



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARACTERIZACIÓN TEÓRICA DE
AMINOGLUCÓSIDOS CONJUGADOS
NEOMICINA-NUCLEOBASE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

P R E S E N T A :

JUAN MARTÍN HERNÁNDEZ CASTILLO

TUTOR

DRA. BERTHA MOLINA BRITO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

1. Datos del alumno

Hernández

Castillo

Juan Martín

5536966204

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Física

413035868

2. Datos del tutor

Dra.

Bertha

Molina

Brito

3. Datos del sinodal 1

Dr.

Sansores

Cuevas

Luis Enrique

4. Datos del sinodal 2

Dra.

Valladares

Mc Nelis

Renela María

5. Datos del sinodal 3

Dr.

Quintana

Hinojosa

Jacqueline

6. Datos del sinodal 4

Dr.

Pérez

López

Luis Antonio

7. Datos del trabajo escrito

Caracterización teórica de aminoglucósidos conjugados neomicina-nucleobase

53p

2023

Resumen

Los aminoglucósidos son un grupo de fármacos compuesto por anillos de azúcares unidos por enlaces glucosídico. Son utilizados como antibióticos, ya que interfieren en la primera fase de traducción genética de las bacterias aerobias Gram-negativas. Sin embargo, son fármacos que presentan citotoxicidad en tejidos sanos, además de ser susceptibles a ciertos mecanismos de resistencia bacteriana. Se ha observado experimentalmente que es viable disminuir su toxicidad creando conjugados de aminoglucósidos con bases nitrogenadas, aumentando su selectividad hacia objetivos específicos, pero también nuevas aplicaciones más allá de su tradicional acción antibiótica. Sin embargo, no hay estudios teóricos de las propiedades físico-químicas de dichas estructuras. En este trabajo se estudian las características electro-estructurales de conjugados de Neomicina y nucleobases, calculadas usando la Teoría de la Funcional de la Densidad, y se busca modelar esta clase de sistemas. Se encontraron distintas configuraciones igualmente estables energéticamente, por lo que se comparan los distintos mínimos locales predichos describiendo los orbitales de frontera y la superficie de potencial electrostático. Se espera que este trabajo motive el uso de DFT para este tipo de sistemas o también futuros trabajos experimentales.

Agradecimientos

A mi Lety, por su apoyo, compañía y cariño a lo largo de estos años. A mis papás, Adriana y Martín, por estar para mí. A mis hermanos, Victor y Adrian, por ser mis amigos durante todos estos años. A mi asesora, la Dra. Bertha Molina Brito por ser un ejemplo a seguir desde el inicio de mis estudios, por sus comentarios, enseñanzas y por todo su apoyo y al Dr. Jorge R. Soto por sus preguntas y observaciones. Me siento afortunado de tener tantos amigos, pero por cercanía temporal me limitaré a nombrar a Luis Fernando, Jorge Luis, Annaid. A mis familiares, de los que siempre me voy a quedar corto en nombrar. A mis profesores, cuya lista de nombres es más larga que la de materias. A quienes conocí en Arte do Povo, en la universidad, en los talleres a los que asistí y en Pathfinder, por ser tan buenas personas.

Agradezco a la DGTIC-UNAM por los recursos de cómputo proporcionados en “Miztli” a través del proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-298.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Breve historia	1
1.2. Planteamiento del problema y objetivos	2
2. Estado del arte	5
2.1. Aminoglucósidos	5
2.2. Neomicina B y Conjugados químicos	6
2.3. Conjugados Neomicina-Nucleobase previos	7
3. Marco teórico	9
3.1. Teoría de la Funcional de la Densidad	9
3.2. Parámetros relevantes	15
3.3. Neomicina B y Nucleobases	17
4. Metodología y configuración inicial de los conjugados	19
4.1. Construcción de las nucleobases y la Neomicina B	19
4.2. Búsqueda de mínimos locales	20
4.3. Diseño de los conjugados	23
5. Resultados	27
5.1. Nucleobases	27
5.2. Conjugados	31
5.3. Posición respecto el enlace glucosídico	39
5.4. Propiedades electrostáticas	43
5.5. Espectroscopía Infrarroja	45
6. Conclusiones	49
Referencias	49
Bibliografía	53

1 Introducción

1.1. Breve historia

Antes de construir los primeros asentamientos humanos, de hablar las primeras frases o de pintar las primeras líneas en cavernas, mucho tiempo antes de que la humanidad viera hacia el cielo y comenzara a reconocer patrones astronómicos, los primeros homínidos se preocuparon de cuidar a sus enfermos y de curar sus enfermedades por medio de remedios herbales y minerales, objetos especiales o incluso con la toma de conductas consideradas sanadoras [1]. Milenios han pasado desde entonces, la farmacia dejó atrás las conductas supersticiosas, los objetos mágicos se convirtieron en herramientas de diagnóstico y tratamiento y, más importante aún, los remedios exitosos evolucionaron en fórmulas químicas, cuidadosamente sintetizadas y metódicamente replicadas. Las enfermedades dejaron de ser malestares espirituales o castigos divinos, pasando a ser el efecto de la presencia de enemigos microscópicos identificados como parásitos, bacterias, virus y trastornos genéticos. Paralelo al desarrollo de la farmacia, la física comenzó a medir el tiempo, las distancias, la masa y cantidad de sustancia, definió temperatura y corriente eléctrica. La física actual tiene la capacidad de describir los sistemas más grandes y más pequeños que se conocen. Aunque los métodos de síntesis y caracterización tan usados en la farmacia no pueden ser entendidos sin los conceptos o técnicas experimentales de la química, estos deben su confianza a principios físicos fundamentales.

Para poder combatir la enfermedad hay que entenderla y este proceso inició aprovechando las propiedades ópticas del vidrio pulido. Para el año 1674, Anton van Leeuwenhoek dominaba su propia técnica para crear lentes capaces de ver estructuras diminutas, y reportó por primera vez a la *Royal Society* lo que pudieran ser formas de vida microscópicas. Aunque dejó un gran registro de sus observaciones, no se atrevió a dar alguna hipótesis de qué eran exactamente esos *animálculos* o cómo interactuaban con el mundo macroscópico [2]. Doscientos años después se enunciaron los Postulados de Koch: cuatro condiciones que se deben cumplir para determinar que, en efecto, un organismo concreto causa una enfermedad concreta [3]. Comenzó la investigación metodológica del efecto de los preparados químicos sobre los organismos patógenos [4] y Robert Koch fue laureado con el Premio Nobel de Medicina de 1905, “por sus investigaciones y descubrimientos sobre la tuberculosis” [5]. Los avances se aceleraron. En 1908, el químico Paul Josef J. Gelmo desarrolló la sulfanilamida, un colorante para identificar patógenos por medio de **tinción de bacterias**, y en 1939 el patólogo Gerhard Domagk recibió el Premio Nobel de Medicina “por descubrir los efectos antibacteriales del prontosil” [6], un derivado de la sulfanilamida. Las sulfas fueron superadas en 1945, “por el descubrimiento

de la penicilina y sus propiedades curativas en varias enfermedades infecciosas” [7] por parte del médico Alexander Fleming, del bioquímico Ernst B. Chain y del farmacólogo Howard W. Florey que recibieron la misma distinción que los ya mencionados y se consideran como los padres de la quimioterapia antiinfecciosa moderna. Koch estudió las micobacterias causantes de la tuberculosis, pero Albert Schatz, Elizabeth Bugie y Albert Waksman descubrieron en 1952 el primer **aminoglucósido**, y en 1952 polémicamente se otorgó en solitario el Premio Nobel a Waksman “por su descubrimiento de la estreptomina, el primer antibiótico efectivo contra la tuberculosis” [8]. En un periodo de medio siglo se consiguió identificar patógenos específicos como causantes de enfermedades específicas y probar de forma metódica su interacción con derivados químicos hasta encontrar uno efectivo para combatirlos.

Durante todo lo que había avanzado del siglo, la forma clásica para obtener nuevos fármacos era a prueba y error, modificando productos conocidos de forma casi aleatoria, tal y como lo reconocía la Nobel Assembly en su comunicado de prensa para anunciar a los nuevos condecorados en 1988. La bioquímica Gertrude B. Elion, el químico George H. Hitchings y el farmacólogo James W. Black compartieron el Premio Nobel de Medicina “por sus descubrimientos de importantes principios en el tratamiento con fármacos” [9].

Los seres vivos macroscópicos están formados por miles de millones de células eucariotas, cada una de las cuales contiene una estructura identificable como el núcleo, que resguarda los ácidos nucleicos ADN y ARN, la información genética de la célula. Dentro de las células, los ribosomas son estructuras encargadas de traducir la información genética para sintetizar las proteínas necesarias para la célula y el organismo pluricelular. Las bacterias (células procariotas) se distinguen por la ausencia de un núcleo para proteger su ADN, mientras que los virus pueden ser tan simples como fragmentos de ARN. Con el limitado conocimiento sobre ácidos nucleicos de mediados del siglo XX, Elion y Hitchings estudiaron el efecto de fármacos con ciertos segmentos modificados para hacerlos similares a las **purinas** y **pirimidinas** presentes en los ácidos nucleicos de distintos patógenos. Al conocer las diferencias estructurales entre células sanas, cancerígenas, bacterias u otros organismos como virus y priones, se pueden desarrollar fármacos efectivos contra las enfermedades sin comprometer la salud del paciente [10]. En este periodo se propuso dejar de esperar que una síntesis al azar sea eficaz para combatir enfermedades, y se dan los primeros pasos del **diseño racional** de fármacos.

1.2. Planteamiento del problema y objetivos

Debido a su alta tasa de reproducción, una bacteria o un virus puede presentar nuevas variantes cada día. Aunque no todas las mutaciones de un microorganismo lo hacen más letal o contagioso, sólo es cuestión de tiempo para que gane resistencia a los tratamientos tradicionales (como las llamadas superbacterias) o que comiencen a afectar a los humanos cuando antes no lo hacían (como el caso de SARS-CoV-2 de origen zoonótico [11]). Tan solo en el año 2016, casi medio millón de personas portaba una variante de tuberculosis multiresistente [12]. Estados Unidos es el mayor inversor en fármacos, así que algunos datos sobre su industria pueden dar luz sobre el estado a nivel mundial de la farmacología. Un único medicamento puede involucrar más de 100 patentes, una por cada característica de interés de la droga. Cada patente otorga 20

años de exclusividad. 4 de los 12 medicamentos más vendidos han estado en el mercado durante 20 años [13]. Un mismo grupo de síntomas tiene en promedio 6 opciones farmacológicas genéricas, sin embargo, esto es para grupos de síntomas (enfermedades) **comunes y bien caracterizadas** [14]. La emergencia sanitaria causada por COVID-19 es un ejemplo reciente de lo que la falta de un medicamento puede causar, además la Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2030 más de veinte millones de personas caigan en extrema pobreza y que para el año 2050 mueran más de 10 millones de personas anualmente, todo a causa de las superbacterias [15]. La batalla contra la rápida evolución de las bacterias y virus no es una que pueda ganarse con desarrollos o descubrimientos al azar. Es necesario un enfoque más directo: el diseño racional de fármacos. Se deben entender los principios fundamentales que gobiernan las propiedades básicas de los fármacos. Nuevos patógenos surgen cada día, por lo que **estudios como el presente no sólo están justificados, sino que son urgentes.**

Los aminoglucósidos actuales inhiben la síntesis de proteínas, pero algunas investigaciones indican que sus derivados pueden bloquear los caminos metabólicos o interrumpir en estructuras críticas de los microorganismos. Se han sintetizado **conjugados de neomicina** y se han calculado modelos a partir de mediciones de espectroscopía IR o calorimetría isoterma de titulación, sin embargo, no existen suficientes estudios teóricos como el que aquí se expone. Para este trabajo se diseñaron distintos conjugados **Neomicina-Nucleobase** y se estudió su comportamiento en función de los ángulos diedros entre la nucleobase y la neomicina, **buscando entender el efecto de la conjugación en las propiedades electrónicas del fármaco.** En el siguiente capítulo se exponen algunos conceptos clave, una fotografía del estado del arte respecto a los derivados de la neomicina y se hace una revisión del trabajo de Francisco [16], ya que es el único trabajo teórico del que tenemos conocimiento en la literatura. El tercer capítulo presenta la Teoría de la Funcional de la Densidad, qué es la Neomicina B y cuáles son los parámetros relevantes para este trabajo. Luego se describe la construcción de los conjugados Neomicina-Nucleobase y el **diseño de ocho conjugados noveles** en distintas configuraciones (dieciocho estructuras) utilizando el método B3LYP/6-31G**. Para entender el comportamiento de los conjugados, se comparan las energías de enlace, los cambios de polarización y la superficie de potencial electrostático, todo en función del ángulo diedro; además, también se estudia el efecto de la conjugación en el espectro IR de cinco de los isómeros. Finalmente se exponen las conclusiones de este trabajo, se señalan algunas perspectivas y se proponen varios caminos a seguir para investigaciones subsecuentes.

2 Estado del arte

2.1. Aminoglucósidos

Se ha trabajado con diversos grupos de fármacos con el propósito de desarrollar métodos de diseño racional. Entre estos, los **aminoglucósidos** van ganando relevancia cada día. La estructura de dichos fármacos antibacteriales consta al menos de dos anillos azúcares unidos por un enlace **O-glucosídico** (figura 2.1). Desde el descubrimiento del

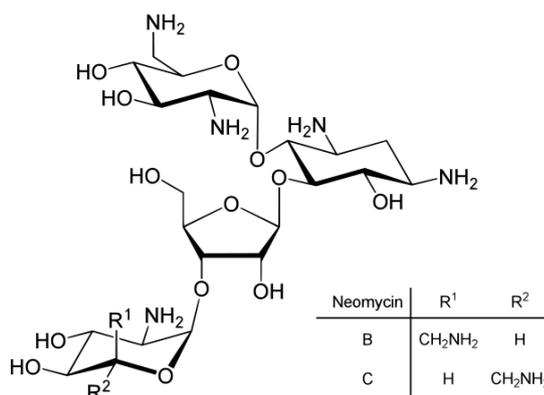


Figura 2.1: Principales isómeros de la neomicina (aminoglucósido), neociminas B y C [17]. La neomicina A consta únicamente del aminoazúcar y el aminociclitol unidos por el enlace glucosídico [18].

primer antibiótico contra la tuberculosis, los aminoglucósidos se han usado para tratar infecciones causadas por bacterias aeróbicas, pero no son medicamentos de primera línea, ya que suelen ser fármacos bastante agresivos con el paciente, además de que las bacterias desarrollan resistencia bastante rápido, razón por la cual se reservan a casos extremos. En específico, presentan nefrotoxicidad y pueden causar ototoxicidad en infantes [19] debido a que inducen daño celular interviniendo la traducción del ARN mensajero en el sitio A ribosomal. Esto tiene distintos efectos: 1) se puede contaminar el citoplasma, así que la célula recurre a la muerte celular, 2) se pueden generar porosidades de la membrana externa de la célula o 3) se pueden intervenir distintas cadenas metabólicas.

2.2. Neomicina B y Conjugados químicos

De entre los aminoglucósidos más utilizados, la neomicina ha destacado en algunas investigaciones recientes. Poco después de la colaboración que le valdría un premio Nobel, en 1949 Albert Waksman y su estudiante Hubert Lechevalier descubren que la bacteria *Streptomyces fradiae* [20] produce de forma natural una compleja mezcla de compuestos (neomicinas A, B, C, D y E), de las cuales la B es la más común, seguida de la C en una proporción de entre el 5% al 15% y las otras siendo aún menos comunes en función del proceso de síntesis. De estos, la neomicina A no presenta propiedades antibióticas, y es el resultado de la degradación de las otras; consta únicamente de un aminoazúcar y un aminocitol, es decir, una neamina. Las neomicinas B y C han resultado tener propiedades antibacteriales muy útiles. Estas dos neomicinas son isómeros cuya única diferencia está en la posición del radical CH_2NH_2 [18] (figura 2.1). Estas dos neomicinas son un ejemplo de cómo dos aminoglucósidos muy similares pueden presentar afinidades muy distintas con el mismo objetivo, o incluso afinidades imprevistas con otros objetivos, además de que sus derivados poseen propiedades anticancerígenas, antivirales e incluso una posible utilidad en terapia genética [21], lo que apunta a una futura diversificación en su uso médico.

Es necesario entender las propiedades fisico-químicas del fármaco, ya que éstas determinan la afinidad y especificidad del fármaco. Para esto, ayudaría comparar las alteraciones que sufre el fármaco al cambiar ciertos fragmentos de su estructura. Entre los compuestos con diferencias estructurales mayores a un radical es posible encontrar a los conjugados. Una **conjugación** es la unión química de dos o más sustancias diferentes, y cuyas propiedades son distintas a las de sus componentes. La IUPAC define la conjugación como la “interacción de un orbital p con otro a través de un enlace σ ” [22], y se da en sistemas que alternan enlaces múltiples con enlaces simples. Un **sistema conjugado** es un arreglo en el que todos los orbitales p continuos se superponen para producir un orbital π . Si un elemento no provee el orbital p necesario, o la geometría impide la formación del orbital π , se dice que hay una **conjugación interrumpida** en ese punto (figura 2.2). Hay dos tipos: conjugado aislado (el orbital π sólo existe entre un par de átomos adyacentes) o conjugado extendido (el orbital π existe sobre más de dos átomos adyacentes). [23]. En este trabajo, los conjugados están formados por

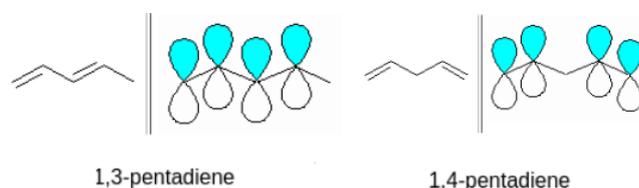


Figura 2.2: Ejemplo de sistemas conjugados. El 1,3-pentadieno es un conjugado extendido (y también un sistema conjugado completo), mientras que en el 1,4-pentadieno se tienen dos subsistemas conjugados aislados, ya que en el tercer carbono la conjugación se interrumpe.

un aminoglucósido (Neomicina B o **neomicina** por brevedad) y una base nitrogenada (**nucleobase**), ya sea Adenina, Guanina, Citosina, Timina o Uracilo. Los conjugados **Neomicina-Nucleobase** ya han sido estudiados por diversos grupos, algunos de los cuales se comentan a continuación.

2.3. Conjugados Neomicina-Nucleobase previos

En la figura 2.3 se muestra la esquematización de la Neomicina B utilizando la numeración asignada por el software *Gaussian 09*. Se utiliza numeración romana para cada anillo que compone al fármaco. En la misma figura se presentan siete bases nitrogenadas, además de un resumen de los distintos conjugados que han sido estudiados en los años recientes y que se exponen en esta sección.

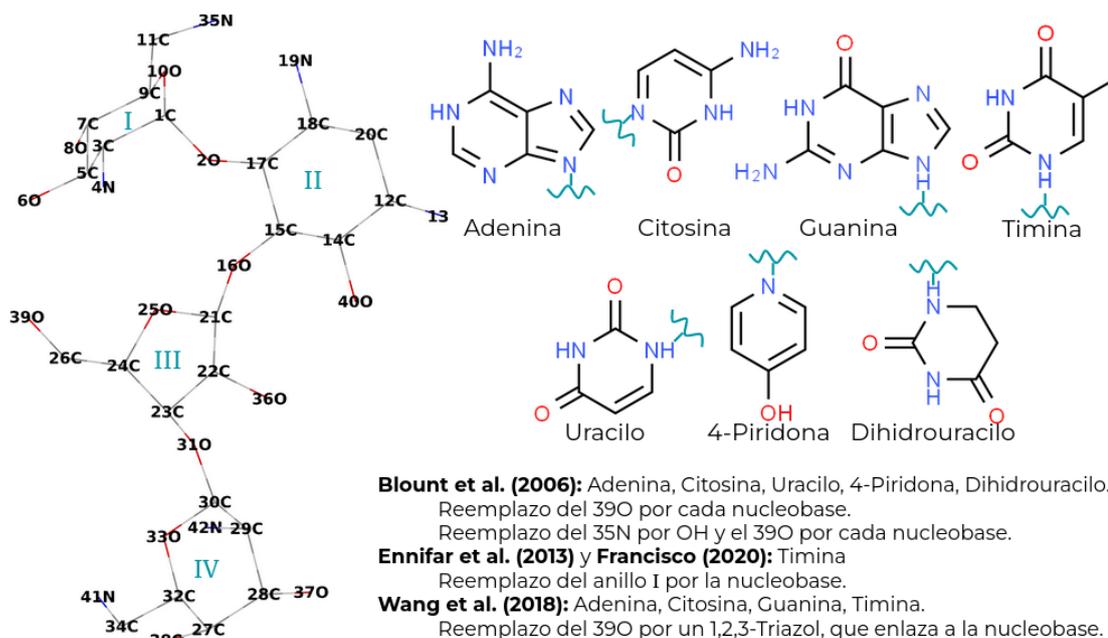


Figura 2.3: Neomicina B y bases nitrogenadas que fueron usadas como reemplazos en varios experimentos [24], [25], [26] y [16].

En el año 2006, Kenneth F. Blount y Yitzhak Tor [24] estudiaron la interacción de conjugados con el sitio A ribosomal de las bacterias y la región de respuesta transactivadora del VIH tipo 1 (TAR del VIH-1). Ellos sintetizaron conjugados de neomicina con Adenina, Citosina, Uracilo, 4-piridona y dihidroUracilo, enlazando las nucleobases al anillo I o anillo III obteniendo en total diez conjugados. Encontraron que los conjugados tienen una afinidad más débil con el sitio A del ribosoma bacteriano que el fármaco original, pero la aumentan con la región de respuesta transactivadora del VIH tipo 1.

En el 2013, el grupo de Ennifar et al. [25] diseñó y sintetizó un conjugado de neomicina con Timina, reemplazando el anillo I por la nucleobase. Este grupo encontró una especificidad importante con otro objetivo del ARN vírico: el sitio de iniciación de la dimerización del VIH tipo 1 (DIS, por sus siglas en inglés), que comparte similitudes estructurales con el sitio A ribosomal bacteriano. El conjugado Neomicina-Timina de Ennifar et al. además es más resistente a enzimas que pudieran dejarlo inerte.

En el año 2018, el grupo de Wang et al. [26] añadió un 1,2,3-Triazol como enlace entre el anillo III y las nucleobases. Mencionan que otros grupos han realizado esta conjugación con intercaladores de ADN, ellos optaron por trabajar con las nucleobases Adenina, Citosina, Guanina y Timina ya que tienen una superficie aromática más pe-

queña. Encontraron que estos derivados de neomicina tienen una mayor citotoxicidad en contra de algunos tipos de células cancerígenas a cambio de una ligera pérdida de su efecto antibacterial.

En este punto debería saltar a la vista la ausencia de trabajos teóricos al respecto. Tal vez el estudio más reciente en esta dirección sea la tesis doctoral del físico Pedro Francisco Santiago [16] en el 2020. Él aprovecha herramientas de la Teoría de la Funcional de la Densidad para estudiar el conjugado Neomicina-Timina, reemplazando el anillo I. Él optimizó la estructura molecular de la neomicina y el conjugado Neomicina-Timina usando los métodos PBE/TZP y PBE-Gd3/TZP, caracterizando los ángulos en los enlaces O-glucosídicos y las distancias interatómicas. Considerando el caso de interacción

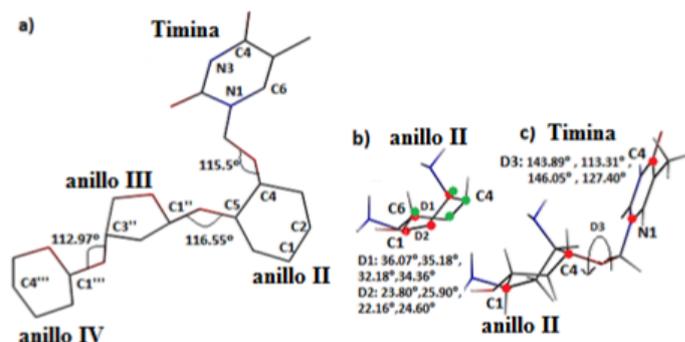


Figura 2.4: (a) Anillos optimizados del conjugado. (b) Ángulos diédricos en en los anillos II y IV. (c) Ángulos del anillo II respecto al de la Timina [16].

con el DIS del VIH-1, encontró que la afinidad de la molécula (conjugada o no) depende de los anillos I y II, mientras que los anillos III y IV contribuyen a la selectividad del fármaco. Finalmente, Francisco compara los resultados experimentales con su estudio teórico, entendiendo a un nivel más fundamental el sistema conjugado.

3 Marco teórico

La matemática es el arte de darle el mismo nombre a diferentes cosas.

3.1. Teoría de la Funcional de la Densidad

3.1.1. Teoremas de Hohenberg y Kohn

Para resolver un sistema cuántico se debe encontrar la función de onda que es solución de la ecuación de Schrödinger que describe al sistema. Esto tiene solución analítica para sistemas hidrogenoides, pero la situación se complica conforme aumenta la cantidad de partículas hasta volverse analíticamente irresoluble, tal es el caso de los sistemas moleculares y del estado sólido, cuyas propiedades están determinadas por el potencial generado por los núcleos y la distribución de sus electrones, en particular para su estado base. Para este tipo de sistemas, el hamiltoniano se puede escribir como

$$\begin{aligned}\hat{H} &= \hat{T} + \hat{V} & (3.1) \\ &= \hat{T}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} & (3.2)\end{aligned}$$

en donde la primera aproximación hecha es que las masas de los núcleos son tan grandes respecto a la de los electrones que prácticamente están quietos y que los potenciales surgen de las interacciones electromagnéticas núcleo-núcleo, núcleo-electrón y electrón-electrón (la aproximación de Born-Oppenheimer). Hay diferentes aproximaciones, entre ellas la **Teoría de la Funcional de la Densidad (DFT)** por sus siglas en inglés) utiliza la densidad electrónica para describir la energía del estado base de un sistema. Las funcionales son relaciones que van de un espacio de funciones al campo de los números reales o complejos.

En 1964, Hohenberg y Kohn proponen que existe una funcional de la densidad $F[\rho(r)]$, tal que dado un potencial externo y al encontrar el mínimo de esta funcional, se obtiene la energía asociada al estado base del sistema [27]. Es decir, a partir de la densidad electrónica del sistema (un observable conocible para cualquier número de partículas cargadas) es posible calcular las propiedades del estado base del sistema. La energía del estado base es funcional de la densidad, de aquí que el reto es identificar la funcional correcta para el sistema.

Hohenberg y Kohn (HK) establecen un primer teorema: “**El potencial externo $V(r)$ (no necesariamente coulombiano) está determinado, salvo una constante trivial, por la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$** ” [28]. Es decir, no puede haber dos

potenciales diferentes que surgan de la misma densidad y la densidad determina todas las propiedades del sistema **en su estado base**. La funcional de la energía total es

$$E_v[\rho] = T[\rho] + V_{nn}[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (3.3)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})V(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F_{\text{HK}}[\rho] \text{ con } F_{\text{HK}} = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (3.4)$$

en donde $T[\rho]$, V_{nn} , $V_{ne}[\rho]$ y $V_{ee}[\rho]$ son las funcionales de las energías del sistema: cinética, potencial entre núcleos, entre núcleos y electrones y entre electrones. Aquí $V_{ee}[\rho]$ es la repulsión coulombiana clásica y un término no clásico: la energía de correlación-intercambio. La contribución de los electrones queda en una funcional universal $F_{\text{HK}}[\rho]$, independiente del potencial externo. Este primer teorema revela la existencia de dicha funcional universal, pero no da ninguna pauta de cómo encontrarla.

El segundo teorema dice que para un sistema con N partículas, dada una densidad de prueba $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$, tal que $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$ y $\int \tilde{\rho}(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N$,

$$E_0 \leq E_v[\tilde{\rho}] \quad (3.5)$$

en donde $E_v[\tilde{\rho}]$ es la energía obtenida con la densidad de prueba y E_0 la energía real del estado base del sistema. Es decir, **para cualquier densidad la energía real del estado base siempre va a ser menor que la calculada con este método**. Este principio variacional permite resolver el problema usando cálculo de variaciones para encontrar las funcionales que optimicen los valores que dependen de dichas funcionales, es decir, encontrar una energía mínima local dada una densidad ρ :

$$E = \min_{\rho} E[\rho] \quad (3.6)$$

En conjunto, ambos teoremas afirman que **la funcional existe y sólo es posible aproximarla**.

No cualquier densidad electrónica es útil para usarse con la DFT. Se define una densidad V -representable si dicha densidad está asociada con la función de onda antisimétrica del estado base con algún potencial externo $V(\mathbf{r})$. Las condiciones para que una densidad sea V -representable son desconocidas, sin embargo, la DFT puede formularse a partir de una condición de N -representabilidad, que es más fácil de obtener. Una densidad $\rho(\mathbf{r})$ es N -representable si

$$\rho(\mathbf{r}) \geq 0 \quad \int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N \quad \int |\nabla\rho(\mathbf{r})|^{1/2}|^2 d\mathbf{r} < \infty \quad (3.7)$$

Con DFT es posible utilizar una densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ (N -representable) para resolver un sistema de N electrones gracias al principio variacional que permite buscar energías que optimicen al estado base para una funcional $F[\rho]$. Lo que sigue es establecer un método para determinar dicha densidad y el estado base del sistema correspondiente.

3.1.2. Búsqueda restringida de Levy

De conocer la función de onda Ψ_0 se puede usar un operador para obtener al observable ρ_0 , sin embargo, existen infinitas funciones de onda de las que se puede

obtener el mismo valor de ρ_0 . A partir de ρ , ¿cómo se elige una Ψ que corresponda al sistema? Ya que el estado base es el de mínima energía, E_0 , para cierta densidad ρ podemos usar una función de onda de prueba Ψ_{ρ_0} para operar con el hamiltoniano:

$$E_0 = \langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle \leq \langle \Psi_{\rho_0} | \hat{H} | \Psi_{\rho_0} \rangle, \text{ por el segundo teorema de HK} \quad (3.8)$$

Separando ambos lados de la desigualdad en los términos que dependen únicamente de los N -electrones se tiene

$$\langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle + \int v(\mathbf{r})\rho_0(r) d\mathbf{r} \leq \langle \Psi_{\rho_0} | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_{\rho_0} \rangle + \int v(\mathbf{r})\rho_0(r) d\mathbf{r} \quad (3.9)$$

$$\langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle \leq \langle \Psi_{\rho_0} | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_{\rho_0} \rangle \quad (3.10)$$

La función de onda que se busca es la que minimiza el valor derecho en la desigualdad 3.10, el observable que fue definido como la funcional universal (ec. 3.4):

$$F_{\text{HK}}[\rho_0] = \langle \Psi_0 | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle \implies F[\rho] = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi_{\rho_0} | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_{\rho_0} \rangle \quad (3.11)$$

Se aprovecha el principio variacional, ya que de todas las Ψ , la que minimiza al hamiltoniano es justo la que permite calcular la energía del estado base E_0 . Así que en lugar de minimizar respecto a todas las Ψ , se restringe la minimización a las funciones de onda Ψ que llevan a alguna ρ_0 que describa al sistema, que además sea N -representable, y se minimiza respecto a esas densidades:

$$E_0 = \min_{\Psi} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \sum_i^N V(\mathbf{r}_i) | \Psi \rangle \quad (3.12)$$

$$= \min_{\rho} \left\{ \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \sum_i^N V(\mathbf{r}_i) | \psi \rangle \right\} \quad (3.13)$$

$$= \min_{\rho} \left\{ \min_{\Psi \rightarrow \rho} \left[\langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi \rangle + \int V(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right] \right\} \quad (3.14)$$

$$= \min_{\rho} \left\{ F[\rho] + \int V(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \right\} = \min_{\rho} E[\rho] \quad (3.15)$$

Esto permite encontrar una energía que sea un mínimo local para la funcional $F[\rho]$ (escrita para Ψ_{ρ_0} en la ec. 3.11) y que engloba las contribuciones energéticas de los electrones en el sistema: su movimiento individual y las interacciones entre ellos.

Construida de esta manera, la funcional

$$F[\rho] = \min_{\Psi \rightarrow \rho} \langle \Psi_{\rho_0} | \hat{T} + \hat{V}_{ee} | \Psi_{\rho_0} \rangle = T[\rho] + \hat{V}_{ee}[\rho] \quad (3.16)$$

tiene un criterio de convergencia dado por la relación entre el gradiente de la densidad y la energía de Fermi para el sistema:

$$\frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{k_F(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})} \ll 1 \quad \frac{|\nabla^2 \rho(\mathbf{r})|}{k_F(\mathbf{r})|\nabla \rho(\mathbf{r})|} \ll 1 \quad (3.17)$$

con $k_F(\mathbf{r}) = \sqrt[3]{3\pi^2\rho(\mathbf{r})}$.

3.1.3. Método de Kohn-Sham

En las secciones anteriores se describió la idea central de la DFT y cómo encontrar un mínimo local del sistema a partir de una densidad de prueba. Ahora toca describir los efectos de la correlación e intercambio de los electrones del sistema.

Al operar el hamiltoniano 3.2 para un sólo electrón \hat{h}_s sobre los estados propios ψ_i (elementos del determinante de Slater correspondiente), se tiene la siguiente ecuación

$$\hat{h}_s \psi_i = \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_s(\mathbf{r}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (3.18)$$

Si se consideran la contribución de cada electrón, se obtiene una energía cinética para electrones o no interactuantes, T_s :

$$T_s[\rho] = \langle \Psi_s | \sum_i^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) | \Psi_s \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (3.19)$$

Dicha energía se puede calcular de forma exacta, pero no es la energía $T[\rho]$ definida en la ec. 3.16, así que Kohn y Sham corrigen la diferencia al definir una funcional para la energía de correlación e intercambio:

$$E_{xc}[\rho] \equiv T[\rho] + V_{ee}[\rho] - T_s[\rho] - J[\rho] \quad (3.20)$$

en donde $J[\rho]$ es la interacción coulombiana clásica entre los electrones. Llamada de intercambio porque involucra al movimiento de los electrones (energía cinética), y de correlación, ya que los electrones se restringen unos a otros (energía *potencial* de una forma no clásica). Con la definición 3.20, la funcional universal 3.4 puede ser reescrita como

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.21)$$

(en particular $T_s[\rho]$ puede escribirse como una expansión en series en términos de $\nabla\rho$).

En la ec. 3.15 se minimiza una energía que es funcional de la densidad y que debe satisfacer una ecuación de Euler

$$\mu = V(\mathbf{r}) + \frac{\delta F[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (3.22)$$

en donde μ es un multiplicador de Lagrange asociado a la densidad N -representable, por lo que que la funcional 3.21 permite calcular la energía mínima usando el método de multiplicadores de Lagrange. El operador para la ec. 3.21 es:

$$\hat{F} = \hat{h} + 2 \sum_j^n \hat{J}_j + \hat{V}_{xc} \quad (3.23)$$

en donde aparece el hamiltoniano para un electrón $\hat{h} = \hat{h}_s$, luego el operador coulombiano \hat{J}_j , que es un operador de dos electrones, y un potencial de correlación-intercambio V_{xc} , que también es un operador de dos electrones. Con este operador se pueden calcular los orbitales ϕ_i y las energías de éstos, ε_i :

$$\hat{F} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad \rho = \sum_i^n \rho_i = 2 \sum_i^n |\phi_i|^2 \quad (3.24)$$

en donde considerando que ρ_i es la densidad electrónica del orbital i -ésimo, los orbitales permiten calcular la densidad del sistema. Las energías orbitales entonces son:

$$\varepsilon_i = \int d^3\mathbf{r}_1 \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \hat{F} \phi_i(\mathbf{r}_1) \quad (3.25)$$

$$= h_i + 2 \sum_j^n J_{ij} + \int d^3\mathbf{r}_1 \rho_i(\mathbf{r}_1) V_{xc} \quad (3.26)$$

Y resolviendo con multiplicadores de Lagrange, la energía total queda como:

$$E = \sum_i^n \left(h_i + 2 \sum_j^n J_{ij} \right) + E_{xc} \quad V_{xc} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho} \quad (3.27)$$

La ecuación de Kohn-Sham, ec. 3.24, se puede escribir como ecuación matricial usando una aproximación a los orbitales moleculares como combinación lineal de los orbitales atómicos (método de Roothan):

$$\phi_i(\mathbf{r}) = \sum_{p=1}^{n_{OA}} \chi_p(\mathbf{r}) C_{pi} \quad (3.28)$$

en donde n_{OA} es la cantidad de orbitales, mientras que C_{pi} es el coeficiente del orbital molecular $\chi_p(\mathbf{r})$. Así, la ecuación de Kohn-Sham queda escrita como

$$\mathbf{F}\mathbf{C}_i = \varepsilon_i \mathbf{S}\mathbf{C}_i \quad (3.29)$$

y los elementos de la matriz \mathbf{F} son:

$$F_{pq} = h_{pq} + \sum_{r,s=1}^n P_{rs} \langle pr|qs \rangle + (V_{xc})_{pq}, \text{ donde } (V_{xc})_{pq} = \langle \chi_p(\mathbf{r}) | \hat{V}_{xc} | \chi_q(\mathbf{r}) \rangle \quad (3.30)$$

El método de Kohn-Sham utiliza el principio variacional para determinar la energía más baja del sistema, junto con los orbitales y energías moleculares correspondientes. El proceso inicia proponiendo una aproximación a la energía cinética para un sistema hipotético de electrones independientes. Pero los electrones no son independientes, entonces la energía faltante debe compensarse con una energía que considere efectos cuánticos (la correlación y el intercambio de partículas idénticas). Utilizando orbitales para representar la densidad electrónica, es posible calcular en una primera aproximación a la energía total del sistema. Se repiten los cálculos tal que cada nueva aproximación se toma como las condiciones iniciales para la siguiente iteración, hasta que se alcance una condición de término para este ciclo. Este proceso es un método de campo autoconsistente, ya que los resultados deben ser consistentes consigo mismos. Es decir:

1. Se fija la información para el sistema (coordenadas, cargas del sistema, número de electrones). Es decir, se hace una suposición sobre el valor de $\rho(\mathbf{r})$.
2. Se calcula una primera aproximación para la energía del sistema.
3. Se escoge una funcional según el sistema de interés y con ella se calculan las energías con los operadores dentro de la funcional.
4. Se resuelven las ecuaciones para el conjunto de orbitales ϕ_i . Se calcula la energía total del sistema, y se define una nueva $\rho(\mathbf{r})$.
5. Se revisa el cambio de la energía. Si la diferencia entre la nueva energía y la aproximación anterior cumple los criterios dados por las desigualdades 3.17, se termina el ciclo. Si la diferencia es mayor, se repite el proceso.

3.1.4. Funcionales

Los valores en la ec. 3.23 pueden ser determinados de forma exacta excepto por los correspondientes al operador \hat{V}_{xc} . Este operador sólo puede ser aproximado (segundo teorema de HK), así que se han escrito decenas de funcionales para cumplir el papel de la funcional 3.23, que incluyen de distintas formas los efectos cuánticos, otras que dependen de correcciones experimentales añadiendo parámetros, unas más que aprovechan otros métodos como una primera aproximación, algunas determinadas de forma empírica y otras de forma teórica. Ninguna es **la funcional universal**, sólo son aproximaciones. Acercarse a la funcional universal mejora la precisión de los resultados pero aumenta el tiempo de cómputo. Una funcional debe cumplir lo siguiente:

- Satisfacer condiciones físicas fundamentales.
- Reproducir de forma precisa propiedades para muchas moléculas.
- Depender de una cantidad mínima de parámetros.
- Tomar en cuenta correcciones físicas sin operaciones adicionales.

Las funcionales que cumplen estos criterios pueden ser clasificadas según la *escalera de Jacob*, que ordena a las funcionales según su precisión y complejidad, que inicia en la teoría de Hartree-Fock (HF) y que lleva a la funcional universal:

- Funcionales de aproximación de densidad local (LDA): sólo consideran la densidad ρ .
- Funcionales de aproximación al gradiente generalizado (GGA): corrigen a las LDA considerando al gradiente $\nabla\rho$.
- Funcionales Meta-GGA: corrigen a las GGA incluyendo la densidad de energía cinética τ .
- Funcionales híbridas: añaden la energía de intercambio de HF a alguna de las anteriores.
- Funcionales semiempíricas: se desarrollaron para reproducir de forma precisa algunas propiedades utilizando parámetros semiempíricos.
- Funcionales progresivas: se modifican de acuerdo a combinaciones de varias funcionales.

Las funcionales híbridas suponen que la energía de correlación e intercambio exacta se sitúa entre las distintas funcionales que componen la energía de HF. La funcional híbrida B3LYP es la más usada en química cuántica:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_1 \left(E_x^{HF} - E_x^{LDA} \right) + a_2 \Delta E_x^{B88} + a_3 \left(E_c^{LYP} - E_c^{VWN-LDA} \right) \quad (3.31)$$

Las interacciones de intercambio, subestimadas en la funcional LDA, se corrigen con la adición de la integral de intercambio HF y con la B88; por otro lado, las integrales LYP (tipo GGA) y VWN-LDA describen la interacción de correlación. Los parámetros $a_1 = 0.2$, $a_2 = 0.72$ y $a_3 = 0.81$ fueron elegidos para optimizar las propiedades químicas de un conjunto de 125 átomos y moléculas [29] con una incertidumbre de 4 kJ/mol (conjunto G2) [28], otorgando una funcional de correlación e intercambio capaz de calcular propiedades químicas de manera comparable con resultados de métodos de función de onda. Sin embargo, se han reportado discrepancias con los resultados experimentales para reacciones químicas y propiedades químicas de sistemas muy grandes [28].

3.2. Parámetros relevantes

La Teoría de la Funcional de la Densidad permite calcular con facilidad información sobre un compuesto. Desde parámetros estructurales hasta electrónicos, además del espectro de vibración en IR.

3.2.1. Dureza

Si I es el potencial de ionización y A la afinidad electrónica, para μ el potencial químico, se tiene

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial \rho(\mathbf{r})} \right)_v = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = \begin{cases} -I & \text{si } dN < 0 \\ -A & \text{si } dN > 0 \end{cases} \quad (3.32)$$

entonces la **dureza** de una estructura molecular se puede aproximar como

$$\eta \approx \frac{I - A}{2} \quad \eta \approx \frac{E_{\text{Gap}}}{2}, \text{ para aislantes o semiconductores} \quad (3.33)$$

en donde E_{Gap} es la brecha entre la banda de conducción más baja y la de valencia más alta, los orbitales más alto ocupado y más bajo desocupados (HOMO y LUMO, por sus siglas en inglés).

3.2.2. Superficie de potencial electrostático

El potencial electrostático generado por una molécula es la energía necesaria para acercar una carga positiva desde el infinito hasta cierto punto. Se puede calcular como

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}' \quad (3.34)$$

en donde Z_i y \mathbf{R}_i son la carga y posición de cada uno de los N núcleos en la molécula y $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica [30]. La **superficie de potencial electrostático** (SPE) permite predecir algunas propiedades e interacciones de la molécula en un medio.

3.2.3. Momento dipolar

Dos cargas eléctricas separadas cierta distancia forman un dipolo eléctrico, y el **momento dipolar** es la magnitud del vector que va desde una de las cargas hacia otra:

$$\vec{\mu} = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (3.35)$$

Si en una molécula con regiones de carga positiva y negativa se definen varios planos de simetría, el vector de momento dipolar se sitúa sobre la intersección de estos planos. Si la molécula en cuestión es usada como soluto, el momento dipolar inducirá un momento dipolar en el disolvente que causará una polarización alrededor de la molécula, además de que provocará fluctuaciones en el momento dipolar de la molécula conforme haya fluctuaciones brownianas, priorizando la dirección del vector $\vec{\mu}$. Esto implica que entre mayor es la magnitud del momento dipolar, mayor es la solubilidad de la sustancia.

3.2.4. Espectroscopía IR

Una molécula puede ser modelada como un conjunto de osciladores armónicos, que en el estado base oscilan a una frecuencia natural. Al aplicar energía (incidiendo luz) cada elemento del sistema oscilará en función de esa energía, que será absorbida cuando su frecuencia coincida con las frecuencias naturales de la estructura molecular [31]. El conjunto formado por las frecuencias que excitan a la estructura es llamado *espectro de absorción*. Dependiendo de la cantidad de energía que se utilice, este método permite estudiar distintos aspectos de las estructuras moleculares. En el caso de este trabajo se estudió el espectro infrarrojo molecular (**espectro IR**), con frecuencias en dos intervalos:

- Infrarrojo lejano: De 10 cm^{-1} hasta 400 cm^{-1} (longitudes de onda de 25 a $1000 \mu\text{m}$) que es usado para espectroscopia rotacional.
- Infrarrojo medio: De 400 cm^{-1} hasta 4000 cm^{-1} (longitudes de onda de 2.5 a $25 \mu\text{m}$) que describe la estructura vibro-rotacional de la molécula.

Para una determinada frecuencia, un conjunto de átomos en la molécula van a resonar absorbiendo la energía y comenzando a vibrar de alguna forma característica. Tomando como ejemplo una molécula de CH_2 , se pueden presentar dos tipos de vibración de tensión o cuatro tipos de vibración de flexión que se muestran en la figura 3.1. Estas

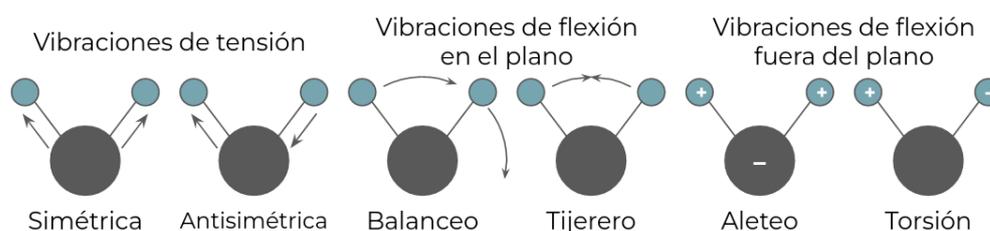


Figura 3.1: Tipos de vibración IR de una molécula [32].

vibraciones pueden cambiar la polarizabilidad de la región de la molécula en que se presentan [33].

El espectro IR presenta una serie de picos ordenados según la frecuencia y con una magnitud o intensidad igual a *cuentas* o a unidad electrostática de carga por área, esu^2cm^2 . Las dos amplitudes principales en un espectro IR son:

$$A_P = \text{máx} \{A_1, A_2, A_3, A_4\} \quad A_S = \text{máx} \left\{ \{A_1, A_2, A_3, A_4\} - A_P \right\} \quad (3.36)$$

En este trabajo se definen la **Tendencia Local Amplitud** (m_{TLA}) y su **signo** como

$$m_{\text{TLA}} = \frac{A_P - A_S}{f_P - f_S} \quad s_{\text{TLA}} = \begin{cases} 1 & \text{si } m_{\text{TLA}} > 0 \\ -1 & \text{si } m_{\text{TLA}} < 0 \end{cases} \quad (3.37)$$

en donde f_P y f_S son las frecuencias de A_P y A_S respectivamente. Además, se van a definir la **Separación entre Máximos Principales** (d_{SMP}) como la diferencia entre las frecuencias y la **Relación entre las Amplitudes Principales (RAP)** como la proporción entre las amplitudes:

$$d_{\text{SMP}} = f_P - f_S \quad r_{\text{RAP}} = \frac{A_P}{A_S} \quad (3.38)$$

Nótese que la diferencia de amplitudes es calculable a partir de

$$A_P - A_S = d_{SMP} m_{TLA} \quad (3.39)$$

3.3. Neomicina B y Nucleobases

3.3.1. Neomicina B

Los aminoglucósidos son fármacos de carácter básico que interactúan con su medio formando puentes de hidrógeno. Se caracterizan por su alta polaridad e hidrofiliidad, haciéndolos solubles en agua, metanol y alcoholes acidificados. Están formados por al menos un aminociclitol (alcohol cíclico con un grupo amino) y un aminoazúcar (azúcar con un grupo amino en lugar de un OH) unidos por un enlace glucosídico. El enlace glucosídico se forma entre el -OH del alcohol y el HO- del azúcar, formando un puente -O- y una molécula de agua.

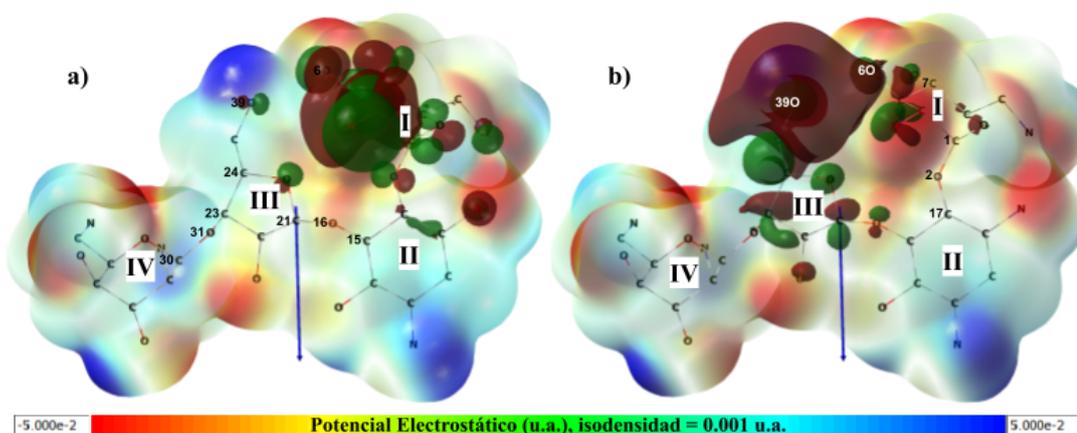


Figura 3.2: SPE, orbitales de frontera y vector de momento dipolar de la Neomicina B. a) HOMO sobre el anillo I con contribuciones menores en el carboxilo del anillo III. b) LUMO sobre el carboxilo del anillo III con contribuciones menores de los anillos I y III. Brecha HOMO-LUMO de 6.9 eV.

La Neomicina B, $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$ [34], es un aminoglucósido que está formado por cuatro anillos, tal como se muestra en la figura 3.2. Los cuatro anillos tienen una conformación de silla. El Anillo I es un aminociclitol en el que, siguiendo la notación de la figura, el primer enlace glucosídico se forma con los átomos 1C-2O-17C para unirlos al segundo anillo. El Anillo II es un aminoazúcar y se une al tercer anillo con los átomos 15C-16O-21C. El Anillo III es un ciclohexano con un grupo aldehído en el átomo 24C, mientras que el Anillo IV se une al tercero por los átomos 23C-31O-30C.

A continuación se describe la Neomicina B con la geometría optimizada por Francisco [16], utilizando el método B3LYP/6-31G**. Los enlaces glucosídicos pueden ser descritos por el ángulo que forman los carbonos con el oxígeno correspondiente, o un ángulo diedral definido entre el enlace y el anillo I de la Neomicina B. Los ángulos formados son:

- Átomos 1C-2O-17C: ángulo $\theta_1 = 119.44$.
- Átomos 15C-16O-21C: ángulo $\theta_2 = 117.94$.

- Átomos 23C-31O-30C: ángulo $\theta_3 = 114.55$.
- Átomos 17C-2O-1C-7C: ángulo diedral $\beta = 168.46$
- Átomos 1C-2O: distancia $d = 1.13 \text{ \AA}$

Identificar estos ángulos es importante, ya que permite cuantificar el efecto de sustituir cualquiera de los anillos por cualquier otra estructura.

En la figura 3.2 se muestra la SPE de la Neomicina B. En azul se pueden distinguir las regiones con mayor deficiencia de electrones, mientras que en rojo las regiones más nucleofílicas. Sobre el átomo 39O (grupo aldehído del Anillo III) y el átomo 6O del Anillo 1 (radical OH) se encuentra una región de cargas positivas y negativas, que coincide con la ubicación de los orbitales de frontera, en donde se ha reportado que se produce fosforilación, dejando innerte al fármaco [35].

Por otra parte, la molécula tiene un vector de momento dipolar que se ilustra en la figura 3.2, que indica la dirección en la que se deforma la estructura en presencia de un campo eléctrico externo y tiene una magnitud de $|\vec{\mu}| = 5.13 \text{ D}$. Un momento dipolar de esta magnitud es capaz de inducir dipolos en moléculas no polares, por lo que la Neomicina B es aún más soluble en medios de moléculas polares.

3.3.2. Bases nitrogenadas

La Adenina (**A**) y la Guanina (**G**) son derivados de la Purina, que es una base nitrogenada compuesta por dos anillos funcionalizados de seis y cinco átomos. Por otro lado, la Citosina (**C**), la Timina (**T**) y el Uracilo (**U**) son derivados de la pirimidina, que es un anillo de seis átomos. De estas cinco moléculas, el Uracilo es la única que no se encuentra en el ADN, sino en el ARN. Cada purina tiene una pirimidina complementaria con la que forma un par a través de enlaces de hidrógeno, ya sea en el ADN o en el ARN:

- A=T (doble enlace)
- G≡C (triple enlace)
- A=U (doble enlace)

Estas moléculas están muy bien caracterizadas, por lo que estudiarlas como parte de este trabajo permite confirmar que el método elegido (B3LYP/6-31G**) es o no una buena elección.

4 Metodología y configuración inicial de los conjugados

Quien mueve montañas, comenzó moviendo piedrecillas

Se usa DFT para diseñar y proponer por primera vez un nuevo conjunto de conjugados de Neomicina-Nucleobase. Tomando inspiración de los trabajos de Ennifar et al. [25] y Francisco [16], se reemplaza el anillo I de la Neomicina B por Adenina, Citosina, Guanina, Timina y Uracilo. Al igual que ellos, además de Blount et al. [24] y Wang et al. [26], la conjugación se realiza en uno de los nitrógenos presentes en las nucleobases.

Se usa la notación del software utilizado, *Gaussian 09* [36], que numera y etiqueta los átomos con su símbolo químico. Se usa la funcional B3LYP ya que sus parámetros fueron calibrados para compuestos orgánicos. Para **realizar las optimizaciones finales de las nucleobases y la Neomicina B** se eligió la base 6-31G** ya que permite una buena estimación de las energías de enlace comparadas con los resultados experimentales [37, 38]. En primer lugar, para una exploración más rápida de los **mínimos locales en la superficie de energía potencial** se utilizó la base 6-21G**. Una vez conocido el comportamiento espacial del conjugado sobre el enlace glucosídico, se utilizó la base 6-31G** para **calcular y caracterizar** 18 conjugados Neomicina-Nucleobase.

4.1. Construcción de las nucleobases y la Neomicina B

Considerando las distancias y ángulos reportados en la literatura [39], se realizó

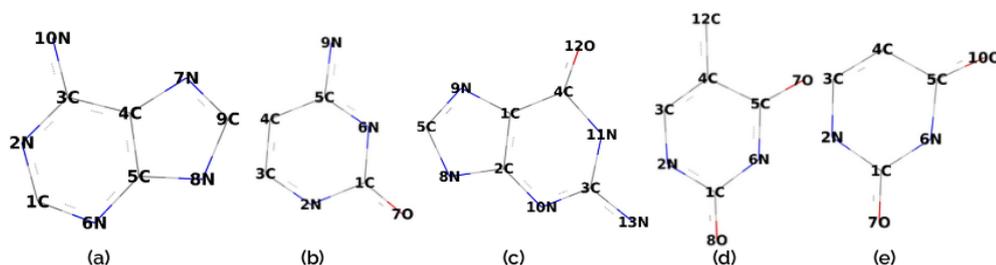


Figura 4.1: Nucleobases, cuyas estructuras se obtuvieron con B3LYP/6-31G**. Purinas: (a) Adenina y (c) Guanina. Pirimidinas (b) Citosina, (d) Timina y (e) Uracilo.

un cálculo de optimización de geometría para determinar las posiciones estables de los átomos que componen a cada una de las cinco nucleobases, para verificar la estabilidad de estos sistemas se utilizó un cálculo de frecuencias obteniendo los arreglos que se muestran

20CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA Y CONFIGURACIÓN INICIAL DE LOS CONJUGADOS

en la figura 4.1 y un cálculo para mapear la SPE. Se registraron las características estructurales, electrostáticas y vibracionales en IR de interés.

Por otro lado, se tomaron las posiciones y ángulos determinados por Francisco [16] para realizar un cálculo de frecuencias y determinar una configuración estable de los átomos que componen a la Neomicina B, que se muestra en las figuras 3.2 y 4.2.

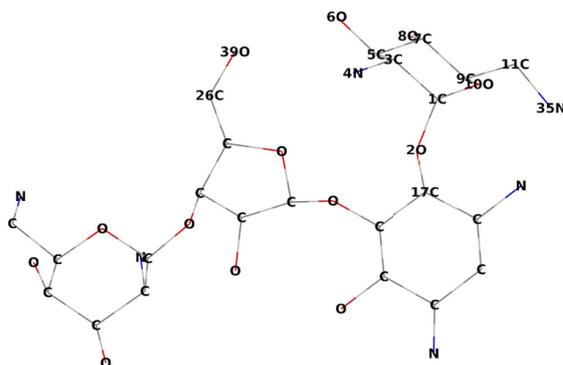


Figura 4.2: Neomicina B con átomos relevantes para las distintas conjugaciones realizadas en este trabajo.

Las regiones alrededor de los átomos 6O y 39O son en las que ocurre la fosforilación de la Neomicina B [35], así que los trabajos de Blount y Yitzhak (2006) [24], Ennifar et al. (2014) [25] y Francisco (2020) [16] son de especial interés. Siguiendo sus ideas, en este trabajo se sustituye el Anillo I (figura 4.2) por cada una de las cinco nucleobases y la conjugación se realiza enlazando uno de los nitrógenos de cada una de las nucleobases a un átomo de carbono, que a su vez se conecta al oxígeno que forma el enlace glucosídico. Para el resto de este trabajo la palabra “conjugados” hará referencia a estos compuestos.

4.2. Búsqueda de mínimos locales

En la figura 4.2 se etiquetan los átomos correspondientes al primer anillo de la

	Base nitrogenada	Posición	Nomenclatura
Purinas	Adenina	8N	NeomA8
	Guanina	8N, 11N	NeomG8, NeomG11
Pirimidinas	Citosina	2N	NeomC2
	Timina	2N, 6N	NeomT2, NeomT6
	Uracilo		NeomU2, NeomU6

Cuadro 4.1: Posiciones de conjugación indicadas en las nucleobases según la figura 4.1 y nombres usados para identificar al conjugado en este trabajo.

neomicina y los del enlace glucosídico (átomos 1C, 2O, 17C) que lo únen al Anillo II. Es en el primer átomo de carbono (1C) de la neomicina B en donde se reemplaza el primer anillo por cada una de las nucleobases para realizar la conjugación en las posiciones indicadas en el cuadro 4.1.

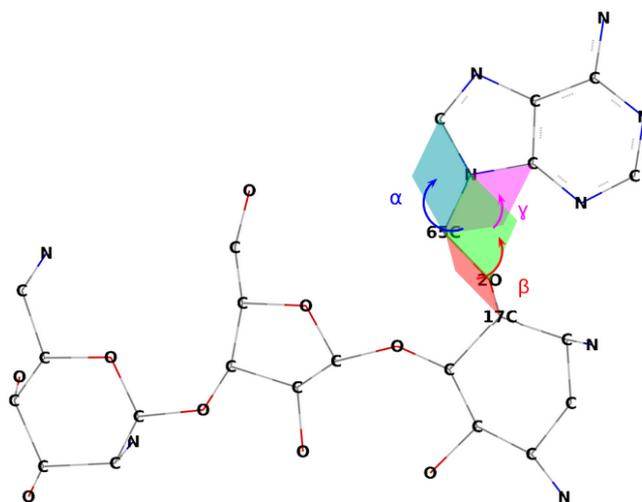


Figura 4.3: Conjugado NeomA8, Neomicina-Adenina conjugada en el átomo 8N de la Adenina. El átomo 1C de la figura 4.2 ahora está etiquetado como 65C.

Para cada uno de los conjugados, nombrados como se indica en el cuadro 4.1, se definió β , el ángulo diedro formado por el enlace glucosídico con el átomo de conjugación de la nucleobase (2N, 6N, 8N u 11N, según corresponda en la figura 4.1), como se muestra en la figura 4.3. En cada conjugado este ángulo se fijó como $\beta = 90^\circ$ antes del proceso de optimización. Además, se definió el ángulo diedro α como el formado por los átomos 2O, 65C del enlace glucosídico y dos átomos de la nucleobase, como se sintetiza en el cuadro 4.2.

Conjugado	Átomos	Conjugado	Átomos	Conjugado	Átomos
NeomA8	8N-5C	NeomC2	2N-3C	NeomG8	8N-5C
NeomG11	11N-3C	NeomT2	2N-3C	NeomT6	6N-5C
NeomU2	2N-1C	NeomU6	6N-1C		

Cuadro 4.2: Átomos en la nucleobase usados para definir el ángulo diedro α .

Se definió un **primer conjunto de condiciones o ángulos iniciales** de la nucleobase respecto al enlace glucosídico que la une al Anillo II, variando el valor de α : $\alpha_a = 0^\circ$, $\alpha_b = 90^\circ$, $\alpha_c = 180^\circ$, $\alpha_d = 270^\circ$, fijando $\beta = 90^\circ$. Para cada configuración así construida, se realizó un cálculo de optimización de geometría dejando todos los átomos libres para encontrar las posiciones de mínima energía y uno de frecuencias para determinar su estabilidad. Es decir, para cada uno de los ocho conjugados se establecieron cuatro condiciones iniciales, que llevaron a cuatro distintos mínimos locales a los que les corresponde un nuevo ángulo α' , obteniendo un primer conjunto de **ángulos finales estables**. El ángulo diedro final α' se ejemplifica en la figura 4.4a, en donde a cada par condición inicial-final (α_a, α'_a) se le asignó un arco con un radio de 1.0 o de 1.6 con saltos de 0.2 unidades, para organizar las energías del ángulo diedro α cualitativamente.

Nótese que el arco construido de esta forma supone la “trayectoria” de menor longitud desde la posición inicial del ángulo α hacia un mínimo local. Con dicha suposición quedan regiones del espacio sin explorar, por lo que para cada conjugado se determinó

22CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA Y CONFIGURACIÓN INICIAL DE LOS CONJUGADOS

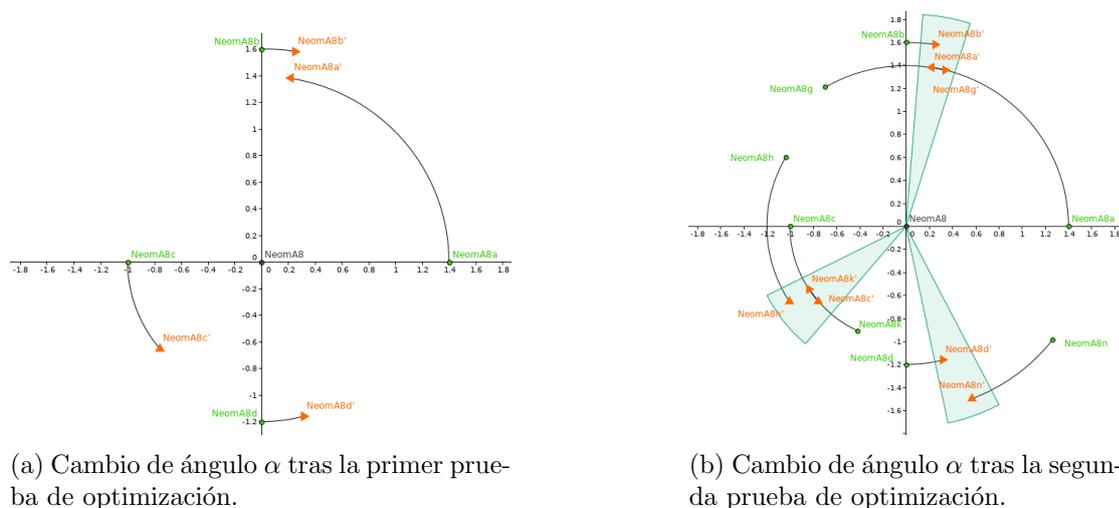


Figura 4.4: Representación gráfica de búsqueda del ángulo diedro con el que se alcanza un mínimo local en la superficie de energía potencial. En verde el punto de inicio y en naranja la posición en la que se alcanzó un mínimo local. El radio del arco dibujado es una representación cualitativa de la energía calculada: menor radio, menor energía.

un **segundo conjunto de ángulos iniciales** α . En el caso del ejemplo de la figura 4.4a, se colocaron dos puntos en el segundo cuadrante, NeomA8g y NeomA8h, otro entre NeomA8d' y NeomA8a etiquetado como NeomA8k, y otro más entre NeomA8c' y NeomA8d llamado NeomA8n. En el cuadro 4.3 se especifican los ángulos diedros α utilizados como condiciones iniciales (para explorar con la base 6-21G**), mientras que en la figura 4.4b se muestran las condiciones finales para los distintos casos de NeomA8.

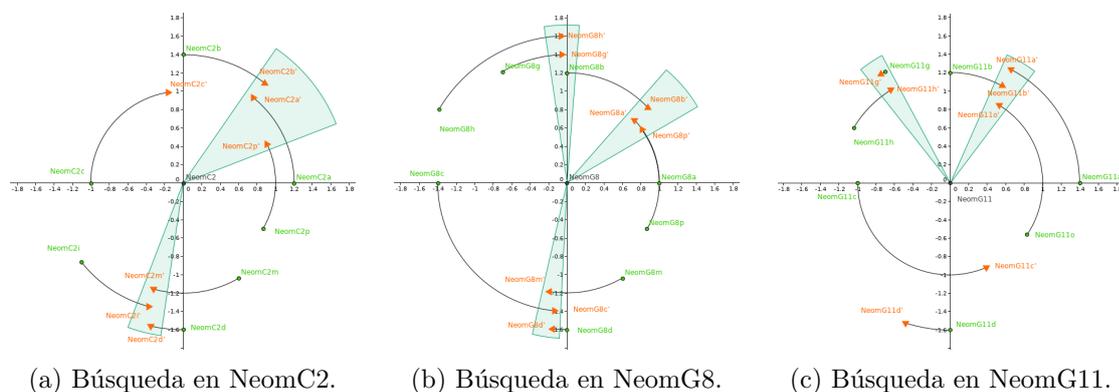


Figura 4.5: Ángulos de búsqueda en los conjugados con Citosina y Guanina. En verde el punto de inicio y en naranja la posición en la que se alcanzó un mínimo local.

Para cada conjugado se obtuvo un **segundo conjunto de ángulos diedros** β y α **finales** estables, que pueden visualizarse en las figuras 4.4b, 4.5, 4.6 y 4.7, en donde se encuentran hasta tres regiones a las que tiende el ángulo diedro α , así que para diseñar los conjugados a caracterizar en este trabajo se eligió un nuevo conjunto de ángulos diedros a partir de los cuales se inició el proceso de optimización en dichas regiones.

Neom-	Ángulo diedro α							
	a 0°	b 90°	c 180°	d 270°	e 40°	f 100°	g 120°	h 150°
A8	X	X	X	X			X	X
G8	X	X	X	X			X	X
G11	X	X	X	X			X	X
C2	X	X	X	X				
T2	X	X	X	X			X	X
T6	X	X	X	X	X		X	X
U2	X	X	X	X			X	X
U6	X	X	X	X	X	X		

Neom-	i 218°	j 229°	k 245°	l 281°	m 300°	n 322°	o 326°	p 330°
A8			X			X		
G8					X			X
G11							X	
C2	X				X			X
T2					X			X
T6		X						
U2					X			X
U6	X			X				

Cuadro 4.3: Ángulos diedros iniciales para explorar el espacio sobre el enlace glucosídico.

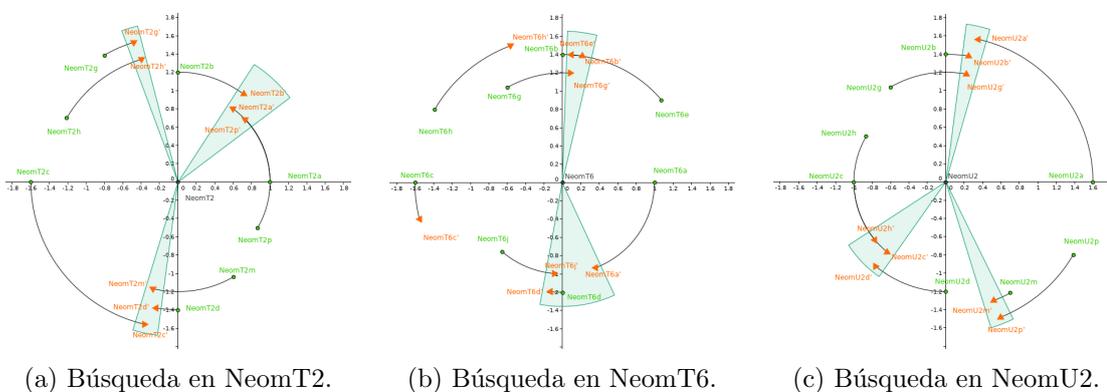
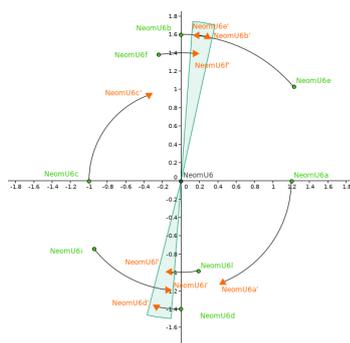


Figura 4.6: Ángulos de búsqueda en los conjugados con Timina y Uracilo. En verde el punto de inicio y en naranja la posición en la que se alcanzó un mínimo local.

4.3. Diseño de los conjugados

En las figuras 4.4b, 4.5, 4.6 y 4.7 se muestra con segmentos de circunferencia el cambio en el ángulo diedro α sobre el enlace glucosídico, lo que da una idea cualitativa de la rigidez de las distintas estructuras. Para diseñar los conjugados a caracterizar cuantitativamente, se promedian los ángulos diedros finales dentro de los sectores circulares azules en dichas figuras. En particular, se discriminan casos como el de NeomT6 con $\alpha \approx 200^\circ$ o $\alpha \approx 150^\circ$ (figura 4.6b), ya que ninguno de los otros puntos de prueba de



(a) Búsqueda en NeomU6.

Figura 4.7: Ángulos de búsqueda en los conjugados con Uracilo. En verde el punto de inicio y en naranja la posición en la que se alcanzó un mínimo local.

NeomT6 quedó en una posición angular similar; también se discriminaron los NeomG8 con $\alpha \approx \pm 90^\circ$, ya que resultaron muy energéticos con respecto a los NeomG8 en $\alpha \approx 45^\circ$. Esto reduce el estudio a solo 18 conjugados que se optimizaron usando la base 6-31G**.

Una vez colocados los conjugados en las posiciones indicadas por los valores promedio de α y β elegidos, se midió un ángulo diedro γ respecto a los átomos indicados en el cuadro 4.4 con los ángulos diedros α , β y γ especificados en el cuadro 4.5. Se optimizó la geometría y se realizó el cálculo de frecuencias usando el método B3LYP/6-31G**, teniendo en cuenta lo encontrado previamente. De esto, los ángulos óptimos son

Conjugado	Átomos	Conjugado	Átomos	Conjugado	Átomos
NeomA8	8N-5C	NeomC2	2N-1C	NeomG8	8N-2C
NeomG11	11N-3C	NeomT2	2N-1C	NeomT6	6N-1C
NeomU2	2N-1C	NeomU6	6N-1C		

Cuadro 4.4: Átomo en la nucleobase usado para definir el ángulo diedro γ . Nótese que el 5C en la Adenina es equivalente al 2C en la Guanina (figura 4.1).

comparables entre Purinas y Pirimidinas de una forma más cuantitativa. A partir de ahora la palabra “isómeros” hará referencia a las distintas configuraciones de un mismo conjugado, nombrados con la siguiente nomenclatura:

$$\text{NeomNA}\theta$$

en donde N es la inicial de la nucleobase, A es el índice del átomo de la nucleobase que se une al enlace O-glucosídico del Anillo II de la neomicina (cuadro 4.1) y $\theta \in \{a, b, c\}$ representa el isómero cuyas condiciones iniciales se indican en el cuadro 4.5. Hay algunos conjugados con ángulos diedros similares (por ejemplo NeomC2a y NeomT2a), queda por ver si esta similitud se conserva tras optimizar o se extiende a otras propiedades.

Una vez obtenidas las configuraciones estables se registraron los valores finales de los ángulos diedros α , β y γ , pero también los ángulos en los enlaces glucosídicos θ_1 , θ_2 y θ_3 , así como la distancia de enlace entre el átomo 65C en el enlace glucosídico y el átomo de unión en la nucleobase. Se realizó el mapeo de los orbitales HOMO y LUMO, así como de las superficies de potencial electrostático, lo que permite hacer una descripción del

Conjugado	Ángulo	Caso		
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
NeomA8	α (°)	79.39	215.54	287.99
	β (°)	66.22	78.10	98.15
	γ (°)	79.39	215.54	287.99
NeomC2	α (°)	42.21	255.40	
	β (°)	81.96	66.84	
	γ (°)	221.09	74.28	
NeomG8	α (°)	40.56		
	β (°)	75.27		
	γ (°)	218.46		
NeomG11	α (°)	60.60	122.24	
	β (°)	81.91	124.55	
	γ (°)	60.60	122.24	
NeomT2	α (°)	49.89	106.97	258.01
	β (°)	81.54	106.62	69.08
	γ (°)	228.35	285.44	76.48
NeomT6	α (°)	84.37	264.32	
	β (°)	90.01	92.24	
	γ (°)	262.66	82.61	
NeomU2	α (°)	78.72	226.75	291.89
	β (°)	67.17	81.15	108.66
	γ (°)	78.72	226.75	291.89
NeomU6	α (°)	82.32	261.72	
	β (°)	90.94	91.09	
	γ (°)	82.32	261.72	

Cuadro 4.5: Ángulos elegidos para optimizar cada conjugado.

posible comportamiento del conjugado ante la presencia de un campo eléctrico externo y por tanto de las interacciones a largo alcance que puedan presentarse. Se revisó el espectro IR para determinar los modos normales correspondientes a las nucleobases en el conjugado, determinando el tipo de vibración y los cambios en el ancho de banda. Se espera que esto último permita hacer distinciones entre los espectros IR de los distintos conjugados y mostrar que esta técnica experimental puede ser de utilidad para distinguir los distintos isómeros que puedan sintetizarse.

5 Resultados

Nada hace a una persona más productiva que el último minuto.

5.1. Nucleobases

En esta sección se comparan las brechas HOMO-LUMO de las distintas nucleobases. Se observa que la Citosina es la nucleobase de menor estabilidad química, con una brecha HOMO-LUMO calculada en este trabajo de 5.34 eV, mientras que la nucleobase de mayor brecha es el Uracilo (5.70 eV), por lo que es esta última la de mayor estabilidad. Por otro lado, la Adenina tiene el menor momento dipolar (2.41 Debye) y la Guanina tiene el de mayor magnitud (6.59 Debye), apuntando a que la Guanina podría inducir a una mayor interacción o deformación de la molécula con la que se conjuga.

5.1.1. Adenina

En la figura 5.1 se presenta la Adenina con sus distancias interatómicas, con un error relativo (comparada con cálculos usando el método PW91/6-31G** [40]) máximo de 0.40% para el enlace entre los átomos 7N y 9C. También se muestra la superficie de potencial electrostática (SPE), encontrando zonas con mayor probabilidad de interacción electrofílica sobre los átomos 8N y 10N, mientras que las regiones en torno a los átomos 2N, 6N y 7N corresponden a zonas nucleofílicas. En el cuadro 5.1 se especifican los ángulos formados por los enlaces, además un ángulo diedro que permite describir la planitud de la molécula. En el cuadro 5.2 se expone el resumen energético y vibracional para esta molécula, con los principales modos de vibración asociados al átomo 10N.

Resumen energético		Resumen vibracional		
Parámetro	Valor	Átomos	Frecuencia (cm^{-1})	Amplitud IR (km/mol)
E_{Opt} (eV)	-1.27×10^4	10N, C9 (6N,7N)	205.20 ●	116.74
E_{Gap} (eV)	5.46	10N (Todo)	243.41 ●	155.09
μ (Debye)	2.41	10N, 4C (3C)	1674.06 ★	597.36

Cuadro 5.2: Resumen de **Adenina**. ●) Flexión de aleteo fuera del plano. ★) tensión antisimétrica.

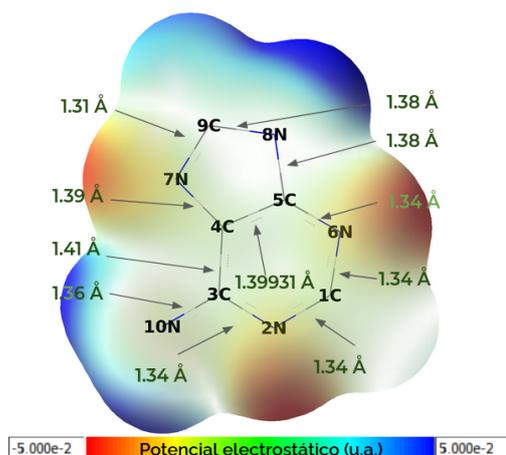


Figura 5.1: Distancias de enlace calculadas para la Adenina (± 0.02 Å). Superficie de Potencial Electroestático (u.a.), isodensidad de 0.001 u.a.

Átomos	Ángulo ($^{\circ}$)
1C-2N-3C	118.33
2N-3C-4C	118.86
3C-4C-5C	115.83
4C-5C-6N	126.94
5C-6N-1C	111.10
6N-1C-2N	128.94
2N-3C-10N	118.86
3C-4C-7N	132.67
4C-7N-9C	103.91
7N-9C-8N	113.46
9C-8N-5C	106.72
diedro	
6N-5C-4C-7N	176.68

Cuadro 5.1: Ángulos medidos en la Adenina.

5.1.2. Citosina

En la figura 5.2 se presentan las distancias interatómicas calculadas, en donde el error relativo más grande es de 0.92 % para el enlace entre los átomos 1C y 7O [40]. La SPE presenta un mayor contraste entre las regiones electrofílicas (átomos 2N, 9N) y las nucleofílicas (átomos 6N y 7O), comparadas con la Adenina. Del cuadro 5.3 se puede concluir que la Citosina es una molécula más plana que la Adenina. Considerando el

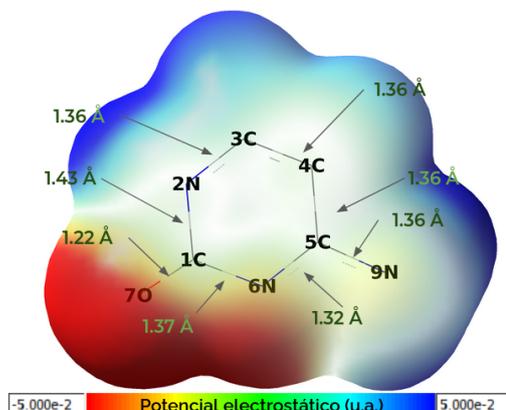


Figura 5.2: Distancias de enlace calculadas para la Citosina (± 0.02 Å). Superficie de Potencial Electroestático (u.a.), isodensidad de 0.001 u.a.

Átomos	Ángulo ($^{\circ}$)
1C-2N-3C	123.48
2N-3C-4C	119.93
3C-4C-5C	116.05
4C-5C-6N	124.18
5C-6N-1C	120.28
6N-1C-2N	116.08
2N-1C-7O	118.19
6N-5C-9N	103.92
diedro	
1C-2N-5C-4C	180.03

Cuadro 5.3: Ángulos medidos en la Citosina.

cuadro 5.4, es el fragmento en 1C-7O quien tiene la mayor contribución en el espectro IR.

5.1.3. Guanina

En la figura 5.3 se presentan las distancias de enlace, con un error relativo máximo de 1.18 % para el enlace entre los átomos 3C y 13N [40]. Considerando el ángulo diedro

Resumen energético		Resumen vibracional		
Parámetro	Valor	Átomos	Frecuencia (cm ⁻¹)	Amplitud IR (km/mol)
E_{Opt} (eV)	-1.08×10^4	9N (Todos)	273.59 ●	262.69
E_{Gap} (eV)	5.34	3C, 4C, 6N (2N, 9N)	1704.85 ▲	437.93
μ (Debye)	6.29	1C, 7O (Todos)	1818.81 ★	622.03

Cuadro 5.4: Resumen de **Citosina**. ●) Flexión de aleteo fuera del plano. ▲) Tensión simétrica. ★) Tensión antisimétrica.

mostrado en el cuadro 5.5, la Guanina es más plana que la Adenina. Comparando la SPE con la Adenina, aquí se tiene un mayor contraste, con la región de mayor nucleofiliidad sobre los átomos 1C, 4C, 9N y 12O, mientras las regiones electrofílicas están localizadas sobre los átomos 8N, 11N y 13N. Para la **Guanina** en el cuadro 5.6 se muestran los

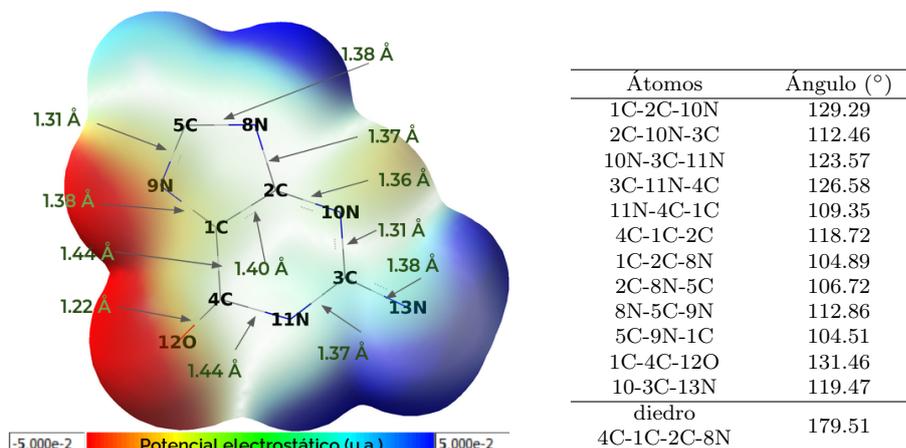


Figura 5.3: Distancias de enlace calculadas para la Guanina (± 0.02 Å). Superficie de Potencial Electrostático (u.a.), isodensidad de 0.001 u.a.

Cuadro 5.5: Ángulos medidos en la Guanina.

principales modos de vibración, donde el principal se encuentra en el carbonilo 12O, mientras que el segundo está en la amina primaria en 13N (equivalente al 10N de la Adenina).

Resumen energético		Resumen vibracional		
Parámetro	Valor	Átomos	Frecuencia (cm ⁻¹)	Amplitud IR (km/mol)
E_{Opt} (eV)	-1.48×10^4	13N	572.98 ●	266.78 km/mol
E_{Gap} (eV)	5.50	13N (Todos)	1673.34 ▲	440.49 km/mol
μ (Debye)	6.49	4C, 12O (9N)	1831.25 ▲	580.70 km/mol

Cuadro 5.6: Resumen de **Guanina**. ●) Flexión de aleteo fuera del plano. ▲) Tensión simétrica.

5.1.4. Timina

En la figura 5.4 se presentan las distancias de enlace, cuyo mayor error relativo es de 0.92% para los átomos 5C y 7O [40]. El ángulo diedro (cuadro 5.7) es muy similar al correspondiente para la Citosina. La SPE presenta regiones nucleofílicas sobre los átomos 8O y 7O, mientras que las electrofílicas quedan sobre los átomos 2N, 3C y 6N. Nótese la región neutra sobre 12C. Los principales modos de vibración para la **Timina**

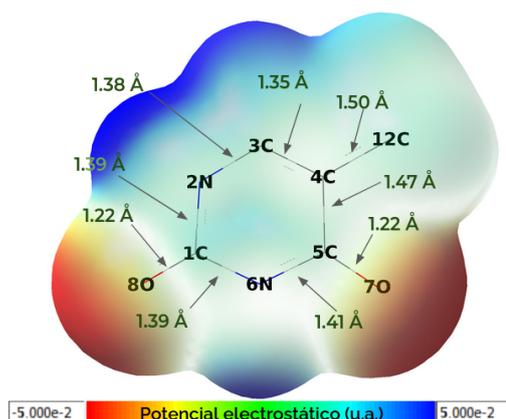


Figura 5.4: Distancias de enlace calculadas para la Timina (± 0.02 Å). Superficie de Potencial Electrostático (u.a.), isodensidad de 0.001 u.a.

Átomos	Ángulo (°)
1C-2N-3C	123.92
2N-3C-4C	122.65
3C-4C-5C	118.18
4C-5C-6N	114.55
5C-6N-1C	128.20
6N-1C-2N	112.49
2N-1C-8O	123.19
3C-4C-12C	124.12
4C-5C-7O	125.02
diedro	180.04
1C-2N-5C-4C	

Cuadro 5.7: Ángulos medidos en la Timina.

(cuadro 5.8) son tensiones simétricas, siendo el principal en el carbonilo 8O (7O en la Citosina) y el secundario en 7O (9N en la Citosina).

Resumen energético		Resumen vibracional		
Parámetro	Valor	Átomos	Frecuencia (cm ⁻¹)	Amplitud IR (km/mol)
E_{Opt} (eV)	-1.24×10^4	5C, 7O (2N)	1791.96 ▲	488.400 km/mol
E_{Gap} (eV)	5.54	8O, 1C (4C)	1842.78 ▲	642.345 km/mol
μ (Debye)	4.13	2N (Todo)	3658.85 ▲	96.49 km/mol

Cuadro 5.8: Resumen de **Timina**. ▲) Tensión simétrica.

5.1.5. Uracilo

El mayor error relativo (comparado con lo reportado en [41]) es de 2.38% para la distancia de enlace entre los átomos 5C y 6N (fig. 5.5), siendo el mismo enlace con el mayor error relativo que en la Timina. Además, nótese que esta nucleobase es la más plana considerando el ángulo diedro (cuadro 5.9). Para el Uracilo (cuadro 5.10), los dos modos de vibración IR son tensiones simétricas, ubicando el principal en el carbonilo 10O (en la Citosina y Timina son la amina 9N y el carbonilo 7O, respectivamente).

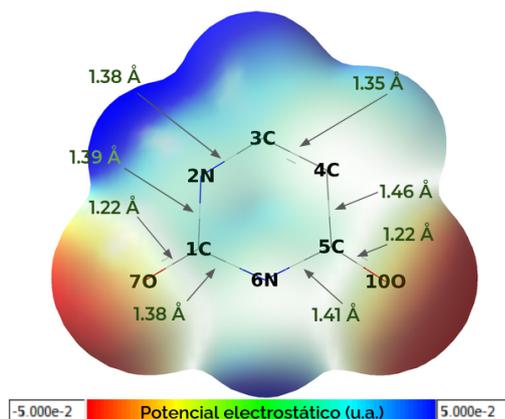


Figura 5.5: Distancias de enlace calculadas para la Uracilo (± 0.02 Å). Superficie de Potencial Electrostático (u.a.), isodensidad de 0.001 u.a.

Átomos	Ángulo (°)
1C-2N-3C	123.67
2N-3C-4C	121.89
3C-4C-5C	119.93
4C-5C-6N	113.38
5C-6N-1C	128.31
6N-1C-2N	112.81
2N-1C-7O	122.73
4C-5C-10O	126.24
diedro	
1C-2N-5C-4C	180.00

Cuadro 5.9: Ángulos medidos en la Uracilo.

Resumen energético		Resumen vibracional		
Parámetro	Valor	Átomos	Frecuencia (cm ⁻¹)	Amplitud IR (km/mol)
E_{opt} (eV)	-1.13×10^4	1C, 5C, 6N	1407.10 ★	114.31 km/mol
E_{Gap} (eV)	5.70	5C, 10O (2N)	1808.91 ▲	585.36 km/mol
μ (Debye)	4.25	1C, 7O (4C)	1845.03 ▲	538.04 km/mol

Cuadro 5.10: Resumen de **Uracilo**. ▲) Tensión simétrica. ★ Tensión antisimétrica.

5.2. Conjugados

Se enlista la energía relativa entre los conjugados obtenidos como estables y se revisan los ángulos diedrales γ y β , los cuales dan un indicio de la flexibilidad de la nucleobase en el conjugado. Se reportan los orbitales de frontera, la brecha entre estos y las superficies de potencial electrostático, tratando de predecir el posible desempeño de los conjugados como ligandos. Finalmente, también se reporta el espectro IR para tres de los conjugados y sus respectivos isómeros.

5.2.1. Neomicina-Adenina (sitio 8)

La NeomA8 es la molécula que se obtiene al conjugar Neomicina B con Adenina. Se diseñaron tres moléculas que resultaron estables: NeomA8a, NeomA8b y NeomA8c (figura 4.4b). La NeomA8b (cuadro 5.11) es el arreglo de menor energía, aunque la diferencia E_{rel} es de solo 121.2 y 121.8 meV con las NeomA8c y NeomA8a, respectivamente. Estos isómeros sólo difieren en los ángulos diedrales γ y β (cuadro 5.11), por lo que pueden tratarse de tres conformeros con la misma estabilidad química, ya que la brecha HOMO-LUMO varía sólo por 0.04 eV, con la NeomA8a la de menor brecha. Interesantemente, a pesar de tener una estabilidad química similar, notamos que el momento dipolar de la NeomA8b (cuadro 5.11) es más del doble que el de la NeomA8c, lo que indica que estos isómeros se comportarán de manera diferente en interacciones a largo alcance, sobre todo si se encuentran inmersos en un medio acuoso (lo más común

al tratarse de biomoléculas), siendo la NeomA8b la que presente las interacciones más fuertes y la única más soluble que la Neomicina B.

Parámetro	NeomA8a	NeomA8b	NeomA8c
E_{rel} (eV)	0.1218	0.0000	0.1212
E_{Gap} (eV)	5.39	5.42	5.43
γ ($^{\circ}$)	81.05	220.64	285.24
β ($^{\circ}$)	66.90	76.49	101.51
d (\AA)	1.41	1.41	1.40
Momento dipolar ($\times 6.41$ D)	0.79	1	0.48

Cuadro 5.11: Parámetros estructurales y energéticos de **NeomA8**.

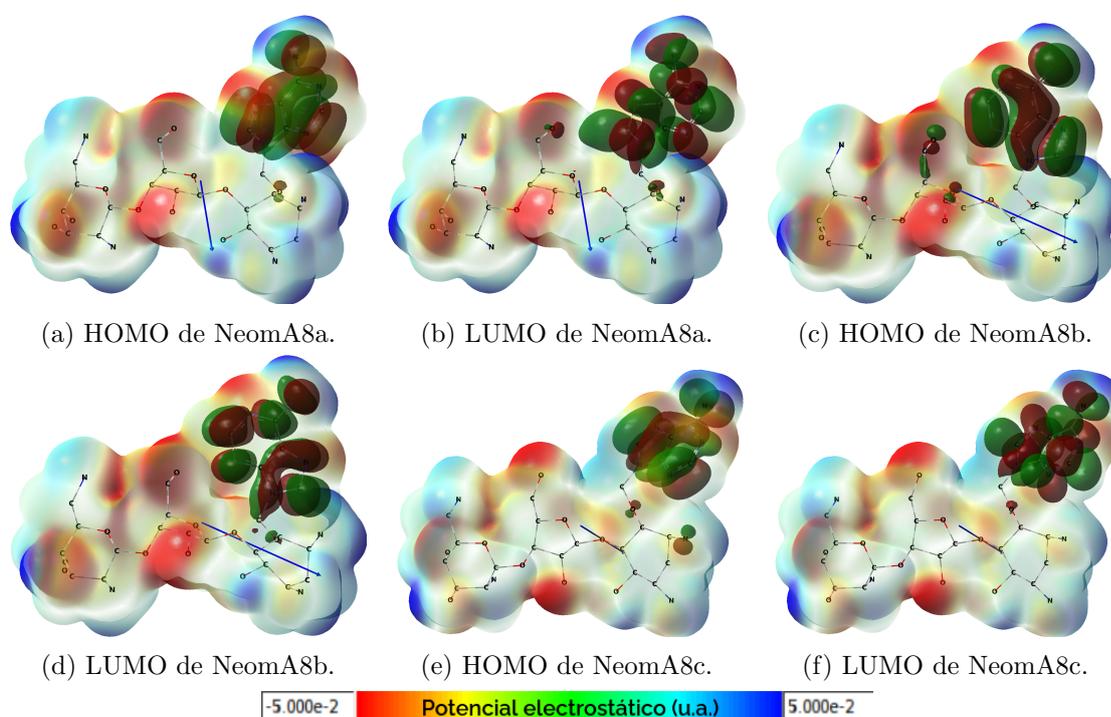


Figura 5.6: Superficies de Potencial Electrostático, orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomA8 con SPE con una isodensidad de 0.001 u.a.

Observando la SPE (5.6) se espera que los sitios con mayor densidad de electrones estén localizados en los nitrógenos de la Adenina y en los grupos hidroxilos de los anillos III y IV, con el anillo II mostrando ausencia de electrones, por lo que se puede concluir que estas son las zonas más probables para las interacciones de largo alcance o para establecer enlaces de hidrógeno. Nótese que los orbitales de frontera se encuentran en la purina, con una aportación al HOMO debida al carboxilo enlazado al anillo III en el caso de NeomA8b. La ubicación de los orbitales de frontera podrían indicar probables zonas para establecer enlaces químicos, lo que es relevante ya que la Neomicina B sufre fosforilación en ese sitio (figura 3.2), lo que puede conducir a su desactivación.

5.2.2. Neomicina-Citosina (sitio 2)

La NeomC2 es la molécula que se obtiene al conjugar Neomicina B con Citosina. Se diseñaron y resultaron dos estructuras estables: NeomC2a y NeomC2b. La NeomC2a (cuadro 5.12) es la configuración de menor energía, con una E_{rel} de sólo 42.0 meV con la NeomC2b. La diferencia estructural entre estos isómeros está en los ángulos diedrales γ y β (cuadro 5.12), lo que es suficiente para esperar comportamientos electrónicos diferentes (figuras 5.7). En primer lugar, la brecha HOMO-LUMO de ambas discrepa en 0.60 eV, además de que el HOMO de la NeomC2a se encuentra principalmente sobre el anillo III.

Parámetro	NeomC2a	NeomC2b
E_{rel} (eV)	0.0000	0.0420
E_{Gap} (eV)	4.67	5.27
γ ($^{\circ}$)	229.71	79.25
β ($^{\circ}$)	82.34	66.69
d (Å)	1.41	1.41
Momento dipolar ($\times 9.67$ D)	1	0.63

Cuadro 5.12: Parámetros estructurales y energéticos de **NeomC2**.

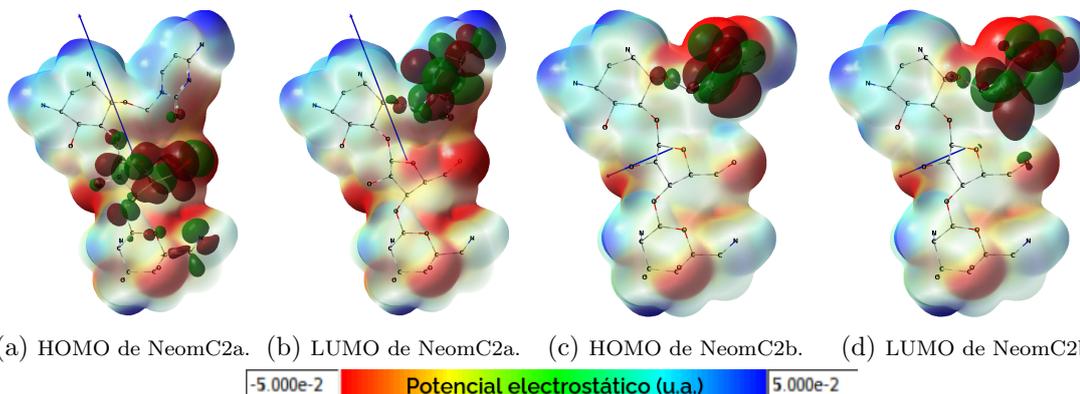


Figura 5.7: Superficies de Potencial Electrostático, orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomC2 con SPE con una isodensidad de 0.001 u.a.

A partir de la SPE (figuras 5.7) se encuentra que los sitios de mayor densidad de electrones en la NeomC2a están sobre los anillos III y IV, en contraste con la NeomC2b, en donde se esperan principalmente sobre la nucleobase. En estos dos casos, los orbitales HOMO no están sobre el mismo anillo, ya que en la NeomC2a (la de menor energía) se encuentra sobre el anillo III y una de las aminas del anillo IV, mientras que para la NeomC2b (la de mayor brecha), la aportación del anillo III al HOMO se reduce a su carboxilo. La magnitud del momento dipolar cambia de manera importante entre ambos isómeros, que junto a las diferentes regiones nucleofílicas, se pueden esperar distintas interacciones a largo alcance. La configuración NeomC2a presentaría la mayor solubilidad, mientras que la NeomC2b podría resultar como un mejor ligando apuntando a estructuras del tipo ARN formando pares de Citosina-Guanina.

5.2.3. Neomicina-Guanina (sitio 8 y sitio 11)

La NeomG8 es la molécula que se obtiene al conjugar Neomicina B con Guanina en el átomo 8N. Se diseñó y se consiguió una molécula estable: NeomG8a. La NeomG11 se obtiene al conjugar en el átomo 11N. De ésta, se diseñaron y predijeron dos isómeros estables: NeomG11a y NeomG11b. Los isómeros NeomG11 difieren entre sí por los ángulos diedrales, y en conjunto difieren del NeomG8 en el sitio de conjugación. La NeomG8a (cuadro 5.13) es la de menor energía, con diferencias energéticas de 306.3 meV y 446.9 meV con las NeomG11a y NeomG11b respectivamente (entre estas dos hay una $E_{\text{rel}} = 140.6$ meV). La NeomG11a posee la brecha HOMO-LUMO mayor, que varía 0.15 eV con la de menor brecha, NeomG11b. Esto apunta que de ser sintetizados simultáneamente, los tres conjugados podrían coexistir con una estabilidad similar, aunque se ve ligeramente favorecida la conjugación en el sitio 8N de la Guanina.

Parámetro	NeomG8a	NeomG11a	NeomG11b
E_{rel} (eV)	0.0000	0.3063	0.4469
E_{Gap} (eV)	5.49	5.34	5.37
γ (°)	220.97	61.96	112.38
β (°)	79.91	82.72	125.58
d (Å)	1.41	1.42	1.41
Momento dipolar ($\times 9.48$ D)	0.67	1	0.43

Cuadro 5.13: Parámetros estructurales y energéticos de **NeomG8** y **NeomG11**.

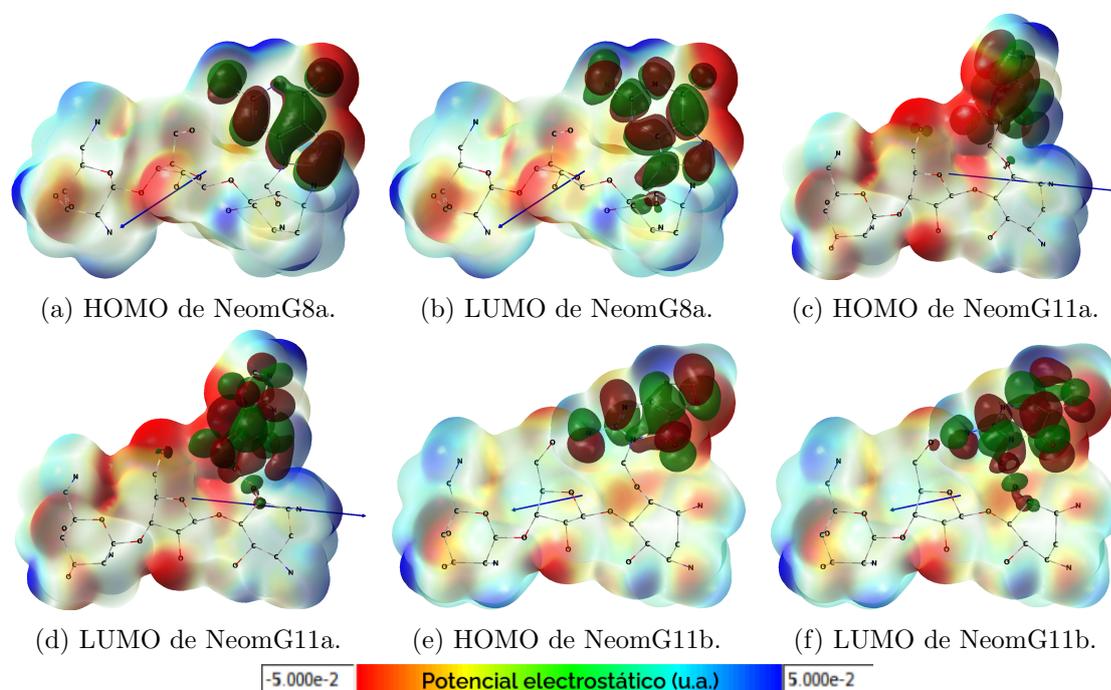


Figura 5.8: SPE (isodensidad de 0.001 u.a.), orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomG8 y NeomG9.

En las figuras 5.8 se pueden observar grandes diferencias entre los conjugados. En la NeomG8a, las regiones nucleofílicas se encuentran sobre el grupo oxo de la nucleobase y el enlace glucosídico entre los anillos III y IV, con los orbitales de frontera sobre la nucleobase, con una contribución al LUMO sobre el anillo II. En la neomG11a el contraste es mayor, y las regiones nucleofílicas se concentran alrededor del anillo III, mientras que sus orbitales HOMO-LUMO siguen sobre la nucleobase, extendiéndose sobre el enlace glucosídico que une a la purina con el anillo II, además de una pequeña contribución en el carboxilo del anillo III. Finalmente, la NeomG11b es la molécula más neutra, con el orbital HOMO ubicado sobre la nucleobase, pero el LUMO extendiéndose sobre el enlace glucosídico entre la nucleobase y el anillo II y un poco sobre el carboxilo del anillo III.

La NeomG11a tiene el momento dipolar de mayor magnitud, siendo 33 % y 67 % mayor que el de la NeomG8a y la NeomG11b, lo que resultará en interacciones muy distintas dentro de un mismo medio, como se muestra en las figuras 5.8, de tal forma que cualquiera de estos isómeros puede funcionar como ligando para formar pares Guanina-Citosina, pero lo harán con distintas intensidades.

5.2.4. Neomicina-Timina (sitio 2 y sitio 6)

La Neomicina-Timina es la molécula que se obtiene al conjugar Neomicina B con Timina. Como se mencionó en la metodología, esta conjugación puede ocurrir en los átomos 2N y 6N de la pirimidina, encontrándose tres y dos posiciones estables al variar los ángulos diedrales γ y β , obteniendo los isómeros NeomT2a, NeomT2b, NeomT2c, NeomT6a y NeomT6b. Las características estructurales y energéticas de dichos conjugado se reportan en el cuadro 5.14. Nótese que las NeomT2 tienen energías menores que

Parámetro	NeomT2a	NeomT2b	NeomT2c	NeomT6a	NeomT6b
E_{rel} (eV)	0.0000	0.0121	0.0348	0.1262	0.1181
E_{Gap} (eV)	4.91	5.25	5.43	4.90	4.83
γ ($^{\circ}$)	231.81	285.45	69.25	259.41	87.26
β ($^{\circ}$)	82.01	110.37	80.27	91.99	95.28
d (Å)	1.41	1.40	1.41	1.41	1.44
Momento dipolar ($\times 7.22$ D)	1	0.54	0.98	0.79	0.71

Cuadro 5.14: Parámetros estructurales y energéticos de **NeomT2** y **NeomT6**.

las NeomT6, por lo que se favorece ligeramente la conjugación en el sitio 2N, mientras que las brechas HOMO-LUMO son mayores en los primeros. Sin embargo, no hay una tendencia clara en la magnitud del momento dipolar de los isómeros.

La NeomT2a (cuadro 5.14) es la estructura más estable al variar los ángulos diedrales γ y β sobre el enlace glucosídico correspondiente, con una diferencia de 12.1 meV y 34.8 meV con la NeomT2b y la NeomT2c, y de 126.2 meV y 118.1 meV con las NeomT6a y NeomT6b respectivamente. Considerando las brechas HOMO-LUMO, la discrepancia entre la NeomT2c y la NeomT2a (la de mayor y menos brecha al conjugar

en el átomo 2N) es de 0.52 eV, que junto a la similitud de sus momentos dipolares permiten predecir una interacción similar en un medio acuoso. En particular, la NeomT2b tiene un momento dipolar de aproximadamente la mitad que la NeomT2a, por lo que es de esperarse que presente interacciones más débiles.

Los casos NeomT2a y NeomT2b son los de menor energía, sin embargo, en las figuras 5.9 se observa que el orbital de frontera HOMO se encuentra sobre el anillo III para NeomT2a, mientras que para NeomT2b está sobre el anillo IV. Ambas configuraciones destacan con la presencia de zonas nucleofílicas sobre dichos anillos, mientras que las regiones electrofílicas se encuentran sobre la nucleobase. Sabiendo que la fosforilación en este sitio puede provocar la desactivación de la molécula, en estos dos isómeros es muy probable que se dé este proceso de desactivación del compuesto. En el caso de la NeomT2c, que tiene la mayor brecha HOMO-LUMO, ambos orbitales de frontera se ubican sobre la nucleobase y el anillo II, por lo que este isómero es un buen candidato a interacciones nucleobase-nucleobase formando pares Timina-Adenina, aunque con una solubilidad en un medio acuoso menor a la Neomicina B. Nótese además, que las NeomT2a y NeomT2c poseen un momento dipolar similar, por lo que es de esperarse que sus interacciones a largo alcance también lo sean.

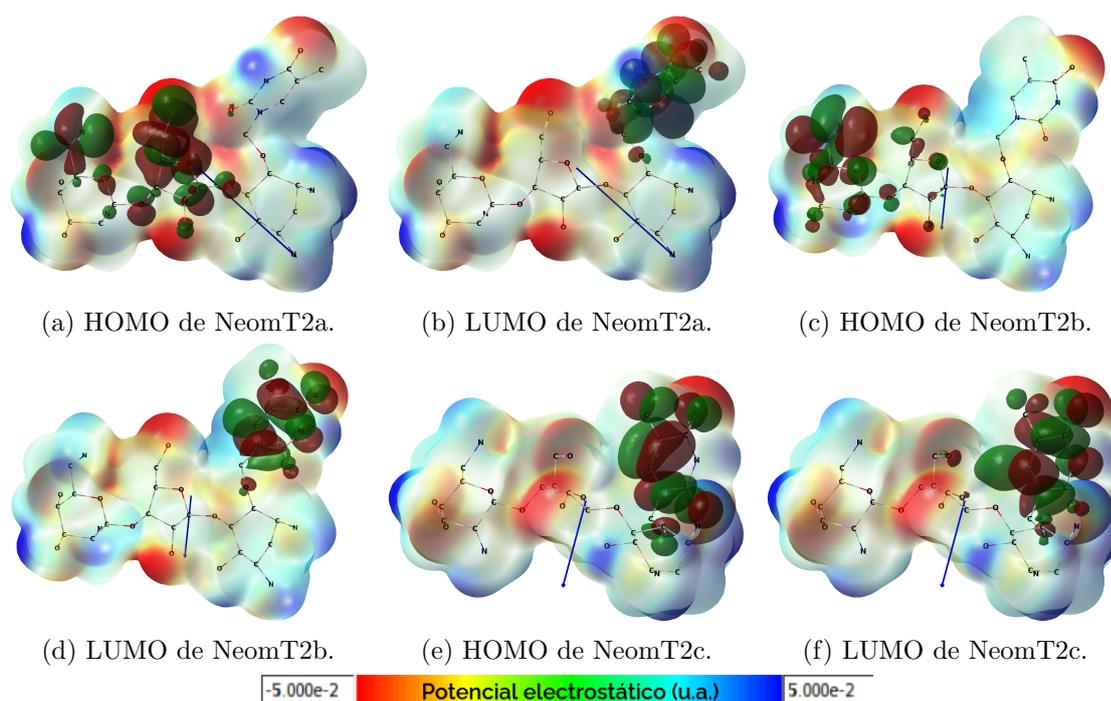


Figura 5.9: SPE (isodensidad de 0.001 u.a.), orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomT2.

Entre las Neomicina-Timina conjugadas en el átomo 6N, NeomT6a y NeomT6b, es la segunda la configuración de menor energía (8.1 meV menos que la NeomT6a), aunque la NeomT6a es la de mayor brecha HOMO-LUMO (0.07 eV más que la NeomT6b) (cuadro 5.14). También la NeomT6a presenta el momento dipolar de mayor intensidad, aunque menor que el de la NeomT2a y la NeomT2c. Similar al caso de Neomicina-Guanina, las similitudes energéticas llevan a pensar que ambas configuraciones son sintetizadas

con la misma probabilidad. Las similitudes continúan en las SPE (figura 5.10), donde

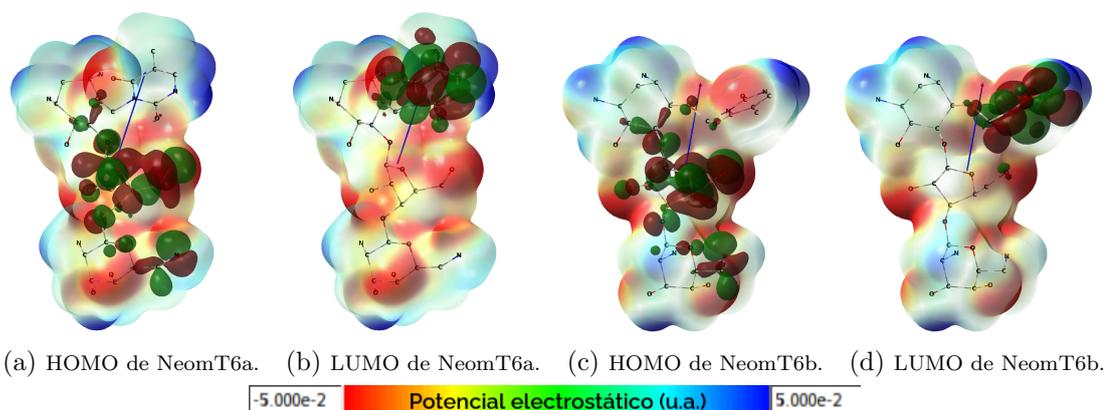


Figura 5.10: SPE (isodensidad de 0.001 u.a.), orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomT6.

para ambos isómeros se encuentra la mayor región nucleofílica sobre el anillo III, además de que el orbital de frontera HOMO en ambos se extiende sobre los anillos II, III y IV, dejando al LUMO sobre la nucleobase. Considerando, además, que la magnitud de los momentos dipolares de estos dos isómeros es muy similar, es de esperarse una solubilidad similar en un medio acuoso.

5.2.5. Neomicina-Uracilo (sitio 2 y sitio 6)

La Neomicina-Uracilo es la molécula que se obtiene al conjugar Neomicina B con Uracilo, que comparte similitudes estructurales con la Citosina y la Timina, por lo que la conjugación también ocurre en los átomos 2N y 6N de la pirimidina. Al igual que en la Neomicina-Timina, se encontraron tres y dos posiciones estables al variar los ángulos diedrales γ y β , obteniendo los isómeros NeomU2a, NeomU2b, NeomU2c, NeomU6a y NeomU6b. Las características estructurales y energéticas de dichos conjugado se reportan en el cuadro 5.15. Al igual que sucedió con las NeomT2 y NeomT6, las NeomU2

Parámetro	NeomU2a	NeomU2b	NeomU2c	NeomU6a	NeomU6b
E_{rel} (eV)	0.0247	0.0000	0.0134	0.1266	0.1260
E_{Gap} (eV)	5.40	4.80	5.14	4.64	4.79
γ ($^{\circ}$)	79.75	230.35	285.21	79.61	259.04
β ($^{\circ}$)	68.66	81.24	110.87	92.43	92.43
d (Å)	1.41	1.41	1.40	1.41	1.41
Momento dipolar ($\times 7.34$ D)	1	0.98	0.60	0.86	0.77

Cuadro 5.15: Parámetros estructurales y energéticos de **NeomU2** y **NeomU6**.

tienen energías menores que las NeomU6, mientras que las brechas HOMO-LUMO son mayores en los primeros.

De los conjugados en el átomo 2N, la NeomU2b (cuadro 5.15) es la estructura más estable al variar los ángulos diedrales γ y β sobre el enlace glucosídico, con una diferencia E_{rel} de 24.7 meV con la NeomU2a y de 13.4 meV con la NeomU2c, aunque la NeomU2a presenta la brecha HOMO-LUMO de mayor magnitud, superando por 0.6 eV a la brecha en la NeomU2b.

Estas diferencias energéticas no son demasiado importantes, por lo que es de esperarse que los tres isómeros sean igualmente estables. Nótese también que el momento dipolar de ambas configuraciones es aproximadamente igual, así que se prevén interacciones similares a largo alcance. Por otro lado, la NeomU2c presenta el menor momento dipolar, siendo 0.60 veces la NeomU2a, lo que llevaría que este conjugado sí presente una solubilidad menor en medio acuoso y junto con la brecha HOMO-LUMO, sea el isómero más rígido entre los discutidos en esta sección.

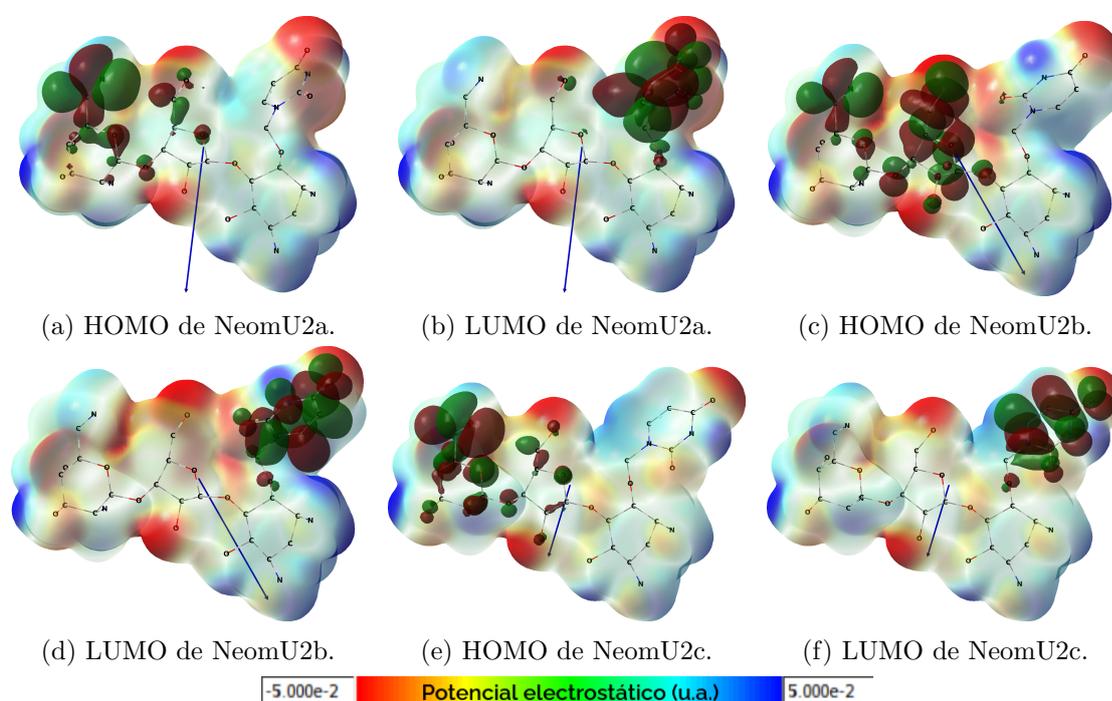


Figura 5.11: SPE (isodensidad de 0.001 u.a.), orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomU2.

En la figura 5.11, se encuentran semejanzas en la SPE. Las regiones nucleofílicas se mantienen sobre los carboxilos del anillo III y el de la pirimidina, dejando una región electrofílica sobre el anillo II. Se puede ver que para los tres casos el orbital de frontera HOMO queda sobre el anillo IV, aunque para NeomU2b hay una contribución aún más importante del anillo III. El LUMO de las tres configuraciones se localiza sobre la nucleobase y el enlace glucosídico que la une con el anillo II. La NeomU2b es la configuración más estable, más rígida y con regiones nucleofílicas más grandes, por lo que sería el isómero con menos susceptibilidad a la fosforilación.

El resumen estructural y energético (cuadro 5.15) para las Neomicina-Uracilo conjugadas en el átomo 6N, revela que al variar los ángulos γ y β respecto al enlace glucosídico, ambos isómeros prácticamente tienen la misma energía en el estado base, con

una diferencia de solo 0.6 meV, siendo el NeomU6a el de menor energía. Además, la brecha de NeomU6b supera únicamente por 0.15 eV a la de NeomU6a. La diferencia más importante entre estos isómeros se encuentra en sus momentos dipolares, aunque quedan entre los momentos dipolares de la NeomU2a y la NeomU2c.

Para ambos casos las SPE (figuras 5.12) presentan una región nucleofílica sobre el anillo III y el enlace glucosídico que une a la nucleobase con el anillo II. Lo mismo ocurre con el orbital de frontera HOMO que se encuentra en los tres anillos del conjugado, mientras que el LUMO se ubica sobre la nucleobase. Estos conjugados son los más

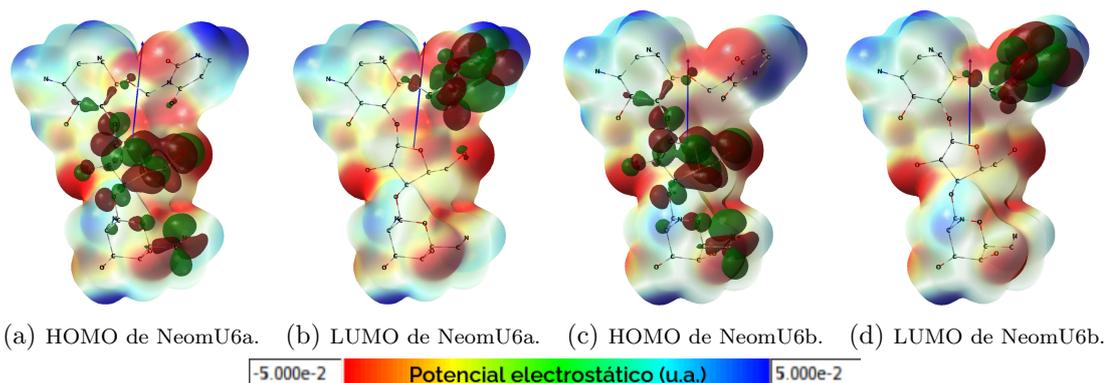


Figura 5.12: SPE (isodensidad de 0.001 u.a.), orbitales HOMO y LUMO y vector de momento dipolar de las distintas configuraciones de NeomU6.

parecidos entre sí de todos los analizados en este trabajo.

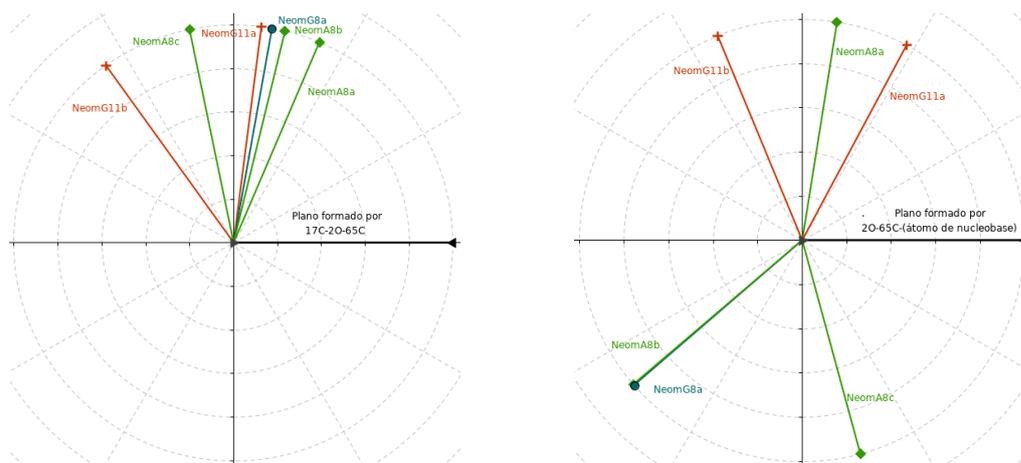
5.3. Posición respecto el enlace glucosídico

Las descripciones que se dieron en la sección anterior pueden sugerir cierta indistinguibilidad energética y con ello probabilidades similares de obtener las tres configuraciones en un mismo proceso de síntesis. Una hipótesis es que el conjugado se mantenga alternando entre las configuraciones estables, de forma que los distintos mínimos locales encontrados sean fotogramas de este movimiento. Debido a las semejanzas entre las pirimidinas, o las purinas, es de esperarse que al ser conjugadas con la Neomicina B, las propiedades resultantes sean muy similares, así que en esta sección se comparan los resultados anteriores a partir de su estructura.

5.3.1. Adenina, Guanina (Sitios 8 y 11)

En las subfiguras 5.13a y 5.13b se muestran los ángulos diedrales β y γ de los conjugados NeomA8, NeomG8 y NeomG11. Contrario a lo esperado, hay una gran flexibilidad para las purinas sobre el enlace glucosídico, permitiendo a la NeomA8 colocarse en tres cuadrantes para el ángulo diedral γ . Estas configuraciones pueden resultar en interacciones suficientemente distintas, como ya se describió en la sección anterior.

Entre todas las configuraciones, destaca que las NeomA8b y NeomG8a caen en posiciones muy cercanas para ambos ángulos. Recuérdese que estos dos isómeros fueron



(a) Posiciones estables del ángulo diedra β para los casos NeomA8, NeomG8 y NeomG11. (b) Posiciones estables del ángulo diedral γ para los casos NeomA8, NeomG8 y NeomG11.

Figura 5.13: Comparación de las posiciones estables para los ángulos diedrales β y γ .

la Neomicina-Adenina y Neomicina-Guanina de menor energía, por lo que revisando los cuadros 5.11 y 5.13, salta a la vista que ambas configuraciones tienen una brecha HOMO-LUMO de alrededor de 5.44 eV, además de que el momento dipolar de NeomA8b es 1.01 veces el de NeomG8a, lo cual predice interacciones a largo alcance igual de importantes. Sin embargo, debido a la distribución de las regiones nucleofílicas, o la diferencia en los orbitales de frontera y la orientación del vector de momento dipolar, esta interacción se daría de formas diferentes: en la NeomA8b es de esperarse una fosforilación en el anillo III, mientras que esta no ocurriría en la NeomG8a (ver figuras 5.6 y 5.8).

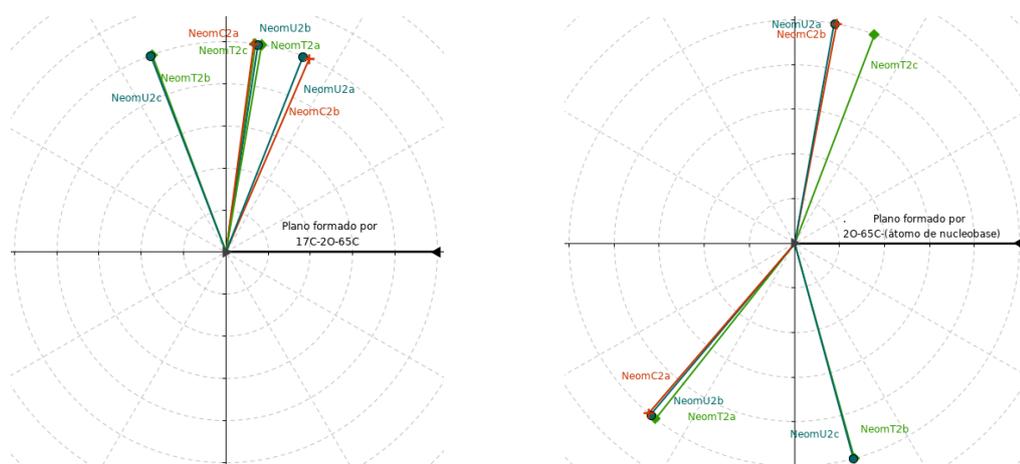
Comparando los ángulos formados por los enlaces glucosídicos en la Neomicina B y las configuraciones de mínima energía de los conjugados de esta subsección, el enlace que une a la nucleobase con el anillo II se reduce ($-3.11^\circ \pm 0.09^\circ$), mientras que el que se encuentra entre el anillo II y III aumenta ($0.86^\circ \pm 0.07^\circ$) y el que une a los anillos III y IV se reduce ($-0.80^\circ \pm 0.09^\circ$).

5.3.2. Citosina, Timina, Uracilo (Sitio 2)

Para los casos con Citosina, Timina y Uracilo conjugados en su sitio 2N, como se muestra en las subfiguras 5.14a y 5.14b, se encuentran tres conjuntos con ángulos diedrales γ y β muy cercanos. Nótese que para el ángulo diedral β la flexibilidad está limitada y los conjugados tienen preferencia por tres posiciones cercanas a los 90° , y aunque el ángulo diedral γ también parece tener preferencia por tres posiciones, estas posiciones están en cuadrantes distintos.

Al revisar los cuadros 5.12, 5.14 y 5.15, además de las figuras 5.7, 5.9 y 5.11, se encuentran las siguientes comparaciones energéticas y estructurales:

- **Ángulo diedral γ en el primer cuadrante:** Las NeomC2b y NeomU2a son configuraciones con ángulos diedrales muy similares con respecto al enlace glucosídico, aunque también se incluye en este conjunto a la NeomT2c. Estas tres configuraciones no son las de menor energía entre las NeomC2, NeomT2 y NeomU2, pero sí las de mayor brecha



(a) Posiciones estables del ángulo diedral β para los casos NeomC2, NeomT2 y NeomU2. (b) Posiciones estables del ángulo diedral γ para los casos NeomC2, NeomT2 y NeomU2.

Figura 5.14: Comparación de las posiciones estables para los ángulos diedrales β y γ .

HOMO-LUMO: la NeomU2a con 5.40 eV, la NeomT2c con 5.43 eV y la NeomC2b con 5.27 eV. De éstas, la NeomC2b y NeomU2a, tienen el momento dipolar más alto entre las de su grupo, siendo 1.14 veces superior al de NeomC2b, y el de la NeomT2c es 0.96 veces el de la NeomU2a, a pesar de no ser la de mayor momento dipolar de las NeomT2. En las tres configuraciones, el vector de momento dipolar es perpendicular a la distribución de los anillos II, III y IV, alejándose de la nucleobase. Por otro lado, las SPE revelan una región electrofílica en los tres anillos, concentrando las regiones nucleofílicas sobre los carboxilos del anillo III y los óxigenos en la nucleobase. En los orbitales de frontera solo el LUMO se queda sobre la nucleobase, el enlace glucosídico que la une con el anillo II y el carboxilo del anillo III, mientras que sí hay variaciones en la posición del HOMO.

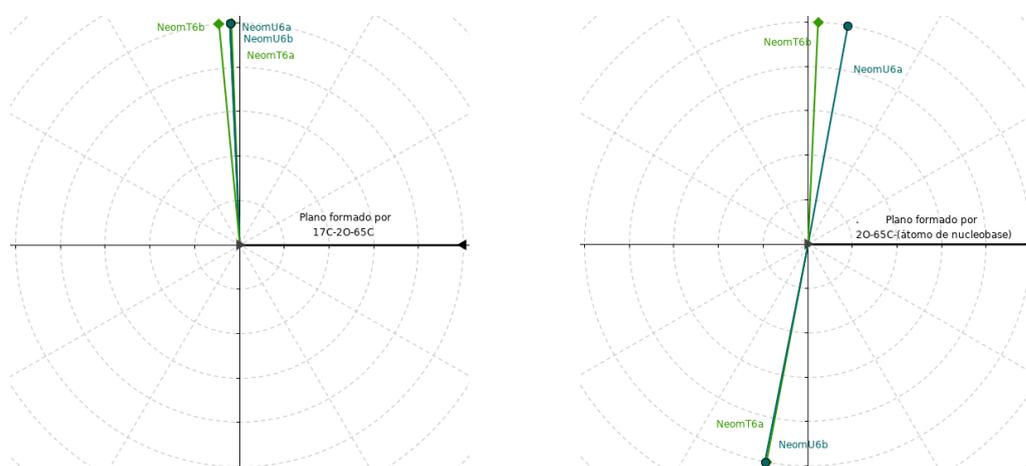
- **Ángulo diedral γ en el tercer cuadrante:** Las NeomC2a, NeomT2a y NeomU2b no sólo comparten posiciones estables, sino que los tres casos corresponden a las configuraciones de mínima energía, además de que tienen la brecha HOMO-LUMO de menor magnitud entre los isómeros NeomC2, NeomT2 y NeomU2, respectivamente, siendo la NeomC2a la de menor brecha (4.67 eV) y la NeomT2a la de mayor brecha (4.91 eV). De éstas, la NeomT2a es la del momento dipolar más grande, prácticamente igual al de la NeomU2b pero 1.4 veces superior al de la NeomC2a. Los vectores de momento dipolar se orientan desde el anillo III hacia el anillo II. Revisando las SPE, las semejanzas continúan, pues las regiones nucleofílicas se concentrarán en el anillo III, además de que el orbital de frontera HOMO se concentra en dicho anillo, con extensión sobre el anillo IV y su carboxilo, mientras que el LUMO se queda con la nucleobase y el enlace glucosídico de la pirimidina con el anillo II.
- **Ángulo diedral γ en el cuarto cuadrante:** Las NeomT2b y NeomU2c no tienen la mínima energía entre las NeomT2 y NeomU2, tampoco la brecha HOMO-LUMO de mayor magnitud, pero sí tienen el momento dipolar más pequeño de su grupo de isómeros, además de que tiene una orientación parecida, alejándose de la nucleobase “perpendicular” a los anillos II, III y IV. Destaca que el momento dipolar de la NeomT2b (3.89 D) es 0.54 veces el de la NeomT2a (7.22 D), y la NeomU2c (4.37 D) es 0.60 veces que el de la NeomU2a (7.33 D). La SPE de estas dos configuraciones revela unas moléculas neutras, con unas regiones nucleofílicas en los carboxilos del anillo III y el oxígeno de las pirimidinas. El orbital de frontera HOMO se localiza sobre los anillos IV y III, y el LUMO se encuentra sobre la nucleobase y el oxígeno en el enlace glucosídico que la une al anillo II.

Esto revela que la proximidad de los ángulos diedrales β y γ podría traducirse en interacciones a largo alcance de magnitud parecida.

Comparando los ángulos formados por los enlaces glucosídicos en la Neomicina B y las configuraciones de mínima energía de los conjugados de esta subsección, el enlace que une a la nucleobase con el anillo II se reduce ($-3.07^\circ \pm 0.22^\circ$), mientras que el que se encuentra entre el anillo II y III aumenta ($0.54^\circ \pm 0.09^\circ$) y el que une a los anillos III y IV se reduce ($-0.57^\circ \pm 0.11^\circ$).

5.3.3. Citosina, Timina, Uracilo (Sitio 6)

Por último, en el caso de los conjugados NeomT6 y NeomU6, estos tienen una variabilidad menor en los ángulos de sus posiciones estables, como se muestra en las figuras 5.15a y 5.15b. Ahora se identifica una preferencia del conjugados NeomT6 y



(a) Posiciones estables del ángulo diedral β para los casos NeomT6, NeomU6. (b) Posiciones estables del ángulo diedral γ para los casos NeomT6, NeomU6.

Figura 5.15: Comparación de las posiciones estables para los ángulos diedrales β y γ .

NeomU6 para mantener el ángulo diedral β cercano a los 90° , además de que los ángulos diedrales γ en NeomU6a y NeomU6b difieren aproximadamente 180° , por lo que la pirimidina se mantiene en un plano. Por otro lado, el conjugado NeomT6b no coincide con otro conjugado ni en el ángulo diedral β ni en el γ , lo que muy probablemente se deba a la presencia del metilo en la Timina y a su posición respecto al enlace glucosídico que une a la Timina con el anillo II de la Neomicina.

Revisando los cuadros 5.14 y 5.15 se destaca que las NeomU6 difieren sólo por 0.6 meV y aún así hay diferencias en su brecha HOMO-LUMO y su momento dipolar, que se van a traducir en sus interacciones a largo alcance de manera sutil, todo debido a la diferencia de 180° del ángulo diedral γ . La NeomU6b y la NeomT6b son los mínimos NeomU6 y NeomT6 respectivamente, sin embargo, la NeomT6b tiene una brecha HOMO-LUMO mayor y un momento dipolar menor que cualquiera de las otras. En estos tres casos, el vector de momento dipolar se encuentra apuntando del anillo III hacia el enlace glucosídico que une a las purinas con el anillo II. La NeomT6b que no coincide en sus ángulos diedrales con ninguna de las comparadas en esta sección tendría la brecha

HOMO-LUMO más alta, así como el momento dipolar de mayor intensidad y con una orientación más hacia la nucleobase. Nótese que la NeomU2a y NeomU6a comparten ángulo diedral γ , pero es la única similitud entre ambos isómeros.

Comparando los ángulos formados por los enlaces glucosídicos en la Neomicina B y las configuraciones de mínima energía de los conjugados de esta subsección, el enlace que une a la nucleobase con el anillo II se reduce ($-1.77^\circ \pm 0.03^\circ$), mientras que el que se encuentra entre el anillo II y III aumenta ($1.00^\circ \pm 0.01^\circ$), y el que une a los anillos III y IV se reduce ($-0.42^\circ \pm 0.07^\circ$). Estos isómeros son los que presentan los menores cambios en los enlaces glucosídico con respecto a la Neomicina B.

5.4. Propiedades electrostáticas

El orbital de frontera HOMO puede localizarse sobre nucleobases, sobre el anillo III o sobre el anillo IV, mientras que el LUMO siempre se encuentra sobre la nucleobase con o sin una contribución del carboxilo del anillo III. Esto se expone en los cuadros 5.16, 5.17 y 5.18, de donde se puede esperar que cuando el HOMO y el LUMO coinciden en la nucleobase (junto con la distribución adecuada de regiones electro y nucleofílicas), hay mayor probabilidad de que la principal interacción se dé por formación de pares de Watson-Crick.

Nucleobase Conf.	Adenina			Guanina			Citosina	
	8a	8b	8c	8a	11a	11b	2a	2b
Ubicación del HOMO	A	A, -COOH	A	G	G, -COOH	G	Anillo III	C
Contrib. del -COOH	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Magnitud de $\bar{\mu}$ ($\times 5.13$ D)	0.98	1.25	0.60	1.24	1.85	0.79	1.88	1.18

Cuadro 5.16: Magnitud del momento dipolar de los conjugados respecto al de la Neomicina B (5.13 D) y localización del HOMO y contribución del -COOH del anillo III al LUMO (siempre sobre nucleobase) en los conjugados de Neomicina con Adenina, Citosina y Guanina.

Nucleobase Conf.	Timina				
	2a	2b	2c	6a	6b
Ubicación del HOMO	Anillo III	Anillo IV	T	Anillo III	Anillo III
Contrib. del -COOH	No	No	Sí	No	Sí
Magnitud de $\bar{\mu}$ ($\times 5.13$ D)	1.41	0.76	1.38	1.11	1.00

Cuadro 5.17: Magnitud del momento dipolar de los conjugados respecto al de la Neomicina B (5.13 D) y localización del HOMO y contribución del -COOH del anillo III al LUMO (siempre sobre nucleobase) en los conjugados de Neomicina-Timina.

Comparando las brechas HOMO-LUMO, las purinas (Adenina y Guanina) hacen que los conjugados tengan una mayor estabilidad química que las pirimidinas (Citosina,

Nucleobase Conf.	Uracilo				
	2a	2b	2c	6a	6b
Ubicación del HOMO	Anillo IV	Anillo III	Anillo IV	Anillo III	Anillo III
Contrib. del -COOH	Sí	No	No	Sí	No
Magnitud de $\bar{\mu}$ ($\times 5.13$ D)	1.43	1.40	0.85	1.23	1.09

Cuadro 5.18: Magnitud del momento dipolar de los conjugados respecto al de la Neomicina B (5.13 D) y localización del HOMO y contribución del -COOH del anillo III al LUMO (siempre sobre nucleobase) en los conjugados de Neomicina-Uracilo.

Timina y Uracilo), ya que estas últimas tienen en general una brecha menor. Todos los conjugados presentan una brecha menor HOMO-LUMO que la Neomicina B.

Entre las pirimidinas, las configuraciones de NeomC2a y NeomT2a (ambas con $\gamma \approx 230^\circ$) coinciden en tener la menor brecha, por lo que presentarían una mayor facilidad de ionización, y el mayor momento dipolar de entre las Neomicina-Citosina y las Neomicina-Timina (en el sitio 2), por lo que son las de mayor solubilidad en un medio acuoso, incluso mayor que la Neomicina B. Ya que dichas estructuras presentan orbitales de frontera en una distribución similar, junto con la SPE, estos dos isómeros serían menos susceptibles a la fosforilación, aunque podrían ser susceptibles a otro tipo de enzimas.

Los isómeros NeomT6a ($\gamma \approx 260^\circ$) y NeomU2a ($\gamma \approx 80^\circ$) tienen la brecha y momento dipolar de mayor magnitud entre las Neomicina-Timina (sitio 6) y las Neomicina-Uracilo (sitio 2), por lo que son las más estables químicamente y de mayor solubilidad. Sin embargo, la NeomT6a presenta regiones nucleofílicas de mayor extensión e intensidad, principalmente alrededor del anillo III, debido al átomo 8O de la Timina (figura 5.4). Dicho isómero podría ser un buen candidato a un fármaco contra las bacterias que usan la fosforilación para desactivar a la Neomicina B.

Por otro lado, los isómeros NeomC2b ($\gamma \approx 80^\circ$) y NeomU6b ($\gamma \approx 260^\circ$) presentan la mayor brecha y el menor momento dipolar entre las Neomicina-Citosina y las Neomicina-Uracilo (sitio 6). Ambas serían más solubles que la Neomicina B, y en particular la NeomU6b podría resultar menos susceptible a la fosforilación que el fármaco original. La NeomC2b destaca por ser un buen candidato a ligando formando pares Citosina-Guanina debido a la distribución de sus orbitales de frontera y a la presencia de regiones nucleofílicas sobre la Citosina.

Vale la pena resaltar las configuraciones NeomA8c ($\gamma \approx 285^\circ$) y NeomG8a ($\gamma \approx 220^\circ$), que entre todas las configuraciones de Neomicina-Adenina y Neomicina-Guanina son las que tienen la mayor brecha HOMO-LUMO, además de ser muy similar (5.43 eV y 5.49 eV respectivamente). Ambas nucleobases están conjugadas al anillo II por el átomo 8N (figuras 5.1 y 5.3), pero la variación del ángulo diedro de 60° es suficiente para que la NeomG8a tenga un momento dipolar de más del doble de magnitud que la NeomA8c, que, dicho sea de paso, es el isómero (de los dieciocho estudiados en este trabajo) con el menor dipolo (3.06 D). Ambos isómeros son candidatos a ligandos formando pares Adenina-Timina y Guanina-Citosina, aunque los segundos serían los más probables, considerando la SPE y la solubilidad de la molécula.

5.5. Espectroscopía Infrarroja

5.5.1. Principales modos IR de Neomicina-Guanina

En primer lugar hay que destacar que el modo principal de vibración (el de mayor intensidad) de la Guanina está en 1825 cm^{-1} y corresponde al grupo carbonilo, mientras que el modo secundario (el segundo con mayor intensidad) está cerca de 1675 cm^{-1} y corresponde al grupo amino, por lo que al trazar una recta que una ambos picos, dicha recta tendrá una tendencia positiva. En el caso de la NeomG8a, el modo asociado a la

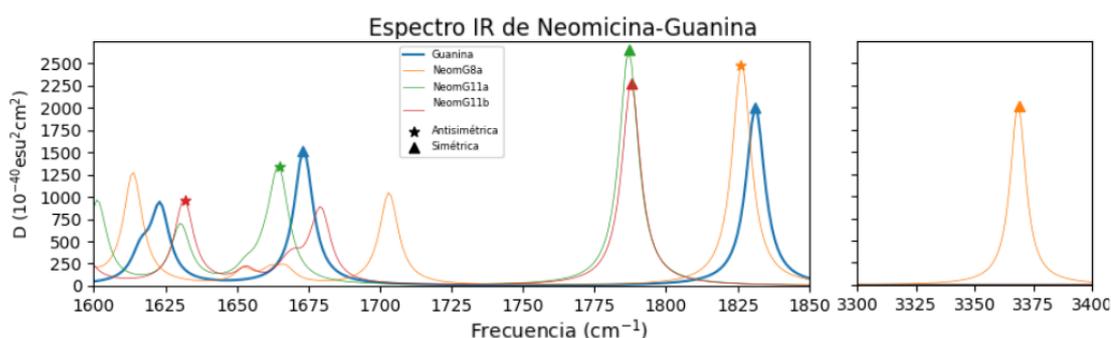


Figura 5.16: Modos principales IR de los conjugados de Neomicina-Guanina comparados con el de la Guanina. Se tienen vibraciones simétricas y antisimétricas (figura 3.1). Nótese que de entre el modo principal y el secundario, es el de menor frecuencia el que se vuelve antisimétrico.

vibración del grupo amino de la nucleobase se desplaza hasta los 3368.51 cm^{-1} y el del carbonilo se queda aproximadamente en su posición original, por lo que al trazar una recta entre ambos picos, se tendrá una tendencia negativa. En los casos de las NeomG11a y NeomG11b, los modos principales reducen su número de onda con respecto a lo que se observa en la Guanina, e incluso el modo principal es 2.55 o 2.39 veces más intenso que el secundario, sin cambio de tendencia. Sin embargo, en esos casos la separación entre los modos se mantiene similar que en la nucleobase, con una discrepancia promedio de 11.81 % con respecto a la purina.

5.5.2. Principales modos IR de Neomicina-Timina

En los tres casos, los principales modos de vibración asociados a la pirimidina quedan en la banda de 1787.45 cm^{-1} a 1818.65 cm^{-1} (figura 5.17), aunque para la Timina se extiende hasta los 1842.78 cm^{-1} . Esto discrepa de lo calculado por Francisco [16] con PBE/TZP y PBE-GD3/TZP, ya que él localizó al principal modo de vibración en 1689 cm^{-1} . Para los tres conjugados el signo de m_{TLA} es distinto que en la nucleobase, o sea, el modo principal se encuentra a la izquierda del secundario. En la mayoría de los casos se encuentran vibrando los carbonilos respecto 3C (figura 5.4) de forma simétrica para las frecuencias superiores a 1790 cm^{-1} y de forma antisimétrica para las menores, salvo por el caso de NeomT6a que ambos picos corresponden a vibraciones simétricas.

Los principales modos de vibración asociados a la pirimidina (conjugada con la Neomicina B) quedan un poco debajo que el mismo modo en la Timina (figura 5.17), además de que invierten la tendencia de amplitud entre los dos modos principales.

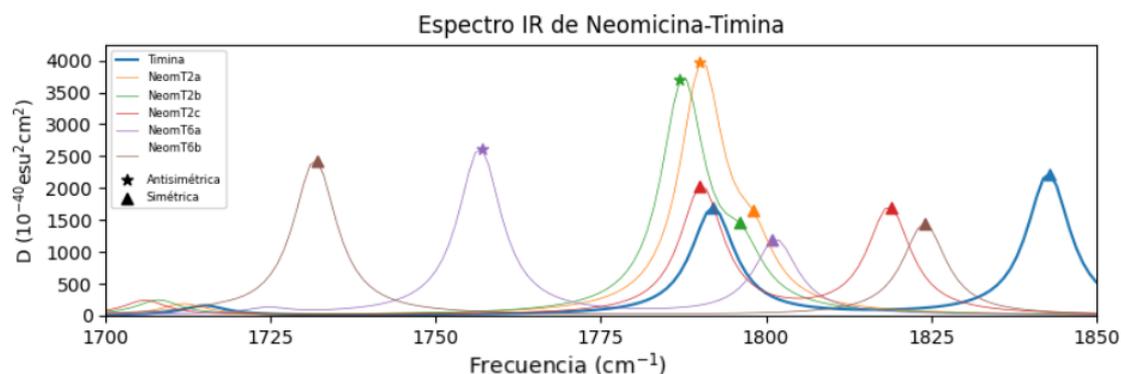


Figura 5.17: Modos principales IR de los conjugados de Neomicina-Timina comparados con el de la Timina. Los casos de NeomT2a, NeomT2b y NeomT6a cambian al modo principal en una vibración antisimétrica.

Destaca que los casos NeomT2a, NeomT2b y NeomT6a tienen un ángulo diedral γ entre 231.81° y 285.45° y comparten que su modo principal es una vibración antisimétrica y el secundario es simétrica.

5.5.3. Principales modos IR de Neomicina-Uracilo

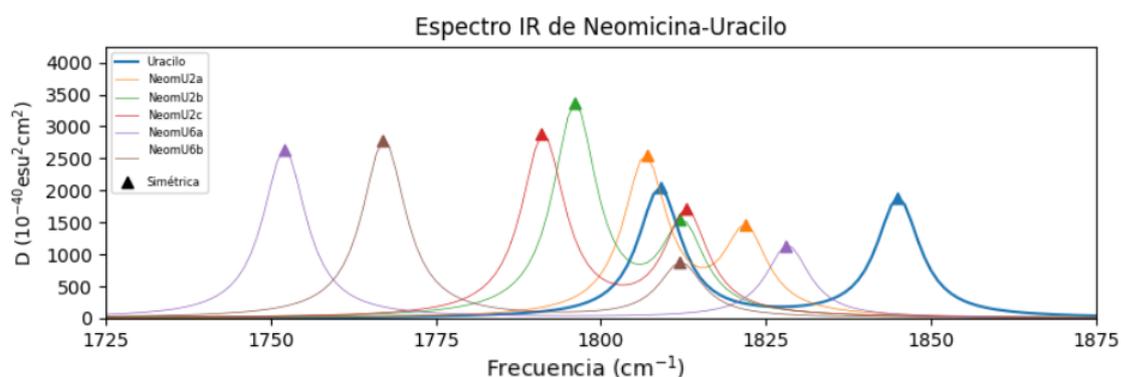


Figura 5.18: Modos principales IR de los conjugados de Neomicina-Uracilo comparados con el de la Uracilo. A diferencia de las conjugaciones con Guanina o Timina, aquí no hay cambios en el tipo de vibración.

En estos conjugados las vibraciones son más simples que en los casos anteriores, manteniendo el conjunto de átomos relevantes igual que en el caso de la nucleobase pura. En todos los casos, la banda de 1775 cm^{-1} hasta 1815 cm^{-1} corresponde a una vibración de tensión simétrica del carbonilo 10O (figura 5.5), mientras que fuera de esa banda la vibración es del carbonilo 7O. Considerando los tres casos de Neomicina-Uracilo en el sitio 2N, el modo secundario se encuentra en $(1798.02 \pm 7.91)\text{ cm}^{-1}$, por lo que en promedio difieren un 0.6 % del correspondiente en la pirimidina. La separación entre los modos es menor, además de que la diferencia entre las amplitudes es más pronunciada.

Para el caso NeomU6a, el conjunto de átomos vibrando es igual al del Uracilo, aunque lo hace en frecuencias inferiores y más separadas entre sí. Para el caso de menor

energía (NeomU2b) la separación entre los modos no aumenta tanto, sin embargo, la proporción entre estos sí lo hace de forma significativa, es decir, el modo secundario es silenciado con respecto al modo principal de vibración.

5.5.4. Cambios de los modos normales principal y secundario en función de la estructura del conjugado

Al considerar las figuras 5.16, 5.17 y 5.18, se puede definir una recta que una los máximos correspondientes a los dos principales modos de vibración asociados a la nucleobase. Retomando la definición (3.37) se pueden definir dos tipos de comportamientos del espectro IR de los conjugados Neomicina-Guanina, Neomicina-Timina y Neomicina-Uracilo:

- Mantiene tendencia: Cuando $s_{TLA} = \text{signo} \{m_{TLA}\}$ es **igual** al de la nucleobase.
- Invierte tendencia: Cuando $s_{TLA} = \text{signo} \{m_{TLA}\}$ es **contrario** al de la nucleobase.

Es decir, los modos normales de la nucleobase en el conjugado, pueden o no seguir la misma tendencia (creciente o decreciente con respecto a la frecuencia) que en la base en solitario. Se encontró que los conjugados Neomicina-Uracilo y los conjugados Neomicina-Guanina (sitio 11) mantienen el valor s_{TLA} , mientras que los conjugados Neomicina-Timina y la Neomicina-Guanina (sitio 8) invierten el valor de s_{TLA} .

Conjugado	Cambio de ancho de banda respecto a la nucleobase	Corrimiento respecto a la nucleobase	Valor de s_{TLA} comparado con el de la nucleobase
NeomG8a	9.8×	-5 cm ⁻¹	Se invierte
NeomG11a	0.8×	-44 cm ⁻¹	Se mantiene
NeomG11b	1.0×	-43 cm ⁻¹	
NeomT2a	0.2×	-53 cm ⁻¹	Se invierte
NeomT2b	0.2×	-55 cm ⁻¹	
NeomT2c	0.6×	-53 cm ⁻¹	
NeomT6a	0.9×	-86 cm ⁻¹	
NeomT6b	1.8×	-111 cm ⁻¹	
NeomU2a	0.4×	-2 cm ⁻¹	Se mantiene
NeomU2b	0.5×	-13 cm ⁻¹	
NeomU2c	0.6×	-18 cm ⁻¹	
NeomU6a	2.1×	-57 cm ⁻¹	
NeomU6b	1.2×	-42 cm ⁻¹	

Cuadro 5.19: Cambios en la banda de frecuencias en que aparecen los modos normales de los conjugados respecto a lo que se observa en las nucleobases.

Una observación interesante es la separación de las frecuencias correspondientes al modo principal y al secundario. Esta separación o ancho puede ampliarse o reducirse respecto a lo observado en la nucleobase pura, pero también puede desplazarse tomando en cuenta la posición del pico principal. Este efecto depende del sitio y ángulo diedro

de la conjugación, así que conociendo el espectro IR de las nucleobases (ya descritas en los cuadros 5.2 a 5.10) a partir del cuadro 5.19 se pueden distinguir cada una de las configuraciones estables de los conjugados de Neomicina-Guanina, Neomicina-Timina y Neomicina-Uracilo descritos en este trabajo.

6 Conclusiones

Se estudiaron en total cinco conjugados de Neomicina-Nucleobase, con diferencias de energía menores a 446.9 meV. Cada uno de estos conjugados presentó de dos hasta cinco isómeros que podrían convivir en una muestra experimental. Es necesario realizar un barrido espacial más completo para determinar las barreras de energía entre las distintas configuraciones.

A partir de las SPE y los orbitales de frontera, se estima que las posibles interacciones del fármaco en una solución acuosa dependen del sitio y ángulo diedro de conjugación, lo que es importante ya que abre la puerta al diseño de fármacos más selectivos, eficientes y resistentes a la fosforilación. El orbital LUMO siempre se encuentra sobre la nucleobase mientras que el HOMO puede localizarse en diferentes segmentos del conjugado. Se observa que los isómeros con los mayores momentos dipolares se corresponden con los que poseen regiones nucleofílicas más grandes e intensas, haciendo que dichas estructuras sean más resistentes a la fosforilación, destacando: NeomC2a, NeomG11a, NeomU2a, NeomT2a y NeomU2b. Además, con estos parámetros se puede predecir el posible desempeño de los conjugados como ligandos, esperando que se establezcan interacciones a largo alcance con dominios funcionales tipo ARN, sobre todo si el HOMO se localiza principalmente sobre la nucleobase. Considerando la solubilidad de la molécula en un medio acuoso, los candidatos a este tipo de interacción serían: NeomA8b, NeomC2b, NeomG8a, NeomG11a y NeomT2c.

Los momentos dipolares varían en un intervalo de 3.06 a 9.67 D, lo que puede desembocar en diferentes interacciones dipolo-dipolo, así como diferentes solubilidades a través de membranas celulares o bacterianas u otras superficies complejas. En el caso de las Neomicina-Adenina y Neomicina-Citosina, la intensidad del momento dipolar permite diferenciar a sus distintas configuraciones a partir de las diferencias de solubilidad entre los distintos isómeros. Aunque esto mismo se puede aplicar a las Neomicina-Guanina, Neomicina-Timina y Neomicina-Uracilo, para dichos conjugados se pueden aprovechar las características del espectro IR asociado a la nucleobase y su efecto en el conjugado, ya que éste permite distinguir entre dos conjugados de la misma nucleobase, pero acoplada de forma distinta. Destaca el caso del conjugado NeomG8a, en el que la separación entre los dos modos principales en IR se separaron casi 10 veces respecto a los mismos modos en la Guanina.

El cálculo de las afinidades y especificidades es el siguiente paso lógico en el estudio de estos nuevos fármacos. Simulaciones de dinámica molecular podrían arrojar luz en esta dirección, pero se espera que este trabajo motive un estudio experimental más profundo de estos conjugados.

Bibliografía

- [1] Kremers, E., Urdang, G., Sonnedecker G. (1986) *Kremers and Urdang's History of Pharmacy, 4 ed. (1976)* Lippincott Company. Reimpresión de American Institute of History of Pharmacy.
- [2] De Kruif, P. (1926) *Cazadores de Microbios*. Ediciones Leyenda.
- [3] Grimes, D. J. (2006) *Koch's Postulates - Then and Now* Microbe Magazine, Vol 1, Number 5. American Society for Microbiology.
- [4] Jacome-Roca, A. (2005) *Historia de los medicamentos*. Academia Nacional de Medicina, Colombia.
- [5] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1905/koch/facts/> Consultado el 21 de octubre de 2021.
- [6] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/domagk/facts/> Consultado el 21 de octubre de 2021.
- [7] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. 21 Oct 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/>
- [8] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. 21 Oct 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/summary/>
- [9] Press release. Nobel Prize in Physiology or Medicine 1988. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1988/press-release/> Consultado del 21 de octubre.
- [10] Voogt, C. (2020) *Gertrude Elion: pioneer of drug discovery*. Chemistry in New Zealand (Church). Vol. 84 Issue 1, p22-25. 4p.
- [11] Holmes EC (2022) *COVID-19-lessons for zoonotic disease*. Science 2022 Mar 11; Vol. 375 (6585), pp. 1114-1115
- [12] Manar Ali Abushaheen, Muzahheed, Amal Jamil Fatani, et. al. (2020) *Antimicrobial resistance, mechanism and its clinical significance* DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.100971
- [13] Federal Trade Commission (2018) *Overpatented, Overpriced: How Excessive Pharmaceutical Patenting is Extending Monopolies and Driving up Drug Prices* https://www.ftc.gov/system/files/documents/public_comments/2018/08/ftc-2018-0055-d-0036-155042.pdf consultado el 27 de octubre de 2021.
- [14] Kurt R. Brekke, Odd Rune Straume (2009) *Pharmaceutical Patents: Incentives for Research and Development or Marketing?* Southern Economic Journal Vol. 76, No. 2 pp. 351-374
- [15] WHO: Joint News Release (2019). *New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis* <https://www.who.int/news/item/29-04-2019-new-report-calls-for-urgent-action-to-avert-antimicrobial-resistance-crisis> consultado el 14 de noviembre de 2021.
- [16] Pedro Francisco Santiago (2020) *Estudio teórico de la interacción de amino-glucósidos y complejos de Oro con secuencias del DIS de VIH*, Tesis doctoral. UNAM.
- [17] Imagen de dominio público recuperada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neomycin_B.C.svg consultado el 15 de marzo de 2022.
- [18] R. S. Vardanyan, V. J. Hruby (2006) *Synthesis of Essential Drugs*. Elsevier.
- [19] Hilhal-Dandan, R., Bruton, L. L. (25) *Manual de farmacología Terapéutica*. Goodman & Gilman, 2 ed.. McGraw-Hill.
- [20] Encyclopedia Britannica website <https://www.britannica.com/EBchecked/topic/20760/aminoglycoside> Consultado del 21 de octubre.

- [21] Bellucci Maria Cristina y Volonterio Alessandro (2020) *Aminoglycosides: From Antibiotics to Building Blocks for the Synthesis and Development of Gene Delivery Vehicle* Antibiotics **2020**, 9, 504. DOI: 10.3390/antibiotics9080504
- [22] UPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [23] Ian Hunt, Rick Spinney (2006) *Organic Chemistry On-Line Learning Center: Conjugation in Alkadienes and Allylic System*. Consultado el 4 de noviembre de 2021. <https://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/Ch10/ch10-1-1.html>
- [24] Kenneth F. Blount, Yitzhak Tor (2006) *A Tale of Two Targets: Differential RNA Selectivity of Nucleobase–Aminoglycoside Conjugates*, Chem Bio Chem Vol 7, pp 1612-1621. DOI: 10.1002/cbic.200600109. s
- [25] Ennifar, E., Aslam, M. W., Perrine, S., et al. (2013) *Structure-Guided Discovery of a Novel Aminoglycoside Conjugate Targeting HIV-1 RNA Viral Genome* ACS Chemical Biology, Vol 8, pp 2509-2517.
- [26] Siwen Wang, Mandeep Singh, Mingheng Ling, et. al. (2018) *Synthesis of nucleobase-neomycin conjugates and evaluation of their DNA binding, cytotoxicities, and antibacterial properties* Medicinal Chemistry Research. DOI: 10.1007/s00044-018-2169-x
- [27] P. Honenberg, W. Kohn (1964). *Inhomogeneous Electron Gas*. 864-871 Phys. Rev. Vol 136, 3B
- [28] Parr, G., Yang, W. (1989) *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*.
- [29] Tsuneda, T. (2014) *Density Functional Theory In Quantum Chemistry*.
- [30] A. Alan Pinkerton, Elizabeth A. Zhurova, Yu-Sheng Chen (2003) *Energetic Materials Part 1. Decomposition, Crystal and Molecular Properties* Vol 12, Part 1, Chapter 8.
- [31] Autores varios, *Analogías y conexiones en la física*. Ciudad de México, México, 2020.
- [32] *Espectroscopia IR* Recuperado de <https://www.ehu.es/> el 23 de mayo de 2022.
- [33] Kazou Nakamoto (1986) *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds* Fourth Edition, Ed. John Wiley & Sons.
- [34] National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 8378, Neomycin. Retrieved June 22, 2022 from <pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.../Neomycin>
- [35] M. Brzezinska, J. Davies (1972) *Two wnzymes which phosphorylate Neomycin and Kanamycin in Escherichia coli Strains carrying R factors*. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Vol. 8, No 2. pp. 266-269.
- [36] Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- [37] V. T. Sabe, et al. European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 224, 2021, doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113705
- [38] N. Ye, et al. Drug Discovery Today, Vol. 27, 2022, doi: 10.1016/j.drudis.2021.12.017
- [39] Heyrovská Raji (2007) *Atomic Structures of the Molecular Components in DNA and RNA based on Bond Lengths as Sums of Atomic Radii*. Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic.
- [40] M. Preuss, W. G. Schmidt, et al. (2003) *Ground- and excited-state properties of DNA base molecules from plane-wave calculations using ultrasoft pseudopotentials*. Journal of Computational Chemistry, Vol. 25, Issue 1, p.p. 112-122.
- [41] NA Standars, *Bond Lengths and Angles in Uracil*. Recuperado de <http://ndbserver.rutgers.edu/.../bases5.html> el 13 de septiembre de 2022.

Bibliografía

- CSID:8075, <http://www.chemspider.com> (consultado el 26 de febrero de 2022).
- Jensen, F. (2007) *Introduction to Computational Chemistry*.
- Goldstein H., Poole Ch., Safko J. (2000) *Classical Mechanics, 3 ed.*. Addison-Wesley.
- R.M. Dreizler, E.K.U Gross (1990) *Density Functional Theory: An approach to the quantum many-body problem* Springer-Verlag Verelin Heidelberg, Alemania.
- Tian Lu (2020) *Multiwfn: Software Manual* Version 37. Recuperado de sobereva.com/multiwfn/ el 16 de mayo de 2022.