicas (catiónica, neutra, mono, di y tri-aniónica) más abundantes. De igual forma, pudieran estimar si mecanismos como SET o f -HAT están favorecidos en dichos compuestos. Las

optimizaciones geométricas y los cálculos de frecuencia se realizaron con el paquete de programas Gaussian 09. Se utilizó la DFT mediante el funcional M05-2X, la base 6-311+G(d,p) y el modelo SMD. Los mínimos locales se identificaron por sus frecuencias imaginarias: NIMAG = 0. Los datos se obtuvieron a 298 K.

El funcional M05-2X se seleccionó debido a su alta precisión en cálculos termodinámicos, cinéticos e interacciones no covalentes que involucran elementos no metálicos [78]. Su fiabilidad ha sido ampliamente corroborada por otros autores [79-81], siendo identificado como uno de los mejores métodos para calcular energías en reacciones que involucran a radicales libres [82]. Además, ha sido ampliamente utilizado por nuestro grupo de investigación [1, 83-85].

El modelo SMD se prefirió para simular el disolvente (agua), considerando que la evidencia previa sugiere que es adecuado para solutos cargados y no cargados, en disolventes o medios líquidos muy diversos [86]. El método ha demostrado ser adecuado para modelos mixtos, optimización de geometría y cálculos vibratorios en solución [87].

3.4.1 Cálculos de pKas.

De acuerdo con lo anterior, el siguiente objetivo fue determinar las constantes de acidez expresadas como pKa para el subconjunto de derivados. Estas moléculas no se han sintetizado por lo que no se tiene registro de sus constantes de acidez. Esta característica es necesaria de analizar en fármacos nuevos ya que es una propiedad importante en el proceso de atravesar membranas lipídicas. Las especies neutras tienen mayor probabilidad de atravesarlas que las especies cargadas. Es importante mencionar también que las propiedades antioxidantes dependen en gran medida del grado de deprotonación. El resultado de este cálculo permitirá conocer la ruta de deprotonación de cada derivado así como identificar aquellas especies que a pH fisiológico tienen una M_f considerable y que por tanto pudieran actuar como neutralizadores de radicales libres. Se seleccionarán aquellas especies que tengan una M_f mayor o igual a 10^{-3} .

Las estimaciones teóricas se realizaron empleando el método FPA [88, 89]. En este procedimiento, se calcula el pKa de una molécula como resultado del ajuste lineal que se presenta en la Tabla 3. La variación de la energía libre de Gibbs se calcula como la diferencia de energía libre entre la base conjugada y el ácido correspondiente ($G_{A^-} - G_{HA}$). Los valores de la pendiente y el intercepto se toman de los valores reportados [88, 89]

para el grupo funcional en cuestión y el nivel de cálculo que haya sido empleado para calcular la energía libre de Gibbs.

Tabla 3. Expresiones y valores empleados para el cálculo de pKas [88, 89].

Ecuación de ajuste lineal		
$pK_{a_{\text{exp}}} = m\Delta G_{BA} + C_0$		
Grupo funcional	<i>m</i>	<i>C</i>₀
Fenol (-OH)	0.316	-81.497
Amina (-NH ₂)	0.464	-121.000
Tiol (-SH)	0.357	-94.639
Ácido Carboxílico (-COOH)	0.356	-94.380

3.4.2 Índices de reactividad.

Los índices de reactividad de los derivados de sesamol se estimaron mediante la EPT, la cual es conocida por reproducir valores similares a los determinados experimentalmente. Particularmente, se empleó P3 por su bajo error medio comparado con otros métodos. Según lo anterior, se estimaron los valores de IE y EA. Para validar el cálculo por EPT, se consideró que el valor de PS fuera mayor que 0.80 [90, 91]. Esta magnitud constituye un criterio útil para diagnosticar la validez en cálculos P3. Valores menores a 0.80 generalmente se asocian a cancelaciones fortuitas de errores [92]. Los índices de reactividad calculados, se pueden ver en la Tabla S6 de la Información Complementaria del artículo citado al final del informe, así como su interpretación y las expresiones utilizadas para el cálculo de cada uno.

3.4.3 Energía de Disociación de Enlace.

La BDE se calculó especialmente para los átomos de hidrógeno, considerando todos los hidrógenos de la molécula que pudieran actuar como donadores (Esquema 2). Las posiciones a y b pertenecientes a la plantilla de la molécula así como los sitios de sustitución R₁, R₂ and R₃ con los respectivos sustituyentes ya incorporados fueron estudiadas. Se calculó la diferencia de ZPE entre la especie sin y con el átomo de hidrógeno de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\Delta ZPE = ZPE_{A\cdot} + ZPE_{H\cdot} - ZPE_{AH}$$

CAPÍTULO 4. Discusión de resultados

4.1 Puntaje de selección y eliminación.

Se diseñaron en total 68 derivados. De este grupo se estudiaron 50 teniendo en cuenta que para 18 de ellos el programa utilizado no ofreció valores de M y/o LD₅₀ por lo que fue imposible obtener computacionalmente una estimación de los mismos. Debido a lo anterior, respecto a las posiciones R₁, R₂ y R₃, se estudiaron: 10 derivados con un solo grupo funcional, 34 con dos y 6 con tres grupos funcionales. La Tabla S7 describe cada uno de los derivados mencionados. Las propiedades ADME, toxicidad y SA se calcularon para el sesamol y los derivados de sesamol. Las Tablas S9 y S11 presentan todos los resultados reportados para el conjunto de referencia, así como el valor promedio de sus S^S [1], el cual se utilizó como valor de referencia para el análisis de los derivados de sesamol. Las Tablas S8 y S10 resumen los resultados de todas las propiedades calculadas para cada derivado y el sesamol, incluyendo el valor de su S^S.

Los resultados se pueden ver de forma gráfica en la Figura 1. En esta figura se observa que un número elevado de derivados tienen un mayor S^S que la molécula de sesamol y que el promedio del S^S del conjunto de referencia. Este resultado indica que podemos esperar que muchos de estos compuestos presenten buenas propiedades como fármacos, al menos según las propiedades analizadas. Teniendo en cuenta que los valores más altos del S^S se espera estén relacionados con una menor toxicidad, mejor SA y mejores propiedades ADME, se seleccionaron los 12 derivados con mayor valor del S^S (Esquema 3, Tabla S10).

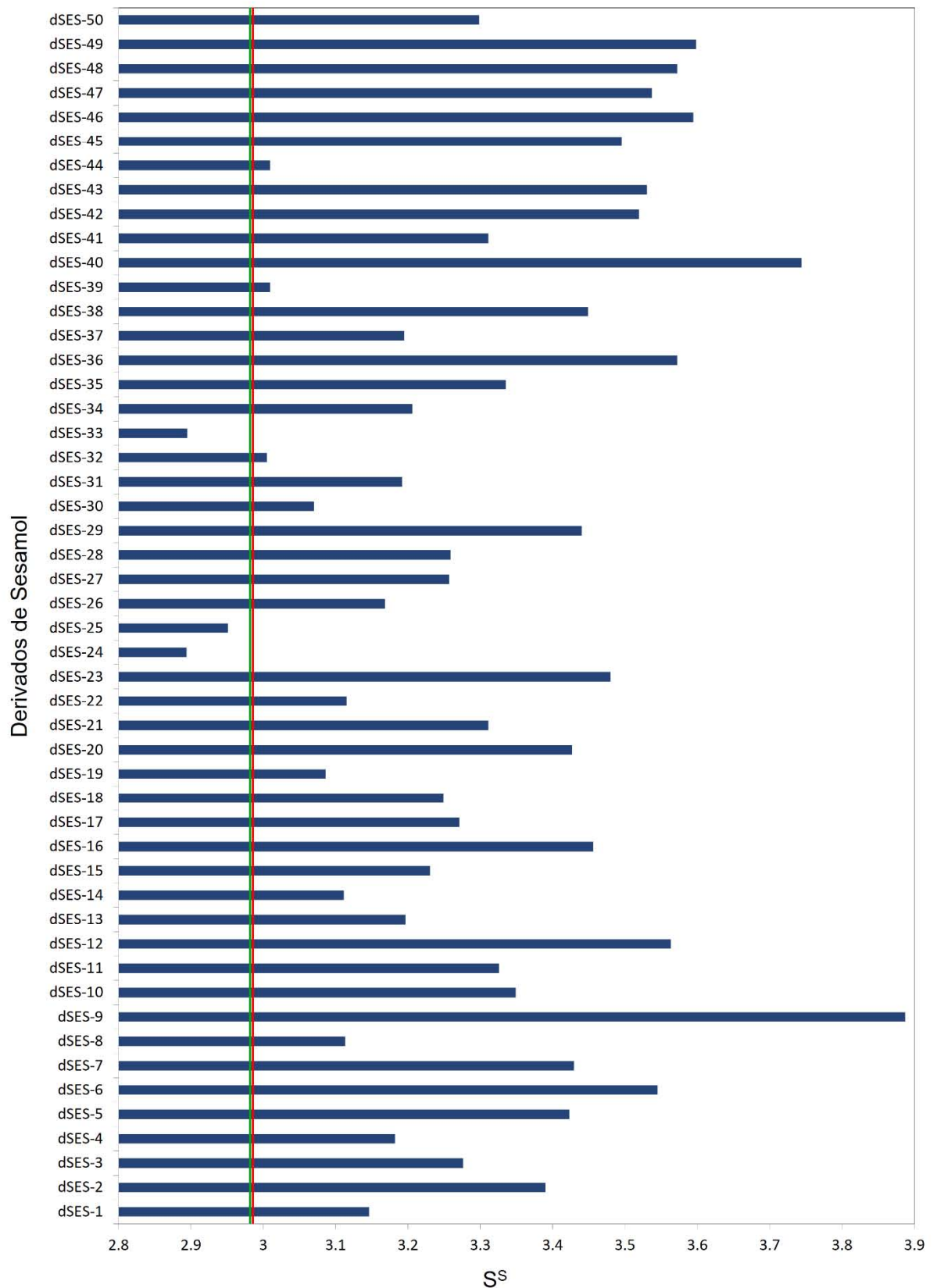
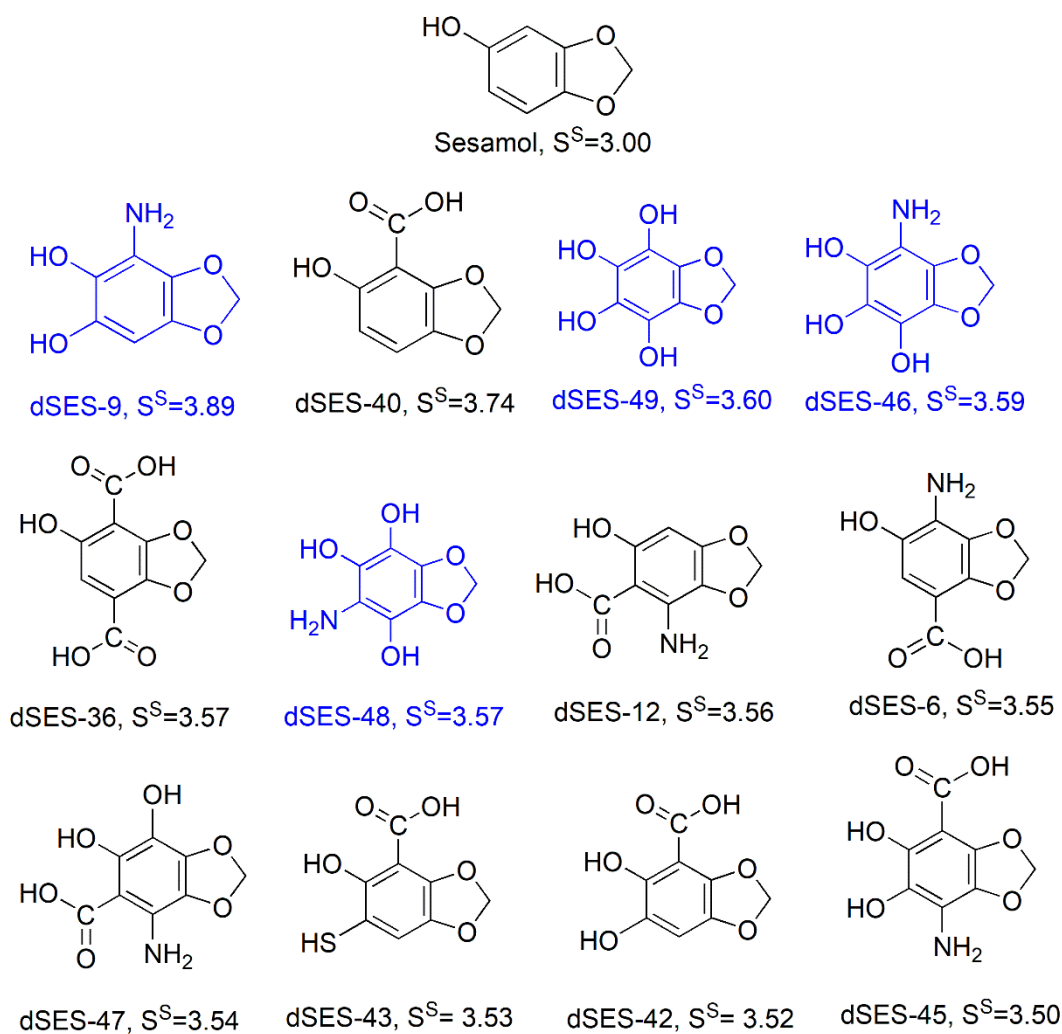


Figura 1. S^S de los derivados de sesamol diseñados en este trabajo. La línea vertical roja marca la media aritmética del S^S para el conjunto de referencia y la verde el valor del S^S del sesamol.



Esquema 3. Estructura y valores del S^S del sesamol y los derivados seleccionados. Las moléculas señaladas en azul fueron seleccionadas como los candidatos más probables para actuar como antioxidantes químicos (ver sección 4.2).

En el caso del S^E , para el conjunto de referencia, el promedio del $S^{E,ADME2}$ es 1.3 y el rango va desde 0.15 y hasta 4.49, lo cual se corresponde con lo esperado según valores previamente reportados. [76, 77] Los valores individuales del S^E para cada derivado, pueden interpretarse fácilmente de forma ascendente en la Figura 2.

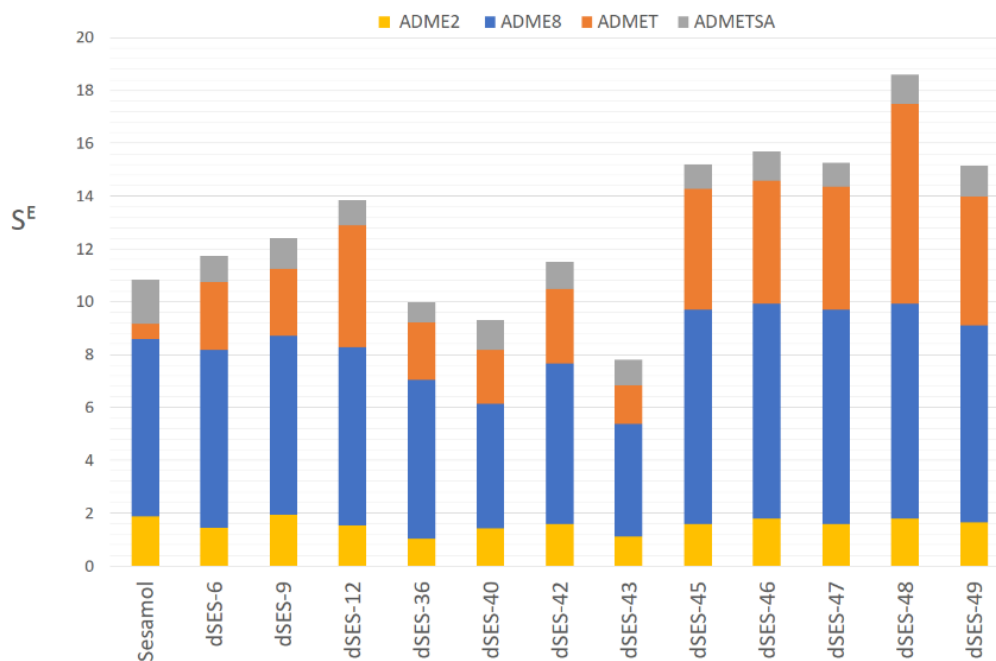


Figura 2. S^E de los derivados más prometedores.

Los incrementos pequeños de un S^E a otro, se asocian con propiedades que no tienen mucho peso en las desviaciones respecto al conjunto de referencia. Aquellos cuyo incremento sea considerable, se relacionan con propiedades de mayor relevancia en la desviación. El criterio S^{E,ADME2} solo contiene dos propiedades y la mayoría de los derivados exhiben valores similares lo cual corrobora la necesidad de utilizar los restantes 3 criterios del S^E para analizar más a fondo los resultados. El S^{E,ADMETSA} y por tanto la SA, también tiene una pequeña contribución ya que su incremento es chico y similar en todos los derivados. Por otro lado, S^{E,ADME8} (PSA, HB_D, HB_A, X_{At}, R_B and M_R) y la toxicidad (S^{E,ADMET}) tienen las mayores contribuciones al S^E. De acuerdo con eso, sería interesante analizar la contribución individual de cada propiedad al S^E, los resultados se presentan en la Figura 3 (Tabla S13).

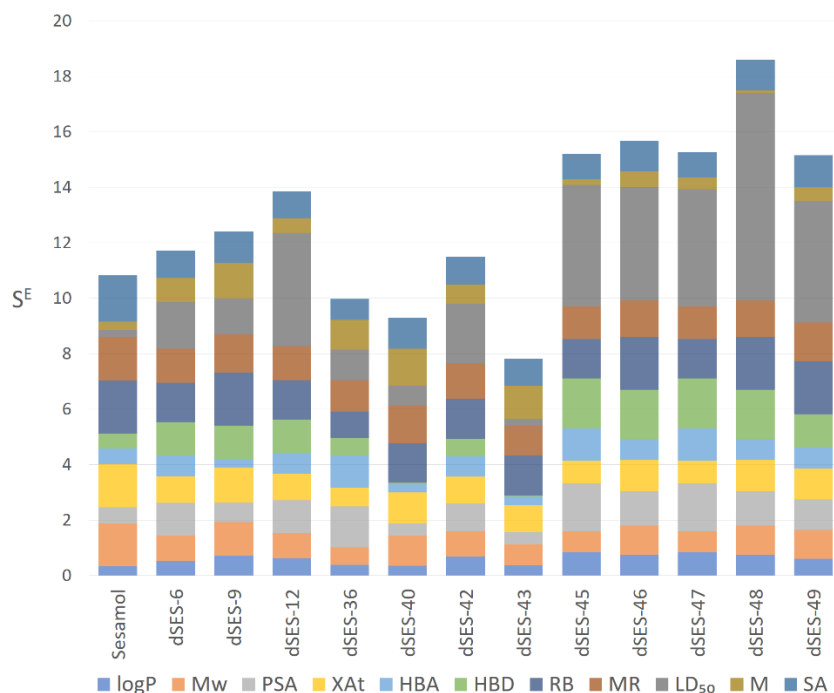


Figura 3. Contribuciones individuales al S^E para los derivados seleccionados.

La propiedad LD_{50} es la responsable de las mayores desviaciones respecto al conjunto de referencia. Los mayores valores de esta propiedad, representan compuestos con mejores propiedades ya que se requerirá mayor concentración del compuesto para inducir la muerte en ratas. Los derivados de sesamol en su mayoría presentan valores muy superiores al promedio del conjunto de referencia. Sin embargo, los compuestos dSES-40 y dSES-43 tienen valores más bajos al promedio: $LD_{50} = 361.93$ y 746.16 , respectivamente. No obstante, estos valores son significativamente mayores que los valores individuales de algunos compuestos de referencia como es el caso de Bromocriptine, Ladostigil, Lisuride, Riluzole y Rivastigmine (Tabla S11).

Al analizar M hay que recordar que los valores más bajos se asocian a compuestos menos mutagénicos. El valor promedio de esta propiedad para el conjunto de referencia es de 0.41, la gran mayoría de los derivados seleccionados tienen valores de M mucho menores. El dSES-48 ($M=0.44$) es el único compuesto que tiene ligeramente mayor valor de M que el conjunto de referencia. En la Tabla S11 se puede ver también que varias moléculas del conjunto de referencia tienen valores de M mayores al encontrado para dSES-48, algunas de estas moléculas son: Apomorphine, Benserazide, Cabergoline, Dantrolene, and Entacapone.

Respecto a estas dos propiedades, no se desestimó ninguno de los compuestos aparentemente fuera del rango deseado ya que el valor de referencia con el que se compara es un valor promedio, hay compuestos de referencia de uso clínico que tienen mayor valor de M y menor valor de LD₅₀ que los casos excepcionales obtenidos.

Las propiedades PSA, HB^D, HB^A, X^{At}, R_B y M_R presentan valores diferentes respecto al promedio del conjunto de referencia lo cual es resultado de la adición de los nuevos grupos funcionales. Sin embargo, en todos los casos se siguen cumpliendo los criterios de Lipinski, Veber y Ghose. Considerando todos estos resultados, ninguno de los 12 compuestos seleccionados como más prometedores se descartó de la selección y se procedió a la realización de los estudios restantes.

4.2 Cálculos electrónicos.

Los valores de pKas de los 12 derivados de sesamol seleccionados en la sección anterior se presentan en la Tabla 4. Sus respectivas fracciones molares a pH fisiológico (pH=7.4) se pueden visualizar en la Tabla S14. Las rutas de deprotonación y los diagramas de distribución de las especies se encuentran en las Figuras S1 y S2. Aquellas especies cuya fracción molar no se considera despreciable ($M_f \geq 10^{-3}$) a pH fisiológico, se seleccionaron para el estudio de las restantes propiedades electrónicas.

Tabla 4. Valores estimados de pKa para los derivados de sesamol a pH = 7.4.

	pKa ₁	pKa ₂	pKa ₃	pKa ₄
dSES-6	1,03	4,23	9,88	-
dSES-9	2,57	8,79	12,79	-
dSES-12	-0,29	4,40	12,61	-
dSES-36	1,89	3,84	11,96	-
dSES-40	1,69	11,99	-	-
dSES-42	1,58	10,16	13,70	-
dSES-43	1,25	7,56	13,83	-
dSES-45	0,29	2,78	10,29	14,24
dSES-46	3,36	8,01	11,70	13,82
dSES-47	-0,12	5,13	10,13	14,00
dSES-48	3,89	8,19	10,52	13,68
dSES-49	7,80	10,11	12,88	15,42
Trolox	3.89	11.92		

La Figura 4 presenta el logaritmo natural de las fracciones molares de las especies. La línea horizontal representa el criterio de aceptación. Todos los valores sobre y por encima de esta línea fueron seleccionados para el estudio de los índices de reactividad.



Figura 4. Estudio de las fracciones molares de los derivados de sesamol a pH fisiológico.

La Tabla S15 contiene los valores de PS para el cálculo de IE y EA. Los anteriores se encuentran dentro del rango de aceptación lo cual valida los cálculos realizados. Los valores de cada índice de reactividad y las energías BDE para cada sitio estudiado, se presentan en la Tabla S16 y S17 respectivamente.

La representación visual de estos resultados es muy importante para comprender qué es lo que ocurre. Por ello, se utilizó una herramienta gráfica que relaciona la habilidad de los compuestos para donar electrones e hidrógenos. Este mapa tiene mucha utilidad para el estudio de antioxidantes y se conoce como eH-DAMA [1]. La bondad de este mapa es que permite visualizar simultáneamente el ω^- de un compuesto o especie y su BDE. En este no se utiliza directamente la IE ya que para las reacciones que ocurren por vía SET, las consideraciones termodinámicas por si solas pueden llevar a conclusiones erróneas. Por ejemplo, reacciones altamente exergónicas (pequeñas IE) pudieran estar en la región invertida de la parábola de Marcus y por tanto ser muy lentas. Es por ello que

estudiar la capacidad antioxidante mediante el valor de IE puede ser inexacto. La propiedad ω^- depende de forma no lineal (Figura S3) de la IE, de una forma similar a la parábola de Marcus. Por tanto, las especies con valores muy pequeños de IE tienen elevados valores de ω^- y mediante este mapa, no se asocian a neutralizadores eficientes de radicales libres. Las especies con menor ω^- se espera sean particularmente eficientes como neutralizadores de radicales libres por vía SET. Por otro lado, las especies con menor BDE son buenos captadores de radicales libres por vía donación de hidrógeno (*f*-HAT). Es decir, con una sola imagen podemos analizar si un compuesto tiene facilidad de ir por el mecanismo SET y/o *f*-HAT. Las especies localizadas a la izquierda en la parte baja del gráfico, serán particularmente interesantes como antioxidantes.

La Figura 5 permite visualizar el mapa antes mencionado para los derivados de sesamol, el sesamol, Trolox (antioxidante comercial que posee alta actividad neutralizadora de ROS) y el par oxidante $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2^{\cdot-}$. De acuerdo con todo lo anterior, las especies que se encuentran en la región favorecida, son las especies monoaniónicas dSES-48, dSES-49, dSES-9, dSES-46, dSES-47, dSES43, dSES45 y dSES42. Se espera que estos sean mejores neutralizadoras del par hidroperoxilo que Trolox por encontrarse a su izquierda. Estos compuestos parecen ser eficientes por ambos mecanismos: SET y *f*-HAT.

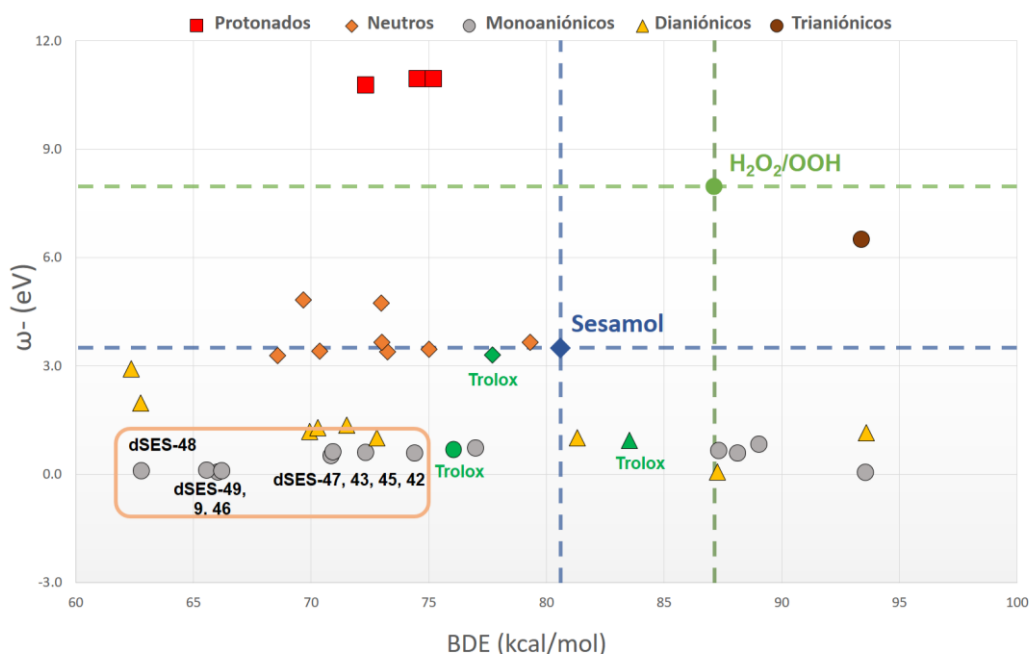


Figura 5. eH-DAMA para las especies ácido-base de los derivados de sesamol, el sesamol, Trolox y el par oxidante $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2^{\cdot-}$.

Es importante tener en cuenta las fracciones molares de las especies que aparecen como las más activas. Analizando la Tabla S14 se pueden ver las especies ácido-base más abundantes a pH fisiológico para estos compuestos. Para las especies mejor posicionadas (dSES-48, dSES-49, dSES-9, dSES-46), la forma neutra es la más abundante: dSES-48(0.860), dSES-49 (0.715) y dSES-9 (0.961) aunque las especies monoaniónicas no son despreciables. En el caso de los compuestos dSES-47, dSES-43, dSES-45 y dSES-42, ocurre lo contrario, las especies monoaniónicas tienen mayor M_f : dSES-47 (0.993), dSES-43 (0.591), dSES-45 (0.999) y dSES-42 (0.998). Considerando que las especies neutras son capaces de atravesar barreras biológicas de forma más fácil, la población no despreciable de especies monoaniónicas a pH fisiológico y la posición más favorecida en el mapa eH-DAMA, se seleccionaron los derivados dSES-48, dSES-49, dSES-9, dSES-46 (Esquema 3 color azul), como los compuestos más promisorios. Estos derivados constituyen polifenoles y tienen la estructura de pirogalol (dSES-46,49) y catecol (dSES-9,48). La familia de polifenoles ha demostrado ser clave en varios procesos de neutralización de radicales libres por mecanismos de transferencia electrónica y de hidrógeno e incluso por vía de quelación de metales [93-96]. Debido a ello y en combinación con todas las restantes propiedades estimadas en este trabajo, se espera que las propiedades antioxidantes en los derivados seleccionados sean satisfactorias y superiores a las del sesamol.

CAPÍTULO 5. Conclusiones

Los derivados de sesamol se diseñaron computacionalmente de forma racional utilizando un protocolo asistido por computadora. La adición de cuatro grupos funcionales (-OH, -NH₂, -SH y -COOH) a la estructura de sesamol permitió estudiar 50 derivados: 10 con un grupo funcional, 34 con dos y 6 derivados con tres grupos funcionales. Se evaluaron respecto a un conjunto de referencia utilizando dos criterios de puntaje (S^S y S^E). Todo lo anterior permitió seleccionar un subconjunto de 12 derivados de sesamol de acuerdo con sus propiedades ADME, toxicidad y SA.

Los cálculos de pKa y las estimaciones de los índices de reactividad permitieron una mejor comprensión del comportamiento electrónico de los derivados seleccionados. Se pudo estimar que la captación de radicales libres podría pasar por mecanismos SET y *f*-HAT. Esta información, permitió seleccionar 4 derivados como los candidatos más probables para actuar como antioxidantes: dSES-9, dSES-46, dSES-48 y dSES-49. Se predice que estos pudieran ser mejores antioxidantes que el sesamol. Investigaciones adicionales sobre los derivados seleccionados confirmarán o refutarán la propuesta de este trabajo.

Perspectivas

- El mapa eH-DAMA sugiere que los derivados seleccionados pueden desactivar radicales libres tanto por vía SET como f -HAT. Sin embargo, esto se deberá complementar con estudios cinéticos computacionales como por ejemplo el cálculo de constantes de velocidad, que reafirmen o nieguen los resultados obtenidos.
- En este informe, con los resultados de eH-DAMA se puede tener una idea de la naturaleza antioxidante primaria de estos derivados. Sin embargo, otra perspectiva es estudiar la naturaleza de estos compuestos como antioxidantes secundarios.
- Estudiar computacionalmente la actividad antioxidante terciaria de los derivados. Todos estos resultados en combinación con los resultados previos, permitirán conocer si los compuestos son antioxidantes multifuncionales, es decir, si pueden neutralizar radicales libres por más de una vía de acción.

Referencias

1. Reina, M., et al., *A computer-assisted systematic search for melatonin derivatives with high potential as antioxidants*. Melatonin Research, 2018. **1**(1): p. 27-58.
2. Apel, K. and H. Hirt, *Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction*. Annu Rev Plant Biol, 2004. **55**(1): p. 373-99.
3. Barnes, R.P., E. Fouquerel, and P.L. Opresko, *The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis*. Mech Ageing Dev, 2019. **177**: p. 37-45.
4. Butterfield, D.A. and B. Halliwell, *Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease*. Nat Rev Neurosci, 2019. **20**(3): p. 148-160.
5. Mittler, R., *Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance*. Trends Plant Sci, 2002. **7**(9): p. 405-10.
6. Barnham, K.J., C.L. Masters, and A.I. Bush, *Neurodegenerative diseases and oxidative stress*. Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**(3): p. 205-14.
7. Lin, M.T. and M.F. Beal, *Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases*. Nature, 2006. **443**(7113): p. 787-95.
8. Bose, A. and M.F. Beal, *Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in induced pluripotent stem cell models of Parkinson's disease*. Eur J Neurosci, 2019. **49**(4): p. 525-532.
9. Giugliano, D., A. Ceriello, and G. Paolisso, *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. Diabetes care, 1996. **19**(3): p. 257-267.
10. Henriksen, E.J., *Chapter 1 - Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes*, in *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes (Second Edition)*, R.R. Watson and V.R. Preedy, Editors. 2019, Academic Press. p. 3-17.
11. Madamanchi, N.R., A. Vendrov, and M.S. Runge, *Oxidative stress and vascular disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(1): p. 29-38.
12. Uttara, B., et al., *Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options*. Curr Neuropharmacol, 2009. **7**(1): p. 65-74.
13. Beltran, E., et al., *Use of antioxidants to minimize rancidity in pressurized and cooked chicken slurries*. Meat Science, 2004. **66**(3): p. 719-725.
14. Pokorny, J., *Antioxidants in food preservation*. FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY-NEW YORK-MARCEL DEKKER-, 1999: p. 309-338.
15. Webb, J., C. Brunson, and J. Yates, *Effects of feeding antioxidants on rancidity development in pre-cooked, frozen broiler parts*. Poultry Science, 1972. **51**(5): p. 1601-1605.
16. Pratt, D.E. and B.J. Hudson, *Natural antioxidants not exploited commercially, in Food antioxidants*. 1990, Springer. p. 171-191.
17. Tarr, H., *Control of Rancidity in Fish Flesh: I. Chemical Antioxidants*. Journal of the Fisheries Board of Canada, 1947. **7**(3): p. 137-154.
18. Sharma, S. and I.P. Kaur, *Development and evaluation of sesamol as an antiaging agent*. International journal of dermatology, 2006. **45**(3): p. 200-208.
19. Geetha, T., B. Rohit, and K.I. Pal, *Sesamol: an efficient antioxidant with potential therapeutic benefits*. Medicinal Chemistry, 2009. **5**(4): p. 367-371.
20. Masaki, H., *Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects*. Journal of dermatological science, 2010. **58**(2): p. 85-90.

21. Zhong, W., et al., *Antioxidant and anti-aging activities of mycelial polysaccharides from Lepista sordida*. International journal of biological macromolecules, 2013. **60**: p. 355-359.
22. Oxenkrug, G., P. Requintina, and S. Bachurin, *Antioxidant and antiaging activity of N-acetylserotonin and melatonin in the in vivo models*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2001. **939**(1): p. 190-199.
23. Calabrese, V. and M.D. Maines, *Antiaging medicine: antioxidants and aging*. Antioxidants & redox signaling, 2006. **8**(3-4): p. 362-364.
24. Kannan, G.M. and S.J. Flora, *Chronic arsenic poisoning in the rat: treatment with combined administration of succimers and an antioxidant*. Ecotoxicol Environ Saf, 2004. **58**(1): p. 37-43.
25. Peña-Llopis, S., *Antioxidants as potentially safe antidotes for organophosphorus poisoning*. Current enzyme inhibition, 2005. **1**(2): p. 147-156.
26. Gurer, H. and N. Ercal, *Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning?* Free Radical Biology and Medicine, 2000. **29**(10): p. 927-945.
27. Pohanka, M., *Antioxidants countermeasures against sulfur mustard*. Mini Rev Med Chem, 2012. **12**(8): p. 742-8.
28. Gallagher, C.H., *The effect of antioxidants on poisoning by carbon tetrachloride*. Aust J Exp Biol Med Sci, 1962. **40**(3): p. 241-53.
29. Chaiyasit, W., et al., *Role of physical structures in bulk oils on lipid oxidation*. Critical reviews in food science and nutrition, 2007. **47**(3): p. 299-317.
30. Galano, A. and J. Raúl Alvarez-Idaboy, *Computational strategies for predicting free radical scavengers' protection against oxidative stress: Where are we and what might follow?* International Journal of Quantum Chemistry, 2019. **119**(2): p. e25665.
31. Miche, H., V. Brumas, and G. Berthon, *Copper (II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. II. Anthranilic acid as a potential OH-inactivating ligand*. Journal of inorganic biochemistry, 1997. **68**(1): p. 27-38.
32. Gaubert, S., et al., *Copper-ligand interactions and physiological free radical processes. Part 3. Influence of histidine, salicylic acid and anthranilic acid on copper-driven Fenton chemistry in vitro*. Free radical research, 2000. **32**(5): p. 451-461.
33. Yoshida, H. and S. Takagi, *Effects of seed roasting temperature and time on the quality characteristics of sesame (Sesamum indicum) oil*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 1997. **75**(1): p. 19-26.
34. Jeong, S.M., et al., *Effect of Seed Roasting Conditions on the Antioxidant Activity of Defatted Sesame Meal Extracts*. Journal of Food Science, 2004. **69**(5): p. C377-C381.
35. Kikugawa, K., M. Arai, and T. Kurechi, *Participation of sesamol in stability of sesame oil*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 1983. **60**(8): p. 1528-1533.
36. Zhu, X., et al., *Antioxidant Effects of Sesamol Released from Polymeric Films on Lipid Oxidation in Linoleic Acid and Oat Cereal*. Packaging Technology and Science, 2013. **26**(1): p. 31-38.
37. Ambrose, A.M., A. Cox Jr, and F. DeEds, *Antioxidant toxicity, toxicological studies on sesamol*. Journal of agricultural and food chemistry, 1958. **6**(8): p. 600-604.
38. Budowski, P., *Sesame oil. III. Antioxidant properties of sesamol*. Journal of the American Oil Chemists Society, 1950. **27**(7): p. 264-267.

39. Uchida, M., et al., *Antioxidative effect of sesamol and related compounds on lipid peroxidation*. Biol Pharm Bull, 1996. **19**(4): p. 623-26.
40. Yoshida, H. and S. Takagi, *Antioxidative effects of sesamol and tocopherols at various concentrations in oils during microwave heating*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 1999. **79**(2): p. 220-226.
41. Hwang, H.-S., et al., *Antioxidant Activity of Sesamol in Soybean Oil Under Frying Conditions*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 2013. **90**(5): p. 659-666.
42. Hong, S., et al., *Effects of Hydrogen-Donating or Metal-Chelating Antioxidants on the Oxidative Stability of Organogels Made of Beeswax and Grapeseed Oil Exposed to Light Irradiation*. J Food Sci, 2018. **83**(4): p. 885-891.
43. Turgut, B., I. Ergen, and N. Ilhan, *The Protective Effect of Sesamol in the Selenite-induced Experimental Cataract Model*. Turk J Ophthalmol, 2017. **47**(6): p. 309-314.
44. Joshi, R., et al., *Free radical reactions and antioxidant activities of sesamol: pulse radiolytic and biochemical studies*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(7): p. 2696-703.
45. Prasad, N.R., et al., *Photoprotective effect of sesamol on UVB-radiation induced oxidative stress in human blood lymphocytes in vitro*. Environ Toxicol Pharmacol, 2005. **20**(1): p. 1-5.
46. Keene, K.A., R.M. Ruddy, and M.J. Phaner, *Investigating the Relationship between Antioxidants and Fatty Acid Degradation Using a Combination Approach of GC-FID and Square-Wave Voltammetry*. ACS Omega, 2019. **4**(1): p. 983-991.
47. Dhar, P., et al., *Antioxidative effect of sesame lignans in diabetes mellitus blood: an in vitro study*. Journal of Oleo Science, 2005. **54**(1): p. 39-43.
48. Chennuru, A. and M.T. Saleem, *Antioxidant, lipid lowering, and membrane stabilization effect of sesamol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in experimental rats*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 934239.
49. Sharma, A.K., et al., *Sesamol alleviates diet-induced cardiometabolic syndrome in rats via up-regulating PPARgamma, PPARalpha and e-NOS*. J Nutr Biochem, 2012. **23**(11): p. 1482-9.
50. Chen, P.-R., et al., *Sesamol induces nitric oxide release from human umbilical vein endothelial cells*. Lipids, 2005. **40**(9): p. 955-961.
51. Kanimozhi, P. and N.R. Prasad, *Antioxidant potential of sesamol and its role on radiation-induced DNA damage in whole-body irradiated Swiss albino mice*. Environ Toxicol Pharmacol, 2009. **28**(2): p. 192-7.
52. Yeo, J., J. Park, and J. Lee, *Evaluation of antioxidant capacity of sesamol and free radical scavengers at different heating temperatures*. European Journal of Lipid Science and Technology, 2011. **113**(7): p. 910-915.
53. Nadeem, M., et al., *Antioxidant Activity of Sesame (Sesamum indicum L.) Cake Extract for the Stabilization of Olein Based Butter*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 2014. **91**(6): p. 967-977.
54. Wan, Y., et al., *The relationship of antioxidant components and antioxidant activity of sesame seed oil*. J Sci Food Agric, 2015. **95**(13): p. 2571-8.
55. Papadopoulos, A.G., N. Nenadis, and M.P. Sigalas, *DFT study of radical scavenging activity of sesame oil lignans and selected in vivo metabolites of sesamin*. Computational and Theoretical Chemistry, 2016. **1077**: p. 125-132.
56. Palheta, I.C. and R.S. Borges, *Sesamol is a related antioxidant to the vitamin E*. Chemical Data Collections, 2017. **11-12**: p. 77-83.

57. Kumar, P., H. Kalonia, and A. Kumar, *Protective effect of sesamol against 3-nitropropionic acid-induced cognitive dysfunction and altered glutathione redox balance in rats*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010. **107**(1): p. 577-82.
58. Sachdeva, A.K., et al., *Neuroprotective potential of sesamol and its loaded solid lipid nanoparticles in ICV-STZ-induced cognitive deficits: behavioral and biochemical evidence*. Eur J Pharmacol, 2015. **747**: p. 132-40.
59. Khadira, S., et al., *Effect of sesamol in association with folic acid on 6-OHDA induced parkinsonian animals-Biochemical, Neurochemical and Histopathological evidence*. International Journal of Research in Pharmacy & Science, 2015(3).
60. Ren, B., et al., *Protective effects of sesamol on systemic oxidative stress-induced cognitive impairments via regulation of Nrf2/Keap1 pathway*. Food Funct, 2018. **9**(11): p. 5912-5924.
61. Keowkase, R., et al., *Sesamin and sesamolin reduce amyloid-beta toxicity in a transgenic Caenorhabditis elegans*. Biomed Pharmacother, 2018. **107**: p. 656-664.
62. Sharma, S. and I.P. Kaur, *Development and evaluation of sesamol as an antiaging agent*. Int J Dermatol, 2006. **45**(3): p. 200-8.
63. Prasad, N.R., et al., *Radioprotective effect of sesamol on gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidants levels in cultured human lymphocytes*. Toxicology, 2005. **209**(3): p. 225-35.
64. Kaur, I.P. and A. Saini, *Sesamol exhibits antimutagenic activity against oxygen species mediated mutagenicity*. Mutat Res, 2000. **470**(1): p. 71-6.
65. Chen, P.R., et al., *Sesamol regulates plasminogen activator gene expression in cultured endothelial cells: a potential effect on the fibrinolytic system*. J Nutr Biochem, 2005. **16**(1): p. 59-64.
66. Kumar, A., et al., *Sesamol ameliorates radiation induced DNA damage in hematopoietic system of whole body gamma-irradiated mice*. Environ Mol Mutagen, 2018. **59**(1): p. 79-90.
67. Yashaswini, P.S., A.G. Rao, and S.A. Singh, *Inhibition of lipoxygenase by sesamol corroborates its potential anti-inflammatory activity*. Int J Biol Macromol, 2017. **94**(Pt B): p. 781-787.
68. Jnaneshwari, S., et al., *Sesamol ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress and inflammatory mediators*. Anticancer Agents Med Chem, 2014. **14**(7): p. 975-83.
69. Liu, Z., et al., *Sesamol Induces Human Hepatocellular Carcinoma Cells Apoptosis by Impairing Mitochondrial Function and Suppressing Autophagy*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 45728.
70. Alexander, B.H., et al., *Preparation of Some Substituted Derivatives of Sesamol. I. Synthesis of Halogenated Sesamol Esters*. The Journal of Organic Chemistry, 1958. **23**(12): p. 1969-1970.
71. Devakumar, C., V.S. Saxena, and S.K. Mukerjee, *New Sesamol Ethers as Pyrethrum Synergists*. Agricultural and Biological Chemistry, 1985. **49**(3): p. 725-730.
72. Cole, E.R., G. Crank, and H. Minh, *Antioxidant properties of synthetic 5-hydroxy-1,3-benzodioxole derivatives*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1982. **30**(4): p. 719-724.
73. Najafi, M., M. Najafi, and H. Najafi, *DFT/B3LYP Study of the Substituent Effects on the Reaction Enthalpies of the Antioxidant Mechanisms of Sesamol Derivatives*

- in the Gas phase and water*. Canadian Journal of Chemistry, 2012. **90**(10): p. 915-926.
74. Rodríguez, S.A., M.A. Nazareno, and M.T. Baumgartner, *Synthesis of Novel Biaryl Derivatives of Sesamol (5-Benzodioxolol) and Evaluation of their Antioxidant Activity Against DPPH Radical*. Australian Journal of Chemistry, 2013. **66**(11): p. 1334-1341.
 75. Castro-González, L.M., J.R. Alvarez-Idaboy, and A. Galano, *Computationally Designed Sesamol Derivatives Proposed as Potent Antioxidants*. ACS Omega, 2020. **5**(16): p. 9566-9575.
 76. Gleeson, M.P., et al., *Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters*. Nature Reviews Drug Discovery, 2011. **10**: p. 197.
 77. Zhong, H.A., et al., *Understanding the molecular properties and metabolism of top prescribed drugs*. Curr Top Med Chem, 2013. **13**(11): p. 1290-307.
 78. Zhao, Y., N.E. Schultz, and D.G. Truhlar, *Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions*. Journal of Chemical Theory and Computation, 2006. **2**(2): p. 364-382.
 79. Altarawneh, M. and B.Z. Dlugogorski, *A Mechanistic and Kinetic Study on the Formation of PBDD/Fs from PBDEs*. Environmental Science & Technology, 2013. **47**(10): p. 5118-5127.
 80. Dargiewicz, M., et al., *Solvent effects on electron-driven proton-transfer processes: adenine–thymine base pairs*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2012. **14**(25): p. 8981-8989.
 81. Prasanthkumar, K.P. and J.R. Alvarez-Idaboy, *An experimental and theoretical study of the kinetics and mechanism of hydroxyl radical reaction with 2-aminopyrimidine*. RSC Advances, 2014. **4**(27): p. 14157-14164.
 82. Zhao, Y. and D.G. Truhlar, *How Well Can New-Generation Density Functionals Describe the Energetics of Bond-Dissociation Reactions Producing Radicals?* The Journal of Physical Chemistry A, 2008. **112**(6): p. 1095-1099.
 83. Galano, A., J.R. Alvarez-Idaboy, and M. Francisco-Márquez, *Physicochemical Insights on the Free Radical Scavenging Activity of Sesamol: Importance of the Acid/Base Equilibrium*. The Journal of Physical Chemistry B, 2011. **115**(44): p. 13101-13109.
 84. Galano, A., et al., *Empirically Fitted Parameters for Calculating pKa Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy*. Journal of Chemical Information and Modeling, 2016. **56**(9): p. 1714-1724.
 85. Castro-González, L.M., J.R. Alvarez-Idaboy, and A. Galano, *Computationally Designed Sesamol Derivatives Proposed as Potent Antioxidants*. ACS Omega, 2020.
 86. Marenich, A.V., C.J. Cramer, and D.G. Truhlar, *Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions*. The Journal of Physical Chemistry B, 2009. **113**(18): p. 6378-6396.
 87. Ribeiro, R.F., et al., *Use of Solution-Phase Vibrational Frequencies in Continuum Models for the Free Energy of Solvation*. The Journal of Physical Chemistry B, 2011. **115**(49): p. 14556-14562.
 88. Galano, A., et al., *Empirically Fitted Parameters for Calculating pKa Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy*. J Chem Inf Model, 2016. **56**(9): p. 1714-24.

89. Pérez-González, A., et al., *Estimation of empirically fitted parameters for calculating pKa values of thiols in a fast and reliable way*. Theoretical Chemistry Accounts, 2018. **137**(1): p. 5.
90. Ortiz, J., *Quasiparticle approximations and electron propagator theory*. International journal of quantum chemistry, 2003. **95**(4-5): p. 593-599.
91. Singh, R.K., J. Ortiz, and M.K. Mishra, *Tautomeric forms of adenine: vertical ionization energies and Dyson orbitals*. International Journal of Quantum Chemistry, 2010. **110**(10): p. 1901-1915.
92. Cioslowski, J., *Quantum-mechanical prediction of thermochemical data*. 2002: Springer Science & Business Media.
93. Shahidi, F. and P. Ambigaipalan, *Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review*. Journal of functional foods, 2015. **18**: p. 820-897.
94. Hidalgo, G.-I. and M.P. Almajano, *Red fruits: extraction of antioxidants, phenolic content, and radical scavenging determination: a review*. Antioxidants, 2017. **6**(1): p. 7.
95. Castañeda-Arriaga, R., et al., *Comprehensive Investigation of the Antioxidant and Pro-oxidant Effects of Phenolic Compounds: A Double-Edged Sword in the Context of Oxidative Stress?* The Journal of Physical Chemistry B, 2018. **122**(23): p. 6198-6214.
96. Incani, A., et al., *Extra virgin olive oil phenolic extracts counteract the pro-oxidant effect of dietary oxidized lipids in human intestinal cells*. Food and Chemical Toxicology, 2016. **90**: p. 171-180.

Computationally Designed Sesamol Derivatives Proposed as Potent Antioxidants

Laura M. Castro-González, Juan Raúl Alvarez-Idaboy,* and Annia Galano*



Cite This: *ACS Omega* 2020, 5, 9566–9575



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

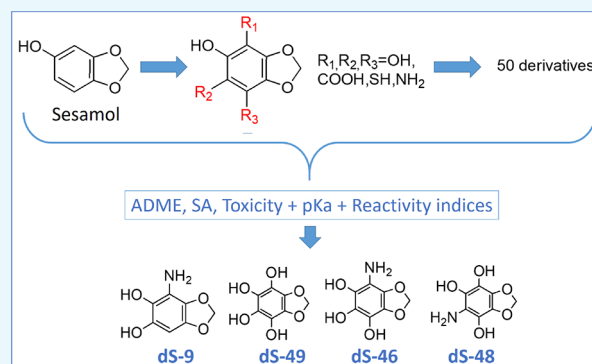


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: Oxidative stress has been recognized to play an important role in several diseases, such as Parkinson's and Alzheimer's disease, which justifies the beneficial effects of antioxidants in ameliorating the deleterious effects of these health disorders. Sesamol, in particular, has been investigated for the treatment of several conditions because of its antioxidant properties. This article reports a rational computational design of new sesamol derivatives. They were constructed by adding four functional groups ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, and $-\text{SH}$) in three different positions of the sesamol molecular framework. A total of 50 derivatives between mono-, di-, and trisubstituted compounds were obtained. All the derivatives were evaluated and compared with a reference set of commercial neuroprotective drugs. The estimated properties are absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity, and synthetic accessibility. Selection and elimination scores were used to choose a first set of promising candidates. Acid-based properties and reactivity indexes were then estimated using the density functional theory. Four sesamol derivatives were finally selected, which are hypothesized to be potent antioxidants, even better than sesamol and Trolox for that purpose.



1. INTRODUCTION

Because of its biradical nature, molecular oxygen readily accepts electrons yielding a series of partially reduced species collectively known as reactive oxygen species (ROS). Some of them are superoxide radical anions ($\text{O}_2^{\bullet-}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radicals (HO^\bullet), peroxy radicals (ROO^\bullet), and alkoxy radicals (RO^\bullet). They are frequently involved in the initiation and propagation of chain reactions, which are highly damaging to cells.^{1–3} Oxidative stress (OS) is the result of the unregulated production of ROS and the imbalance in pro-oxidant/antioxidant homeostasis that leads to the generation of toxic ROS.^{4,5} OS plays an important role in neuronal degeneration disorders such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis,^{6–8} diabetic complications,^{9,10} vascular diseases,¹¹ chronic inflammation, stroke and septic shock, atherosclerosis, rheumatoid arthritis, and cancer.¹²

In addition to their use as food additives, mostly to prevent rancidity, antioxidants are effective in protecting tissues or cells from oxidative damage. They are considered protectors against aging, poisoning by toxic agents,^{13–15} and the already mentioned consequences of OS. Antioxidants react with short-lived free radicals, yielding the corresponding long-living radical intermediates. Because these intermediates are less reactive than the original radicals, the damage induced by ROS is lowered. Recently, there has been a growing interest in natural antioxidants. They are known to possess a variety of

biological activities such as antitumor, antimetabolic, antiviral, and other activities.¹⁶

Sesame, an important oil seed derived from *Sesamum indicum*, is one of the oldest oil seeds known to man, and it is considered to have not only nutritional value but also some medicinal effects.^{17,18} Sesame oil contains several minor constituents including sesamin, sesamol, and sesamol.¹⁹ The latter is one partially responsible of the high resistance of sesame oil to oxidative rancidity as compared to other vegetable oils such as olive, peanut, and soybean oils.^{20,21} Sesamol has shown to be an antiaging agent by preventing photodamage caused by chronic UV exposure,^{22,23} to exhibit antimutagenic effects,²⁰ and to be a plasminogen activator in the prevention of atherosclerosis.²⁴ It has also been studied for an extensive variety of disease treatments.^{25–31}

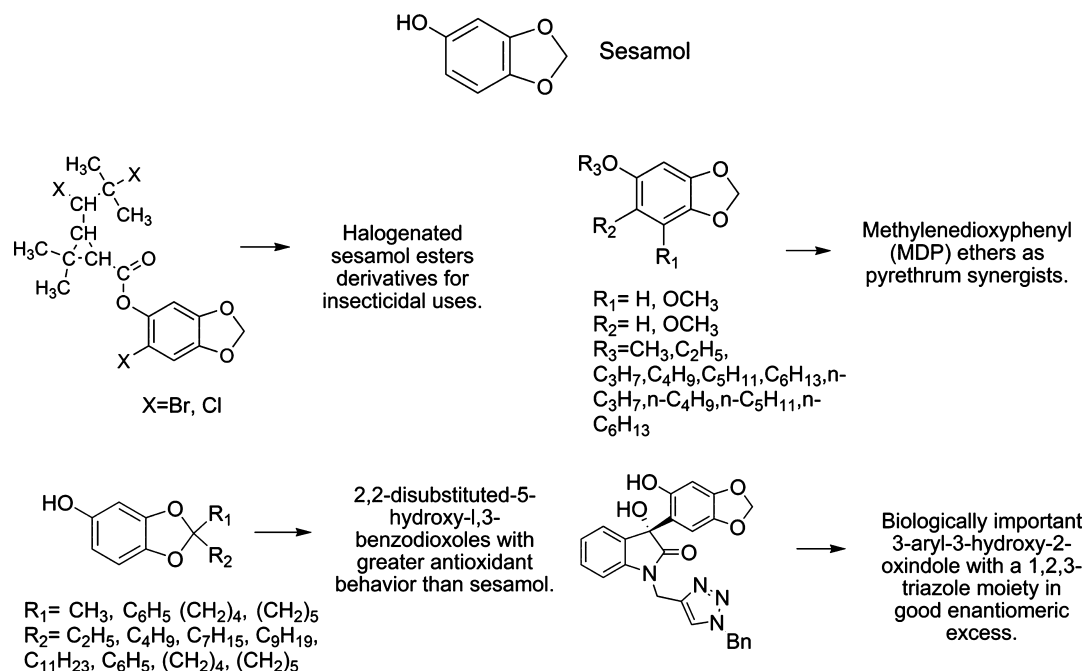
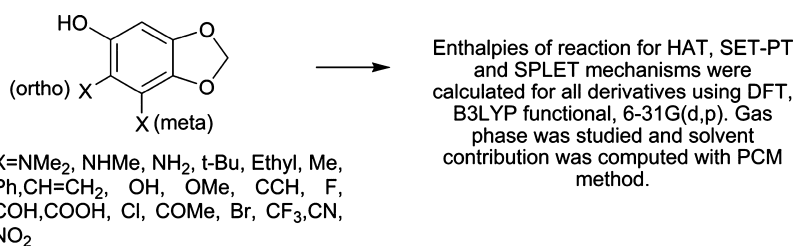
One of the most widely studied properties of sesamol is its antioxidant activity.^{32–36} It has been proved to have effective capacity for inhibiting hydroxyl radical-induced deoxyribose degradation³⁷ and lipid peroxidation^{23,37–39} which helps

Received: February 28, 2020

Accepted: April 3, 2020

Published: April 13, 2020



Scheme 1. Sesamol and Experimentally Obtained Sesamol Derivatives^{55–58}Scheme 2. Computationally Designed and Evaluated Derivatives⁵⁹

protecting plasma, low-density lipoprotein, and erythrocyte membrane from oxidation.^{40–42} Sesamol also induces nitric oxide (the most important vascular relaxing factor) release from endothelial cells.^{28,43} It has scavenging effects against hydroxyl (OH[•]), superoxide anion (O₂^{•-}), nitric oxide, hydrogen peroxide (H₂O₂), and other oxidants,^{44–47} in some cases with an efficiency higher, or equal to those of ascorbic acid⁴⁸ and vitamin E.⁴⁹ Based on its free radical scavenging activity, it has been suggested to use sesamol in the management of Huntington's, Alzheimer's, and Parkinson's diseases, auto-immunity disorders, and brain damage in autism.^{50–54}

The interesting properties of sesamol have motivated investigations on the possible applications of its derivatives for different purposes. Some of them, already experimentally obtained, are shown in Scheme 1,^{55–58} while Scheme 2 shows the computationally designed sesamol derivatives that have been previously studied.⁵⁹ Computational Chemistry has been proven to be a useful tool for the study of antioxidants in general⁶⁰ and of sesamol in particular, including the importance of its acid base equilibrium on its antioxidant activity.⁶¹

In this work, the search for sesamol derivatives with an improved antioxidant behavior has been extended. To that purpose, a large set of this kind of molecules has been rationally designed. They were constructed by adding different functional groups in different positions of the parent molecule

to generate mono-, di-, and trifunctionalized species. Absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties, toxicity, and synthetic accessibility were estimated *in silico*. Selection and elimination score criteria, acid-based properties, and reactivity indexes allowed to reduce the set of derivatives and choose the most promissory candidates. These new molecules are hypothesized to be potent antioxidants, even better than sesamol.

2. RESULTS AND DISCUSSION

2.1. Sesamol Derivatives and Selection Scores. A total amount of 68 derivatives were designed. For 18 of them, it was impossible to obtain the values of Ames mutagenicity and/or LD₅₀, for that reason, only 50 derivatives were studied. Among them, 10 have only one added functional group, 34 have two, and six have three placed in R₁, R₂, and/or R₃ positions. Table S7 describes them all, showing the corresponding labels and substituents. Their ADME properties and those for the reference set of molecules were calculated as previously described, and their values are presented in Tables S8 and S9, respectively. The estimated toxicity, expressed as LD₅₀ and Ames mutagenicity (M); synthetic accessibility (SA), and selection scores (S^s) are reported in Tables S10 and S11. Arithmetic averages were calculated for the reference set and used as reference for sesamol derivatives analyses. The selection score of the parent molecule was also used as a reference (Figure 1).

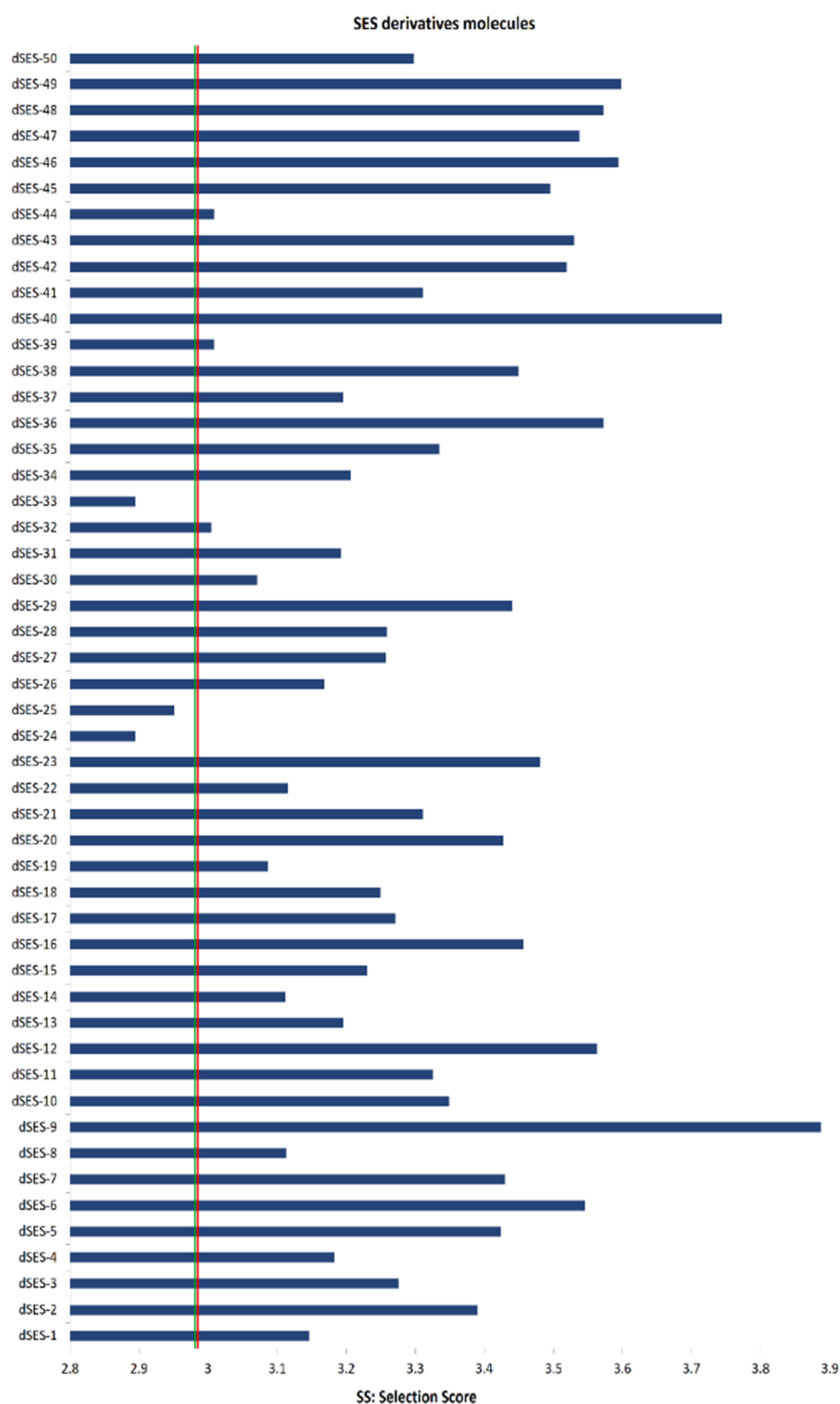


Figure 1. Selection score (S^S) for the sesamol derivatives designed in this work. Vertical lines mark the arithmetic mean of the reference set (red) and sesamol value (green).

It was found that most of the derivatives have higher selection scores than sesamol and also than the average value of the reference set. This indicates that we can expect them to have the desired properties of oral drugs, at least according to the analyzed properties. Taking into account that the highest values of S^S are expected to be related to lower toxicity, better

SA, and better ADME properties, the 12 derivatives with the highest selection scores were selected for the next stage of investigation. Their structures are shown in Scheme 3, and their elimination scores are reported in Table S12. For the reference set of molecules used here, the average and individual values of $S^{E,ADME2}$ are in line with the previously

Scheme 3. Structures and S^E Values of the Subset of Sesamol Derivatives Selected as the Most Promising Ones Based on ADME Properties, Toxicity, and SA

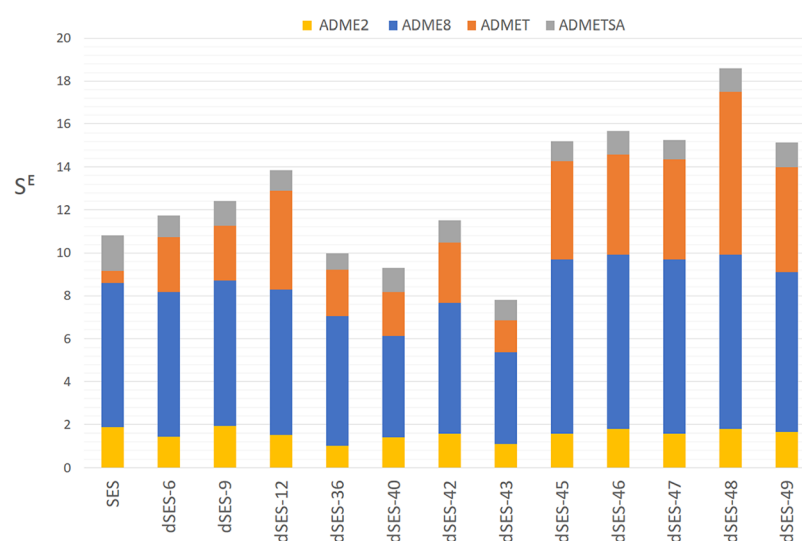
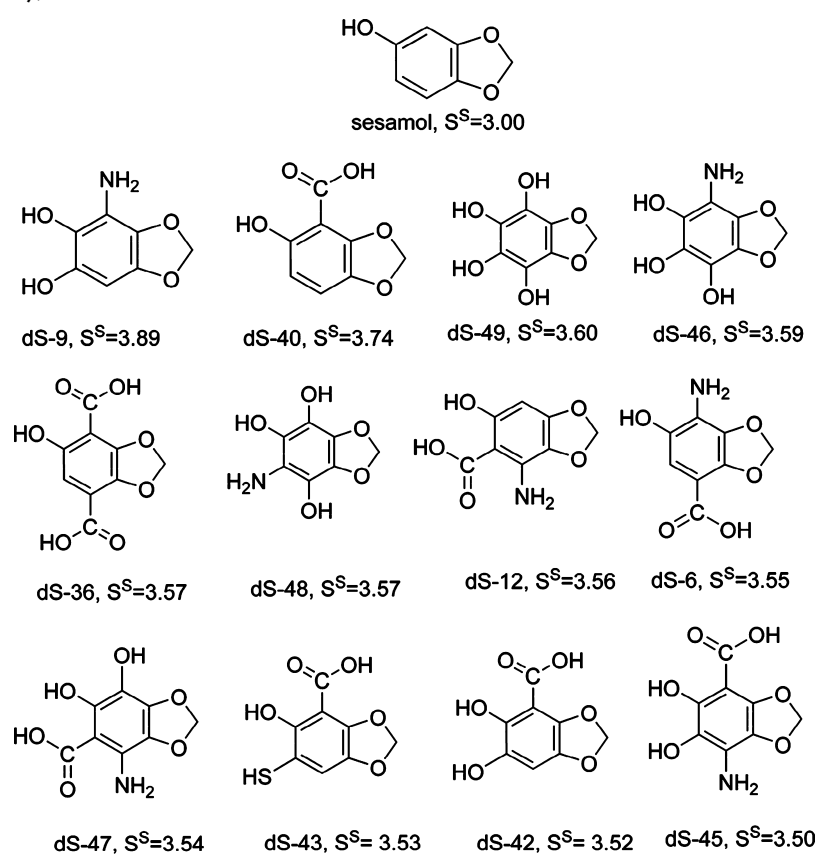


Figure 2. Elimination score (S^E) for the most promising sesamol derivatives.

reported ones for other medical drugs.^{62,63} Individual values of S^E for each derivative are shown in Figure 2, in ascending order.

Small increases in S^E are associated with properties that do not have much weight in the deviations from the reference set, while large increases in S^E are related to properties of greater relevance in the deviation. The S^E_{ADME2} criterion only contains two properties ($\log P$ and molecular weight) and most derivatives show similar values, which corroborates the need of using the remaining three S^E criteria to further analyze the

results. On the other hand, the additional six properties included in S^E_{ADME8} (PSA , HB_D , HB_A , X_{AB} , R_B , and M_R) and toxicity (M and LD_{50}) included in S^E_{ADMET} have the highest contributions to the elimination score; while the SA, accounted for in $S^E_{ADMETSA}$, has a small contribution to the deviations from the reference set. The individual contribution of each property to S^E was also investigated; the results are shown in Table S13 and are also plotted in Figure 3 to facilitate the analysis.

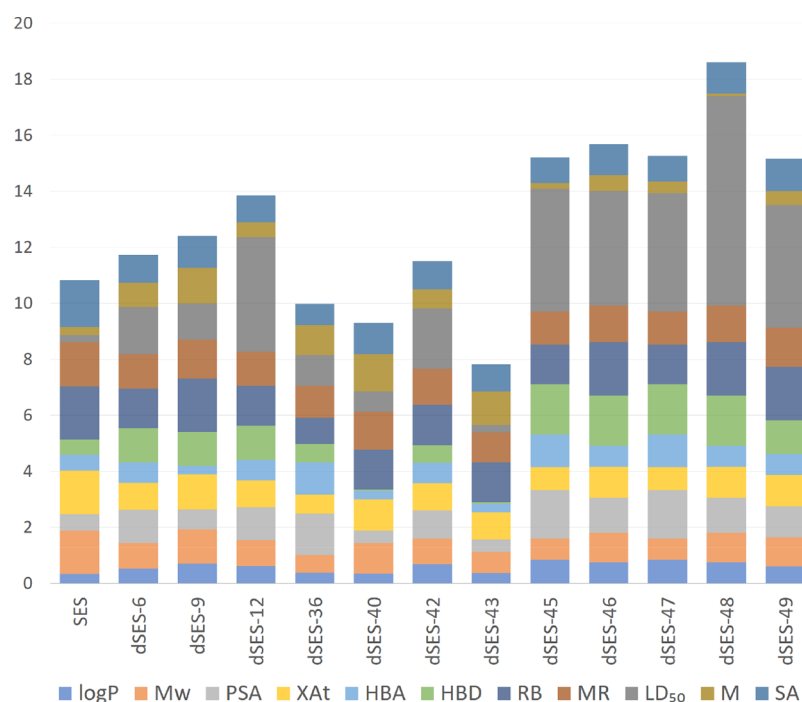


Figure 3. Individual contributions to the elimination score (S^E) for the most promising sesamol derivatives.

The LD_{50} of the investigated derivatives is responsible for the largest deviations from the reference set of medical drugs. However, it seems worthwhile to analyze in detail the reason of such deviations. Please note that higher values of LD_{50} correspond to less toxic compounds, that is, a higher concentration of the compound would be required to induce death in rats. Most of the deviations in LD_{50} arise from values of the sesamol derivatives that are significantly higher than the average of the reference set. The exceptions are dS-40 and dS-43, which individual values have the opposite trend ($LD_{50} = 361.93$ and 746.16 , respectively). However, even those derivatives have LD_{50} values that are significantly higher than the lower value in the reference set ($LD_{50} = 44.98$, bromocriptine). Moreover, according to the estimated LD_{50} , dS-40, and dS-43 are less toxic to rats than ladostigil, lisuride, riluzole, and rivastigmine (Table S11).

When analyzing the Ames mutagenicity, lower values are associated with less mutagenic compounds. The average value of this property for the reference set is 0.41. This toxicity index was found to be lower for all the investigated derivatives, except for dS-48 ($M = 0.44$). However, several molecules in the reference set have M values higher than 0.44 including apomorphine, benserazide, cabergoline, dantrolene, and entacapone.

In addition, the values of PSA , HB_D , $HB_{A'}$, $X_{A'}$, R_B , and M_R properties reasonable deviations from the average of the reference set. In all cases, Lipinski, Veber, and Ghose criteria are still met.

Thus, based on these considerations, none of the 12 selected derivatives were eliminated as antioxidant candidates, that is, their toxicity, SA, bioavailability, and permeation behavior are not expected to be problematic. Selecting the most promising candidates, among them, would then be based on their reactivity indexes.

2.2. Electronic Calculations. The estimated pK_a values of the 12 selected derivatives are reported in Table 1. The molar fractions of their acid-base species, at physiological pH (pH =

Table 1. Estimated pK_a Values of Sesamol Derivatives, at pH = 7.4

	pK_{a_1}	pK_{a_2}	pK_{a_3}	pK_{a_4}
dS-6	1.03	4.23	9.88	
dS-9	2.57	8.79	12.79	
dS-12	-0.29	4.40	12.61	
dS-36	1.89	3.84	11.96	
dS-40	1.69	11.99		
dS-42	1.58	10.16	13.70	
dS-43	1.25	7.56	13.83	
dS-45	0.29	2.78	10.29	14.24
dS-46	3.36	8.01	11.70	13.82
dS-47	-0.12	5.13	10.13	14.00
dS-48	3.89	8.19	10.52	13.68
dS-49	7.80	10.11	12.88	15.42
Trolox	3.89	11.92		

7.4) are listed in Table S14. The associated deprotonation routes and distribution diagrams are shown Figures S1 and S2, respectively. Those species with a nonnegligible molar fraction ($M_f \geq 10^{-3}$), at the pH of interest, were selected for the study of the remaining electronic properties. Figure 4 shows the natural logarithm of sesamol derivatives molar fractions. The horizontal line represents the acceptance limit. The species located above the line are the ones selected for the next calculations.

The values of the polar strength (PS) for the estimation of EI and EA, using the electron propagation theory (EPT), are reported in Table S15. All of them are in the acceptance range, which validates the calculations. The reactivity indexes of each derivative are provided in Table S16. A graphical tool, previously proposed,⁶⁴ and designed to simultaneously anticipate H and electron donor abilities was used (Figure 5) to explore such capacities in the designed sesamol derivatives. It is known as the electron and hydrogen donating ability map for antioxidants (eH-DAMA). The species located at the left

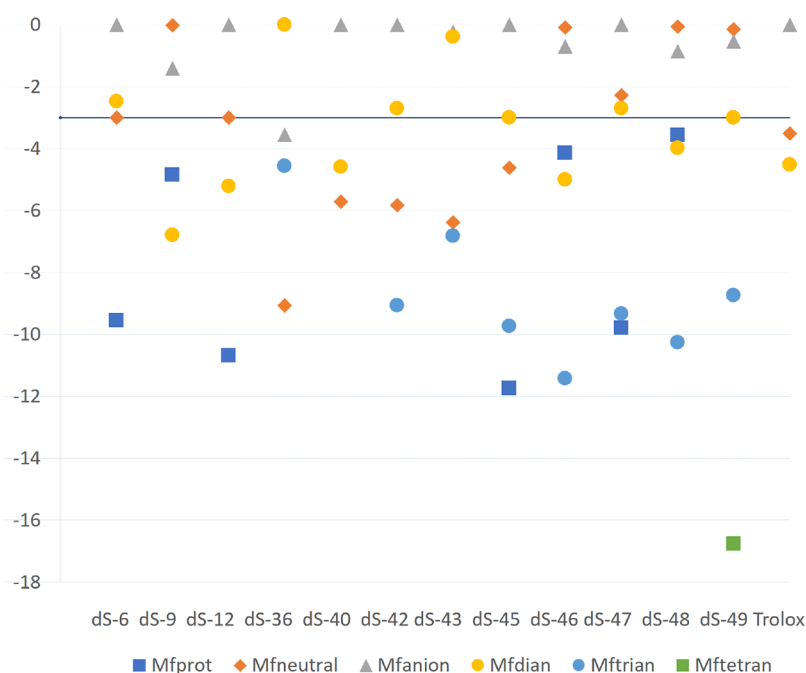


Figure 4. Analysis of the molar fractions (M_f) of sesamol derivatives acid-base species.

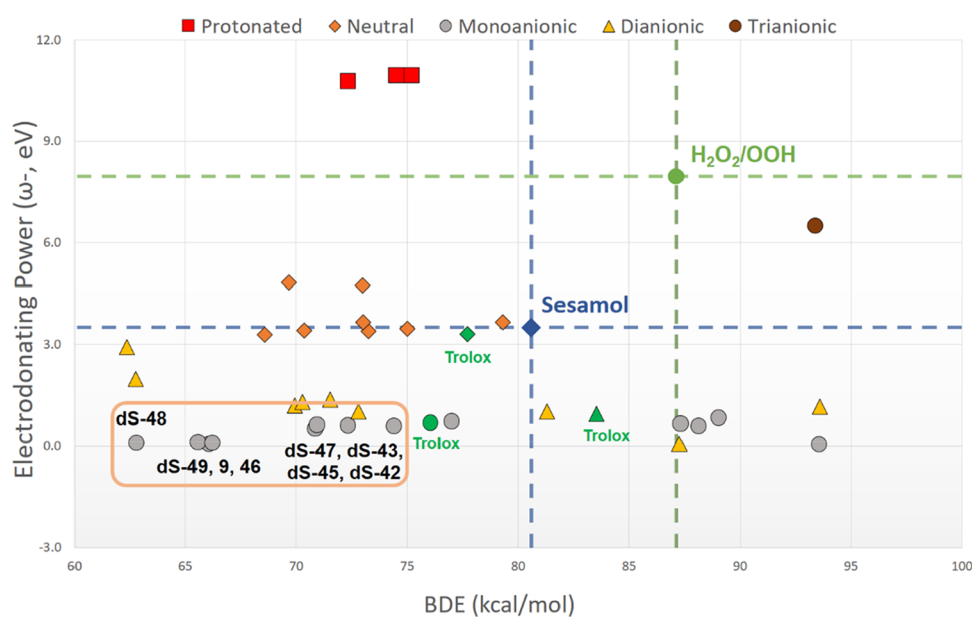


Figure 5. eH-DAMA for acid-base species of sesamol derivatives, sesamol, Trolox, and the oxidant the $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2^{\bullet-}$ pair.

and bottom of this map are expected to be the best donors for both H and electron. Thus, they should be the more efficient for acting as antioxidants via hydrogen atom-transfer (HAT) and single electron-transfer (SET) mechanisms.

SET reactions have the peculiarity that thermochemical considerations alone might lead to erroneous conclusions. This is because highly exergonic reactions (those involving donors with very low ionization energies) may be located in the inverted region of the Marcus parabola, that is, they may be very slow. Therefore, using IE directly to assess antioxidant ability, via SET, might be misleading. That is why in the eH-DAMA plot a different reactivity index is used to account for the electron donor ability of the investigated antioxidants, that is, the electrodonating power (ω^-). It depends on the IE, but

in a nonlinear way (Figure S3). Moreover, the shape of this dependence resembles that of the Marcus parabola. Species with very low IE, have high values of ω^- and, therefore, they are not predicted to be efficient as free radical scavengers, via SET.^{65,66} This could be the case of the dianionic species of sesamol derivatives.

Species with small ω^- (at the bottom of the eH-DAMA) are expected to be particularly efficient as neutralizers of free radicals via SET. Species with low bond dissociation energies (BDE) (at the left of the eH-DAMA) are expected to act as free radical scavengers via hydrogen donation (HAT). The parent molecule, Trolox (an antioxidant frequently used as a reference regarding ROS neutralizing activity), and the oxidizing pair $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2^{\bullet-}$, are also included in the map to

facilitate comparisons and interpretation. According to the results shown in Figure 5, the monoanionic species of derivatives dS-48, dS-49, dS-9, dS-46, dS-47, dS-43, dS-45, and dS-42 were identified as the most efficient radical scavengers, through the above-mentioned chemical routes. They are expected to be better in neutralizing the hydroperoxyl pair than Trolox and sesamol. These compounds appear to be efficient through both mechanisms: SET and HAT. However, their relative abundance, under physiological conditions, is another important aspect to consider.

For the compounds best located in the eH-DAMA (dS-48, dS-49, dS-9, and dS-46), the neutral form is the most abundant at physiological pH, although the monoanions are expected to be present in nonnegligible amounts (Table S14). On the contrary, for the other four derivatives (dS-47, dS-43, dS-45, and dS-42) that are predicted to be better than Trolox and sesamol, as H and electron donors, the most abundant acid-base species at this pH are just the ones identified to be the key for the antioxidant behavior of the corresponding derivatives, that is, the monoanions. Thus, considering that neutral species cross biological barriers easier than charged ones that derivatives dS-48, dS-49, dS-9, and dS-46 are the best placed in eH-DAMA and the population of their anionic species are high enough (13.9, 28.5, 3.9, and 19.7%, respectively), they were selected as the most promising candidates to act as antioxidants by scavenging free radicals via HAT and SET.

3. CONCLUSIONS

Sesamol derivatives were computationally designed in a rational way, using a computer assisted protocol. Adding functional groups to the sesamol structure allowed to generate 50 compounds: 10 with one additional functional group and 34 with two and 6 derivatives with three. They were evaluated and compared to a reference set of currently used medical drugs using selection and elimination scores. This led to a first selection of 12 sesamol derivatives.

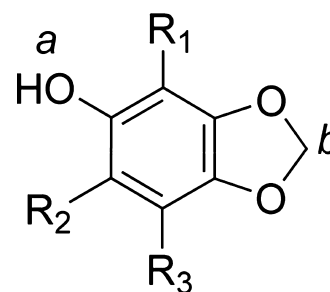
The search was refined by electronic calculations, including estimations of pK_a s, and reactivity indexes that account for electron and H donation capabilities. The identification of the best donors allowed to propose four derivatives as the most promising candidates to act as chemical antioxidants, via HAT and SET. They are dS-48, dS-49, dS-9, and dS-46. They are predicted to be better antioxidants than sesamol and Trolox. Further investigations on these derivatives are still necessary to confirm or refute the proposal from this work.

4. COMPUTATIONAL METHODS

4.1. Design and First Evaluation of Sesamol Derivatives. Sesamol derivatives were built incorporating four functional groups ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, and $-\text{COOH}$) in all the available positions of the phenolic ring: R_1 , R_2 and R_3 (Scheme 4). All combinations of substitution in positions R_1 , R_2 , and R_3 , give the possibility to obtain mono-, di-, and trisubstituted sesamol derivatives. The added functional groups only represent a modest structural modification, which could help to preserve the desirable features of sesamol. They are explored to investigate if they surpass sesamol as free radical scavengers via hydrogen or electron donation, considering at the same time their bioavailability and permeation behavior necessary for oral drugs.

To evaluate the derivatives in terms of their potential use as oral drugs, different properties were considered, namely

Scheme 4. Substitution Sites R_1 , R_2 y R_3 and the Original Sites of Sesamol a y b



permeability, toxicity, and SA. A reference set of drugs was used to compare and put the behavior of the investigated derivatives into context. The reference set consists of 35 neuroprotectors already in use (Table S1, Supporting Information). This set has been successfully used in a previous work.⁶⁴ The parameters described below are calculated in the same way for derivatives and the reference set.

ADME properties are closely related to three important empirical rules that allow predicting bioavailability, solubility, and permeability of oral drugs, based on Lipinski,⁶⁷ Ghose,⁶⁸ and Veber⁶⁹ criteria (Table S2). The calculated properties were the number of H bond donors (HB_D), number of H bond acceptors (HB_A), molecular weight (M_W), octanol/water partition coefficient ($\text{Log } P$), molar refractivity (M_R), number of non-hydrogen atoms (X_{At}), rotatable bonds (R_B), and polar surface area (PSA).

The physicochemical properties were calculated using online software Molinspiration Property Calculation Service,^a while the molar refractivity (M_R) was estimated using DruLiTo^b software. Toxicity indexes (M : Ames mutagenicity and LD_{50} (mg/kg): lethal dose 50) were calculated with the Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T.) version 4.1. SA is another important aspect to consider when designing new compounds *in silico*. It was calculated using the SYLVIA-XT^c 1.4 program (Molecular Networks, Erlangen, Germany).⁷⁰ It classifies chemical compounds on a scale from 1 to 10 with the highest values representing the most difficult synthesis.⁷¹

A selection score criteria (S^S) was used to assign a unique number to each derivative that serves to assess their likeness as oral drugs. This criterion includes all the evaluated properties (Table S3) and was also used for the reference set. The higher the S^S score the better drug-like properties. This score is general, so it could mask a case with high value of S^S but with an undesired value for a single property. For double-checking if any molecule in the selected subset significantly deviates from the target values, an elimination score (S^E) was also used (Table S4).

4.2. Electronic Calculations. Electronic calculations were necessary to explore the antioxidant behavior of derivatives and their most abundant species (cationic, neutral, mono, di, and trianionic). Geometry optimizations and frequency calculations were performed with Gaussian 09.⁷² To that purpose the density functional theory, in particular the M05-2X approximation,⁷³ was used combined with the 6-311+G(d,p) basis set and the solvation model density.⁷⁴ All data were obtained at 298 K. Local minima were identified by the absence of imaginary frequencies.

The molecules designed in this work have not been synthesized, so there is no knowledge of their acidity constants.

This is an important property not only in the process of diffusion through lipid membranes but also in the antioxidant behavior that largely depends on the deprotonation degree. Therefore, they were theoretically estimated. To that purpose, the fitted parameters approach method was used.^{75,76} This method consists in the calculation of pK_a s using the linear fitting expression $pK_{a,app} = m\Delta G_{BA} + C_0$. The ΔG_{BA} value is the Gibbs free energy difference between the conjugated base and the corresponding acid ($G_A^- - G_{HA}$). Parameters m and C_0 change considering the substituents and the level of calculation used. Details on this strategy for our calculation can be found in Table S5.

Several reactivity indexes were estimated for sesamol derivatives (Table S6). The ionization energies (IE) and the electron affinities (EA) were calculated using the EPT,⁷⁷ which is known to produce similar values to those experimentally determined. In particular, the partial third-order quasiparticle theory (P3) was used because of its low mean error, for open-shell systems, when comparing to other methods.⁷⁸ To validate the EPT calculation, the value of the pole strength (PS) was considered and checked to be larger than 0.80.^{79,80} The indexes derived from IE and EA were used to estimate electron donor abilities, which are related to electron-transfer processes.

On the other hand, BDE were calculated for anticipating HAT capabilities. All hydrogen atoms in the molecule that could act as donors were studied. They are those in positions a and b belonging to the framework of the parent molecule as well as those in the groups placed at the substitution sites R_1 , R_2 and R_3 (Scheme 4).

■ ASSOCIATED CONTENT

SI Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c00898>.

Reference set of molecules, empirical criteria by Lipinski, Ghose, and Veber, selection score (S^S) expressions, exclusion scores (S^E) expressions, pK_a s expressions and parameter values, reactivity indices, sesamol derivatives designed, ADME properties, toxicity, exclusion scores, molar fractions (M_f), pole strength (PS), zero-point BDE in (kcal/mol), deprotonation routes, distribution diagram of the acid–base species, electrodonating power (ω^-) and ionization energy dependency, and Cartesian coordinates (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Juan Raúl Alvarez-Idaboy – Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF 04510, México; orcid.org/0000-0002-2901-5412; Phone: +52 55 56223776;

Email: jidaboy@unam.mx; Fax: +52 55 56223776

Annia Galano – Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México DF 09340, México; orcid.org/0000-0002-1470-3060; Phone: + 52 55 58044600; Email: agal@xanum.uam.mx; Fax: 52 55 58044600

Author

Laura M. Castro-González – Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF 04510, México

Complete contact information is available at:
<https://pubs.acs.org/10.1021/acsomega.0c00898>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the Laboratorio de Visualización y Cómputo Paralelo at Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa and grant LANCAD-UNAM-DGTIC-192. This investigation is inserted in the research projects IFC-2016/1828. This work was partially supported by a grant from the DGAPA UNAM PAPIIT IN223018 L. M. C. G. is grateful to CONACYT for the financial support provided to her Master in Chemical Science.

■ ADDITIONAL NOTES

^awww.molinspiration.com.

^bhttp://www.niper.gov.in/pi_dev_tools/DruLiToWeb/DruLiTo_index.html–.

^c<https://www.mn-am.com/products/sylvia>.

■ REFERENCES

- (1) Apel, K.; Hirt, H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2004**, *55*, 373–399.
- (2) Barnes, R. P.; Fouquerel, E.; Opreko, P. L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech. Ageing Dev.* **2019**, *177*, 37–45.
- (3) Schwenzer, H.; Jühling, F.; Chu, A.; Pallett, L. J.; Baumert, T. F.; Maini, M.; Fassati, A. Oxidative Stress Triggers Selective tRNA Retrograde Transport in Human Cells during the Integrated Stress Response. *Cell Rep.* **2019**, *26*, 3416–3428.
- (4) Mittler, R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends Plant Sci.* **2002**, *7*, 405–410.
- (5) Barnham, K. J.; Masters, C. L.; Bush, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 205–214.
- (6) Lin, M. T.; Beal, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* **2006**, *443*, 787–795.
- (7) Bose, A.; Beal, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in induced pluripotent stem cell models of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* **2019**, *49*, 525–532.
- (8) Butterfield, D. A.; Halliwell, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **2019**, *20*, 148–160.
- (9) Giugliano, D.; Ceriello, A.; Paolisso, G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* **1996**, *19*, 257–267.
- (10) Henriksen, E. J. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*, 2nd ed.; Watson, R. R., Preedy, V. R., Eds.; Academic Press, 2019; Chapter 1, pp 3–17.
- (11) Madamanchi, N. R.; Vendrov, A.; Runge, M. S. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, *25*, 29–38.
- (12) Uttara, B.; Singh, A.; Zamboni, P.; Mahajan, R. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr. Neuropharmacol.* **2009**, *7*, 65–74.
- (13) Sohal, R. S.; Weindruch, R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* **1996**, *273*, 59–63.
- (14) Finkel, T.; Holbrook, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* **2000**, *408*, 239–247.
- (15) Hidalgo, F. J.; Delgado, R. M.; Zamora, R. Protective effect of phenolic compounds on carbonyl-amine reactions produced by lipid-derived reactive carbonyls. *Food Chem.* **2017**, *229*, 388–395.

- (16) Hwang, H.-S.; Winkler-Moser, J. K.; Liu, S. X. Structural Effect of Lignans and Sesamol on Polymerization of Soybean Oil at Frying Temperature. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2012**, *89*, 1067–1076.
- (17) Yoshida, H.; Takagi, S. Effects of seed roasting temperature and time on the quality characteristics of sesame (*Sesamum indicum*) oil. *J. Sci. Food Agric.* **1997**, *75*, 19–26.
- (18) Jeong, S.-M.; Kim, S.-Y.; Kim, D.-R.; Nam, K. C.; Ahn, D. U.; Lee, S.-C. Effect of Seed Roasting Conditions on the Antioxidant Activity of Defatted Sesame Meal Extracts. *J. Food Sci.* **2004**, *69*, C377–C381.
- (19) Kurechi, T.; Kikugawa, K.; Nishizawa, A. Transformation of hemoglobin into methemoglobin by sesamol. *Life Sci.* **1980**, *26*, 1675–1681.
- (20) Kaur, I. P.; Saini, A. Sesamol exhibits antimutagenic activity against oxygen species mediated mutagenicity. *Mutat. Res.* **2000**, *470*, 71–76.
- (21) Budowski, P.; Markley, K. S. The Chemical and Physiological Properties of Sesame Oil. *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 125–151.
- (22) Sharma, S.; Kaur, I. P. Development and evaluation of sesamol as an antiaging agent. *Int. J. Dermatol.* **2006**, *45*, 200–208.
- (23) Prasad, N. R.; Mahesh, T.; Menon, V. P.; Jeevanram, R. K.; Pugalendi, K. V. Photoprotective effect of sesamol on UVB-radiation induced oxidative stress in human blood lymphocytes in vitro. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2005**, *20*, 1–5.
- (24) Chen, P.-R.; Lee, C.-C.; Chang, H.; Tsai, C. E. Sesamol regulates plasminogen activator gene expression in cultured endothelial cells: a potential effect on the fibrinolytic system. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, *16*, 59–64.
- (25) Prasad, N. R.; Menon, V. P.; Vasudev, V.; Pugalendi, K. V. Radioprotective effect of sesamol on gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidants levels in cultured human lymphocytes. *Toxicology* **2005**, *209*, 225–235.
- (26) Kumar, A.; Choudhary, S.; Adhikari, J. S.; Chaudhury, N. K. Sesamol ameliorates radiation induced DNA damage in hematopoietic system of whole body γ -irradiated mice. *Environ. Mol. Mutagen.* **2018**, *59*, 79–90.
- (27) Kuhad, A.; Chopra, K. Effect of sesamol on diabetes-associated cognitive decline in rats. *Exp. Brain Res.* **2008**, *185*, 411–420.
- (28) Sharma, A. K.; Bharti, S.; Bhatia, J.; Nepal, S.; Malik, S.; Ray, R.; Kumari, S.; Arya, D. S. Sesamol alleviates diet-induced cardiometabolic syndrome in rats via up-regulating PPAR γ , PPAR α and e-NOS. *J. Nutr. Biochem.* **2012**, *23*, 1482–1489.
- (29) Yashaswini, P. S.; Rao, A. G. A.; Singh, S. A. Inhibition of lipoxygenase by sesamol corroborates its potential anti-inflammatory activity. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *94*, 781–787.
- (30) Jnaneshwari, S.; Hemshekhar, M.; Thushara, R. M.; Sundaram, M.; Santhosh, M.; Sunitha, K.; Shankar, R. L.; Kemparaju, K.; Girish, K. S. Sesamol ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress and inflammatory mediators. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2013**, *14*, 975–983.
- (31) Liu, Z.; Ren, B.; Wang, Y.; Zou, C.; Qiao, Q.; Diao, Z.; Mi, Y.; Zhu, D.; Liu, X. Sesamol Induces Human Hepatocellular Carcinoma Cells Apoptosis by Impairing Mitochondrial Function and Suppressing Autophagy. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 45728.
- (32) Uchida, M.; Nakajin, S.; Toyoshima, S.; Shinoda, M. Antioxidative effect of sesamol and related compounds on lipid peroxidation. *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 623–626.
- (33) Yoshida, H.; Takagi, S. Antioxidative effects of sesamol and tocopherols at various concentrations in oils during microwave heating. *J. Sci. Food Agric.* **1999**, *79*, 220–226.
- (34) Hwang, H.-S.; Winkler-Moser, J. K.; Bakota, E. L.; Berhow, M. A.; Liu, S. X. Antioxidant Activity of Sesamol in Soybean Oil Under Frying Conditions. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2013**, *90*, 659–666.
- (35) Hong, S.; Kim, M.-J.; Park, S.; Lee, S.; Lee, J.; Lee, J. Effects of Hydrogen-Donating or Metal-Chelating Antioxidants on the Oxidative Stability of Organogels Made of Beeswax and Grapeseed Oil Exposed to Light Irradiation. *J. Food Sci.* **2018**, *83*, 885–891.
- (36) Turgut, B.; Ergen, İ.; İlhan, N. The Protective Effect of Sesamol in the Selenite-induced Experimental Cataract Model. *Turk. J. Ophthalmol.* **2017**, *47*, 309–314.
- (37) Joshi, R.; Kumar, M. S.; Satyamoorthy, K.; Unnikrisnan, M. K.; Mukherjee, T. Free radical reactions and antioxidant activities of sesamol: pulse radiolytic and biochemical studies. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 2696–2703.
- (38) Zhu, X.; Schaich, K.; Chen, X.; Yam, K. Antioxidant Effects of Sesamol Released from Polymeric Films on Lipid Oxidation in Linoleic Acid and Oat Cereal. *Packag. Technol. Sci.* **2013**, *26*, 31–38.
- (39) Keene, K. A.; Ruddy, R. M.; Phaner, M. J. Investigating the Relationship between Antioxidants and Fatty Acid Degradation Using a Combination Approach of GC-FID and Square-Wave Voltammetry. *ACS Omega* **2019**, *4*, 983–991.
- (40) Dhar, P.; Chattopadhyay, K.; Bhattacharyya, D.; Ghosh, S. Antioxidative Effect of Sesame Lignans in Diabetes Mellitus Blood: an in vitro study. *J. Oleo Sci.* **2005**, *54*, 39–43.
- (41) Chu, P.-Y.; Srinivasan, P.; Deng, J.-F.; Liu, M.-Y. Sesamol attenuates oxidative stress-mediated experimental acute pancreatitis in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* **2012**, *31*, 397–404.
- (42) Chennuru, A.; Saleem, M. T. S. Antioxidant, lipid lowering, and membrane stabilization effect of sesamol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in experimental rats. *BioMed Res. Int.* **2013**, *2013*, 934239.
- (43) Chen, P.-R.; Tsai, C. E.; Chang, H.; Liu, T.-L.; Lee, C.-C. Sesamol induces nitric oxide release from human umbilical vein endothelial cells. *Lipids* **2005**, *40*, 955–961.
- (44) Kanimozhi, P.; Prasad, N. R. Antioxidant potential of sesamol and its role on radiation-induced DNA damage in whole-body irradiated Swiss albino mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2009**, *28*, 192–197.
- (45) Yeo, J.; Park, J.; Lee, J. Evaluation of antioxidant capacity of sesamol and free radical scavengers at different heating temperatures. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2011**, *113*, 910–915.
- (46) Nadeem, M.; Situ, C.; Mahmud, A.; Khalique, A.; Imran, M.; Rahman, F.; Khan, S. Antioxidant Activity of Sesame (*Sesamum indicum* L.) Cake Extract for the Stabilization of Olein Based Butter. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2014**, *91*, 967–977.
- (47) Wan, Y.; Li, H.; Fu, G.; Chen, X.; Chen, F.; Xie, M. The relationship of antioxidant components and antioxidant activity of sesame seed oil. *J. Sci. Food Agric.* **2015**, *95*, 2571–2578.
- (48) Papadopoulos, A. G.; Nenadis, N.; Sigalas, M. P. DFT study of radical scavenging activity of sesame oil lignans and selected in vivo metabolites of sesamin. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, *1077*, 125–132.
- (49) Palheta, I. C.; Borges, R. S. Sesamol is a related antioxidant to the vitamin E. *Chem. Data Collect.* **2017**, *11–12*, 77–83.
- (50) Kumar, P.; Kalonia, H.; Kumar, A. Protective effect of sesamol against 3-nitropropionic acid-induced cognitive dysfunction and altered glutathione redox balance in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, *107*, 577–582.
- (51) Sachdeva, A. K.; Misra, S.; Pal Kaur, I.; Chopra, K. Neuroprotective potential of sesamol and its loaded solid lipid nanoparticles in ICV-STZ-induced cognitive deficits: behavioral and biochemical evidence. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *747*, 132–140.
- (52) Sreen, K.; Vijayalakshmi, K.; Nagappan, P.; Balima, S. Effect of sesamol in association with folic acid on 6-OHDA induced parkinsonian animals-Biochemical, Neurochemical and Histopathological evidence. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* **2017**, *10*, 46–50.
- (53) Ren, B.; Yuan, T.; Diao, Z.; Zhang, C.; Liu, Z.; Liu, X. Protective effects of sesamol on systemic oxidative stress-induced cognitive impairments via regulation of Nrf2/Keap1 pathway. *Food Funct.* **2018**, *9*, 5912–5924.
- (54) Keowkase, R.; Shoomarom, N.; Bunargin, W.; Sithithaworn, W.; Weerapreeyakul, N. Sesamin and sesamolin reduce amyloid-beta toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *107*, 656–664.
- (55) Alexander, B. H.; Oda, T. A.; Brown, R. T.; Gertler, S. I. Preparation of Some Substituted Derivatives of Sesamol. I. Synthesis of Halogenated Sesamol Esters. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1969–1970.

- (56) Devakumar, C.; Saxena, V. S.; Mukerjee, S. K. New Sesamol Ethers as Pyrethrum Synergists. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 725–730.
- (57) Kumar, A.; Kaur, J.; Chauhan, P.; Singh Chimni, S. Organocatalytic asymmetric Friedel-Crafts reaction of sesamol with isatins: access to biologically relevant 3-aryl-3-hydroxy-2-oxindoles. *Chem.—Asian J.* **2014**, *9*, 1305–1310.
- (58) Cole, E. R.; Crank, G.; Minh, H. Antioxidant properties of synthetic 5-hydroxy-1,3-benzodioxole derivatives. *J. Agric. Food Chem.* **1982**, *30*, 719–724.
- (59) Najafi, M.; Najafi, M.; Najafi, H. DFT/B3LYP Study of the Substituent Effects on the Reaction Enthalpies of the Antioxidant Mechanisms of Sesamol Derivatives in the Gas phase and water. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 915–926.
- (60) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Computational strategies for predicting free radical scavengers' protection against oxidative stress: Where are we and what might follow? *Int. J. Quantum Chem.* **2019**, *119*, No. e25665.
- (61) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Francisco-Márquez, M. Physicochemical Insights on the Free Radical Scavenging Activity of Sesamol: Importance of the Acid/Base Equilibrium. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 13101–13109.
- (62) Gleeson, M. P.; Hersey, A.; Montanari, D.; Overington, J. Probing the links between in vitro potency, ADMET and physicochemical parameters. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 197.
- (63) Zhong, H.; Mashinson, V.; Woolman, T.; Zha, M. Understanding the molecular properties and metabolism of top prescribed drugs. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1290–1307.
- (64) Reina, M.; Castañeda-Arriaga, R.; Perez-Gonzalez, A.; Guzman-Lopez, E. G.; Tan, D.-X.; Reiter, R. J.; Galano, A. A computer-assisted systematic search for melatonin derivatives with high potential as antioxidants. *Melatonin Res.* **2018**, *1*, 27–58.
- (65) Marcus, R. A.; Sutin, N. Electron transfers in chemistry and biology. *Biochim. Biophys. Acta, Rev. Bioenerg.* **1985**, *811*, 265–322.
- (66) Marcus, R. A. Electron transfer reactions in chemistry: Theory and experiment (Nobel lecture). *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1111–1121.
- (67) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* **23** (1997) 3–25.1. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
- (68) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. I. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.
- (69) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.
- (70) Boda, K.; Seidel, T.; Gasteiger, J. Structure and reaction based evaluation of synthetic accessibility. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2007**, *21*, 311–325.
- (71) Bonnet, P. Is chemical synthetic accessibility computationally predictable for drug and lead-like molecules? A comparative assessment between medicinal and computational chemists. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 679–689.
- (72) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
- (73) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 364–382.
- (74) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- (75) Galano, A.; Pérez-González, A.; Castañeda-Arriaga, R.; Muñoz-Rugeles, L.; Mendoza-Sarmiento, G.; Romero-Silva, A.; Ibarra-Escutia, A.; Rebollar-Zepeda, A. M.; León-Carmona, J. R.; Hernández-Olivares, M. A.; Alvarez-Idaboy, J. R. Empirically Fitted Parameters for Calculating pKa Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 1714–1724.
- (76) Pérez-González, A.; Castañeda-Arriaga, R.; Verastegui, B.; Carreón-González, M.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Galano, A. Estimation of empirically fitted parameters for calculating pK_a values of thiols in a fast and reliable way. *Theor. Chem. Acc.* **2018**, *137*, 5.
- (77) Ortiz, J. V. Electron propagator theory: an approach to prediction and interpretation in quantum chemistry. *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2013**, *3*, 123–142.
- (78) Pérez-González, A.; Galano, A.; Ortiz, J. V. Vertical ionization energies of free radicals and electron detachment energies of their anions: a comparison of direct and indirect methods versus experiment. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 6125–6131.
- (79) Ortiz, J. V. Quasiparticle Approximations and Electron Propagator Theory. *Int. J. Quantum Chem.* **2003**, *95*, 593–599.
- (80) Singh, R. K.; Ortiz, J. V.; Mishra, M. K. Tautomeric forms of adenine: Vertical ionization energies and Dyson orbitals. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *110*, 1901–1915.