



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área académica de Química

*Estudio teórico computacional de la reactividad química de triptános
con actividad anti-migraña*

T E S I S

Que para obtener el grado de
Maestra en Química

P R E S E N T A

Q. Wendolyne López Orozco

Director de tesis:
Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar

Mineral de la Reforma, Hidalgo. Marzo 2020.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 28 de febrero de 2020

Número de control: ICBI-D/386/2020
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado a la Q. Wendolyne López Orozco, alumna de la Maestría en Química con número de cuenta 171194, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Estudio teórico computacional de la reactividad química de triptános con actividad anti-migraña" en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación, se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE Dr. José Roberto Villagómez Ibarra

SECRETARIO Dr. J. de Jesús Martín Torres Valencia

VOCAL Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar

SUPLENTE Dr. Gíaan Arturo Álvarez Romero

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Saucedo
Director del ICBI



QAASMABO



Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia Carboneras
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 3251 Fax 2109
direccion_icti@uaeh.edu.mx



Mineral de la Reforma, Hgo., a 08 de marzo de 2020

Asunto: Carta de autenticidad y originalidad

A quien corresponda:

Por medio de la presente, **nos responsabilizamos de la autenticidad y originalidad del trabajo** de tesis de Maestría intitulado:

"Estudio teórico computacional de la reactividad química de triptános anti-migraña"

Este trabajo fue desarrollado por la **Q. Wendolyne López Orozco** en las Instalaciones del Área Académica de Química del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del **Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar**. El tema de tesis y sus resultados son originales y auténticos, y la información utilizada de otras fuentes ha sido correctamente reportada y citada. Se realizó un análisis de esta Tesis con el detector de plagio (plagiarism checker) provisto por la compañía SmallSEQTools (<https://smallseqtools.com>). Los resultados de este detector indican una autenticidad del 97% del documento total; el 3% restante se localizó en la sección de antecedentes y corresponden a coincidencias, en la redacción utilizada, con respecto a aquella reportada en la literatura. En ningún caso este 3% corresponde a resultados o discusiones hechas dentro de la Tesis.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Q. Wendolyne López Orozco

Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar



Cuicat del Conocimiento
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
México. C.P. 42184
Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 2200, 2201
Fax: 6502
seq_icbri@uah.edu.mx

www.uah.edu.mx



Agradecimientos

Agradezco al proyecto Conacyt CB-2015 257823 "Síntesis de nano y mesoestructuras magnéticas, puras y mixtas, a base Co, Pd y Fe por medio de deposición Electroquímica de Barrido, y de Fuerza Atómica y Magnética" por proporcionar los recursos financieros necesarios para el desarrollo de este trabajo.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por permitirme realizar mis estudios de posgrado a través de la Maestría en Química.

Expreso mi gratitud al Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar por su apoyo, confianza y por todos los conocimientos que ha compartido conmigo. Lo que me ha permitido crecer profesional y personalmente. Gracias por motivar nuestra curiosidad y enseñarnos a trabajar con alegría.

Agradezco a los integrantes de mi comité tutorial: Dr. Gian Arturo Álvarez Romero, Dr. José Roberto Villagómez Ibarra y Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia, ya que gracias a sus aportaciones se logró mejorar y complementar el presente trabajo.

Agradezco también, a la Dra. Maricruz Sánchez Zavala por tomarse su tiempo para compartir su experiencia durante el diseño de las nuevas estructuras.

Agradezco a la Dra. Myriam Melendez Rodríguez y al Dr. Oscar Rodolfo Suarez Castillo por sus atenciones y apoyo.

Al Ing. Raúl Castillo Téllez por compartir conmigo sus conocimientos y su experiencia. También le agradezco por todos sus acertados consejos.

Agradezco al Dr. Roberto Ávila Pozos por su apoyo, por todo lo que me ha enseñado y por motivarme a cumplir nuevos objetivos y metas.

Gracias a mis colegas y queridos amigos del laboratorio 3: Adrián Said Bravo Rodríguez, Angélica Mena Ortega, Mitzi Daniela Moreno Islas, Ricardo Marquez García y Jair Azael Corona Castro (te deje al final para que no te sientas tan especial :P). Gracias por compartir conmigo aventuras y el gusto por la ciencia.

Agradezco a mi amiga y amigos: Mahetzi Lugo Castillo, Damián Díaz Guzmán y Fernando Hernández Jiménez por el apoyo que me han brindado durante todo este tiempo.

Gracias a mis amigas Aketzalli Guadalupe Castañeda Pérez y Vania Yaremi Zamudio Jaramillo por seguir juntas creciendo y compartiendo bonitas experiencias.

A Abril Daniela Hernández Pérez y Adriana Muñoz Amador les agradezco por brindarme su amistad, por las pláticas y, ¿por qué no? por lo bailado.

A Amayrani Ávalos Guillen y Lesly Deyavé Valencia Soto. La ciencia no unió y les agradezco por estar presentes con alegría, apoyando mis proyectos y decisiones.

Agradezco a mi amiga y amigos: Erika Hernández Ortiz, Olíncer Mateo Martínez Hernández y mi niño Edwin Martínez Hernández. Por su apoyo en cada proyecto que emprendo.

Gracias a las personas más importantes en mi vida y mi mayor motivación. A mis padres Martha Orozco Miranda y Miguel Ángel López Candiani y hermano Miguel Ángel López Orozco, por enseñarme que con imaginación y trabajo todo es posible. Gracias por su ejemplo, comprensión y apoyo incondicional.

Dedicado a mi Mamá, Papá, Hermano y Winito

No tengo ninguna duda en decir que, desde el punto de vista filosófico, yo no creo en la existencia real de los átomos

-tomando esta palabra en su sentido literal- como una partícula indivisible de materia. Espero que algún día encontremos, para lo que llamamos átomos, una representación mecánico-matemática que nos pueda explicar el peso atómico, la valencia y otras de las numerosas propiedades de los llamados átomos.

F.A. Kekulé (1867)

Índice

Lista de siglas y símbolos.....	1
Índice de figuras.....	4
Índice de tablas.....	20
Capítulo 1. Antecedentes.....	24
1.1. Causas y tratamiento de la migraña.....	25
1.1.2. El sistema trigémino vascular.....	25
1.1.3. Mecanismo de activación de la migraña.....	26
1.1.4. Sistemas receptores.....	28
1.1.5. Estudio y diseño de fármacos mediante métodos computacionales.....	29
1.2. Hipótesis.....	30
1.3. Objetivos.....	30
1.3.1. Objetivo general.....	30
1.3.2. Objetivos específicos.....	30
1.4. Bibliografía.....	32
Capítulo 2. Teoría.....	34
2.1. Modelado molecular.....	34
2.1.2 Ecuación de Schrödinger y el Hamiltoniano.....	35
2.1.3. Métodos <i>Ab initio</i>	36
2.1.3.1. El Hamiltoniano molecular.....	36
2.1.3.2. Conjuntos de funciones de base.....	41
2.1.4. Métodos semiempíricos.....	44
2.1.5. Teoría de los funcionales de la densidad.....	45
2.2. Bibliografía.....	53
Capítulo 3. Estudio teórico sobre la reactividad química de los conforméros del fármaco empleado en el tratamiento de migraña naratriptán.....	55
3.1. Metodología.....	55
3.2. Resultados.....	56
3.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional.....	56
3.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conforméros principales de naratriptán con DFT.....	60
3.2.3. Descriptores de reactividad local.....	65
3.2.4. Parámetros de reactividad local.....	67

3.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína	78
3.3. Conclusiones	80
3.4. Bibliografía	82
Capítulo 4. Estudio teórico de la reactividad química del fármaco para el tratamiento de la migraña almotriptán	85
4.1 Metodología	86
4.2 Resultados	87
4.2.1 Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	87
4.2.2 Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de almotriptán con DFT	91
4.2.3 Descriptores de reactividad global.....	95
4.2.4 Parámetros de reactividad local	97
4.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína	108
4.3. Conclusiones	110
4.4. Bibliografía	112
Capítulo 5. Estudio teórico de la reactividad química del fármaco anti-migraña eletriptán	114
5.1 Metodología	114
5.2. Resultados	115
5.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	115
5.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de eletriptán con DFT	119
5.2.3 Descriptores de reactividad global.....	123
5.2.4 Parámetros de reactividad local	125
5.2.5 Estudio de acoplamiento ligando/proteína	136
5.3 Conclusiones	138
5.4. Bibliografía	139
Capítulo 6. Estudio teórico de la reactividad química de los conformeros principales del fármaco anti-migraña frovatriptán	141
6.1. Metodología	141
6.2 Resultados	142
6.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	142
6.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de frovatriptán con DFT	146
6.2.3. Descriptores de reactividad global.....	152
6.2.4 Parámetros de reactividad local	155

6.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína	176
6.3 Conclusiones	178
6.4. Bibliografía	179
Capítulo 7. Estudio computacional del fármaco anti-migraña rizatriptán.....	182
7.1. Metodología	182
6.2. Resultados	183
6.2.1 Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	183
6.2.3. Descriptores de reactividad global.....	192
6.2.4. Parámetros de reactividad local.....	193
7.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína	204
7.3 Conclusiones	206
7.4. Bibliografía	207
Capítulo 8. Estudio computacional de la reactividad química del fármaco anti-migraña sumatriptán	209
8.1. Metodología	210
8.2 Resultados	210
8.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	210
8.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los confórmeros principales de sumatriptán con DFT	214
8.2.3. Descriptores de reactividad global.....	218
8.2.4. Parámetros de reactividad local.....	220
8.2.5 Estudio de acoplamiento ligando/proteína	231
8.3. Conclusiones	233
8.4. Bibliografía	234
Capítulo 9. Estudio computacional de la reactividad química del fármaco para la migraña zolmotriptán	236
9.1. Metodología	236
9.2. Resultados	237
9.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	237
9.2.2 Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los confórmeros principales de zolmotriptán con DFT	241
9.2.3. Descriptores de reactividad global.....	245
9.2.4. Parámetros de reactividad local.....	247
9.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína	258

9.3. Conclusiones	260
9.4. Bibliografía	262
Capítulo 10. Diseño molecular	265
10.1. Metodología	266
10.2 Resultados	267
10.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional	267
10.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los confórmeros principales de eletriptán con DFT	269
10.2.3. Descriptores de reactividad global	272
10.2.4. Parámetros de reactividad local	273
10.2.5.1 Estudio de acoplamiento ligando/proteína	279
10.3. Conclusiones	283
10.4 Bibliografía	285

Lista de siglas y símbolos

Lista de siglas

Sigla	Significado
AM1	Modelo uno de Austin
B3LYP	Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr
CLOA	Combinación lineal de orbitales atómicos
CNDO	Complete neglect differential Overlap
DZ	Base doble zeta
DZV	Base doble zeta de valencia
GTF	Funciones tipo gaussianas
HF	Hartree-Fock
INDO	Intermediate neglect differential overlap
MC	Mecánica cuántica
MEE	Métodos de estructura electrónica
MM	Modelado molecular
MNDO	Modified neglect of diatomic overlap
OA	Orbital atómico
OM	Orbital molecular
QZ	Base cuádruple zeta
PM3	Parametrized model three
PM6	Parametrized model six
PM7	Parametrized model seven
PMC	Polarized continuum model
STO	Orbitales tipo Slater
TZ	Base triple zeta

Lista de símbolos

Símbolo	Significado
A	Afinidad electrónica
$f_j^-(r)$	Ataque electrofílico
$f_j^+(r)$	Ataque nucleofílico
$f_j^0(r)$	Ataque por radicales libres
q_i, q_j	Carga atómica
k	Constante de Boltzmann
\tilde{h}	Constante de Plank entre 2π
(\vec{r})	Coordenada nucleares
$\rho(r)$	Densidad electrónica
$\rho_{N+1}(r)$	Densidad electrónica del anión
$\rho_{N-1}(r)$	Densidad electrónica del catión
$\rho_N(r)$	Densidad electrónica del neutro
$R_{i,\alpha}$	Distancia núcleo-electrón

$r_{1,2}$	Distancia Electrón-electrón
η	Dureza absoluta
χ	Electronegatividad
ϵ_i	Energía de la molécula en la configuración i
I	Energía de ionización
E_{HF}	Energía óptima de Hartree-Fock
ϵ_i	Energía orbital
E_v	Energía que depende del potencial externo
E	Energía total del sistema
$E_0[\rho_0]$	Energía total del sistema 0 como un funcional de la densidad
ϵ_i	Energías orbitales
ϕ_i	Espín orbitales moleculares
A	Exponente del orbital de Gaussianas
Z	Exponente de orbital de Slater
x_s	Funciones de base
Ψ	Función de onda del sistema
ψ^{ele}	Función de onda electrónica
ϕ_{1s}^{FS}	Función normalizada tipo Slater
ϕ_{1s}^{GS}	Función normalizada tipo Gausiana
$f(r)$	Función Fukui
P_i	Función de distribución de Maxwell-Boltzmann
$T[\rho]$	Funcional de la energía cinética
$T_s[\rho]$	Funcional de la energía cinética de Kohn-Sham
$V_{ee}[\rho]$	Funcional de la energía de interacción electrón-electrón
$Exc[\rho]$	Funcional de intercambio y correlación
m_{nuc}, M	Masa del núcleo
m_{el}	Masa de los electrones
N	Número de electrones
Z	Número atómico de los núcleos
\hat{T}	Operador de energía cinética
\hat{V}	Operador de energía potencial
\bar{F}	Operador de Fock
\bar{K}_j	Operador de intercambio
\bar{V}_{ne}	Operador de las interacciones entre los electrones y los núcleos
\bar{V}_{ee}	Operador de las interacciones electrón-electrón
$h^{ks}(1)$	Operador de Kohn-Sham
∇_i^2	Operador Laplaciano
∇	Operador nabla
ϕ	Orbitales atómicos
θ_i^{ks}	Orbitales atómicos de Kohn-Sham
ω^-	Poder de electrodonación
ω^+	Poder de electroaceptación
$v(r_i)$	Potencial externo

V_{xc}	Potencial de intercambio y correlación
μ	Potencial químico electrónico
$(N + 1)$	Sitio atómico aniónico
$(N - 1)$	Sitio atómico catiónico
(N)	Sitio atómico neutro
T	Temperatura absoluta

Índice de figuras

	Página
Figura 1.1. Patofisiología de la migraña	26
Figura 1.2. Entradas trigeminovasculares y visuales al tálamo y la corteza visual	27
Figura 1.3 Esquema de la unión trigeminal-cerebrovascular	28
Figura 2.1. Resumen del método de campo autoconsistente	41
Figura 2.2. Comparación entre una función de Slater con una función Gaussiana. Ajuste de mínimos cuadrados de una función de Slater ($\zeta=1.0$) y de una función mínima Gaussiana STO-1G ($\alpha=0.270950$)	43
Figura 3.1. Estructura de naratriptán	55
Figura 3.2. Ángulo diedro evaluado de naratriptán	56
Figura 3.3. Naratriptán confórmeros a) Nar-I y b) Nar-II, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	61
Figura 3.4. Naratriptán confórmeros a) Nar-I y b) Nar-II, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	61
Figura 3.5. Espectros IR teóricos de Nar-I (línea sólida) y Nar-II (línea quebrada) en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP	62
Figura 3.6. Espectro IR experimenta de naratriptán	62
Figura 3.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Nar-I y b) Nar-II.	64
Figura 3.8. Isosuperficies del NCI = 0.2 para a) Nar-I y b) Nar-II en fase acuosa.	65
Figura 3.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Nar-I y Nar-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3	68
Figura 3.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Nar-I y Nar-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3	68
Figura 3.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b)	70

electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula

Figura 3.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	71
Figura 3.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	72
Figura 3.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	73
Figura 3.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53-2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	74
Figura 3.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53-2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	75
Figura 3.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53-2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	76
Figura 3.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	77
Figura 3.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una	78

isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Nar-I, b) Nar-II	
Figura 3.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Nar-I, b) Nar-II	78
Figura 3.21. Sitio de enlace de Nar-I en el 5HT _{1B}	79
Figura 3.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Nar-I y b) Nar-II	80
Figura 4.1. Principales vías metabólicas de almotriptán en humanos	86
Figura 4.2: Ángulo diedro de las estructuras modificado de a) Almo-I y b) Almo-II	87
Figura 4.3. Estructura de Almo-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.	92
Figura 4.4. Estructura de Almo-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.	92
Figura 4.5. Espectro IR teórico de Almo-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP	93
Figura 4.6. Espectro IR experimenta de almotriptán	93
Figura 4.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs sign (λ_2) ρ para Almo-I	94
Figura 4.8. Isosuperficie del NCI=0.2 para Almo-I en fase acuosa	95
Figura 4.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Almo-I y Almo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	98
Figura 4.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Almo-I y Almo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	99
Figura 4.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	100
Figura 4.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008	101

e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 4.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	102
Figura 4.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	103
Figura 4.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	104
Figura 4.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	105
Figura 4.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	106
Figura 4.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	107
Figura 4.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Almo-I, b) Almo-II	108
Figura 4.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Almo-I, b) Almo-II	108
Figura 4.21. Sitio de enlace de Almo-I en el 5HT _{1B}	109
Figura 4.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Almo-I	110

Figura 5.1. Principales vías metabólicas de eletriptán	114
Figura 5.2. Ángulos diedros de a) Ele-I y b) Ele-II	115
Figura 5.3. Estructura de Ele-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	120
Figura 5.4. Estructura de Ele-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	120
Figura 5.5. Espectro IR teórico de Ele-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP	121
Figura 5.6. Espectro IR experimenta de eletriptán	121
Figura 5.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Ele-I	122
Figura 5.8. Isosuperficie del NCI = 0.2 para Ele-I en fase acuosa	123
Figura 5.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Ele-I y Ele-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3	126
Figura 5.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Ele-I y Ele-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3	127
Figura 5.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	128
Figura 5.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	129
Figura 5.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula.	130
Figura 5.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los	131

casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 5.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	132
Figura 5.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	133
Figura 5.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	134
Figura 5.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	135
Figura 5.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) Ele-I, b) Ele-II	136
Figura 5.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) Ele-I, b) Ele-II	136
Figura 5.21. Sitio de enlace de Ele-I en el 5HT _{1B}	137
Figura 5.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Ele-I	137
Figura 6.1. Vía principal del metabolismo de frovatriptán	141
Figura 6.2. Ángulo diedro para las estructuras de a) Frova-I, b) Frova-II y Frova-III	142
Figura 6.3. Frovatriptán confórmeros a) Frova-I _A y b) Frova-I _B , optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.	147
Figura 6.4. Frovatriptán confórmeros a) Frova-I _A y b) Frova-I _B , optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	147
Figura 6.5. Estructura de Frova-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa	148

empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	
Figura 6.6. Estructura de Frova-III a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	148
Figura 6.7. Espectros IR teóricos de Frova-I _A (línea sólida) y Frova-I _B (línea quebrada) en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP	149
Figura 6.8. Espectro IR experimenta de frovatriptán L. R. Patro (2015)	149
Figura 6.9. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Frova-I _A y b) Frova-I _B	151
Figura 6.10. Isosuperficies del NCI = 0.2 para a) Frova-I _A y b) Frova-I _B en fase acuosa	152
Figura 6.11. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Frova-I _A , Frova-I _B , Frova-II y Frova-III obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0,08 e/u.a. ³	156
Figura 6.12. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Frova-I _A , Frova-I _B , Frova-II y Frova-III obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0,08 e/u.a. ³	157
Figura 6.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-I _A según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	159
Figura 6.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-I _A según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	160
Figura 6.15. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-I _B según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	161
Figura 6.16. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-I _B según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el	162

caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 6.17. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	163
Figura 6.18. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	164
Figura 6.19. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-III según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	165
Figura 6.20. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-III según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	166
Figura 6.21. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-IA, al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	167
Figura 6.22. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-IA al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	168
Figura 6.23. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-IB en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	169

Figura 6.24. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-I _B en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	170
Figura 6.25. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	171
Figura 6.26. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	172
Figura 6.27. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-III en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	173
Figura 6.28. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-III en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	174
Figura 6.29. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Frova-I _A , b) Frova-I _B , c) Frova-II y d) Frova-III	175
Figura 6.30. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para Frova-I _A , b) Frova-I _B , c) Frova-II y d) Frova-III	175
Figura 6.31. Sitio de enlace de Frova-I _B en el 5HT _{1B}	177
Figura 6.32. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Frova-I _A y b) Frova-I _B	177
Figura 7.1. Principales vías del metabolismo de rizatriptán	182
Figura 7.2. Ángulo diedro de las estructuras de a) Riza-I y Riza-II	183
Figura 7.3. Estructura de Riza-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	188
Figura 7.4. Estructura de Riza-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.	188

Figura 7.5. Espectro IR teórico de Riza-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.	189
Figura 7.6. Espectro IR experimenta de rizatriptán	190
Figura 7.7. Gráfico del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Riza-I	191
Figura 7.8. Isosuperficie del NCI = 0.2 para Rizar-I	191
Figura 7.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Riza-I y Riza-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	194
Figura 7.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Riza-I y Riza-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	195
Figura 7.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	196
Figura 7.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	197
Figura 7.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada molécula	198
Figura 7.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	199
Figura 7.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando	200

la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 7.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	201
Figura 7.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	202
Figura 7.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	203
Figura 7.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Riza-I, b) Riza-II	204
Figura 7.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Riza-I, b) Riza-II	204
Figura 7.21. Sitio de enlace de Riza-I en el 5HT _{1B}	205
Figura 7.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Riza-I	205
Figura 8.1. Principal vía del metabolismo de sumatriptán en el hombre	209
Figura 8.2. Ángulo diedro en las estructuras de a) Suma-I y b) Suma-II	211
Figura 8.3. Estructura de Suma -I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	215
Figura 8.4. Estructura de Suma -II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	215
Figura 8.5. Espectros IR teóricos de Suma-I (línea sólida) en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP	216
Figura 8.6. Espectro IR experimenta de sumatriptán	216
Figura 8.7. Gráfico del gradiente de densidad reducida vs sign(λ_2) ρ para a) Suma-I	217
Figura 8.8. Isosuperficie del NCI = 0.2 para Suma-I en fase acuosa	218

Figura 8.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Suma-I y Suma-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0,08 e/u.a. ³	221
Figura 8.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Suma-I y Suma-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	222
Figura 8.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	223
Figura 8.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	224
Figura 8.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	225
Figura 8.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	226
Figura 8.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	227
Figura 8.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	228
Figura 8.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde	229

X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 8.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	230
Figura 8.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Suma-I, b) Suma-II	231
Figura 8.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Suma-I, b) Suma-II	231
Figura 8.21. Sitio de enlace de Suma-I en el 5HT _{1B}	232
Figura 8.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Suma-I	232
Figura 9.1. Vía principal del metabolismo de zolmotriptán	236
Figura 9.2. Ángulo diedro modificado en las estructuras a) Zolmo-I y b) Zolmo-II	237
Figura 9.3. Estructura de Zolmo-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	242
Figura 9.4. Estructura de Zolmo-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	242
Figura 9.5. Espectro IR teórico de Zolmo-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP	243
Figura 9.6. Espectro IR experimenta de zolmotriptán	243
Figura 9.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs sign(λ_2) ρ para a) Zolmo-I	244
Figura 9.8. Isosuperficie del NCI = 0.2 para Zolmo-I en fase acuosa	245
Figura 9.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Zolmo-I y Zolmo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	248
Figura 9.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Zolmo-I y Zolmo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	249
Figura 9.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría	250

B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 9.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	251
Figura 9.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	252
Figura 9.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	253
Figura 9.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	254
Figura 9.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	255
Figura 9.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	256
Figura 9.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	257
Figura 9.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP en fase gaseosa, sobre una	258

isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Zolmo-I, b) Zolmo-II	
Figura 9.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Zolmo-I, b) Zolmo-II	258
Figura 9.21. Sitio de enlace de Zolmo-I en el 5HT _{1B}	259
Figura 9.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Nar-I y b) Nar-II	260
Figura 10.1. Comparación de las energías de acoplamiento para los triptános/5HT _{1B} .	266
Figura 10.2. Estructura de a) Prop-I y b) Prop-II	267
Figura 10.3. Estructura de a) Prop-I y b) Prop-II, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle	270
Figura 10.4. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs sign(λ_2) ρ para a) Prop-I y b) Prop-II.	271
Figura 10.5. Isosuperficies del NCI = 0.2 para a) Prop-I y b) Prop-II en fase acuosa	272
Figura 10.6. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Prop-I y Prop-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a. ³	274
Figura 10.7. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Prop-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	275
Figura 10.8. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Prop-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ , los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	276
Figura 10.9. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Prop-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	277
Figura 10.10. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Prop-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde	278

X=B3LYP, M06, M06L y WB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada molécula	
Figura 10.11. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría b3lyp/DGDZVP empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u. ³) para a) Prop-I, b) Prop-II	279
Figura 10.12. Sitio de enlace de a) Prop-I y b) Prop-II en el 5HT _{1B}	280
Figura 10.13. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Prop-I y b) Prop-II	281

Índice de tablas

	Página
Tabla 1.1 Clasificación de las cefaleas según la Sociedad Internacional para el Estudio de las Cefaleas	25
Tabla 1.2. Especificidad en fármacos eficientes	26
Tabla 2.1. Componentes del MM y sus funcionalidades	29
Tabla 3.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase gas.	57
Tabla 3.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa.	58
Tabla 3.3. Distribución de los conformeros de naratriptán a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	59
Tabla 3.4. Distribución de los conformeros de naratriptán a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	60
Tabla 3.5. Parámetros de reactividad global, para Nar-I y Nar-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42-2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	66
Tabla 3.6. Parámetros de reactividad global, para Nar-I y Nar-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.	67
Tabla 4.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de almotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas	88
Tabla 4.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de almotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa	89
Tabla 4.3. Distribución de los conformeros de Almo-I y Almo-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	90
Tabla 4.4. Distribución de los conformeros de Almo-I y Almo-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	91
Tabla 4.5. Parámetros de reactividad global, Almo-I y Almo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	96

Tabla 4.6. Parámetros de reactividad global, para Almo-I y Almo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	97
Tabla 5.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes confórmeros de eletriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.	116
Tabla 5.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes confórmeros de eletriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa	117
Tabla 5.3. Distribución de los confórmeros de Ele-I y Ele-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	118
Tabla 5.4. Distribución de los confórmeros de Ele-I y Ele-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	119
Tabla 5.5. Parámetros de reactividad global, Ele-I y Ele-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	124
Tabla 5.6. Parámetros de reactividad global, para Ele-I y Ele-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	125
Tabla 6.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes confórmeros de frovatriptán y sus metabolitos en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.	143
Tabla 6.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes confórmeros de frovatriptán y sus metabolitos en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa	144
Tabla 6.3. Distribución de los confórmeros de Frova-I, Frova-II y Frova-III a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	145
Tabla 6.4. Distribución de los confórmeros de Frova-I, Frova-II y Frova-III a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	146
Tabla 6.5. Parámetros de reactividad global, para Frova-I _A , Frova-I _B , Frova-II y Frova-III, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	153
Tabla 6.6. Parámetros de reactividad global, para Frova-I _A , Frova-I _B , Frova-II y Frova-III, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	154

Tabla 7.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de rizatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas	184
Tabla 7.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de rizatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa	185
Tabla 7.3. Distribución de los conformeros de Riza-I y Riza -II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	186
Tabla 7.4. Distribución de los conformeros de Riza-I y Riza-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	187
Tabla 7.5. Parámetros de reactividad global, Riza-I y Riza-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	192
Tabla 7.6. Parámetros de reactividad global, para Riza-I y Riza-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	193
Tabla 8.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de Sumatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas	211
Tabla 8.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de sumatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa	212
Tabla 8.3. Distribución de los conformeros de Suma-I y Suma-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	213
Tabla 8.4. Distribución de los conformeros de Suma-I y Suma-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	214
Tabla 8.5. Parámetros de reactividad global, Suma-I y Suma-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	219
Tabla 8.6. Parámetros de reactividad global, para Suma-I y Suma-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	220
Tabla 9.1. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de zolmotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas	238
Tabla 9.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de zolmotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa	239

Tabla 9.3. Distribución de los conformeros de Zolmo-I y Zolmo -II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas	240
Tabla 9.4. Distribución de los conformeros de Zolmo -I y Zolmo -II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	241
Tabla 9.5. Parámetros de reactividad global, Zolmo-I y Zolmo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	246
Tabla 9.6. Parámetros de reactividad global, para Zolmo-I y Zolmo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	247
Tabla 10.1. Comparación de la actividad funcional como agentes agonistas anti-migraña	265
Tabla 10.2. Calores de formación en Kcal mol ⁻¹ para los diferentes conformeros de las estructuras propuestas en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa	268
Tabla 10.3. Distribución de los conformeros de Prop-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso	269
Tabla 10.4. Parámetros de reactividad global, para Prop-I y Prop-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	273
Tabla 10.5. Comparación del parámetro de reactividad global, el índice de electroatracción ω^+ / eV para Prop-I y Prop-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando la ecuación (2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans	282
Tabla 10.6. Comparación de las energías de acoplamiento ligando/receptor entre las moléculas de triptános y las moléculas propuestas	283

Capítulo 1. Antecedentes

La migraña es un desorden neurovascular común [1, 2], caracterizado por dolores de cabeza severos, los que se encuentran acompañados de mareos, náuseas [2, 3] hipersensibilidad a la luz, a sonidos y olores. Aquí es importante mencionar que existen algunos tipos de migraña en los que los malestares mencionados van acompañados de episodios transitorios de aura neurofocal (migraña con aura). Análisis estadísticos reportados en la literatura, relacionados con encuestas epidemiológicas sugieren que este trastorno está afectando a por lo menos el 15% de la población mundial [2]. Adicionalmente, conviene mencionar que este trastorno puede presentarse en niños [4], y estudios recientes indican que es un padecimiento más común en mujeres que en hombres [5, 6]. La migraña es un problema de salud que afecta a las personas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, la migraña se clasifica como una de las 20 enfermedades crónicas más incapacitantes [7]. Una gran cantidad de estudios realizados muestran que prevalencia es mayor en Europa y América del norte. [7]. Además de la salud, la migraña tiene una repercusión económica muy grande, esto debido a costos indirectos relacionados las horas de trabajo que se pierden y la disminución de la productividad. Los costos indirectos superan a los directos y se han reportado cifras de 2 billones de dólares perdidos al año en EUA [8] y esto ocurre de manera similar en Europa [9] Otros aspectos importantes que se ven afectados para la persona que padece este trastorno son: la vida sexual, amorosa, situación familiar, vida laboral y vida social [7]. Se estima que en México al menos 15 millones de personas presentan este padecimiento, de los cuales el 53% de los afectados requieren reposo total y 38% pueden sobrellevar los malestares [10].

Dado lo anterior, se han desarrollado una gran cantidad de medicamentos para el tratamiento de la migraña, los que involucran antiinflamatorios no esteroideos, opioides antieméticos y su combinación [6]. Sin embargo, es necesario considerar que la especificidad de estos fármacos se encuentra directamente ligada con la reactividad que presentan a nivel molecular, además de que tienen asociados efectos secundarios y adversos. Por otro lado, es importante considerar la toxicidad asociada al uso de las sustancias. En este sentido la carcinogenicidad y la mutagenicidad son algunos de los puntos toxicológicos de mayor importancia a considerar. Por este motivo, es necesario realizar un estudio de la reactividad de moléculas con la intención de diseñar nuevos medicamentos altamente específicos y con efectos menos agresivos para el organismo e incluso el medio ambiente.

1.1. Causas y tratamiento de la migraña

En forma general, la migraña se considera una disfunción hereditaria de las redes de modulación sensorial. Aunque los mecanismos de este trastorno cerebral no se conocen del todo hasta la fecha, se sabe que ocurre en zonas nerviosas cerebrales [11, 1]. En este sentido, posiblemente el estudio de los aspectos bioquímicos de la migraña ha logrado conducir hacia una definición más clara [12]. Así, la migraña desde el punto vista bioquímico se manifiesta con la producción y liberación de ciertas moléculas que actúan como sus desencadenantes [13]. Este padecimiento se manifiesta con ataques de dolor de cabeza que van de severos a moderados, acompañados de náuseas, fotofobia, fonofobia, y en algunos casos se observa presencia de aura [6]. Es importante conocer la sintomatología que acompaña al dolor, al realizar un diagnóstico [14]. En la Tabla se muestra la clasificación de las cefaleas según la Sociedad Internacional para el Estudio de las Cefaleas [14], además se indica dónde y como ocurre el dolor [15].

Tabla 1.1 Clasificación de las cefaleas según la Sociedad Internacional para el Estudio de las Cefaleas [14].

Clasificación de las cefaleas

Primarias

- Migraña (unilateral, pulsátil)
- Tensional (bilateral, no pulsátil)
- En racimos y hemicránea paroxística (unilateral, retroorbitaria)
- Hemicránea paroxística (unilateral, pulsátil)

Secundarias

Neurológicas

- Asociada con traumatismo craneal
- Asociada con trastornos vasculares
- Asociada con trastornos no vasculares

Sistémicas

- Asociada al uso o supresión de sustancias
- Asociada a infección no cefálica
- Asociada a trastornos metabólicos

1.1.2. El sistema trigémino vascular

El cerebro es un órgano insensible al dolor, sin embargo, las estructuras craneales que conforman el sistema trigémino vascular son las principales responsables de la cefalea. El sistema trigémino vascular está constituido por estructuras sensibles al dolor, estas son el complejo trigeminal y sus conexiones neuronales (ver Figura 1.1) [16], también por el plexo que rodea distintos tipos de vasos cerebrales, el cual contiene fibras nerviosas sensitivas, las proyecciones eferentes de la médula espinal, las estructuras craneovasculares periféricas de la duramadre, los vasos sanguíneos craneales, y las proyecciones aferentes de las estructuras del núcleo salival superior [17].

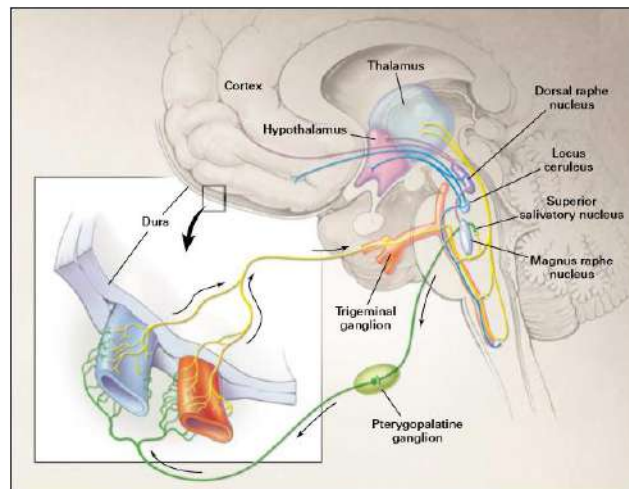


Figura 1.1. Patofisiología de la migraña [1].

1.1.3. Mecanismo de activación de la migraña

Las vías clave para el dolor causado por la migraña son: la entrada trigeminovascular de los vasos meníngeos [1, 18], y las sinapsis en las neuronas secundarias en el complejo trigémino cervical [1]. En este sentido, el complejo trigeminal se ubica en la membrana que cubre el sistema nervioso central [19] (ver Figura 1.1), en la capa llamada duramadre [1]. Los dolores de cabeza son análogos a los dolores de otros órganos y pueden reflejar alguna alteración en la función del órgano [18].

En la Figura 1.2 se muestra un esquema de un posible mecanismo de activación de la migraña. Este mecanismo se obtuvo en base a experimentación en ratas [17]. El estudio mostró que existen dos caminos de activación de las neuronas nociceptivas del complejo trigémino cervical. Por un lado, la activación es provocada cuando, los axones originados en las células ganglionares de la retina reciben luz brillante (trayectoria púrpura). La segunda vía (trayectoria negra) es directamente desde las

entradas trigémino-vasculares hacia el tálamo y la corteza visual desde el núcleo trigeminal. Ambos caminos conducen al tálamo el cual es clave para el procesamiento y la integración de las señales nociceptivas. Otras áreas involucradas son las somatosensoriales, la corteza cingulada y la prefrontal [17].

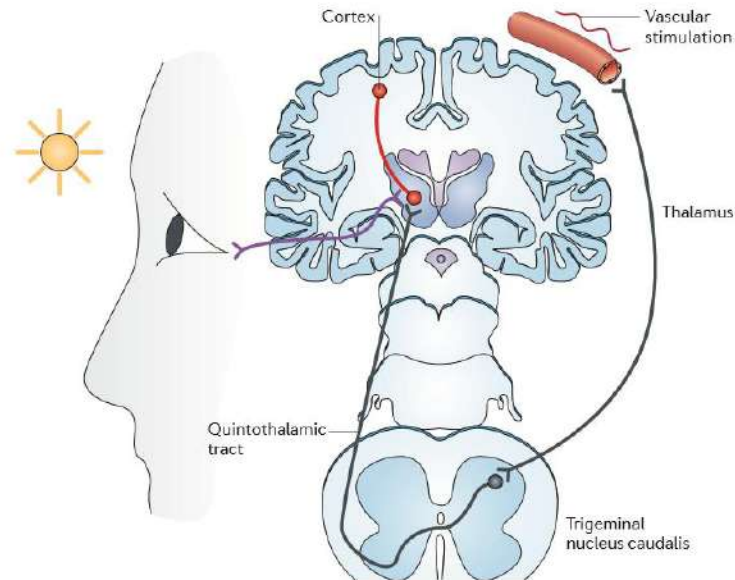


Figura 1.2. Entradas trigémino-vasculares y visuales al tálamo y la corteza visual [17].

La activación desde la entrada trigeminal-cerebrovascular ocurre partir de un desencadenante que se considera desconocido. Sin embargo, se ha reportado que los neuropéptidos donantes (i. e. polipéptidos activadores de la pituitaria y prostaglandina) de óxido nítrico causan dolor de cabeza inmediato y vasodilatación. En la Figura 1.3 [13], se representan las conexiones entre el núcleo trigeminal y el núcleo salivatorio superior que conduce al síndrome de dolor neurovascular. A continuación, se enumeran las etapas de este proceso:

- 1) Actividad drómica y antidrómica.
- 2) Los cuerpos celulares de nociceptores cerebro-vasculares y orofaciales residen en el ganglio trigeminal.
- 3) Sus neuronas de segundo orden se encuentran ubicadas en el núcleo trigeminal caudalis.
- 4) Liberación de péptidos como el relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P (SP), y la neuroquinina A (NKA) de las fibras del trigémino, lo que produce la inflamación neurogénica.
- 5) Posterior a la actividad antidrómica relacionada con una disfunción del tronco cerebral estos péptidos se unen a los receptores.
- 6) Inducción de vasodilatación y extravasación de plasma y activación de nociceptores.

7) Activación parasimpática refleja (reflejo trigémino-parasimpático, TPR).

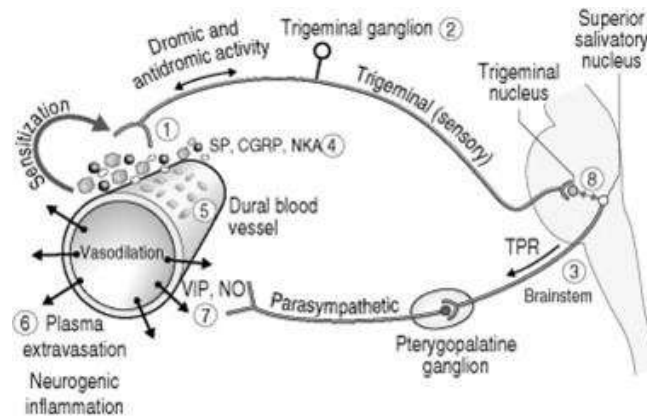


Figura 1.3 Esquema de la unión trigeminal-cerebrovascular [13].

1.1.4. Sistemas receptores

El control del tráfico nociceptivo espinal y trigeminovascular por el tallo cerebral puede ser manipulado por varios sistemas receptores, incluidos los sistemas receptores de serotonina conocidos 5-HT, de forma similar es posible inhibir respuestas nociceptivas en los receptores cannabinoides (CB1) y orexina (A), interesantemente es posible inhibir estas respuestas con un antagonista de tipo 5-HT. Los compuestos orexénicos y endocannabinoides también pueden tomar acciones terapéuticas [17].

Existe evidencia farmacológica sobre medicamentos capaces de reducir la actividad de las neuronas secundarias, lo que permite realizar un tratamiento efectivo del dolor causado por la migraña [11]. Una clasificación general de los medicamentos comúnmente empleados en el tratamiento de la migraña es [1, 6]:

- Específicos que sirven para el tratamiento de dolores neurovasculares de cabeza.
- No específicos que se encargan de tratar una amplia gama de trastornos de dolor.

Marmura y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica exhaustiva para establecer una comparación sobre la efectividad de una gran variedad de fármacos en el tratamiento de este padecimiento [6]. Los resultados obtenidos sugieren que los triptanos y los medicamentos antiinflamatorios del tipo no esteroideos son los más eficaces en el tratamiento de la migraña. También se han estudiado fármacos que incluyen en su formulación a la ergotamina, ketoprofen, ketorolaco, magnesio, entre otros. Pero, de acuerdo a los criterios de evaluación considerados en el estudio realizado por Marmuray colaboradores, no se cuenta con especificidad o

evidencia suficiente de su efectividad. Esta información se encuentra resumida en la Tabla 1.2 [6], donde únicamente se hace mención de los medicamentos efectivos. También se reporta la combinación de más de un fármaco, por ejemplo en el caso de la cafeína que se usa para potenciar el efecto de los Antiinflamatorios no esteroideos. Notese que para el tratamiento específico de la migraña, únicamente son efectivos los triptanos; esto se debe a que el descenso del tráfico nociceptivo espinal y trigeminovascular puede controlarse mediante sistemas receptores 5-HT, para el cual los triptanos actúan como agonistas, siendo el naratriptán el medicamento que requiere una menor dosis para lograr su efecto terapéutico [17].

Tabla 1.2. Especificidad en fármacos eficientes [6].

Especificidad	Fármaco
No específico	Paracetamol
	Butorfanol (opioide)
	Antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, acetaminofén, aspirina y cafeína en combinación de los últimos dos
	Derivados del ergot
Específico	Triptanos: Almotriptán 12.5 mg Eletriptán 20, 40, 80 mg Frovatriptán 2.5 mg Naratriptán 1, 2.5 mg Rizatriptán 5, 10 mg Sumatriptán oral 25, 50, 100 mg, aerosol nasal 10, 20 mg, parche 6.5 mg Zolmitriptan oral 2.5, 5 mg, aerosol nasal 2.5, 5 mg

1.1.5. Estudio y diseño de fármacos mediante métodos computacionales

Debido a que el número de compuestos descartados en fase clínica ha ido creciendo, se han buscado métodos que permitan mejorar la identificación y validación de los objetivos (targets) en los procesos biológicos [20].

Las bases del diseño de fármacos fueron fundamentadas por Emil Fischer hace más de 100 años. Desde entonces han surgido distintos enfoques para el desarrollo del diseño molecular, que incluyen los métodos de diseño racionales, en los cuales se encuentran los métodos basados en la estructura, así como también la síntesis tradicional [21]. Así, el estudio de medicamentos basado en su estructura ha sido de gran importancia para el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos [21]. El enfoque racional parte del evento que produce los efectos beneficiosos de los medicamentos, el cual es el reconocimiento molecular y la unión de los ligandos al

sitio activo de objetivos específicos como las enzimas, sistemas receptores y ácidos nucleicos [22].

En este sentido se han desarrollado técnicas basadas en las teorías aceptadas de la mecánica cuántica que permiten conocer el comportamiento de las moléculas de interés mediante simulaciones teóricas [23]. Un método que cada vez se utiliza más, es el diseño computacional de fármacos analizando la estructura de la proteína objetivo; así como la correlación de la estructura de compuestos con su actividad. En este sentido, se debe mencionar la importancia de la identificación y estudio de los compuestos guía ya que son analizados y se hacen modificaciones en su estructura, obteniendo distintos análogos que permiten cumplir los siguientes objetivos [20]:

- Optimizar su actividad.
- Mejorar sus propiedades farmacocinéticas.
- Minimizar posibles efectos tóxicos.

1.2. Hipótesis

Es posible proponer nuevos fármacos a base de triptanos con actividad hacia el tratamiento de la migraña, mediante la utilización de las teorías aceptadas de la mecánica cuántica y simulaciones computacionales.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Diseñar moléculas con potencial actividad para la mitigación de la migraña con menor toxicidad que las reportadas en la literatura.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Realizar una búsqueda conformacional para determinar las estructuras de mínima energía en la superficie de energía potencial de las moléculas de triptanos
2. Optimizar la geometría de las moléculas de triptanos, mediante el empleo de la teoría de los funcionales de la densidad (DFT).
3. Determinar los parámetros de reactividad derivados de las optimizaciones realizadas empleando DFT y métodos post Hartree-Fock.

4. Analizar la toxicidad de las moléculas optimizadas empleando el concepto de poder de electroaceptación.
5. Realizar un estudio de acoplamiento ligando-proteína.

1.4. Bibliografía

- [1] P. J. Goadsby, R. B. Limpton y M. D. Ferrari, «Migraine current understanding and treatment,» *Drug Therapy*, vol. 346, nº 4, pp. 257-270, 2002.
- [2] M. D. Ferrari, R. R. Klever, G. M. Terwindt, C. Ayata y A. M. J. M. van den Maagdenberg, «Migraine pathophysiology lessons from mouse models and human genetics,» *The Lancet Neurology*, vol. 14, nº 1, pp. 65-80, 2015.
- [3] T. Lempert, J. Olesen, J. Furman y J. Waterston, «Vestibular migraine: Diagnostic criteria,» *Journal of Vestibular Research*, vol. 22, nº 1, pp. 167-172, 2012.
- [4] C. A. Bordini, C. Roesler, D. de Souza Carvalho, D. P. Macedo, É. Piovesan, E. M. Melhado, F. Dach, F. Kowacs, H. M. da Silva Júnior, J. A. de Souza, J. A. Maciel, J. J. de Freitas de Carvalho, J. G. Speciali, L. M. Barea, L. P. Queiroz, M. C. Ciciarelli, M. M. Valenca, M. M. Ferreira-Lima, M. B. Vincent, M. E. Jurno, P. H. Monzillo, P. F. M. Filho y R. Domingues, «Recommendations for the treatment of migraine attacks- a Brazilian consensus,» *Scielo*, vol. 74, nº 3, pp. 262-271, 2016.
- [5] W. E. Waters y J. O'connor, «Prevalence of migraine,» *Journal of Neurology, and Psychiatry*, vol. 38, nº 1, pp. 613-616, 1975.
- [6] M. J. Marmura, S. D. Silberstein y T. J. Schwedt, «The acute treatment of migraine in adults: The American Headche Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies,» *American Headche Society*, vol. 55, nº 1, pp. 3-20, 2015.
- [7] R. Jensen y L. J. Stovner, «Epidemiology and comorbidity of headache,» *Lancet Neurology*, vol. 7, nº 1, pp. 354-361, 2008.
- [8] W. F. Stewart, J. A. Ricci, E. Chee, D. Morganstein y R. Lipton, «Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce,» *Journal of the Amercian Medical Association*, vol. 290, nº 18, pp. 2443-2454, 2003.
- [9] J. Olsen, A. Gustavsson, M. Svensson, H. U. Wittchen y B. Jonsson, «The economic cost of brain disorders in Europe,» *European Journal of Neurology*, vol. 19, nº 1, pp. 155-162, 2012.
- [10] La crónica diaria, «Padecen migraña 15 millones de mexicanos,» *Crónica*, p. 1, Martes 12 Abril 2016.
- [11] P. J. Goadsby, A. R. Charbit, A. P. Andreou, S. Akerman y P. R. Holland, «Neuroscience forefront review neurobiology of migrain,» *Journal of Neuroscience*, vol. 161, nº 1, pp. 327-341, 2009.
- [12] W. E. Waters y P. J. O'connor, «Prevalence of migraine,» *Journal of Neurology, Neurosurgery, y Psychiatry*, vol. 38, nº 1, pp. 613-616, 1975.

- [13] Y. Sharav y R. Benoliel, «Orofacial Pain and Headche,» Mosby, 2008.
- [14] J. A. Lozano, «Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de las cefáleas,» *Offarm*, vol. 20, nº 5, pp. 96-107, 2001.
- [15] G. M. Brenner y G. W. Stevens, de *Farmacología básica*, Elsevier, 2019, p. 576.
- [16] R. García de Sola, «Neurología del trigémino,» *Unidad de Neurocirugia UN*, 21 04 2018. [En línea]. Available: <https://neurorgs.net/>. [Último acceso: 27 04 2018].
- [17] S. Akerman, P. R. Holland y P. J. Goadsby, «Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine,» *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, nº 1, pp. 570-584, 2011.
- [18] M. A. Moskowitz, «Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine,» *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 13, nº 8, pp. 307-311, 1992.
- [19] E. Mariano-Fernández, «Anatomía del sistema nervioso,» *Google Sites*, [En línea]. Available: <https://sites.google.com/site/anatomiafft/meninges>. [Último acceso: 16 Enero 2020].
- [20] E. Juaristi, de *Diseño y producción de fármacos*, México, El colegio nacional, 2013, pp. 5,6.

Capítulo 2. Teoría

2.1. Modelado molecular

Mediante el modelado molecular (MM) es posible simular, explicar o predecir estructuras tridimensionales y propiedades fisicoquímicas de las moléculas [1]. Lo anterior es de gran utilidad para modelar un sistema molecular antes de ser sintetizado. Los modelos así obtenidos no son perfectos, pero es posible descartar hasta un 90% de los compuestos inadecuados para el uso de interés, lo que ahorra tiempo de trabajo, materias primas y desechos tóxicos [2]. Adicionalmente, los métodos del MM, con el tiempo, han logrado mejorar su rentabilidad en comparación con experimentos en un laboratorio [18].

Los programas encargados de realizar el MM realizan una variedad de experimentos teóricos que permiten la obtención de información mediante los componentes mostrados en la Tabla 2.2. El análisis de la energía permite predecir que procesos moleculares son probables de ocurrir. Por lo que en todas las técnicas de química computacional se define la energía de tal forma que los sistemas de menor energía son los más estables [4]. El poder analizar las propiedades de las moléculas permite la aplicación de los métodos a problemas específicos [1].

Tabla 2.1. Componentes del MM y sus funcionalidades [1].

Componentes	Objetivo
Métodos de cálculo (empíricos, semiempíricos, ab initio, funcionales de la densidad).	Calculan energías y propiedades electrónicas.
Manipulación de la geometría molecular.	Estudio conformacional.
Procedimientos de análisis.	Interpretación de resultados.

El MM se puede clasificar en dos grandes grupos que emplean principios físicos distintos: la mecánica molecular (MM) y los métodos de estructura electrónica (MEE). La MM usa las leyes de la física clásica para predecir estructuras y propiedades de las moléculas. Algunos de los paquetes más conocidos que son capaces de realizar mecánica molecular son: MM3, Spartan, Tinker, HyperChem, Quanta, Sybyl, entre otros [5]. Y por otro lado, los MEE permiten obtener la energía y otras propiedades de las moléculas usando las leyes de la mecánica cuántica a través de la ecuación de Schrödinger [5], en la siguiente sección se definirán los términos relevantes para la resolución de esta ecuación.

2.1.2 Ecuación de Schrödinger y el Hamiltoniano

La mecánica cuántica (MC) es una descripción matemática de tipo probabilístico que describe el comportamiento electrónico de los átomos [1].

La ecuación de Schrödinger, ec. (2.1), es la base de los métodos de química computacional, ecuación (2.1), donde \hat{H} es el operador hamiltoniano, Ψ una función de onda y E la energía.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

La función de onda es una función de las posiciones de los electrones y del núcleo, y describe de forma probabilística el comportamiento de los electrones en el átomo permitiendo predecir la probabilidad de que los electrones estén ubicados en cierta región de la molécula. En la ecuación (2.2) se muestra la expresión para el operador Hamiltoniano, que actúa sobre la partícula i. Las partículas son el electrón y el núcleo el primer término representa la energía cinética de la partícula dentro de una formulación de onda, el segundo término es la energía debida a la atracción o repulsión de Coulomb, donde ∇_i^2 es el operador Laplaciano (ver ecuación (2.3)), los subíndices m_i y m_q son la masa y la carga de la partícula i, y r_{ij} es la distancia entre las partículas [1].

$$\hat{H} = - \sum_i^{\text{partículas}} \frac{\nabla_i^2}{2m_i} + \sum_{i < j}^{\text{partículas}} \sum \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (2.2)$$

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (2.3)$$

Los métodos de estructura electrónica (MEE) permiten evaluar la función de onda que describe a un sistema mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger [1]. Los MEE se pueden clasificar en tres tipos dependiendo de los principios teóricos que implican [1]: los métodos *ab initio*, métodos semiempíricos y la teoría de los funcionales de la densidad. A continuación se describen sus características y los principios matemáticos involucrados.

2.1.3. Metodos *Ab initio*

El término *ab initio* viene del latín “a primeros principios” que indica un cálculo basado en principios fundamentales. Los cálculos *ab initio*, son aproximaciones matemáticas derivadas directamente de principios teóricos sin inclusión de datos experimentales, considerando solamente los valores de constantes físicas fundamentales [6]. El tipo más común de cálculos *ab initio* se llama Hartree-Fock, abreviado (HF) [2].

Para el átomo de hidrógeno, es posible conocer la función de onda exacta, incluso para átomos con una mayor cantidad de electrones como el de helio ($2e^-$) o litio ($3e^-$), se han calculado funciones de onda, distancias interelectrónicas y frecuencias vibracionales con gran precisión [6]. Sin embargo para sistemas moleculares con un mayor número de electrones esto no es posible debido a lo complejo de las ecuaciones matemáticas que describen este tipo de sistemas moleculares, y por tal motivo se desarrollaron métodos que consisten en determinar una función de onda haciendo algunas consideraciones y aproximaciones [6]. A continuación se muestra la modificación que se hace en el Hamiltoniano para especies de más de un electrón.

2.1.3.1. El Hamiltoniano molecular

En un sistema molecular, la función de onda es dependiente de las coordenadas de todas las partículas presentes. Por lo tanto, en la derivación del Hamiltoniano molecular están involucradas las coordenadas de los núcleos y electrones, así como sus respectivos operadores de energía cinética. En este modelo tanto núcleos como electrones son considerados como partículas puntuales sin estructura interna. El Hamiltoniano molecular se expresa como la suma de un operador de energía cinética \hat{T} y otro de energía potencial \hat{V} como se muestra en la ecuación (1.4) [7].

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = -\frac{\hbar^2}{2}\nabla^2 + V \quad (1.4)$$

Ambos se expresan, en unidades atómicas, de la siguiente forma:

$$\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_i^{el} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \frac{1}{2} \sum_l^{nuc} M^{-1} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_l^2} \right) \quad (1.5)$$

Por otro lado, en la ecuación (1.6) se muestran los términos que conforman el operador de energía potencial. En los cuales se representan respectivamente, la atracción electrón-núcleo, y las repulsiones electrón-electrón y núcleo-núcleo [7].

$$\hat{V} = - \sum_i^{el} \sum_l^{nuc} \frac{Z_l}{|r_i - R_l|} + \sum_i^{el} \sum_j^{el} \frac{Z_l}{|r_i - R_j|} + \sum_l^{nuc} \sum_{m < l}^{nuc} \frac{Z_l Z_m}{|R - R_l|} \quad (1.6)$$

Donde M y Z representan la masa y el número atómico de los núcleos. Los dos términos en el operador de energía cinética representan respectivamente la energía cinética de los núcleos y de los electrones.

Con la finalidad de describir las interacciones de una forma efectiva, es posible hacer una simplificación del hamiltoniano molecular. Esta aproximación es conocida como la aproximación de Born-Oppenheimer y se muestra a continuación.

2.1.3.1.1. Aproximación de Born-Oppenheimer

Es la primera simplificación que se puede hacer al hamiltoniano molecular, en la cual se considera que la masa de los núcleos es superior al de los electrones $m_{nuc} \gg 1836.1 m_{el}$, lo que permite separar las ecuaciones que describen su movimiento del núcleo con respecto al electrón, esto quiere decir que los electrones se mueven en una superficie de energía potencial generada por los núcleos [8].

donde la ecuación de Schrodinger con la nueva expresión para el hamiltoniano tiene la siguiente forma [7]:

$$H^{ele} \psi^{ele} = E \psi^{ele} \quad (1.7)$$

2.1.3.1.2. Espín electrónico

El principio de Pauli establece que no es posible que dos electrones tengan los mismos números cuánticos, lo cual es el resultado del requerimiento de antisimetría. Un ejemplo de una función antisimétrica es un determinante de Slater formado por espín-orbitales:

$$\psi(r_1, r_2 \dots r_n) = \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_2(r_1) & \dots & \phi_n(r_1) \\ \phi_1(r_2) & \phi_2(r_2) & \dots & \phi_n(r_2) \\ \phi_1(r_2) & \phi_2(r_2) & \dots & \phi_n(r_2) \end{vmatrix} \quad (1.8)$$

donde cada columna de la matriz representa un espín-orbital, mientras que en los renglones se encuentran las coordenadas.

Las ecuaciones HF fueron introducidas en 1928, se obtienen por la sustitución de un determinante de Slater en la ecuación de Schrödinger, por lo que estas ecuaciones se pueden ver como la ecuación de Schrödinger, donde el Hamiltoniano exacto se sustituye por el término de Fock F . El hamiltoniano de Fock se diferencia del exacto ya que no considera la interacción electrónica uno a uno mediante el potencial coulombico, sino mediante una interacción promedio entre todos los electrones del sistema [7].

Debido a que la ecuación de Schrödinger para un átomo no se puede separar debido a los términos de repulsión electrónica, es necesario desprestigiar el término, lo que se conoce como tratamiento de perturbaciones. Esto da como resultado la separación de n ecuaciones hidrogenoides monoeléctricas y una función de onda de orden cero, producto de n orbitales hidrogenoides monoeléctricos [7].

La función de onda obtenida está escrita como un producto antisimétrico (determinante de Slater) de espín-orbitales ϕ_i y el método HF consiste en encontrar los orbitales ϕ que minimicen la energía del sistema a partir de la siguiente ecuación [7]:

$$F(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \tag{1.9}$$

donde ε_i es la energía del orbital y F es el operador Fock, que se define como:

$$F(1) = h(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2J_j(1) - K_j(1)] \tag{1.10}$$

Para moléculas de capa cerrada, $h(1)$ es la suma de la energía cinética para un electrón, más la energía potencial de la atracción entre el electrón 1 y los núcleos. J_j es un operador, y K_j también es un operador, conocido como operador de intercambio.

Para obtener la expresión del operador coulombico, que describe el promedio de las interacciones entre los electrones del sistema, se hace la consideración de una función que es producto de funciones de onda ϕ_i normalizadas para cada electrón. Una función de onda de orden cero (ver ecuación (1.11)). Donde, de la ecuación de

Schrödinger se separa entonces, en n ecuaciones monoeléctricas, y la función de onda de orden cero es el producto de n orbitales monoeléctricos [7].

$$\psi^{(0)} = f_1(r_1\theta_1\phi_1)f_2(r_2\theta_2\phi_2) \dots f_n(r_n\theta_n\phi_n) \quad (1.11)$$

El operador F es peculiar, ya que es dependiente de funciones propias que no son conocidas inicialmente, por lo que las ecuaciones se deben resolver mediante iteraciones. Para obtener la expresión de la energía de los orbitales, multiplicamos la ecuación 1.9 por $\phi_i^*(1)$, y después de integrar sobre todo el espacio suponiendo que ϕ_i está normalizada se obtiene la siguiente expresión:

$$\varepsilon_i = \int \phi_i^*(1)F(1)\phi_i(1)dv_1 \quad (1.12)$$

El cálculo de la energía del orbital ε_i fue posible aplicando procedimientos iterativos a la ecuación de Schrödinger para un electrón, donde el cálculo de la energía potencial incluye las interacciones promedio entre el electrón 1 y 2, 1 y 3...1 y n , ya que la suma de la energía de los orbitales de todos los electrones no es la misma que la energía del sistema.

En términos de sumatorias e introduciendo la definición del operador de Fock la expresión para E_{HF} queda de la manera siguiente. Donde la $2 \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i$ es el orbital molecular para cada uno de los dos electrones.

$$E_{HF} = 2 \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i - \sum_{i=1}^{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij}(1) - K_{ij}(1)) \quad (1.13)$$

El cálculo de los orbitales moleculares fue posible por la propuesta que hizo Roothaan en 1951, expresando los orbitales ϕ_i como una combinación lineal de un conjunto de funciones de base x_s de un electrón:

$$\phi_i = \sum_{s=1}^b C_{si}x_s \quad (1.14)$$

Si b es suficientemente grande y las funciones x_s son correctamente elegidas, es posible representar los orbitales moleculares con un error despreciable.

Si sustituimos ϕ_i en la ecuación de HF y después se multiplica por x_s^* y se integra en todo el espacio se obtiene:

$$\sum_{s=1}^b C_{si}(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (1.15)$$

$$r=1,2,\dots,n$$

donde

$$F_{rs} = \langle x_r | F | x_s \rangle \quad (1.16)$$

y

$$S_{rs} = \langle x_r | x_s \rangle \quad (1.17)$$

Estas ecuaciones forman un conjunto de b ecuaciones simultáneas con b incógnitas C_{si} donde $s=1,2,3,\dots,b$ que describen los orbitales moleculares de ϕ_i . Donde para lograr obtener una solución no trivial es necesario cumplir la siguiente expresión:

$$\det(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (1.18)$$

Esta es una ecuación secular que proporciona los valores de las energías para los orbitales ε_i . La ecuación (1.18) es una de las ecuaciones conocidas como las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothan, es una simplificación importante conocida como el método de Combinación Lineal de Orbitales Atómicos y su posterior ortonormalización [9, 10], y se resuelven mediante un proceso iterativo. Este procedimiento es conocido con el nombre de “método de campo autoconsistente o autocoherente”, (*selfconsistent field*) SCF por sus siglas en inglés. El objetivo es encontrar el valor de las incógnitas C_{si} , el cual no debe cambiar después de dos iteraciones más allá de un límite establecido, denominado parámetro de convergencia [7]. En la Figura 2.2 se muestra un diagrama de flujo donde se resumen los principales pasos del método.

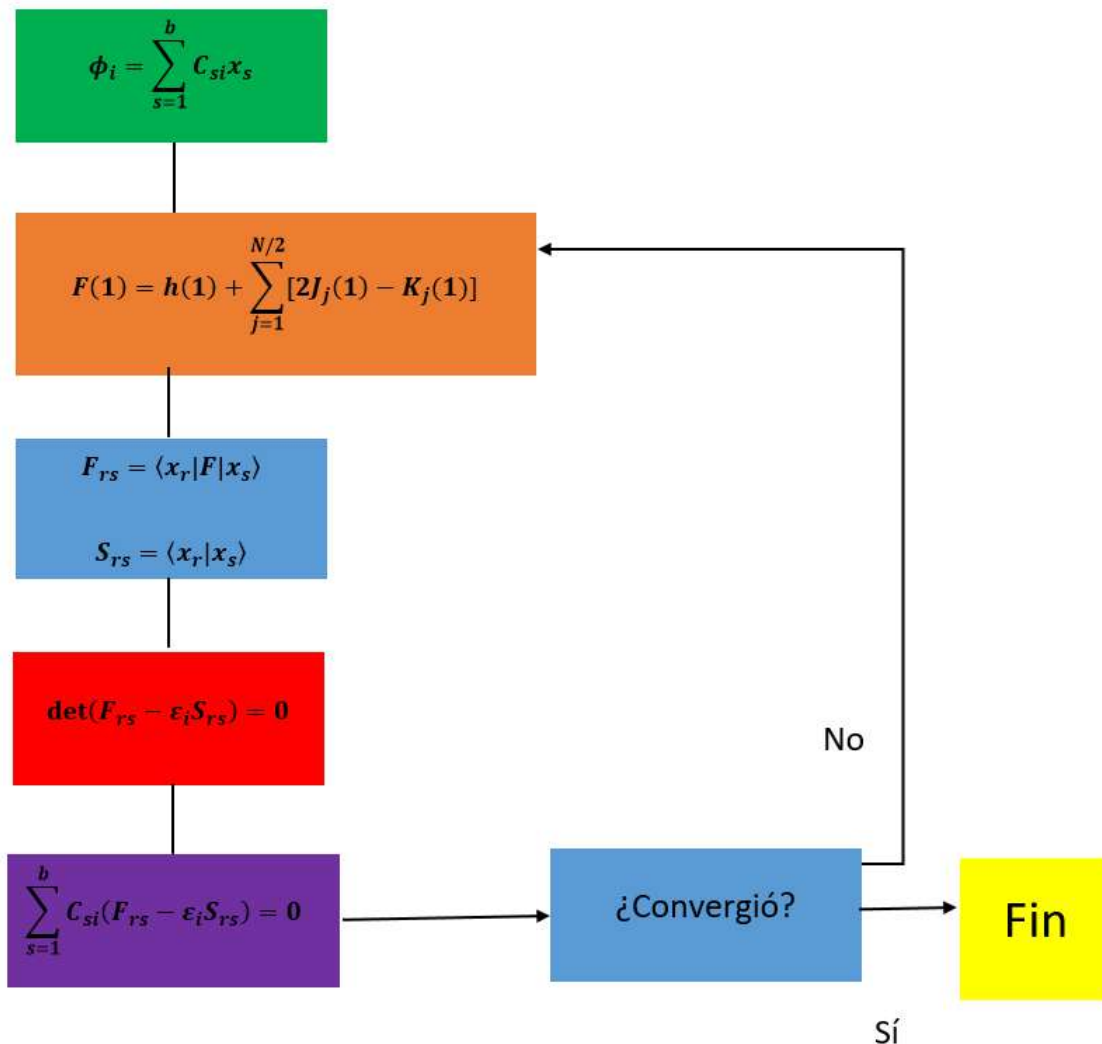


Figura 2.1. Resumen del método de campo autoconsistente [7].

2.1.3.2. Conjuntos de funciones de base

Las funciones de base permiten expresar los orbitales moleculares (OMs) Φ_i [6], con energías orbitales ϵ_i , que constituyen un determinante de Slater a trav la función de onda electrónica del sistema, en base a la cual se pueden determinar todas las propiedades del mismo, por lo que el uso de un conjunto de bases adecuado es esencial para el éxito del cálculo [6].

Actualmente se utilizan dos tipos de funciones base, las funciones de Slater exponenciales y las funciones gaussianas. Las primeras se emplean principalmente en los métodos semiempíricos, mientras que las segundas se utilizan en los métodos *ab initio* [9].

Para moléculas diatómicas, las funciones de base son orbitales atómicos OAs algunos centrados sobre un átomo y el resto centrados sobre el otro átomo. La presencia de más de dos átomos dificulta la evaluación de las integrales. Por ejemplo, para una molécula de tres átomos se trabaja con integrales de tres, dos y un centros.

2.1.3.2.1. Conjunto de base mínima 1s STO-3G

Se ha sugerido una gran variedad de conjuntos de funciones de base. Sin embargo, solo dos tipos de funciones de base tienen un uso común. Por un lado, la función normalizada de tipo Slater 1s centrada en R_A tiene la forma [10]:

$$\phi_{1s}^{FS} = (\zeta, r - R_A) = \left(\frac{\zeta^3}{\pi}\right)^{1/2} e^{-\zeta|r-R_A|} \quad (1.20)$$

Por otro lado con la intención de mejorar el proceso de evaluación de integrales moleculares, en 1950 Boys propuso el uso de funciones tipo Gaussianas (GTFs) en lugar de STOs para los orbitales atómicos de una función de onda CLOA [11], la función normalizada de tipo Gaussianas, centrada en R_A tiene la forma [10]

$$\phi_{1s}^{GS} = (\alpha, r - R_A) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha|r-R_A|^2} \quad (1.21)$$

donde ζ es el exponente del orbital de Slater y α es el exponente del orbital de Gaussianas, ver Figura 2.2. Note la diferencia en el comportamiento cerca del origen y la caída más rápida por todo r [10].

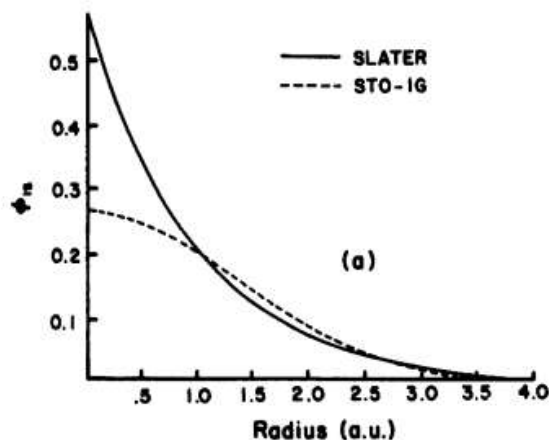


Figura 2.2. Comparación entre una función de Slater con una función Gaussiana. Ajuste de mínimos cuadrados de una función de Slater ($\zeta=1.0$) y de una función mínima Gaussiana STO-1G ($\alpha=0.270950$) [10].

2.1.3.2.2. Base Doble-Zeta (DZ)

Debido a que utilizar únicamente un orbital de tipo Slater no es suficiente para lograr una representación precisa de los OA, el usar dos STOs brinda una sustancial mejora. (Por ejemplo, para C_2H_2 un conjunto doble-zeta contiene 2 funciones STOs 1s en cada H y dos STOs 1s, dos STOs 2s, dos STOs $2p_x$, dos STOs $2p_y$ y dos STOs $2p_z$, en total 24 funciones de base) [6].

2.1.3.2.3. Base extendida

Contiene cualquier número mayor que dos de funciones para cada orbital atómico. Los ejemplos incluyen la Triple Zeta (TZ) y Cuádruple Zeta (QZ) [6, 12].

2.1.3.2.4. Base "Split-Valence" (DZV)

Para mejorar la descripción interna en relación con DZ, se creó la base de valencia deslizada. Este tipo de conjunto de bases es mínima por capas de OA internos y doble o triple Zeta para los OAs de valencia (VDZ) y (VTZ) [6, 12].

2.1.3.2.5. Base DZ con Polarización (DZP)

Los OAs están distorsionados y sus centros de carga se encuentran desplazados, para permitir esta polarización se agregan funciones de base STOs cuyos números cuánticos l sean mayores que el máximo l de la capa de valencia del átomo en su estado fundamental [6].

2.1.3.2.6. Bases con funciones difusas

Son funciones que se extienden a zonas lejanas al núcleo. Se emplean para representar la densidad electrónica en aniones, complejos débiles y estados excitados de moléculas. En este sentido Pople y colaboradores desarrollaron los conjuntos de base STO-3G [13], que es un conjunto de bases mínimas con N gaussianas en combinaciones fijas para cada una de las funciones de la base, 3-21G [14], que son DZV con tres o seis funciones primitivas en cada una de las conjunto de bases mínimas que describe el núcleo de los átomos y dos o tres primitivas en la primera de las dos contraídas en la DZ de valencia. Otros conjuntos de base similares que el anterior son los el 3-21G* y 6-31G**, pero incluyen funciones de polarización en los átomos de la primera fila a excepción de los hidrógenos, cuando el asterisco está sin paréntesis o aparece como (d). El asterisco entre paréntesis indica que se utilizan funciones de polarización desde el Na hacia arriba. Todos los conjuntos de base se almacenan internamente y se encuentran disponibles en las series del programa gaussian y es necesario conocer cuál es aplicable al sistema en específico [6, 12].

2.1.4. Métodos semiempíricos

Los cálculos semiempíricos poseen una estructura similar que un cálculo de HF, ya que se basan en un hamiltoniano y una función de onda [4], pero en este caso se usa el hamiltoniano molecular correcto [6] de modo que ciertas informaciones son aproximadas y se omiten algunas integrales cuyos valores se obtienen mediante la parametrización del método y la vinculación a los datos experimentales o a los cálculos *ab initio*. Los métodos semiempíricos se parametrizan para reproducir diversos resultados, generalmente se utiliza la geometría y la energía del calor de formación e incluso momentos de dipolo, calores de reacción y potenciales de ionización. Para una mayor fiabilidad en los resultados es importante que las moléculas de trabajo sean similares a las de las bases de datos utilizadas [12].

Algunas de las aproximaciones realizadas en los métodos semiempíricos son: El método CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), en el que se ignora completamente el traslape diferencial. También el método INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), en el que se ignora de forma incompleta el traslape diferencial y el MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) [6], la aproximación

con el parámetro de cutoff en la que se hacen cortes finitos para las interacciones diatómicas [15]. En 1987 se publicó una mejora del método MNDO, el modelo de Austin AM1, que por lo general predice calores de formación y es popular para compuestos orgánicos. Posteriormente Stewart lo re-parametrizó para dar origen al método PM3. Finalmente los métodos PM6 y PM7, son versiones corregidas de los métodos semiempíricos AM1 y PM3 [16].

2.1.5. Teoría de los funcionales de la densidad

La premisa de este método es que la energía de una molécula puede determinarse a partir de la densidad electrónica en lugar de una función de onda. Kohn y Sham desarrollaron una aplicación práctica de esta teoría al formular un método similar en estructura, al de Hartree-Fock [12]. A continuación se muestran los aspectos fundamentales del desarrollo matemático [17].

Hohenberg y Kohn propusieron un teorema en el que se estableció que, para moléculas con estados basales no degenerados, la energía para el estado basal, la función de onda y las demás propiedades electrónicas son determinadas únicamente por la densidad electrónica de ese estado $\rho_0(x, y, z)$.

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (1.22)$$

Se puede decir entonces que la energía E_0 es funcional de la densidad electrónica.

Se considera un hamiltoniano para una molécula de n electrones:

$$H = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n v(r_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (1.23)$$

donde $v(r_i) = \sum_{\alpha} \frac{z_{\alpha}}{R_{i\alpha}}$ que es la suma de las interacciones del electrón i con cada uno de los núcleos y depende de las coordenadas (\vec{r}). Después de haber establecido el potencial externo $v(r_i)$ y el número de electrones n en el sistema, es posible determinar la función de onda y la energía de la molécula al solucionar la ecuación de Schrödinger.

Cuando se introduce el teorema de Hohenberg y Kohn, se encuentra que todos los términos son dependientes de la densidad.

$$E_0 = E_v[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ne} + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (1.24)$$

donde E_v es la energía que depende del potencial externo. Cada cantidad es una propiedad promedio obtenida de la densidad electrónica del sistema. $\bar{V}_{ne} = \sum_{i=1}^n v(r_i)$ y $\bar{V}_{ne} = \int \rho_0(r)v(r) dr$.

Introduciendo el término en la ecuación (1.24), se obtiene una expresión donde el operador de energía cinética \bar{T} y la correlación electrónica \bar{V}_{ee} son desconocidos.

$$E_0 = E_v[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr + \bar{T}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] \quad (1.25)$$

Otro teorema propuesto por Hohenberg y Kohn establece que es posible conocer la energía molecular empleando el método variacional a partir de la siguiente expresión:

$$\bar{T}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] + \int \rho_0(r)v(r) dr \geq E_v[\rho_0] \quad (1.26)$$

En principio, es posible calcular la energía sin que se requiera el cálculo de la función de onda.

Con la finalidad de calcular E_0 a partir de ρ_0 , Kohn y Sham propusieron un método práctico para encontrar la densidad ρ_0 y a partir de ello la energía E_0 . En él se considera un sistema de referencia ficticio, no interactuante de n electrones, los cuales experimentan el mismo potencial externo $v_s(r_i)$ que es una cantidad elegida de tal manera que la densidad sea igual a la densidad electrónica exacta de la molécula estudiada.

$$\rho_s = \rho_0 \quad (1.27)$$

El sistema de partículas no interactuantes tiene un hamiltoniano de la siguiente forma:

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{ks} \quad (1.28)$$

Donde, h_i^{ks} es el hamiltoniano de Kohn-Sham para un electrón.

Debido a que el sistema de referencia (S) se conforma por partículas no interactuantes, es posible separar el efecto de cada una, y, a partir del principio de Pauli se obtiene una función de onda del sistema de referencia en el estado basal $\Psi_{s,0}$, que se escribe como un determinante de Slater de espín orbitales de Kohn-Sham u_i^{ks} .

$$h_i^{ks} \theta_i^{ks} = \varepsilon_i^{ks} \theta_i^{ks} \quad (1.29)$$

Donde $\theta_i^{ks}(r_i)$ es la parte espacial de cada espín-orbital y ε_i^{ks} es su energía de dichos orbitales.

Considerando el sistema de referencia, se pueden definir las diferencias entre este sistema y el sistema real como:

$$\Delta T[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (1.30)$$

Donde ΔT es la diferencia entre la energía cinética y electrónica de la molécula real y la del sistema de referencia de electrones no interactuantes, con densidades electrónicas iguales a las de la molécula real. De la misma forma se establece la siguiente diferencia:

$$\Delta V_{ee}[\rho] = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 \quad (1.31)$$

donde $r_{1,2}$ corresponde a la distancia entre los puntos $r_1(x_1, y_1, z_1)$ y $r_2(x_2, y_2, z_2)$. Y $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2$ es la expresión clásica para la energía potencial. Entonces la ecuación (1.24) se puede escribir de la siguiente forma:

$$E_v[\rho] = \int \rho_0(r)v(r) dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (1.32)$$

En esta ecuación los funcionales ΔT y ΔV_{ee} no se conocen. En este punto, la suma de estas dos cantidades desconocidas se incluye en la definición de un nuevo funcional. $Exc[\rho]$ conocido como el funcional de intercambio y correlación y no puede ser evaluado fácilmente a partir de la densidad electrónica a diferencia de los demás términos de la ecuación (1.32).

Para lograr resolver completamente estas ecuaciones, primero es necesario determinar la densidad electrónica del estado basal $\rho_s = \rho_0$.

$$\rho = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{ks}|^2 \quad (1.33)$$

Para comenzar con la evaluación de los términos de la ecuación (1.32), se utiliza el procedimiento de la ecuación (1.34), dejando $v(r)$ en términos de las interacciones repulsivas (signo negativo) del electrón 1 con el núcleo en forma de sumatoria, como lo dice su definición.

$$\int \rho_0(r)v(r) dr = - \sum_{\alpha} z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{R_{1\alpha}} dr \quad (1.34)$$

El término de energía cinética del sistema de electrones no interactuantes se puede evaluar fácilmente si se conoce la densidad:

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \langle \Psi_s | \sum_i \nabla_i^2 | \Psi_s \rangle \quad (1.35)$$

y utilizando la parte espacial de los espín orbitales se obtiene la expresión:

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \langle \theta_i^{ks}(1) | \sum_i \nabla_i^2 | \theta_i^{ks}(1) \rangle \quad (1.36)$$

$$E_0 = - \sum_{\alpha} z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{R_{1\alpha}} dr - \frac{1}{2} \langle \theta_i^{ks}(1) | \sum_i \nabla_i^2 | \theta_i^{ks}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_1 dr_2 + Exc[\rho] \quad (1.37)$$

Los orbitales de Kohn-Sham se obtienen siguiendo el teorema de Hohenberg y Kohn que propone que se puede encontrar la energía del estado basal variacionalmente, es decir, cambiando la densidad con la finalidad de minimizar $E_v[\rho]$, que es equivalente a variar los orbitales θ_i^{ks} para determinar la densidad y satisfacer el siguiente sistema de ecuaciones:

$$h^{ks}(1)\theta_i^{ks}(1) = \varepsilon_i^{ks}\theta_i^{ks}(1) \quad (1.38)$$

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 - v_s(1)\right]\theta_i^{ks}(1) = \varepsilon_i^{ks}\theta_i^{ks}(1) \quad (1.39)$$

El operador de Kohn-Sham $h^{ks}(1)$ para un electrón es similar al de Fock utilizado en las ecuaciones de Hartree-Fock, excepto por el operador de intercambio $-\sum_{j=1}^n k_j$ es reemplazado por el potencial V_{xc} .

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum \frac{z_\alpha}{R_{i,\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{1,2}} dr_2 + V_{xc}\right]\theta_i^{ks}(1) = \varepsilon_i^{ks}\theta_i^{ks}(1) \quad (1.40)$$

El potencial de intercambio y correlación V_{xc} es la derivada del funcional de intercambio y correlación.

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta Exc[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \quad (1.41)$$

Finalmente, el problema que se presenta en este punto es conocer $Exc[\rho(r)]$, para lo que se han desarrollado varios métodos que permitan encontrar aproximaciones a este funcional y de esta manera poder resolver $V_{xc}(r)$ [17].

2.1.5.1. Parámetros de reactividad global

A partir de la teoría de los funcionales de la densidad se ha logrado definir parámetros de reactividad local que se emplean para lograr comprender el comportamiento químico general de una molécula y se evalúan en el marco de esta teoría a través de las ecuaciones (1.42-1.47). Estos parámetros son: el potencial químico electrónico (μ) que mide la tendencia de escape de un electrón y es el negativo de la electronegatividad de Mulliken, la electrofilicidad (χ), la dureza (η) que se relaciona con la polarizabilidad de una molécula (cuando la dureza es mayor la molécula es más estable) y el índice de electrofilicidad global (ω) que mide la susceptibilidad de las especies químicas para aceptar electrones, un valor pequeño del coeficiente sugiere que la molécula es un buen nucleófilo, mientras que un valor grande indica la presencia de un buen electrófilo. A partir del índice de electrofilicidad global, es posible definir el poder de electrodonación (ω^-) y electroaceptación (ω^+). En este sentido, es importante mencionar que la electrofilicidad local puede relacionarse con el grado de toxicidad que pueda presentar la molécula. Esto se debe a que a reactividad electrofílica de los

compuestos orgánicos juega un papel importante en enfermedades causadas por ataques covalentes al ADN y proteínas [18]. Tales como la carcinogenicidad, mutagenicidad [19], sensibilidad dérmica [20] y respectivos efectos ecotoxicológicos.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (1.42)$$

$$\chi = -\mu \quad (1.43)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = I - A \quad (1.44)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{\eta} \quad (1.45)$$

$$\omega^- = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} \quad (1.46)$$

$$\omega^+ = \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} \quad (1.47)$$

2.1.5.1.1. Parámetros de reactividad local

Probablemente, la Función Fukui (FF) es uno de los parámetros locales más utilizados para identificar las regiones o sitios más reactivos en un sistema molecular [17, 21] que se define como [22]:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu(r)}{\partial v(r)} \right) \quad (1.47)$$

donde $\rho(r)$ es la densidad electrónica. De la ecuación (1.47), está claro que FF indica las regiones donde una especie química cambiará su densidad electrónica, cuando se modifica el número de electrones, lo cual es útil para identificar las regiones moleculares preferidas, susceptibles a ataques electrofílicos o nucleófilos

[17]. En este sentido, la FF puede ser evaluada utilizando diferentes aproximaciones, pero las más empleadas son: a) aproximación del núcleo congelado (FC), b) diferencias finitas (FD), [22] y c) cargas atómicas [23]. En la aproximación de la FC, la FF para ataques electrofílicos y nucleófilos puede ser evaluada a través de la ecuación (1.48) y (1.49), respectivamente.

$$f^-(r) = \varphi_H^*(r)\varphi_H(r) = \rho_H(r) \quad (1.48)$$

$$f^+(r) = \varphi_L^*(r)\varphi_L(r) = \rho_L(r) \quad (1.49)$$

donde $\rho_H(r)$ es la densidad electrónica del HOMO y $\rho_L(r)$ es la densidad electrónica del LUMO.

En estas ecuaciones está la densidad electrónica del HOMO, mientras que es la densidad electrónica del LUMO. En la aproximación de la FD, FF los ataques electrofílicos, nucleófilos y de radicales libres pueden ser evaluados mediante ecuaciones (1.50), (1.51) y (1.52), respectivamente.

$$f^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (1.50)$$

$$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad (1.51)$$

$$f^0(r) = \frac{1}{2}[\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)] \quad (1.52)$$

donde $\rho_{N+1}(r)$, $\rho_N(r)$, y $\rho_{N-1}(r)$ corresponden a la densidad electrónica del anión, especie química neutra y catiónica, respectivamente.

Además, es posible condensar el FF a una posición atómica, empleando los valores de las cargas atómicas, como se muestra en las ecuaciones (1.53), (1.54) y (1.55).

$$f_j^-(r) = q_{j(N-1)} - q_{j(N)} \quad (1.53)$$

$$f_j^+(r) = q_{j(N)} - q_{j(N+1)} \quad (1.54)$$

$$f_j^0(r) = \frac{1}{2}(q_{j(N-1)} - q_{j(N+1)}) \quad (1.55)$$

2.1.2. Distribución de Maxwell-Boltzmann Boltzmann

Es posible determinar el porcentaje de distribución de cada uno de los conformeros de las moléculas de estudio utilizando la función de distribución de Maxwell-Boltzmann Boltzmann [24]:

$$P_i = \exp(-\beta\varepsilon_i) / \sum \exp(-\beta\varepsilon_i) \quad (1.56)$$

donde P_i es la probabilidad que corresponde a la configuración i ; $\beta=1/kT$, donde k y T son la constante de Boltzmann y la temperatura absoluta respectivamente y ε_i es la energía de la molécula en la configuración i .

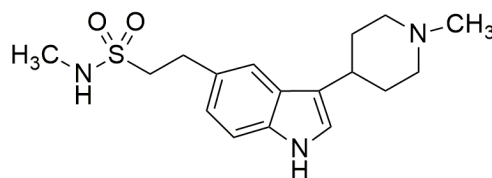
2.2. Bibliografía

- [1] N. J. Olvera Maturano, Análisis de la reactividad química de los herbicidas fluroxipir, haloxidina, quinclorac y quinmerac utilizando la función Fukui condensada, Pachuca: Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 2012.
- [2] D. C. Young, Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real-world problems, New York: Wiley-interscience, 2001.
- [3] M. P. Teter y D. C. Allan, «Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients,» Physical Review Journals, vol. 64, nº 1, pp. 1045-1097, 1992.
- [4] D. C. Young, Computational chemistry. A practical guide for applying techniques to real-world problems, New York: Wiley-interscience, 2001.
- [5] J. B. Foresman, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, Pittsburg EUA: Gaussian, Inc., 1993, 1995-96.
- [6] I. N. Levine, «Átomos de muchos electrones,» de Química Cuántica, New York, Prentice Hall, 2000, pp. 305-346.
- [7] G. Cuevas y F. Cortés, «Método de Hartree-Fock,» de Introducción a la química computacional, México, Fondo de cultura económica, 2003, pp. 51-59.
- [8] V. M. Born y R. Oppenheimer, «Zur quantentheorie der Molekeln,» Annalen der Physik, vol. 84, nº 20, pp. 457-484, 1927.
- [9] S. M. Blinder, «Basis Concepts of Self-Consistent-Field Theory,» American Journal of Physics, vol. 33, nº 1, p. 431, 1965.
- [10] A. Szabo y N. S. Ostlund, Modern Quantum Chemistry, New York: Dover publications, 1989.
- [11] S. F. Boys, «I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system,» Proceedings of the royal Society of London, vol. 200, nº 1, pp. 542-554, 1949.
- [12] E. R. Davison y D. Feller, «Basis set selection for molecular calculations,» Chemical Reviews, vol. 86, nº 1, pp. 681-696, 1986.
- [13] J. A. Pople, J. B. Collins y P. v. R. Schleyer, «Self-consistent molecular orbital methods. 17. Geometries and binding energies of second-row molecules. A comparison of three basis sets,» Journal of Chemical Physics, vol. 64, nº 1, pp. 5142-5151, 1976.
- [14] J. S. Binkley, J. a. Pople y W. J. Hehre, «Self-consistent molecular orbital methods. 21. Small Split-Valence basis sets for first-row elements,» Journal of the American Chemical Society, vol. 102, nº 1, pp. 939-947, 1980.

- [15] S. L. Dixon y K. M. Merz, «Semiempirical molecular orbital calculations with linear system size scalling,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 104, nº 17, pp. 6643-6649, 1996.
- [16] J. P. Stewart, «MOPAC2016. Stewart computational Chemistry,» 2016.
- [17] R. G. Parr y W. Yang, de *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, 1989.
- [18] D. Wondrousch, A. Bohme, D. Thaens, N. Ost y G. Schuurmann, «Local electrophilicity predicts the toxicity-relevant reactivity of Michael acceptors,» *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 1, nº 1, pp. 1605-1610, 2010.
- [19] R. Benigni, «Structure-activity relationship studies of chemical mutagens and carcinogens: mechanistic investigation and prediction approaches,» *Chemical Reviews*, vol. 105, nº 5, pp. 1767-1798, 2005.
- [20] A.-T. Karlberg, M.-A. Berstrom, A. Borje, K. Luthman y J.-L. G. Nilsson, «Allergic contact dermatitis-formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers».
- [21] P. K. Chattaraj, *Chemical reactivity theory: a density functional view*, Taylor & Francis, 2009.
- [22] R. G. Parr y W. Yang, «Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, nº 1, pp. 4049-4050, 1984.
- [23] W. Yang y W. J. Mortier, «The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines,» *Journal of American Chemical Society*, vol. 108, nº 1, pp. 5708-5711, 1986.
- [24] A. Shavit y C. Gutfiner, «Thermodynamics, from concepts to applications, second Ed.,» USA, CRC Press Taylor and Francis Group, 2009.

Capítulo 3. Estudio teórico sobre la reactividad química de los conforméros del fármaco empleado en el tratamiento de migraña naratriptán

El naratriptán (N-metil-3-(1-metil-4-piperidinil)-1H-indol-5-etano) es un fármaco, triptano de segunda generación [1, 2], capaz de causar un efecto terapéutico en los pacientes con migraña [3]. Además, el naratriptán no tiene efectos clínicos sobre la presión arterial o la frecuencia cardíaca [4], y tiene una larga duración de acción con muy buena tolerabilidad y una alta biodisponibilidad oral. Además, el naratriptán se excreta en la orina en gran parte como un medicamento sin cambios [5], lo que elimina la posibilidad de generar metabolitos con efectos secundarios no deseados. Sin embargo, su uso continuo potencia su presencia en el medio acuático y a pesar del tratamiento de aguas residuales, se ha reportado su persistencia en sistemas de agua potable [6]. Aquí es interesante mencionar que algunos triptanos exhiben polimorfismo, los cuales generan estructuras con diferente comportamiento físico-químico en propiedades de interés farmacéutico [7]. Sin embargo, para el naratriptán sólo se ha reportado un conformador principal [8], aunque, otros reportes sugieren la existencia de formas polimórficas de naratriptán sin reportar las estructuras [9]. Hasta donde se ha reportado, aún uno se ha realizado un estudio químico computacional de esta molécula para evaluar sus descriptores de reactividad global y local en fase acuosa. Por lo tanto, se considera que este tipo de estudio contribuirá a obtener una mejor comprensión del comportamiento químico, en la fase acuosa, de este importante agonista serotoninérgico y agente vasoconstrictor.



Nar-I

Figura 3.1. Estructura de naratriptán.

3.1. Metodología

El análisis conformacional del naratriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7 con el software MOPAC2016 [10]. Posteriormente se obtuvieron los conforméros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzmann. Las conformaciones óptimas de naratriptán

fueron sometidas a una optimización geométrica sin restricciones en la fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [11] (donde X = B3LYP [12, 13], M06 [14], M06L [15], y ω B97XD [16]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [17, 18]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [18], y visualizados con los paquetes GaussView [20], Arguslab [21], Gabedit [22] y Multwfn [23]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [24], Autodock Vina [25] y Discovery Studio Visualizer 2019 [26].

3.2. Resultados

3.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

La evaluación de la barrera rotacional del conformero naratriptán se realizó construyendo los conformeros del naratriptán en donde el ángulo diedro θ (CCSN) (ver Figura 3.2) se modificó cada 30 grados. Se calculó el calor de formación para cada uno de los conformeros generados con la modificación del ángulo diédrico y con los diferentes métodos utilizados se reportan los calores de formación calculados en la fase acuosa se reportan en la Tabla 3.1 en fase gaseosa y en la Tabla 3.2 en fase acuosa.

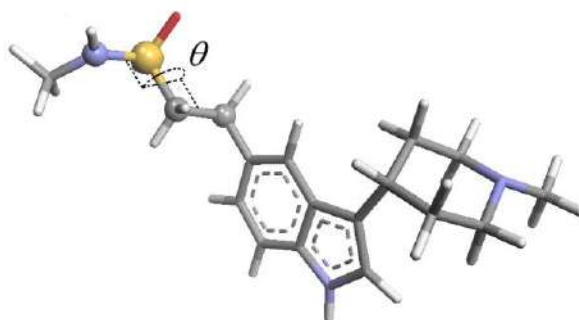


Figura 3.2. Ángulo diedro evaluado de naratriptán.

Tabla 3.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase gas.

θ	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	-26.24	-24.08	-57.76	-36.95	-35.29
60	-26.76	-24.80	-58.39	-37.76	-36.00
90	-26.53	-24.68	-58.54	-37.99	-36.08
120	-25.94	-24.36	-58.25	-38.03	-36.18
150	-26.28	-24.74	-58.46	-38.45	-36.33
180	-26.74	-24.78	-58.72	-38.41	-36.05
210	-26.39	-24.68	-58.55	-38.41	-36.12
240	-26.13	-24.43	-58.40	-38.15	-36.06
270	-26.63	-24.54	-58.49	-38.13	-35.94
300	-26.98	-24.65	-58.56	-37.89	-35.80
320	-26.68	-24.40	-58.25	-37.37	-35.42
360	-26.09	-24.09	-57.45	-36.80	-35.21

Tabla 3.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de naratriptán en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	-48.63	-45.05	-82.49	-64.21	-64.33
60	-49.01	-45.61	-83.08	-64.91	-64.81
90	-48.89	-45.65	-83.38	-65.07	-64.81
120	-48.07	-45.15	-82.76	-64.82	-64.67
150	-47.83	-44.99	-82.37	-64.80	-64.35
180	-48.40	-45.14	-82.87	-64.93	-64.15
210	-47.89	-44.92	-82.46	-64.72	-64.05
240	-47.81	-44.83	-82.41	-64.54	-64.14
270	-48.72	-45.17	-82.99	-65.01	-64.45
300	-48.72	-44.90	-82.66	-64.51	-64.04
320	-48.37	-44.64	-82.23	-64.00	-63.71
360	-48.28	-44.82	-81.88	-63.84	-64.11

A partir de los datos reportados en la Tabla 3.1, se puede concluir que el conformero más estable corresponde a la configuración con el ángulo diedro de 150°, mientras que en la fase acuosa corresponde a 90°, lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7. Notese que AM1 y PM3 predicen que los conformeros de menor energía son aquéllos correspondientes a un ángulo diedro de 300° y 30° respectivamente. Sin embargo, aquí es importante mencionar que los métodos PM6 y PM7 son versiones corregidas de los métodos semiempíricos AM1 y PM3, donde las versiones PM6 y PM7 generan valores de calor de formación más cercanos a los reportados experimentalmente, en comparación con los que se obtiene a partir de los métodos AM1 y PM3 [27, 28].

Con la intención de determinar el porcentaje de distribución de cada uno de los conformeros de naratriptán estudiados, se utilizó la función de distribución de Maxwell-Boltzmann Boltzmann [29]. En las Tabla 3.3 y 3.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.56) para los conformeros de naratriptán obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Notese que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía. En el caso de la fase acuosa, observe que los conformeros con un ángulo diedro de 60° y 90°, tiene un valor de distribución muy cercana, lo que sugiere que ambos conformeros son predominantes en dicha fase.

Tabla 3.3. Distribución de los conformeros de naratriptán a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas.

θ	% de distribución				
	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	5.13	3.68	2.85	1.33	2.68
60	12.39	12.48	8.18	5.22	8.91
90	8.39	10.20	10.57	7.67	10.25
120	3.09	5.92	6.48	8.14	12.02
150	5.46	11.23	9.33	16.67	15.61
180	11.85	12.05	14.44	15.48	9.76
210	6.63	10.10	10.81	15.62	10.85
240	4.25	6.62	8.43	9.96	9.90
270	9.98	7.98	9.70	9.73	8.04
300	18.02	9.68	11.03	6.48	6.33
320	10.84	6.32	6.48	2.68	3.32
360	3.97	3.73	1.69	1.02	2.33

Tabla 3.4. Distribución de los conformeros de naratriptán a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	% de distribución				
	AM1	PM3	RM1	PM6	PM7
30	10.21	7.03	5.30	3.54	7.61
60	19.23	18.00	14.29	11.59	16.90
90	15.72	19.40	23.52	15.07	16.86
120	3.93	8.29	8.36	9.90	13.43
150	2.62	6.29	4.32	9.63	7.75
180	6.85	8.15	10.09	11.91	5.54
210	2.93	5.65	5.04	8.41	4.67
240	2.54	4.84	4.57	6.12	5.46
270	11.91	8.65	12.24	13.55	9.30
300	11.88	5.42	6.97	5.90	4.61
320	6.52	3.50	3.41	2.47	2.66
360	5.65	4.77	1.88	1.91	5.20

3.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de naratriptán con DFT

A partir del análisis conformacional, fue posible identificar las dos conformaciones de más baja energía de naratriptán, Nar-I y Nar-II (ver Figuras 3.3 y 3.4). Estas conformaciones fueron optimizadas sin restricciones al nivel X / DGDZVP [11] (donde X = B3LYP [12, 13], M06 [14], M06L [15], y ω B97XD [16]), en las fases gaseosa Figura 3.3 y acuosa Figura 3.4. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo. Todos los valores de frecuencia calculados al nivel teórico X / DGDZVP [11] en ambas fases fueron positivos y están en buena concordancia con los valores reportados en la literatura que sugieren que el nivel de teoría empleado es capaz de predecir las propiedades electrónicas del naratriptán. En cuanto a la energía de interconversión de ambos conformeros, se obtuvo de 0.069 Kcal mol⁻¹ en fase gaseosa y de 0.061 Kcal mol⁻¹ en fase acuosa. Adicionalmente, se calculó el

espectro IR para Nar-I y Nar-II, en la Figura 3.5 se presenta el espectro obtenido. Se observa un patrón de las bandas similar en comparación con el espectro de la Figura 3.6 reportado por Rajesh Patro y colaboradores [30], en este sentido, las bandas que aparecen en el espectro experimental y no en el teórico se deben a que el experimento se realizó en presencia del excipiente. Las bandas que aparecen en ambos espectros se encuentran en frecuencias cercanas a 630, 1420, 2980 y 3400 cm^{-1} , lo que confirma que el nivel de teoría utilizado es el adecuado.

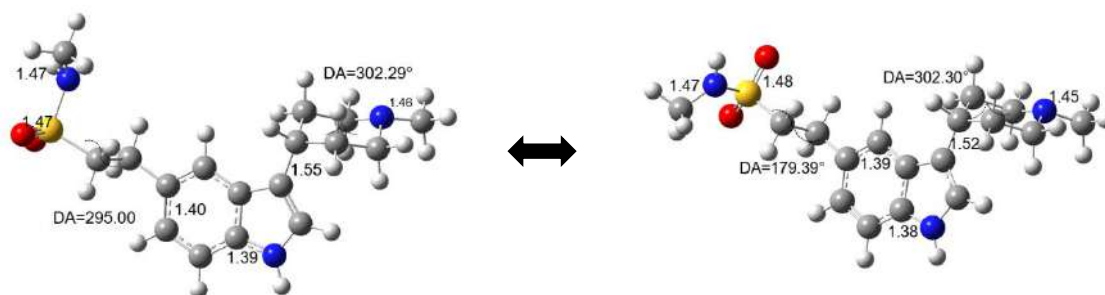


Figura 3.3. Naratriptán conformeros a) Nar-I y b) Nar-II, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

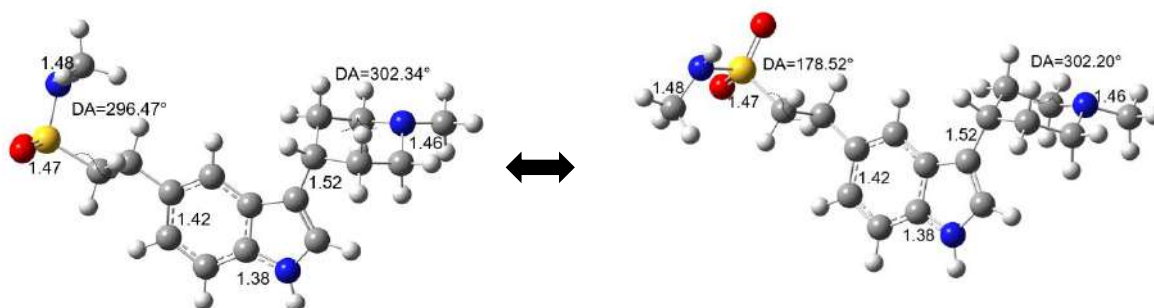


Figura 3.4. Naratriptán conformeros a) Nar-I y b) Nar-II, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

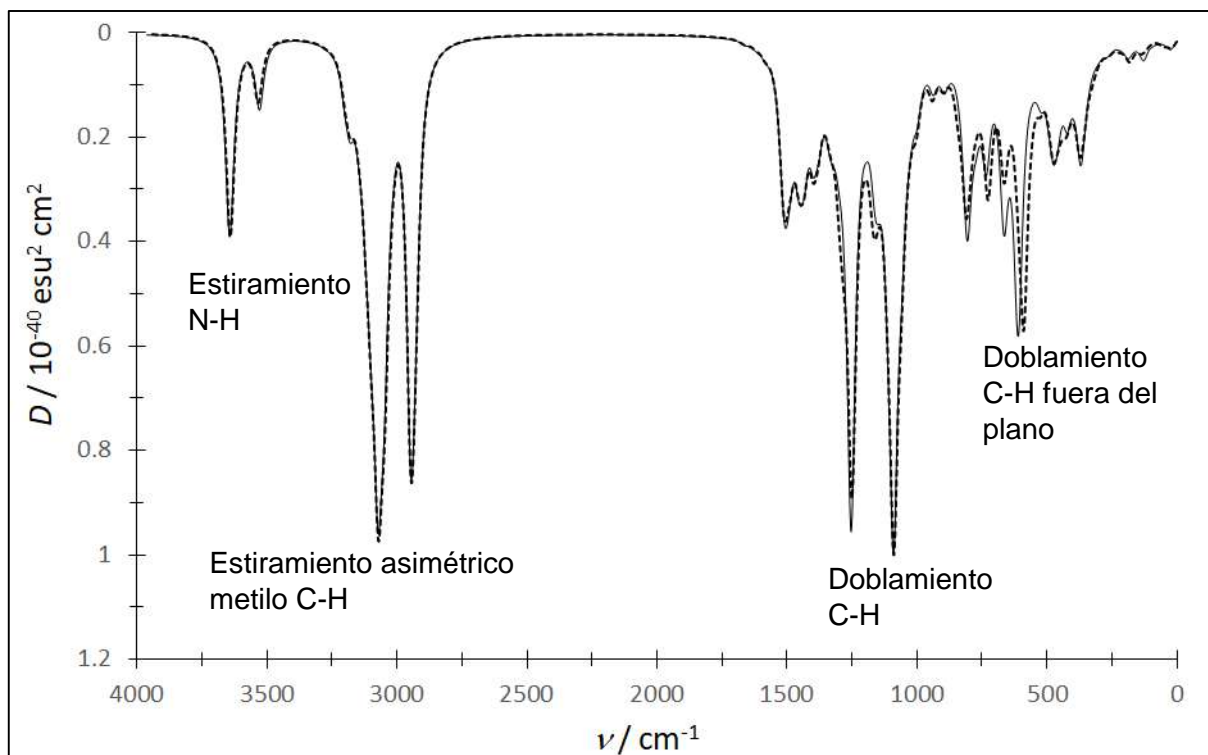


Figura 3.5. Espectros IR teóricos de Nar-I (línea sólida) y Nar-II (línea quebrada) en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

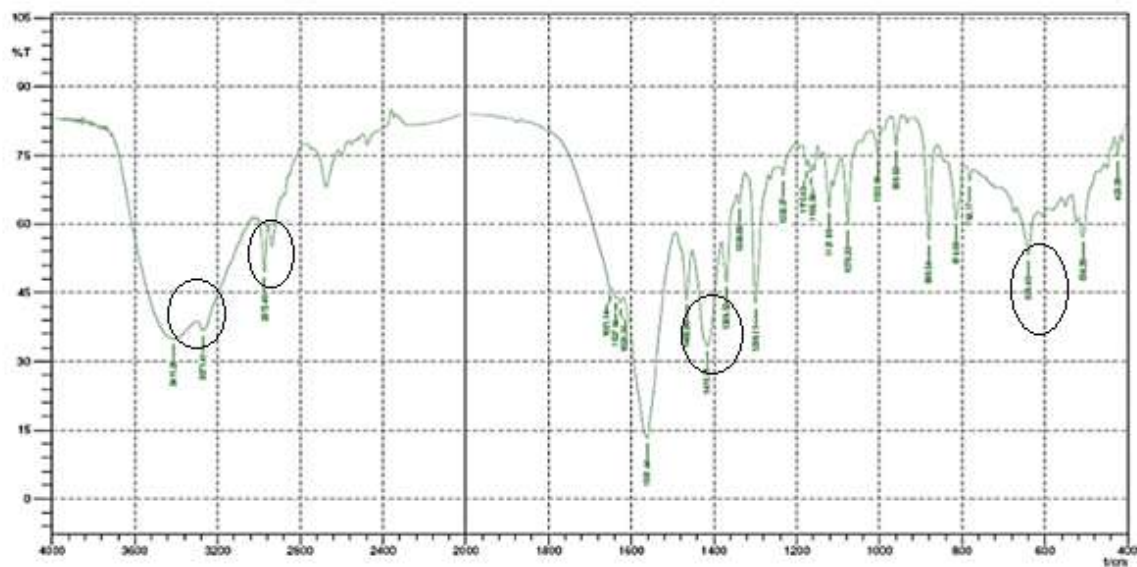


Figura 3.6. Espectro IR experimental de naratriptán tomado de [30].

La energía total calculada al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa, para el confórmero I (Nar-I) resulta de -1375,77174094 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4,97 eV. La energía para el confórmero II (Nar-II) resulta de -1375.77163113 hartrees y su gap HOMO-LUMO es de 4.95 eV. Una diferencia de energía de 0.067 Kcal mol⁻¹ sugiere que ambas estructuras son equivalentes. En fase acuosa, las energías de Nar-I y Nar-II son -1375.79387626 y -1375.79377903 hartrees respectivamente, con una diferencia de 0.061 Kcal mol⁻¹ (1Hartree=2625.5 kJ/mol). Nótese que la diferencia de energía entre el naratriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de 13,9 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el naratriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

A partir de la Figura 3.4, es posible observar una orientación diferente del grupo de las sulfonamidas en Nar-I y Nar-II, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. Es posible determinar estas interacciones a través del índice NCI propuesto por Johnson et al [31], a través del gráfico del gradiente de densidad reducida $s(r)$, frente a $\rho(r)$, donde $s(r)$ es dado por:

$$s(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (3.1)$$

Según el índice NCI, en regiones alejadas de la molécula, la densidad disminuye a cero exponencialmente y, en consecuencia, el gradiente reducido tendrá grandes valores positivos, mientras que en regiones de enlace covalente e interacciones no covalentes, el gradiente reducido tendrá valores cercanos a cero [26]. La Figura 3.6 muestra estas gráficas para Nar-I y Nar-II, notese que, en la región de bajo gradiente reducido, ambas gráficas están exhibiendo un número similar de picos, pero en Nar-I a 0.009 hay una interacción adicional que no está presente en Nar-II. Para verificar este resultado, las isosuperficies $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Nar-I y Nar-II se muestran en la Figura 3.8, observando que en Nar-I hay un enlace de hidrógeno adicional en comparación con Nar-II, que puede estar estabilizando a la estructura Nar-I.

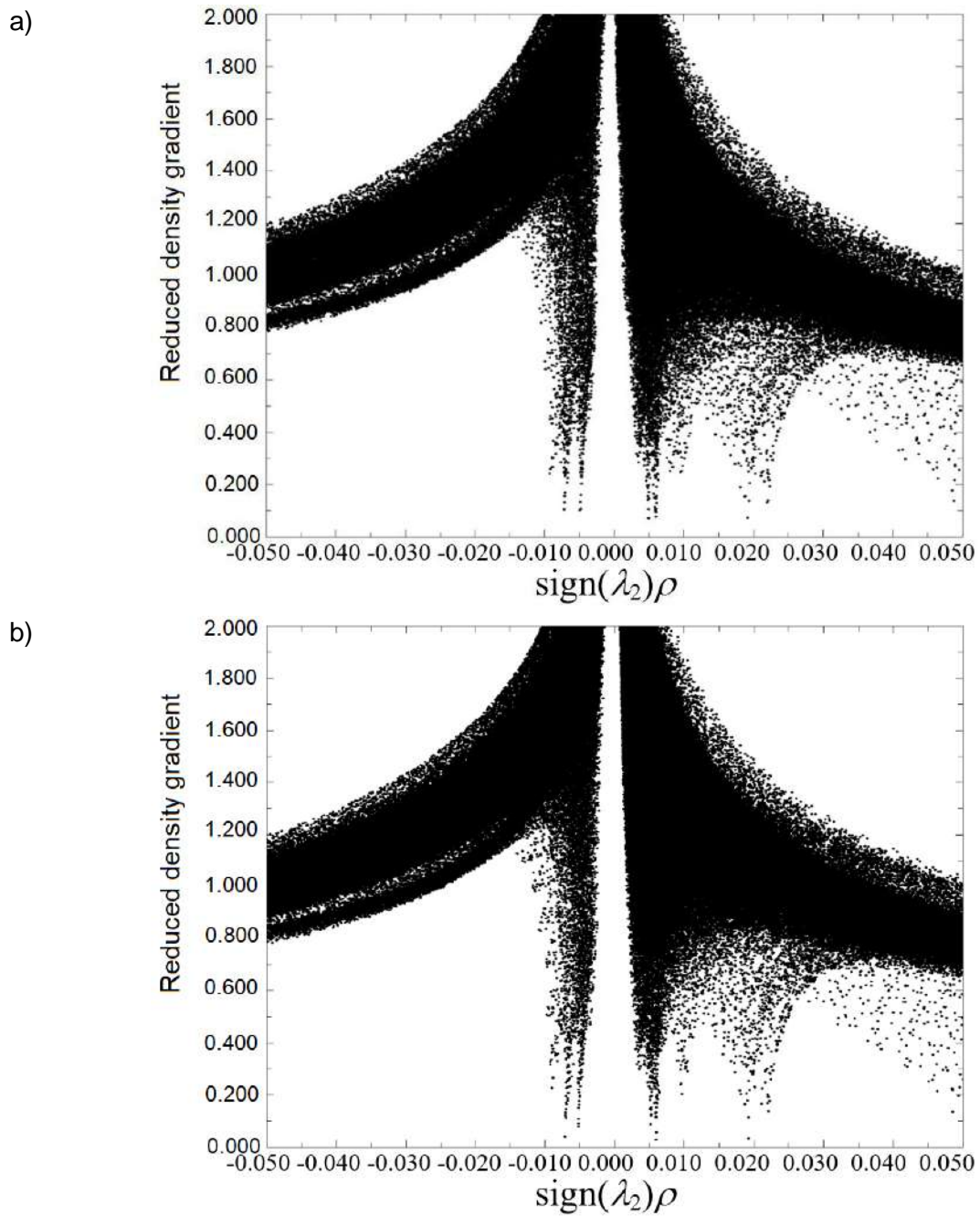
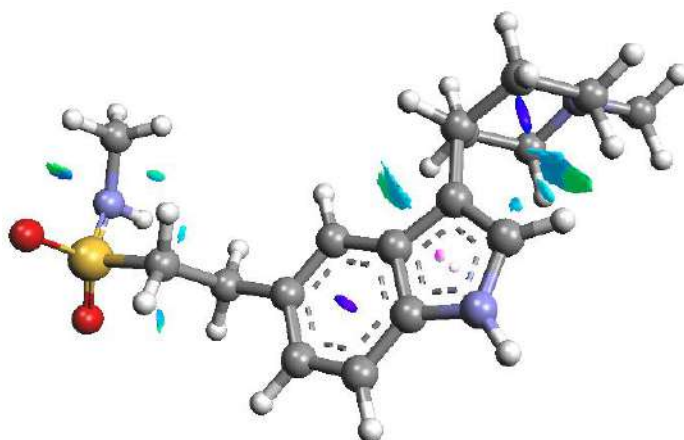


Figura 3.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Nar-I y b) Nar-II.

a)



b)

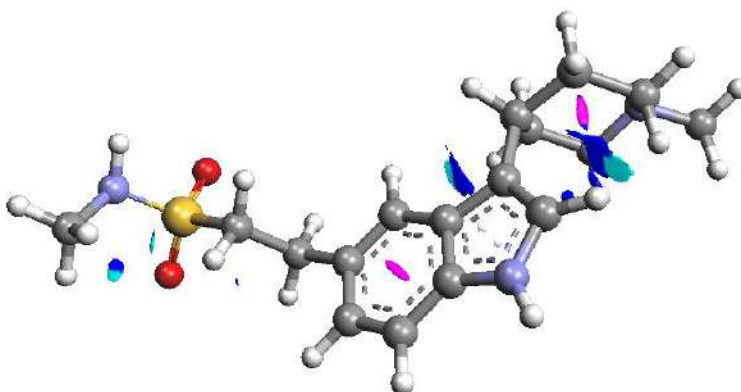


Figura 3.8. Isosuperficies del $NCI = 0.2$ para a) Nar-I y b) Nar-II en fase acuosa.

3.2.3. Descriptores de reactividad local

Los descriptores de reactividad global para Nar-I y Nar-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en la Tabla 3.5. Nótese que los valores de Nar-I y Nar-II son similares, lo que sugiere el mismo comportamiento químico global para ambos conformeros. Los valores de μ sugieren que Nar-II tiene una mayor tendencia de ceder electrones que Nar-I en la fase gaseosa. Por otro lado, para η se observa un mayor valor para Nar-I que para Nar-II en fase gaseosa, por lo que Nar-I es más estable. Sin embargo, en la fase acuosa ocurre lo contrario para ambos parámetros, posiblemente esto se deba a que las interacciones por puentes de hidrógeno entre los conformeros de naratriptán se modifican con las diferentes orientaciones, lo que afecta la estabilidad de la molécula. Finalmente, la electroflicicidad de los dos conformeros es la misma en fase gaseosa y en fase acuosa Nar-I es más electrófilo.

Tabla 3.5. Parámetros de reactividad global, para Nar-I y Nar-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42-2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV
Nar-I								
B3LYP	5.57	0.87	-3.22	4.71	3.22	1.10	0.44	2.06
	(5.67)	(0.72)	(-3.20)	(4.95)	(3.20)	(1.03)	(0.39)	(1.99)
M06	5.67	0.93	-3.30	4.74	3.30	1.15	0.47	2.12
	(5.96)	(0.57)	(-3.27)	(5.40)	(3.27)	(0.99)	(0.34)	(1.97)
M06L	5.36	0.85	-3.10	4.51	3.10	1.07	0.43	1.98
	(5.00)	(1.18)	(-3.09)	(3.81)	(3.09)	(1.25)	(0.60)	(2.14)
WB97XD	5.78	0.81	-3.29	4.97	3.29	1.09	0.42	2.07
	(7.61)	(-1.09)	(-3.26)	(8.70)	(3.26)	(0.61)	(0.07)	(1.70)
Nar-II								
B3LYP	5.58	0.88	-3.23	4.70	3.23	1.11	0.45	2.06
	(5.68)	(0.73)	(-3.20)	(4.95)	(3.20)	(1.04)	(0.39)	(1.99)
M06	5.67	0.93	-3.30	4.74	3.30	1.15	0.47	2.12
	(5.97)	(0.57)	(-3.27)	(5.40)	(3.27)	(0.99)	(0.34)	(1.98)
M06L	5.36	0.84	-3.10	4.53	3.10	1.06	0.43	1.98
	(5.00)	(1.17)	(-3.09)	(3.83)	(3.09)	(1.25)	(0.59)	(2.14)
WB97XD	5.78	0.80	-3.29	4.98	3.29	1.09	0.42	2.07
	(7.61)	(-1.10)	(-3.26)	(8.71)	(3.26)	(0.61)	(0.07)	(1.70)

Tabla 3.6. Parámetros de reactividad global, para Nar-I y Nar-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Nar-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV
B3LYP	5.59	0.89	-3.24	4.69	3.24	1.12	0.46	2.08
	(-5.69)	(-0.75)	(-3.22)	(-4.94)	(-3.22)	(-1.05)	(-0.40)	(-2.01)
M06	5.68	0.95	-3.32	4.73	3.32	1.16	0.48	2.14
	(-5.98)	(-0.59)	(-3.29)	(-5.39)	(-3.29)	(-1.00)	(-0.35)	(-1.99)
M06L	5.37	0.86	-3.11	4.51	3.11	1.07	0.44	1.99
	(-5.01)	(-1.20)	(-3.10)	(-3.81)	(-3.10)	(-1.26)	(-0.61)	(-2.16)
WB97XD	5.79	0.82	-3.31	4.97	3.31	1.10	0.43	2.08
	(-7.62)	(-1.08)	(-3.27)	(-8.70)	(-3.27)	(-0.62)	(-0.07)	(-1.70)
Nar-II								
B3LYP	5.58	0.89	-3.23	4.69	3.23	1.12	0.45	2.07
	(-5.68)	(-0.74)	(-3.21)	(-4.94)	(-3.21)	(-1.04)	(-0.40)	(-2.00)
M06	5.67	0.93	-3.30	4.74	3.30	1.15	0.47	2.13
	(-5.97)	(-0.57)	(-3.27)	(-5.40)	(-3.27)	(-0.99)	(-0.34)	(-1.98)
M06L	5.36	0.84	-3.10	4.52	3.10	1.06	0.43	1.98
	(-5.00)	(-1.18)	(-3.09)	(-3.83)	(-3.09)	(-1.25)	(-0.59)	(-2.14)
WB97XD	5.78	0.81	-3.30	4.98	3.30	1.09	0.42	2.07
	(-7.61)	(-1.09)	(-3.26)	(-8.71)	(-3.26)	(-0.61)	(-0.07)	(-1.70)

3.2.4. Parámetros de reactividad local

La Figura 6 muestra la distribución de los sitios electrofílicos en Nar-I y Nar-II, utilizando la aproximación de FC. Obsérvese que para ambas conformaciones la distribución de HOMO está localizada en la sección de piperidinil-indol, mientras que la distribución de LUMO está localizada en el anillo de indol.

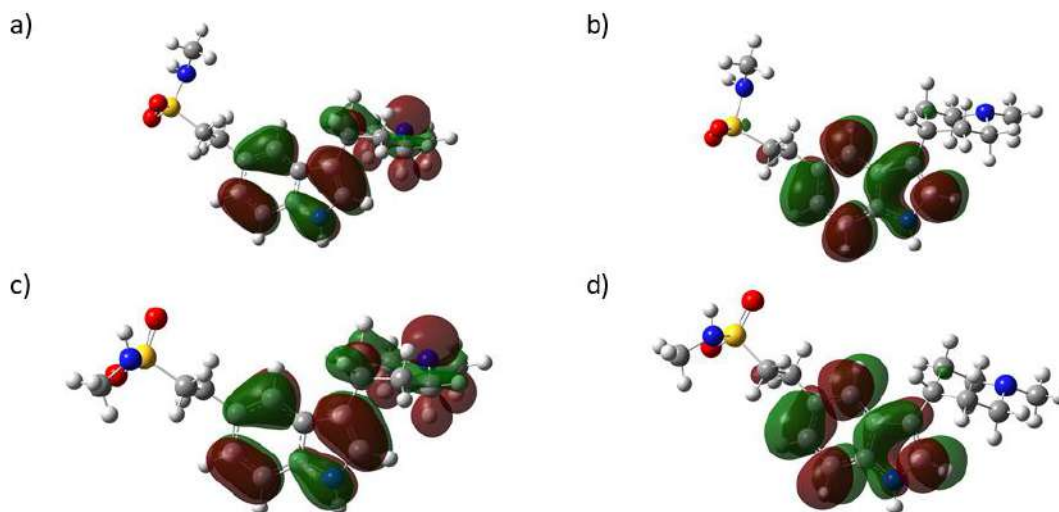


Figura 3.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Nar-I y Nar-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

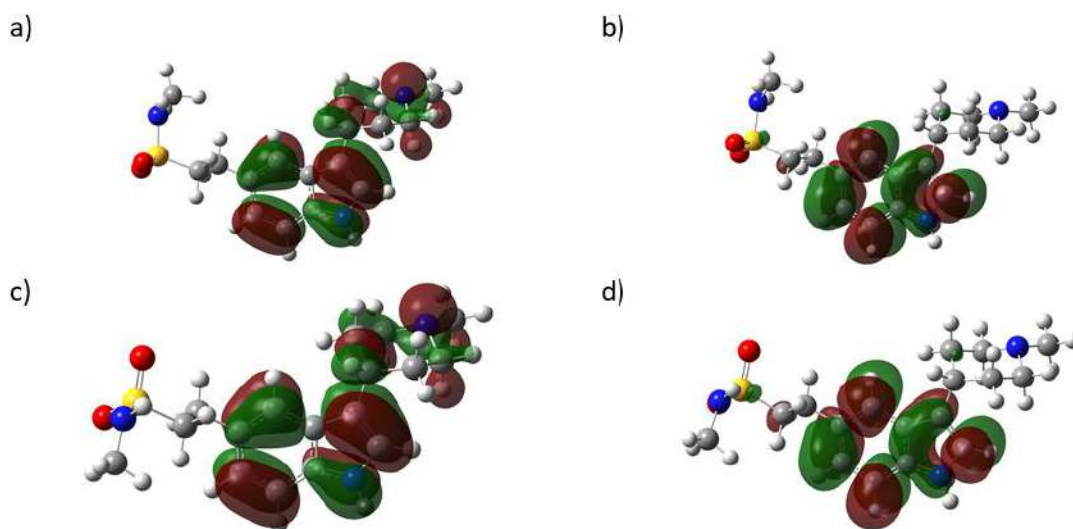


Figura 3.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Nar-I y Nar-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

En las Figuras 3.11-3.14 se muestra la evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) para Nar-I y Nar-II en las fases acuosa y gaseosa. Para el caso del Nar-I, los sitios activos más nucleófilos son 2C, 3C y 11C (ver Figura 3.11^a) localizada en la sección de piperidinil-indol, mientras

que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 10C, 12N y 16NO (ver Figura 3.11b). Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 2C, 3C y 11C (ver Figura 3.11c). Para el caso de Nar-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 2C, 3C y 11C (Figura 3.13a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 10C, 12N y 16N (Figura 3.13b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son 2C, 3C y 11C (Figura 3.13c). De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones, lo que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques. Note que la presencia del disolvente no tiene un efecto en la reactividad de la molécula.

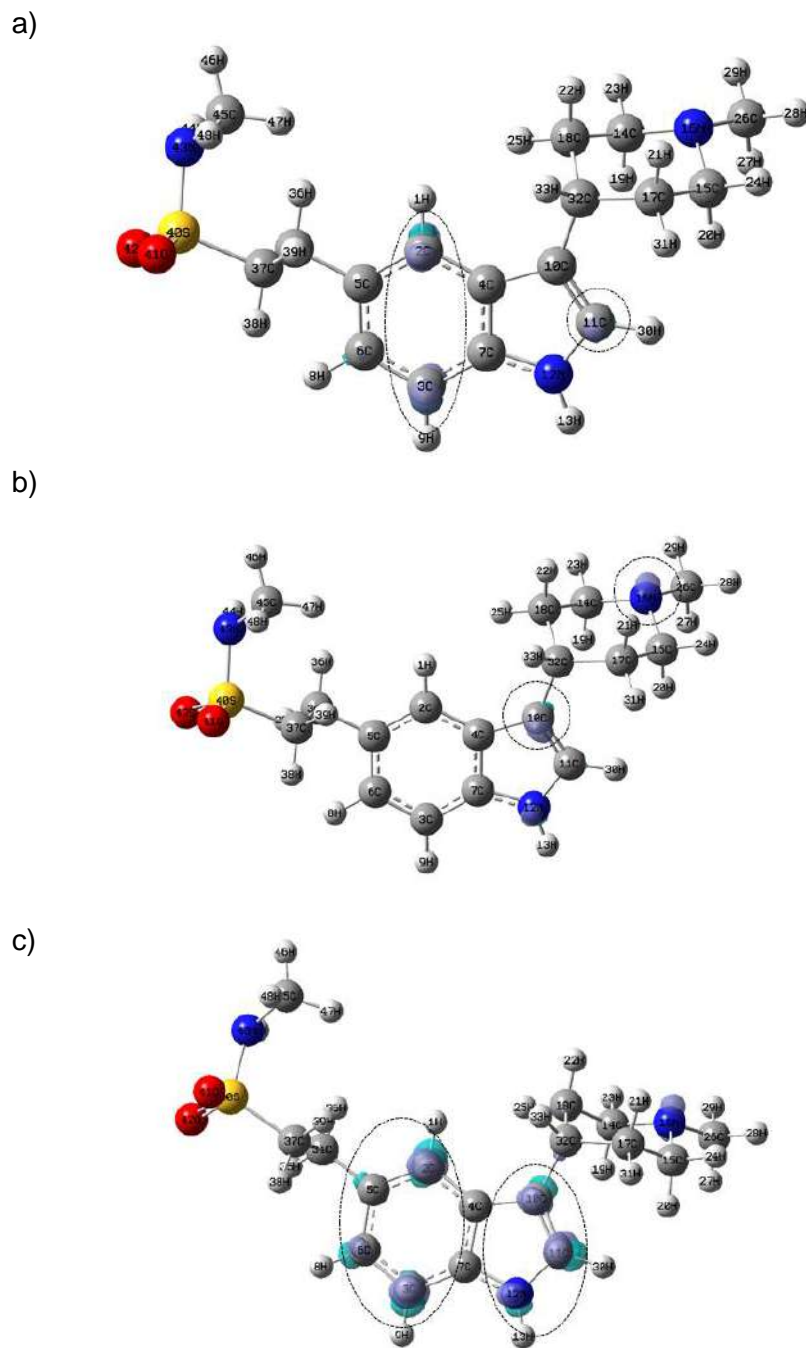


Figura 3.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

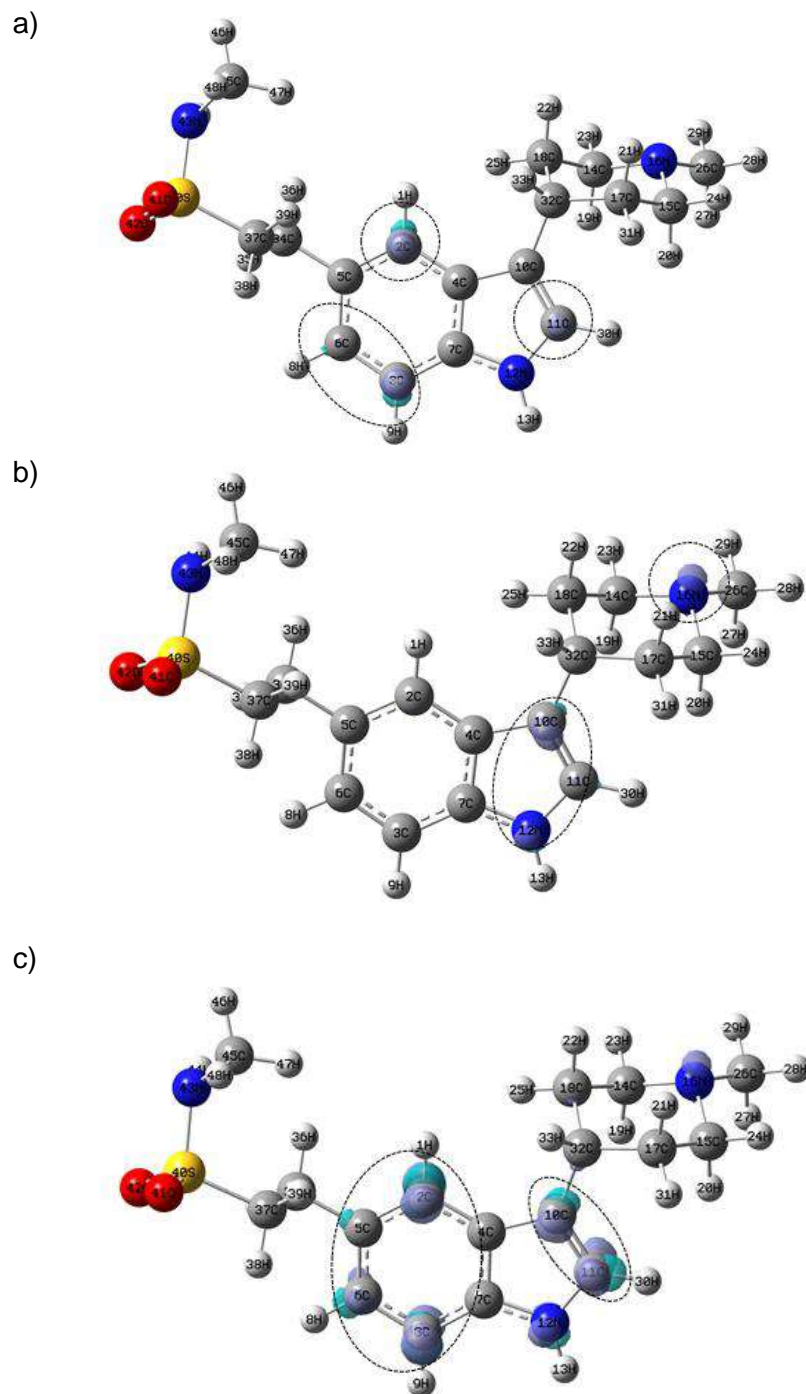


Figura 3.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

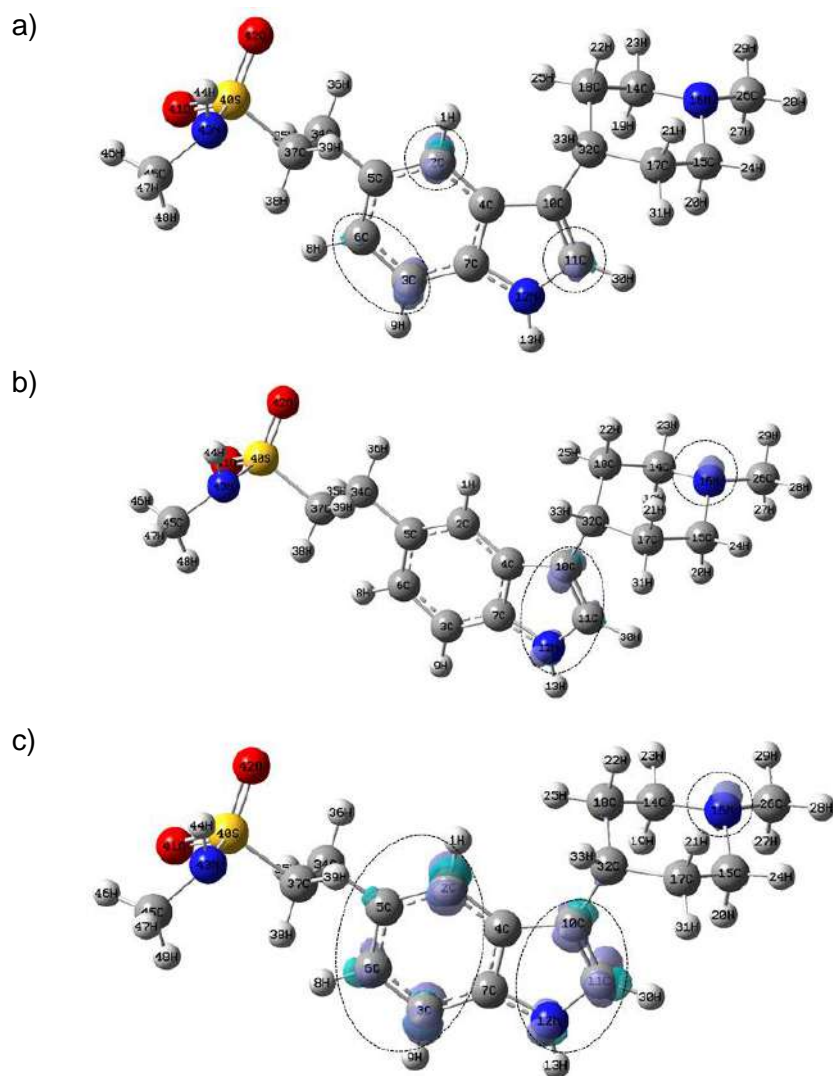


Figura 3.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

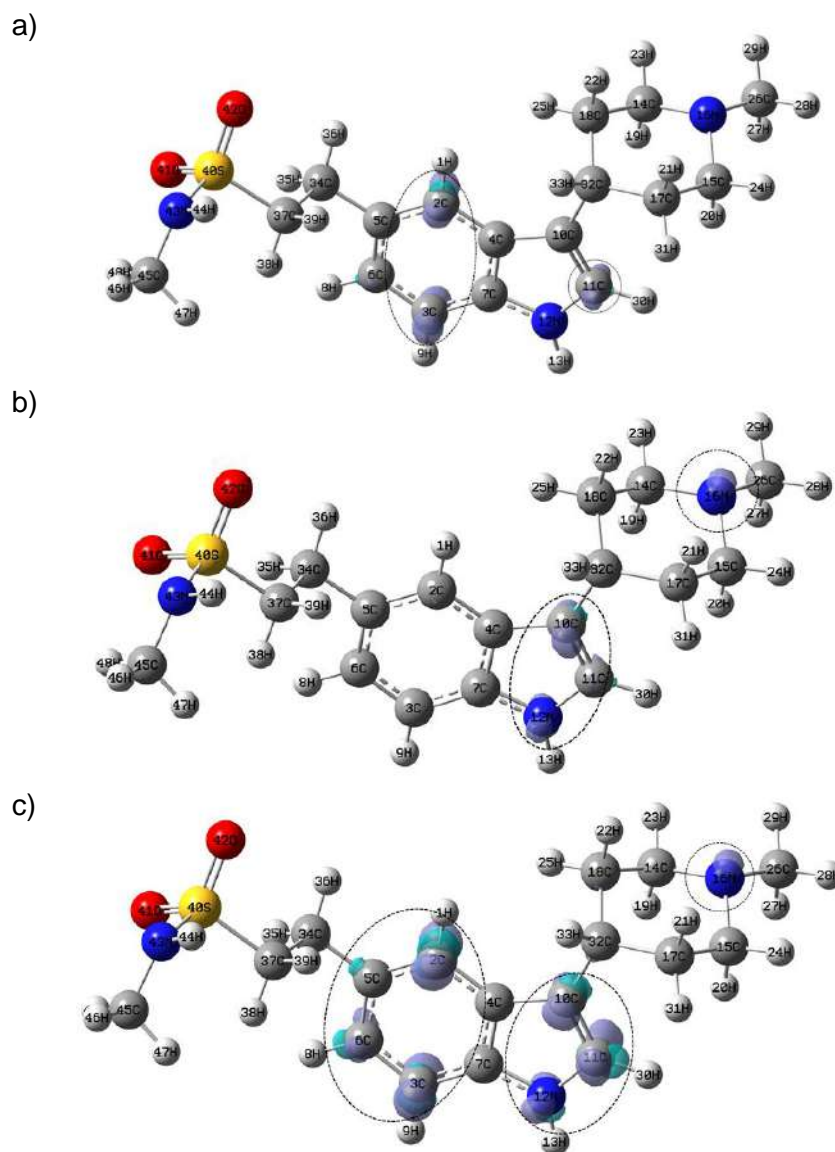


Figura 3.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Nar-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

Además, es posible condensar la función Fukui a través de las ecuaciones (2.53)-(2.55) para identificar la distribución puntual de los sitios activos porque los valores más altos de CFF corresponden a los átomos más reactivos en la molécula de referencia [32]. En el caso de las ecuaciones (2.53)-(2.55), se utilizó la población de Hirshfeld para evaluar los valores de CFF porque los valores obtenidos son no negativos [33, 34]. Los valores de la CFF para los ataques nucleófilos en los diferentes niveles de la teoría, para Nar-I y Nar-II, se muestran en las Figuras 3.15-3.18.

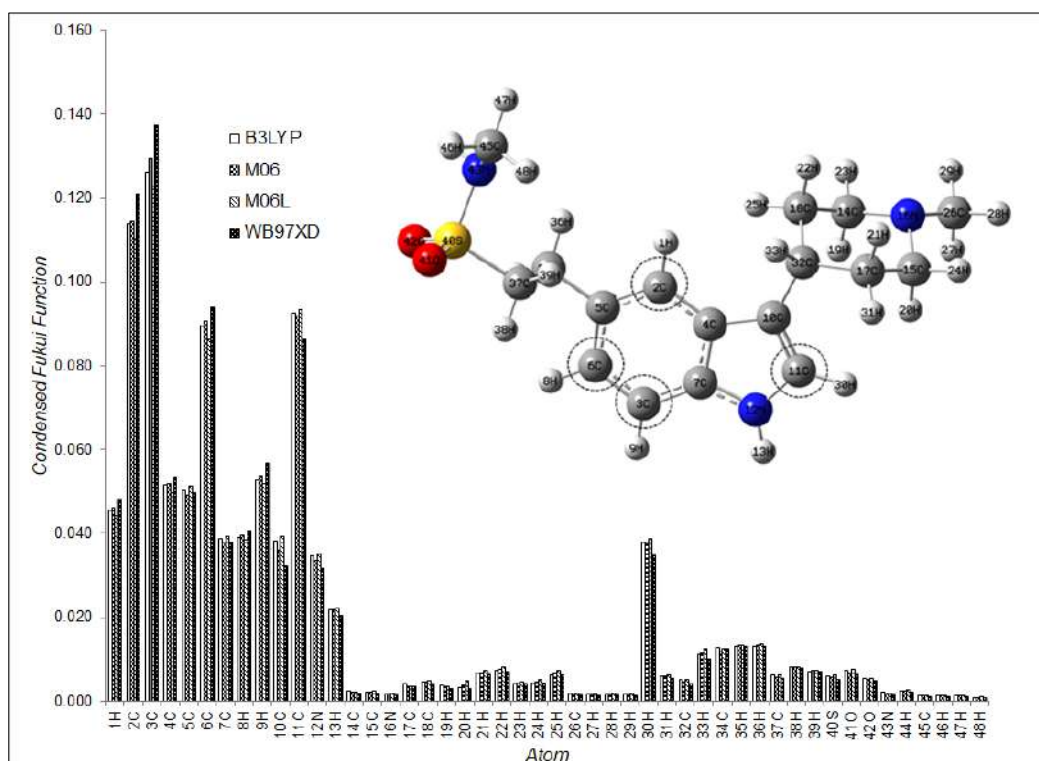


Figura 3.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53-2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

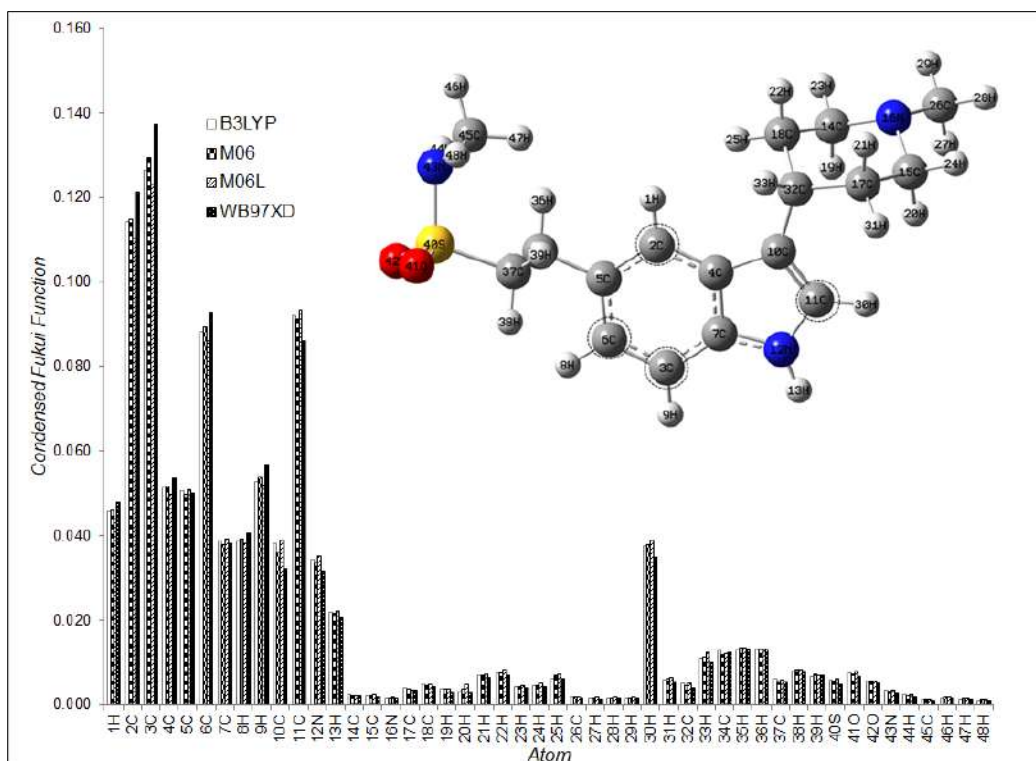


Figura 3.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53-2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

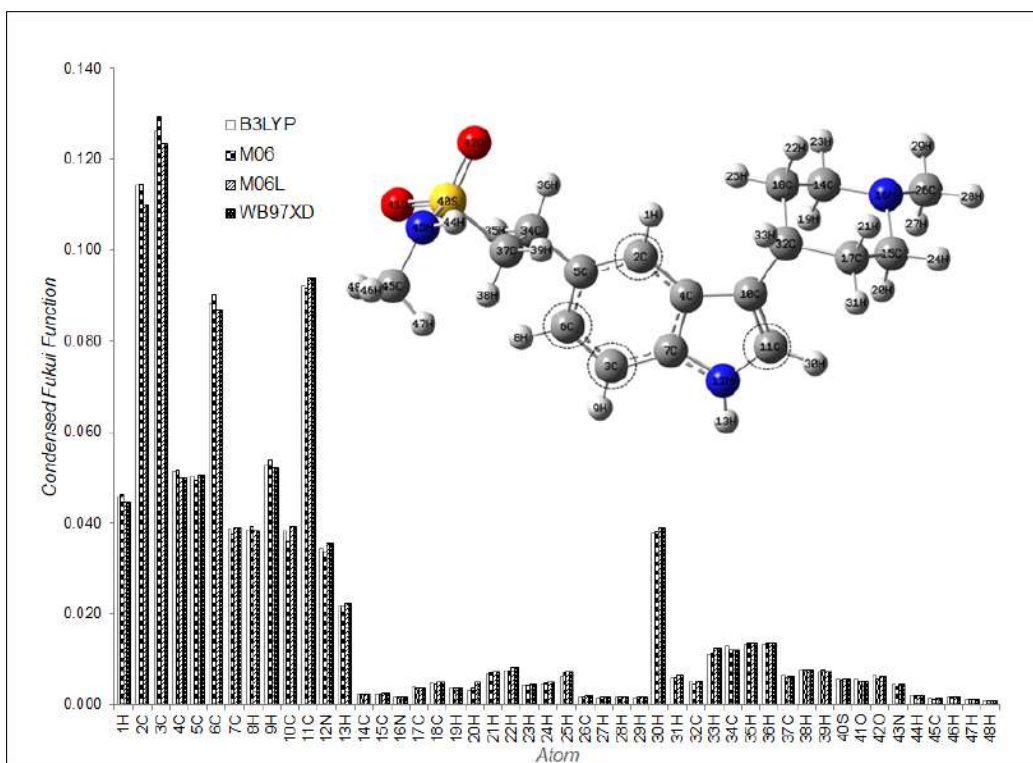


Figura 3.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53-2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

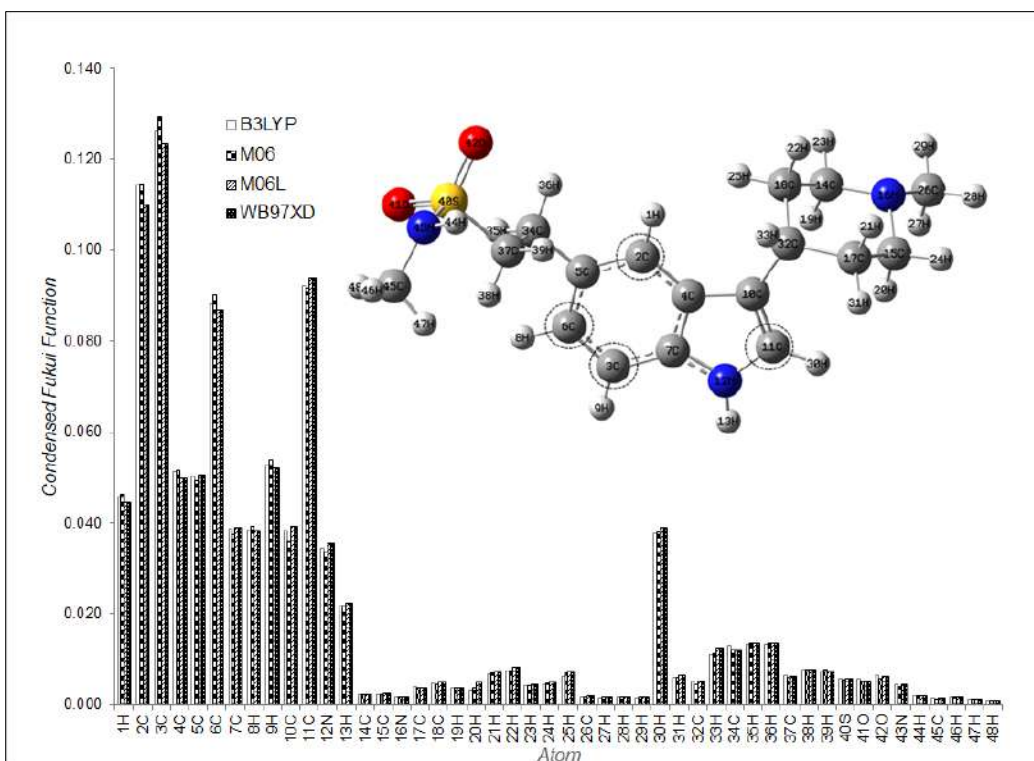
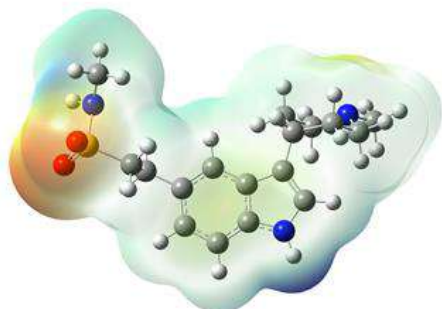


Figura 3.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Nar-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 3.15-3.18, observe que Nar I y Nar-II exhiben los sitios más nucleófilos en 3C, 2C 6C y 11C. En el caso electrofílico, los sitios más reactivos son 1C, 11C y 12N tanto para Nara-I como para Nara-II. Para los ataques de radicales libres, los sitios más reactivos para Nar-I y Nar-II son 2C, 3C y 11C para ambos casos. Estos resultados sugieren que la orientación del grupo no está modificando la reactividad de la sección indolente.

Además de los descriptores de reactividad global y local, es posible analizar la reactividad química a través de mapas del potencial electrostático molecular (MEP) [35]. En la Figura 3.19 se muestran los MEP de los dos confórmeros de naratriptán. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Nara-I y Nara-II los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos, por lo tanto, tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial; por lo tanto son los sitios más electrofílicos activos.

a)



b)

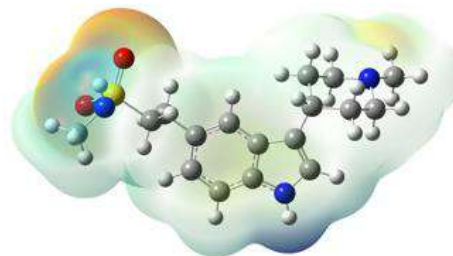
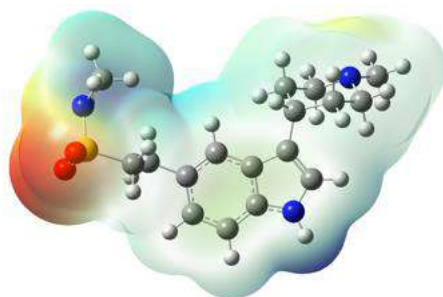


Figura 3.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Nar-I, b) Nar-II.

a)



b)

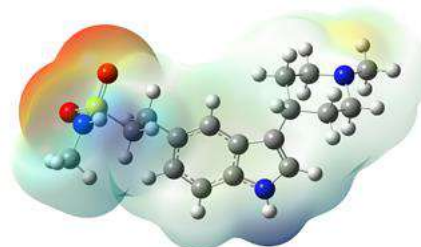


Figura 3.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación *PCM*, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Nar-I, b) Nar-II.

3.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del conformero de naratriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Nar-I y Nar-II

con 5HT_{1B} dado que el receptor 5HT_{1B} ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 3.21 muestra la configuración Nar-I/5HT_{1B}, donde la energía de unión es -9.3 kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el cambio conformacional del naratriptán no está modificando su efecto receptor agonista. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que Nar-I mostró enlaces de hidrógeno con Tyr359 [O-H.....N]; Thr213 [O.....N], Thr209 [O....N] con una distancia de 4,94, 3,97 y 3.70 Å. Por otro lado, Nar II mostró un único enlace de hidrógeno con Tyr359 [O-H.....N]; con una distancia de 4.90 Å. En resumen, es posible notar que Nar-I y Nar-II están interactuando con 5HT_{1B} a través del mismo residuo Tyr359 con nitrógeno pirrol. Sin embargo, hay dos interacciones por puente de hidrógeno que solo ocurren para Nar-I.

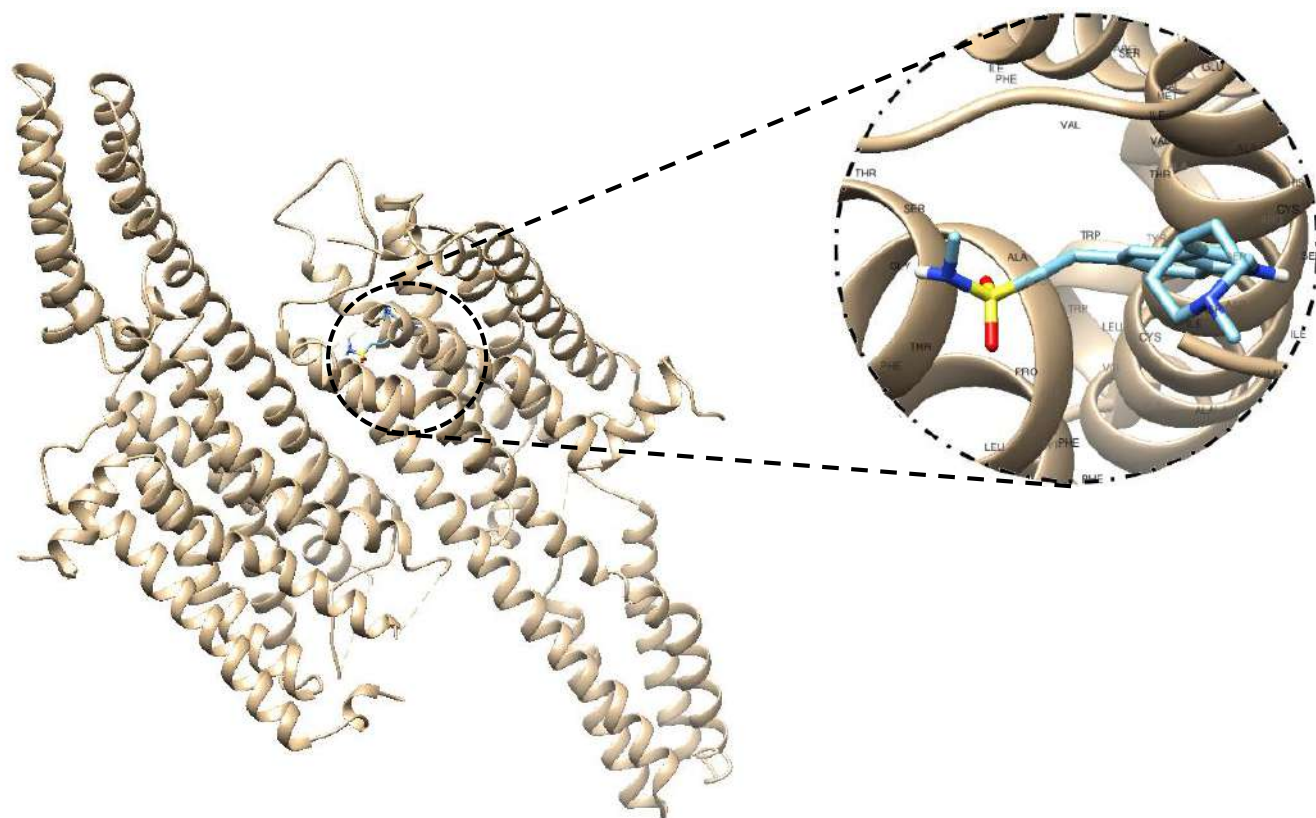


Figura 3.21. Sitio de enlace de Nar-I en el 5HT_{1B}.

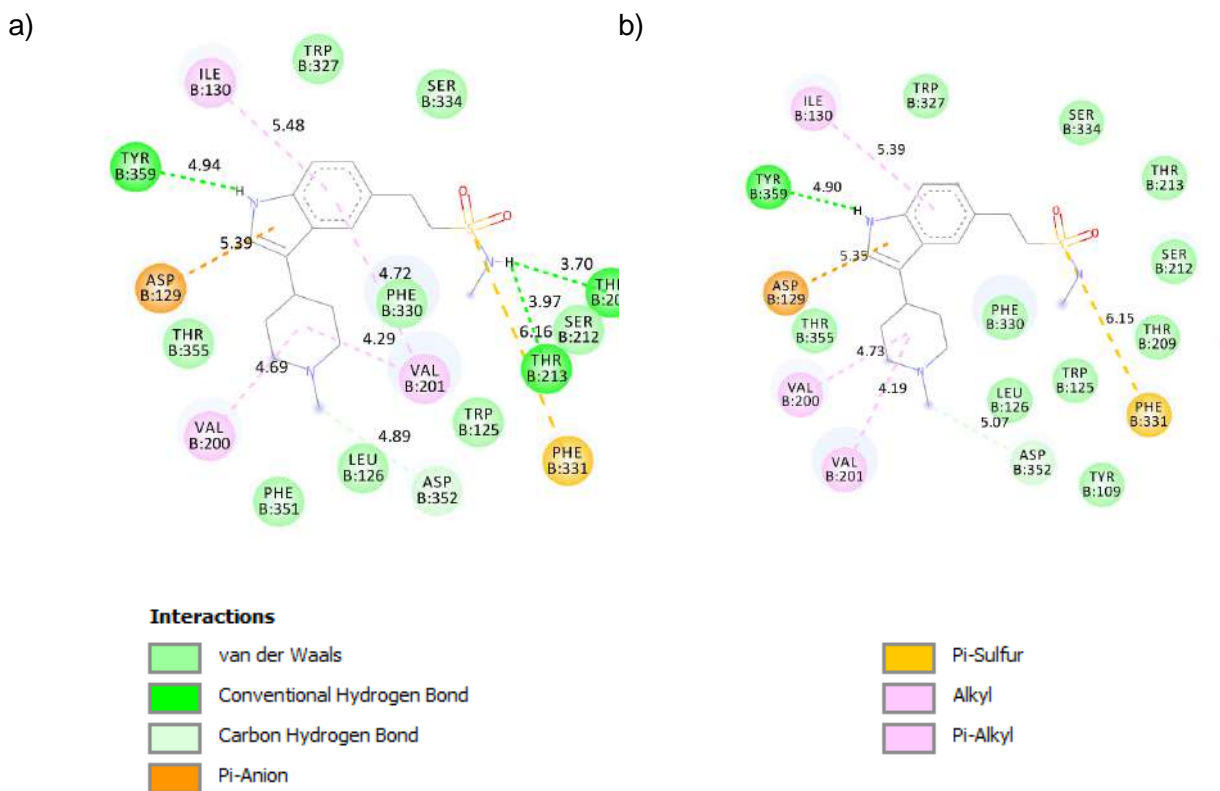


Figura 3.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Nar-I y b) Nar-II.

3.3. Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los conformeros principales para el fármaco naratriptán (Nar-I y Nar-II) empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los conformeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en fase gaseosa y acuosa. La diferencia de energía entre el almotriptán entre ambos conformeros es igual a 0,067 Kcal mol⁻¹ por lo que son equivalentes. Por otro lado, para las dos fases la diferencia de energía es de 13.9 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el naratriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa. Por otro lado, se compararon las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a 630, 1420, 2980 y 3400 cm⁻¹, lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula. Esto permitió analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso de los conformeros Nar-I_A y Nar-I_B, los sitios activos más nucleofílicos son 2C, 3C y 11C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 6C,

7N y 2C, 8N. Finalmente, los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en todos los sitios de reactividad nucleofílica y electrofílica.

3.4. Bibliografía

- [1] G. A. Lambert, «Preclinical neuropharmacology of naratriptan,» *CNS Drug reviews*, vol. 11, nº 3, pp. 289-316, 2005.
- [2] M. M. Johnston y A. M. Rapoport, «Triptans for the Management of Migraine,» *Drugs*, vol. 70, nº 12, pp. 1505-1518, 2010.
- [3] S. Akerman, P. R. Holland y P. J. Goadsby, «Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine,» *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 12, nº 1, pp. 570-584, 2011.
- [4] F. D. Sheftell, A. M. Rapoport, S. J. Tepper y M. E. Bigal, «Naratriptan in the preventive treatment of refractory transformed migraine: A prospective pilot study,» *Headache*, vol. 45, nº 1, pp. 1400-1406, 2005.
- [5] S. D. Silberstein, *Neurology and Clinical Neuroscience*, vol. 1, nº 1, pp. 739-755, 2007.
- [6] V. L. Cunningham, S. P. Binks y M. J. Olson, «Human health assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment,» *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 53, nº 1, pp. 39-45, 2009.
- [7] Y. Zhou, J. Wang, Y. Xiao, T. Wang y X. Huang, «The effects of polymorphism on physicochemical properties and pharmacodynamics of solid drugs,» *Current Pharmaceutical Design*, vol. 24, nº 1, pp. 2375-2382, 2018.
- [8] «National Center for Biotechnology Information. Naratriptan, CID=4440,» *PubChem*, 1 Agosto 2019. [En línea].
- [9] A. Islam, K. Shadev, M. V. Redy, M. M. Layerk y C. Bhar, «WO2006010078A2.pdf,» pp. 1-16, 2006.
- [10] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [11] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [12] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [13] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation with correct asymptotic behaviour,» *Physical Review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [14] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited

states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,» *Theoretical chemistry accounts*, vol. 120, n° 1, pp. 215-241, 2008.

[15] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics.,» *PNAS*, vol. 114, n° 1, pp. 8487-8492, 2017.

[16] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, n° 1, pp. 6615-6620, 2008.

[17] S. Miertuš, E. Scrocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, n° 1, pp. 239-245, 1982.

[18] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, n° 1, pp. 239-245, 1982.

[19] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].

[20] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].

[21] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.

[22] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, n° 1, pp. 174-182, 2011.

[23] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of computational chemistry*, vol. 33, n° 1, pp. 580-592, 2012.

[24] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, n° 1, pp. 234-250, 2015.

[25] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, n° 1, pp. 455-461, 2010.

[26] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.

[27] L. H. Mendoza-Huizar, «Reactividad química de la insulina 2HIU empleando la función Fukui,» *Afinidad LXXV*, vol. 584, n° 1, pp. 296-304, 2018.

[28] J. P. Stewart, «Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO aproximations and re-optimization of parameters,» *Springer*, vol. 19, n° 1, pp. 1-32, 2013.

- [29] A. Shavit y C. Gutfiner, «Thermodynamics, from concepts to applications, second Ed.,» USA, CRC Press Taylor and Francis Group, 2009.
- [30] L. Rajesh-Patro, C. Ramesh, D. Ravi, G. Nithin-Kumar y K. Raghuvaran-Reddy, «Formulation and evaluation fast dissolving tablets of naratriptan using super disintegrants,» World Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences, vol. 5, nº 2, pp. 798-807, 2015.
- [31] E. R. Johnson, «Revealing noncovalent interactions,» Journal of the American Chemical Society, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.
- [32] P. K. Chattaraj, Chemical reactivity theory: a density functional view, Taylor & Francis, 2009.
- [33] J. L. Gázquez y F. Méndez, «The hard and soft acids and bases principle an atoms in molecules viewpoint,» Journal of Physical Chemistry, vol. 98, nº 17, pp. 4591-4593, 1994.
- [34] F. L. Hirshfeld, «Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities,» Theoretical Chemistry Accounts, vol. 44, nº 1, pp. 129-138, 1977.
- [35] L. Senthilkumar, P. Umadevi, K. N. Nithya y P. Kolandaivel, «Density functional theory investigation of cocaine water complexes,» Journal of Molecular Modeling, vol. 19, nº 8, p. 3411, 2013.

Capítulo 4. Estudio teórico de la reactividad química del fármaco para el tratamiento de la migraña almotriptán

El almotriptán N,N-dimethyl-2- [5-(pirrolidin-1-ilsulfonilmetil)- 1H-indol-3-il]-etanamina es un agonista selectivo de los receptores de 5-HT_{1B/1D} de segunda generación que ha presentado un equilibrado perfil de eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de la migraña, de manera similar al mostrado por sumatriptán en términos de farmacodinámia pero ha logrado mejorar sus características farmacocinéticas [1]. Su mecanismo de acción es mediante la vasoconstricción de algunos vasos craneales según estudios realizados con preparaciones de tejidos humanos aislados. En este sentido, es importante mencionar que su efecto vasoconstrictor sobre los vasos coronarios es significativamente menor que en los vasos craneales, lo que está relacionado con el buen perfil de seguridad cardiovascular. También es capaz de inhibir la extravasación de proteínas plasmáticas de los vasos de la duramadre [1]. Almotriptán es rápidamente absorbido por vía oral y es el triptano que presenta una mayor biodisponibilidad oral [1]. En cuanto a su depuración, es esencialmente por la función renal del metabolismo a través de las reacciones catalizadas por el conjunto enzimático monoamina oxidasa (MAO-A), y los citocromos (CYP3A4) y (CYP2D6) como se muestra en el esquema de la Figura 4.1 [2]. Todos los metabolitos encontrados en animales son los mismos que los encontrados en humanos. Los principales compuestos presentes en la orina de ratas fueron el derivado del ácido γ -aminobutírico que representó el 17 % y el almotriptán sin metabolizar en 35-45 % de la dosis administrada [2]. Por este motivo surge el interés de realizar un análisis conformacional y un estudio sobre la reactividad de la molécula, con la intención de analizar la relación entre sus propiedades electrónicas y su actividad biológica.

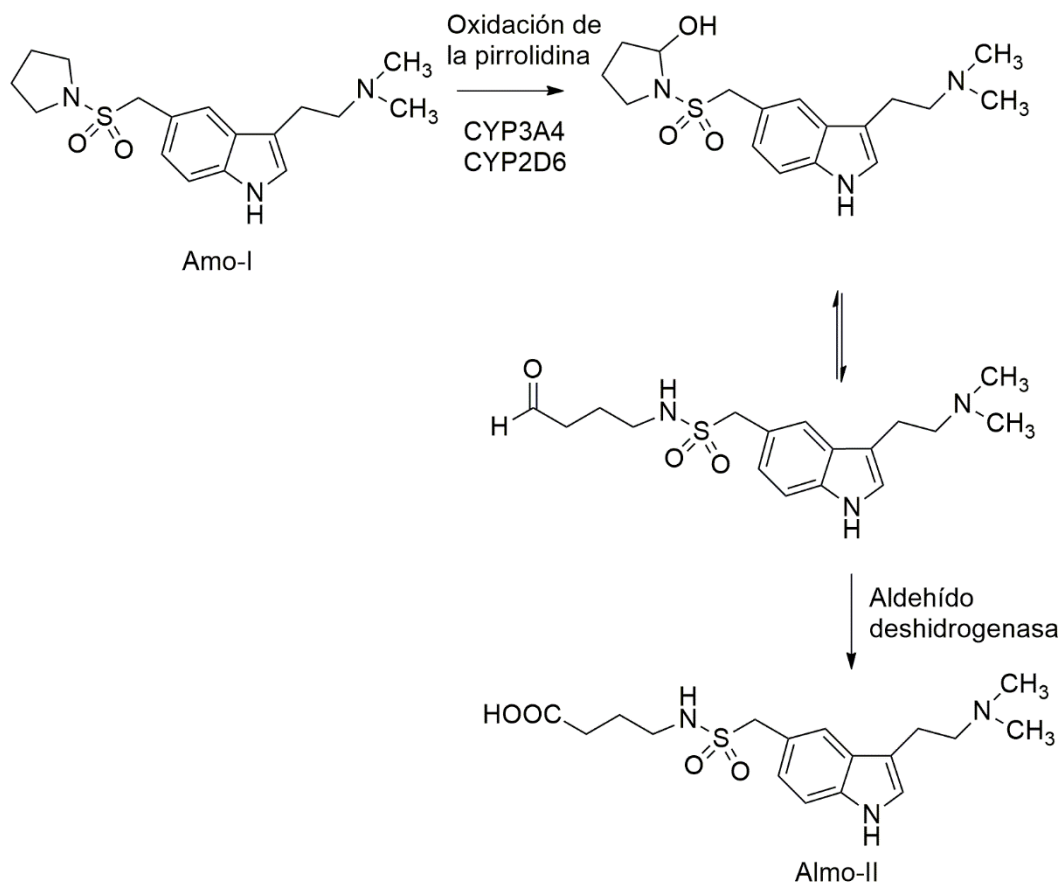


Figura 4.1. Principales vías metabólicas de almotriptán en humanos [2].

4.1 Metodología

El análisis conformacional del almotriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [3]. Posteriormente se obtuvieron los conformeros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de almotriptán fueron sometidas a una optimización de geometría sin restricciones en fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [4] (donde X = B3LYP [5, 6], M06 [7], M06L [8], y ω B97XD [9]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [10, 11]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [12], y visualizados con los paquetes GaussView [13], Arguslab [14], Gabedit [15] y Multwfn [16]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [17], Autodock Vina [18] y Discovery Studio Visualizer 2019 [19].

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

Se realizó la evaluación de la barrera rotacional del conformero almotriptán construyendo los conformeros del almotriptán Almo-I y su metabolito Almo-II en donde se modificaron los ángulos diedros de ambos sustituyentes del indol cada 30 grados. Sin embargo, las estructuras de menor energía se obtuvieron en el análisis para el ángulo θ (CSNC) (Figura 4.2). El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reportan los calores de formación calculados en la fase acuosa se reportan en la Tabla 4.1 en fase gaseosa y en la Tabla 4.2 en fase acuosa.

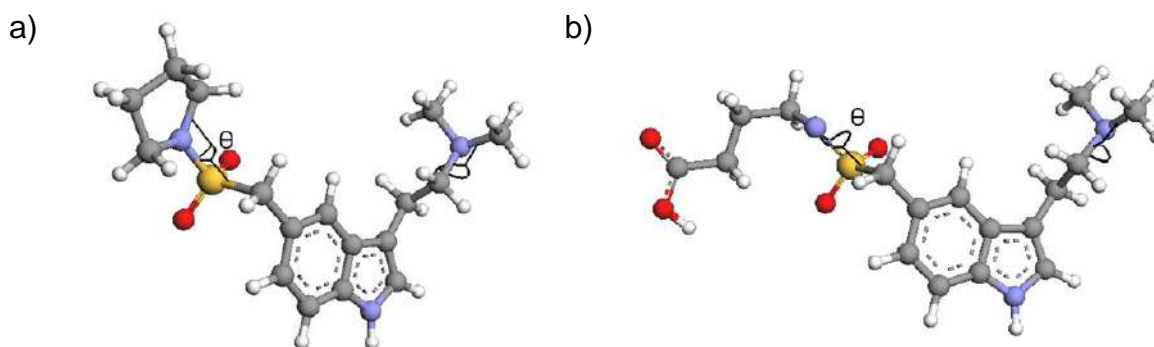


Figura 4.2: Ángulo diedro de las estructuras modificado de a) Almo-I y b) Almo-II.

Tabla 4.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de almotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.

θ	Almo-I		Almo-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-37.60	-34.16	-68.42	-70.01
60	-37.90	-34.41	-70.60	-73.80
90	-37.77	-34.09	-70.75	-74.65
120	-37.85	-34.01	-70.87	-74.97
150	-37.71	-33.96	-68.92	-71.64
180	-37.83	-34.36	-67.24	-69.91
210	-35.74	-32.13	-69.20	-71.89
240	-37.78	-34.08	-70.79	-74.33
270	-37.74	-33.96	-70.68	-74.41
300	-36.76	-32.87	-70.76	-73.91
320	-35.84	-31.90	-69.46	-71.40
360	-34.33	-30.18	-65.97	-67.46

Tabla 4.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de almotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Almo-I		Almo-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-62.14	-59.53	-105.75	-107.90
60	-62.65	-60.00	-108.17	-111.96
90	-62.90	-60.12	-108.55	-113.02
120	-62.88	-59.93	-107.47	-112.09
150	-62.76	-59.90	-105.58	-108.57
180	-62.44	-59.80	-104.22	-107.09
210	-61.74	-59.07	-105.89	-109.00
240	-62.84	-59.98	-108.01	-112.09
270	-63.17	-60.38	-108.99	-113.32
300	-62.28	-59.31	-108.33	-112.09
320	-61.46	-58.49	-106.71	-109.21
360	-60.58	-57.44	-103.90	-105.84

A partir de los datos reportados en la Tabla 4.1, se puede concluir que el conformero más estable para la molécula de Almo-I en fase gaseosa corresponde a la configuración con el ángulo diedro de 60°, mientras que en la fase acuosa corresponde a 320°. Por otro lado, la conformación más estable para la molécula de Almo-II en fase gaseosa corresponde al ángulo diedro de 240° y 270° y en la fase acuosa corresponde al ángulo diedro de 90°, lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7. En las Tablas 4.3 y 4.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.56) para los conformeros de Almo-I y Almo-II obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Notese que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía.

Tabla 4.3. Distribución de los confórmers de Almo-I y Almo-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas

θ	Almo-I		Almo-II	
	% de distribución		% de distribución	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	9.00	12.43	0.31	0.01
60	14.74	18.92	12.41	5.27
90	11.97	11.07	16.01	22.14
120	13.74	9.65	19.75	38.17
150	10.87	8.78	0.73	0.14
180	13.17	17.26	0.04	0.01
210	0.39	0.40	1.17	0.21
240	12.08	10.86	17.29	12.97
270	11.39	8.92	14.17	14.70
300	2.16	1.41	16.30	6.30
320	0.46	0.28	1.81	0.09
360	0.04	0.02	0.01	0.00

Tabla 4.4. Distribución de los confórmeros de Almo-I y Almo-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	Almo-I		Almo-II	
	% de distribución		% de distribución	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	3.80	5.27	0.18	0.01
60	9.04	11.73	10.62	4.88
90	13.86	14.20	20.34	29.11
120	13.37	10.31	3.25	6.00
150	10.97	9.77	0.13	0.02
180	6.31	8.38	0.01	0.00
210	1.95	2.44	0.23	0.03
240	12.50	11.19	8.10	6.07
270	21.83	21.98	42.31	47.84
300	4.88	3.67	13.91	6.00
320	1.22	0.92	0.91	0.05
360	0.28	0.15	0.01	0.00

4.2.2 Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los confórmeros principales de almotriptán con DFT

Realizar el análisis conformacional permitió identificar la conformación de menor energía de Almo-I y Almo-II. Las conformaciones obtenidas se optimizaron sin restricciones al nivel X / DGDZVP [4] (donde X = B3LYP [5, 6], M06 [7], M06L [8], y WB97XD [9]), para Almo-I (Figura 4.3) y Almo-II (Figura 4.4) en ambas fases. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo. Todos los valores de frecuencia calculados al nivel teórico X / DGDZVP [4], en ambas fases fueron positivos. En la Figura 4.5 se muestra un resumen de las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas presentes en el espectro de la Figura 4.6 reportado por Farshid y Lakshmi [20], en frecuencias cercanas a 600, 1100, 1500, 3000 y 3500 cm^{-1} , lo que indica que el método está describiendo adecuadamente el comportamiento de la molécula.

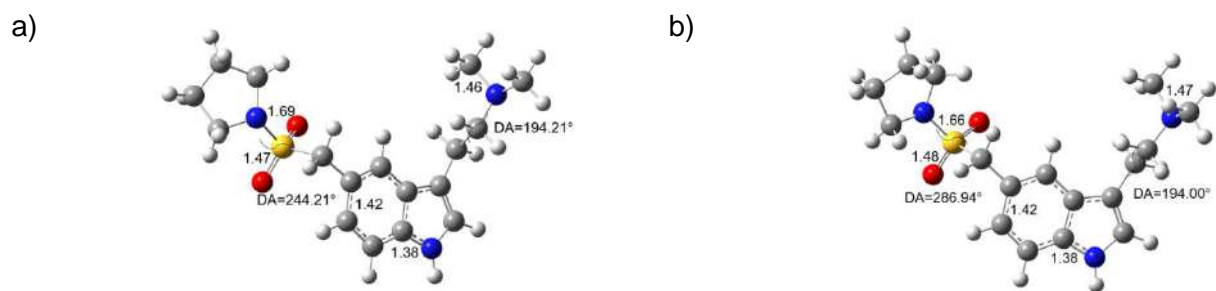


Figura 4.3. Estructura de Almo-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

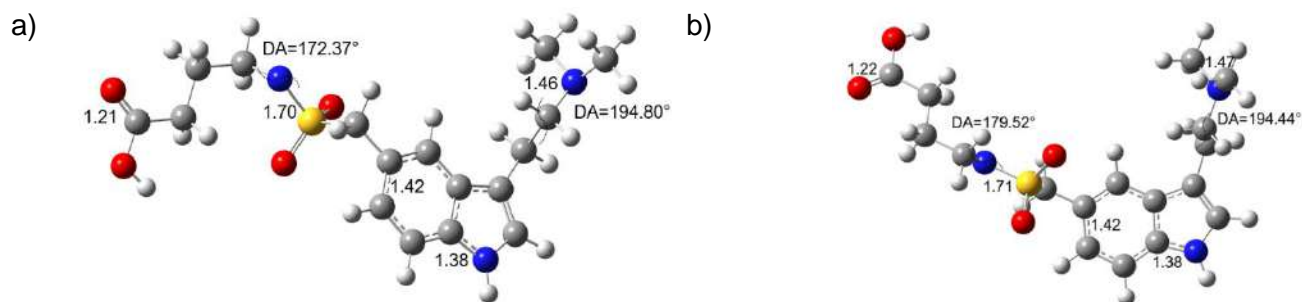


Figura 4.4. Estructura de Almo-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

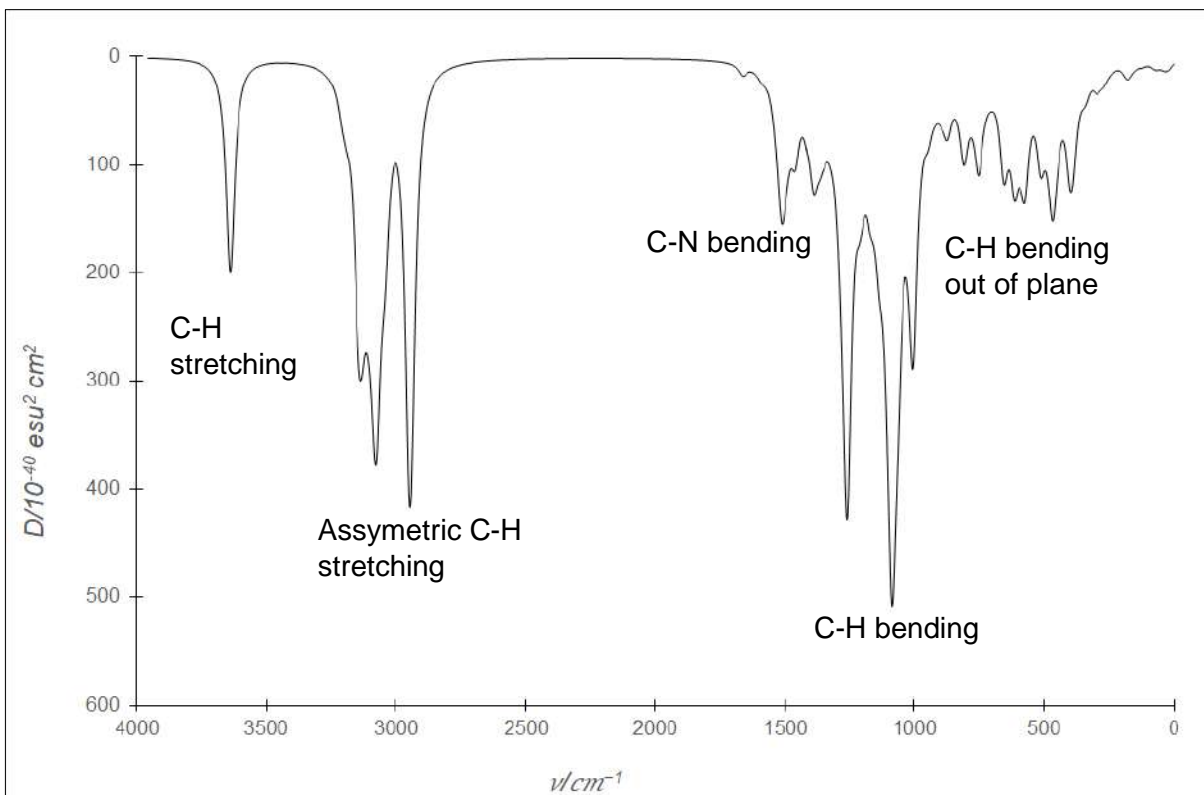


Figura 4.5. Espectro IR teórico de Almo-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

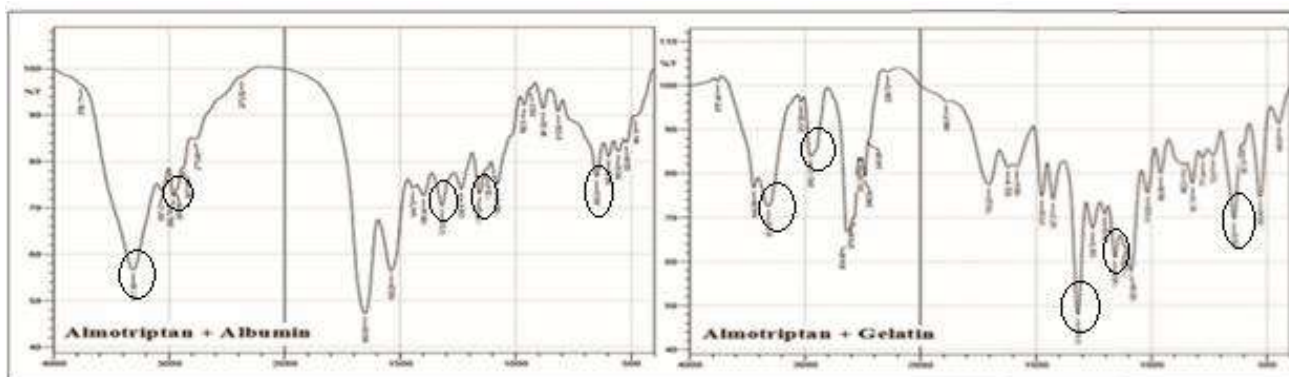


Figura 4.6. Espectro IR experimental de almotriptán [20].

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase gaseosa, para el conformero I (Almo-I) es de -1375.7618656100 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4.98 eV. En fase acuosa, la energía de Almo-I es -1375.7855312100 hartrees. Nótese que la diferencia de energía entre el almotriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de

14.85 Kcal mol⁻¹ (1Hartree=2625.5 kJ/mol), lo que sugiere que el almotriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

En Figura 4.3, es posible observar una orientación del grupo de las sulfonamidas en Almo-I, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. La Figura 4.7 muestra la NCI gráfica para Almo-I, note que, en la región de bajo gradiente reducido. Este resultado se puede verificar a través de la isosuperficie $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Almo-I que se muestra en la Figura 4.8.

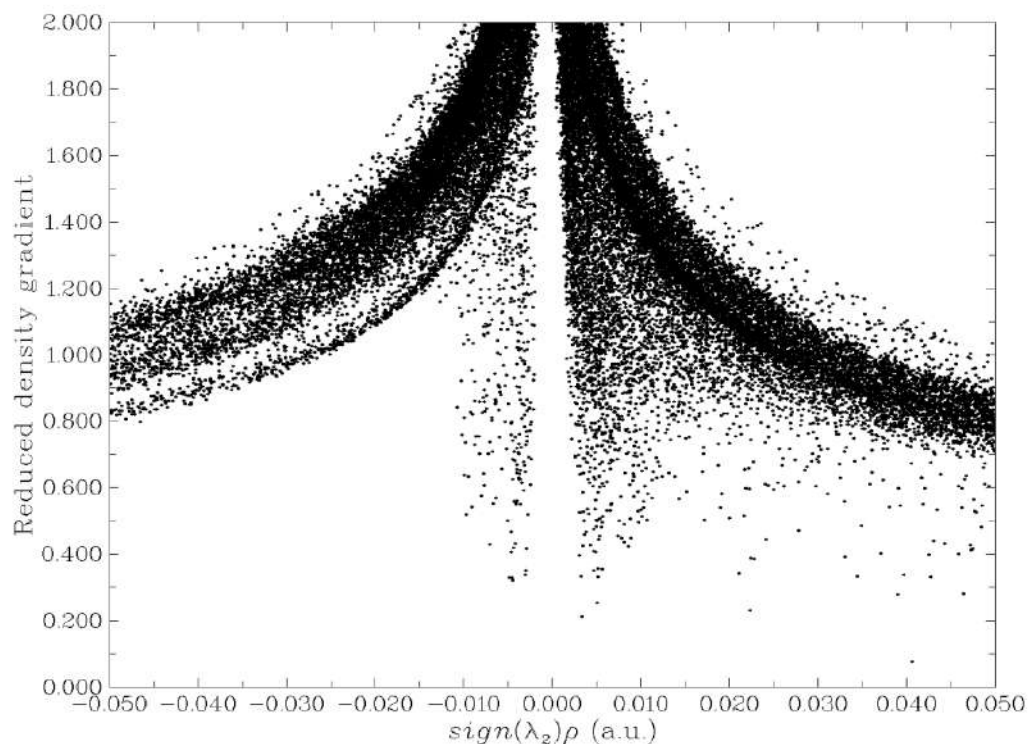


Figura 4.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $sign(\lambda_2)\rho$ para Almo-I.

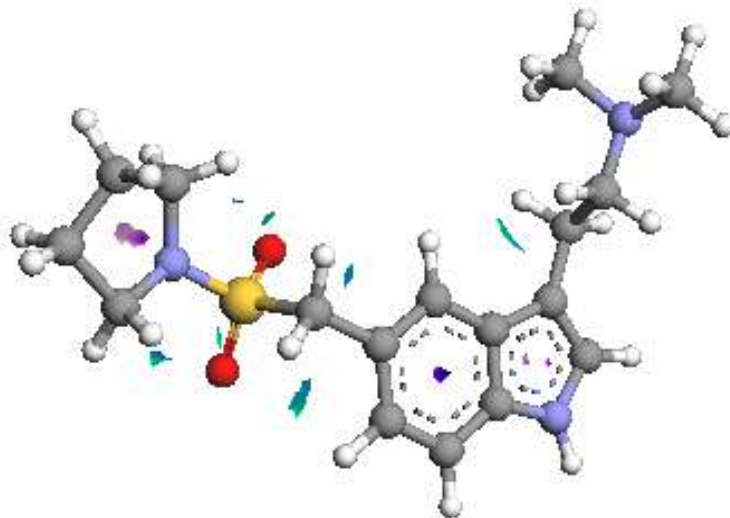


Figura 4.8. Isosuperficie del NCI=0.2 para Almo-I en fase acuosa.

4.2.3 Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Almo-I y Almo-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en la Tabla 4.5 y 4.6. Notese que los valores de la tendencia de escape electrónica como la dureza son mayores en Almo-I en comparación con Almo-II para ambas fases, por lo que Almo-I tiene una mayor facilidad para ceder electrones y es más estable. Por otro lado, es interesante mencionar que los valores de ω^+ incrementan para el metabolito Almo-II en ambas fases, lo que sugiere que el fármaco se metaboliza a una especie de menor toxicidad.

Tabla 4.5. Parámetros de reactividad global, Almo-I y Almo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Almo-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV
B3LYP	5.66	1.00	-3.33	4.67	3.33	1.19	0.50	2.17
	(5.77)	(0.85)	(-3.31)	(4.92)	(3.31)	(1.11)	(0.44)	(2.09)
M06	5.76	1.03	-3.40	4.73	3.40	1.22	0.52	2.22
	(6.07)	(0.67)	(-3.37)	(5.40)	(3.37)	(1.05)	(0.38)	(2.06)
M06L	5.46	0.94	-3.20	4.53	3.20	1.13	0.47	2.07
	(5.11)	(1.27)	(-3.19)	(3.84)	(3.19)	(1.33)	(0.65)	(2.24)
WB97XD	5.87	0.91	-3.39	4.96	3.39	1.16	0.47	2.16
	(7.71)	(-0.99)	(-3.36)	(8.70)	(3.36)	(0.65)	(0.08)	(1.76)
Almo-II								
B3LYP	5.70	4.28	-4.99	1.42	4.99	8.79	7.59	10.09
	(5.81)	(0.92)	(-3.36)	(4.89)	(3.36)	(1.16)	(0.47)	(2.15)
M06	5.81	4.46	-5.14	1.35	5.14	9.77	8.53	11.09
	(6.12)	(0.74)	(-3.43)	(5.38)	(3.43)	(1.09)	(0.40)	(2.12)
M06L	5.51	4.27	-4.89	1.24	4.89	9.67	8.48	10.93
	(5.16)	(1.35)	(-3.25)	(3.82)	(3.25)	(1.39)	(0.69)	(2.32)
WB97XD	5.91	4.41	-5.16	1.50	5.16	8.90	7.65	10.24
	(7.76)	(-0.92)	(-3.42)	(8.68)	(3.42)	(0.67)	(0.09)	(1.80)

Tabla 4.6. Parámetros de reactividad global, para Almo-I y Almo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Almo-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV
B3LYP	5.66	1.00	-3.33	4.67	3.33	1.19	0.50	2.17
	(5.77)	(0.85)	(-3.31)	(4.92)	(3.31)	(1.11)	(0.44)	(2.09)
M06	5.76	1.03	-3.40	4.73	3.40	1.22	0.52	2.22
	(6.07)	(0.67)	(-3.37)	(5.40)	(3.37)	(1.05)	(0.38)	(2.06)
M06L	5.46	0.94	-3.20	4.53	3.20	1.13	0.47	2.07
	(5.11)	(1.27)	(-3.19)	(3.84)	(3.19)	(1.33)	(0.65)	(2.24)
WB97XD	5.87	0.91	-3.39	4.96	3.39	1.16	0.47	2.16
	(7.71)	(-0.99)	(-3.36)	(8.70)	(3.36)	(0.65)	(0.08)	(1.76)
Almo-II								
B3LYP	5.71	4.36	-5.04	1.35	5.04	9.43	8.21	10.73
	(5.82)	(0.93)	(-3.37)	(4.88)	(3.37)	(1.16)	(0.47)	(2.16)
M06	5.81	4.50	-5.15	1.31	5.15	10.17	8.92	11.50
	(6.11)	(0.74)	(-3.42)	(5.38)	(3.42)	(1.09)	(0.40)	(2.12)
M06L	5.52	4.29	-4.90	1.23	4.90	9.75	8.57	11.02
	(5.18)	(1.37)	(-3.28)	(3.81)	(3.28)	(1.41)	(0.71)	(2.35)
WB97XD	5.91	4.44	-5.18	1.46	5.18	9.16	7.92	10.50
	(7.75)	(-0.93)	(-3.41)	(8.68)	(3.41)	(0.67)	(0.09)	(1.79)

3.2.4 Parámetros de reactividad local

La Figuras 4.9 y 4.10 muestran las distribuciones de los sitios electrofílicos en Almo-I y Almo-II, empleando la aproximación de FC. Notese que para ambos confórmeros la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol y el sustituyente de la amina terciaria, mientras que la distribución de LUMO está localizada sobre el grupo sulfonilo además de en el indol.

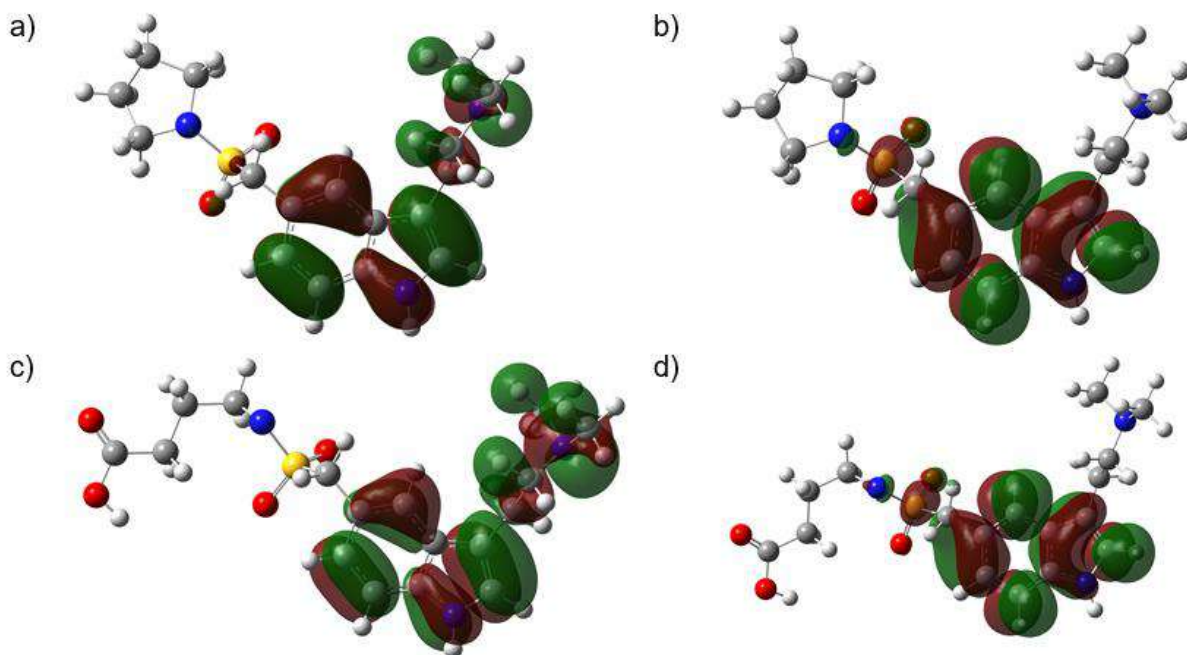


Figura 4.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Almo-I y Almo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

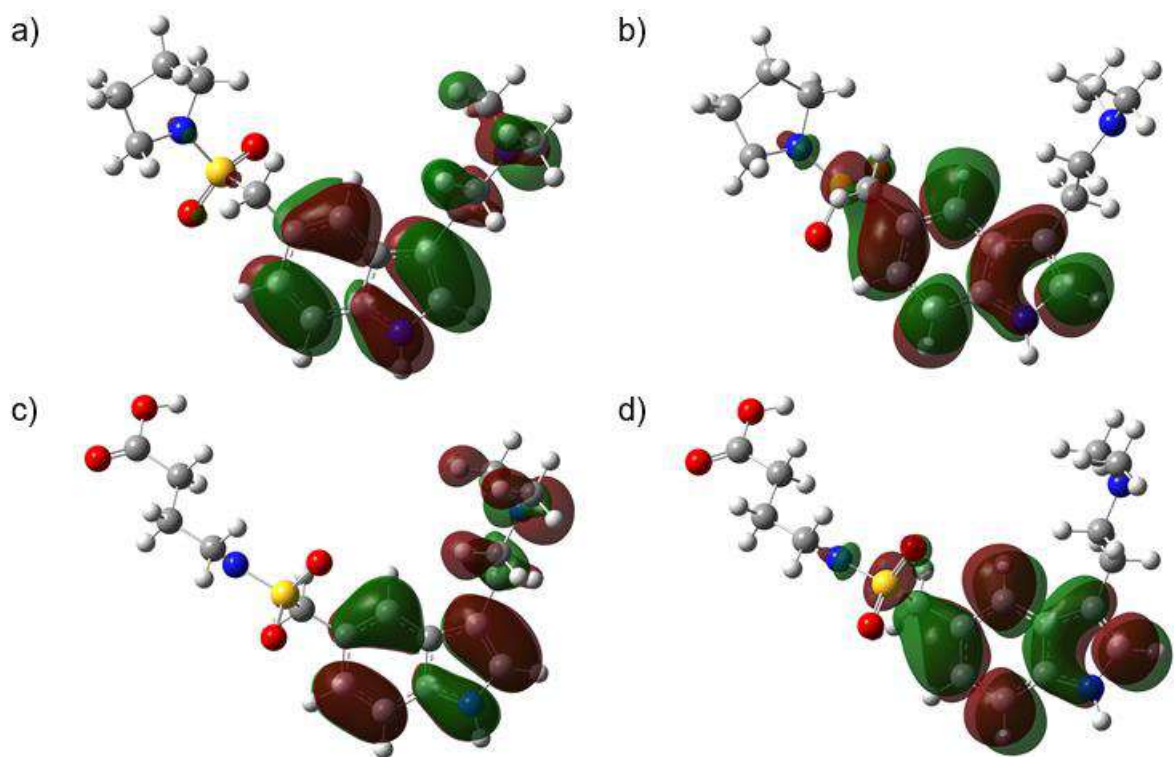


Figura 4.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Almo-I y Almo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

En las Figuras 4.11-4.14 se presenta la evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) para Almo-I y Almo-II respectivamente. Para el caso del Almo-I, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, (Figura 4.11) localizada en la sección del indol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 6C, 7C y 2N, ver Figura 4.11b. Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 13C, 14C y 12C, (Figura 4.11c). Para el caso de Almo-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en el sustituyente sulfonilo 17O, 18O, 16S y 19N (Figura 4.13a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 6C, 7N y 2, 8N (Figura 4.13b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son todos los sitios de reactividad nucleofílica y electrofílica (Figura 4.13c). De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones para ambas fases, lo que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

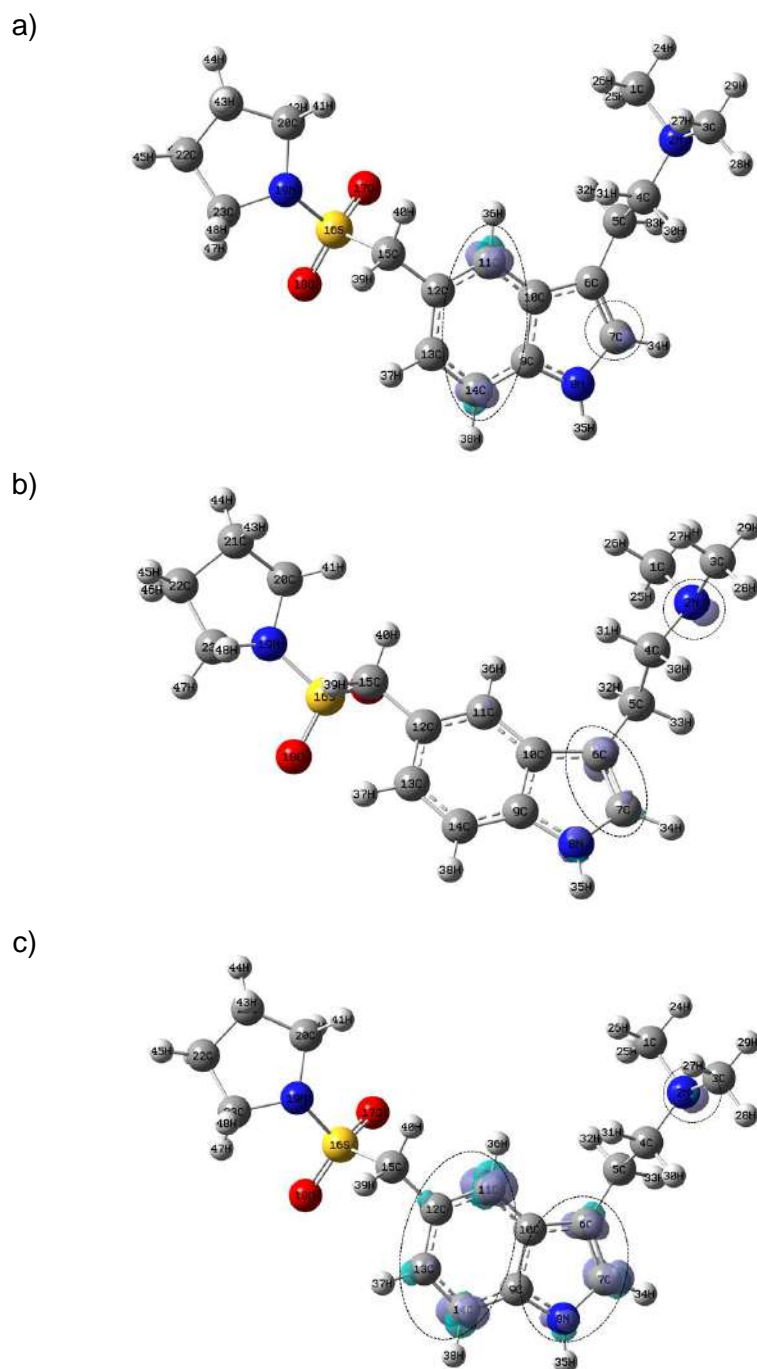
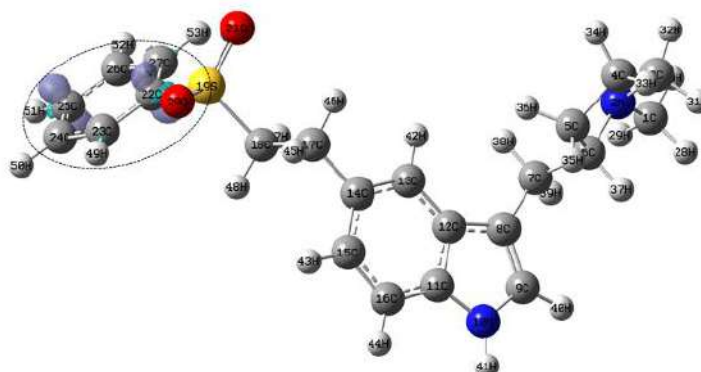
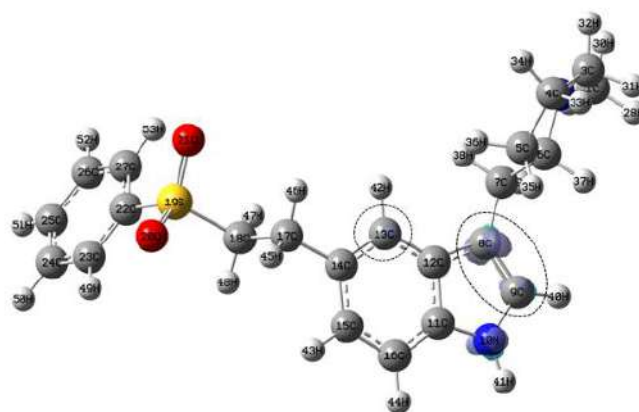


Figura 4.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

a)



b)



c)

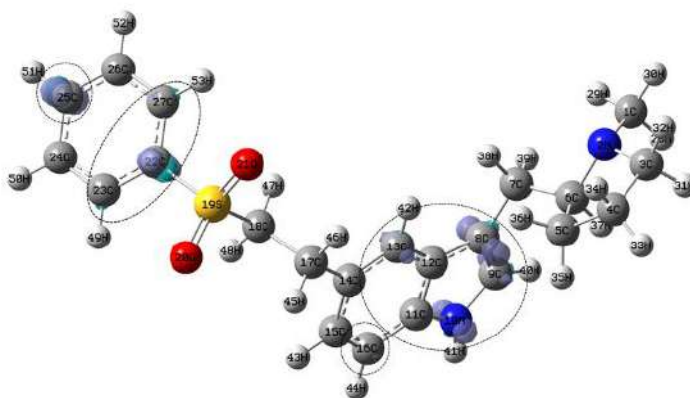


Figura 4.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

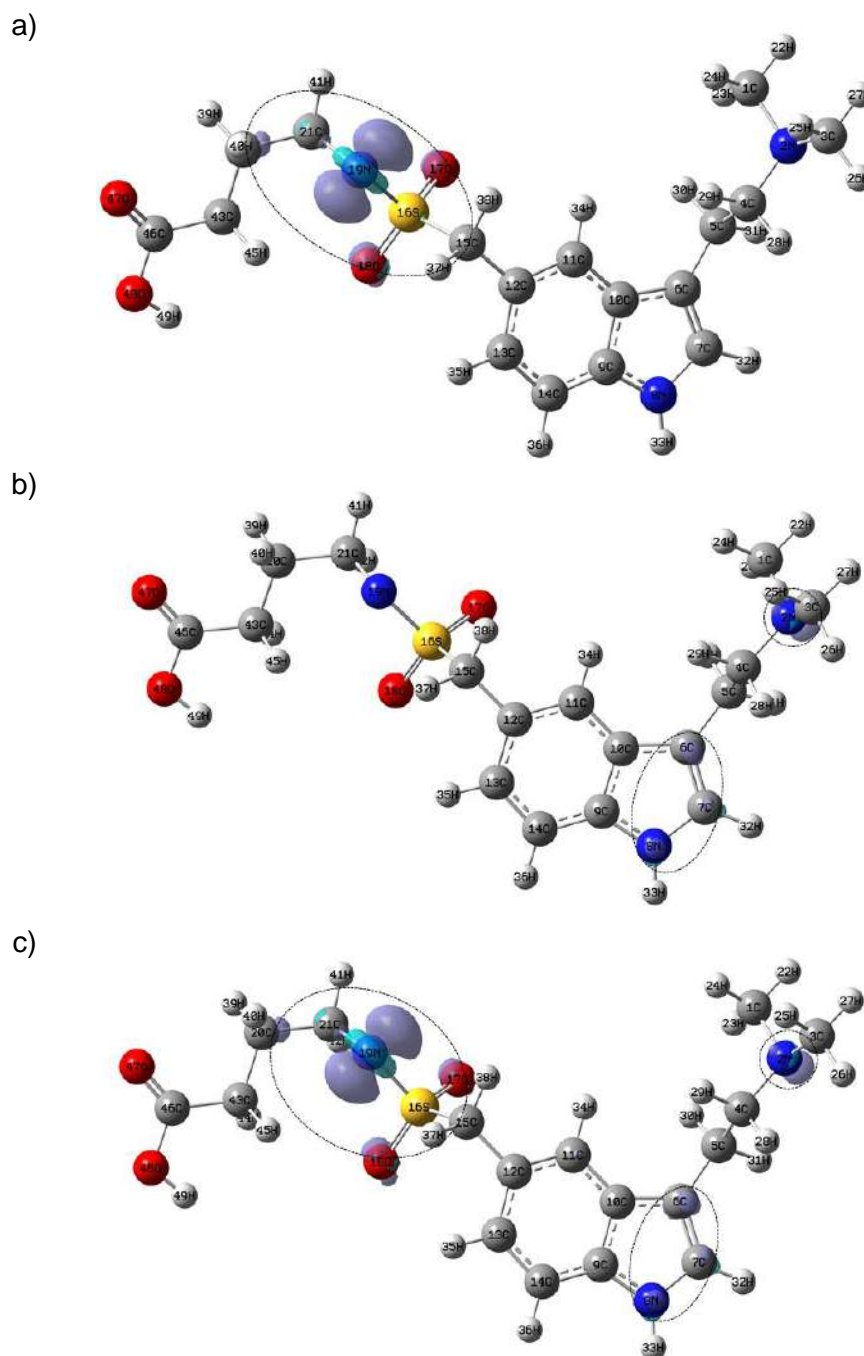


Figura 4.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

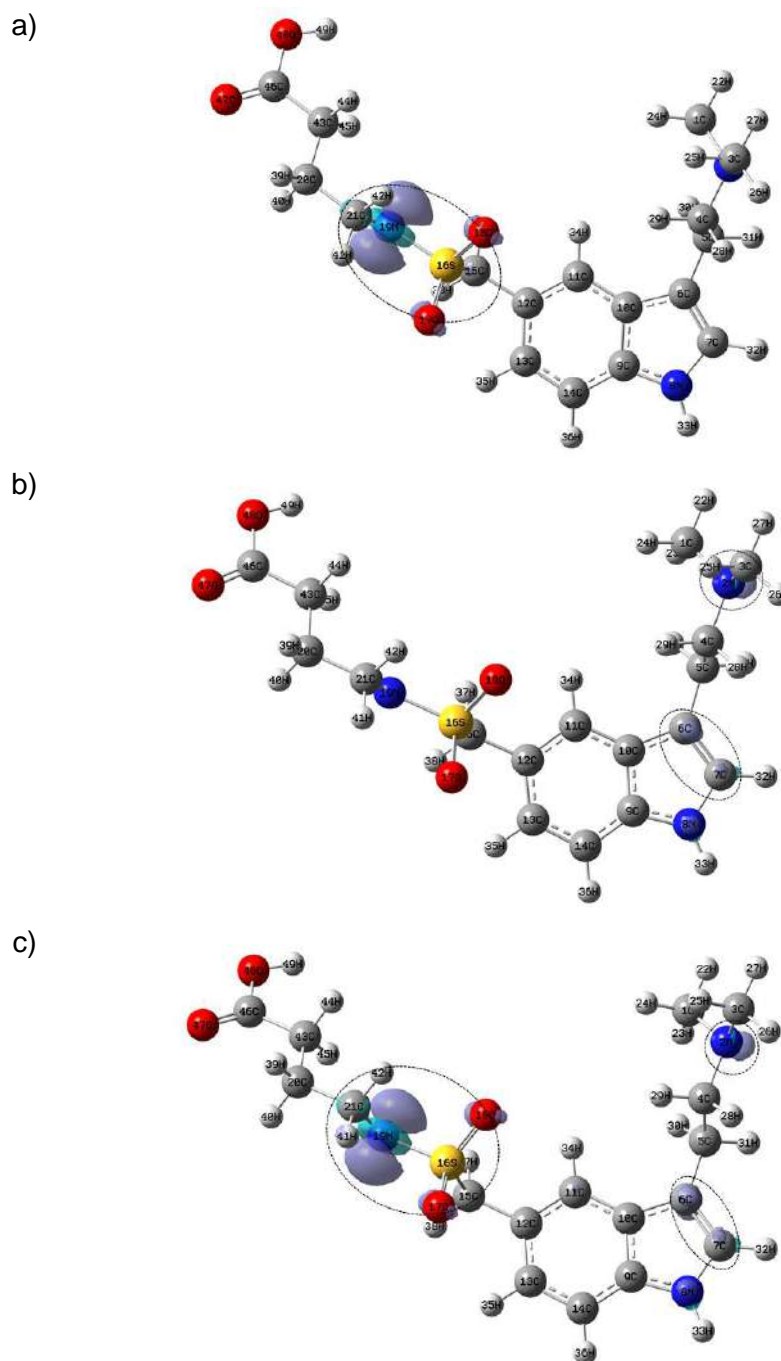


Figura 4.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Almo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

Por otro lado, es posible conocer la reactividad local de las moléculas mediante la función Fukui condensada a través de las ecuaciones (2.53)-(2.55) para identificar la distribución puntual de los sitios activos. En las Figuras 4.15-4.18 se reportan los

valores de la CFF para los ataques nucleofílicos en los diferentes niveles de la teoría, para Almo-I y Almo-II.

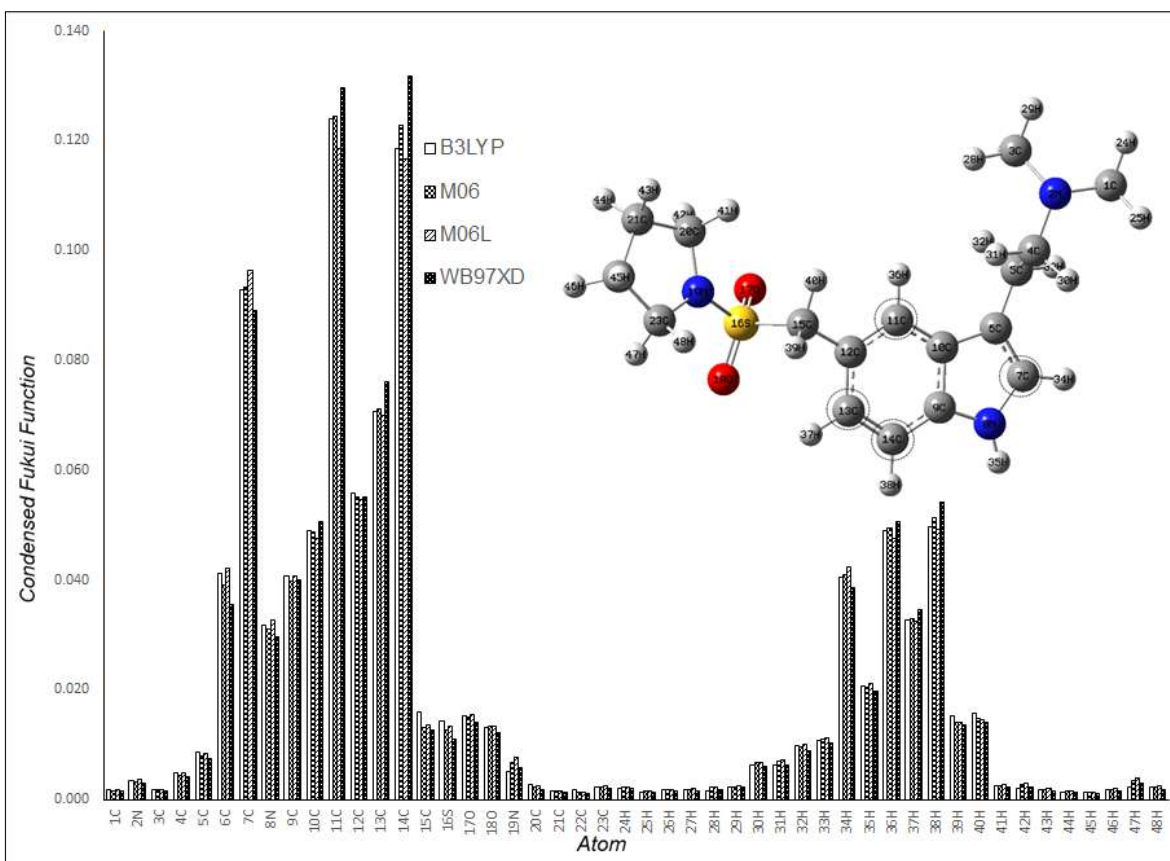


Figura 4.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-I al nivel de teoría $X/DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

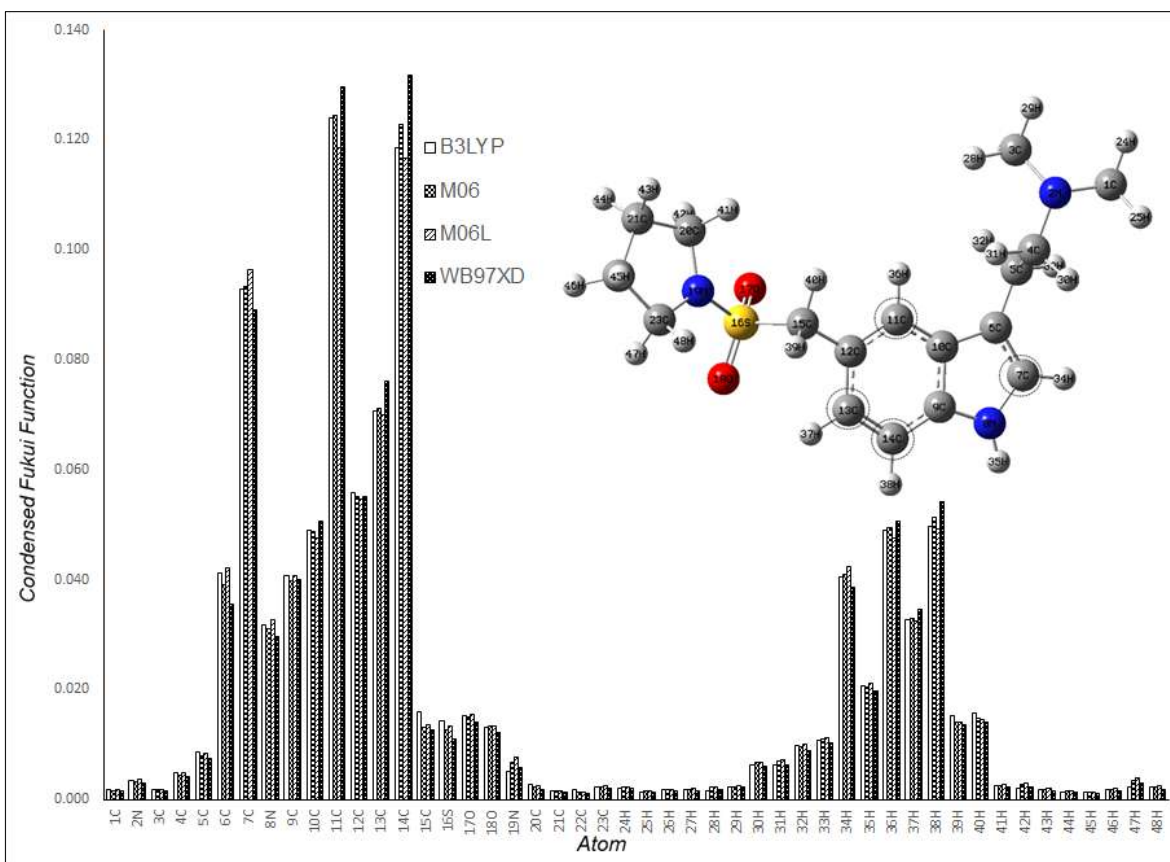


Figura 4.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almol al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

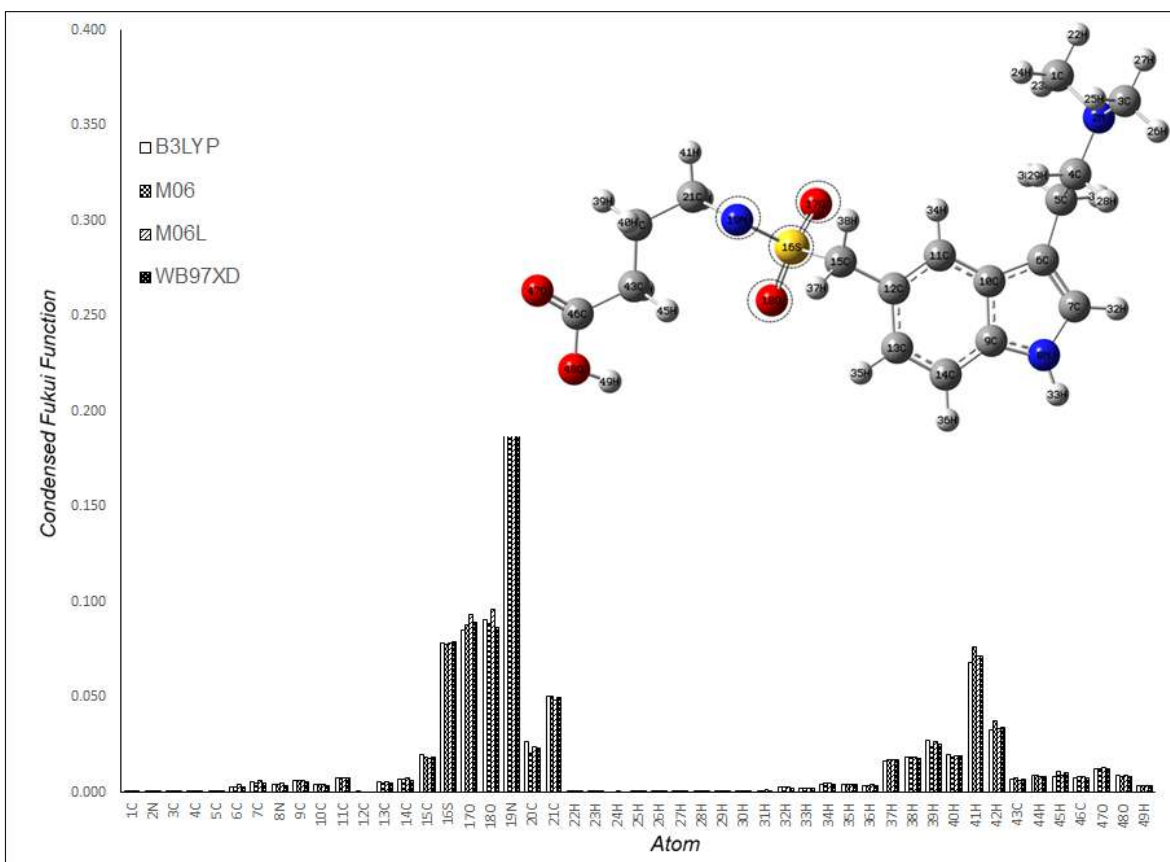


Figura 4.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

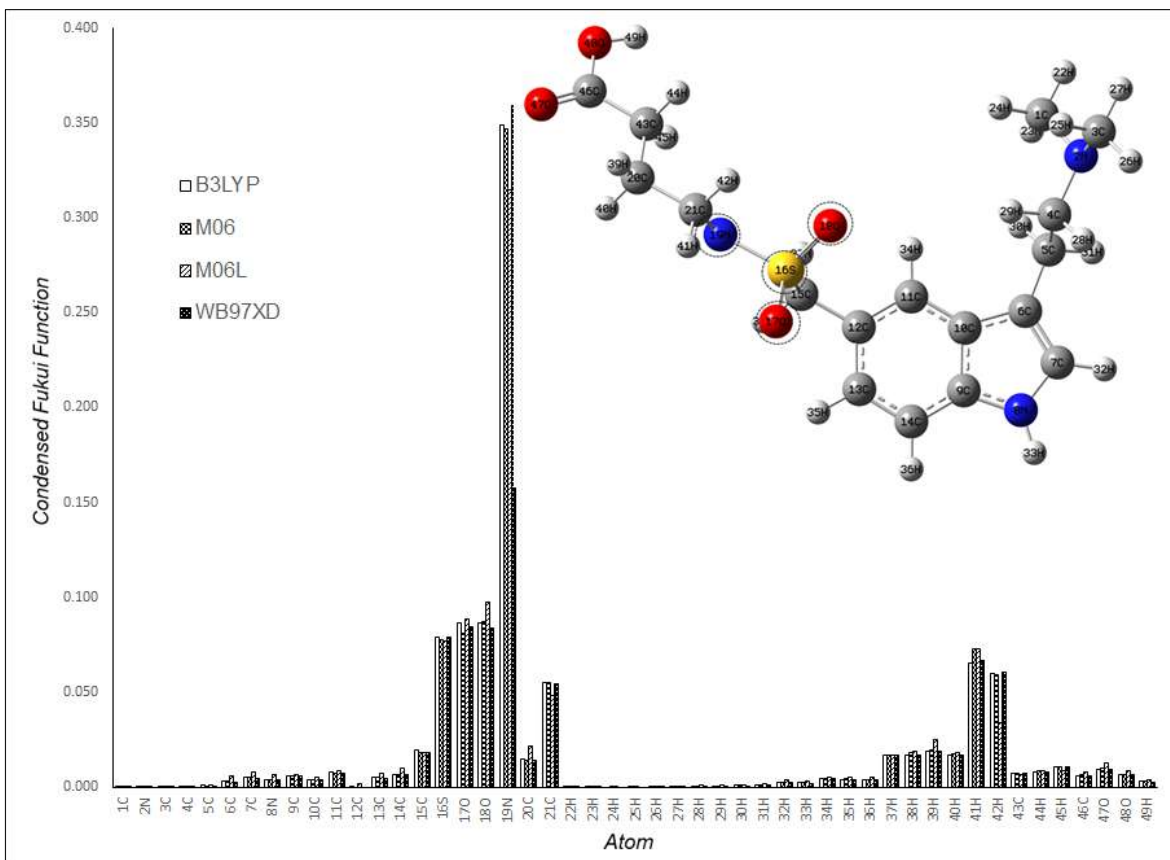


Figura 4.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Almo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 4.15-4.18, se observa que Almo I exhibe los sitios más nucleofílicos en 7C, 8N, 11C 12C y 13C, mientras que Almo-II en 16S, 17 y 18O y 19N.

En la Figura 4.19 se muestran los MEP de las estructuras de almotriptán y su metabolito. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Almo-I los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos, por lo tanto, tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial siendo los sitios activos más electrofílicos.

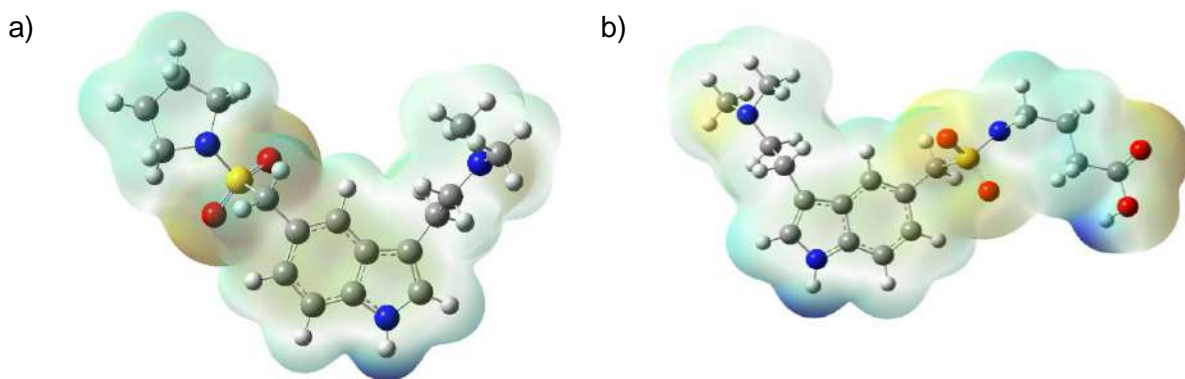


Figura 4.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) Almo-I, b) Almo-II.

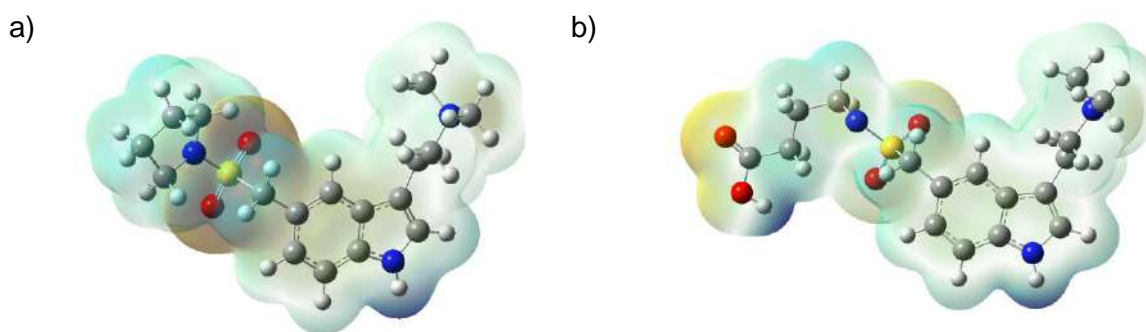


Figura 4.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) Almo-I, b) Almo-II.

4.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del confómero de almotriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Almo-I con $5HT_{1B}$, dado que el receptor $5HT_{1B}$ ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 4.21 muestra la configuración Almo-I/ $5HT_{1B}$, donde la energía de unión es $-6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que Almo-I mostró enlaces carbono-hidrógeno con Leu207 [O-H.....C] con una distancia de 4.08 Å. Por otro lado, Almo -I mostró

un enlace π -alquil con Phe219; con una distancia de 4.09 Å. También existe una interacción π - π con Phe219, con una distancia de 4.8 Å.

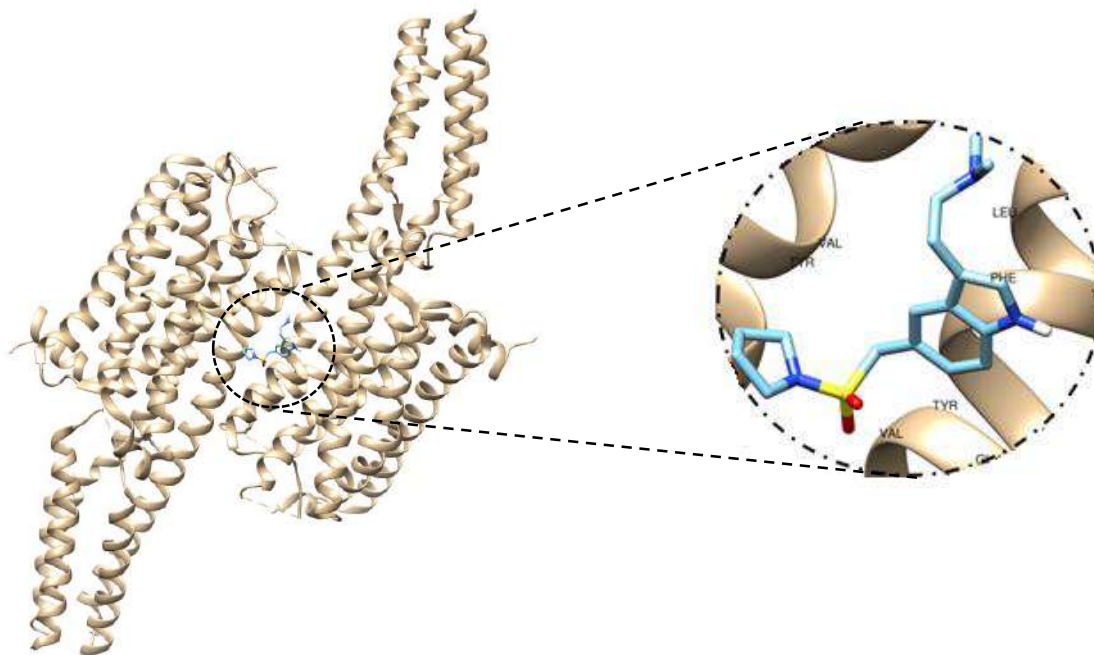


Figura 4.21. Sitio de enlace de Almo-1 en el 5HT_{1B}.

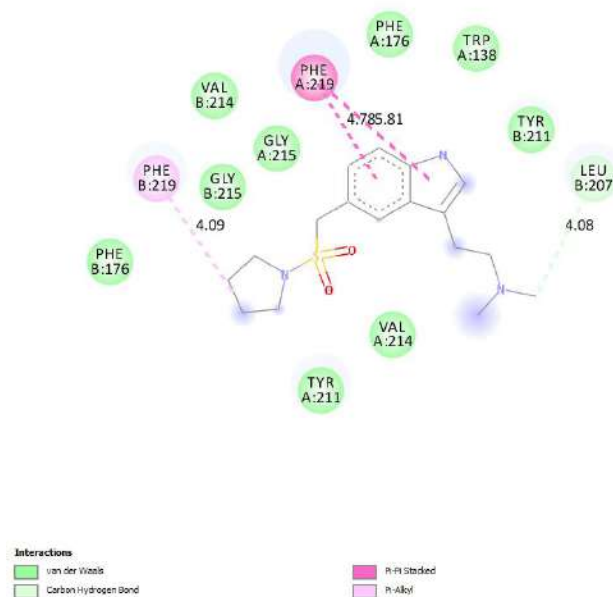


Figura 4.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Almo-I.

4.3. Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los conformeros principales para el fármaco almotriptán (Almo-I) y su metabolito Almo-II empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los conformeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en fase gaseosa y acuosa. La diferencia de energía del almotriptán entre ambas fases es de 14.85 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que la molécula es más estable en la fase acuosa que en la fase gaseosa. Por otro lado, se compararon las bandas principales del espectro IR teórico para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a 600, 1100, 1500, 2929 y 3400 cm⁻¹, lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula. Esto permitió analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Almo-I, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 6C, 7C y 2N. Finalmente, los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 13C, 14C y 12C. Para el caso de Almo-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 18O, 16S y 19N, para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 6C, 7N y 2, 8N, mientras que

para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son todos los sitios de reactividad nucleofílica y electrofílica. También se calculó la energía de unión para la configuración Almo-I/5HT_{1B} resultando $-6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, donde Almo-I mostró enlaces carbón-hidrógeno con Leu207 [O-H.....C] con una distancia de 4,08 Å, un enlace π -alquil con Phe219; con una distancia de 4.09 Å y una interacción π - π con Phe219, con una distancia de 4.8 Å.

4.4. Bibliografía

- [1] J. Pascual, J. M. Láinez, L. R. F. Titus, V. Mateos y J. Galván, «Almotriptán en el tratamiento de los ataques de migraña en la práctica clínica: resultados del estudio observacional TEA,» *Neurología*, vol. 18, nº 1, pp. 7-17, 2003.
- [2] J. Gras, J. Llenas, J. M. Jansat, J. Jáuregui, X. Cabarrocas y J. M. Palacios, «Almotriptán. A new anti-migraine agent: a review,» *Neuroscience & Therapeutics Deur Reviews*, vol. 8, nº 3, pp. 217-234, 2002.
- [3] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [4] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian journal of chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [5] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact 112áter112re,» *Journal of chemical physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [6] A. D. Becke, «Density-functional 112áter112re approximation whit correct asymptotic behaviour,» *Physical review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [7] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,» *Theoretical chemistry accounts*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [8] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics.,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.
- [9] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom 112áter112re112112 corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.
- [10] S. Miertuš, E. Scroocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuui. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the 112áter112re112 of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [11] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [12] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].

- [13] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].
- [14] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [15] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry 113áter113re,» Journal of Computational Chemistry, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [16] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» Journal of computational chemistry, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [17] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [18] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» Journal of Computational Chemistry, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [19] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [20] A. Farshid y C. Lakshmi, «Formulation of nanoparticles of anti-migraine drugs triptans by coacervation method,» Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, vol. 10, nº 11, pp. 122-128, 2017.
- [21] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, Journal of the American Chemical Society, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.

Capítulo 5. Estudio teórico de la reactividad química del fármaco anti-migraña eletriptán

El eletriptán (R)-3-(1-metil-2-pirrolidinilmetil)-5-[2(fenilsulfonil)etil]-1H-indol es un agonista selectivo de los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina) subtipo 1B/1D para el tratamiento oral de la migraña [1]. Se ha reportado que este fármaco mejora la biodisponibilidad sobre sumatriptán debido a su rápida absorción [2]. Es bien tolerado ya que, a cambios relativamente grandes en su concentración plasmática resulta en un mínimo cambio en su tolerabilidad [3]. Por otro lado, se han realizado estudios para conocer sus vías metabólicas, donde el patron de excreción fue similar entre ratas, perros y humanos, también se observó que su absorción es esencialmente completa [1]. En la Figura 5.1. se muestra el mecanismo mediante el cual se transforma el compuesto a través de la subunidad de enzimas de los citocromos CYP3A4 y CYP450. El metabolito activo circulatorio formado por esta vía es el que corresponde a desmetilación de la pirrolidina [4]. Debido a la relevancia farmacológica del eletriptán es importante realizar un estudio computacional, iniciando por un análisis conformacional y un estudio sobre la reactividad de la molécula, con la finalidad de analizar la relación entre sus propiedades electrónicas y su actividad biológica y poder proponer las modificaciones necesarias para mejorar su actividad biológica y reducir su toxicidad mutagénica.

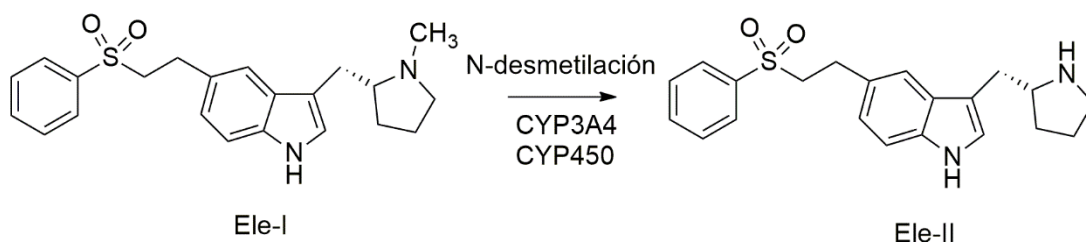


Figura 5.1. Principales vías metabólicas de eletriptán [4].

5.1 Metodología

El análisis conformacional del eletriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [5]. Posteriormente se obtuvieron los conformeros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de eletriptán fueron sometidas a una optimización de geometría sin restricciones en la fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [6] (donde X = B3LYP [7, 8], M06 [9], M06L [10], y ω B97XD [11]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [12, 13]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurar que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial.

Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [14], y visualizados con los paquetes GaussView [15], Arguslab [16], Gabedit [17] y Multwfn [18]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [19], Autodock Vina [20] y Discovery Studio Visualizer 2019 [21].

5.2. Resultados

5.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

Se realizó la evaluación de la barrera rotacional del conformero eletriptán construyendo los conformeros del eletriptán (Ele-I) y su metabolito (Ele-II) en donde el ángulo diedro θ (CCSN), ver Figura 5.2, se modificó cada 30 grados. El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reportan los calores de formación calculados en la fase acuosa se reportan en la Tabla 5.1 en fase gaseosa y en la Tabla 5.2 en fase acuosa.

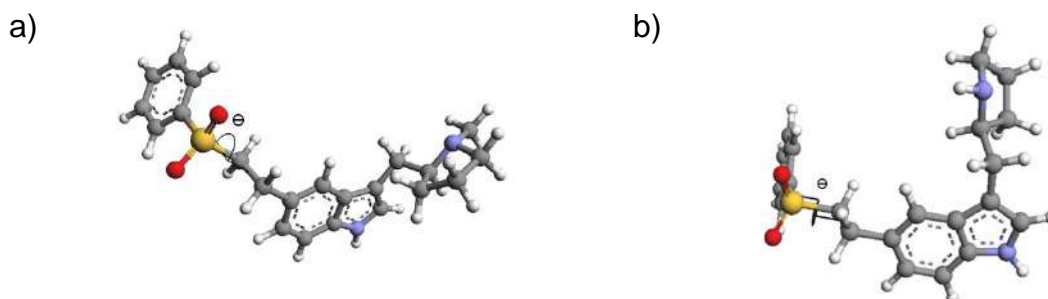


Figura 5.2. Ángulos diedros de a) Ele-I y b) Ele-II.

Tabla 5.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de eletriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.

θ	Ele-I		Ele-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-17.36	-13.45	-15.81	-7.81
60	-18.15	-13.98	-17.10	-9.89
90	-18.04	-13.61	-18.19	-11.09
120	-18.02	-13.30	-18.07	-11.12
150	-17.95	-12.79	-15.58	-7.77
180	-17.94	-12.63	2.94	12.62
210	-17.90	-12.82	141.08	152.33
240	-17.65	-12.89	-4.64	4.18
270	-17.87	-13.42	-18.28	-11.33
300	-17.65	-13.54	-18.11	-11.07
320	-17.51	-13.58	-17.69	-10.52
360	-17.19	-13.45	-16.72	-9.23

Tabla 5.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de eletriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Ele-I		Ele-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-43.64	-40.51	-42.42	-35.34
60	-44.09	-40.59	-43.55	-37.24
90	-43.86	-40.16	-44.41	-38.19
120	-43.49	-39.57	-44.05	125.74
150	-43.22	-38.88	-41.44	-34.47
180	-43.60	-39.06	-22.32	-13.47
210	-43.42	-39.17	115.36	125.74
240	-43.39	-39.48	-30.59	-22.64
270	-43.84	-40.17	-44.17	-38.11
300	-43.86	-40.51	-44.23	-38.12
320	-43.98	-40.85	-43.93	-37.70
360	-43.75	-40.90	-43.21	-36.66

A partir de los datos reportados en la Tabla 5.1, se puede concluir que el conformero más estable para la molécula de Ele-I corresponde a la configuración con el ángulo diedro de 60°, mientras que en la fase acuosa corresponde a 320°. Por otro lado, la conformación más estable para la molécula de Ele-II en fase gaseosa corresponde al ángulo diedro de 270° y en la fase acuosa corresponde al ángulo diedro de 90 lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7.

En las Tabla 5.3 y 5.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.56) para los conformeros de Ele-I y Ele-II obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Notese que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía.

Tabla 5.3. Distribución de los confómeros de Ele-I y Ele-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas.

θ	% de distribución			
	Ele-I		Ele-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	3.79	8.96	0.40	0.08
60	14.36	21.83	3.48	2.60
90	11.86	11.64	21.85	19.65
120	11.43	6.88	17.94	20.58
150	10.20	2.95	0.27	0.07
180	10.09	2.22	0.00	0.00
210	9.38	3.08	0.00	0.00
240	6.12	3.44	0.00	0.00
270	8.97	8.44	25.66	29.45
300	6.14	10.45	19.19	19.15
320	4.85	11.17	9.39	7.57
360	2.81	8.94	1.83	0.86

Tabla 5.4. Distribución de los conformeros de Ele-I y Ele-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	% de distribución			
	Ele-I		Ele-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	7.22	11.60	0.23	0.23
60	15.26	13.35	5.78	5.78
90	10.43	6.42	28.53	28.53
120	5.56	2.39	0.00	0.00
150	3.53	0.74	0.05	0.05
180	6.67	1.01	0.00	0.00
210	4.92	1.21	0.00	0.00
240	4.71	2.04	0.00	0.00
270	9.99	6.58	25.18	25.18
300	10.30	11.51	25.45	25.45
320	12.79	20.58	12.62	12.62
360	8.61	22.56	2.15	2.15

5.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de eletriptán con DFT

Después de identificar las conformaciones de menor energía de Ele-I y Ele-II, las estructuras fueron optimizadas sin restricciones al nivel X / DGDZVP [6] (donde X = B3LYP [7, 8], M06 [9], M06L [10], y ω B97XD [11]), para Ele-I Figura 5.3 y Ele-II Figura 5.4 en ambas fases. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo. Todos los valores de frecuencia calculados al nivel teórico X / DGDZVP [6], en ambas fases fueron positivos y están en buena concordancia con los valores reportados en la literatura; que sugieren que el nivel de teoría empleado es capaz de predecir las propiedades electrónicas del naratriptán. En la Figura 5.5 se muestra el espectro de infrarrojo graficado a partir de los resultados obtenidos mediante el cálculo para la fase acuosa para Ele-I y con la intención de comparar las frecuencias principales, en la la Figura 5.6 se muestra el espectro IR reportado por Haranath y colaboradores

[22]. Se observa un desplazamiento en los valores de las frecuencias espectros. Sin embargo, posible observar coincidencias en ambos espectros. En otras palabras, el modelo predice de forma adecuada el comportamiento del fármaco.

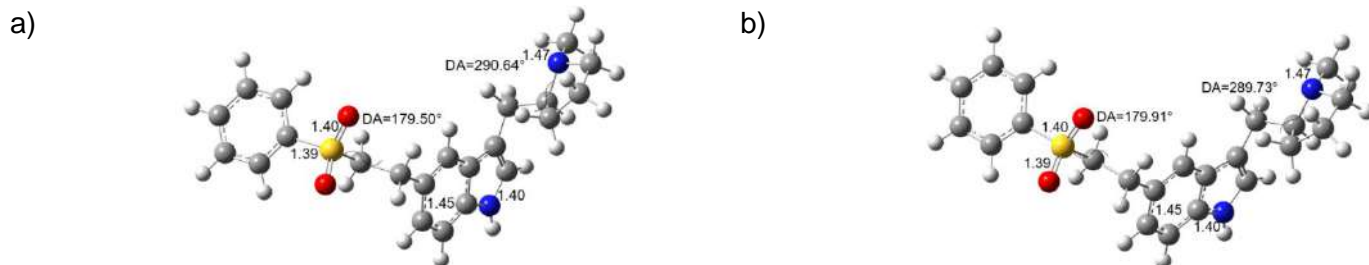


Figura 5.3. Estructura de Ele-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

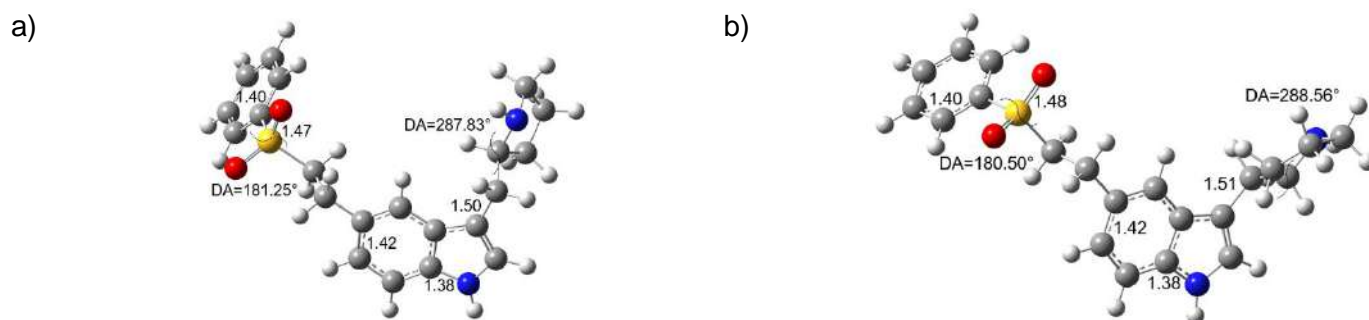


Figura 5.4. Estructura de Ele-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

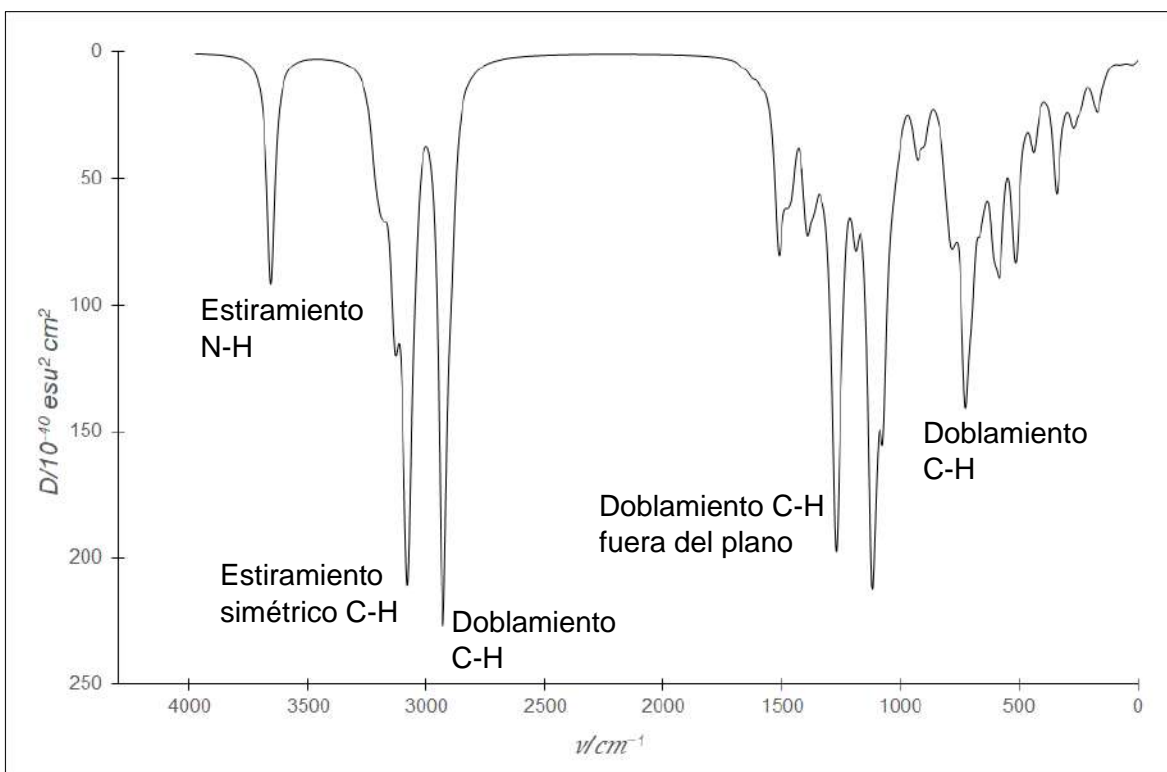


Figura 5.5. Espectro IR teórico de Ele-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

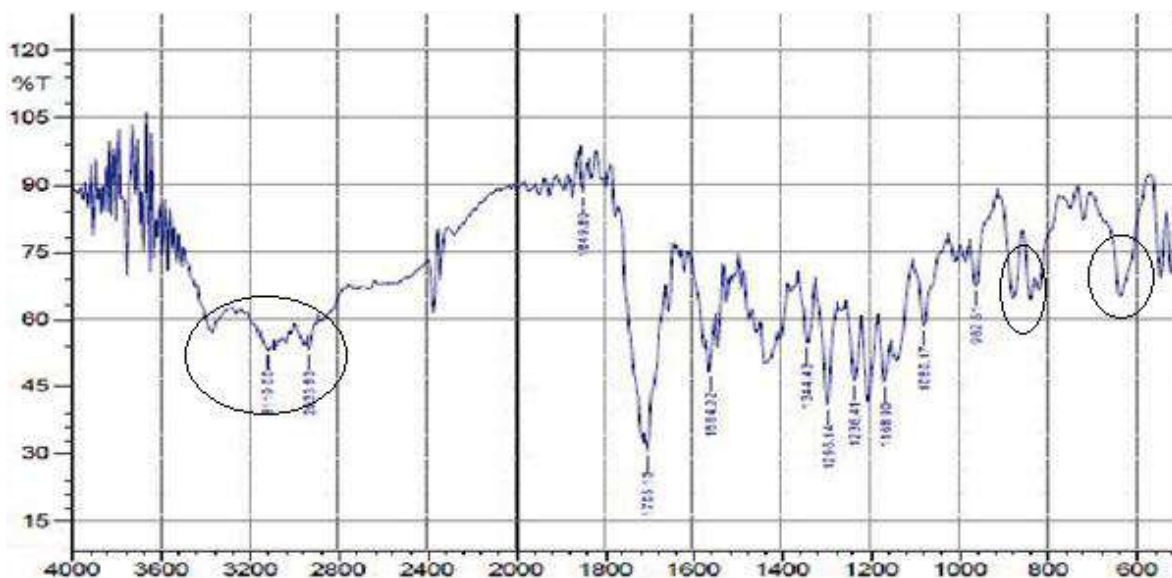


Figura 5.6. Espectro IR experimental de eletriptán, tomado de [22].

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase gaseosa, para el conformero Ele-I es de -1512.1599329200 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4.31 eV. En fase acuosa, la energía de Ele-I es -

1512.1825744900 hartrees, con una diferencia de 0.061 Kcal mol⁻¹. Nótese que la diferencia de energía entre el eletriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de 0.023 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el eletriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

De la Figura 5.3, es posible observar una orientación del sustituyente del grupo de la sulfonamida en Ele-I, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. La Figura 5.7 muestra la gráfica NCI para Ele-I y en la Figura 5.8 se muestra el gráfico de isosuperficies $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Ele-I.

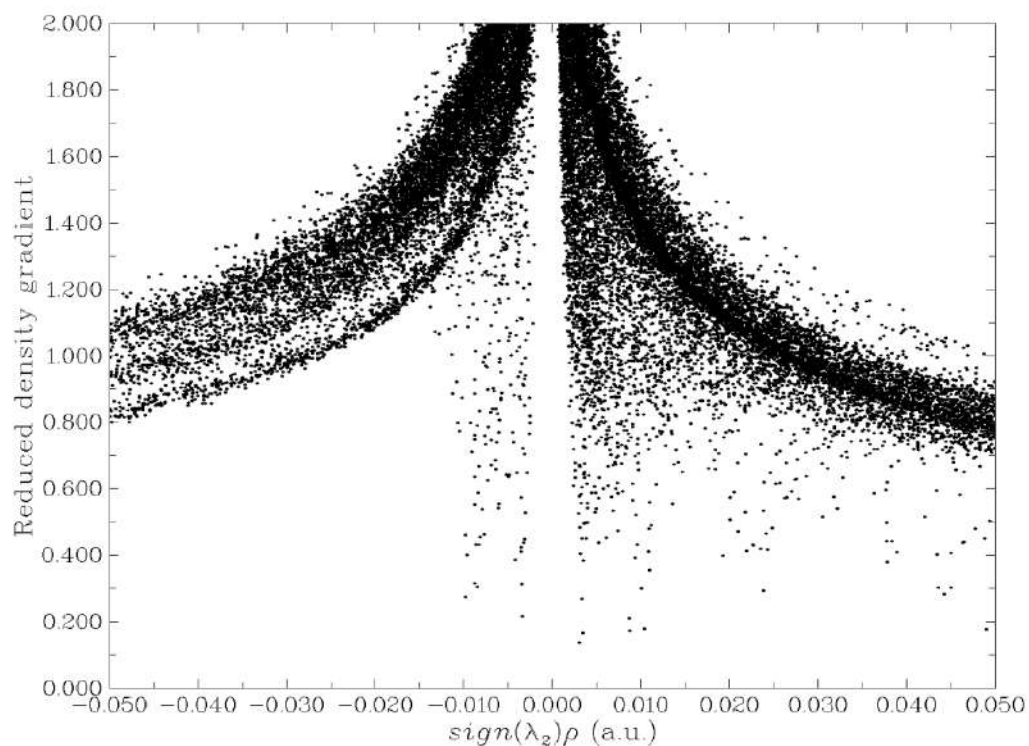


Figura 5.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $sign(\lambda_2)\rho$ para a) Ele-I.

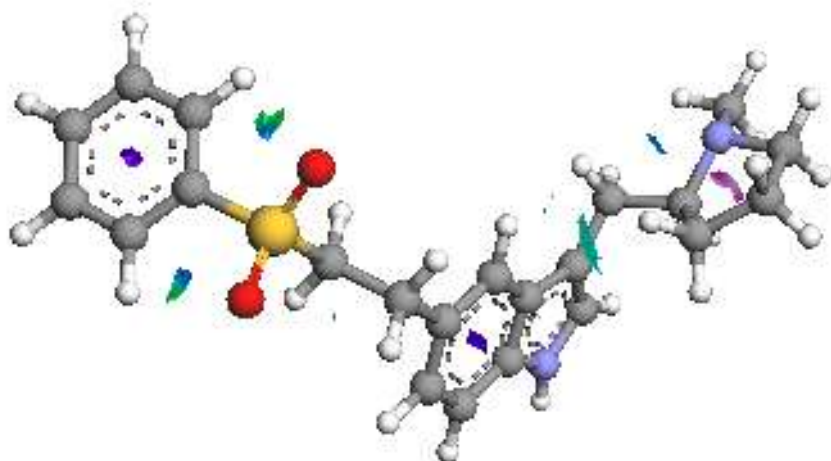


Figura 5.8. Isosuperficie del $NCI = 0.2$ para Ele-I en fase acuosa.

3.2.3 Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Ele-I y Ele-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en la Tabla 5.5. Es posible observar que el valor del potencial químico electrónico μ , es menor en fase gaseosa que en fase acuosa para Ele-I y Ele-II, también el valor de la dureza η disminuye en ausencia de disolvente, por lo que en fase gaseosa las moléculas de Ele-I y Ele-II son más estables.

Tabla 5.5. Parámetros de reactividad global, Ele-I y Ele-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Ele-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+ / eV$	$\omega- / eV$	$\Delta\omega / eV$
B3LYP	5.62	1.61	-3.62	4.01	3.62	1.63	0.85	2.66	3.51
	(5.71)	(1.48)	(-3.59)	(4.23)	(3.59)	(1.53)	(0.76)	(2.56)	(3.32)
M06	5.68	1.62	-3.65	4.07	3.65	1.64	0.85	2.68	3.53
	(5.99)	(1.25)	(-3.62)	(4.74)	(3.62)	(1.38)	(0.62)	(2.43)	(3.06)
M06L	5.45	1.55	-3.50	3.90	3.50	1.57	0.81	2.56	3.38
	(5.07)	(1.89)	(-3.48)	(3.17)	(3.48)	(1.91)	(1.14)	(2.88)	(4.01)
WB97XD	5.78	1.54	-3.66	4.24	3.66	1.58	0.80	2.63	3.42
	(7.64)	(-0.40)	(-3.62)	(8.04)	(3.62)	(0.82)	(0.16)	(1.97)	(2.13)
Ele-II									
B3LYP	5.63	1.58	-3.60	4.05	3.60	1.60	0.83	2.63	3.46
	(5.72)	(1.45)	(-3.58)	(4.27)	(3.58)	(1.50)	(0.74)	(2.53)	(3.27)
M06	5.69	1.62	-3.65	4.07	3.65	1.64	0.85	2.68	3.53
	(5.99)	(1.25)	(-3.62)	(4.74)	(3.62)	(1.38)	(0.63)	(2.44)	(3.06)
M06L	5.45	1.55	-3.50	3.90	3.50	1.57	0.82	2.57	3.38
	(5.06)	(1.89)	(-3.48)	(3.16)	(3.48)	(1.91)	(1.14)	(2.88)	(4.02)
WB97XD	5.79	1.54	-3.66	4.25	3.66	1.58	0.80	2.63	3.42
	(7.64)	(-0.40)	(-3.62)	(8.04)	(3.62)	(0.82)	(0.16)	(1.97)	(2.13)

Tabla 5.6. Parámetros de reactividad global, para Ele-I y Ele-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Ele-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
B3LYP	5.62	1.58	-3.60	4.05	3.60	1.60	0.83	2.63	3.45
	(5.71)	(1.45)	(-3.58)	(4.26)	(3.58)	(1.50)	(0.74)	(2.53)	(3.27)
M06	5.68	1.62	-3.65	4.07	3.65	1.64	0.85	2.68	3.53
	(5.99)	(1.25)	(-3.62)	(4.74)	(3.62)	(1.38)	(0.62)	(2.43)	(3.06)
M06L	5.45	1.55	-3.50	3.90	3.50	1.57	0.81	2.56	3.38
	(5.07)	(1.89)	(-3.48)	(3.17)	(3.48)	(1.91)	(1.14)	(2.88)	(4.01)
WB97XD	5.78	1.54	-3.66	4.24	3.66	1.58	0.80	2.63	3.42
	(7.64)	(-0.40)	(-3.62)	(8.04)	(3.62)	(0.82)	(0.16)	(1.97)	(2.13)
Ele-II									
B3LYP	5.63	1.61	-3.62	4.03	3.62	1.63	0.85	2.66	3.51
	(5.71)	(1.48)	(-3.60)	(4.24)	(3.60)	(1.53)	(0.76)	(2.56)	(3.32)
M06	5.69	1.61	-3.65	4.07	3.65	1.64	0.85	2.68	3.53
	(5.99)	(1.25)	(-3.62)	(4.74)	(3.62)	(1.38)	(0.62)	(2.43)	(3.06)
M06L	5.49	1.54	-3.52	3.95	3.52	1.56	0.81	2.57	3.38
	(5.07)	(1.89)	(-3.48)	(3.18)	(3.48)	(1.90)	(1.13)	(2.87)	(4.01)
WB97XD	5.78	1.54	-3.66	4.24	3.66	1.58	0.80	2.62	3.42
	(7.64)	(-0.40)	(-3.62)	(8.04)	(3.62)	(0.82)	(0.16)	(1.97)	(2.13)

5.2.4 Parámetros de reactividad local

En la Figura 5.9 se muestra la distribución de los sitios electrofílicos en Ele-I y Ele-II, empleando la aproximación de FC. Note que para ambos conformeros la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol y la amina cíclica de seis miembros, mientras que la distribución de LUMO está localizada sobre el grupo sulfonilo y el ciclohexano unido a él.

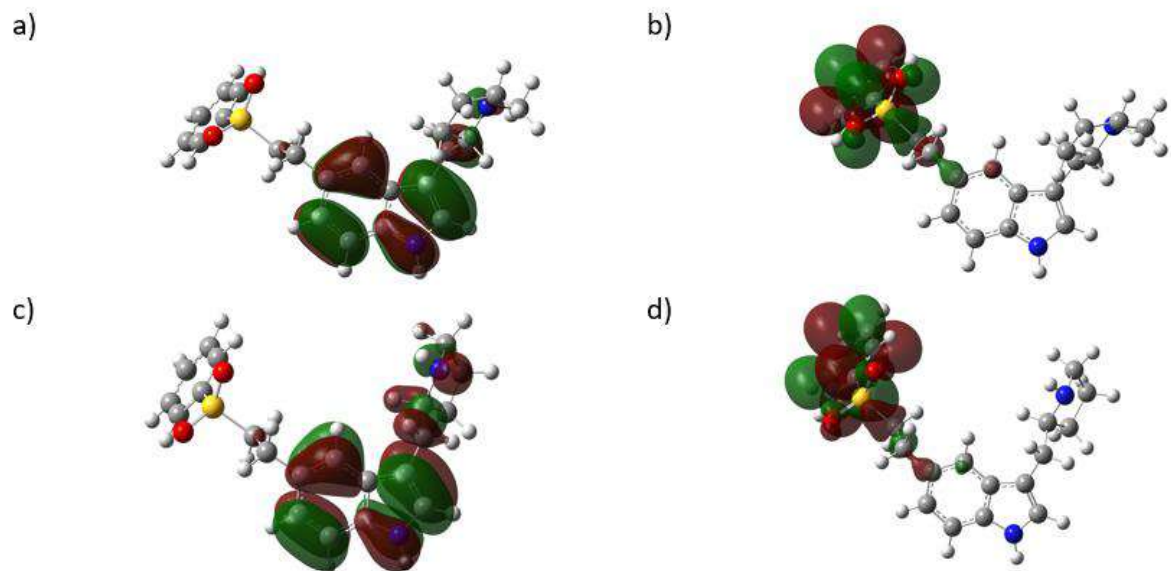


Figura 5.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Ele-I y Ele-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

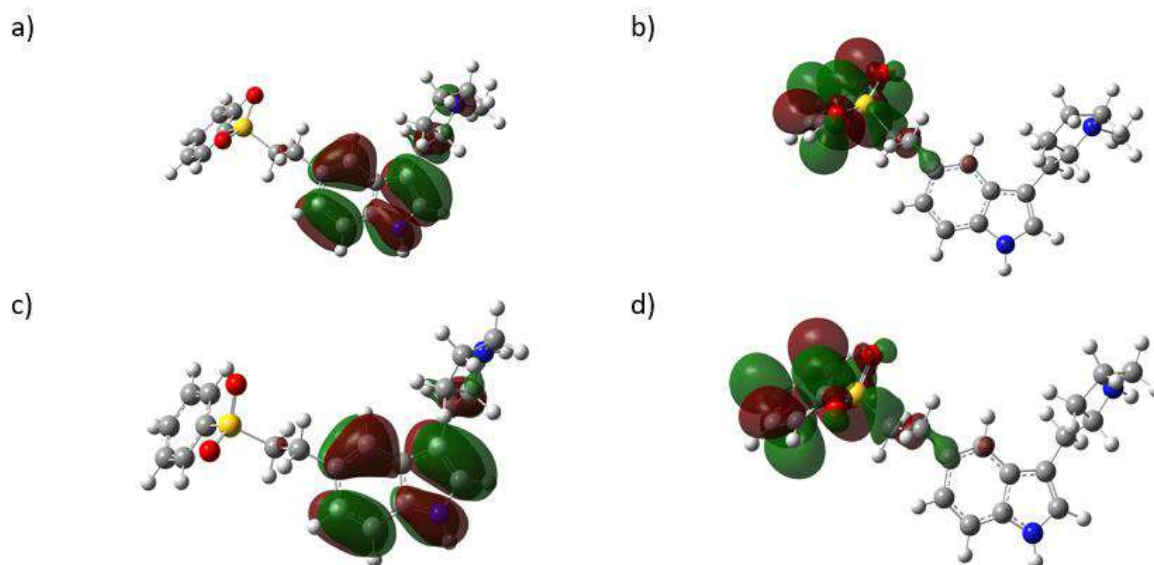
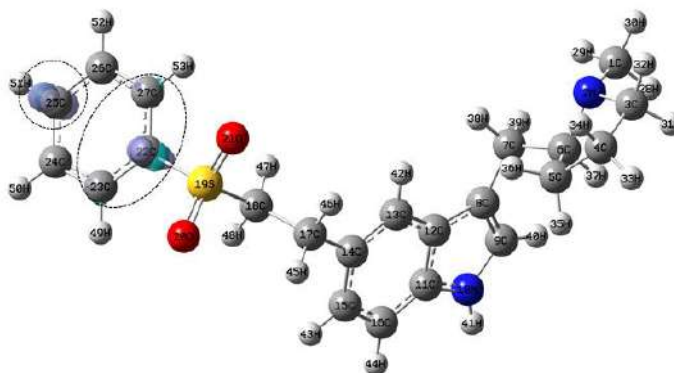


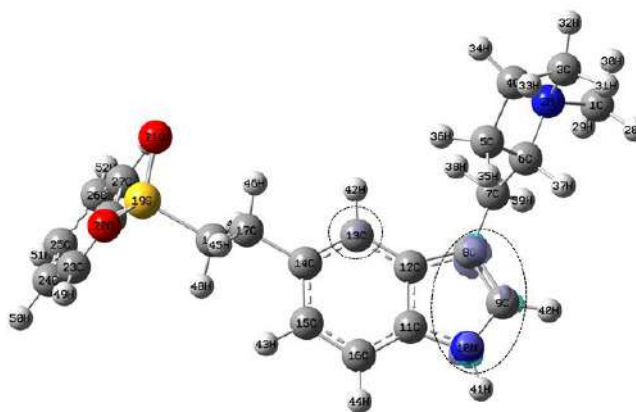
Figura 5.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Ele-I y Ele-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.³.

En las Figuras 5.11-5.14 se presenta la evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) para Ele-I y Ele-II en fase gaseosa y acuosa. De acuerdo a los resultados de Ele-I, los sitios nucleófilos más activos son 22C, 25C y 27C, (Figura 7a), localizada en la sección del pirrol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 9C, 8C y 10N, (Figura 7b). Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 8C, 23C y 10N, (Figura 7c). Para el caso de Ele-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 21C, 22C y 24C (Figura 8a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 7C, 8C y 9N (Figura 8b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los mismos sitios que para los ataques nucleofílico y electrofílico (Figura 8c). De la aproximación de la FD se desprende que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones para la fase gaseosa y acuosa, lo que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

a)



b)



c)

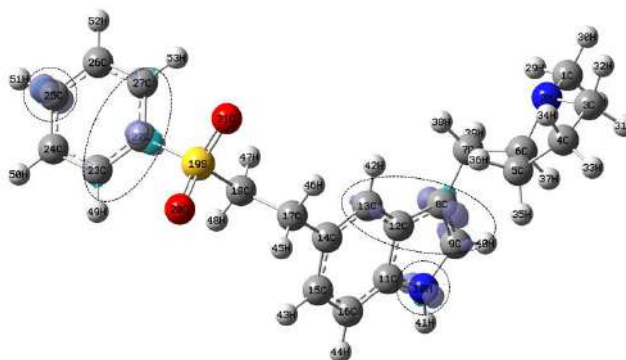
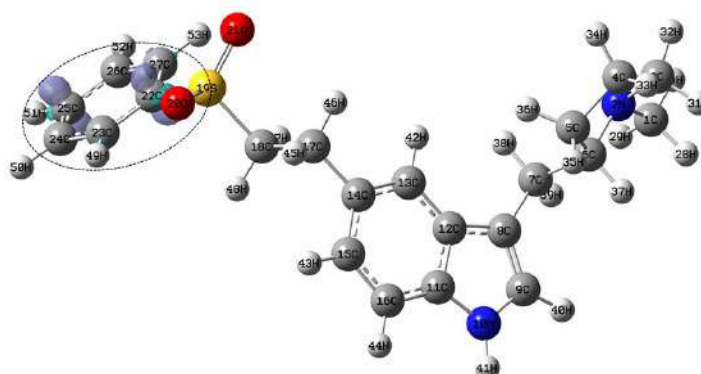
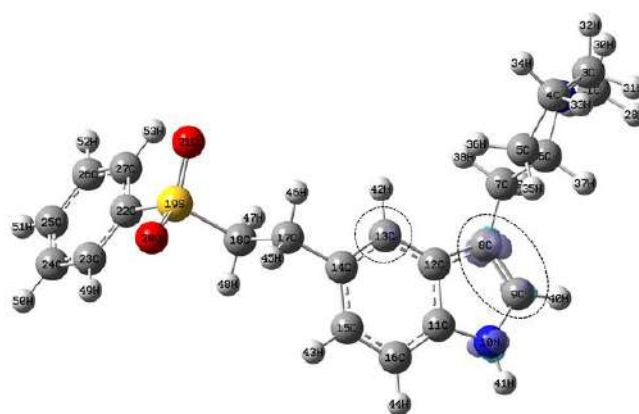


Figura 5.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

a)



b)



c)

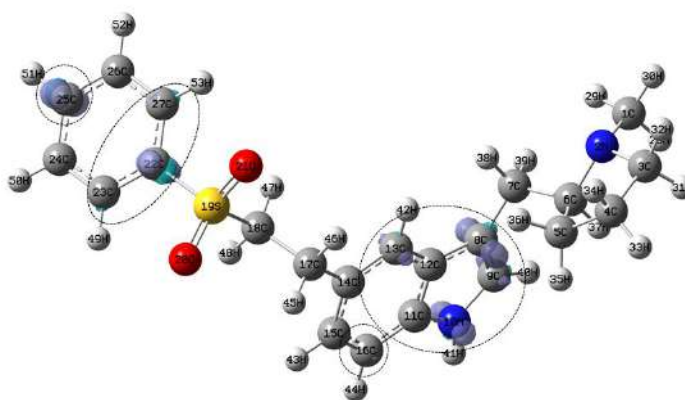


Figura 5.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

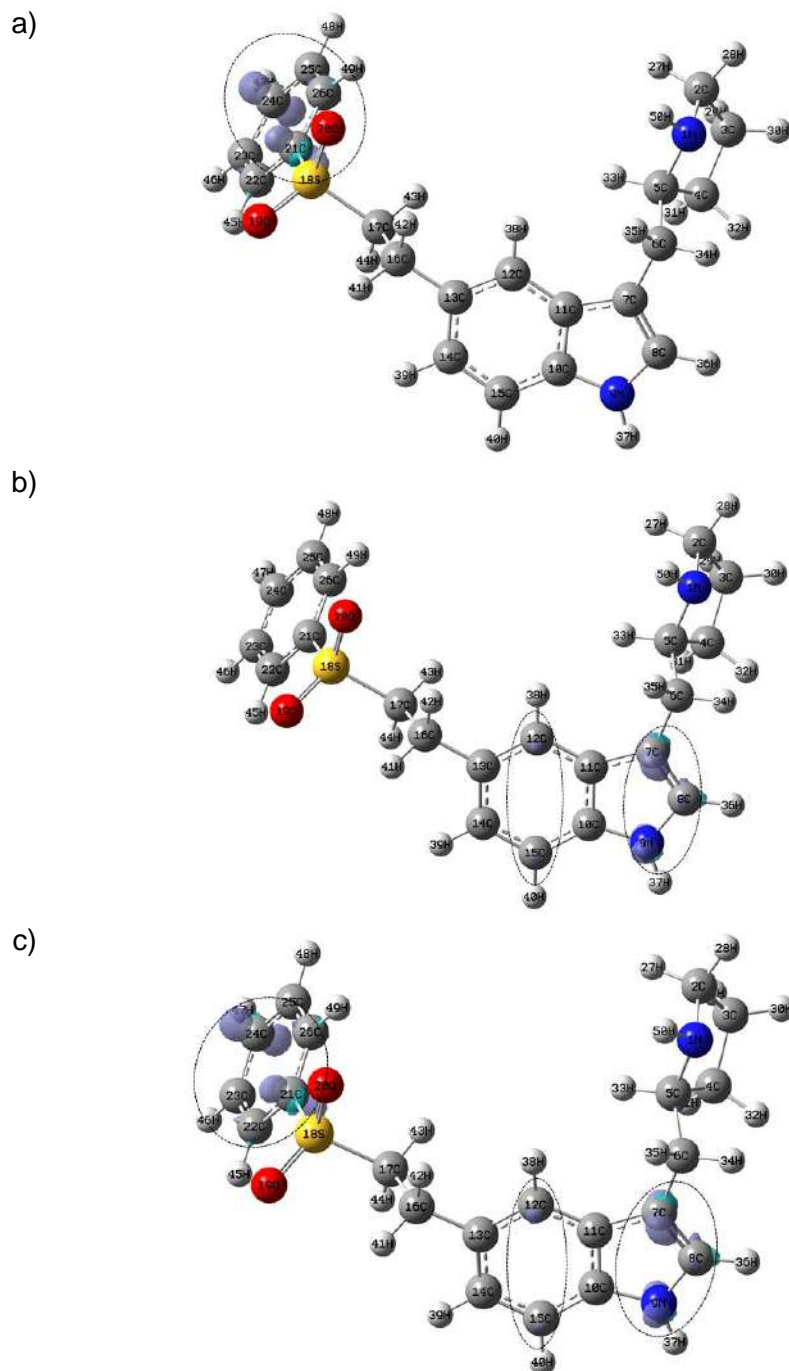
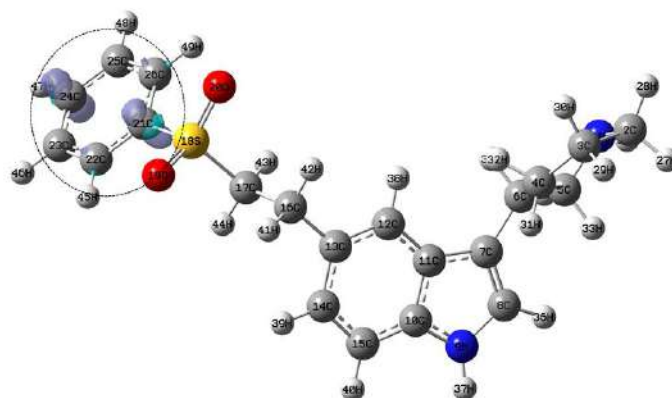
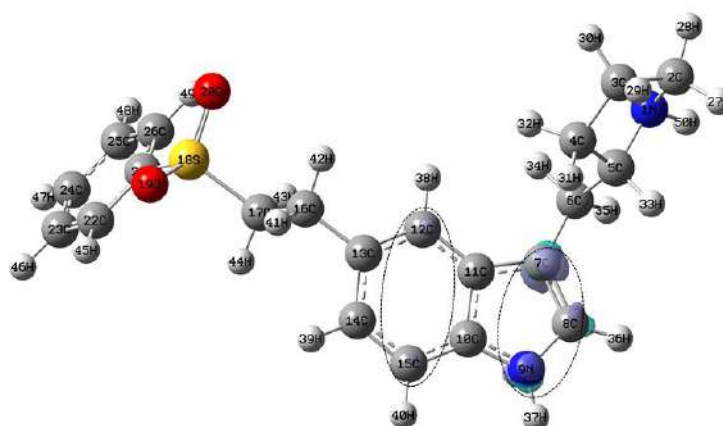


Figura 5.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

a)



b)



c)

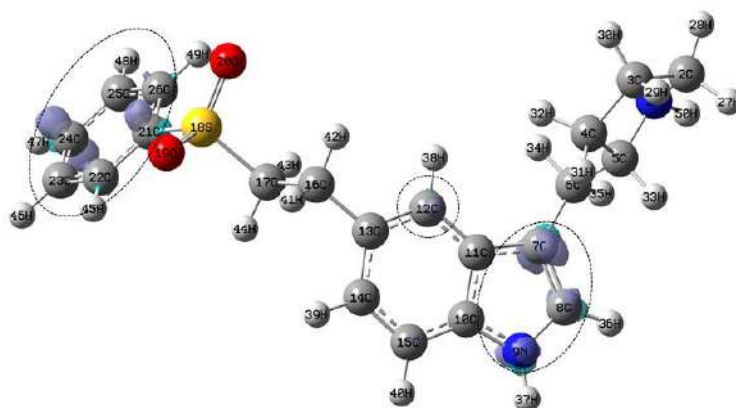


Figura 5.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Ele-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

También es posible evaluar la reactividad local de los sistemas moleculares mediante la función Fukui condensada a través de las ecuaciones (2.53)-(2.55). En las Figuras 9 y 10 se muestran los valores de la CFF para los ataques nucleófilos en los diferentes niveles de la teoría, para Ele-I y Ele-II.

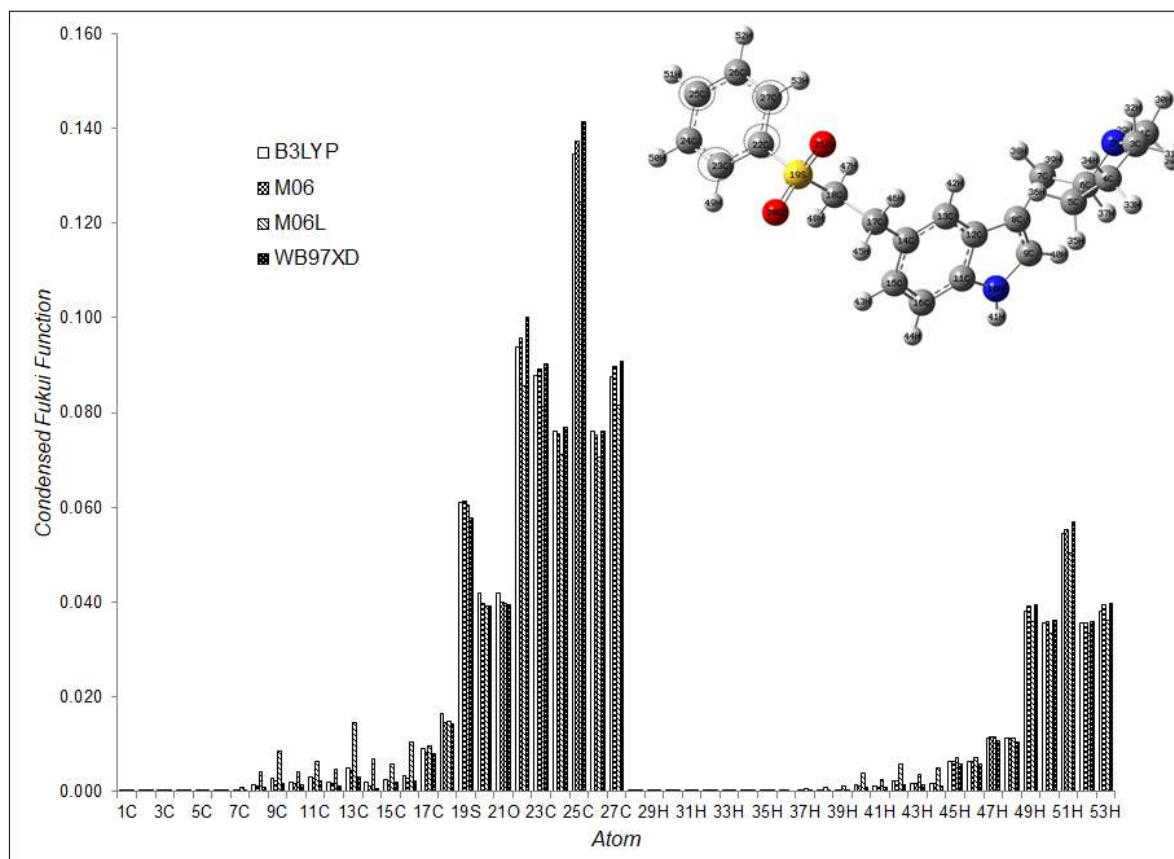


Figura 5.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

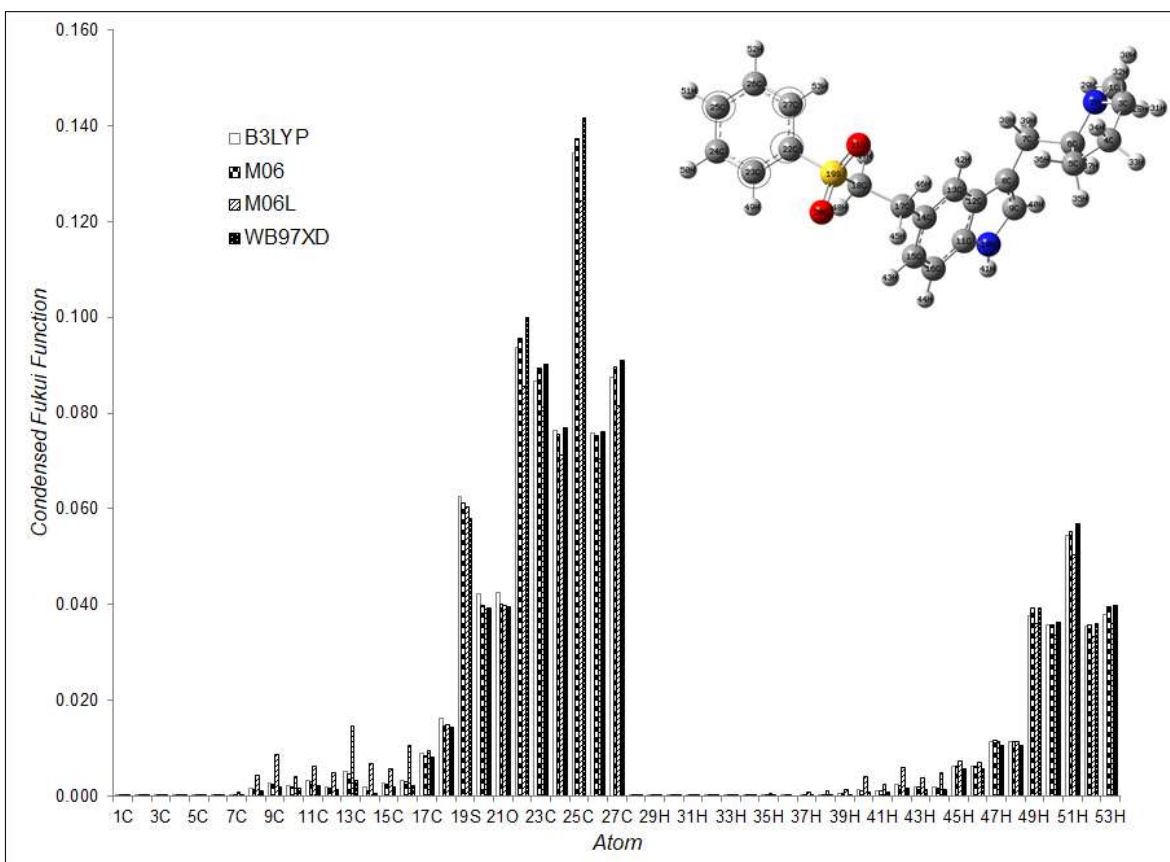


Figura 5.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con líneas punteadas muestran las zonas más reactivas en cada caso.

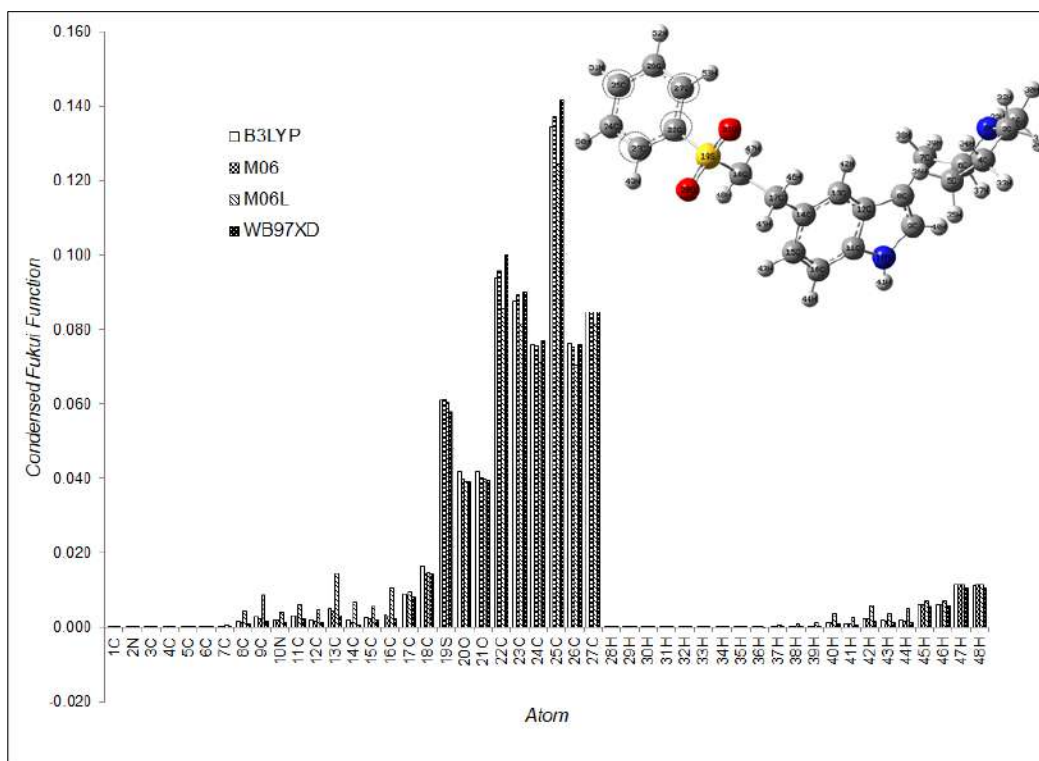


Figura 5.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

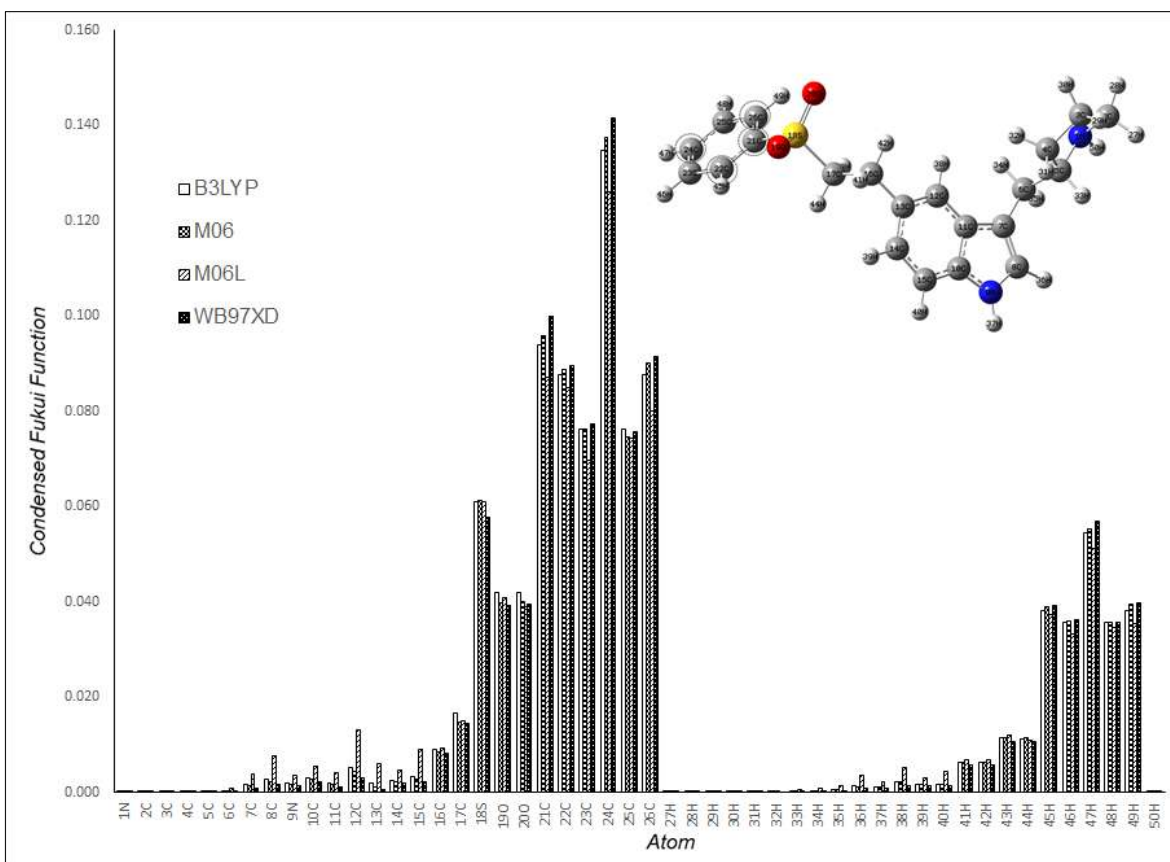


Figura 5.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Ele-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 5.15-5.18, se observa que Ele-I exhibe los sitios más nucleofílicos en 22C, 23C 25C y 27C, mientras que para Ele-II son 21C, 22C 24C y 26C.

En la Figuras 5.19 y 5.20 se muestran los MEP de las estructuras de eletriptán y su metabolito. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Ele-I y Ele-II los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos, por lo tanto tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor, y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial y por lo tanto son los sitios más electrofílicos activos.

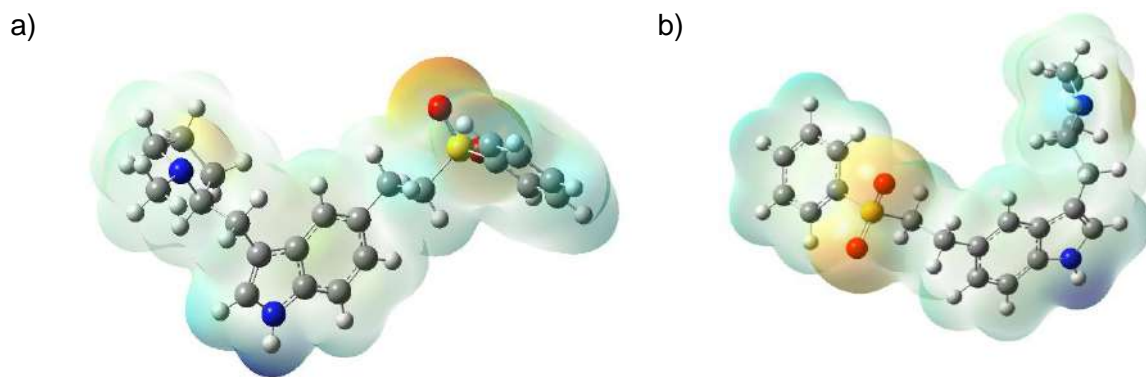


Figura 5.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.3) para a) Ele-I, b) Ele-II.

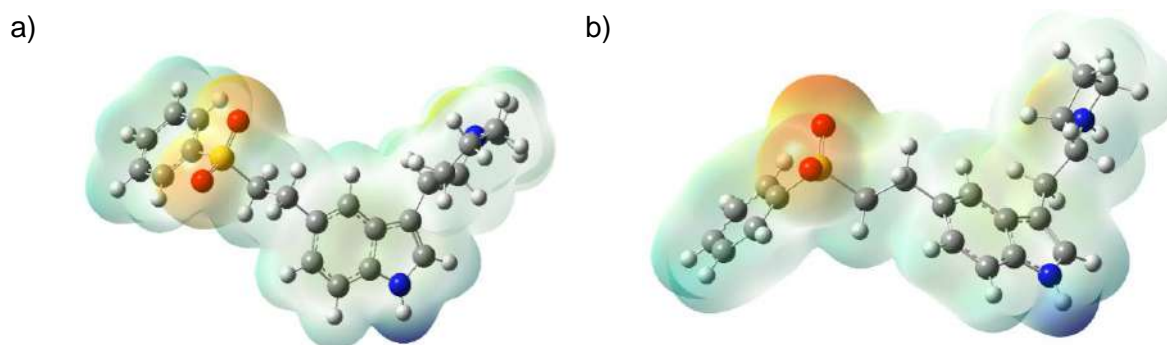


Figura 5.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.3) para a) Ele-I, b) Ele-II.

5.2.5 Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del confómero de eletriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Ele-I con 5HT_{1B}, dado que el receptor 5HT_{1B} ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptáno. La Figura 5.21 muestra la configuración Ele-I/5HT_{1B}, donde la energía de unión es -8.2 kcal mol⁻¹. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que Ele-I presenta enlaces de hidrógeno con Thr110 [O-H.....N]; con una distancia de 4.57 Å. Por otro lado, Ele I presenta enlaces π -alquil con Leu360, Leu56 y Leu349; con una distancia de 6.93, 6.86 y 4.42 Å. También se identificó una interacción π -Sigma con Leu52 y una interacción π - π con Phe353.

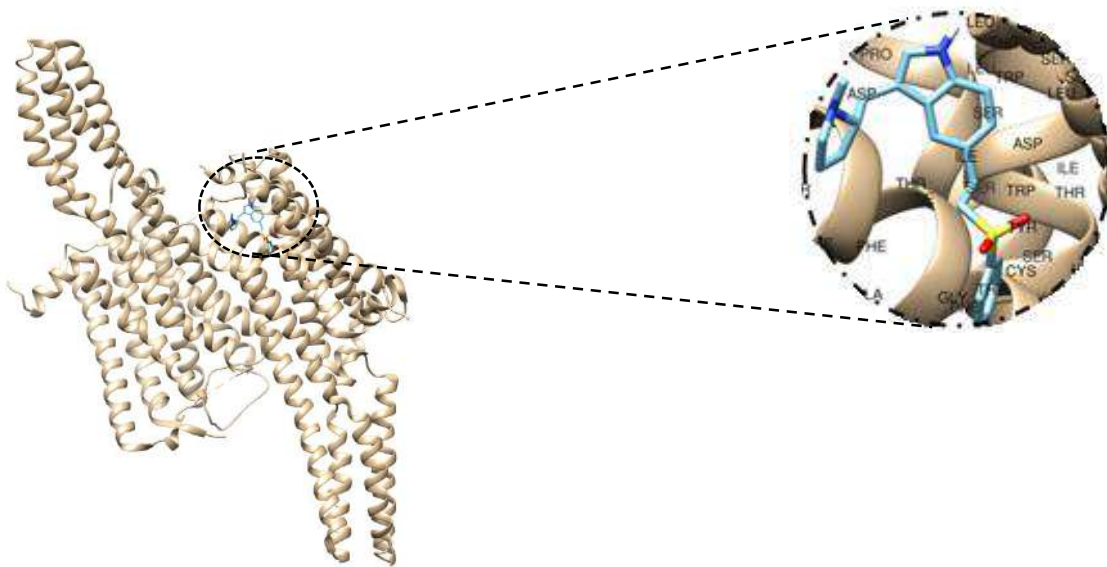


Figura 5.21. Sitio de enlace de Ele-I en el 5HT_{1B}.

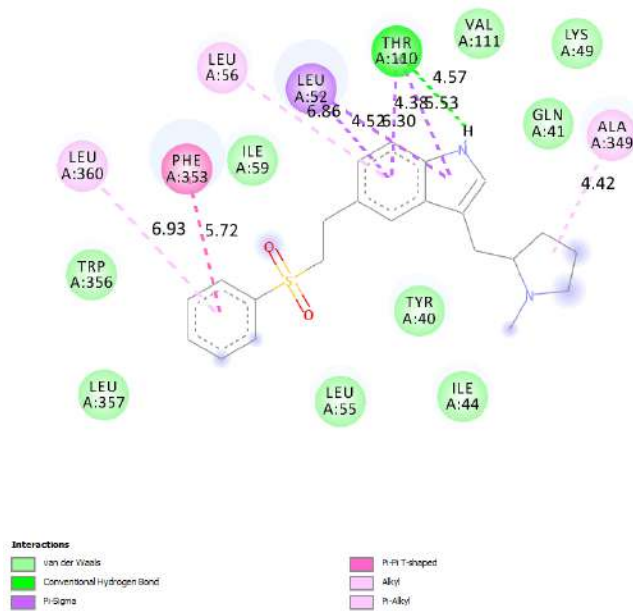


Figura 5.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Ele-I.

5.3 Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los conformeros principales para el fármaco eletriptán (Ele-I) y su metabolito Ele-II empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los conformeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en fase gaseosa y acuosa. La diferencia de energía para el eletriptán entre ambas fases es de $0.023 \text{ Kcal mol}^{-1}$, lo que sugiere que el eletriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa. Por otro lado, se compararon las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a $1200, 1500, 2900, 3100$ y 3600 cm^{-1} , lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula. Esto permite analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Ele-I, los sitios activos más nucleófilos son 22C, 25C y 27C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 9C, 8C y 10N. Finalmente, los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 8C, 23C y 10N. Para el caso de Ele-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 21C, 22C y 24C, para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 7C, 8C y 9N, mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son todos los sitios de reactividad nucleofílica y electrofílica. También se calculó la energía de unión para la configuración Ele-I/5HT_{1B} $-8.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, donde Ele-I mostró enlaces de hidrógeno con Thr110 [O-H.....N]; con una distancia de 4.57 \AA , enlaces π -alquil con Leu360, Leu56 y Leu349; con una distancia de $6.93, 6.86$ y 4.42 \AA , enlaces π -Sigma con Leu52 y una interacción π - π con Phe353.

5.4. Bibliografía

- [1] P. Morgan, R. J. Mitchell, R. Webster, J. Gedge, A. Nedderman, P. Macrae y P. Wrigth, «The metabolism of [¹⁴C]-eletriptán in rat, dog and human,» *Drug Metabolism Reviews*, vol. 32, nº Supl 1, p. 83, 2000.
- [2] A. Bardsley-Elliot y S. Noble, «Eletriptan,» *CNS Drugs*, vol. 12, nº 4, pp. 325-333, 1999.
- [3] N. T. Mathew, J. Hettiarachchi y J. Alderman, «Tolerability and safety of eletriptan enn treatment of migraine: a comprehensive review,» *Headache*, vol. 43, nº 1, pp. 962-974, 2003.
- [4] R. Hyland, B. Jones y P. McCleverty, «In vitro metabolism of eletriptan in human liver microsomes [abstract],» *Cephalalgia*, vol. 18, nº 1, p. 404, 1998.
- [5] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [6] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [7] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [8] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation whit correct asymptotic behaviour,» *Physical Review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [9] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [10] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics.,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.
- [11] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.
- [12] S. Miertuš, E. Scroocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuui. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.

- [13] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [14] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].
- [15] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].
- [16] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [17] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [18] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of computational chemistry*, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [19] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [20] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [21] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [22] C. Haranath , K. Arshad Ahmed Khan y C. Surya Prakash Reddy, «Formulation and In-vitro evaluation of mucoadhesivebuccal tablets of antimigraine drug,» *Inventi Impact*, vol. 1, nº 1, pp. 25-34, 2016.
- [23] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, «Revealing noncovalent interactions,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.

Capítulo 6. Estudio teórico de la reactividad química de los conforméromos principales del fármaco anti-migraña frovatriptán

El frovatriptán N,N-Dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina, pertenece a los compuestos de triptán empleados para tratar la migraña aguda debido a su alta afinidad y especificidad por los receptores de serotonina 5HT1B. Este fármaco tiene un prolongado tiempo de acción y bajo riesgo de interacción con otros medicamentos debido a que su larga vida media en plasma de 26 horas y su metabolismo ocurre por diversas vías renales y es incompleto, el fármaco constituye la mayor fracción en sangre, plasma y orina [1]. También se sabe que las reacciones que se llevan a cabo para la eliminación del fármaco son mediadas por las reacciones de oxidación del citocromo CYP1A2 [2]. En este sentido, se han realizado estudios radiométricos cuyos resultados sugieren la presencia del fármaco en plasma y sangre, en un 33 %, y los metabolitos activos principales hidroxifrovatriptán 16 % y N-acetildesmetil frovatriptán 13 %, como se muestra en la Figura 6.1 [3]. Por esto resulta interesante analizar la relación entre las propiedades electrónicas tanto del fármaco como de sus metabolitos y su actividad biológica, esto mediante un análisis conformacional y un estudio sobre la reactividad de las moléculas presentes en el organismo debidas a la ingesta del fármaco con la intención de tomarlas como guía y lograr mejorar su actividad biológica y su toxicidad mutagénica.

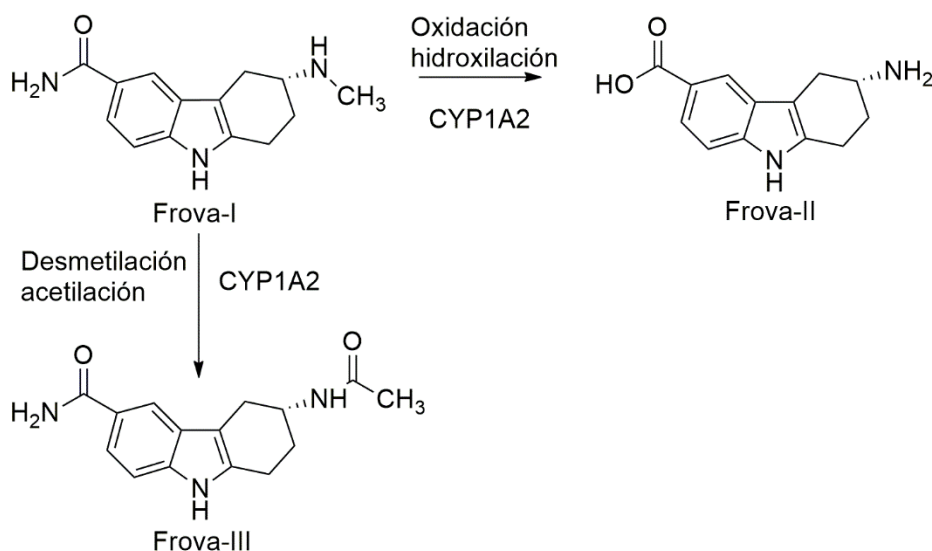


Figura 6.1. Vía principal del metabolismo de frovatriptán [3].

6.1. Metodología

El análisis conformacional del frovatriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [4]. Posteriormente se obtuvieron los conforméromos principales mediante el cálculo de la distribución de

Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de frovatriptán fueron sometidas a una optimización de geometría en fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [5] (donde X = B3LYP [6, 7], M06 [8], M06L [9], y ω B97XD [10]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [11, 12]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [13], y visualizados con los paquetes GaussView [14], Arguslab [15], Gabedit [16] y Multwfn [17]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [18], Autodock Vina [19] y Discovery Studio Visualizer 2019 [20].

6.2 Resultados

6.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

Se evaluó la barrera rotacional del conformero frovatriptán construyendo los conformeros del frovatriptán (Frova-I) y sus metabolitos (Frova-II) y (Frova-III) en donde se modificaron los ángulos diedros de ambos sustituyentes del indol cada 30 grados. Note que las estructuras de menor energía para del frovatriptán y sus metabolitos se obtuvieron únicamente en el análisis para el ángulo etiquetado como θ , θ_A y θ_B , (Figura 6.2). El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reportan en la Tabla 6.1 para la fase gaseosa y en la Tabla 6.2 para la fase acuosa.

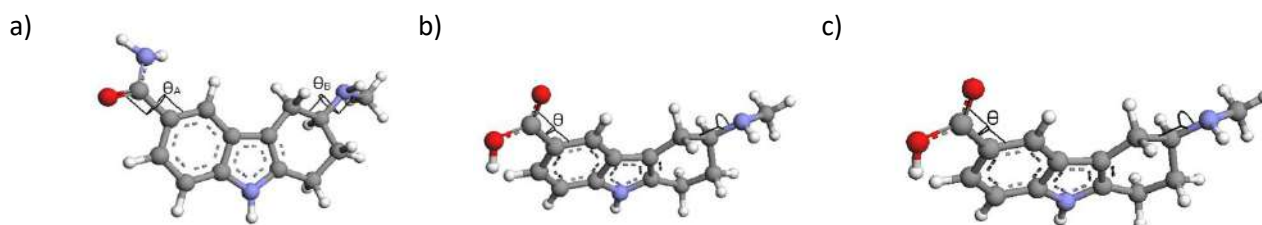


Figura 6.2. Ángulo diedro para las estructuras de a) Frova-I, b) Frova-II y Frova-III.

Tabla 6.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de frovatriptán y sus metabolitos en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.

θ	Frova-I				Frova-II		Frova-III	
	A		B		PM6	PM7	PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7				
30	-12.53	-8.98	-12.16	-8.23	-47.85	-43.40	-47.85	-43.40
60	-12.56	-8.99	-12.16	-8.23	-46.62	-42.11	-46.62	-42.11
90	-12.19	-8.63	-12.19	-8.24	-46.66	-42.17	-46.66	-42.17
120	-12.33	-8.86	-12.20	-8.25	-45.68	-41.25	-45.68	-41.25
150	-12.27	-8.86	-12.41	-9.02	-46.27	-41.53	-46.27	-41.53
180	-12.32	-8.92	-12.51	-9.13	-47.04	-42.35	-47.04	-42.35
210	-12.26	-8.90	-12.04	-8.66	-47.78	-43.24	-47.78	-43.24
240	-12.26	-8.85	-10.78	-7.45	-46.79	-42.23	-46.79	-42.23
270	-12.20	-8.70	-10.39	-7.18	-45.93	-41.39	-45.93	-41.39
300	-12.46	-8.98	-9.85	-6.66	-46.20	-41.79	-66.25	-41.79
320	-12.58	-9.11	-9.19	-5.92	-46.58	-42.13	-46.58	-42.13
360	-12.33	-8.60	-8.65	-4.99	-47.61	-43.10	-67.51	-43.10

Tabla 6.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de frovatriptán y sus metabolitos en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Frova-I				Frova-II		Frova-III	
	A		B		PM6	PM7	PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7				
30	-33.39	-30.40	-32.93	-29.48	-67.75	-63.60	-67.75	-63.60
60	-33.77	-30.74	-32.92	-29.47	-66.60	-62.38	-66.60	-62.38
90	-33.70	-30.68	-32.98	-29.51	-66.66	-62.45	-66.66	-61.46
120	-33.79	-30.88	-32.99	-29.52	-65.67	-61.46	-65.67	-61.81
150	-33.25	-30.46	-33.65	-30.91	-66.35	-61.81	-66.35	-62.34
180	-33.38	-30.59	-33.81	-31.09	-66.83	-62.34	-66.83	-63.18
210	-33.38	-30.68	-33.03	-30.24	-67.51	-63.18	-67.51	-62.26
240	-33.79	-31.00	-31.80	-29.10	-66.57	-62.26	-66.57	-61.55
270	-33.76	-30.85	-31.55	-28.96	-65.80	-61.55	-65.80	-61.55
300	-33.76	-30.85	-30.88	-28.30	-66.25	-62.12	-66.25	-62.12
320	-33.57	-30.68	-30.17	-27.47	-66.67	-62.51	-66.67	-62.51
360	-32.95	-29.81	-29.16	-26.01	-67.51	-63.30	-67.51	-63.30

De los datos reportados en la Tabla 6.1, se puede concluir que el conformero más estable para la molécula de Frova-I_A corresponde a la configuración con el ángulo diedro de 30 y 60°, para Frova-I_B es 180°, mientras que en la fase acuosa corresponde para Frova-I_A 240° y para Frova-I_B 180°. Por otro lado, la conformación más estable para la molécula de Frova-II en fase gaseosa corresponde al ángulo diedro de 30° y en la fase acuosa corresponde al ángulo diedro de 30°. Finalmente la conformación más estable para la molécula de Frova-III en fase gaseosa corresponde al ángulo diedro de 30° y 360° y en la fase acuosa corresponde al ángulo diedro de 30°, lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7.

En las Tabla 6.3 y 6.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (1.56) para los conformeros de Frova-I, Frova-II y Frova-III obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Note que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía.

Tabla 6.3. Distribución de los confómeros de Frova-I, Frova-II y Frova-III a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas.

θ	Frova-I				Frova-II		Frova-III	
	A		B		PM6	PM7	PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7				
30	28.34	31.33	11.86	6.73	28.34	31.33	0.00	31.33
60	3.51	3.57	11.85	6.69	3.51	3.57	0.00	3.57
90	3.78	3.90	12.41	6.79	3.78	3.90	0.00	3.90
120	0.72	0.83	12.63	6.97	0.72	0.83	0.00	0.83
150	1.95	1.33	18.16	25.23	1.95	1.33	0.00	1.33
180	7.14	5.31	21.28	30.27	7.14	5.31	0.00	5.31
210	25.01	23.91	9.70	13.73	25.01	23.91	0.00	23.91
240	4.73	4.30	1.15	1.80	4.73	4.30	0.00	4.30
270	1.10	1.04	0.60	1.13	1.10	1.04	0.00	1.04
300	1.73	2.06	0.24	0.48	1.73	2.06	10.61	2.06
320	3.29	3.68	0.08	0.14	3.29	3.68	0.00	3.68
360	18.69	18.75	0.03	0.03	18.69	18.75	89.39	18.75

Tabla 6.4. Distribución de los conformeros de Frova-I, Frova-II y Frova-III a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	Frova-I				Frova-II		Frova-III	
	A		B		PM6	PM7	PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7				
30	5.98	5.05	7.42	2.84	29.64	33.85	29.64	99.83
60	11.21	8.98	7.34	2.77	4.21	4.33	4.21	0.01
90	9.97	8.15	8.13	2.99	4.67	4.87	4.67	0.00
120	11.75	11.47	8.19	3.04	0.88	0.93	0.88	0.00
150	4.65	5.65	25.25	31.87	2.79	1.65	2.79	0.01
180	5.86	7.01	32.77	43.11	6.21	4.04	6.21	0.04
210	5.81	8.10	8.75	10.21	19.53	16.90	19.53	0.01
240	11.74	14.01	1.10	1.51	4.03	3.58	4.03	0.00
270	11.00	10.91	0.72	1.18	1.09	1.06	1.09	0.00
300	11.11	10.74	0.23	0.38	2.35	2.82	2.35	0.01
320	8.10	8.06	0.07	0.10	4.80	5.39	4.80	0.01
360	2.83	1.87	0.01	0.01	19.81	20.57	19.81	0.05

6.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de frovatriptán con DFT

A partir de la búsqueda conformacional, fue posible identificar la conformación de menor energía de Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III. Estas conformaciones fueron optimizadas sin restricciones al nivel X / DGDZVP [5] (donde X = B3LYP [6, 7], M06 [8], M06L [9], y WB97XD [10]), para Frova-I_A y Frova-I_B (Figura 6.3 y 6.4), para sus metabolitos Frova-II en la Figura 6.5 y Frova-III Figura 6.6 en ambas fases. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo. Todos los valores de frecuencia calculados al nivel teórico X / DGDZVP [5] en ambas fases fueron positivos. En cuanto a la energía de interconversión de los conformeros Frova-I_A, y Frova-I_B resultó de 0.14 Kcal mol⁻¹ en fase gaseosa y de 0.0006 Kcal mol⁻¹ en fase acuosa. En la Figura 6.7 se muestradel espectro IR teórico, en el se señalan las bandas más

representativas para los diferentes movimientos en los dos confórmeros principales obtenidos de frovatriptán para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas presentes en el espectro experimental de la Figura 6.8 reportado por Singh y colaboradores [21] en frecuencias cercanas a 800, 1400, 1600, 3100 cm^{-1} , lo que sugiere que el nivel de teoría utilizado es capaz de predecir las propiedades electrónicas de Frovatriptán. También es interesante observar que ambos confórmeros dan como resultado las mismas señales, lo que indica que la modificación en el ángulo diedro no altera el tipo de movimiento de los grupos funcionales en las moléculas, pero posiblemente si afecta su intensidad.

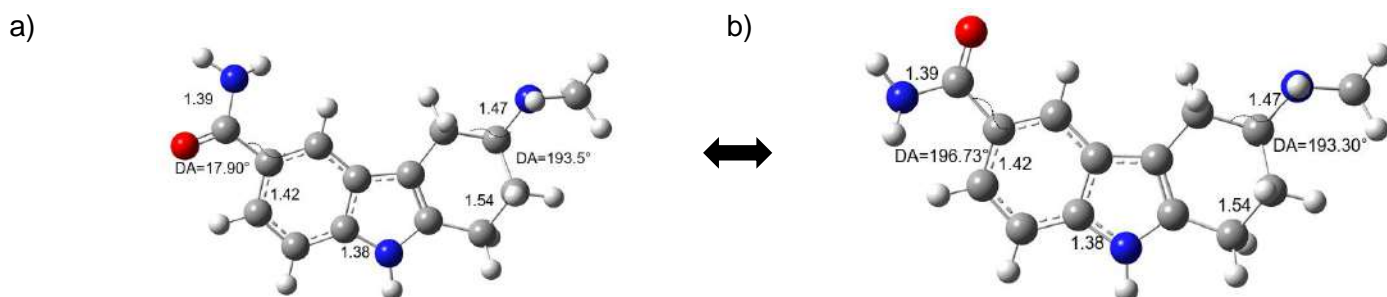


Figura 6.3. Frovatriptán confórmeros a) Frova-1_A y b) Frova-1_B, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

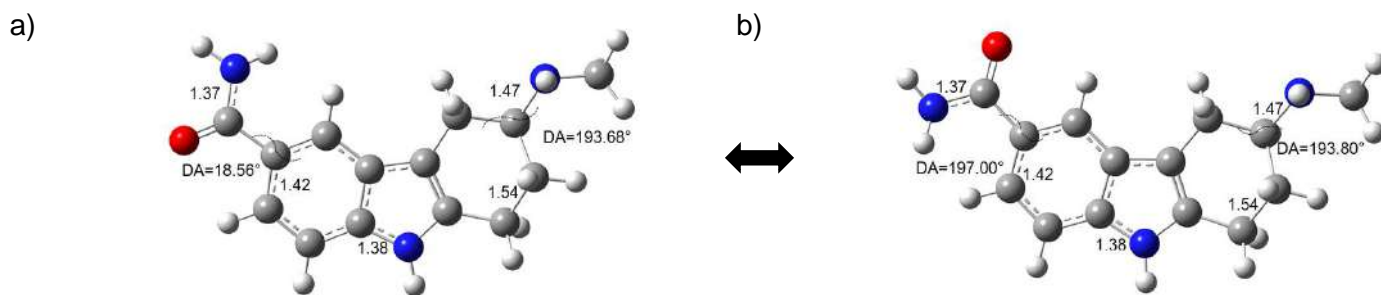
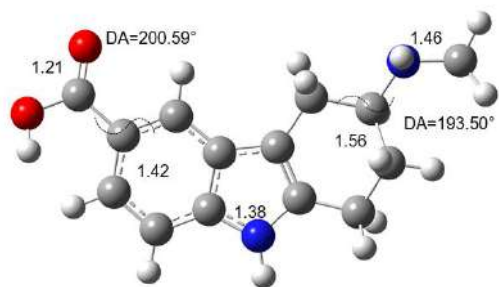


Figura 6.4. Frovatriptán confórmeros a) Frova-1_A y b) Frova-1_B, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.



b)

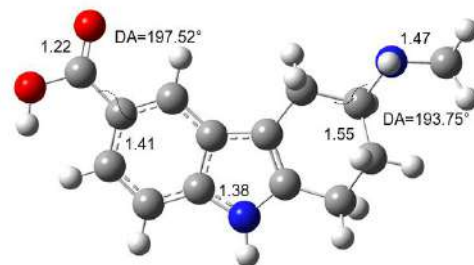
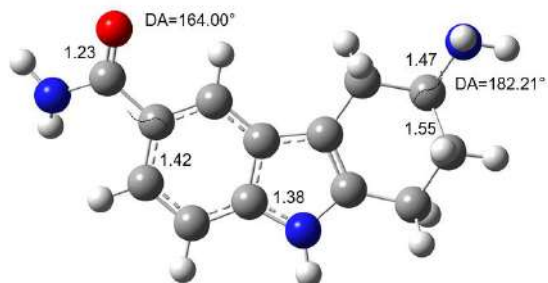


Figura 6.5. Estructura de Frova-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.



b)

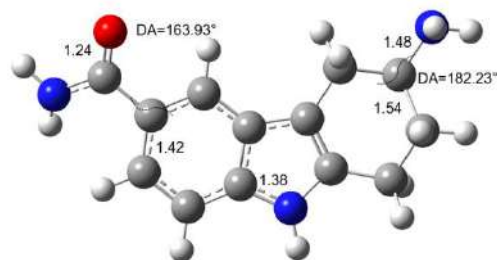


Figura 6.6. Estructura de Frova-III a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

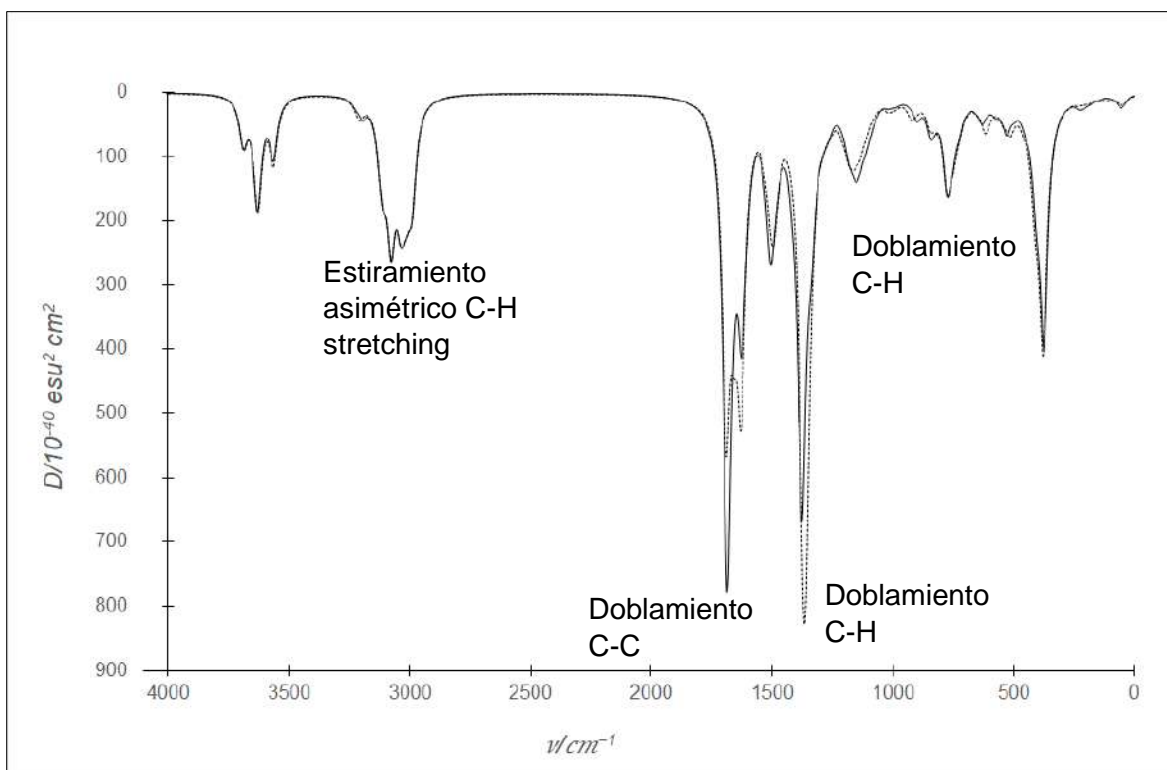


Figura 6.7. Espectros IR teóricos de Frova-IA (línea sólida) y Frova-IB (línea quebrada) en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

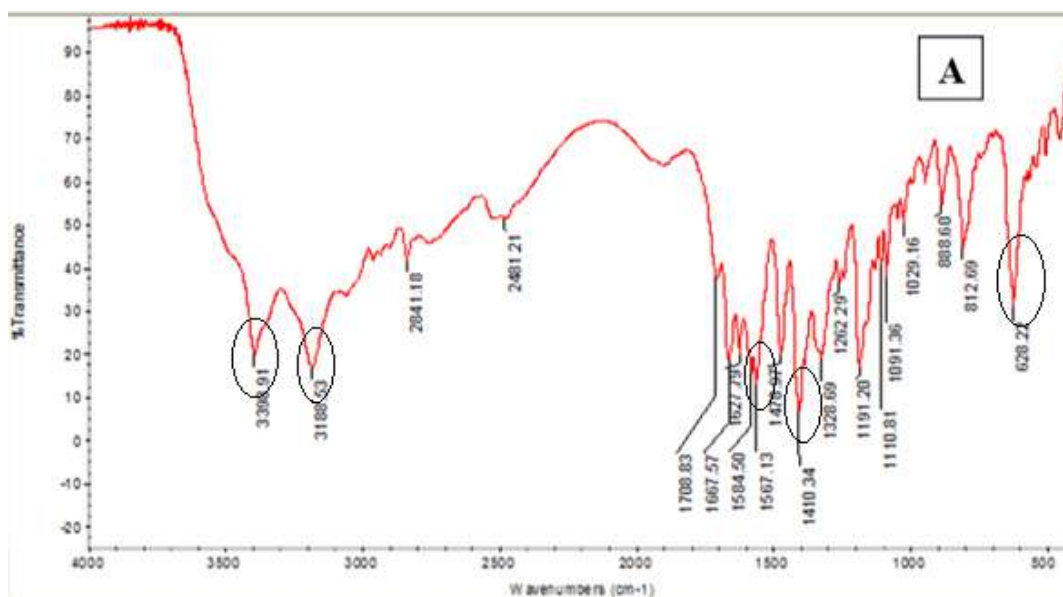
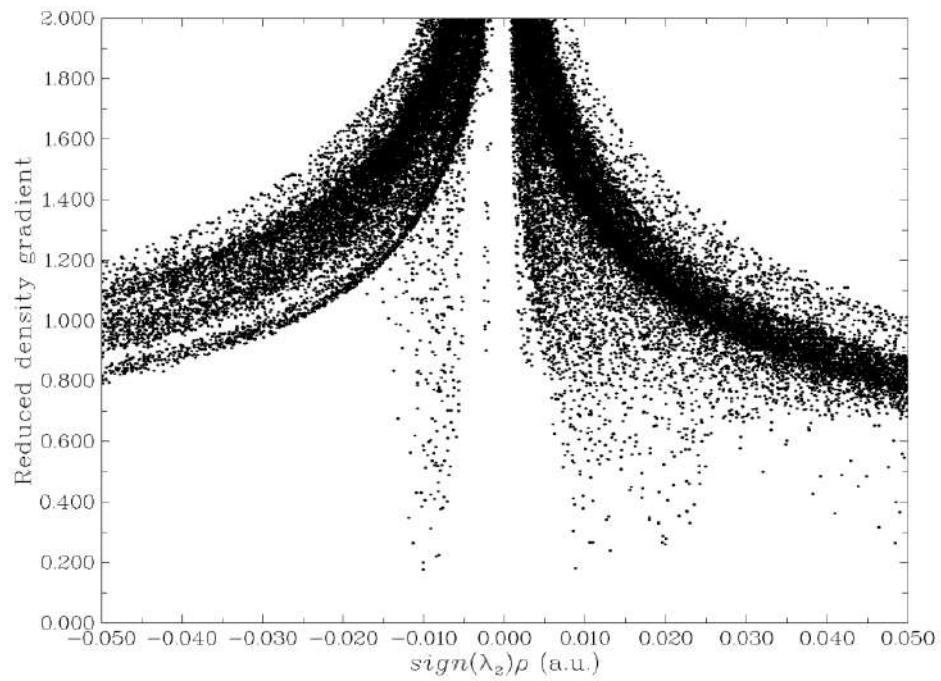


Figura 6.8. Espectro IR experimental de frovatriptán [21]

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase gaseosa, para el conformero I (Frova-I_A) es de -783.31349109 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4,77 eV. La energía para el conformero II (Frova-I_B) es de -783.31327214 hartrees y su gap HOMO-LUMO es de 4.84 eV. Una diferencia de energía de 0.14 Kcal mol⁻¹ sugiere que ambas estructuras son equivalentes. En fase acuosa, las energías de Frova-I_A y Frova-I_B son -783.33366807 y -783.333669 hartrees respectivamente, con una diferencia de 0.0006 Kcal mol⁻¹. Nótese que la diferencia de energía entre el frovatriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de 12.66 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el frovatriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

En la Figura 6.3, es posible observar una orientación diferente del grupo amida en Frova-I_A y Frova-I_B, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. La Figura 6.9 muestra estas gráficas para Frova-I_A y Frova-I_B, notese que, en la región de bajo gradiente reducido, ambas gráficas están exhibiendo un número similar de picos, pero en Frova-I_B a 0.025 hay una interacción adicional que no está presente en Frova-I_A. Para verificar este resultado, las isosuperficies $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Frova-I_A y Frova-I_A se muestran en la Figura 6.10, observese que en Frova-I_B hay un enlace de hidrógeno con una mayor interacción en comparación con Frova-I_B.

a)



b)

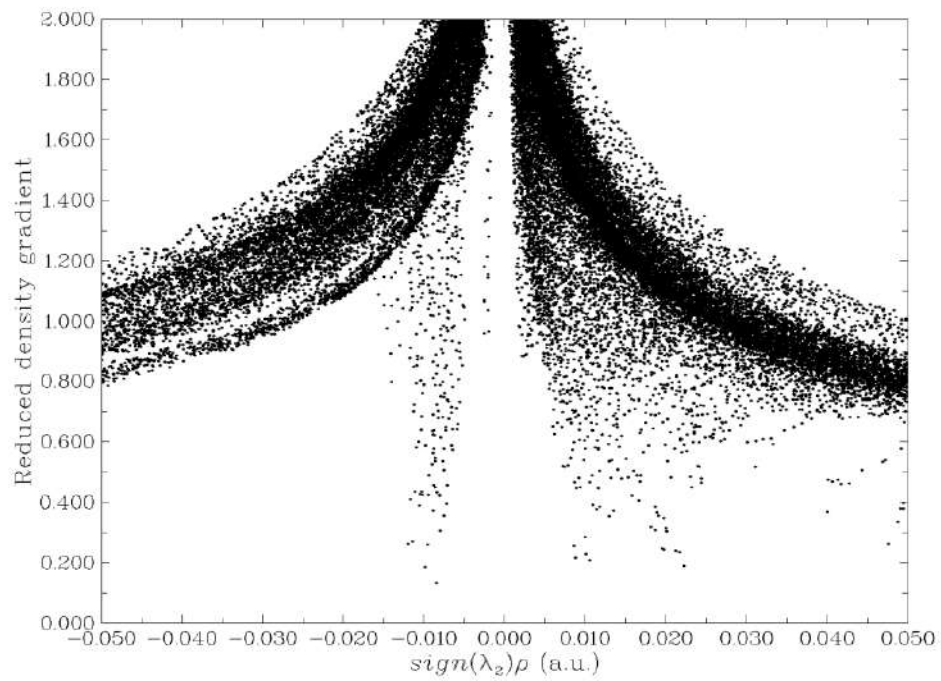
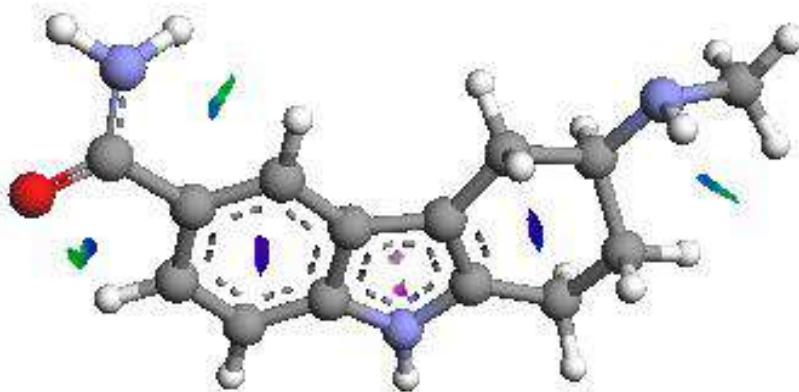


Figura 6.9. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Frova-I_A y b) Frova-I_B.

a)



b)

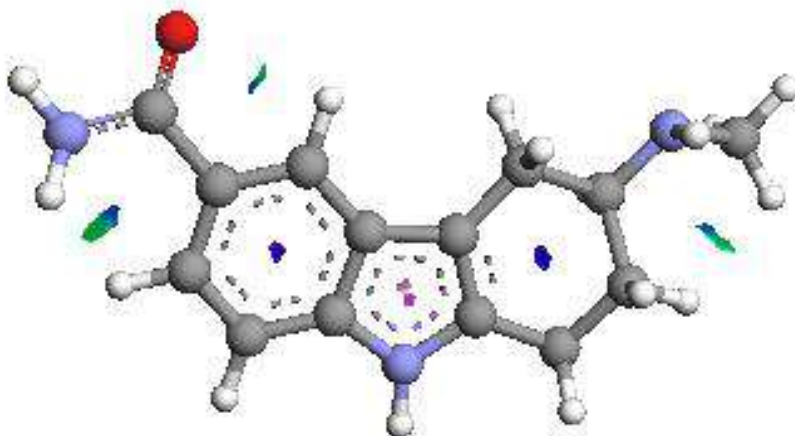


Figura 6.10. Isosuperficies del $NCI = 0.2$ para a) Frova-I_A y b) Frova-I_B en fase acuosa.

6.2.3. Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en las Tablas 6.5 y 6.6 en fase gaseosa y acuosa. Nótese que los valores de Frova-I_A y Frova-I_B son similares, lo que sugiere el mismo comportamiento químico global para ambas conformaciones. Por otro lado, los valores para μ son menores en presencia de disolvente en todas las moléculas, por lo que las moléculas en fase gaseosa tienen una mayor tendencia de escape electrónico. También se analizó la estabilidad de las estructuras mediante la dureza, los resultados sugieren que el disolvente aporta estabilidad a las moléculas.

Tabla 6.5. Parámetros de reactividad global, para Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y WB97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Frova-I _A	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
B3LYP	5.64	1.28	-3.46	4.35	3.46	1.37	0.65	2.38	3.02
	(5.73)	(1.15)	(-3.44)	(4.58)	(3.44)	(1.29)	(0.58)	(2.30)	(2.87)
M06	5.66	1.27	-3.46	4.40	3.46	1.36	0.64	2.37	3.00
	(5.98)	(0.92)	(-3.45)	(5.07)	(3.45)	(1.17)	(0.47)	(2.20)	(2.67)
M06L	5.47	1.23	-3.35	4.24	3.35	1.32	0.62	2.29	2.91
	(5.08)	(1.60)	(-3.34)	(3.48)	(3.34)	(1.60)	(0.88)	(2.55)	(3.43)
WB97XD	5.75	1.13	-3.44	4.62	3.44	1.28	0.56	2.28	2.85
	(7.64)	(-0.76)	(-3.44)	(8.40)	(3.44)	(0.70)	(0.11)	(1.82)	(1.93)
Frova-I _B									
B3LYP	5.63	1.23	-3.43	4.40	3.43	1.34	0.62	2.33	2.95
	(5.72)	(1.10)	(-3.41)	(4.62)	(3.41)	(1.26)	(0.55)	(2.26)	(2.81)
M06	5.66	1.21	-3.44	4.45	3.44	1.33	0.61	2.33	2.93
	(5.98)	(0.86)	(-3.42)	(5.12)	(3.42)	(1.14)	(0.45)	(2.16)	(2.60)
M06L	5.47	1.18	-3.32	4.29	3.32	1.29	0.59	2.25	2.84
	(5.07)	(1.56)	(-3.31)	(3.52)	(3.31)	(1.56)	(0.84)	(2.50)	(3.34)
WB97XD	5.75	1.08	-3.42	4.67	3.42	1.25	0.54	2.25	2.79
	(7.63)	(-0.82)	(-3.41)	(8.45)	(3.41)	(0.69)	(0.10)	(1.80)	(1.90)
Frova-II	□	□	□	□	□	□	□	□	□
B3LYP	5.73	1.47	-3.60	4.26	3.60	1.52	0.76	2.56	3.32
	(5.83)	(1.37)	(-3.60)	(4.46)	(3.60)	(1.45)	(0.69)	(2.49)	(3.18)
M06	5.77	1.48	-3.63	4.28	3.63	1.53	0.76	2.57	3.34
	(6.09)	(1.15)	(-3.62)	(4.94)	(3.62)	(1.33)	(0.58)	(2.38)	(2.96)
M06L	5.55	1.40	-3.48	4.15	3.48	1.46	0.72	2.46	3.17
	(5.17)	(1.81)	(-3.49)	(3.36)	(3.49)	(1.82)	(1.05)	(2.79)	(3.84)
WB97XD	5.85	1.38	-3.62	4.47	3.62	1.46	0.70	2.51	3.21
	(7.74)	(-0.51)	(-3.61)	(8.25)	(3.61)	(0.79)	(0.15)	(1.95)	(2.10)
Frova-III	□	□	□	□	□	□	□	□	□
B3LYP	5.65	1.23	-3.44	4.42	3.44	1.34	0.62	2.34	2.96
	(5.74)	(1.10)	(-3.42)	(4.64)	(3.42)	(1.26)	(0.55)	(2.26)	(2.81)
M06	5.67	1.22	-3.45	4.46	3.45	1.33	0.61	2.33	2.94
	(5.99)	(0.86)	(-3.43)	(5.13)	(3.43)	(1.15)	(0.45)	(2.16)	(2.61)
M06L	5.52	1.18	-3.35	4.33	3.35	1.29	0.59	2.27	2.86
	(5.09)	(1.56)	(-3.32)	(3.53)	(3.32)	(1.57)	(0.84)	(2.51)	(3.35)
WB97XD	5.75	1.08	-3.42	4.67	3.42	1.25	0.54	2.25	2.79
	(7.64)	(-0.82)	(-3.41)	(8.46)	(3.41)	(0.69)	(0.10)	(1.80)	(1.90)

Tabla 6.6. Parámetros de reactividad global, para Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y WB97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Frova-I _A	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
B3LYP	5.63	1.27	-3.45	4.36	3.45	1.37	0.64	2.37	3.01
	(5.72)	(1.14)	(-3.43)	(4.58)	(3.43)	(1.29)	(0.57)	(2.29)	(2.86)
M06	5.66	1.27	-3.46	4.40	3.46	1.36	0.64	2.37	3.00
	(5.98)	(0.92)	(-3.45)	(5.07)	(3.45)	(1.17)	(0.47)	(2.20)	(2.67)
M06L	5.47	1.23	-3.35	4.24	3.35	1.32	0.62	2.29	2.91
	(5.08)	(1.60)	(-3.34)	(3.47)	(3.34)	(1.60)	(0.88)	(2.55)	(3.43)
WB97XD	5.75	1.13	-3.44	4.62	3.44	1.28	0.56	2.28	2.85
	(7.64)	(-0.76)	(-3.44)	(8.40)	(3.44)	(0.70)	(0.11)	(1.82)	(1.93)
Frova-I _B									
B3LYP	5.63	1.22	-3.42	4.41	3.42	1.33	0.61	2.32	2.94
	(5.72)	(1.09)	(-3.40)	(4.63)	(3.40)	(1.25)	(0.55)	(2.25)	(2.79)
M06	5.66	1.21	-3.44	4.45	3.44	1.33	0.61	2.33	2.93
	(5.98)	(0.86)	(-3.42)	(5.12)	(3.42)	(1.14)	(0.45)	(2.16)	(2.60)
M06L	5.47	1.18	-3.32	4.29	3.32	1.29	0.59	2.25	2.84
	(5.07)	(1.56)	(-3.31)	(3.52)	(3.31)	(1.56)	(0.84)	(2.50)	(3.34)
WB97XD	5.75	1.08	-3.41	4.67	3.41	1.25	0.54	2.25	2.79
	(7.63)	(-0.82)	(-3.41)	(8.45)	(3.41)	(0.69)	(0.10)	(1.80)	(1.90)
Frova-II									
B3LYP	5.74	1.53	-3.64	4.21	3.64	1.57	0.79	2.61	3.41
	(5.84)	(1.43)	(-3.63)	(4.41)	(3.63)	(1.49)	(0.72)	(2.54)	(3.26)
M06	5.77	1.48	-3.62	4.28	3.62	1.53	0.76	2.57	3.33
	(6.09)	(1.15)	(-3.62)	(4.94)	(3.62)	(1.33)	(0.58)	(2.38)	(2.96)
M06L	5.57	1.46	-3.51	4.11	3.51	1.50	0.75	2.51	3.26
	(5.18)	(1.87)	(-3.53)	(3.31)	(3.53)	(1.88)	(1.10)	(2.86)	(3.96)
WB97XD	5.85	1.38	-3.62	4.47	3.62	1.46	0.70	2.51	3.21
	(7.74)	(-0.51)	(-3.61)	(8.25)	(3.61)	(0.79)	(0.15)	(1.95)	(2.10)
Frova-III									
B3LYP	5.73	1.10	-3.42	4.64	3.42	1.26	0.55	2.26	2.81
	(5.64)	(1.23)	(-3.44)	(4.41)	(3.44)	(1.34)	(0.62)	(2.34)	(2.95)
M06	5.67	1.22	-3.44	4.46	3.44	1.33	0.61	2.33	2.94
	(5.99)	(0.86)	(-3.43)	(5.13)	(3.43)	(1.15)	(0.45)	(2.16)	(2.61)
M06L	5.52	1.18	-3.35	4.33	3.35	1.29	0.59	2.27	2.86
	(5.09)	(1.56)	(-3.32)	(3.53)	(3.32)	(1.57)	(0.84)	(2.51)	(3.35)
WB97XD	5.75	1.08	-3.42	4.67	3.42	1.25	0.54	2.25	2.79
	(7.64)	(-0.82)	(-3.41)	(8.46)	(3.41)	(0.69)	(0.10)	(1.81)	(1.91)

6.2.4 Parámetros de reactividad local

Para evaluar la reactividad local de frovatriptán y sus conformeros, se utilizó la Función Fukui. Las Figuras 6.11 y 6.12 muestran la distribución de los sitios electrofílicos en Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III, empleando la aproximación de FC. Notese que para ambos conformeros la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol y la amina cíclica de seis miembros, mientras que la distribución de LUMO está localizada sobre el grupo sulfonilo y el ciclohexano unido a él.

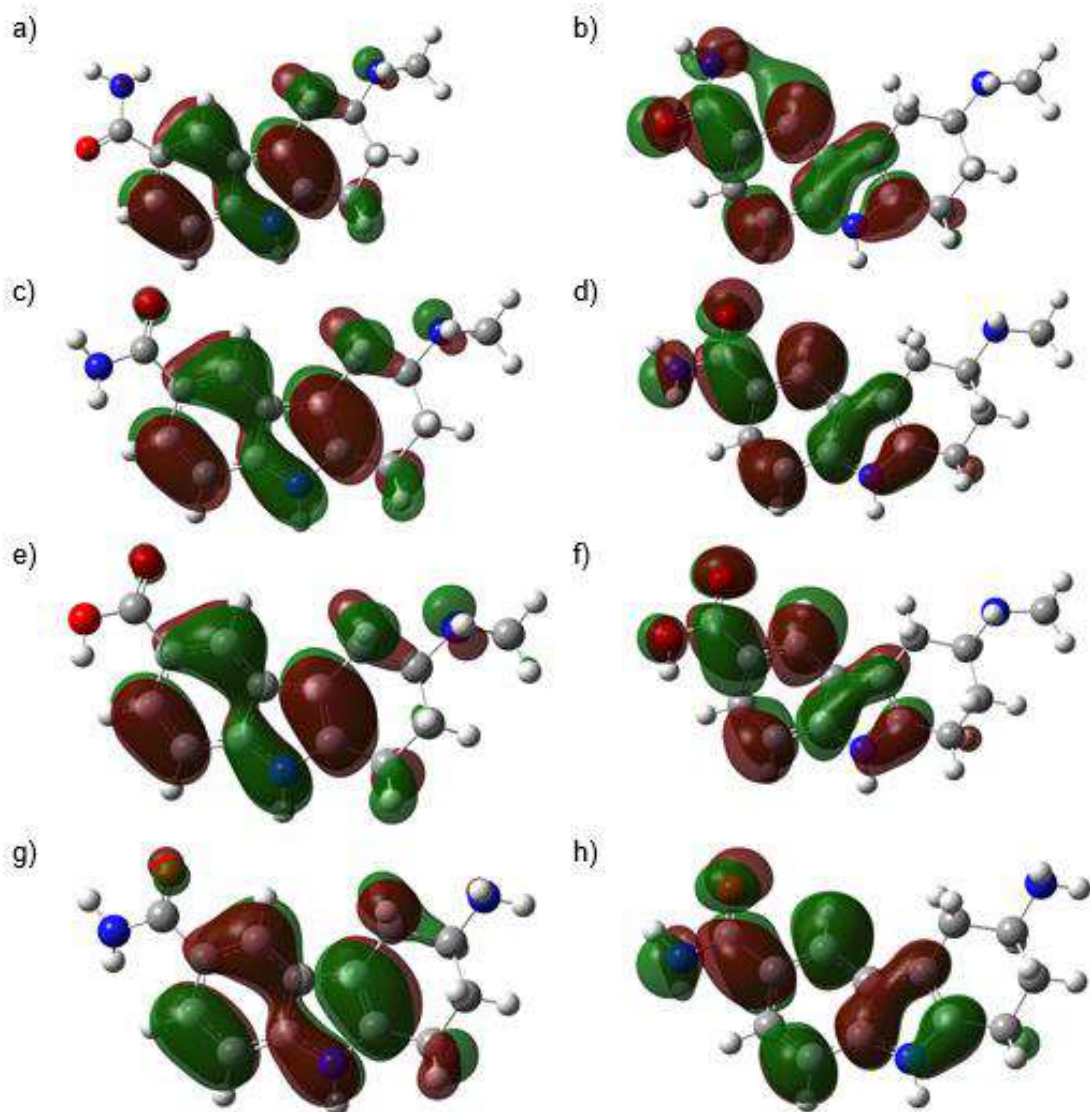


Figura 6.11. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.³.

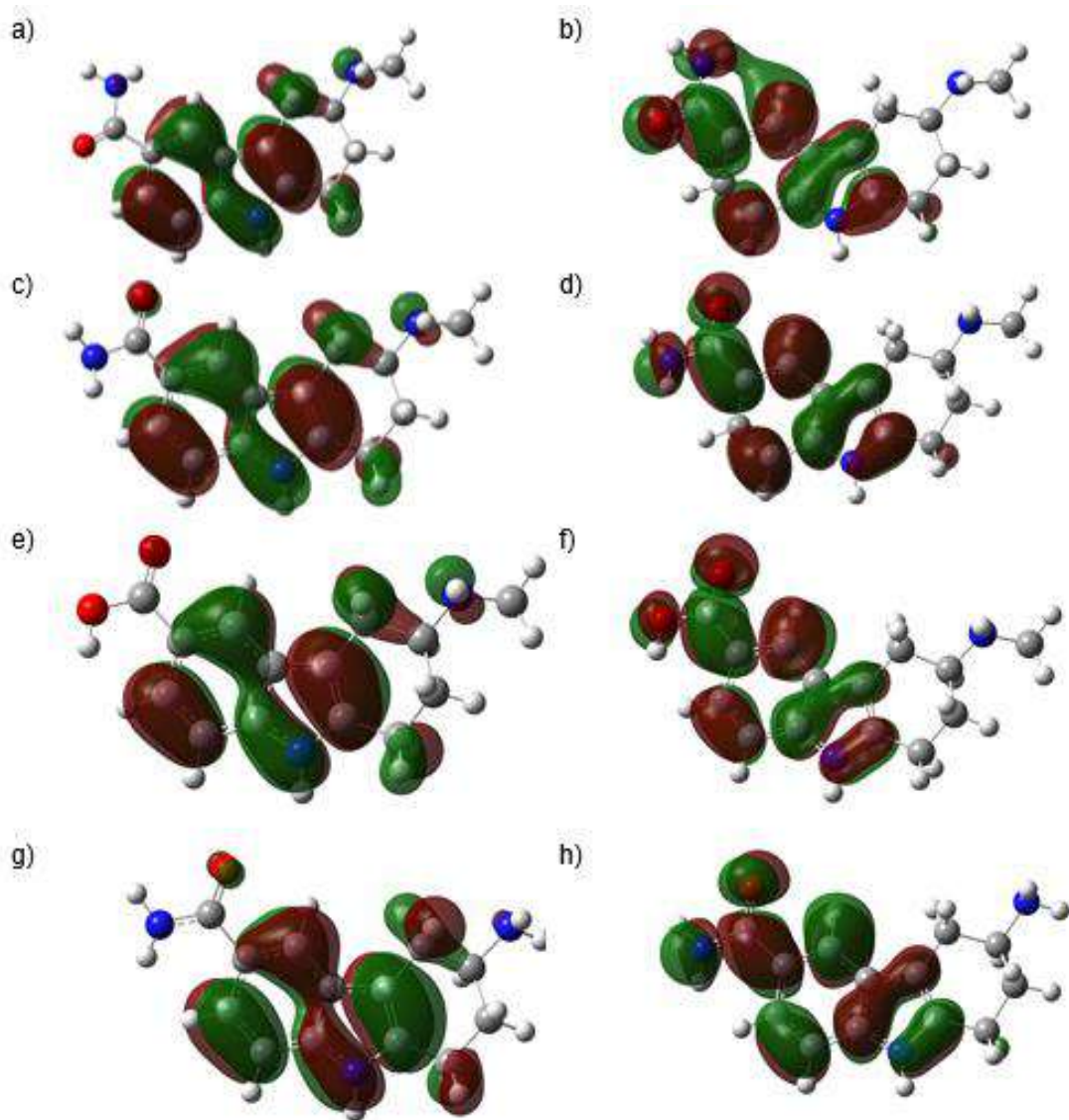


Figura 6.12. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.³.

La evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) se reporta en las Figuras 6.13-6.19 para Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III en fase gaseosa y acuosa. Para el caso del Frova-I_A, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, v(Figura 6.13a), localizada en la sección de pirrol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 7C, 2N y 8N, (Figura 6.13b). Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en los átomos del indol, v(Figura 6.13c). Para el caso de Frova-I_B, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 7C, 11C y 14C (Figura 6.15a). Para los ataques

electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 5C, 6C y 2N (Figura 6.15b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son 7C, 11C, 14C y 2N (Figura 6.15c). En el caso de Frova-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 15C, 16C y 17O (Figura 6.17a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 6C, 7C y 11N (Figura 6.17b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los átomos reactivos para los ataques nucleofílico y electrofílico (Figura 6.17c). Finalmente, para Frova-III, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 14C, 15C y 16O (Figura 6.19a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 2C, 3C y 11C (Figura 6.19b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son 5C, 6C y 14C. De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones, para los dos conformeros de Frova-I, además en ambas fases para todas las moléculas, lo que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

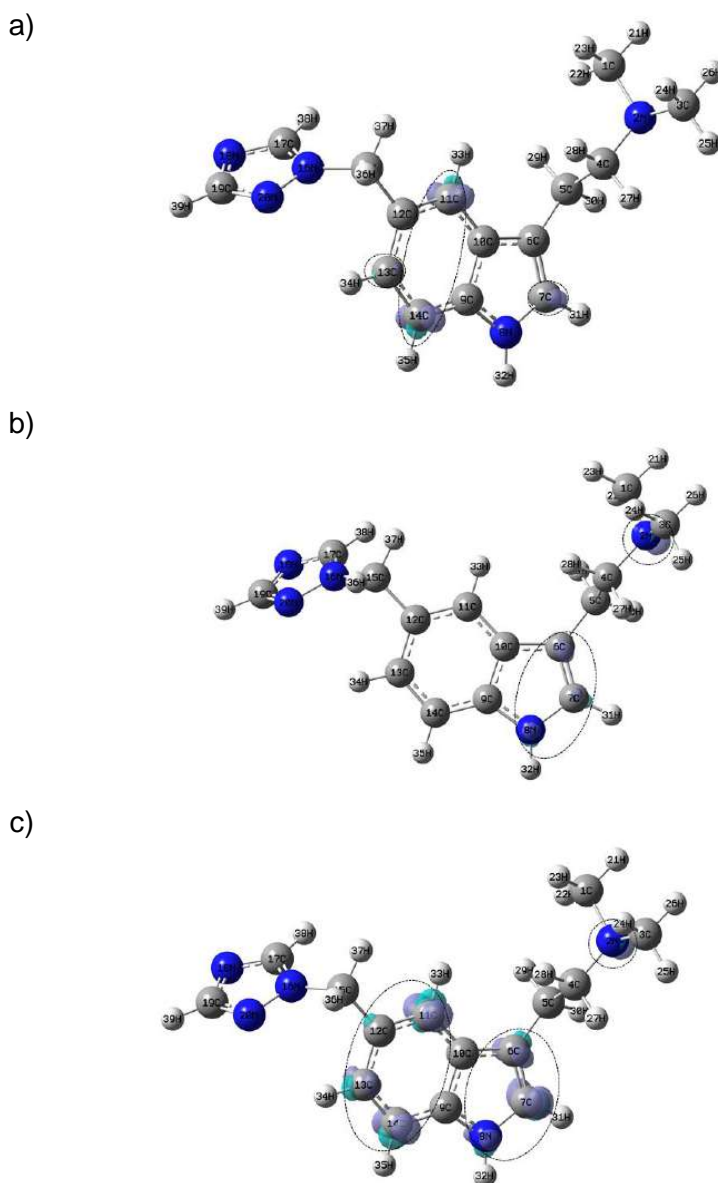


Figura 6.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-1_A según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³, los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

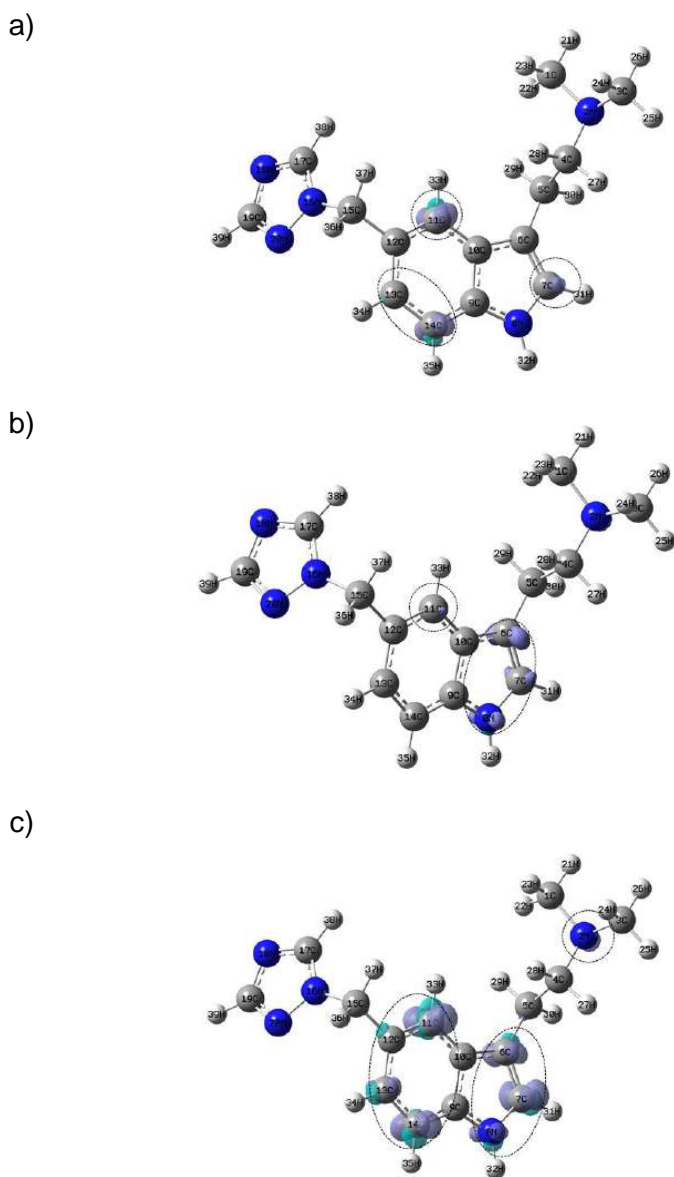


Figura 6.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-Ia según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

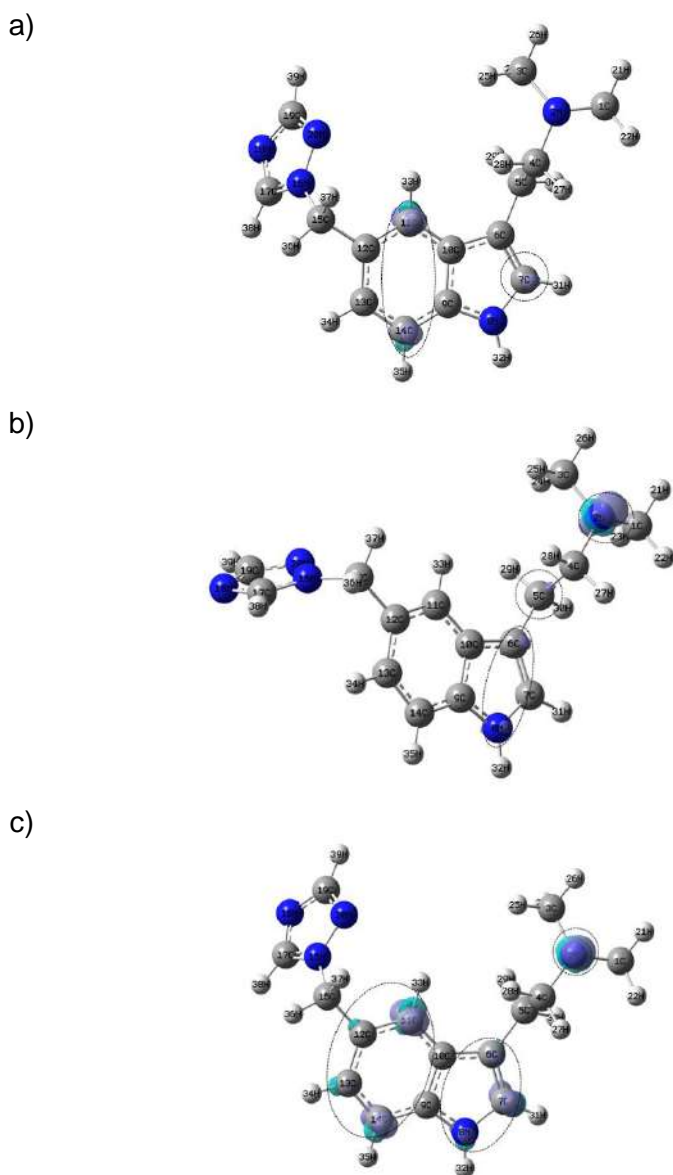
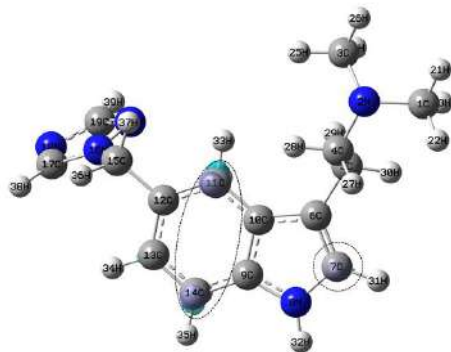
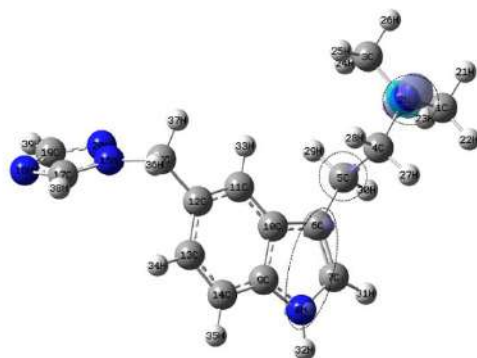


Figura 6.15. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-I_B según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³, los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

a)



b)



c)

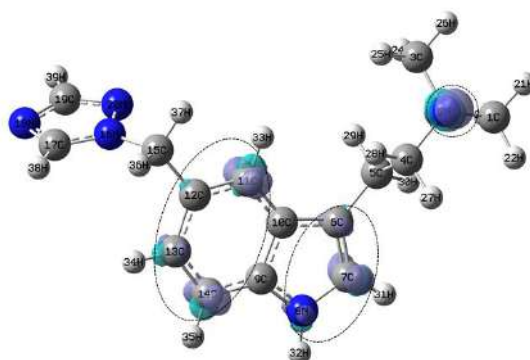


Figura 6.16. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-1_B según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³, los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

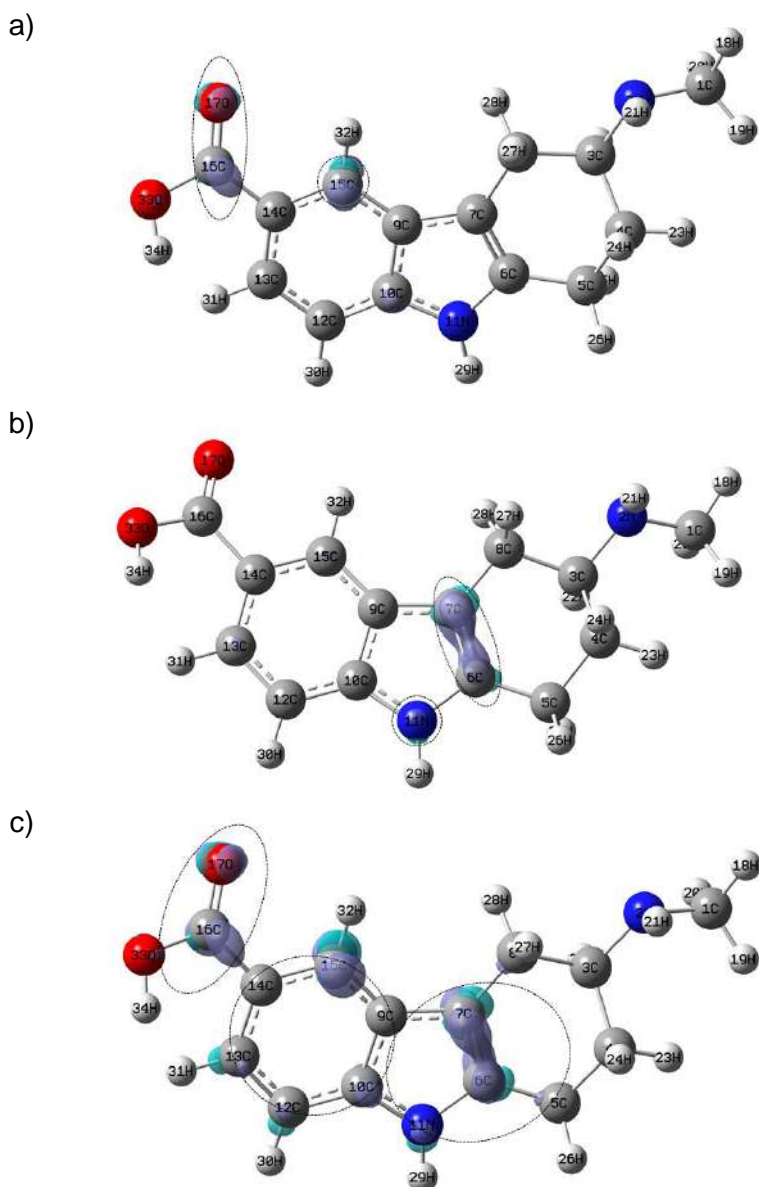


Figura 6.17. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

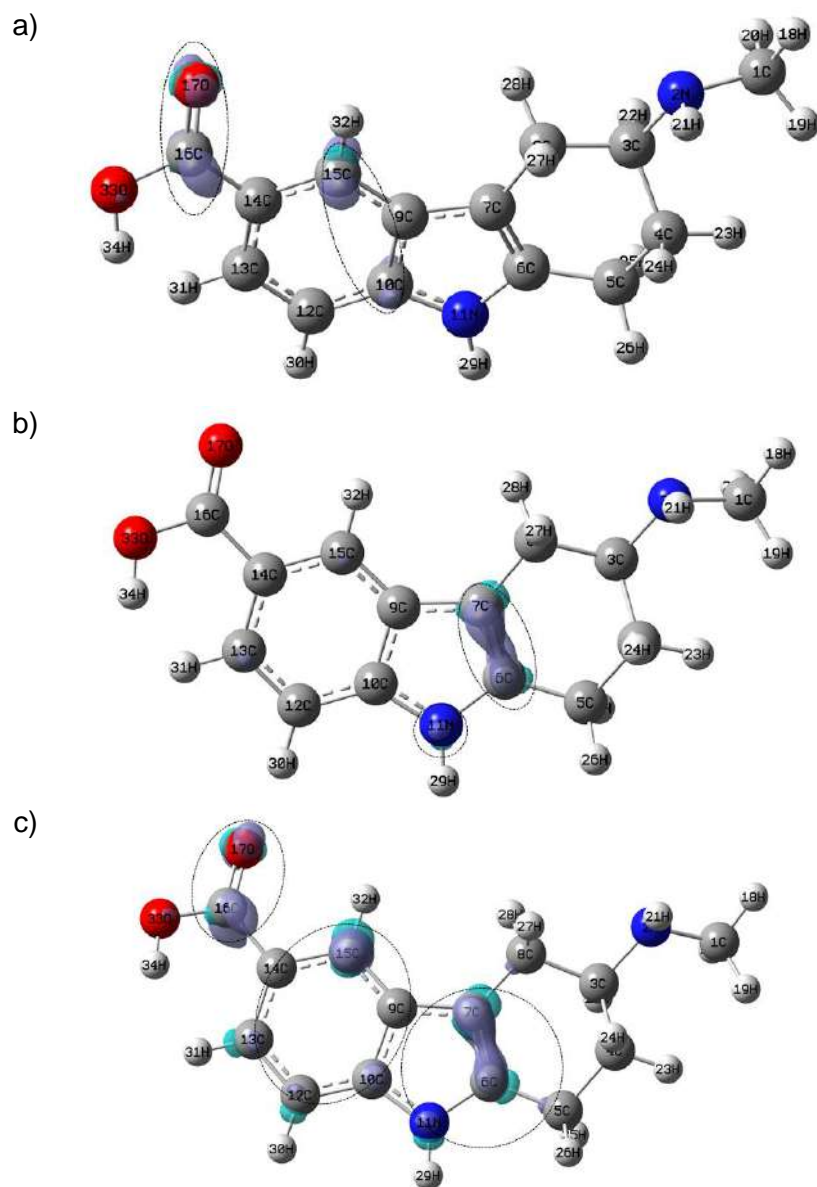


Figura 6.18. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

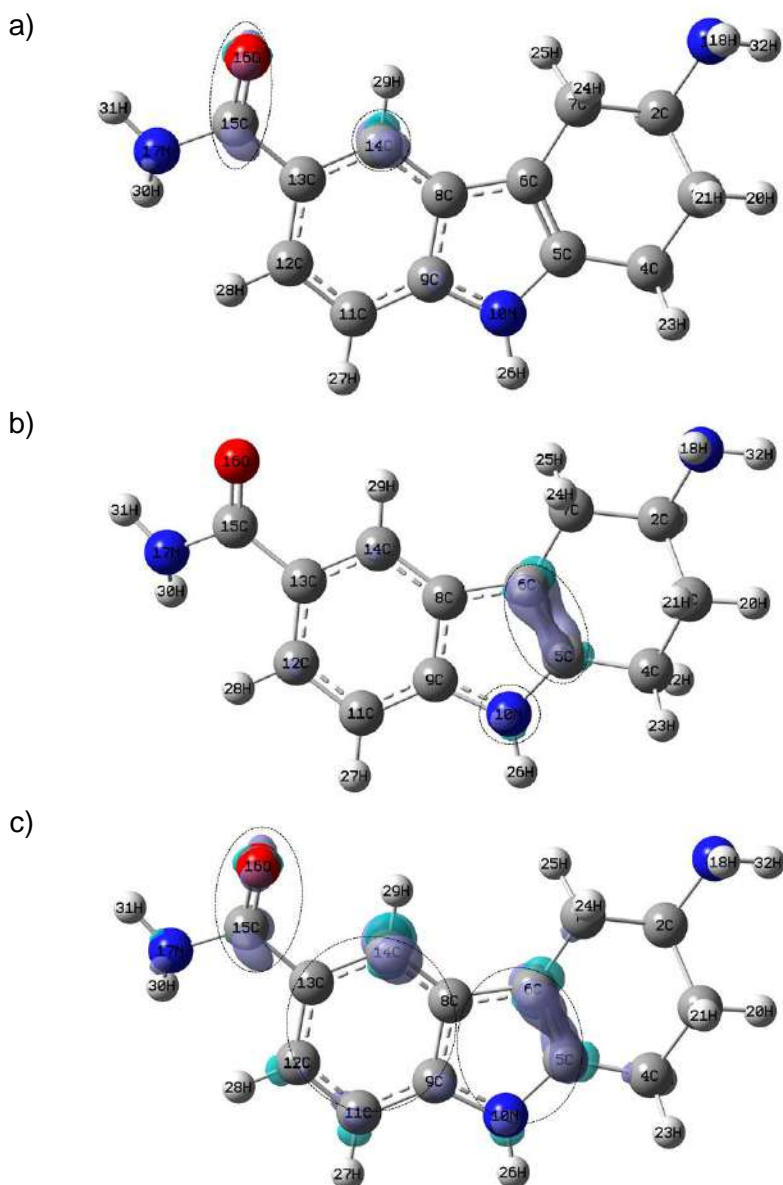


Figura 6.19. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-III según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

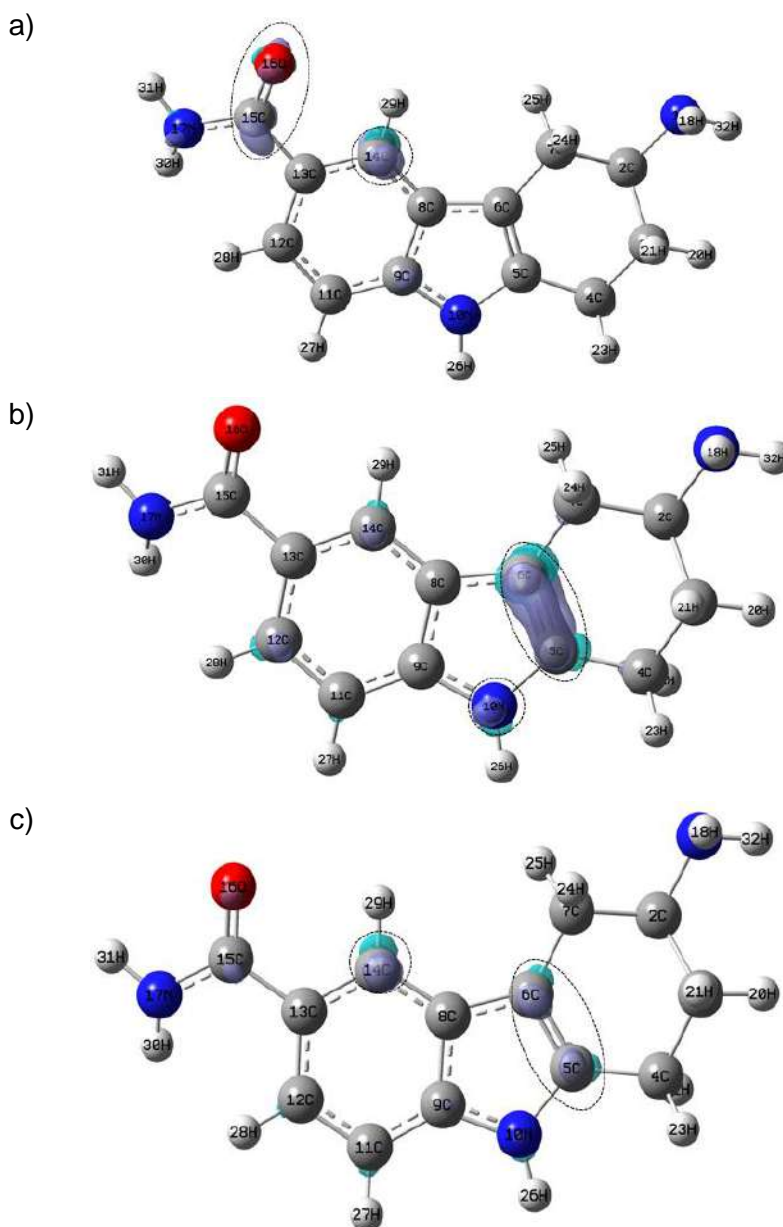


Figura 6.20. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Frova-III según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

Las Figuras 6.21-6.27 muestran los valores de la CFF para los ataques nucleofílicos en los diferentes niveles de la teoría para Frova-I_A, Frova-I_B, Frova-II y Frova-III, en fase gaseosa y acuosa, empleando las ecuaciones (2.53)-(2.55).

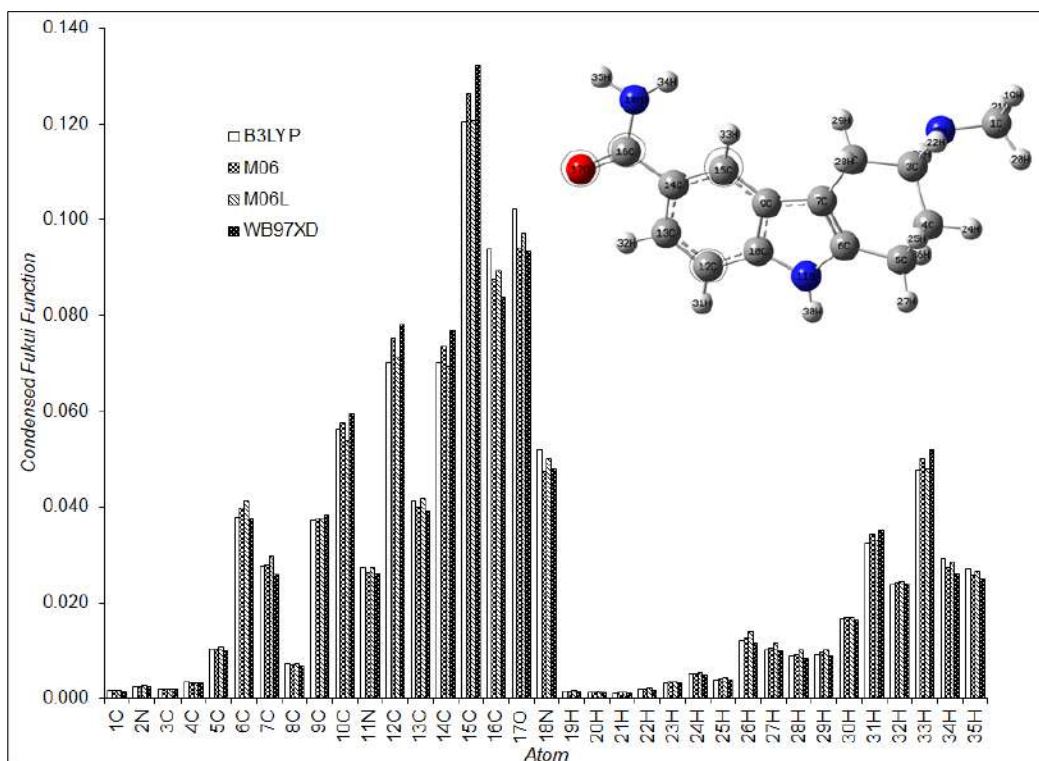


Figura 6.21. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-1_A, al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

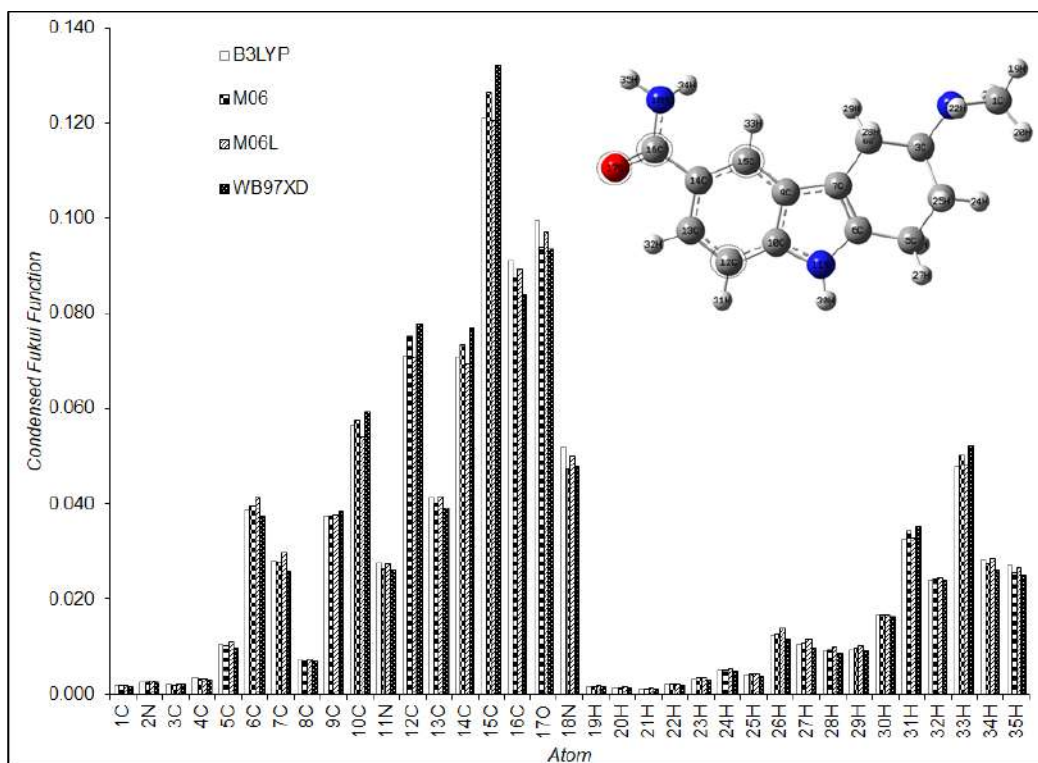


Figura 6.22. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-I_A al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

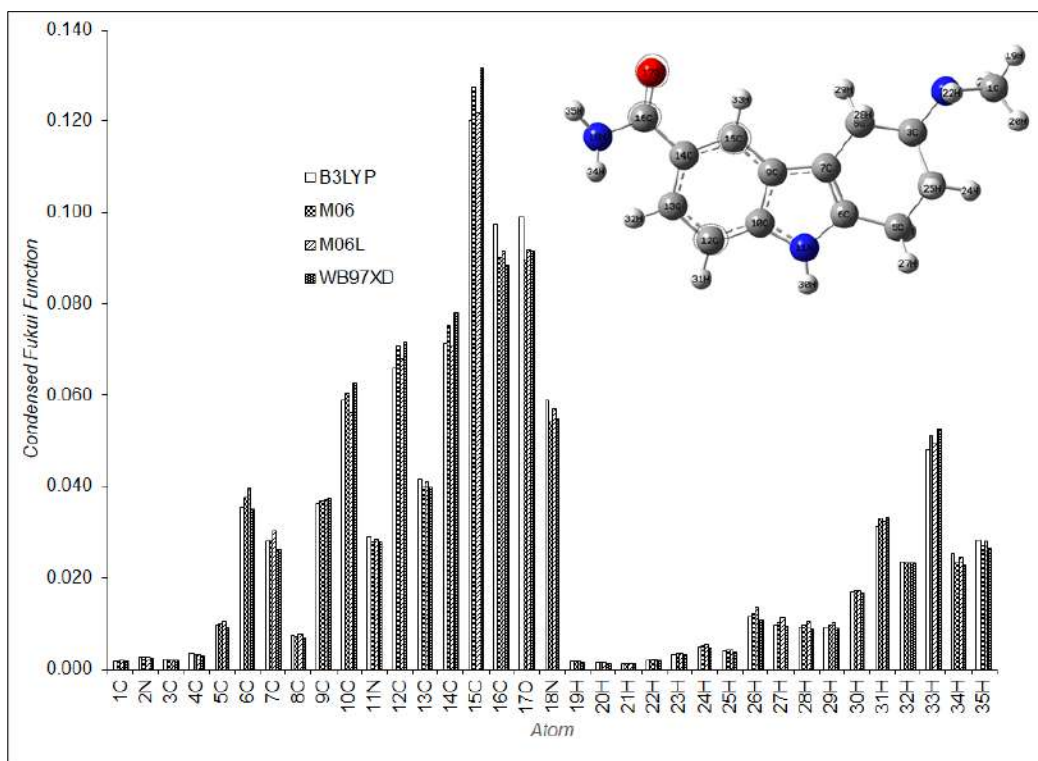


Figura 6.23. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-1_B en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

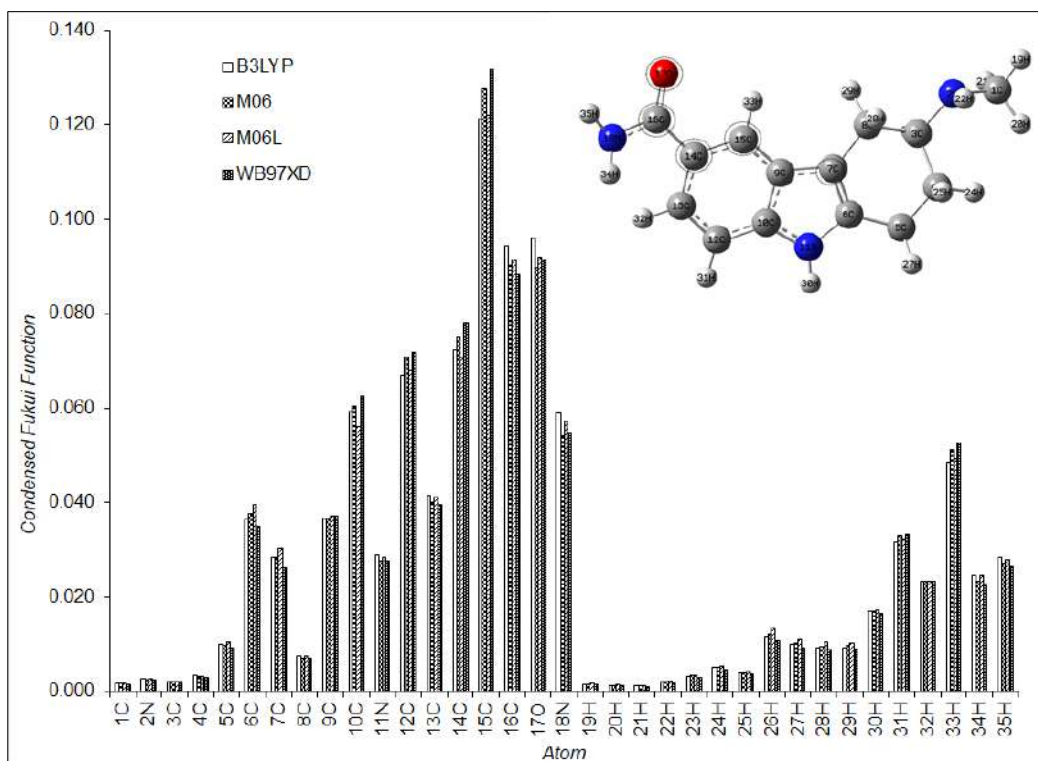


Figura 6.24. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-1_B en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

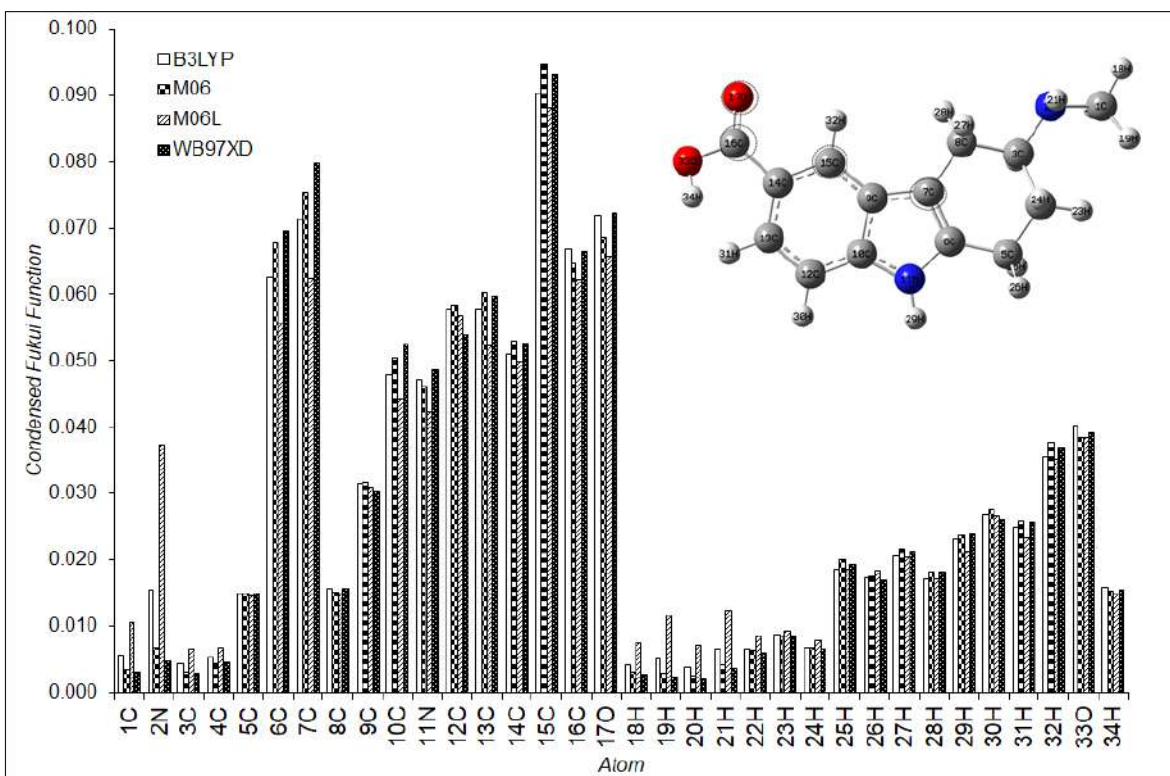


Figura 6.25. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

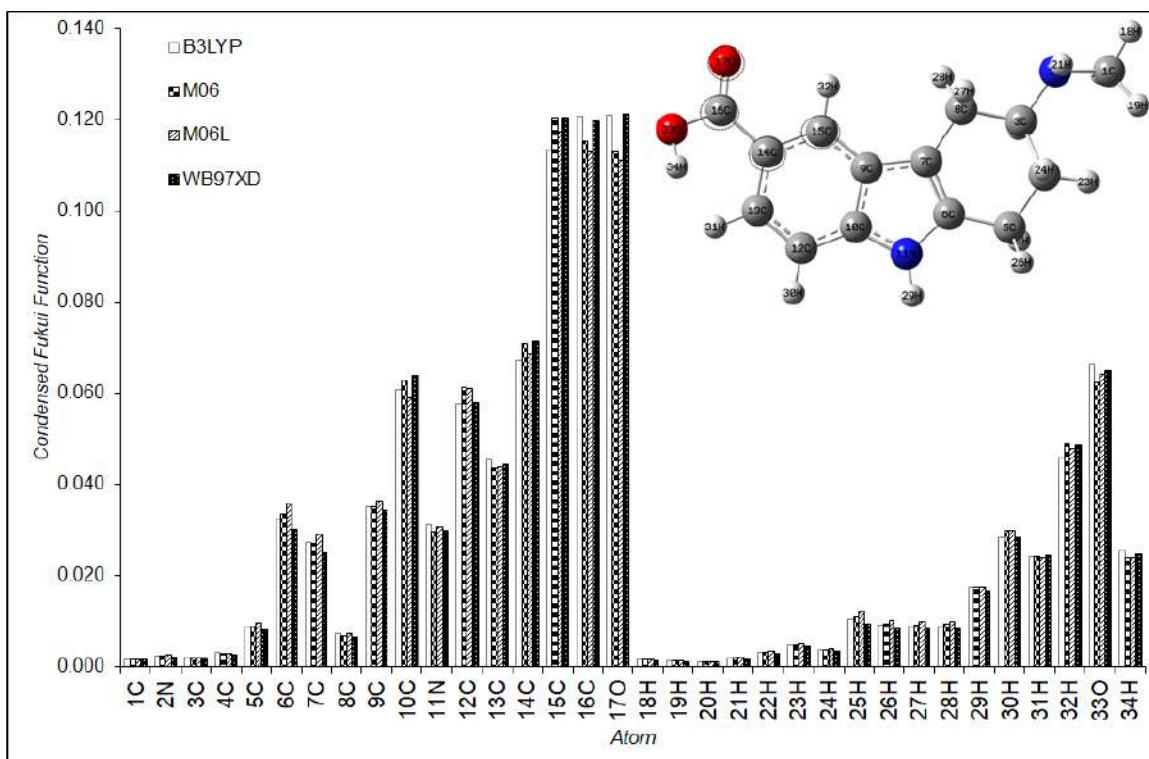


Figura 6.26. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

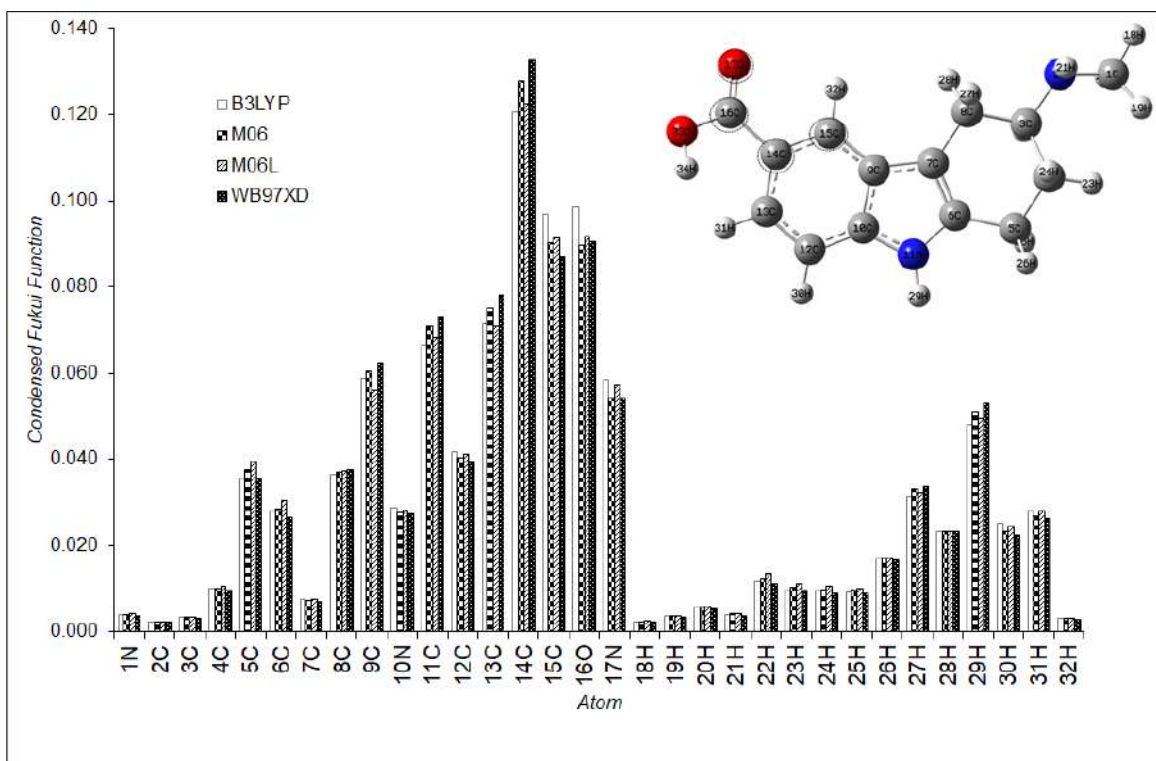


Figura 6.27. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-III en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

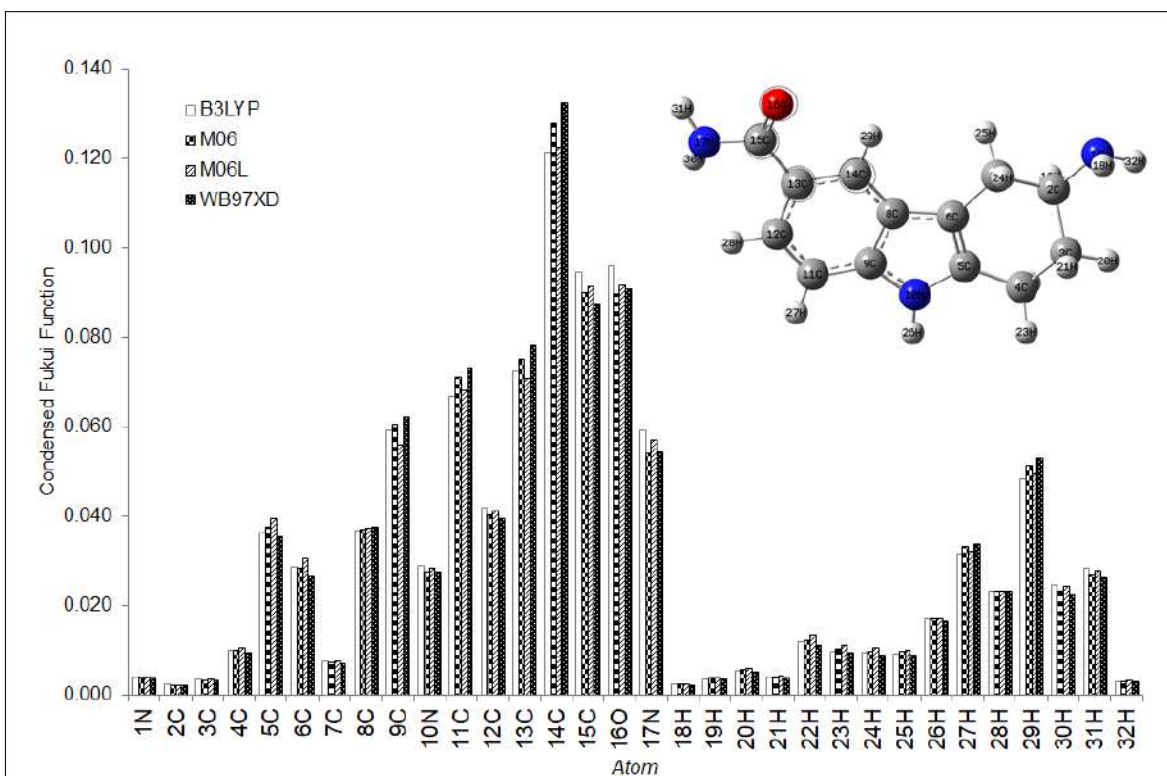


Figura 6.28. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Frova-III en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 6.21-6.28, observe que Frova-I_A, Frova-I_B, exhiben los sitios más nucleofílicos en 12C, 15C 16C y 17O. Estos resultados sugieren que la orientación del grupo no está modificando la reactividad de la molécula. Por otro lado, para Frova-II y para Frova-III los sitios más nucleofílicos en 14C, 15C 16C y 17O.

En las Figuras 6.29 y 6.30 se muestran los MEP de Frova-I_A, b) Frova-I_B, c) Frova-II y d) Frova-III. I. Las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Frova-I_A Frova-I_B, Frova-II y Frova-III los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos; por lo tanto, tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor, y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial y por lo tanto son los sitios más electrofílicos activos.

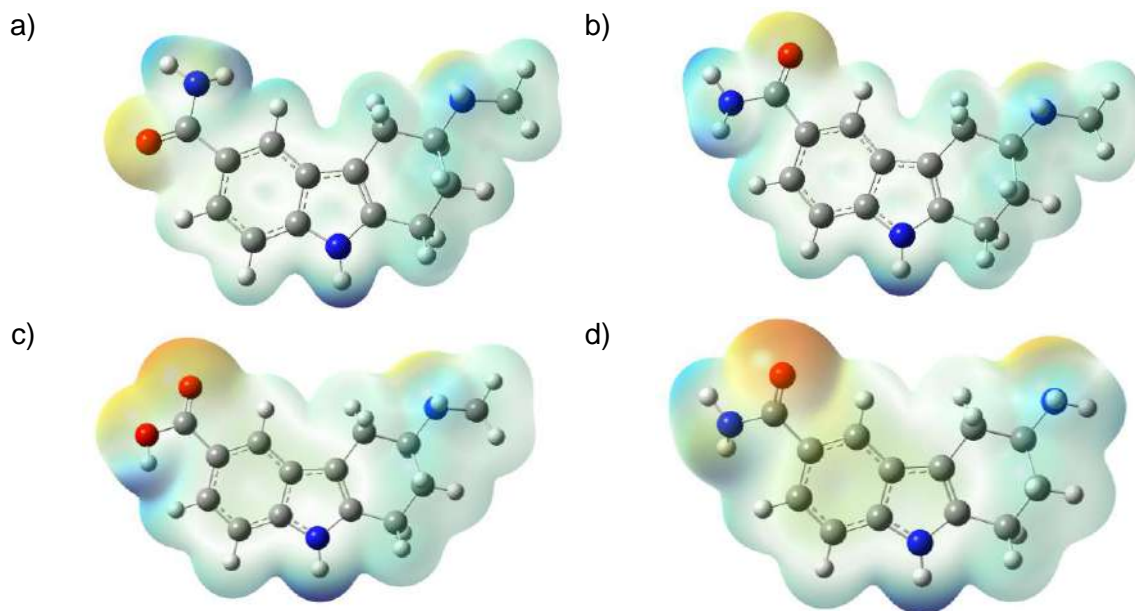


Figura 6.29. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) Frova-I_A, b) Frova-I_B, c) Frova-II y d) Frova-III.

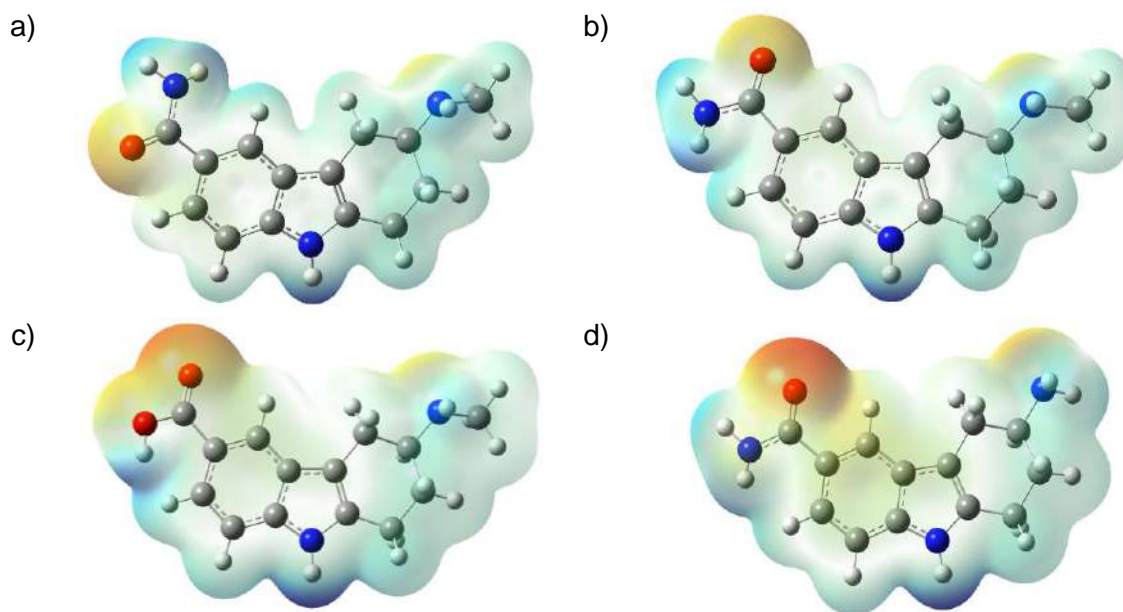


Figura 6.30. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para Frova-I_A, b) Frova-I_B, c) Frova-II y d) Frova-III.

6.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del confómero de frovatriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Frova-_{IA} y Frova-_{IB} con 5HT_{1B}. Dado que el receptor 5HT_{1B} ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 6.31 muestra la configuración Froval_B/5HT_{1B}, donde la energía de unión es $-8.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mientras que para Froval_A/5HT_{1B} fue igual a $-8.3 \text{ kcal mol}^{-1}$, esto sugiere que el cambio conformacional del frovatriptán no está modificando su efecto receptor agonista. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que Froval_A mostró enlaces de hidrógeno con Asp129 [O-H.....N], Thr209 [O-H....N] y Thr213 [O-H....N] con una distancia de 4.96, 3.24, y 3.74. Por otro lado, Froval_B mostró enlaces de hidrógeno con Tyr359 [O-H.....N]; Asp129 [O-H.....N], Thr209 [O-H....N] y Ser212 [O-H....N] con una distancia de 5.21, 4.72, 3.24 y 3.35 y 3.39 Å. En resumen, es posible notar que Frova-_{IA} y Froval_B están interactuando con 5HT_{1B} a través de los mismos residuos Asp129 y Thr209 con nitrógeno. Sin embargo, Frova-_{IB} tiene dos interacciones adicionales lo que puede estar relacionado con su energía de acoplamiento menor.

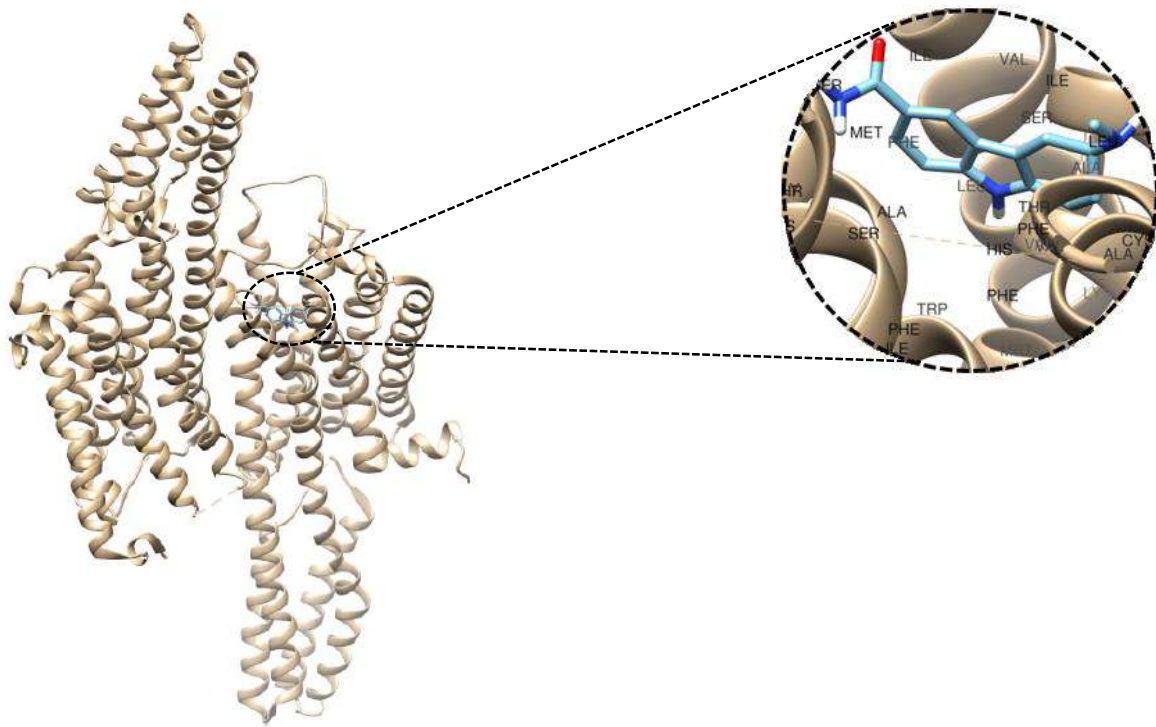


Figura 6.31. Sitio de enlace de Frova-1B en el 5HT_{1B}.

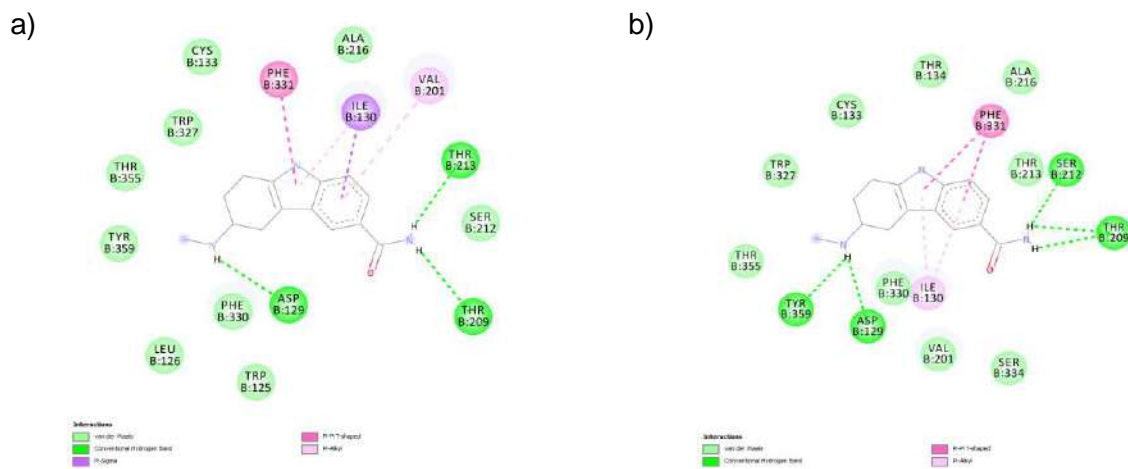


Figura 6.32. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Frova-1A y b) Frova-1B.

6.3 Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los conformeros principales para el fármaco frovatriptán (Frova-I_A) y (Frova-I_B) y sus metabolitos Frova-II y Frova-III empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los conformeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y WB97XD) en fase gaseosa y acuosa. Una diferencia de energía de 0.14 Kcal mol⁻¹ entre los dos conformeros sugiere que ambas estructuras son equivalentes. Por otro lado, la diferencia de energía entre el frovatriptán en ambas fases es de 12.66 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el frovatriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa. Se compararon las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a 800, 1400, 1600, 2481, 3100 cm⁻¹, lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula, esto permite analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Frova-I_A y Frova-I_B se observó la misma reactividad.

Sin embargo, al realizar el cálculo de la energía de unión de las dos conformaciones estas no fueron las mismas. En el caso de Froval_B/5HT_{1B}, la energía de unión es -8.5 kcal mol⁻¹ y para Froval_A/5HT_{1B} fue igual a -8.3 kcal mol⁻¹. En el caso de Frova-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 15C, 16C y 17^o; para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 6C, 7C y 11N y para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los átomos reactivos para los ataques nucleofílico y electrofílico. Finalmente, para Frova-III, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 14C, 15C y 16O. Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 2C, 3C y 11C, mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los mismos que para para los ataques nucleofílico y electrofílico. También se calculó la energía de acoplamiento para Froval_B/5HT_{1B}, la cual fue -8.5, donde Froval_A mostró enlaces de hidrógeno con Asp129 [O-H.....N], Thr209 [O-H....N] y Thr213 [O-H....N] con una distancia de 4.96, 3.24, y 3.74. Por otro lado, Froval_B mostró enlaces de hidrógeno con Tyr359 [O-H.....N]; Asp129 [O-H.....N], Thr209 [O-H.....N] y Ser212 [O-H....N] con una distancia de 5.21, 4.72, 3.24 y 3.35 y 3.39 Å.

6.4. Bibliografía

- [1] F. Marcus y K. Mikko, «Frovatriptan review,» *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 8, nº 17, pp. 3029-3033, 2007.
- [2] G. Géraud, «The acute treatment of migraine with frovatriptan,» *Monographs in Clinical Neuroscience*, vol. 17, nº 1, pp. 206-215, 2000.
- [3] P. Buchan, C. Keywood, A. Wade y C. Ward, «Clinical pharmacokinetics of frovatriptan,» *Headache*, vol. 42, nº 1, pp. S54-S62, 2002.
- [4] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [5] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [6] V. L. Cunningham, S. P. Binks y M. J. Olson, «Human health assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment,» *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 53, nº 1, pp. 39-45, 2009.
- [7] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [8] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation with correct asymptotic behaviour,» *Physical Review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [9] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [10] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.
- [11] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.
- [12] S. Miertuš, E. Scrocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.

- [13] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [14] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].
- [15] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].
- [16] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [17] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [18] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of computational chemistry*, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [19] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [20] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [21] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [22] H. Singh, Y. P. Singla, R. Singh Narang, D. Pandita, S. Singh y J. Kaur Narang, «Frovatriptan loaded hydroxy propyl methyl cellulose/treated chitosan based composite fast dissolving sublingual films for management of migraine,» *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 47, nº 1, 2018.
- [23] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.
- [24] P. K. Chattaraj, *Chemical reactivity theory: a density functional view*, Taylor & Francis, 2009.
- [25] J. L. Gázquez y F. Méndez, «The hard and soft acids and bases principle an atoms in molecules viewpoint,» *Journal of Physical Chemistry*, vol. 98, nº 17, pp. 4591-4593, 1994.
- [26] F. L. Hirshfeld, «Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 44, nº 1, pp. 129-138, 1977.

[27] L. Senthilkumar, P. Umadevi, K. N. Nithya y P. Kolandaivel, «Density functional theory investigation of cocaine water complexes,» *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, nº 8, p. 3411, 2013.

Capítulo 7. Estudio computacional del fármaco anti-migraña rizatriptán

Rizatriptán N,N-Dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina es un agonista selectivo de los receptores de 5-HT_{1B/1D} con rápida absorción oral y un inicio temprano de acción para el tratamiento agudo de la migraña. Este triptano muestra mejores valores de afinidad hacia varios subtipos de receptores monoaminérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos, comparado con alcaloides del cornezuelo de centeno o ergot [1]. Por otro lado, en estudios clínicos presenta una mejor efectividad, comparado con naratriptán. Sus efectos adversos más comunes fueron mareos, fatiga, náuseas y somnolencia [2]. El rizatriptán se elimina por vía renal principalmente por las enzimas de la monoamina oxidada SA MAO-A, y una menor parte por las enzimas de los citocromos (CYP1A2) y (CYP2D6). En la Figura 7.1 se muestra la vía mediante la cual resulta el único metabolito activo reportado, llamado N-monodesmetil-rizatriptán con un 14 % [3, 4]. En el presente trabajo se realizara el estudio de la molécula de rizatriptán y su metabolito activo, con la intención de conocer su toxicidad de estas moléculas además de su actividad biológica. Esto, mediante un estudio de la reactividad de las moléculas, lo que permitirá analizar la relación entre sus propiedades electrónicas y las propiedades farmacológicas de interés.

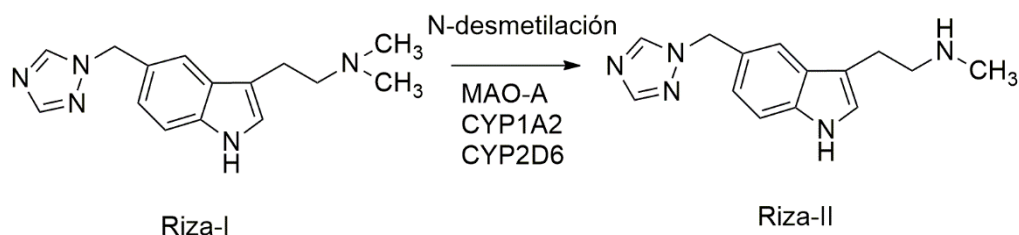


Figura 7.1. Principal vía del metabolismo de rizatriptán [3, 4].

7.1. Metodología

El análisis conformacional del rizatriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [6]. Posteriormente se obtuvieron los conformeros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de rizatriptán fueron sometidas a una optimización en la fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [7] (donde X = B3LYP [8, 9], M06 [10], M06L [11], y ωB97XD [12]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [13, 14]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [15], y visualizados con los paquetes GaussView [16], Arguslab [17], Gabedit [18] y Multwfn [19]. El estudio

de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [20], Autodock Vina [21] y Discovery Studio Visualizer 2019 [22].

6.2. Resultados

6.2.1 Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

Se llevó a cabo la evaluación de la barrera rotacional del conformero rizatriptán construyendo los conformeros de (Riza-I) y su metabolito (Riza-II) para los cuales se modificaron los ángulos diedros de ambos sustituyentes del indol cada 30 grados. Note que las estructuras de menor energía para los metabolitos se obtuvieron únicamente en el análisis para el ángulo θ , (Figura 7.2). El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reportan en la fase gaseosa (Tabla 7.1) y en fase acuosa (Tabla 7.2).

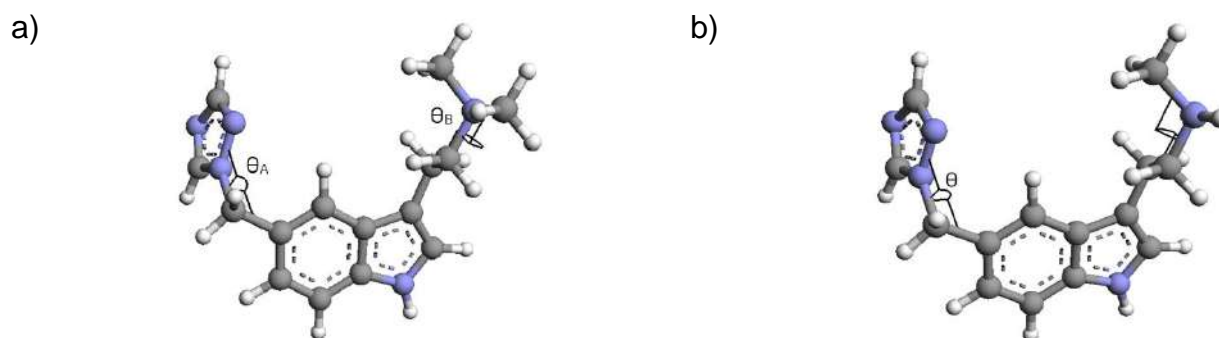


Figura 7.2. Ángulo diedro de las estructuras de a) Riza-I y Riza-II.

Tabla 7.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de rizatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.

θ	Riza-I				Riza-II	
	A		B		PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7		
30	93.37	93.91	94.16	94.79	95.95	98.05
60	93.61	94.09	92.37	93.06	93.97	96.03
90	93.42	93.90	93.67	94.45	94.05	96.14
120	93.30	93.74	96.38	97.38	94.93	97.05
150	93.32	93.73	96.35	97.13	94.87	96.92
180	93.15	93.70	94.52	95.09	94.53	96.51
210	92.86	93.33	94.59	94.99	94.79	96.87
240	92.88	93.47	95.41	95.68	94.32	96.61
270	93.22	93.76	95.44	95.44	92.35	94.78
300	94.35	94.92	95.06	95.49	91.82	94.54
320	95.39	96.19	95.95	96.26	93.74	96.50
360	96.55	97.62	96.81	97.39	97.04	99.56

Tabla 7.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de rizatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Riza-I				Riza-II	
	A		B		PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7		
30	74.09	73.18	74.54	73.65	75.93	76.43
60	74.24	73.27	72.00	72.00	74.39	74.88
90	74.09	73.12	74.36	73.64	74.55	75.06
120	74.06	73.06	77.03	76.57	75.34	75.86
150	74.06	73.03	76.57	75.87	74.75	75.16
180	74.19	73.40	75.06	74.20	74.11	74.44
210	73.97	73.14	75.40	74.36	74.36	74.80
240	73.77	73.04	76.61	75.48	73.98	74.61
270	74.08	73.24	75.53	74.45	72.19	72.95
300	74.92	74.06	75.11	74.03	71.89	72.96
320	75.58	74.95	75.94	74.74	73.83	74.97
360	76.04	75.71	76.88	75.93	76.85	77.76

A partir de los datos reportados en la Tabla 7.1, se puede concluir que el conformero más estable para la molécula de Riza-I_A corresponde a la configuración con el ángulo diedro de 210° y Riza-I_B de 60°, mientras que en la fase acuosa Riza-I_A corresponde a 240° y Riza-I_B 60°. Por otro lado, la conformación más estable para la molécula de Riza-II en fase gaseosa corresponde al ángulo diedro de 300° y en la fase acuosa corresponde al ángulo diedro de 270° lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7.

En las Tabla 7.3 y 7.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (1.56) para los conformeros de Riza-I y Riza-II obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Note que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía.

Tabla 7.3. Distribución de los confómeros de Riza-I y Riza -II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas.

θ	Riza-I				Riza-II	
	% de distribución				% de distribución	
	A		B		PM6	PM7
	PM6	PM7	PM6	PM7	PM6	PM7
30	8.07	7.60	3.93	4.22	0.06	0.13
60	5.34	5.62	80.76	78.44	1.72	4.10
90	7.42	7.81	9.03	7.54	1.51	3.43
120	9.12	10.23	0.09	0.05	0.34	0.73
150	8.72	10.31	0.10	0.08	0.38	0.92
180	11.57	10.87	2.14	2.54	0.68	1.82
210	19.05	20.22	1.92	3.04	0.44	0.99
240	18.44	16.01	0.48	0.94	0.96	1.53
270	10.40	9.76	0.46	1.42	26.72	33.81
300	1.55	1.39	0.86	1.31	64.64	50.67
320	0.27	0.16	0.19	0.35	2.54	1.86
360	0.04	0.01	0.05	0.05	0.01	0.01

Tabla 7.4. Distribución de los confórmers de Riza-I y Riza-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	Riza-I				Riza-II	
	% de distribución				% de distribución	
	A		B			
	PM6	PM7	PM6	PM7	PM6	PM7
30	0.00	10.30	0.00	5.00	0.00	0.12
60	8.57	8.85	96.35	81.23	0.84	1.68
90	11.05	11.42	1.79	5.09	0.64	1.24
120	11.66	12.60	0.02	0.04	0.17	0.32
150	11.58	13.28	0.04	0.12	0.45	1.04
180	9.37	7.19	0.55	1.98	1.34	3.54
210	13.48	11.00	0.31	1.50	0.88	1.93
240	18.91	13.06	0.04	0.23	1.67	2.65
270	11.36	9.30	0.25	1.29	34.58	43.52
300	2.71	2.35	0.51	2.63	57.27	42.51
320	0.89	0.52	0.12	0.80	2.14	1.44
360	0.42	0.14	0.03	0.11	0.01	0.01

6.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los confórmers principales de eletriptán con DFT

Posterior a la identificación de la conformación de menor energía de Riza-I y Riza-II, estas fueron optimizadas sin restricciones al nivel X / DGDZVP [7] (donde X = B3LYP [8, 9], M06 [10], M06L [11], y ω B97XD [12]), para Riza-I Figura 7.3 y Riza-II Figura 7.4 en ambas fases. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo. Todos los valores de frecuencia calculados al nivel teórico X / DGDZVP [7] en ambas fases fueron positivos y están en buena concordancia con los valores reportados en la literatura, que sugieren que el nivel de teoría empleado es capaz de predecir las propiedades electrónicas del rizatriptán. En la Figura 7.5 se muestra un resumen de las bandas principales para la fase acuosa, presentes en el espectro de la Figura

7.6 reportado por Kumar Desu y colaboradores [22] en frecuencias cercanas a 750, 1550, 2850 y 3600 cm^{-1} .

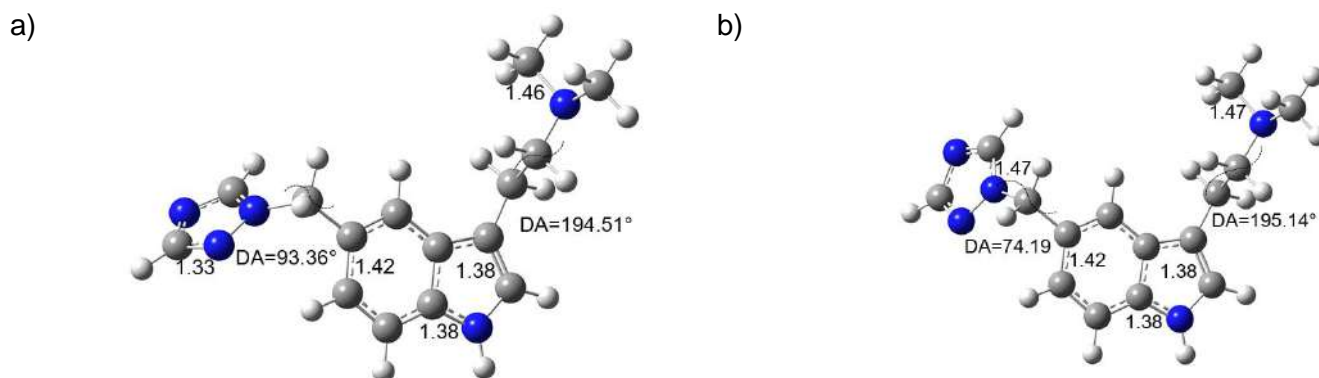


Figura 7.3. Estructura de Riza-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

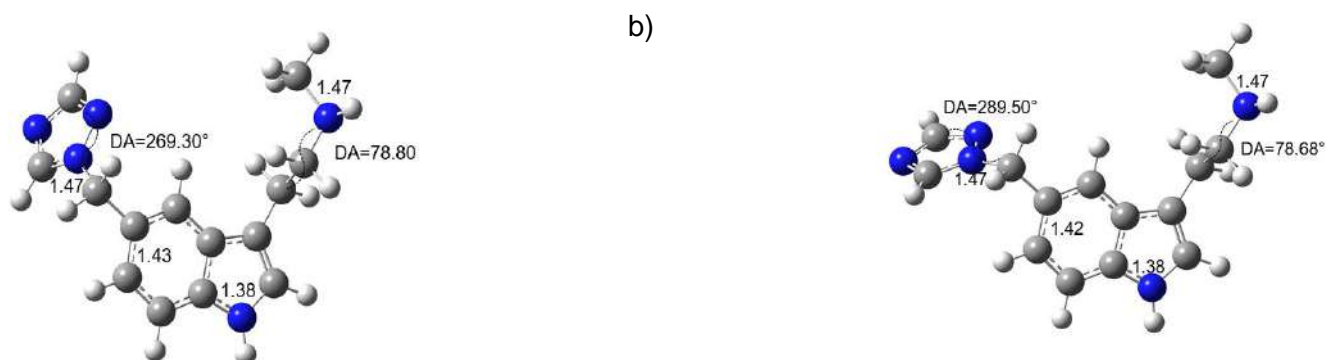


Figura 7.4. Estructura de Riza-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

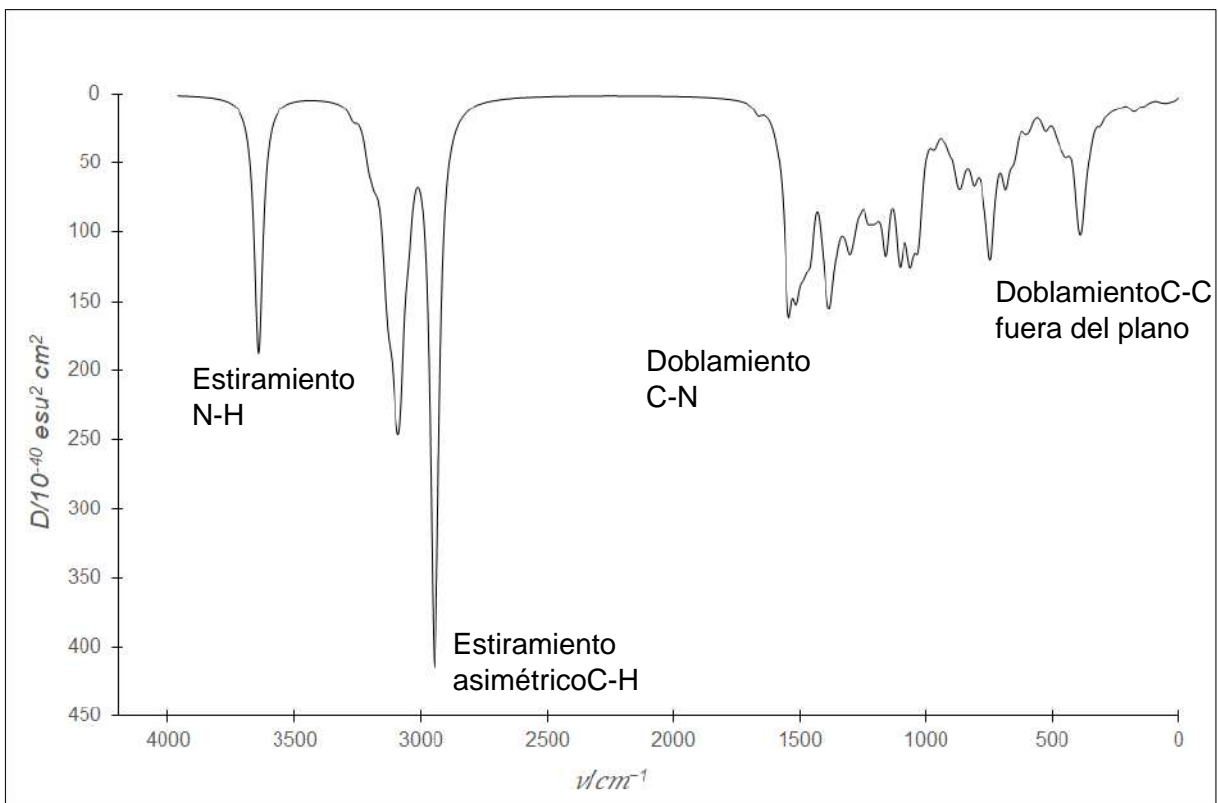


Figura 7.5. Espectro IR teórico de Riza-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

Fig 2. FTIR Spectrum of Rizatriptan+ Crospovidone

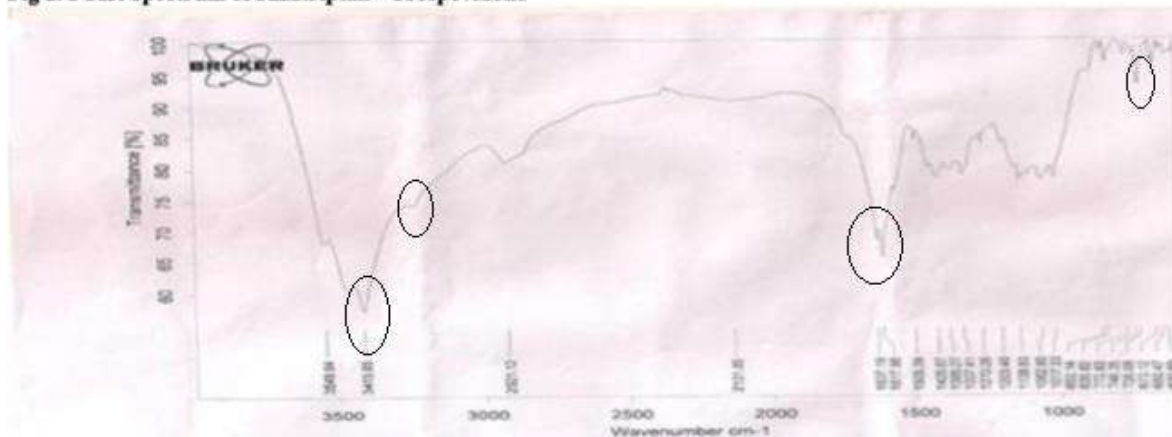


Fig 3. FTIR Spectrum of Rizatriptan + Croscamellose sodium

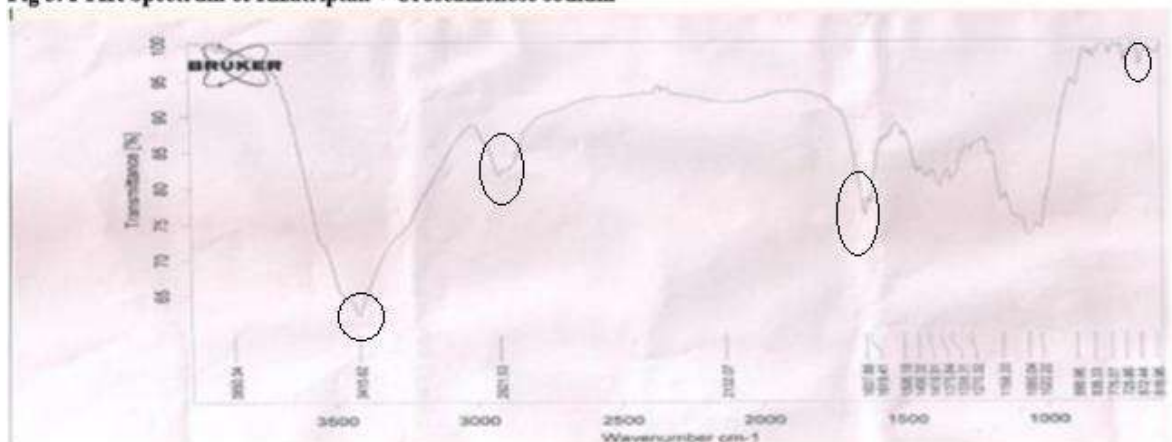


Figura 7.6. Espectro IR experimental de rizatriptán [22].

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase gaseosa para el conformero Riza-I es de -856.85453171 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4.99 eV. En fase acuosa, la energía de Riza-I es -856.8731894900 hartrees. Nótese que la diferencia de energía entre el rizatriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de 11.71 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el rizatriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

A partir de la Figura 7.3, es posible observar una orientación del grupo triazol en Riza-I, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. La Figura 7.7 muestra la gráfica NCI para Riza-I. Adicionalmente, se realizó la gráfica de isosuperficies s(r) (ecuación (3.1)) para Ele-I, (Figura 7.4).

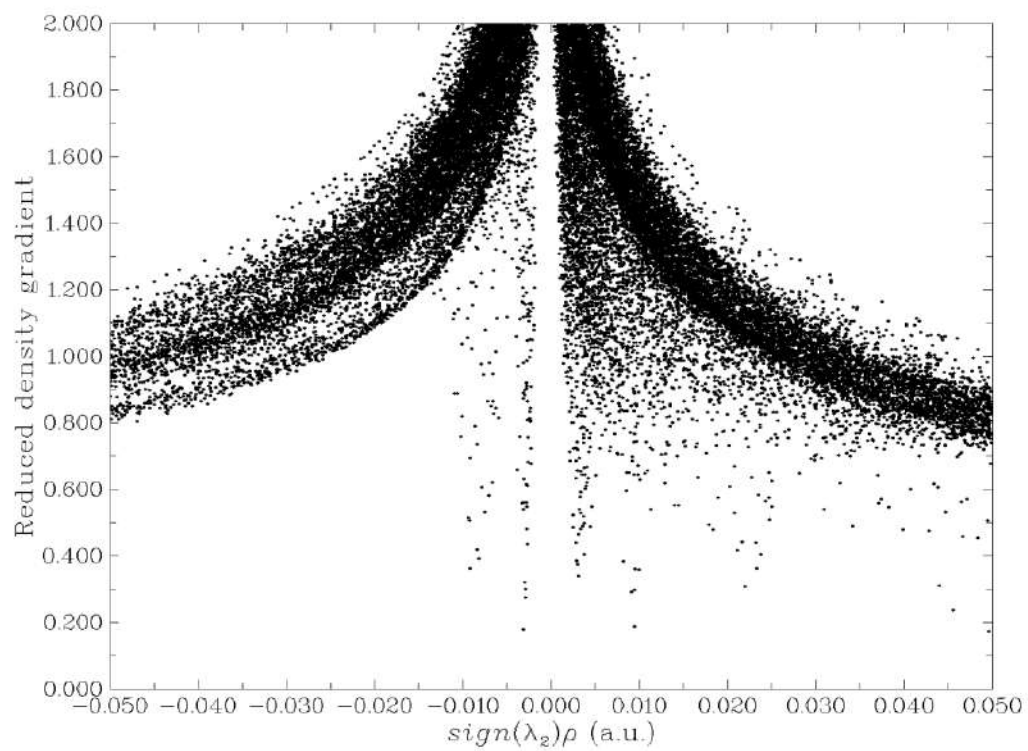


Figura 7.7. Gráfico del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Riza-I.

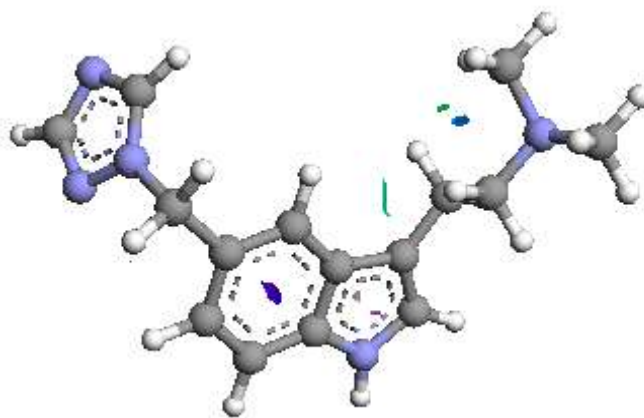


Figura 7.8. Isosuperficie del NCI = 0.2 para Riza-I.

6.2.3. Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Riza-I y Riza-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en la Tabla 1. A partir de los valores obtenidos para el potencial químico electrónico, es posible observar que la molécula de Riza-I es más susceptible a ceder electrones que su metabolito Riza-II en las dos fases. Sin embargo, en el caso de la estabilidad de las moléculas evaluada con η se observa que Riza-I es la más estable de las dos en fase gaseosa y Riza-II es la más estable en fase acuosa.

Tabla 7.5. Parámetros de reactividad global, Riza-I y Riza-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Riza-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV	$\Delta\omega$ / eV
B3LYP	5.66	0.94	-3.30	4.72	3.30	1.15	0.48	2.13	2.60
	(5.76)	(0.79)	(-3.27)	(4.97)	(3.27)	(1.08)	(0.41)	(2.05)	(2.47)
M06	5.75	1.02	-3.39	4.73	3.39	1.21	0.51	2.21	2.72
	(6.06)	(0.66)	(-3.36)	(5.40)	(3.36)	(1.04)	(0.37)	(2.05)	(2.42)
M06L	5.47	0.93	-3.20	4.55	3.20	1.13	0.47	2.07	2.54
	(5.12)	(1.23)	(-3.17)	(3.89)	(3.17)	(1.29)	(0.62)	(2.21)	(2.83)
WB97X D	5.86	0.87	-3.36	4.98	3.36	1.14	0.45	2.13	2.58
	(7.71)	(-1.03)	(-3.34)	(8.74)	(3.34)	(0.64)	(0.08)	(1.75)	(1.82)
Almo-II									
B3LYP	5.65	1.00	-3.33	4.65	3.33	1.19	0.50	2.17	2.67
	(5.74)	(0.85)	(-3.30)	(4.90)	(3.30)	(1.11)	(0.44)	(2.09)	(2.52)
M06	5.74	0.98	-3.36	4.76	3.36	1.18	0.49	2.17	2.67
	(6.05)	(0.61)	(-3.33)	(5.44)	(3.33)	(1.02)	(0.36)	(2.02)	(2.38)
M06L	5.48	0.89	-3.19	4.59	3.19	1.11	0.45	2.05	2.50
	(5.09)	(1.20)	(-3.15)	(3.89)	(3.15)	(1.27)	(0.61)	(2.18)	(2.79)
WB97X D	5.85	0.86	-3.35	4.98	3.35	1.13	0.45	2.12	2.57
	(7.71)	(-1.04)	(-3.33)	(8.75)	(3.33)	(0.63)	(0.08)	(1.74)	(1.82)

Tabla 7.6. Parámetros de reactividad global, para Riza-I y Riza-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Riza-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
B3LYP	5.59	0.89	-3.24	4.69	3.24	1.12	0.46	2.08	2.53
	(5.69)	(0.75)	(-3.22)	(4.94)	(3.22)	(1.05)	(0.40)	(2.01)	(2.40)
M06	5.68	0.95	-3.32	4.73	3.32	1.16	0.48	2.14	2.62
	(5.98)	(0.59)	(-3.29)	(5.39)	(3.29)	(1.00)	(0.35)	(1.99)	(2.34)
M06L	5.37	0.86	-3.11	4.51	3.11	1.07	0.44	1.99	2.43
	(5.01)	(1.20)	(-3.10)	(3.81)	(3.10)	(1.26)	(0.61)	(2.16)	(2.76)
WB97X D	5.79	0.82	-3.31	4.97	3.31	1.10	0.43	2.08	2.51
	(7.62)	(-1.08)	(-3.27)	(8.70)	(3.27)	(0.62)	(0.07)	(1.70)	(1.77)
Riza-II									
B3LYP	5.68	0.96	-3.32	4.72	3.32	1.17	0.48	2.14	2.63
	(5.77)	(0.80)	(-3.29)	(4.97)	(3.29)	(1.09)	(0.42)	(2.07)	(2.49)
M06	5.74	0.98	-3.36	4.76	3.36	1.18	0.49	2.17	2.67
	(6.05)	(0.61)	(-3.33)	(5.44)	(3.33)	(1.02)	(0.36)	(2.02)	(2.38)
M06L	5.50	0.95	-3.23	4.55	3.23	1.14	0.48	2.09	2.57
	(5.12)	(1.24)	(-3.18)	(3.88)	(3.18)	(1.31)	(0.63)	(2.22)	(2.85)
WB97X D	5.85	0.86	-3.35	4.98	3.35	1.13	0.45	2.12	2.57
	(7.71)	(-1.04)	(-3.33)	(8.75)	(3.33)	(0.63)	(0.08)	(1.74)	(1.82)

6.2.4. Parámetros de reactividad local

Las Figuras 7.9 y 7.10 muestran la distribución de los sitios electrofílicos en Riza-I y Riza-II en fase gaseosa y acuosa, empleando la aproximación de FC. Notese que para ambos confórmers la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol y la amina terciaria, mientras que la distribución de LUMO está localizada sobre el indol.

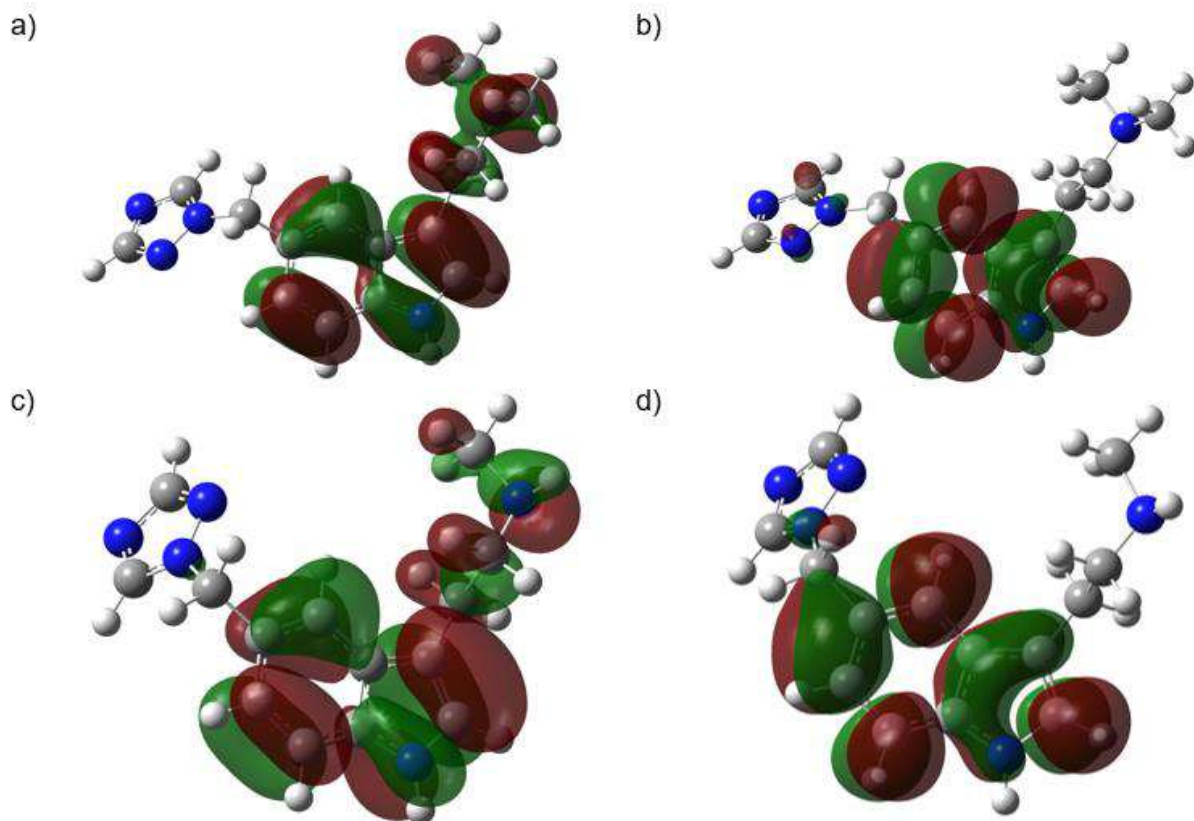


Figura 7.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Riza-I y Riza-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

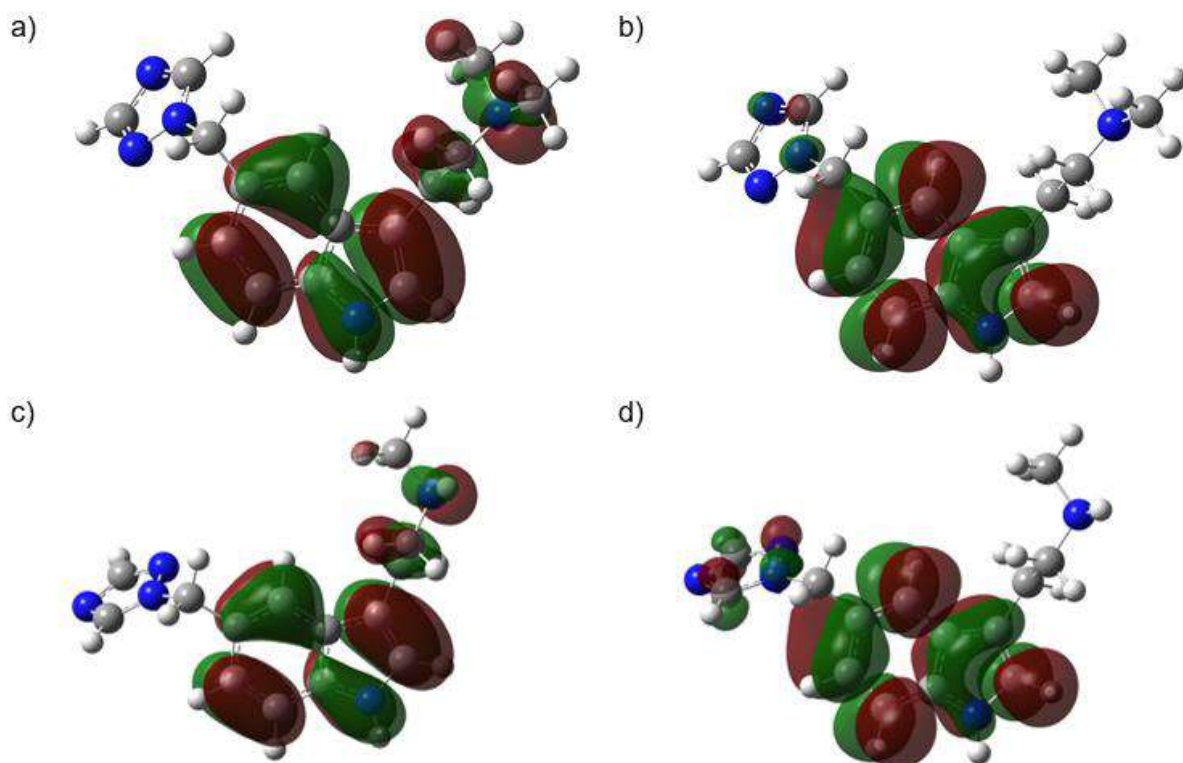


Figura 7.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Riza-I y Riza-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

También se evaluó la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (7.50)-(7.52)), dicha evaluación se reporta en las Figuras 7.11-7.14 para Riza-I y Riza-II en fase gaseosa y acuosa. Para el caso del Riza-I, los sitios activos más nucleófilos son 7.11C, 11C y 14C, (Figura 7.11a), localizada en la sección del indol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 7.11C, 2N y 8N, (Figura 7.11b). Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en los átomos del anillo indólico, (Figura 7.11c). Para el caso de Riza-II, los sitios más activos nucleofílicos se encuentran en 6C, 10C y 13C (Figura 7.13a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 5C, 6N y 7N (Figura 7.13b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los átomos de los ciclos del indol (Figura 7.13c). De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones, lo que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

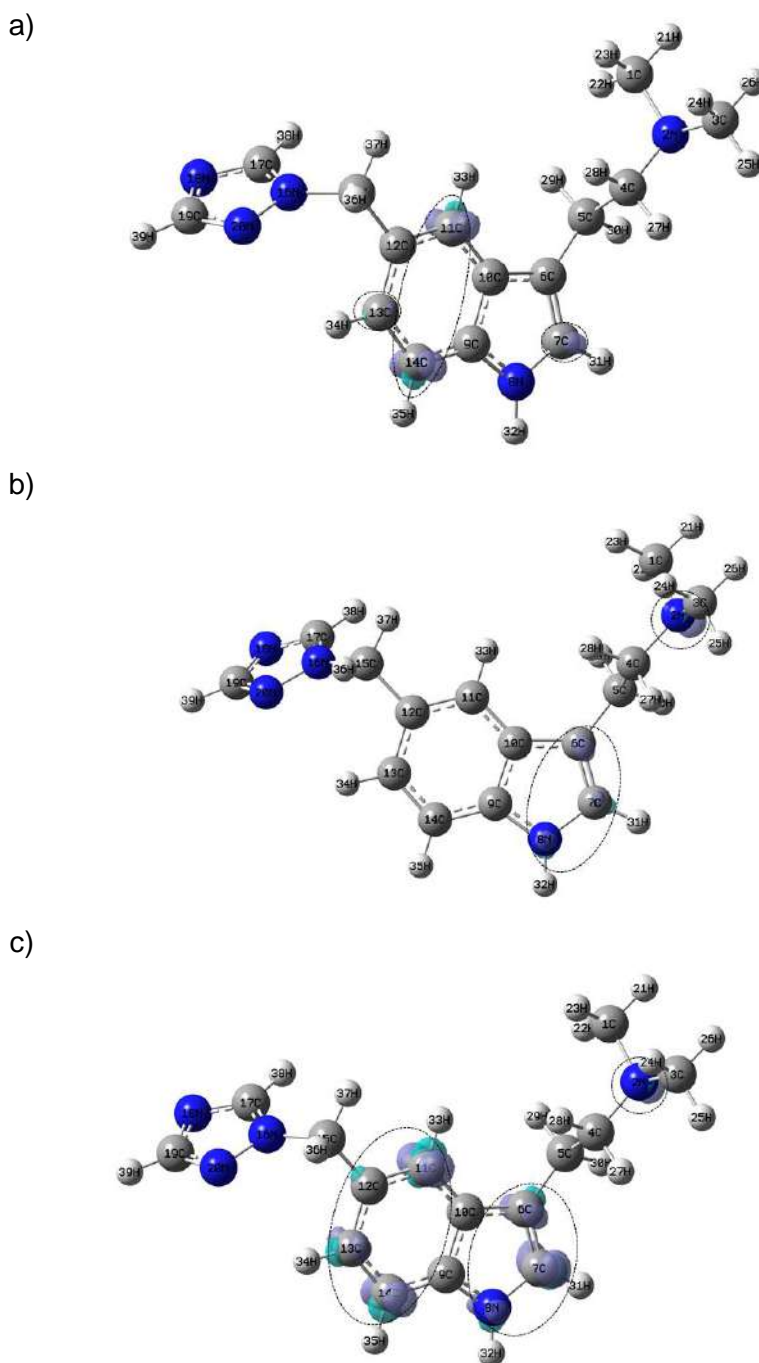


Figura 7.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

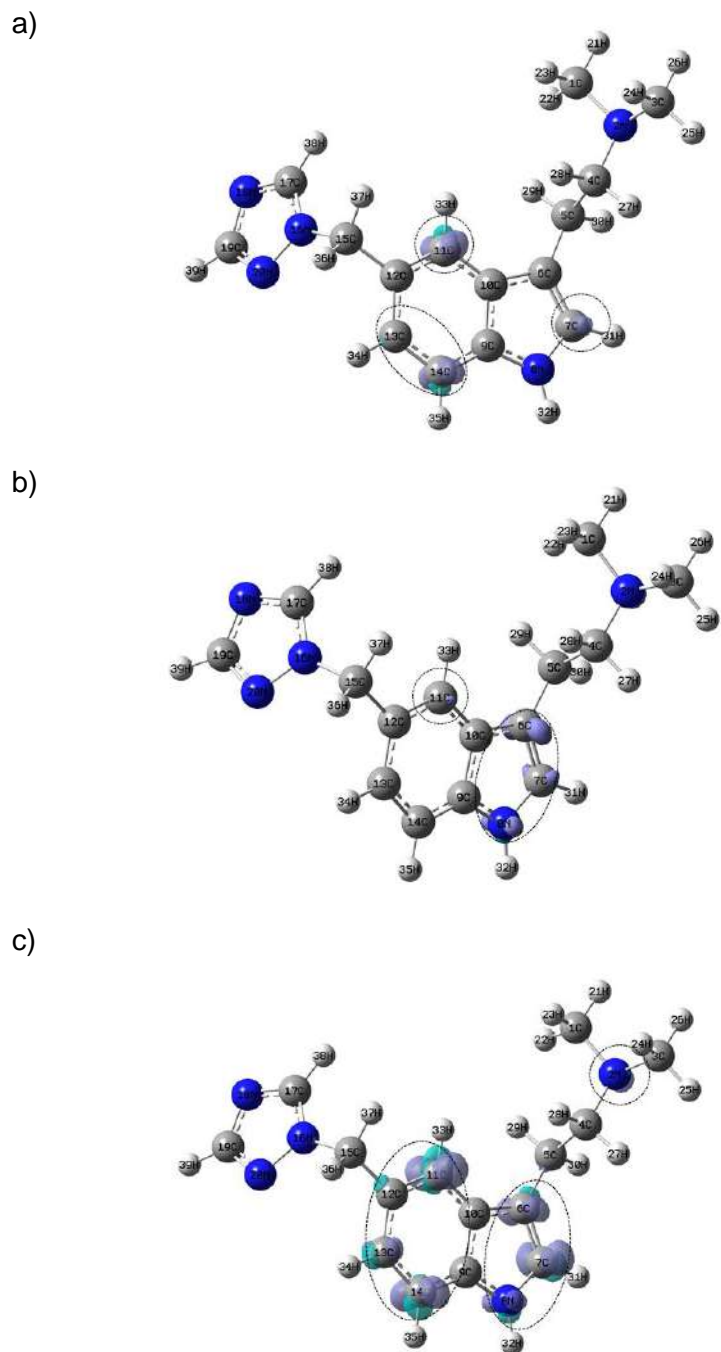


Figura 7.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

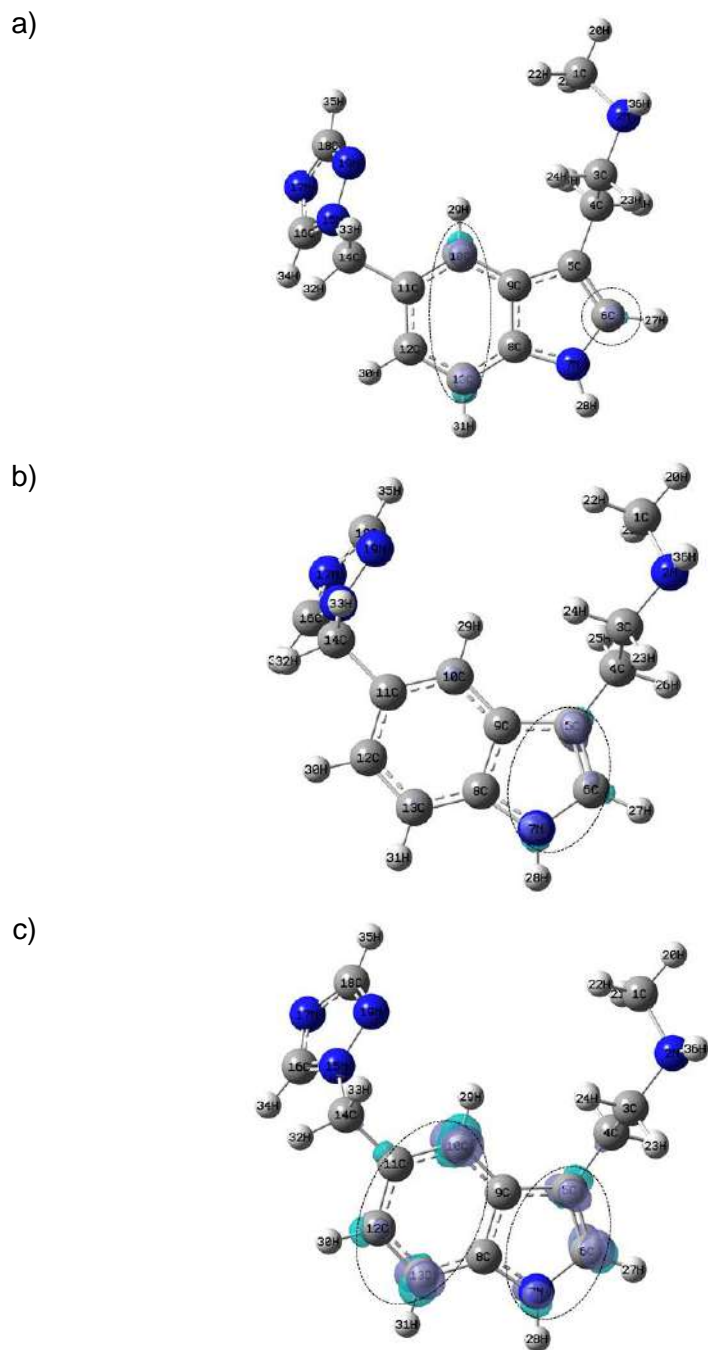


Figura 7.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

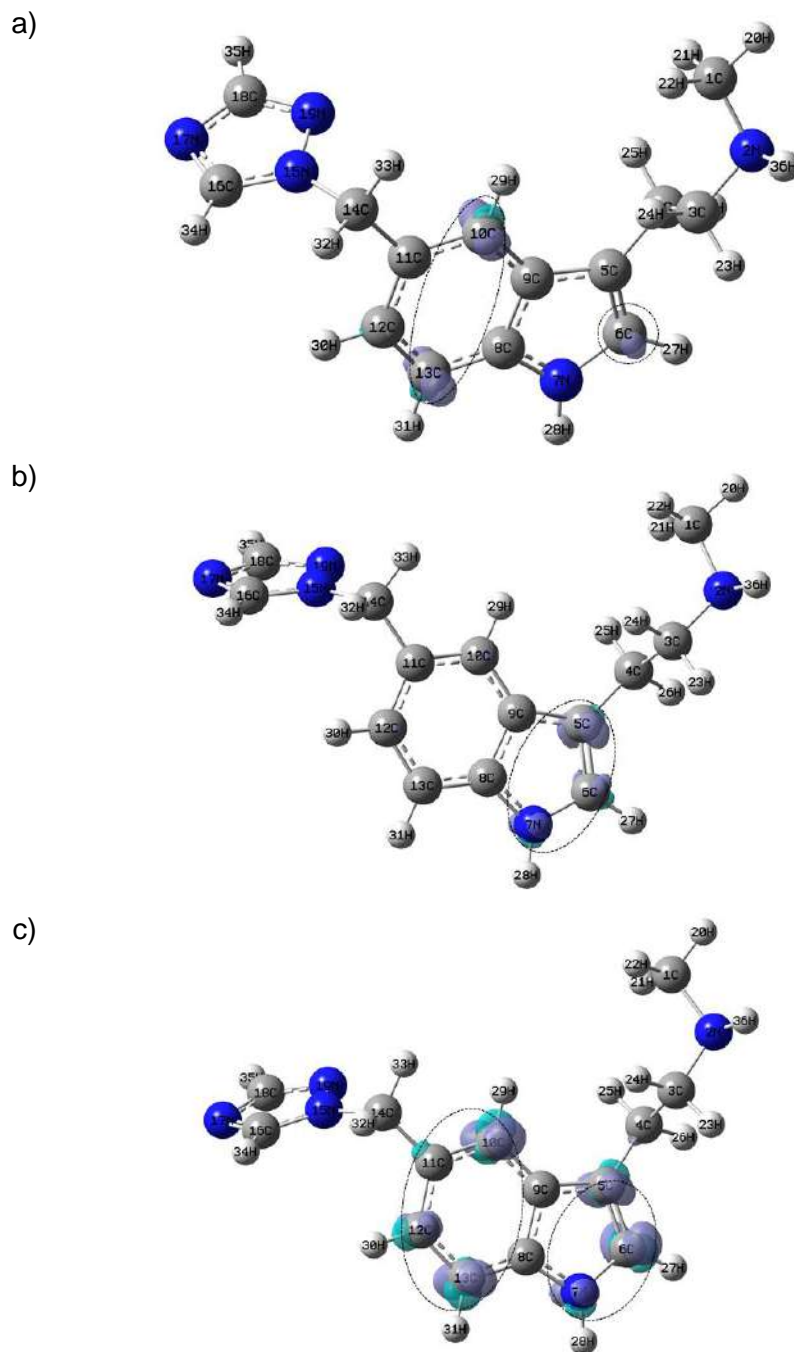


Figura 7.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Riza-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

En las Figuras 7.15-7.18 se presenta la evaluación de la función Fukui para los ataques nucleófilos en los diferentes niveles de la teoría, para Riza-I y Riza-II a través de las ecuaciones (2.53)-(2.55) para identificar la distribución puntual de los sitios activos

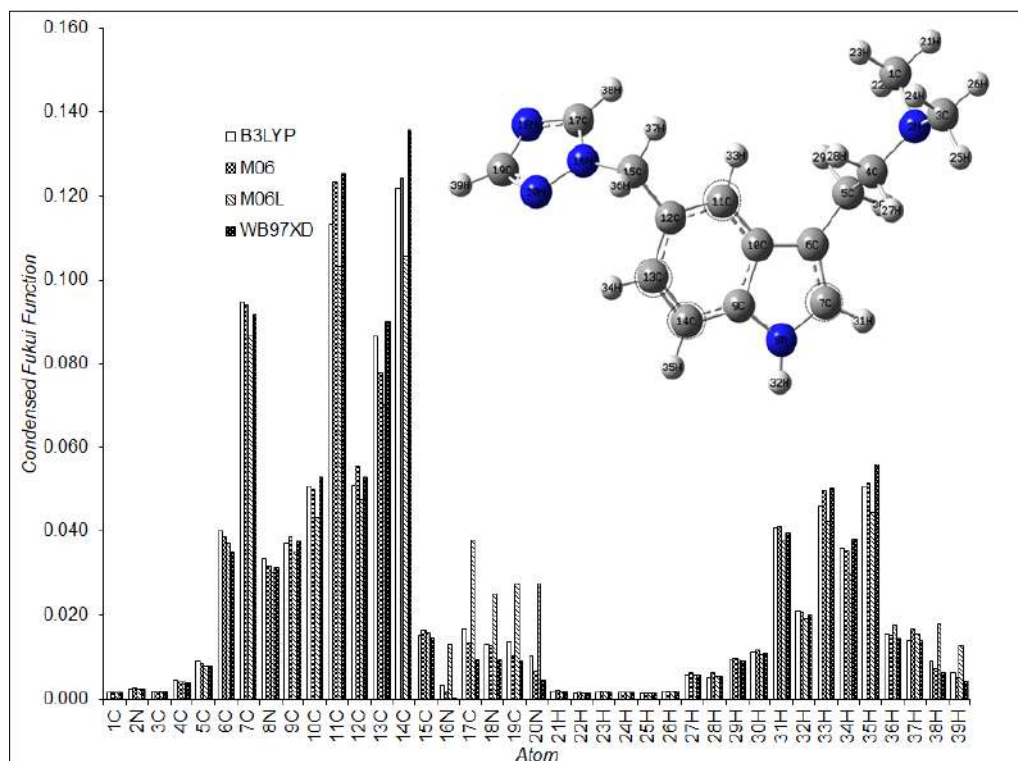


Figura 7.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleófilos sobre Riza-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

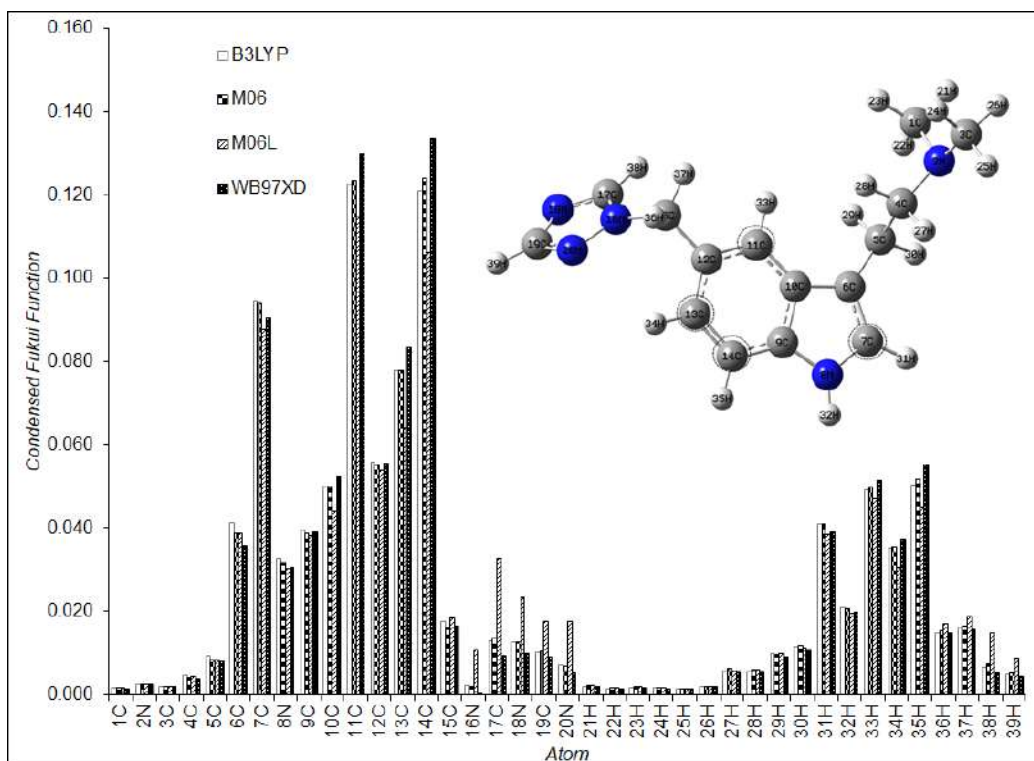


Figura 7.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

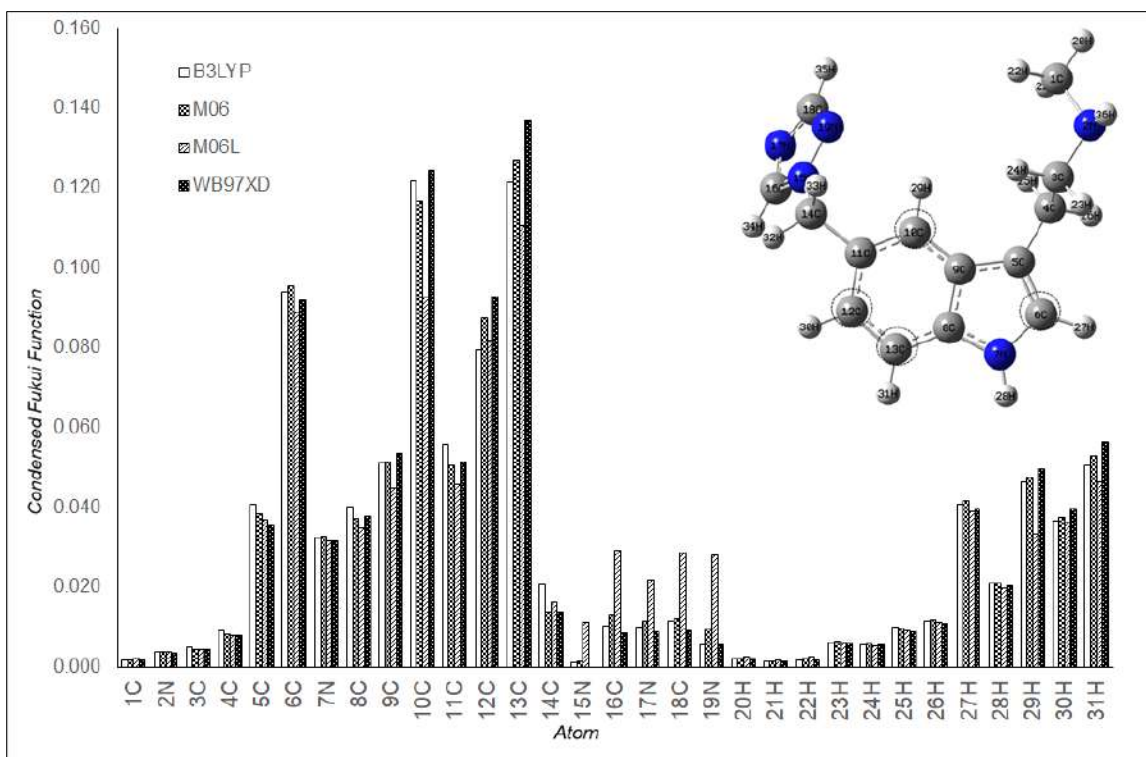


Figura 7.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

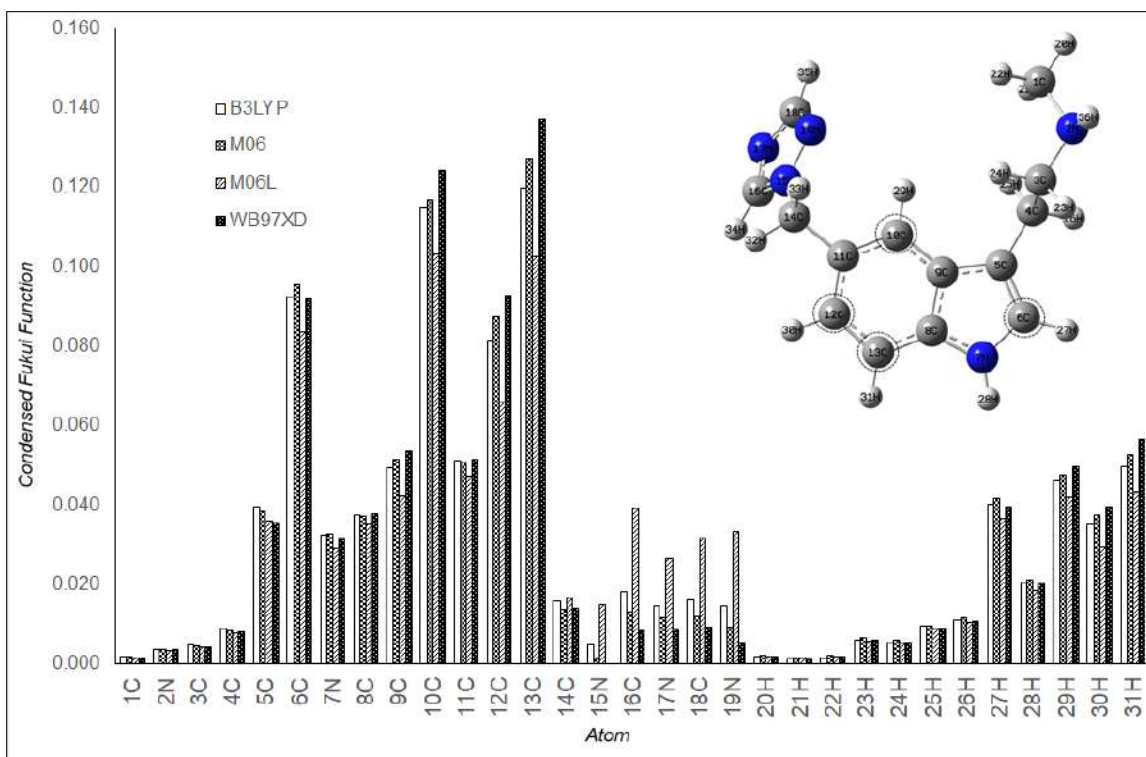


Figura 7.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Riza-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con líneas punteadas muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 7.15-7.18, observe que Riza I exhibe los sitios más nucleofílicos en 11C, 12C 14C y Riza-II en 6C, 10C 12C y 13C.

Por otro lado, es posible analizar la reactividad química a través de mapas del potencial electrostático molecular (MEP) [24]. En las Figuras 7.19 y 7.20 se muestran los MEP de los dos conformadores de rizatriptán. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo) se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul) se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Riza-I y Riza-II los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos, por lo tanto tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor, y muestran que los átomos del triazol son los lugares con el menor potencial siendo los sitios más electrofílicos activos.

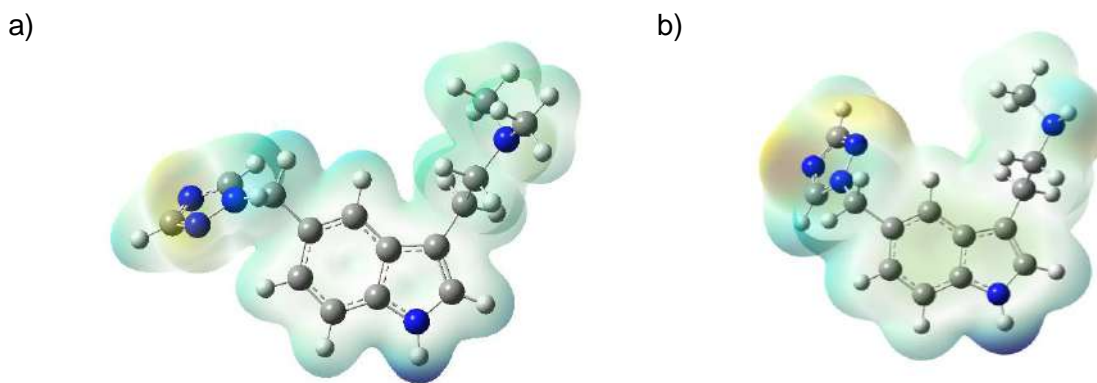


Figura 7.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) *Riza-I*, b) *Riza-II*.

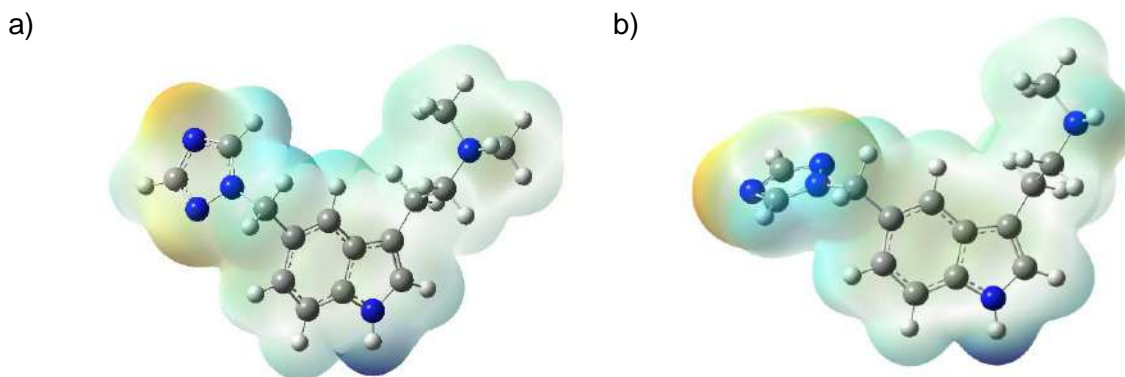


Figura 7.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación *PCM*, sobre una isosuperficie de densidad (valor = 0.002 e/a.u.^3) para a) *Riza-I*, b) *Riza-II*.

7.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del confómero de naratriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de *Riza-I* con $5HT_{1B}$, dado que el receptor $5HT_{1B}$ ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 7.21 muestra la configuración *Riza-I*/ $5HT_{1B}$, donde la energía de unión es $-6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$. Para identificar las interacciones alrededor de 3 \AA , se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que *Riza-I* muestra un único enlace de

hidrógeno con His381 [O-H.....N] con una distancia de 5.07 Å. Por otro lado, Riza-I mostró un enlace π -Alquil con una distancia de 4.47 Å.

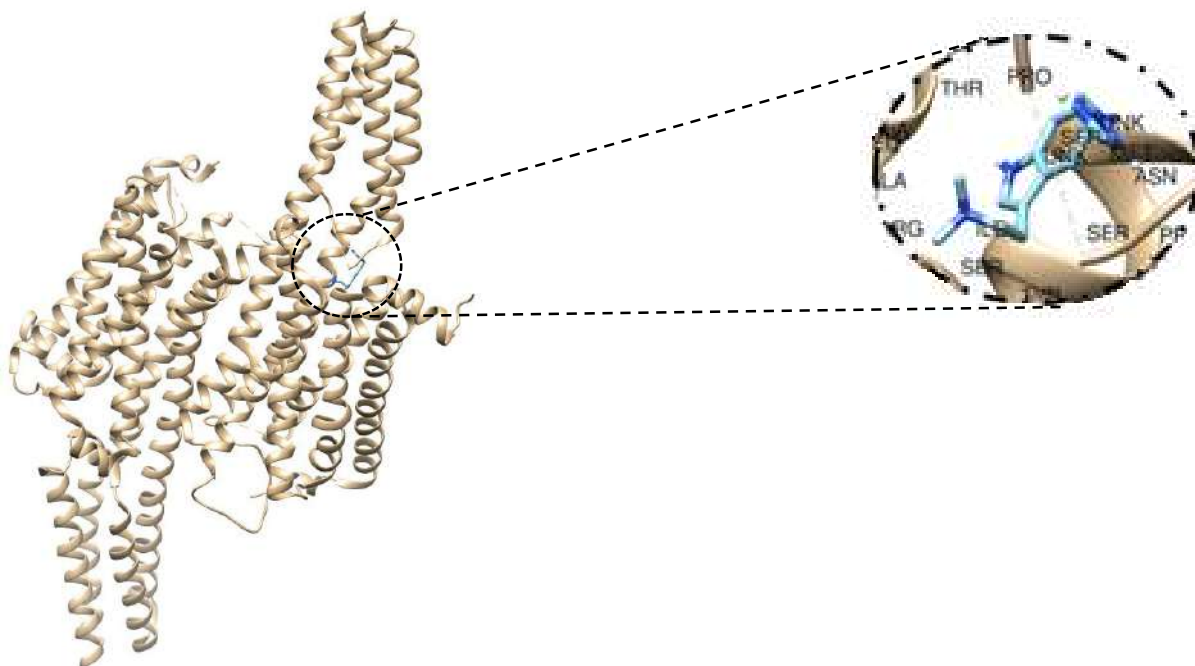


Figura 7.21. Sitio de enlace de Riza-I en el 5HT_{1B}.

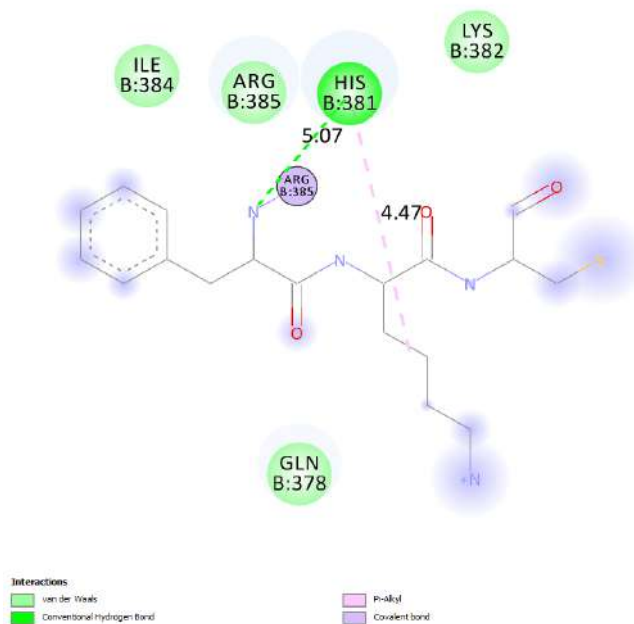


Figura 7.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Riza-I.

7.3 Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los confórmeros principales para el fármaco almotriptán (Riza-I) y su metabolito Riza-II empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los confórmeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y WB97XD) en fase gaseosa y acuosa. La diferencia de energía entre el rizatriptán entre ambas fases es de $11.71 \text{ Kcal mol}^{-1}$, lo que sugiere que el rizatriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa. Por otro lado, se compararon las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a 750, 1550, 2850 y 3600 cm^{-1} , lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula, esto permite analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Riza-I, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 7C, 2N y 8N. Finalmente, los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en los átomos del anillo indólico. Para el caso de Riza-II, los sitios más activos nucleofílicos se encuentran en 6C, 10C y 13C. Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 5C, 6N y 7N, mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los átomos de los ciclos del indol. También se calculó la energía de unión para la configuración Almo-I/5HT_{1B} $-6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, donde Riza-I mostró un enlace de hidrógeno con His381 [O-H.....N] con una distancia de 5.07 \AA y un enlace π -Alquil con una distancia de 4.47 \AA .

7.4. Bibliografía

- [1] R. J. Hargreaves, J. Longmore, M. Beer, S. Shepheard, M. Cumberbatch, D. Williamson, J. Stanton, Z. Razzaque, B. Sohal, L. Street, G. Seabrook y R. Hill, «The pharmacology and mechanisms of action of rizatriptan,» *Monographs in Clinical Neuroscience*, vol. 17, nº 1, pp. 141-161, 2000.
- [2] M. Bomhof, J. Paz, N. Legg, C. Allen, K. Vandormael y K. Patel, «Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine,» *European Neurology*, vol. 42, nº 1, pp. 173-179, 1999.
- [3] S. J. Tepper y D. Millson, «Safety profile of triptans,» *Ashley Publications*, vol. 2, nº 2, pp. 123-132, 2003.
- [4] A. Bardsley-Elliot y S. Noble, «Eletriptan,» *CNS Drugs*, vol. 12, nº 4, pp. 325-333, 1999.
- [5] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [6] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [7] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [8] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation whit correct asymptotic behaviour,» *Physical Review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [9] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [10] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics.,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.
- [11] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.
- [12] S. Miertuš, E. Scroocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuui. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.

- [13] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [14] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].
- [15] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].
- [16] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [17] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [18] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [19] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [20] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [21] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [22] P. Kumar Desu, B. Brahmaiah, R. M. Reddy, K. V. V. Srikanth y S. Nama, «Formulation and evaluation of sublingual tablets of rizatriptan,» *International Journal of Pharmacy Practice & Drug Research*, vol. 3, nº 1, pp. 45-50, 2013.
- [23] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, «Revealing noncovalent interactions,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.
- [24] L. Senthilkumar, P. Umadevi, K. N. Nithya y P. Kolandaivel, «Density functional theory investigation of cocaine water complexes,» *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, nº 8, p. 3411, 2013.

Capítulo 8. Estudio computacional de la reactividad química del fármaco anti-migraña sumatriptán

La introducción de sumatriptán, el 1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metil-metanosulfonamida a principios de los 90's constituyó un indiscutible avance en el tratamiento de la migraña [1] y la cefalea en racimo [2] y se encuentra disponible como inyección para su administración subcutánea y como tableta para la administración oral [3]. Sumatriptán posee una potente actividad anti-migraña al actuar como agonista de los sistemas receptores 5-HT₁, es comercializado para su uso por vía oral y subcutánea para lo cual tiene una buena garantía de seguridad, según estudios toxicológicos realizados [4]. Su mecanismo de acción se encuentra asociado con la constricción selectiva de las anastomosis arteriovenosas. Además su mecanismo central permite aliviar los síntomas de náuseas y vómitos [5]. Por otro lado, se han realizado estudios relacionados con su metabolismo (ver Figura 8.1), en los cuales se ha observado que el fármaco es eliminado el 40 % por excreción en las heces y el 60 % por vía renal principalmente por el metabolito farmacológicamente inactivo análogo de ácido acético que posteriormente se conjuga para formar el glucorónido y el 3% como sumatriptán en sí, esto se lleva a cabo por medio de las reacciones de la monoaminaoxidasa tipo A (MAO-A) [3]. En este sentido, se ha reportado que el fármaco y sus metabolitos no son removidos por completo de aguas residuales y por lo tanto pueden entrar en sistemas de agua potable [6]. Debido a la importancia del sumatriptán en el tratamiento de la migraña, es de gran importancia estudiar sus propiedades electrónicas asociadas con su actividad biológica, esto mediante una búsqueda conformacional y un posterior estudio de reactividad de la molécula.

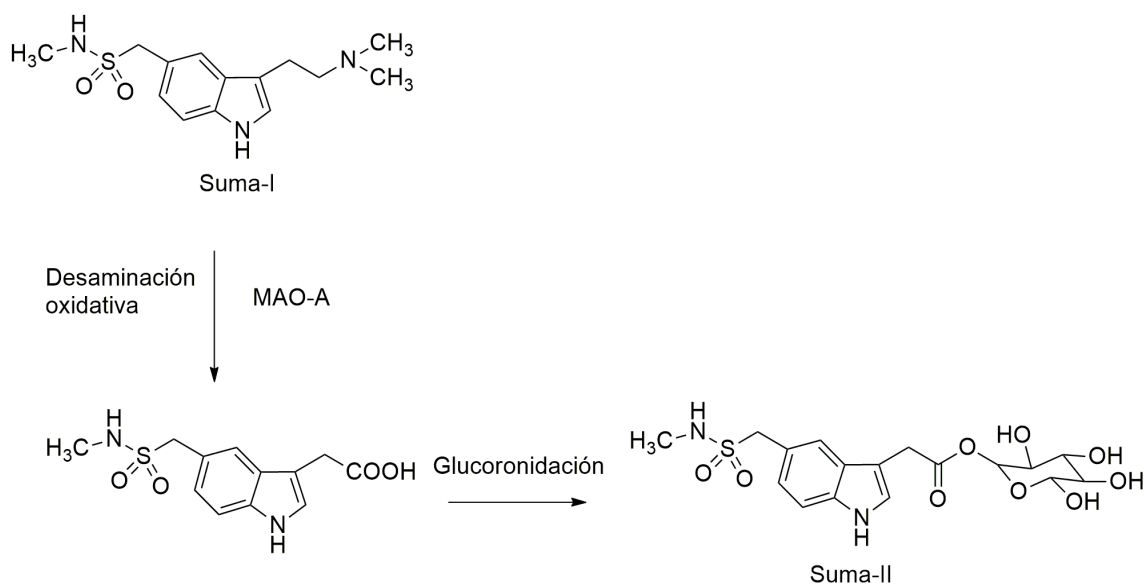


Figura 8.1. Principal vía del metabolismo de sumatriptán en el ser humano [3].

8.1. Metodología

El análisis conformacional del sumatriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [7]. Posteriormente se obtuvieron los conformeros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de sumatriptán fueron sometidas a una optimización de geometría sin restricciones en fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [8] (donde X = B3LYP [9, 10], M06 [11], M06L [12], y WB97XD [13]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [14, 15]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [15], y visualizados con los paquetes GaussView [17], Arguslab [18], Gabedit [19] y Multwfn [20]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [21], Autodock Vina [22] y Discovery Studio Visualizer 2019 [23].

8.2 Resultados

8.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

La evaluación de la barrera rotacional del conformero sumatriptán se realizó construyendo los conformeros del sumatriptán Suma-I y su metabolito Suma-II en donde se modificaron los ángulos diedros de ambos sustituyentes del indol cada 30 grados. Note que las estructuras de menor energía sumatriptán y su metabolito se obtuvieron en el análisis para el ángulo etiquetado como θ , ver Figura 8.2. El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reportan los calores de formación calculados en la fase acuosa se reportan en la Tabla 8.1 en fase gaseosa y en la Tabla 8.2 en fase acuosa.

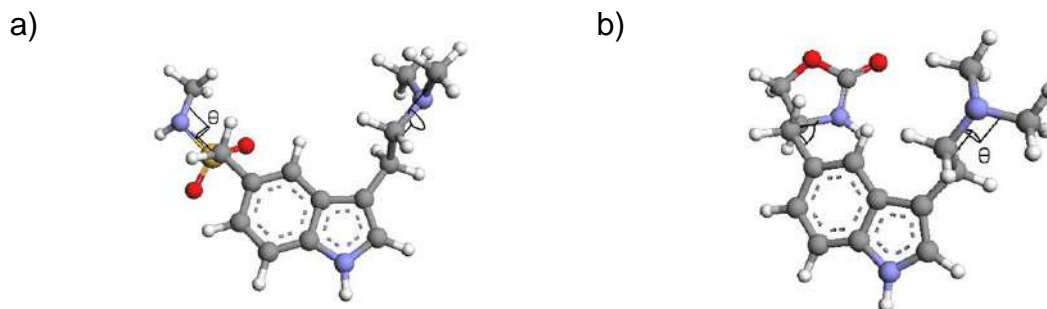


Figura 8.2. Ángulo diedro en las estructuras de a) Suma-I y b) Suma-II.

Tabla 8.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conforméros de Sumatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.

θ	Suma-I		Suma-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-32.41	-32.49	-316.84	-313.04
60	93.61	94.09	-316.14	-312.09
90	-32.44	-32.20	-314.42	-310.37
120	-32.50	-32.34	-311.00	-307.68
150	-32.46	-32.28	-281.94	-279.82
180	-32.58	-32.30	-256.26	-257.20
210	-30.88	-30.34	-309.01	-307.20
240	-32.19	-31.92	-316.60	-314.03
270	-32.27	-32.17	-316.10	-313.04
300	-31.70	-31.69	-316.34	-312.92
320	-28.72	-28.89	-316.87	-368.66
360	-28.72	-28.89	-316.14	-311.83

Tabla 8.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de sumatriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Suma-I		Suma-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-58.38	-59.64	-368.22	-362.60
60	74.24	73.27	-369.15	-363.18
90	-58.45	-59.45	-314.42	-362.54
120	-58.74	-59.80	-366.32	-360.49
150	-58.76	-59.82	-336.28	-331.70
180	-58.51	-59.47	-307.18	-305.97
210	-57.96	-58.76	-358.93	-354.67
240	-58.58	-59.59	-314.03	-361.76
270	-58.25	-59.31	-367.91	-362.76
300	-57.97	-59.10	-368.75	-363.38
320	-56.57	-57.90	-368.66	-363.06
360	-56.57	-57.90	-366.72	-360.66

A partir de los datos reportados en la Tabla 8.1, se puede concluir que el conformero más estable para la molécula de Suma-I corresponde a la configuración con el ángulo diedro de 60 y 30°, mientras que en la fase acuosa corresponde a 150° con los dos métodos. Por otro lado la conformación más estable para la molécula de Suma-II en fase gaseosa corresponde al ángulo diedro de 320° y en la fase acuosa corresponde al ángulo diedro de 90 lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7.

En las Tabla 8.3 y 8.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.56) para los conformeros de Suma-I y Suma-II obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Note que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía.

Tabla 8.3. Distribución de los confómeros de Suma-I y Suma-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas.

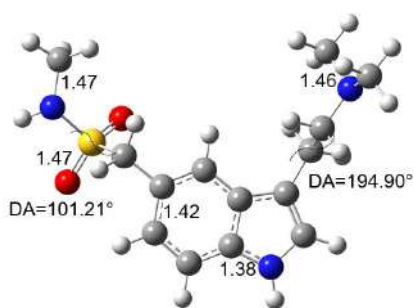
θ	Suma-I % de distribución		Suma-II % de distribución	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	13.30	19.81	24.68	0.00
60	0.00	0.00	7.59	0.00
90	14.09	12.16	0.41	0.00
120	15.45	15.17	0.00	0.00
150	14.54	13.85	0.00	0.00
180	17.68	14.31	0.00	0.00
210	1.02	0.52	0.00	0.00
240	9.19	7.48	16.37	0.00
270	10.63	11.46	7.10	0.00
300	4.06	5.14	10.52	0.00
320	0.03	0.04	25.80	100.00
360	0.03	0.04	7.52	0.00

Tabla 8.4. Distribución de los conformeros de Suma-I y Suma-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	Suma-I		Suma-II	
	% de distribución		% de distribución	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	9.59	13.63	9.09	8.36
60	0.00	0.00	43.53	22.01
90	10.88	9.85	0.00	7.51
120	17.55	17.73	0.37	0.24
150	18.36	18.43	0.00	0.00
180	12.01	10.24	0.00	0.00
210	4.75	3.08	0.00	0.00
240	13.46	12.41	0.00	2.01
270	7.71	7.75	5.35	10.82
300	4.79	5.44	22.13	30.74
320	0.45	0.72	18.83	18.01
360	0.45	0.72	0.71	0.32

8.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de sumatriptán con DFT

Mediante el análisis conformacional, se identificaron las conformaciones de menor energía de Suma-I y Suma-II. Estas conformaciones fueron optimizadas sin restricciones al nivel X / DGDZVP [8] (donde X = B3LYP [9, 10], M06 [11], M06L [12], y ω B97XD [13]), para Suma-I Figura 8.3 y Suma-II Figura 8.4 en ambas fases. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos a excepción del ángulo diedro del sustituyente de la sulfona en Suma-I, en donde se observa un efecto significativo del disolvente. Los valores de frecuencia calculados con el nivel de teoría de trabajo, fueron positivos en ambas fases. En la Figura 8.5 se muestra un resumen de las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas presentes en el espectro de la Figura 8.6 reportado por Indira Prasanna y colaboradores [24] en frecuencias cercanas a 450, 650, 1250, 1400, 3100 y 3900 cm^{-1} .



b)

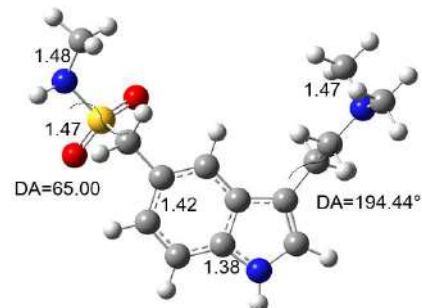
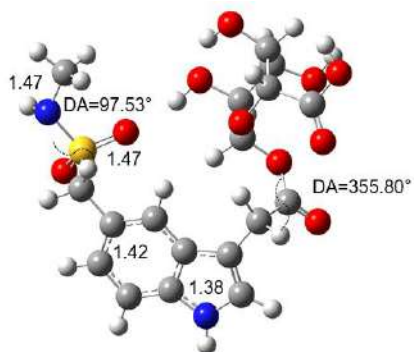


Figura 8.3. Estructura de Suma -I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.



b)

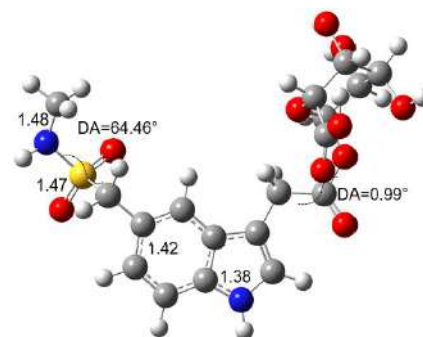


Figura 8.4. Estructura de Suma -II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

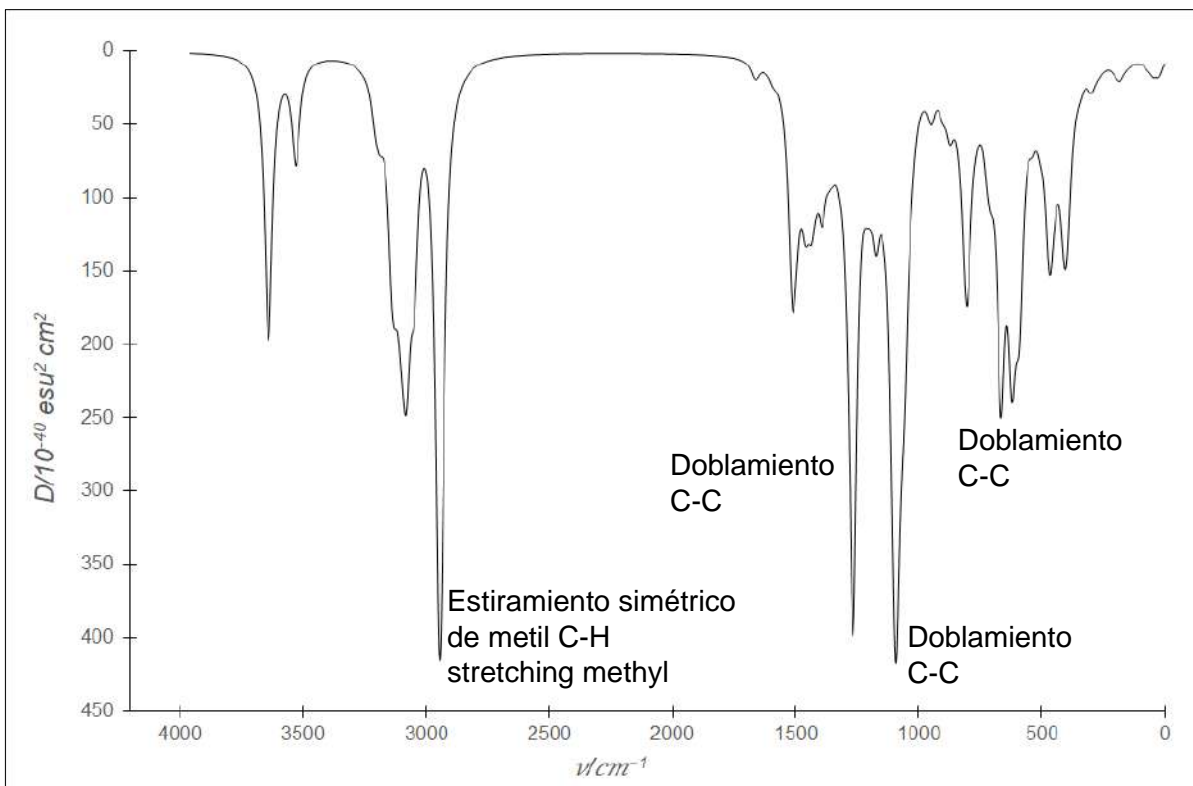


Figura 8.5. Espectros IR teóricos de Suma-I (línea sólida) en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

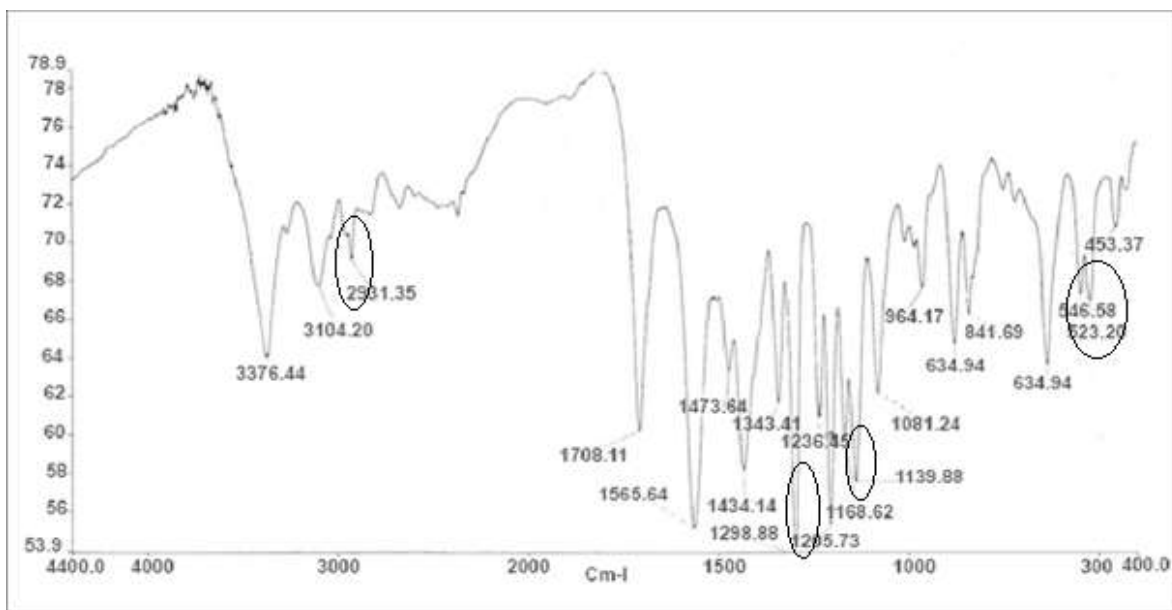


Figura 8.6. Espectro IR experimenta de sumatriptán tomado de [24].

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase gaseosa, para el confórmero Suma-I es de -1259.04690563 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 5.36 eV. Nótese que la diferencia de energía entre el sumatriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de 0.95 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el sumatriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

A partir de la Figura 8.7, es posible observar una orientación del grupo de las sulfonamidas en Suma-I, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. Según el índice NCI, en regiones alejadas de la molécula, la densidad disminuye a cero exponencialmente y, en consecuencia, el gradiente reducido tendrá grandes valores positivos, mientras que en regiones de enlace covalente e interacciones no covalentes, el gradiente reducido tendrá valores cercanos a cero [24]. Para verificar este resultado, se muestra la isosuperficie $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Sumar-I en la Figura 8.8.

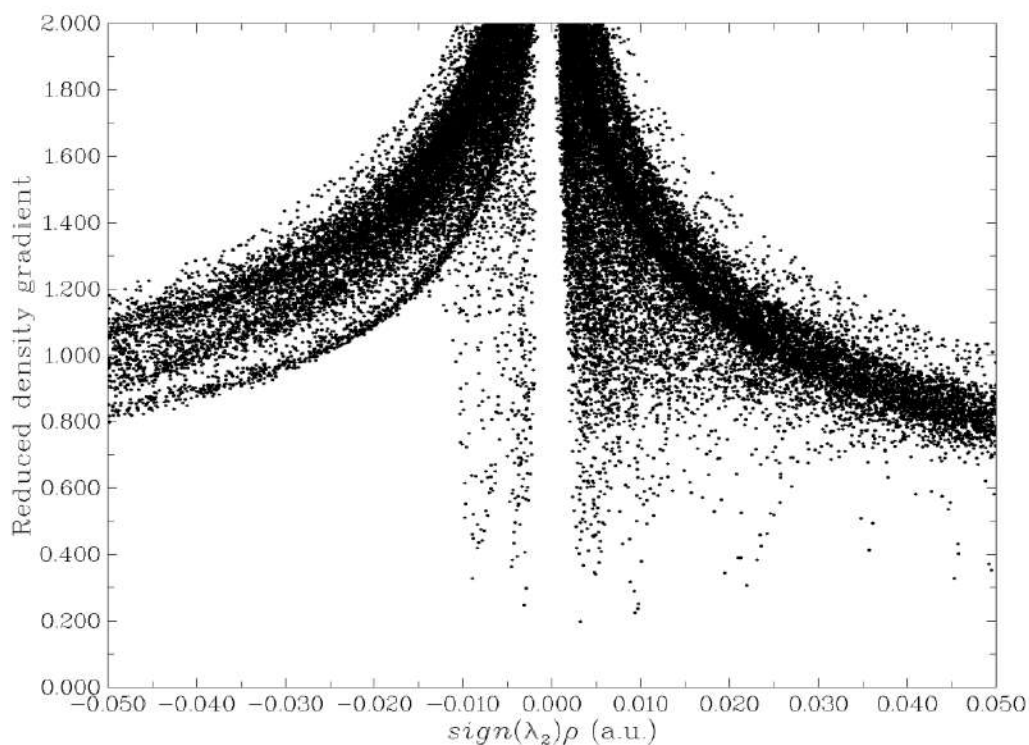


Figura 8.7. Gráfico del gradiente de densidad reducida vs $sign(\lambda_2)\rho$ para a) Suma-I.

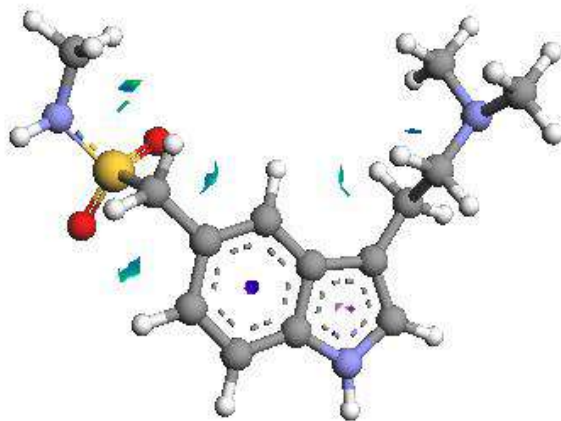


Figura 8.8. Isosuperficie del $NCI = 0.2$ para Suma-I en fase acuosa.

8.2.3. Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Suma-I y Suma-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en las Tablas 8.5 y 8.6 en fase gaseosa y acuosa. Observe que ambas estructuras presentan el mismo comportamiento global en las fases gaseosa y acuosa, es decir, la misma estabilidad η , electrofilicidad χ y toxicidad ω^+ . En términos de su efecto farmacéutico, significa que la estabilidad de la molécula del fármaco y su metabolito es la misma, así como su toxicidad mutagénica. Esto es muy importante, ya que ambos se encuentran en el organismo al ser consumido el fármaco. Sin embargo existe un cambio en la tendencia de escape electrónico μ , la cual es mayor en Suma-I en fase gaseosa y Suma-II en fase acuosa.

Tabla 8.5. Parámetros de reactividad global, Suma-I y Suma-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Suma-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	ω^+ / eV	ω^- / eV
B3LYP	5.68	1.02	-3.35	4.66	3.35	1.20	0.51	2.19
	(5.78)	(0.87)	(-3.33)	(4.91)	(3.33)	(1.13)	(0.45)	(2.11)
M06	5.78	1.06	-3.42	4.73	3.42	1.24	0.53	2.24
	(6.09)	(0.69)	(-3.39)	(5.39)	(3.39)	(1.07)	(0.39)	(2.08)
M06L	5.49	0.96	-3.23	4.53	3.23	1.15	0.48	2.10
	(5.13)	(1.29)	(-3.21)	(3.8)	(3.21)	(1.35)	(0.66)	(2.27)
WB97XD	5.88	0.93	-3.41	4.95	3.41	1.17	0.48	2.18
	(7.73)	(-0.96)	(-3.38)	(8.69)	(3.38)	(0.66)	(0.08)	(1.78)
Suma-II								
B3LYP	5.93	1.19	-3.56	4.74	3.56	1.34	0.60	2.38
	(6.00)	(1.05)	(-3.53)	(4.95)	(3.53)	(1.26)	(0.53)	(2.29)
M06	5.97	1.22	-3.60	4.75	3.60	1.36	0.61	2.41
	(6.27)	(0.87)	(-3.57)	(5.40)	(3.57)	(1.18)	(0.46)	(2.24)
M06L	5.77	1.17	-3.47	4.60	3.47	1.31	0.59	2.32
	(5.33)	(1.47)	(-3.40)	(3.87)	(3.40)	(1.50)	(0.77)	(2.47)
WB97XD	6.08	1.08	-3.58	5.00	3.58	1.28	0.54	2.33
	(7.93)	(-0.79)	(-3.57)	(8.72)	(3.57)	(0.73)	(0.11)	(1.90)

Tabla 8.6. Parámetros de reactividad global, para Suma-I y Suma-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Suma-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV
B3LYP	5.68	1.04	-3.36	4.65	3.36	1.22	0.52	2.20
	(5.79)	(0.89)	(-3.34)	(4.90)	(3.34)	(1.14)	(0.46)	(2.13)
M06	5.78	1.05	-3.42	4.72	3.42	1.24	0.53	2.24
	(6.08)	(0.69)	(-3.39)	(5.39)	(3.39)	(1.06)	(0.39)	(2.08)
M06L	5.48	0.96	-3.22	4.52	3.22	1.15	0.48	2.10
	(5.13)	(1.30)	(-3.21)	(3.83)	(3.21)	(1.35)	(0.66)	(2.27)
WB97XD	5.88	0.93	-3.41	4.95	3.41	1.17	0.48	2.18
	(7.72)	(-0.96)	(-3.38)	(8.69)	(3.38)	(0.66)	(0.08)	(1.77)
Suma-II								
B3LYP	5.84	1.07	-3.45	4.78	3.45	1.25	0.53	2.26
	(5.92)	(0.92)	(-3.42)	(5.00)	(3.42)	(1.17)	(0.47)	(2.18)
M06	5.87	1.07	-3.47	4.80	3.47	1.25	0.53	2.27
	(6.17)	(0.70)	(-3.44)	(5.47)	(3.44)	(1.08)	(0.39)	(2.11)
M06L	5.68	1.02	-3.35	4.66	3.35	1.20	0.51	2.19
	(5.24)	(1.31)	(-3.27)	(3.93)	(3.27)	(1.36)	(0.67)	(2.31)
WB97XD	5.97	0.95	-3.46	5.02	3.46	1.19	0.49	2.22
	(7.83)	(-0.95)	(-3.44)	(8.78)	(3.44)	(0.68)	(0.09)	(1.81)

8.2.4. Parámetros de reactividad local

La Figura 8.9 muestra la distribución de los sitios electrofílicos en Suma-I y Suma-II, empleando la aproximación de FC. Note que para ambos conformeros la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol, la amina terciaria y el carbonilo del glucorónido, mientras que la distribución de LUMO está localizada sobre el grupo sulfonilo.

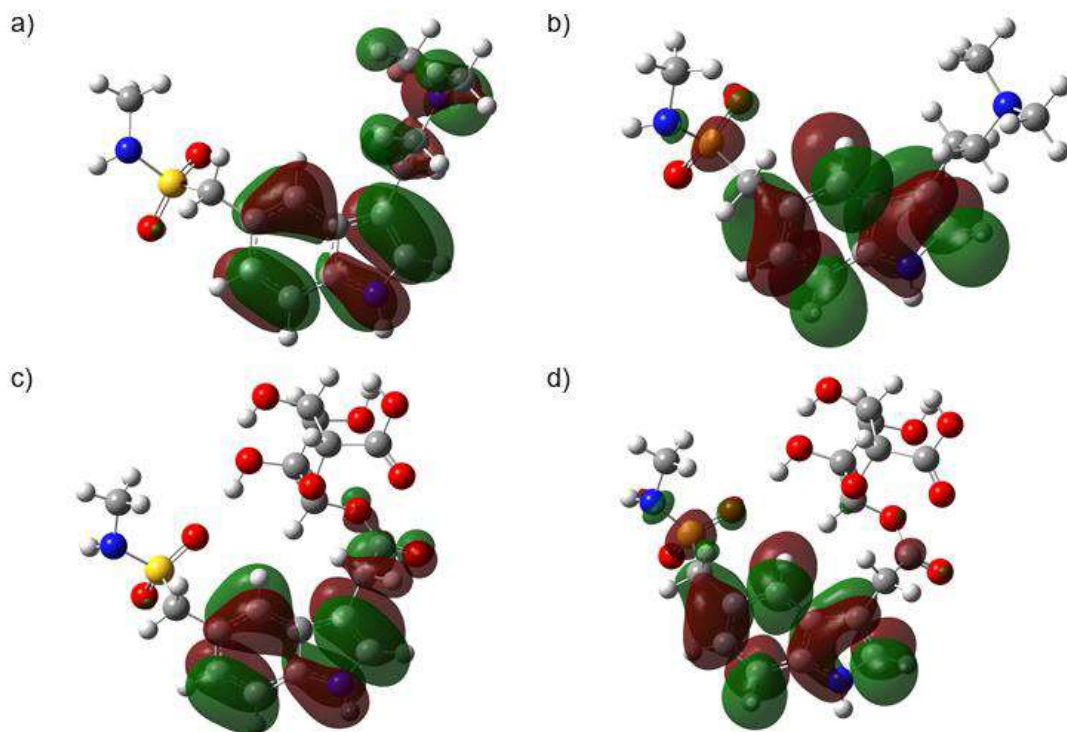


Figura 8.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Suma-I y Suma-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

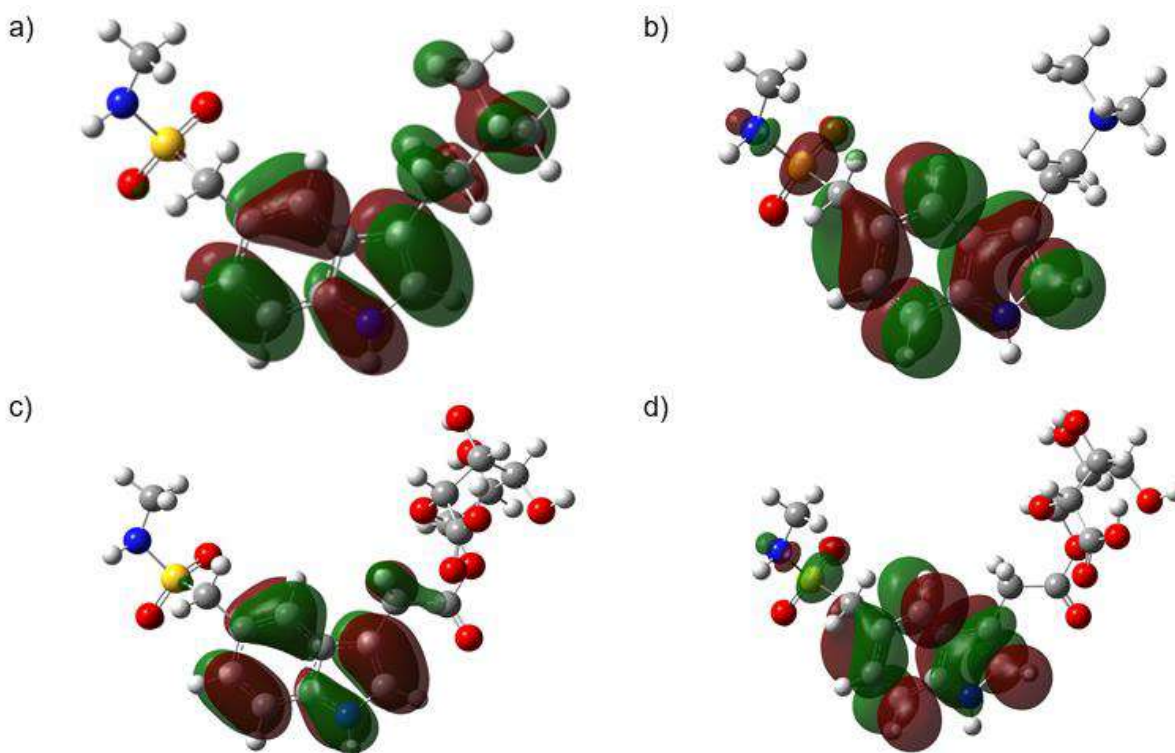
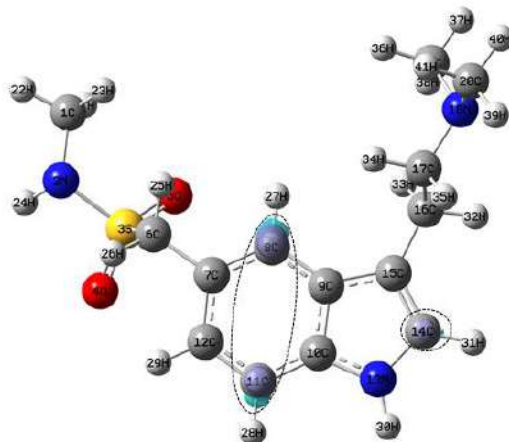


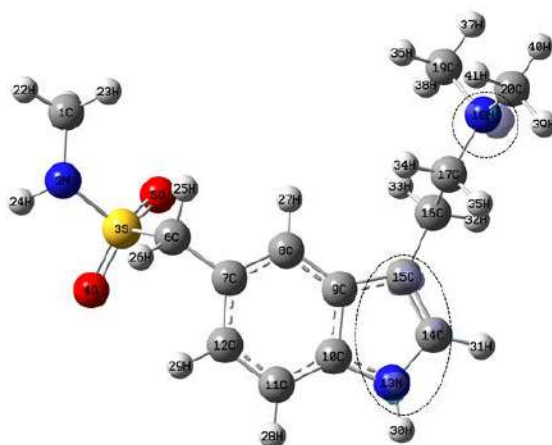
Figura 8.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Suma-I y Suma-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

La evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) se reporta en las Figuras 8.11-8.14 para Suma-I y Suma-II en fase gaseosa y acuosa. Para el caso del Suma-I, los sitios activos más nucleófilos son 8C, 11C y 14C, ver Figura 8.11a, localizada en la sección del indol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 14C, 13N y 18N, ver Figura 8.11b. Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en la zona del indol, ver Figura 8.11c. Para el caso de Suma-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 8C, 11C y 14C (Figura 8.13a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones del anillo indólico (Figura 8.13b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son 2C, 3C y 11C (Figura 8.13c). De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones para ambas fases, lo que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

a)



b)



c)

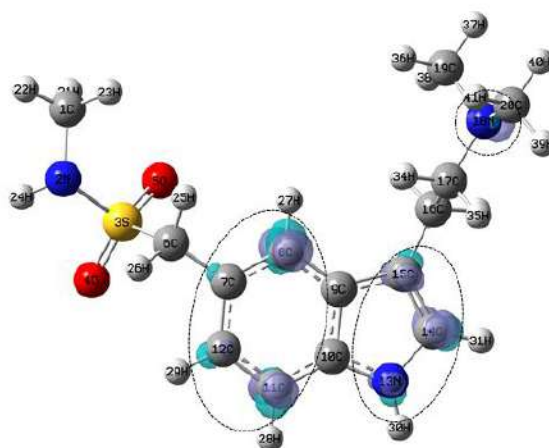


Figura 8.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-1 según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

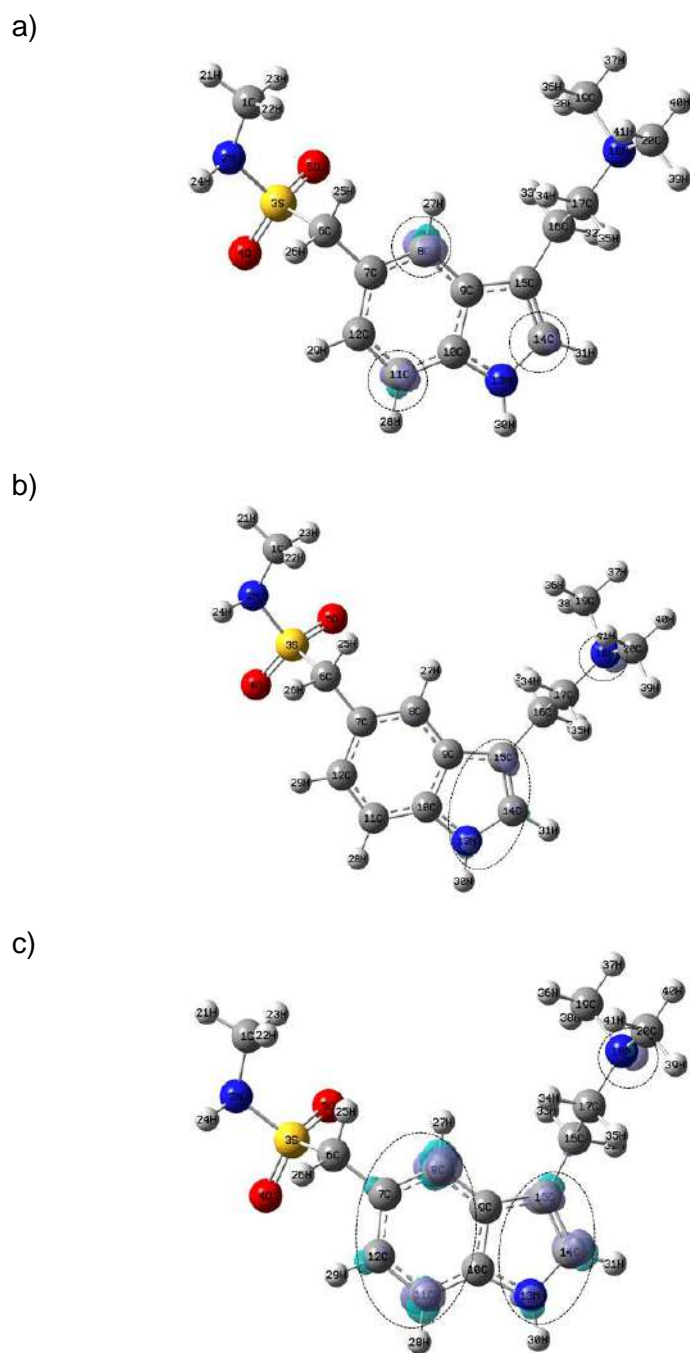


Figura 8.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-1 según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

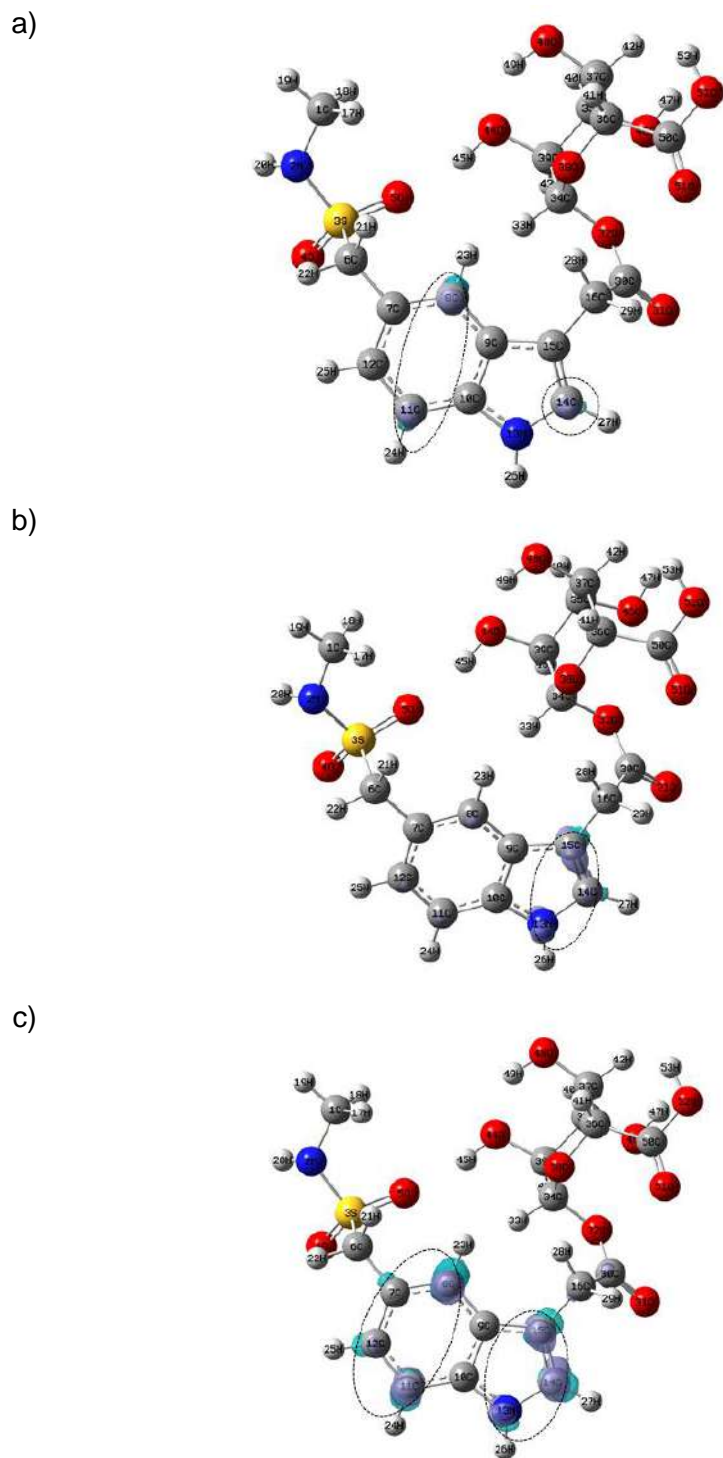


Figura 8.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

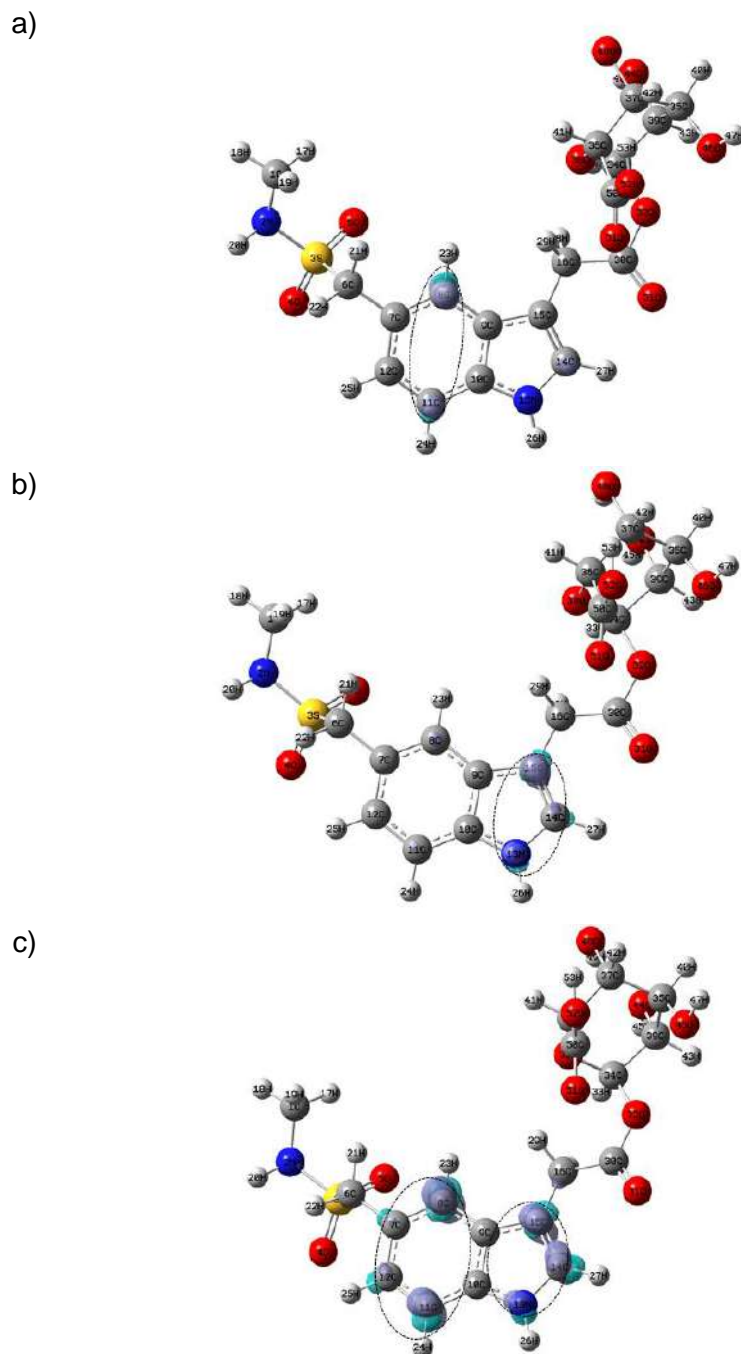


Figura 8.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Suma-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

En las Figuras 8.15-8.18 se muestran los valores de la CFF para los ataques nucleófilos en los diferentes niveles de la teoría, para Suma-I y Suma-II en fase gaseosa y acuosa a partir de las ecuaciones (2.53)-(2.55).

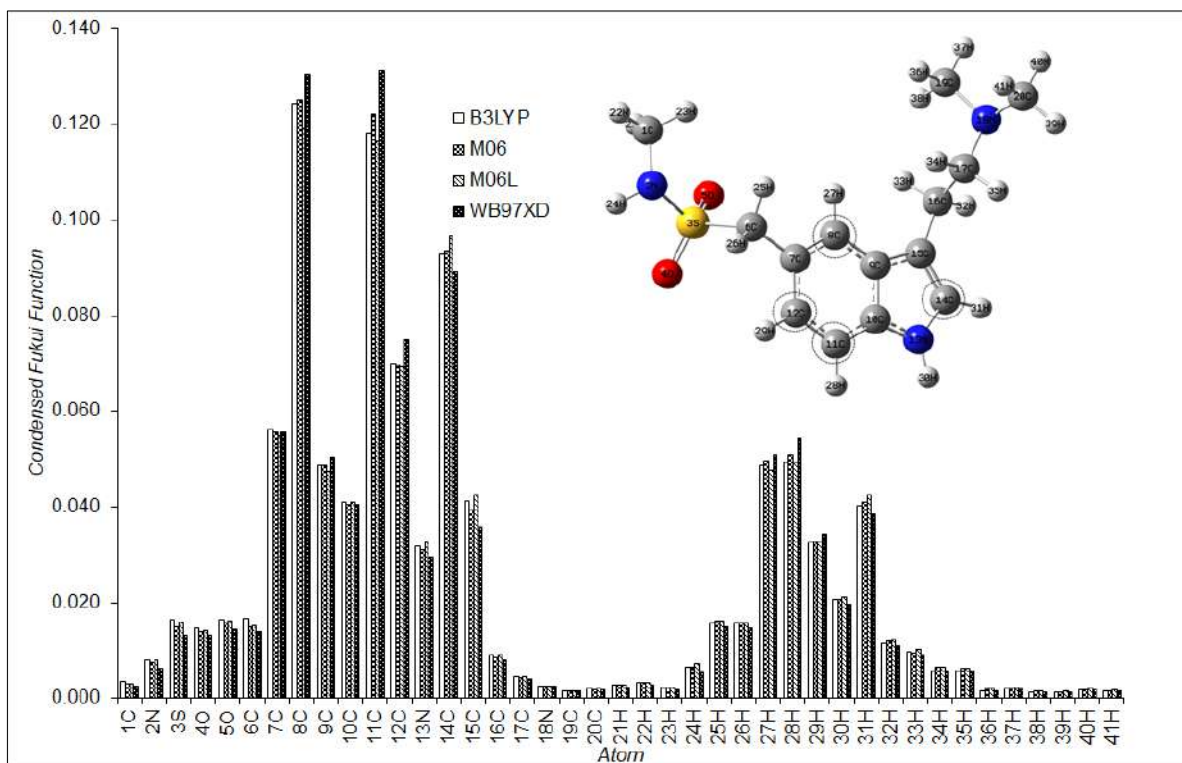


Figura 8.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada caso.

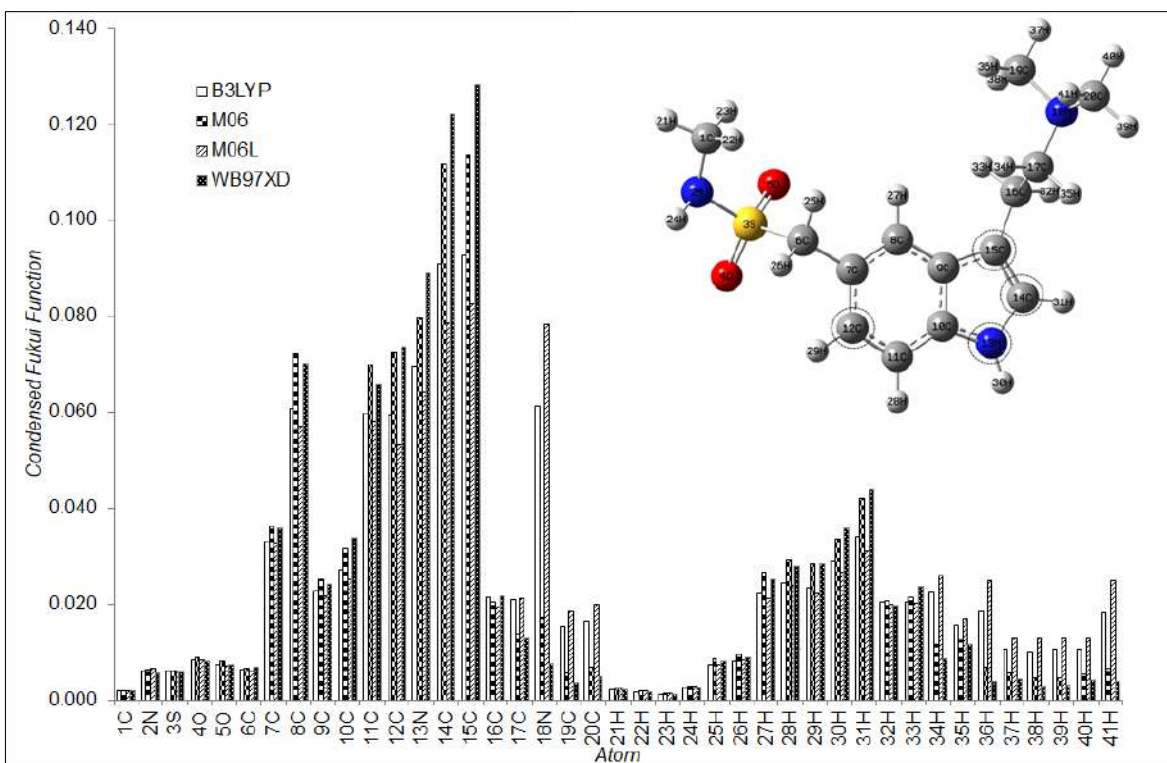


Figura 8.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada caso.

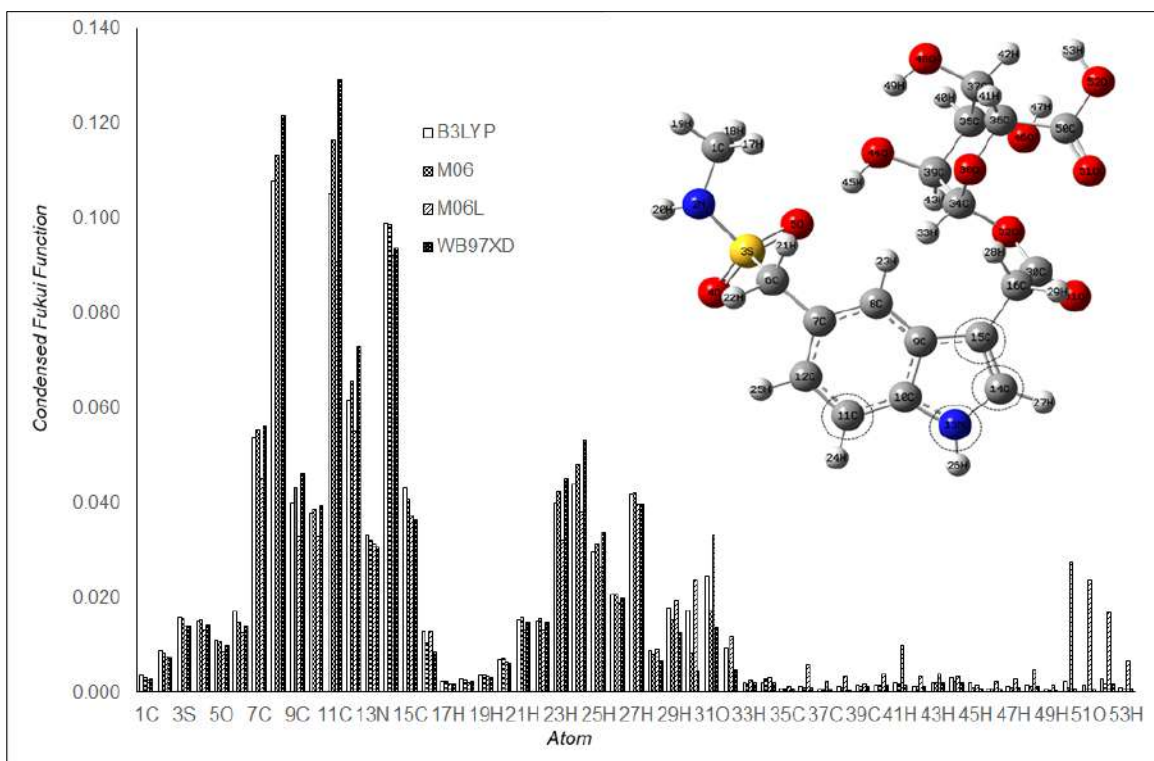


Figura 8.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada caso.

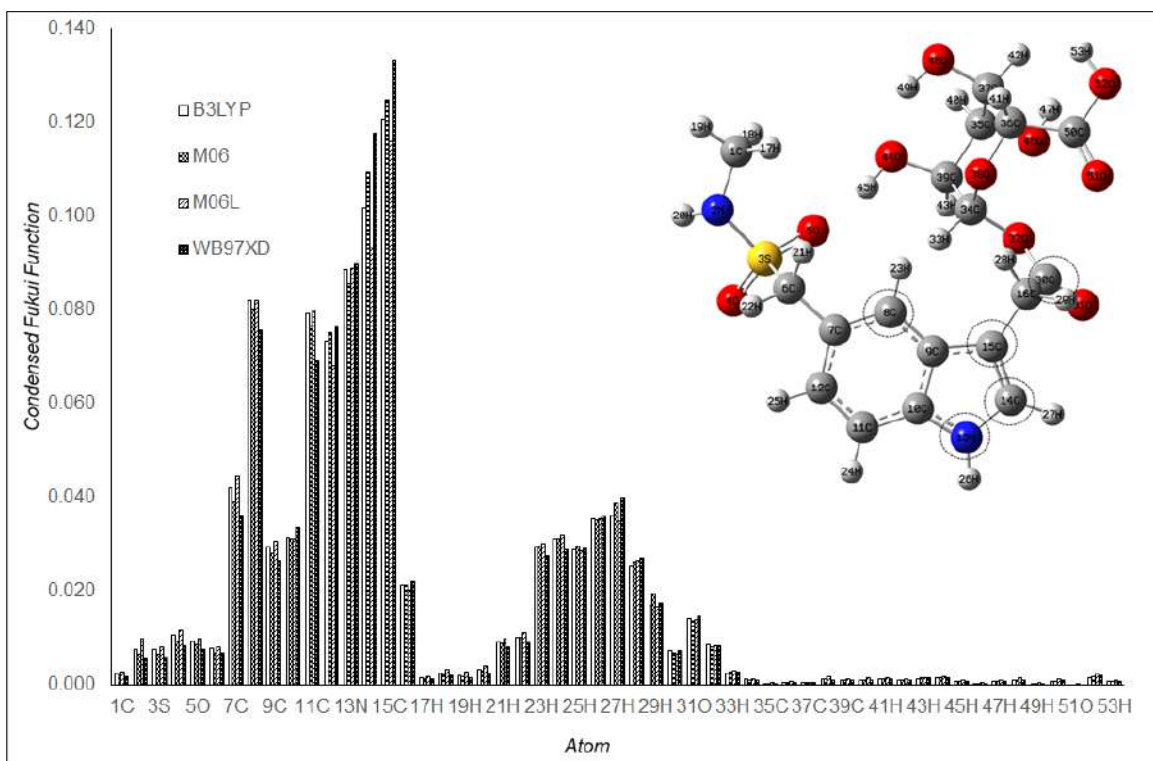


Figura 8.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Suma-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos rotos muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 8.15-8.18, observe que Suma I exhibe los sitios más nucleófilos en 12C, 13N 14C y 15C y para Suma-II son 8C, 13N 14C y 15C. Esta información es muy útil en caso de querer proponer algún mecanismo de reacción o síntesis de algún análogo.

En las Figuras 8.19 y 8.20 se muestran los MEP de los dos conformadores de sumatriptán. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Suma-I y Suma-II los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos; por lo tanto tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor, y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial y por lo tanto son los sitios más activos electrofílicos.

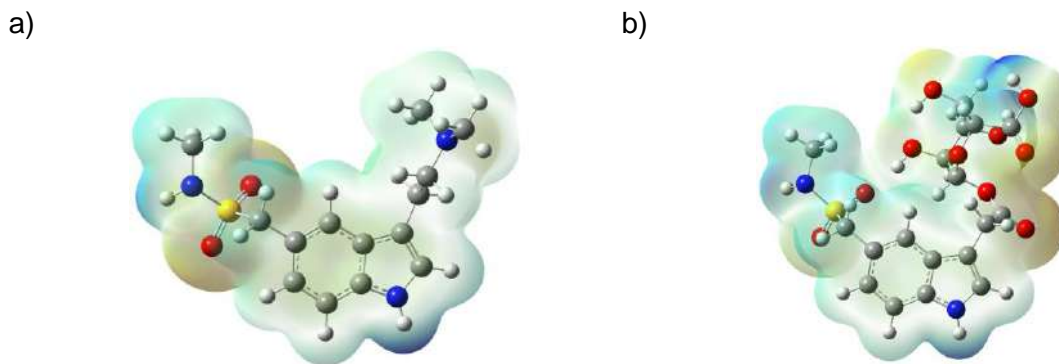


Figura 8.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Suma-I, b) Suma-II.

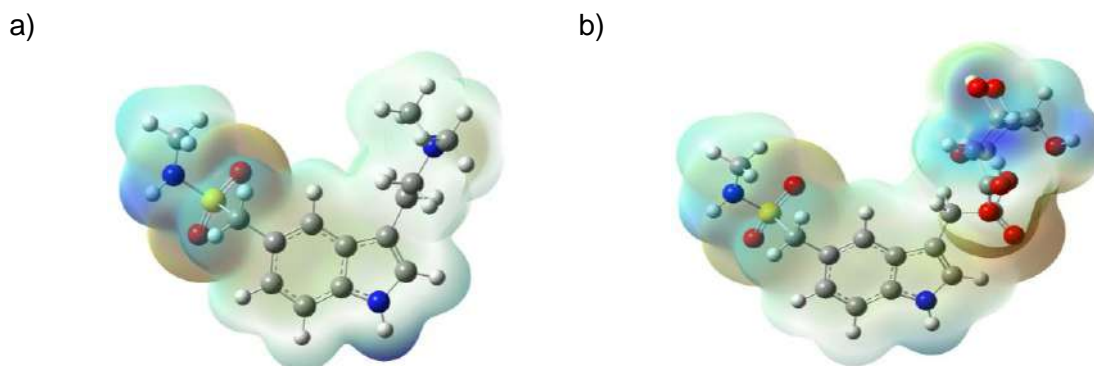


Figura 8.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación PCM, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Suma-I, b) Suma-II.

8.2.5 Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del confómero de sumatriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Suma-I con 5HT_{1B}. Dado que el receptor 5HT_{1B} ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 8.21 muestra la configuración Suma-I/5HT_{1B}, donde la energía de unión es -7.9 kcal mol⁻¹. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que Suma-I mostró enlaces de hidrógeno con Thr134 [O-H.....N]; Thr213 [O.....N], Thr209 [O....N] y Ser212 [O....N] con una distancia de 3.24, 4.32, 3.56 y 4.73 Å.

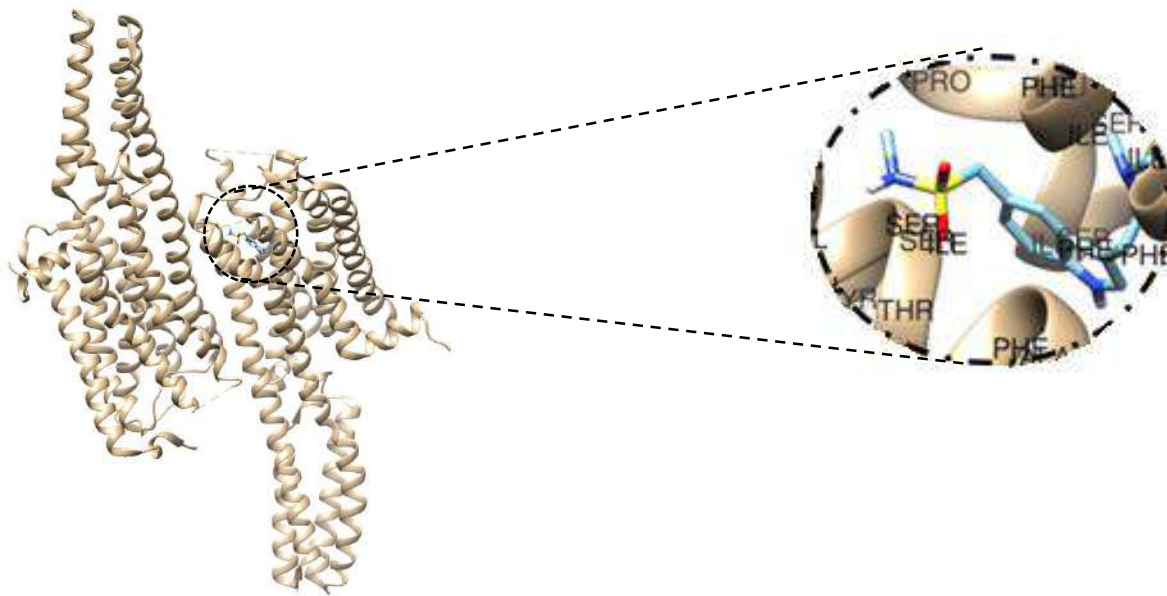


Figura 8.21. Sitio de enlace de Suma-I en el 5HT_{1B}.

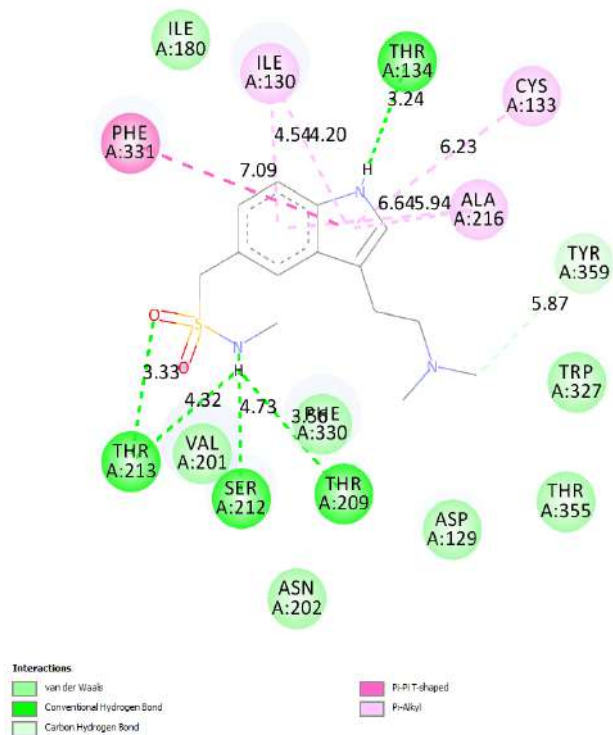


Figura 8.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para Suma-I.

8.3. Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los conformeros principales para el fármaco sumatriptán (Suma-I) y su metabolito Suma-II empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los conformeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en fase gaseosa y acuosa. La diferencia de energía entre el sumatriptán entre ambas fases es de $0.95 \text{ Kcal mol}^{-1}$, lo que sugiere que el sumatriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa. Por otro lado se compararon las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a 450, 650, 1250, 1434, 3900 y 3100 cm^{-1} , lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula, lo que permitió analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Suma-I, los sitios activos más nucleófilos son 8C, 11C y 14C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 14C, 13N y 18N. Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en la zona del indol. Para el caso de Suma-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 8C, 11C y 14C. Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones del anillo indólico, mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son 2C, 3C y 11C. También se calculó la energía de unión para la configuración Suma-I/5HT_{1B} - $7.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, donde Suma-I mostró enlaces de hidrógeno con Thr134[O-H.....N]; Thr213[O.....N], Thr209[O.....N] y Ser212[O.....N] con una distancia de 3.24, 4.32, 3.56 y 4.73 Å.

8.4. Bibliografía

- [1] J. Pascual, J. M. Láinez, L. R. F. Titus, V. Mateos y J. Galván, «Almotriptán en el tratamiento de los ataques de migraña en la práctica clínica: resultados del estudio observacional TEA,» *Neurología*, vol. 18, nº 1, pp. 7-17, 2003.
- [2] C. M. Dixon, G. R. Park y M. H. Tarbit, «Characterization of the enzyme responsible for the metabolism of sumatriptan in human liver,» *Biochemical Pharmacology*, vol. 47, nº 7, pp. 1253-1257, 1994.
- [3] L. F. Lacey, E. K. Hussey y P. A. Fowler, «Single dose pharmacokinetics of sumatriptan in healthy volunteers,» *European Journal of Clinical Pharmacol*, vol. 47, nº 1, pp. 543-548, 1995.
- [4] K. Owen, K. Hartley, M. L. Tucker, M. M. Parkinson, D. J. Tweats y M. R. Jackson, «The preclinical toxicological evaluation of sumatriptan,» *Human & Experimental Toxicology*, vol. 14, nº 1, pp. 959-973, 1995.
- [5] L. A. Houghton, P. Fowler, O. N. Keene y N. W. Read, «Effect of sumatriptan, a new selective 5HT₁-like agonist, on liquid gastric emptying man,» *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 6, nº 1, pp. 685-691, 1992.
- [6] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [7] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian journal of chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [8] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [9] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation with correct asymptotic behaviour,» *Physical Review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [10] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,» *Theoretical Chemistry A*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [11] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics.,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.

- [12] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.
- [13] S. Miertuš, E. Scroocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [14] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [15] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].
- [16] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].
- [17] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [18] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [19] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of computational chemistry*, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [20] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [21] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [22] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [23] R. Indira Prasanna, P. Anitha y C. Madhusudhana Chetty, «Formulation and evaluation of bucco-adhesive tablets of sumatriptan succinate,» *Journal of Pharmaceutical Investigation*, vol. 1, nº 3, pp. 182-191, 2011.
- [24] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.

Capítulo 9. Estudio computacional de la reactividad química del fármaco para la migraña zolmotriptán

Zolmotriptán (S)-4[[3-2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-5-il]metil-2-oxazolidinona actúa sobre los receptores 5-HT_{1D} como receptores presentes en la circulación craneal, se piensa que inhibiendo la generación de neuropéptidos tales como CGPR y la sustancia P. Zolmotriptán mostró actividad en citios centrales, en estudios realizados en animales, como lo son las neuronas trigeminal sensoriales. Además de los efectos vasculares periféricos que causa a diferencia de sumatriptan que no atraviesa la barrera hematoencefálica [1]. Se absorbe rápida y extensamente y tiene una biodisponibilidad oral del 40 %, que no se ve afectada con la ingesta de alimentos. Zolmotriptán es eliminado mediante el metabolismo seguido de excreción urinaria de los metabolitos (ver Figura 9.1), de los cuales el principal metabolito es el N-demetilo que es activo con los receptores 5-HT de 2-6 veces la potencia del compuesto principal y tiene concentraciones plasmáticas medias aproximadamente de dos tercios del compuesto principal [2, 3]. También es importante mencionar que existen datos en la bibliografía sobre la presencia del fármaco en el medio acuático en cantidades traza, lo que podría afectar a los productos primarios y secundarios como lo son peces y los humanos que los consumen [4]. Por lo que es de importancia estudiar el fármaco mediante un análisis conformacional y un estudio sobre la reactividad de la molécula, con la finalidad de analizar la relación entre sus propiedades electrónicas y su actividad biológica.

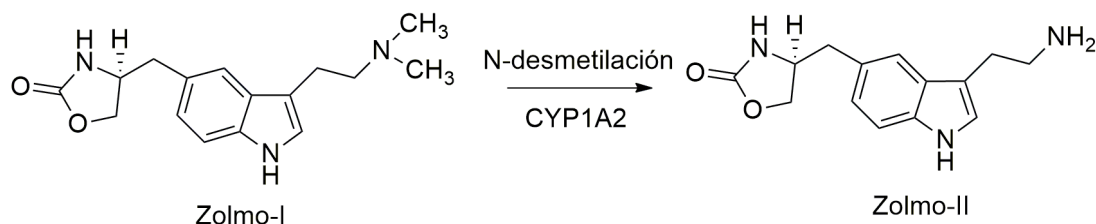


Figura 9.1. Vía principal del metabolismo de zolmotriptán [2, 3].

9.1. Metodología

El análisis conformacional del zolmotriptán se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [5]. Posteriormente se obtuvieron los conformeros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de zolmotriptán fueron sometidas a una optimización de geometría sin restricciones en fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [6] (donde X = B3LYP [7, 8], M06 [9], M06L [10], y WB97XD [11]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [12, 13]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que

los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [14], y visualizados con los paquetes GaussView [15], Arguslab [16], Gabedit [17] y Multwfn [18]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [19], Autodock Vina [20] y Discovery Studio Visualizer 2019 [21].

9.2. Resultados

9.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

La evaluación de la barrera rotacional del conformero zolmotriptán se realizó construyendo los conformeros del zolmotriptán Zolmo-I y su metabolito Zolmo-II en donde se modificaron los ángulos diedros de ambos sustituyentes del indol cada 30 grados. Note que las estructuras de menor energía para zolmotriptán y su metabolito se obtuvieron en el análisis para el ángulo etiquetado como θ , ver Figura 9.2. El calor de formación obtenido para cada uno de los conformeros mencionados y con los diferentes métodos utilizados se reportan los calores de formación calculados en la fase acuosa se reportan en la Tabla 9.1 en fase gaseosa y en la Tabla 9.2 en fase acuosa.

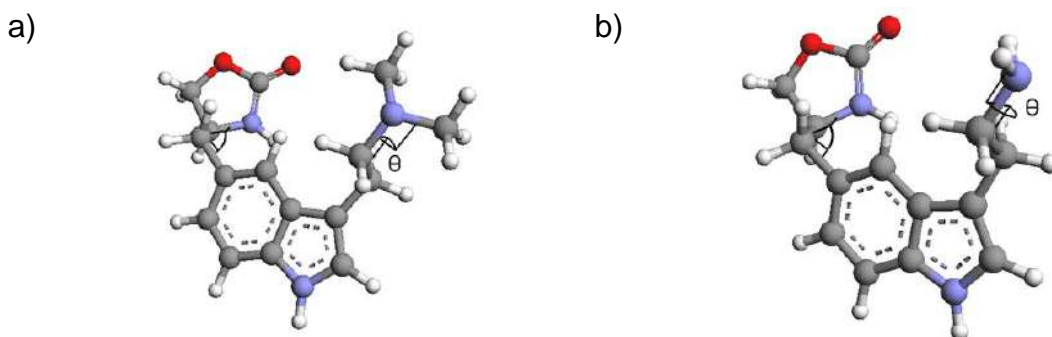


Figura 9.2. Ángulo diedro modificado en las estructuras a) Zolmo-I y b) Zolmo-II.

Tabla 9.1. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de zolmotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase gas.

θ	Zolmo-I		Zolmo-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-46.39	-42.34	-44.26	-40.57
60	-48.18	-44.18	-46.07	-42.29
90	-46.87	-42.65	-45.49	-41.65
120	-44.15	-39.86	-44.64	-40.72
150	-44.38	-40.47	-44.98	-41.15
180	-46.08	-42.25	-43.90	-39.67
210	-46.14	-42.33	-40.67	-36.84
240	-45.29	-41.42	-41.89	-37.79
270	-45.94	-42.07	-45.71	-41.98
300	-45.88	-42.13	-47.74	-43.69
320	-44.86	-41.14	-46.15	-42.05
360	-43.98	-39.88	-42.93	-38.98

Tabla 9.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de zolmotriptán y su metabolito en los niveles semiempíricos PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Zolmo-I		Zolmo-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-68.81	-65.00	-66.78	-63.26
60	-70.63	-66.90	-68.20	-64.55
90	-69.09	-65.11	-67.26	-63.53
120	-66.43	-62.35	-66.48	-62.69
150	-66.91	-63.19	-67.40	-63.75
180	-68.23	-64.54	-66.60	-62.59
210	-68.31	-64.66	-63.53	-59.96
240	-67.09	-63.35	-64.65	-60.83
270	-68.06	-64.34	-68.31	-64.87
300	-68.29	-64.71	-70.24	-66.47
320	-67.27	-63.71	-68.60	-64.77
360	-66.52	-62.64	-65.70	-61.98

A partir de los datos reportados en las Tablas 9.1 y 9.2 podemos observar que la conformación de menor energía para Zolmo-I es para el ángulo diedro de 60° en ambas fases. Por otro lado la conformación más estable para la molécula de Zolmo-II es para el ángulo diedro de 60° en ambas fases lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7.

En las Tabla 9.3 y 9.4 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.56) para los conformeros de Zolmo -I y Zolmo -II obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. Note que para cada método coincide el conformero predominante con el conformero de mínima energía.

Tabla 9.3. Distribución de los confórmers de Zolmo-I y Zolmo -II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en fase gas.

θ	Zolmo-I		Zolmo-II	
	% de distribución		% de distribución	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	3.85	3.52	0.23	0.41
60	78.25	77.98	4.98	7.42
90	8.56	5.89	1.87	2.51
120	0.09	0.05	0.44	0.52
150	0.13	0.15	0.79	1.08
180	2.26	3.02	0.13	0.09
210	2.52	3.43	0.00	0.00
240	0.59	0.74	0.00	0.00
270	1.79	2.21	2.70	4.39
300	1.61	2.48	83.21	78.60
320	0.29	0.46	5.62	4.96
360	0.07	0.06	0.02	0.03

Tabla 9.4. Distribución de los confórmeros de Zolmo -I y Zolmo -II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	Zolmo-I		Zolmo-II	
	% de distribución		% de distribución	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	3.86	3.43	0.25	0.37
60	83.22	84.81	2.76	3.25
90	6.27	4.13	0.57	0.58
120	0.07	0.04	0.15	0.14
150	0.16	0.16	0.72	0.85
180	1.46	1.59	0.19	0.12
210	1.68	1.95	0.00	0.00
240	0.21	0.21	0.01	0.01
270	1.10	1.12	3.32	5.62
300	1.61	2.11	86.54	84.25
320	0.29	0.39	5.45	4.76
360	0.08	0.06	0.04	0.04

9.2.2 Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los confórmeros principales de zolmotriptán con DFT

Se optimizaron las conformaciones de menor energía de Zolmo-I y Zolmo-II al nivel X / DGDZVP [6] (donde X = B3LYP [7, 8], M06 [9], M06L [10], y ω B97XD [11]), para Zolmo-I Figura 9.3 y Zolmo-II Figura 9.4 en ambas fases. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto del solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo. Los valores de frecuencia obtenidos mediante el cálculo al nivel teórico X / DGDZVP [6], en ambas fases fueron positivos. En la Figura 9.5 se muestra el espectro de infrarrojo obtenido del cálculo y se señalan las principales bandas para la fase acuosa que coinciden con las bandas presentes en el espectro experimental de la Figura 9.6 reportado por Eglá y colaboradores [22] en frecuencias cercanas a 800, 1250, 1700 y 2900 cm^{-1} . Esto se relaciona con la capacidad del modelo para describir el comportamiento de zolmotriptán. En el espectro experimental es posible observar señales que no aparecen en el espectro

calculado, lo que se puede deber a la presencia de los polímeros que contiene la muestra en el expiente.

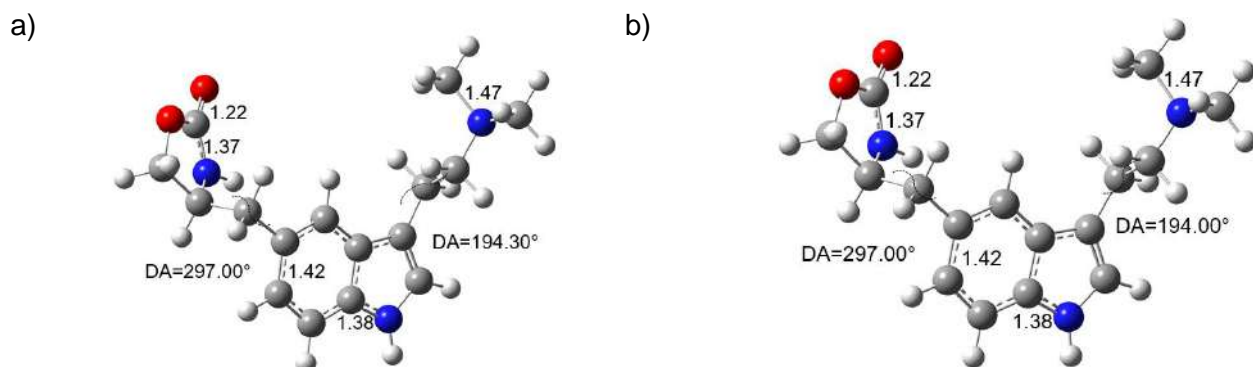


Figura 9.3. Estructura de Zolmo-I a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

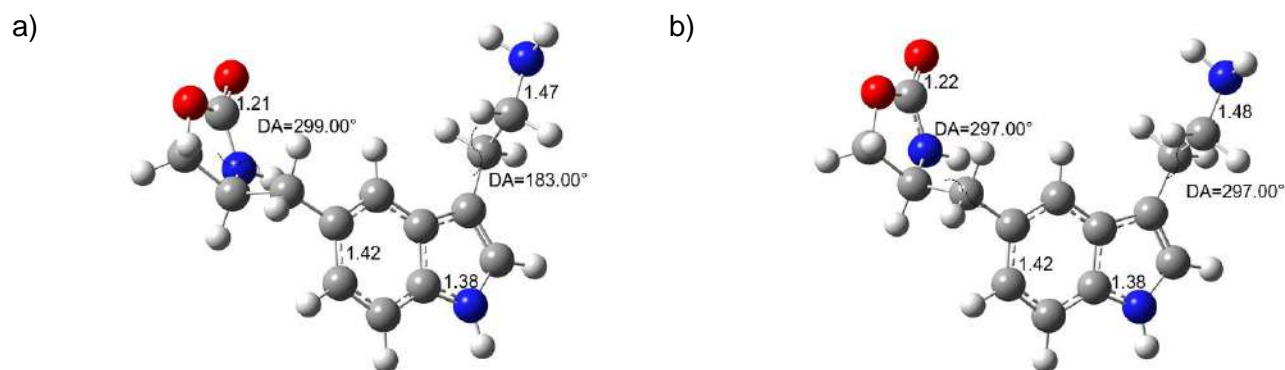


Figura 9.4. Estructura de Zolmo-II a) fase gaseosa y b) fase acuosa, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Angstroms, DA=Dihedral Angle.

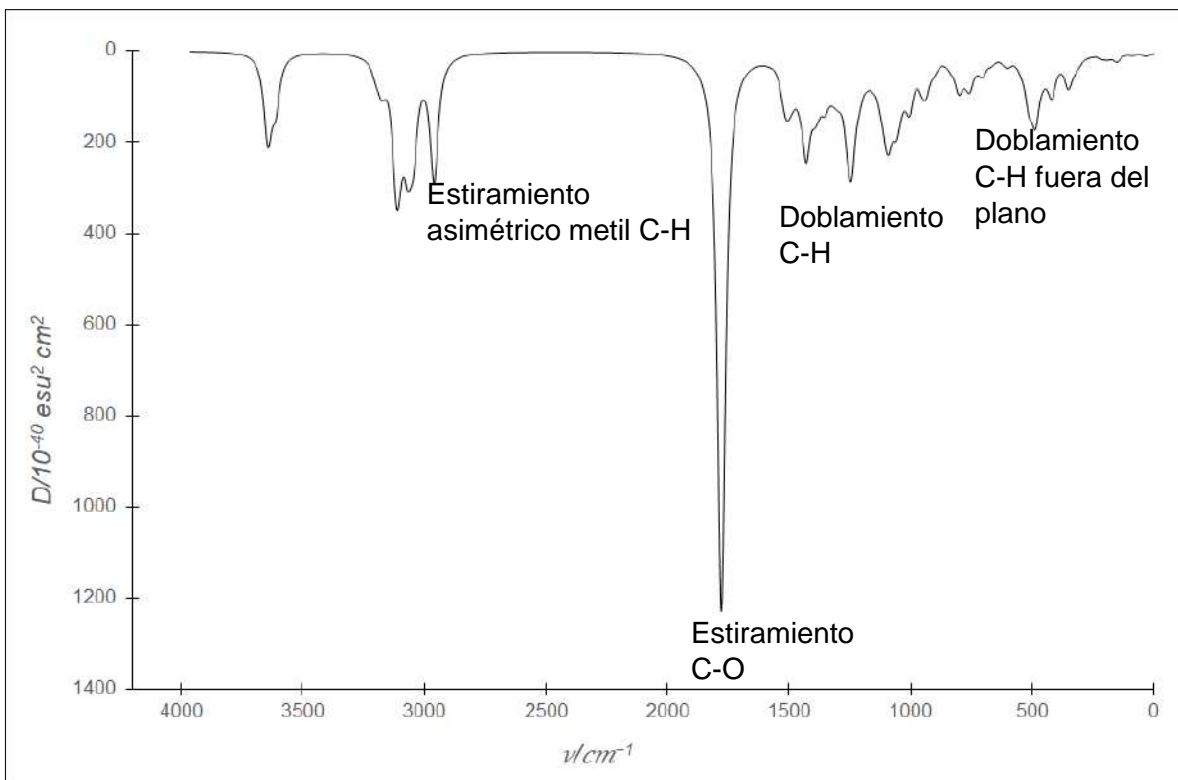


Figura 9.5. Espectro IR teórico de Zolmo-I en la fase acuosa obtenidos al nivel de teoría B3LYP/DGDZVP.

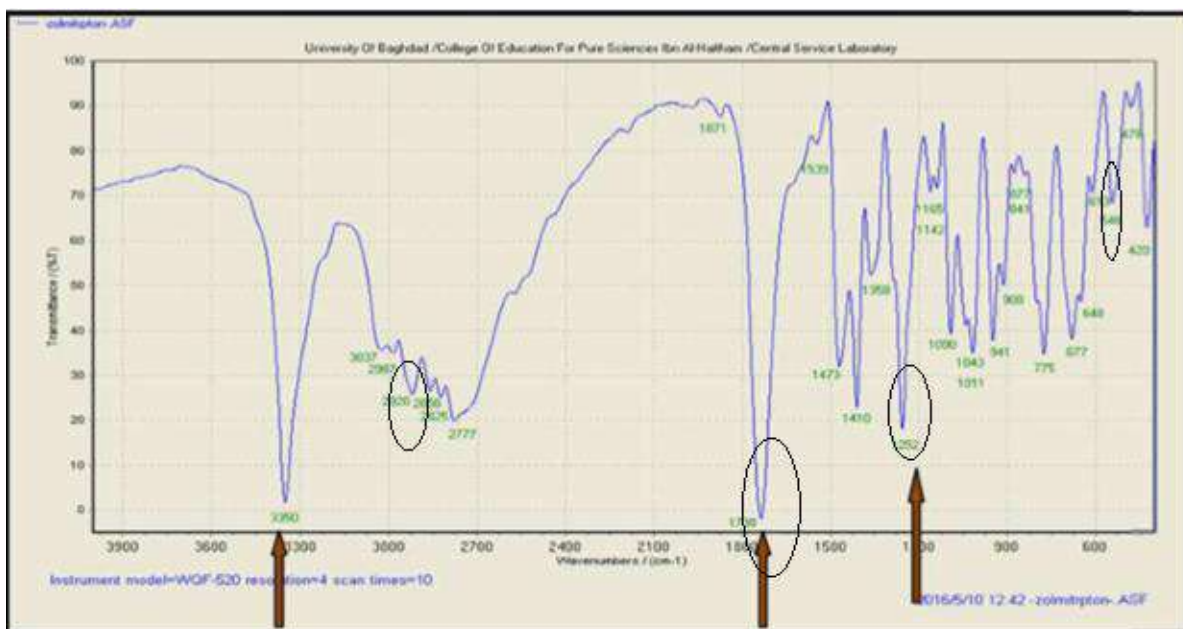


Figura 9.6. Espectro IR experimenta de zolmotriptán tomada de [22].

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase gaseosa, para el conformero Zolmo-I es de -937.1660039 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4.61 eV. En fase acuosa, la energía de Zolmo-I es -937.18775677 hartrees. Nótese que la diferencia de energía entre el zolmotriptán en la fase gaseosa en comparación con la misma molécula en la fase acuosa es de 13.65 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el zolmotriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa.

A partir de la Figura 9.3, es posible observar una orientación del sustituyente de la amina terciaria en Zolmo-I, que puede ser causada por la presencia de interacciones no covalentes. La Figura 9.7 muestra esta gráfica para Zolmo-I. Para verificar este resultado, la isosuperficie $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Zolmo-I se muestra en la Figura 9.8.

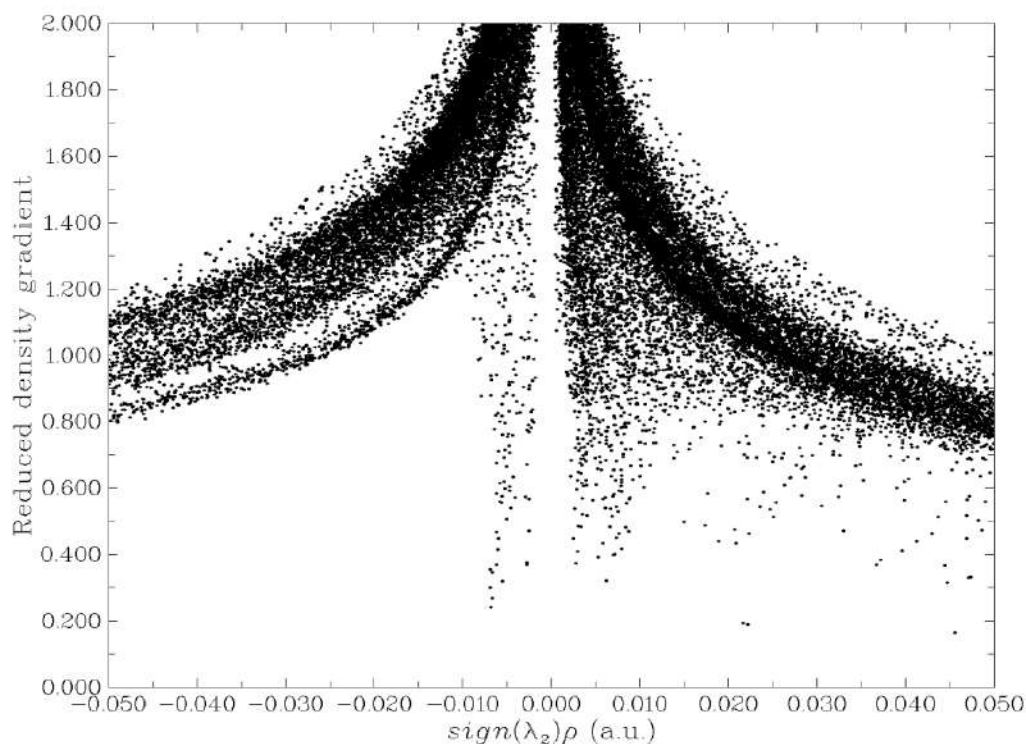


Figura 9.7. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Zolmo-I.

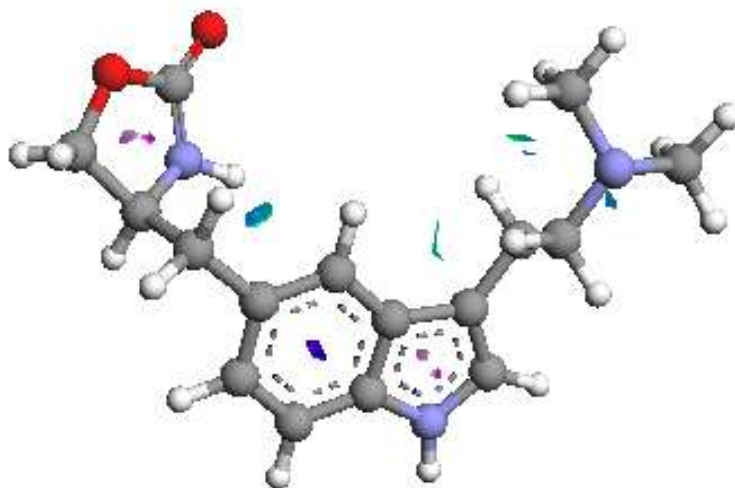


Figura 9.8. Isosuperficie del $NCI = 0.2$ para Zolmo-I en fase acuosa.

9.2.3. Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Zolmo-I y Zolmo-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en las Tabla 9.5 y 9.6 en fase gaseosa y acuosa. Los resultados sugieren que tanto zolmotriptán como su metabolito tienen el mismo comportamiento químico en fase gaseosa y acuosa. Los valores de η χ calculados sugieren que Zolmo-II es más estable que Zolmo-I y también más electrofílica.

Tabla 9.5. Parámetros de reactividad global, Zolmo-I y Zolmo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Zolmo-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV
B3LYP	5.39	0.89	-3.14	4.51	3.14	1.10	0.45	2.02
	(5.49)	(0.74)	(-3.11)	(4.74)	(3.11)	(1.02)	(0.39)	(1.95)
M06	5.56	0.93	-3.25	4.63	3.25	1.14	0.47	2.10
	(5.84)	(0.57)	(-3.21)	(5.27)	(3.21)	(0.98)	(0.34)	(1.94)
M06L	5.22	0.86	-3.04	4.36	3.04	1.06	0.44	1.96
	(4.83)	(1.20)	(-3.01)	(3.63)	(3.01)	(1.25)	(0.61)	(2.11)
WB97XD	5.74	0.82	-3.28	4.92	3.28	1.10	0.43	2.07
	(7.49)	(-1.08)	(-3.21)	(8.57)	(3.21)	(0.60)	(0.07)	(1.67)
Zolmo-II								
B3LYP	5.66	0.89	-3.28	4.77	3.28	1.13	0.46	2.09
	(5.74)	(0.75)	(-3.25)	(5.00)	(3.25)	(1.05)	(0.40)	(2.02)
M06	5.71	0.93	-3.32	4.78	3.32	1.15	0.47	2.13
	(6.02)	(0.57)	(-3.29)	(5.45)	(3.29)	(0.99)	(0.34)	(1.99)
M06L	5.53	0.85	-3.19	4.68	3.19	1.09	0.44	2.03
	(5.10)	(1.19)	(-3.15)	(3.91)	(3.15)	(1.26)	(0.60)	(2.17)
WB97XD	5.81	0.82	-3.32	4.99	3.32	1.10	0.43	2.09
	(7.68)	(-1.08)	(-3.30)	(8.76)	(3.30)	(0.62)	(0.07)	(1.72)

Tabla 9.6. Parámetros de reactividad global, para Zolmo-I y Zolmo-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Zolmo-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV
B3LYP	5.41	0.89	-3.15	4.52	3.15	1.10	0.45	2.02
	(5.50)	(0.74)	(-3.12)	(4.76)	(3.12)	(1.02)	(0.39)	(1.95)
M06	5.56	0.93	-3.25	4.63	3.25	1.14	0.47	2.10
	(5.84)	(0.57)	(-3.21)	(5.27)	(3.21)	(0.98)	(0.34)	(1.94)
M06L	5.23	0.87	-3.05	4.36	3.05	1.07	0.44	1.97
	(4.83)	(1.21)	(-3.02)	(3.63)	(3.02)	(1.26)	(0.62)	(2.13)
WB97XD	5.75	0.82	-3.28	4.92	3.28	1.10	0.43	2.07
	(7.49)	(-1.08)	(-3.21)	(8.57)	(3.21)	(0.60)	(0.07)	(1.67)
Zolmo-II								
B3LYP	5.66	0.89	-3.28	4.77	3.28	1.13	0.46	2.09
	(5.74)	(0.75)	(-3.24)	(4.99)	(3.24)	(1.05)	(0.40)	(2.02)
M06	5.71	0.93	-3.32	4.78	3.32	1.15	0.47	2.13
	(6.02)	(0.57)	(-3.29)	(5.45)	(3.29)	(0.99)	(0.34)	(1.99)
M06L	5.53	0.85	-3.19	4.68	3.19	1.09	0.44	2.03
	(5.10)	(1.19)	(-3.15)	(3.91)	(3.15)	(1.26)	(0.60)	(2.17)
WB97XD	5.81	0.82	-3.32	4.99	3.32	1.10	0.43	2.09
	(7.68)	(-1.08)	(-3.30)	(8.76)	(3.30)	(0.62)	(0.07)	(1.72)

9.2.4. Parámetros de reactividad local

En las Figuras 9.9 y 9.6 muestran la distribución de los sitios electrofílicos en Zolmo-I y Zolmo-II, empleando la aproximación de FC. Es posible observar que para ambos conformeros la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol y el sustituyente de la amina terciaria, mientras que la distribución de LUMO está localizada sobre el grupo sulfonilo.

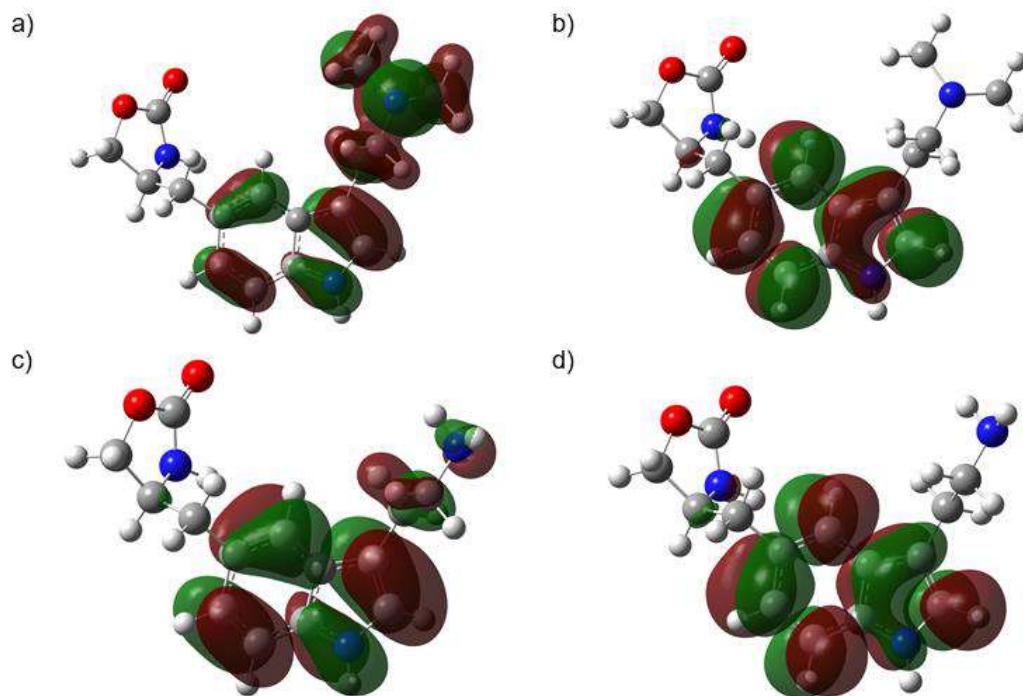


Figura 9.9. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Zolmo-I y Zolmo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

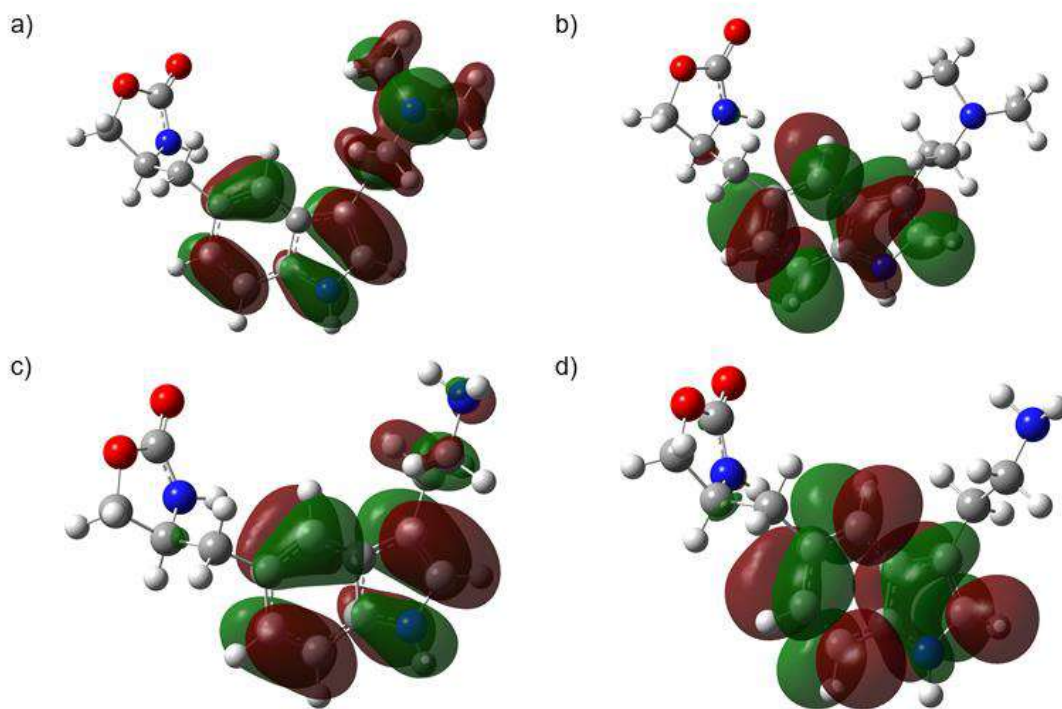
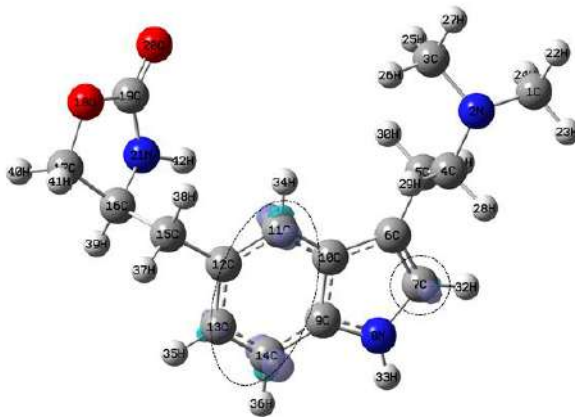


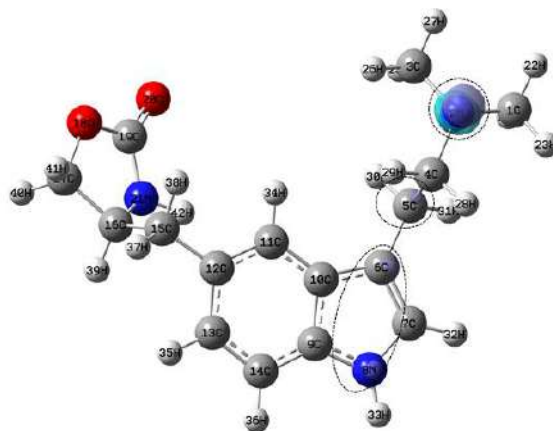
Figura 9.10. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Zolmo-I y Zolmo-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.³.

En las Figuras 9.11-9.14 se reporta la evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) para Zolmo-I y Zolmo-II en fase gaseosa y acuosa. Para el caso del Zolmo-I, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, ver Figura 9.11a, localizada en la sección del indol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 6C, 12N y 2N, ver Figura 9.11b. Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en el indol y 2N, ver Figura 9.11c. Para el caso de Zolmo-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 9C, 11C y 12C (Figura 9.13a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 4C, 5C y 6N (Figura 9.13b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los átomos del ciclo indólico y el 3C (Figura 9.13c). De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones para las dos fases, lo en las dos fases que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

a)



b)



c)

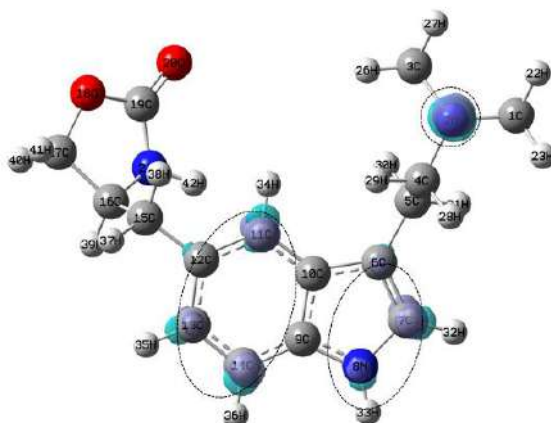


Figura 9.11. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

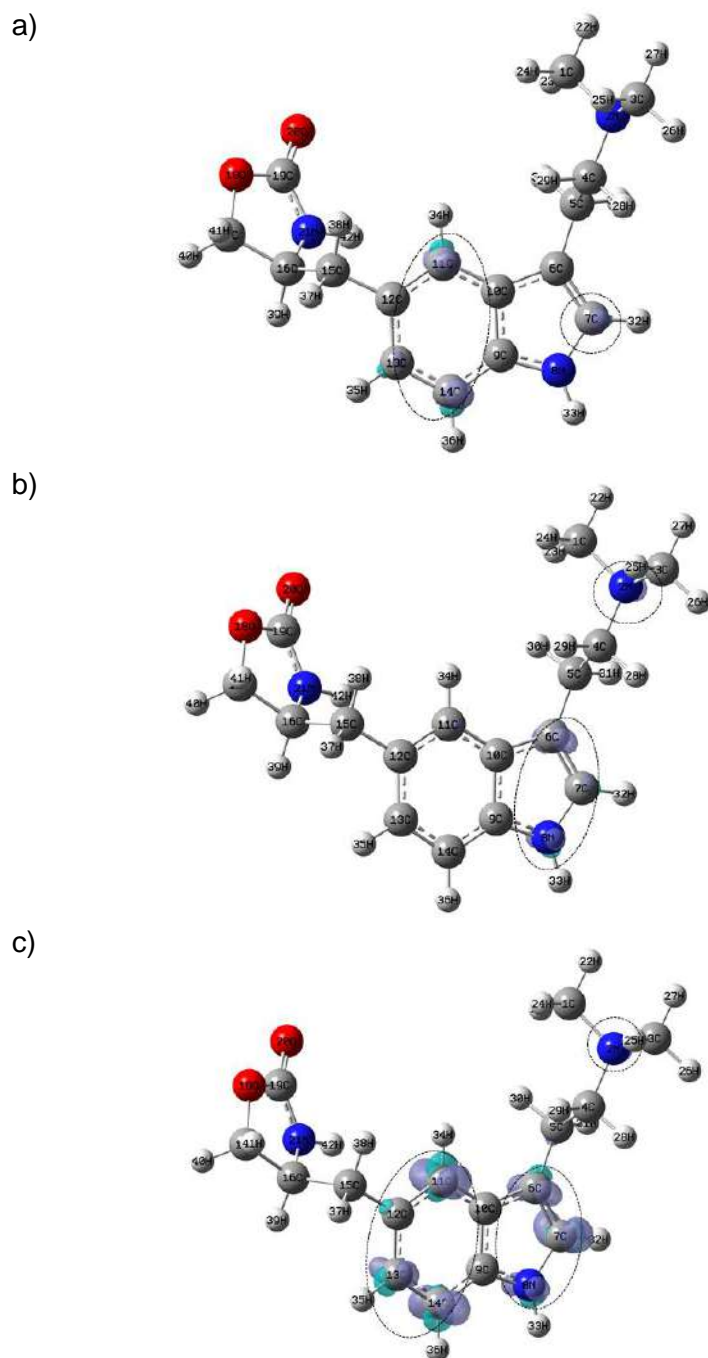


Figura 9.12. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

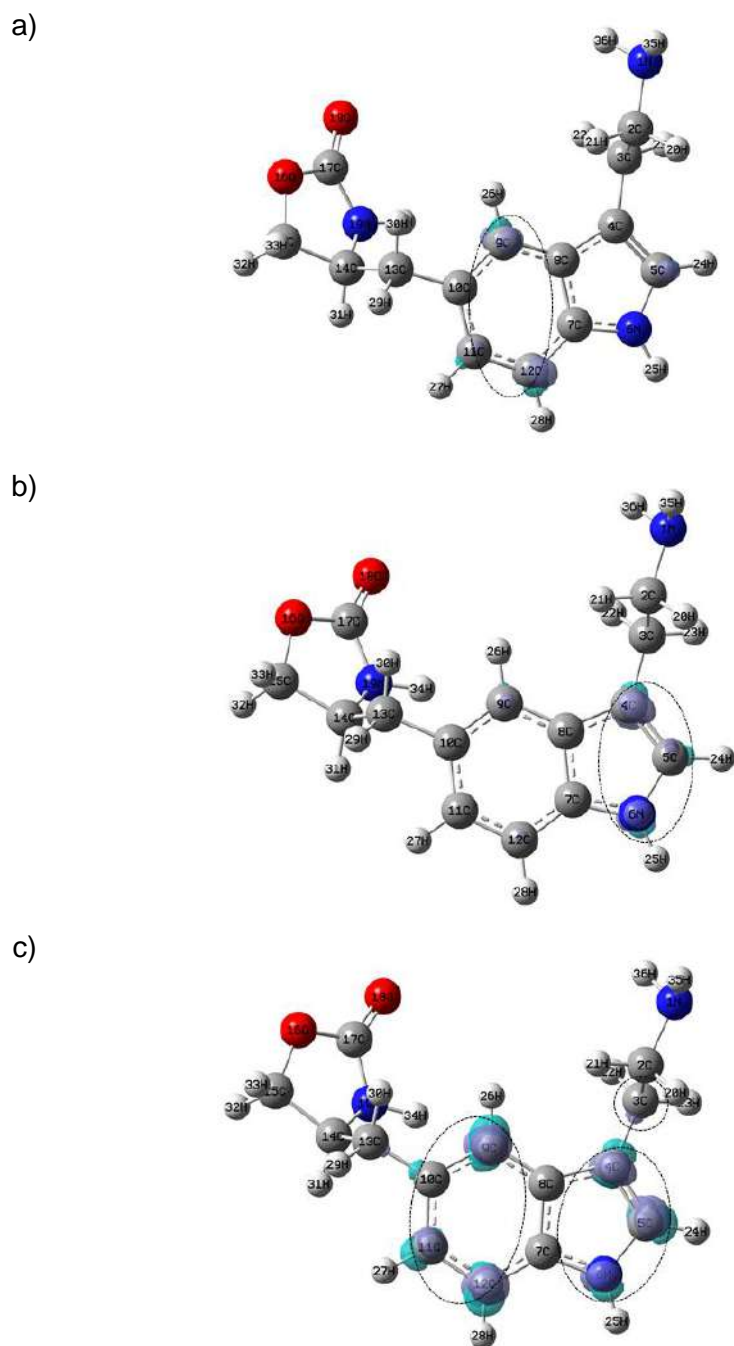


Figura 9.13. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP en fase gaseosa. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

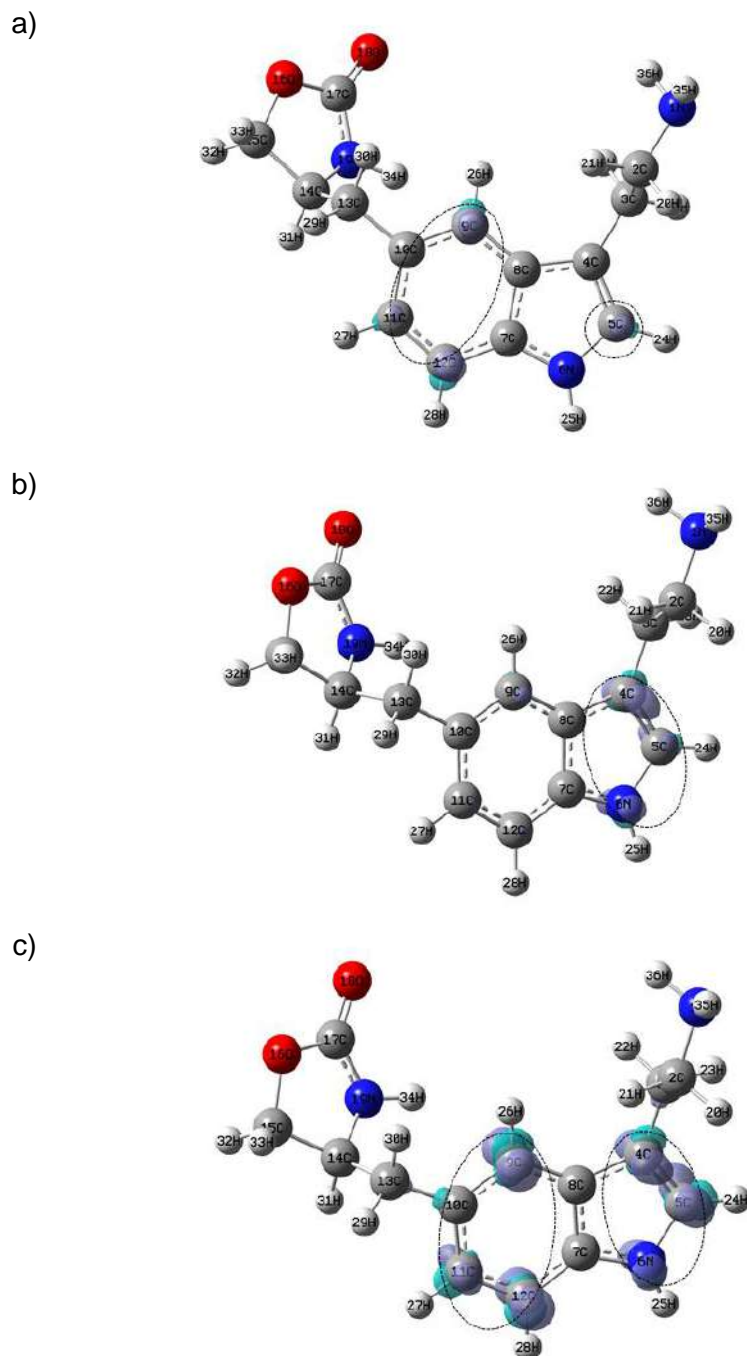


Figura 9.14. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Zolmo-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

En la Figura 9.15-9.18 se muestran los valores de la CFF evaluada mediante las ecuaciones (2.53)-(2.55) para los ataques nucleofílicos en los diferentes niveles de la teoría, para Zolmo-I y Zolmo-II, en fase gaseosa y acuosa.

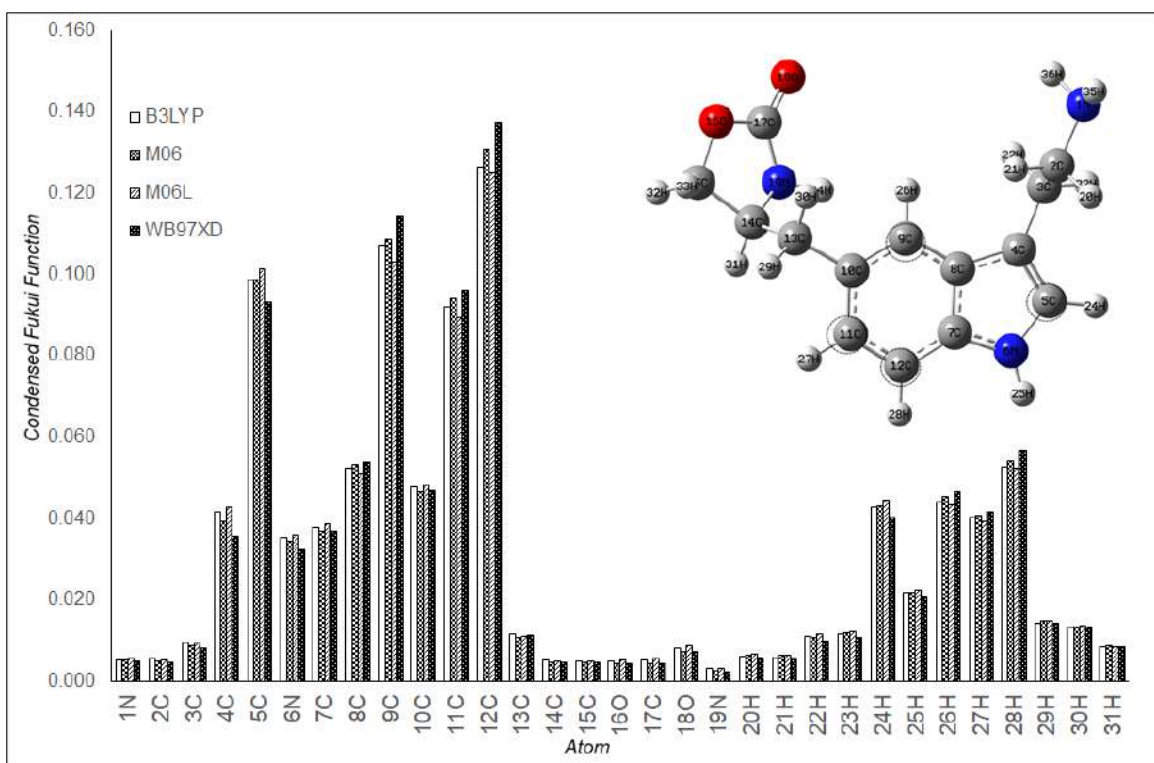


Figura 9.15. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ωB97XD), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

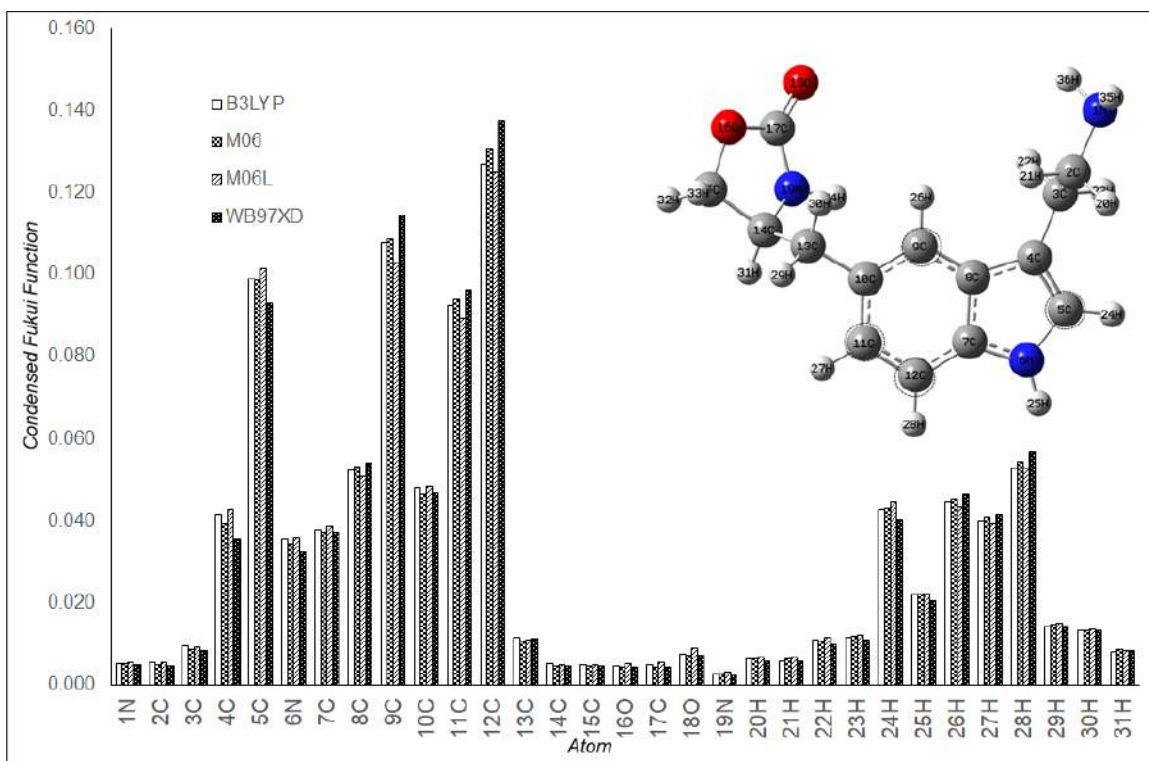


Figura 9.16. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

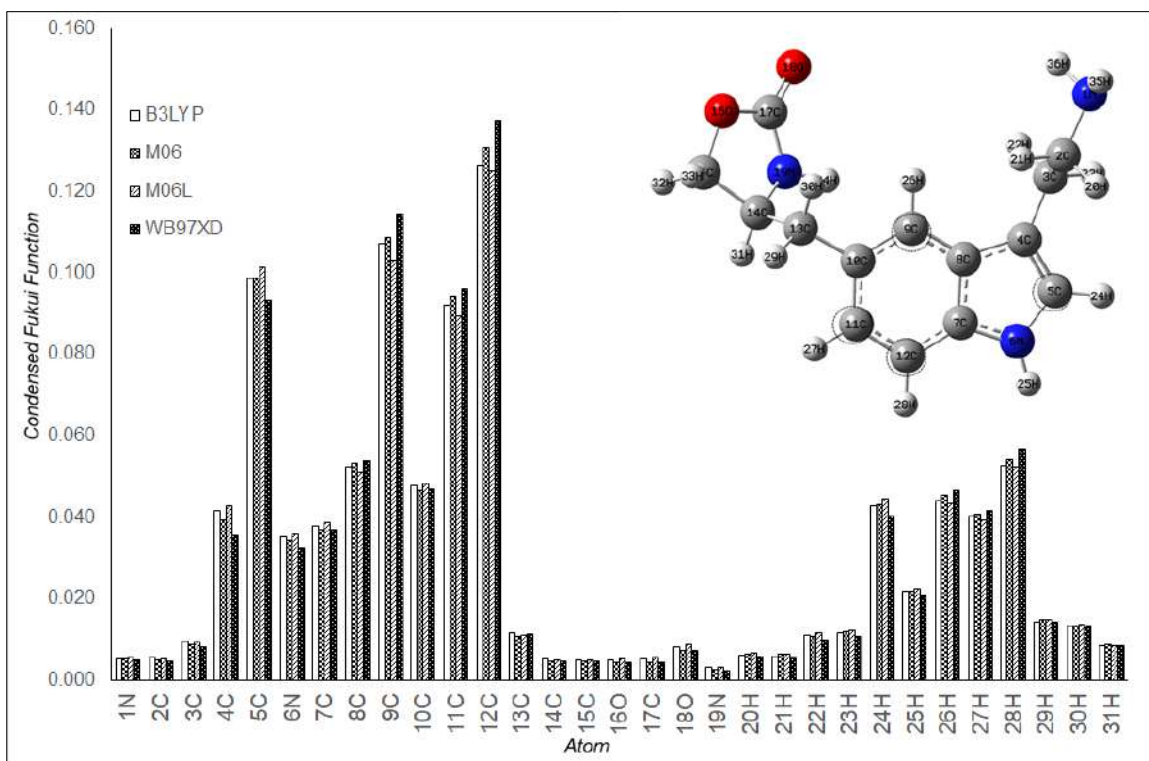


Figura 9.17. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-II en el nivel de teoría $X/ DGDZVP$ (donde $X=B3LYP, M06, M06L$ y $\omega B97XD$), en la fase gaseosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

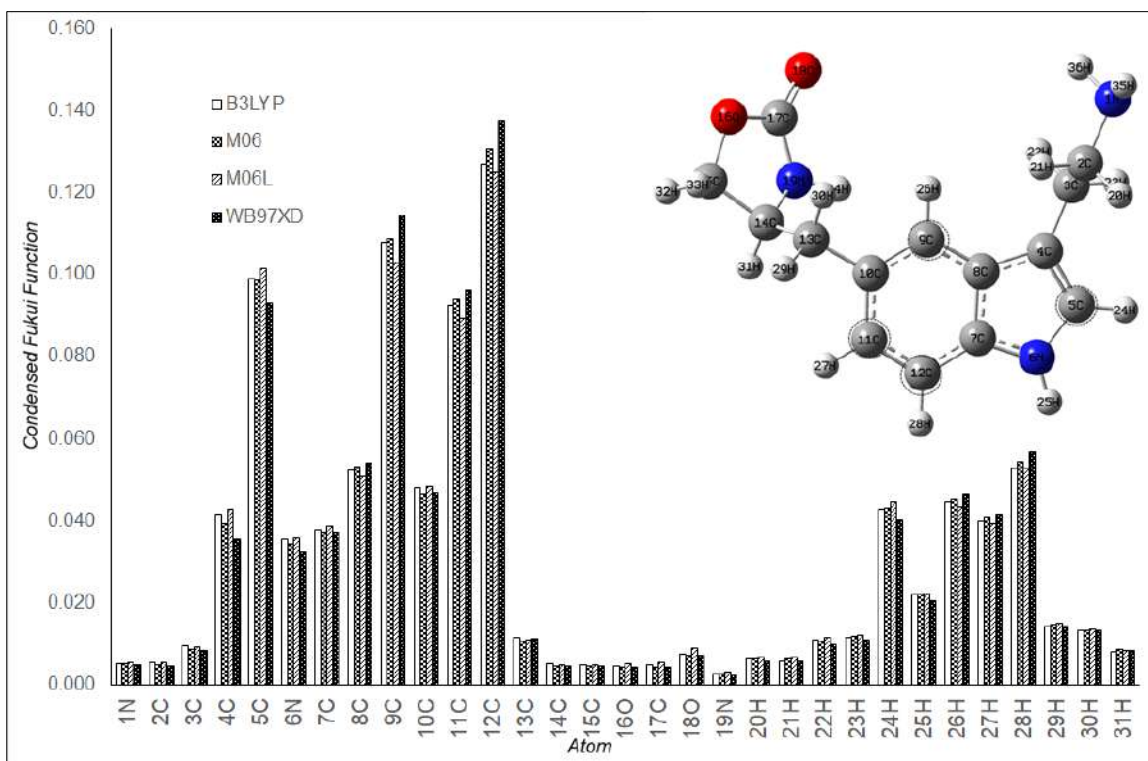


Figura 9.18. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Zolmo-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 9.15-9.18, observe que Zolmo I exhibe los sitios más nucleófilos en 7C, 11C 13C y 14C y Zolmo-II en 5C, 9C 11C y 12C.

En las Figuras 9.19 y 9.20 se muestran los MEP zolmotriptán y su metabolito. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Zolmo-I y Zolmo-II los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos; por lo que tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor, y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial y por lo tanto son los sitios más activos electrofílicos.

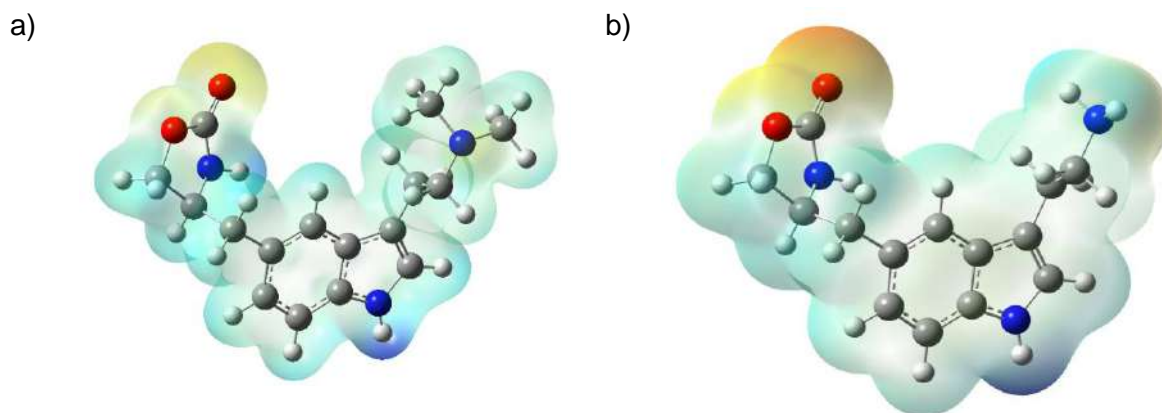


Figura 9.19. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* en fase gaseosa, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Zolmo-I, b) Zolmo-II.

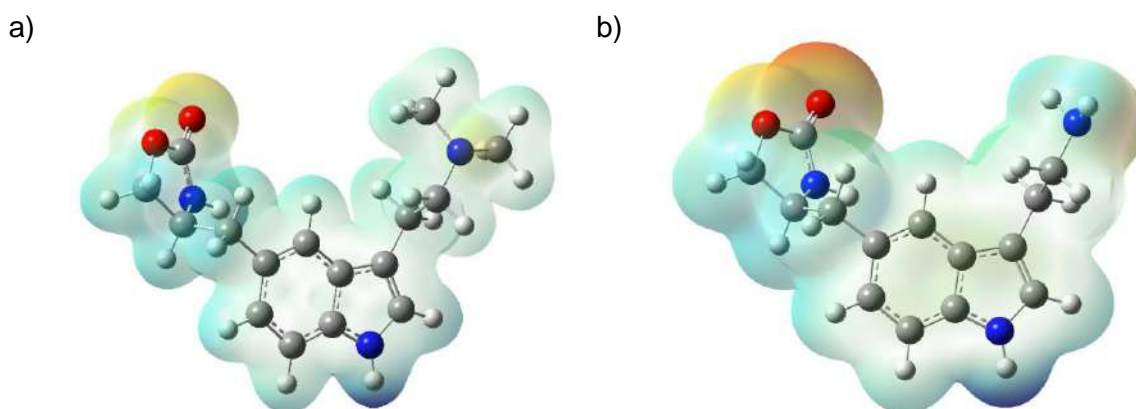


Figura 9.20. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación *PCM*, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Zolmo-I, b) Zolmo-II.

9.2.5. Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia del confómero de zolmotriptán en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Zolmo-I y con 5HT_{1B}. Dado que el receptor 5HT_{1B} ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 9.21 muestra la configuración Zolmo-I/5HT_{1B}, donde la energía de unión es -6.9 kcal mol⁻¹. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, (ver Figura 9.22) de este modo se observa que Zolmo-I mostró un único enlace de hidrógeno con Ile1102 [O-H.....N]; con una distancia de 4,67 Å. Por otro

lado, Zolmo-I mostró enlaces π - π con Trp1007 [O-H.....N]; con una distancia de 5.53 y 5.93 Å, y también mostró enlaces del tipo π -Sigma y π -Alquil con el mismo residuo Leu110, con una distancia de 3.85 y 5.19 Å. Noté que zolmotriptán interactúa con diferentes residuos en comparación con el resto de triptános.

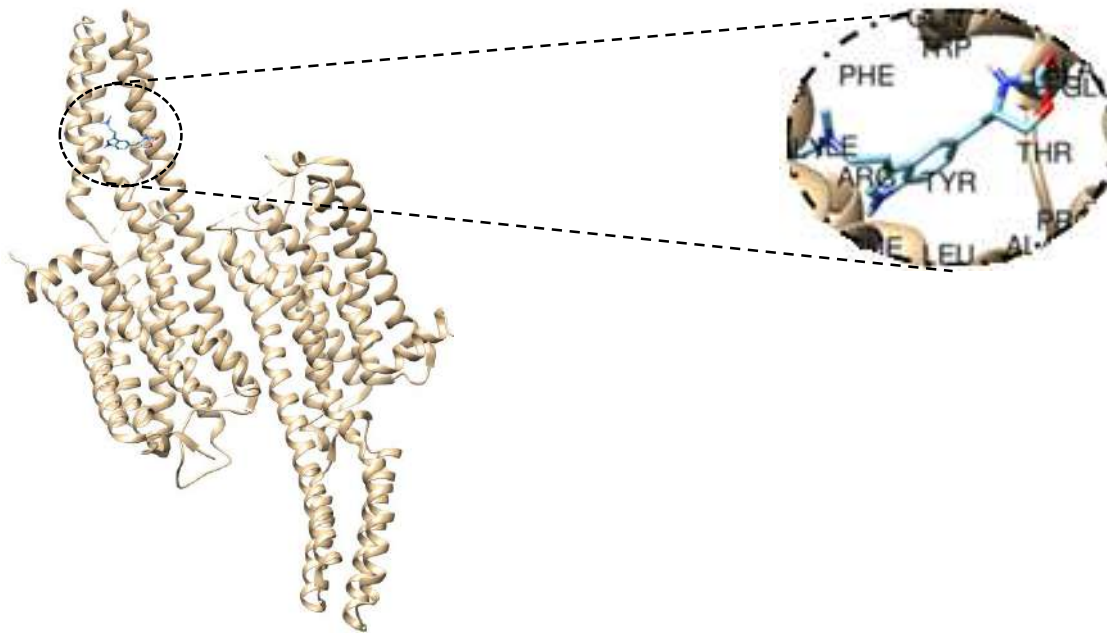


Figura 9.21. Sitio de enlace de Zolmo-I en el 5HT_{1B}.

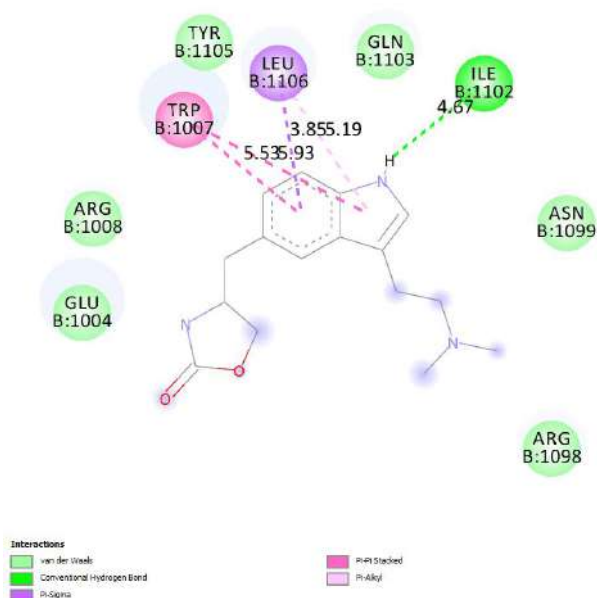


Figura 9.22. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Zolmo-I y b) Zolmo-II.

9.3. Conclusiones

En el presente capítulo se obtuvieron los conformeros principales para el fármaco zolmotriptán (Zolmo-I) y su metabolito Zolmo-II empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7. También se optimizaron los conformeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y WB97XD) en fase gaseosa y acuosa. La diferencia de energía entre el zolmotriptán entre ambas fases es de 13.65 Kcal mol⁻¹, lo que sugiere que el zolmotriptán en el agua es más estable que en la fase gaseosa. Por otro lado, se compararon las bandas principales para la fase acuosa, las cuales coinciden con las bandas reportadas experimentalmente en frecuencias cercanas a 800, 1250, 1700 y 2900 cm⁻¹, lo que indica que el modelo predice de forma adecuada el comportamiento de la molécula, lo que permitió analizar la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Zolmo-I, los sitios activos más nucleófilos son 7C, 11C y 14C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 6C, 12N y 2N. Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en el indol y 2N. Para el caso de Zolmo-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 9C, 11C y 12C. Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 4C, 5C y 6N, mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son los átomos del ciclo indólico y el 3C. También se calculó la energía de unión para la configuración Zolmo-I/5HT_{1B} -6.9

kcal mol⁻¹, donde Zolmo-I mostró un enlace de hidrógeno con Ile1102 [O-H.....N]; con una distancia de 4,67 Å, enlaces π - π con Trp1007 [O-H.....N]; con una distancia de 5.53 y 5.93 Å, y enlaces del tipo π -Sigma y π -Alquil con el mismo residuo Leu110, con una distancia de 3.85 y 5.19 Å. En este sentido se puede observar que zolmotriptán interactúa con diferentes residuos en comparación con el resto de triptános.

9.4. Bibliografía

- [1] E. Seaber, N. On, R. M. Dixon, M. Gibbens, W. J. Leavens, J. Liptrot, G. Chittick, J. Posner, J. Posner, P. E. Rolan y R. W. Peck, «The absolute bioavailability and metabolic disposition of the novel antimigraine compound zolmotriptan,» *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 43, nº 1, pp. 579-587, 1997.
- [2] R. Dixon y A. Warrander, «The clinical pharmacokinetics of zolmotriptan,» *Cephalalgia*, vol. Suppl 18, nº 1, pp. 15-120, 1997.
- [3] J. S. Tepper y D. Millson, «Safety profile of the triptans,» *Expert opinion on drug safety*, vol. 2, nº 2, pp. 123-132, 2003.
- [4] R. J. Murray-Smith, V. T. Coombe, M. H. Gronlund, F. Waern y J. A. Baird, «Managing emissions of active pharmaceutical ingredients from manufacturing facilities: an environmental quality standard approach,» *Integrated Environmental Assessment and Management*, vol. 8, nº 2, pp. 320-330, 2011.
- [5] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» *Stewart Computational Chemistry*, 2016. [En línea].
- [6] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian Journal of Chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [7] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [8] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation with correct asymptotic behaviour,» *Physical review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [9] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [10] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics.,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.
- [11] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.

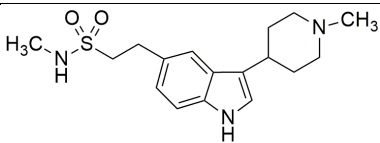
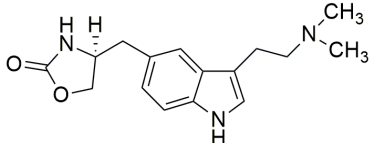
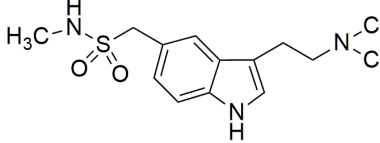
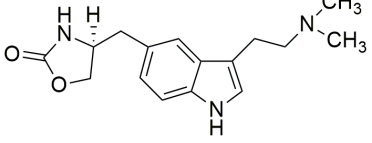
- [12] S. Miertuš, E. Scroocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [13] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [14] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].
- [15] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].
- [16] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [17] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [18] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [19] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [20] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [21] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [22] M. Eglá y S. N. A. Al Hammid, «Design zolmotriptan liquisolid orodispersible tablets and their in vitro evaluation,» *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 9, nº 1, pp. 297-303, 2017.
- [23] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, «Revealing noncovalent interactions,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.
- [24] P. K. Chattaraj, «Chemical reactivity theory a density functional view,» Taylor & Francis, 2009.
- [25] J. L. Gázquez y F. Méndez, «The hard and soft acids and bases principle an atoms in molecules viewpoint,» *Journal of Physical Chemistry*, vol. 98, nº 17, pp. 4591-4593, 1994.
- [26] F. L. Hirshfeld, «Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 44, nº 1, pp. 129-138, 1977.

[27] L. Senthilkumar, P. Umadevi, K. N. Nithya y P. Kolandaivel, «Density functional theory investigation of cocaine water complexes,» *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, nº 8, p. 3411, 2013.

Capítulo 10. Diseño molecular

Con la intención de proponer una nueva molécula que sea eficaz y selectiva en el tratamiento de la migraña, se realizó una búsqueda bibliográfica que reveló importantes resultados asociados con la actividad de los triptános. El análisis se abordó de dos maneras. En primer lugar, se observaron los valores reportados para la concentración efectiva media EC_{50} , la Tabla 10.1 muestra estos datos obtenidos bajo las mismas condiciones en todos los casos [1]. Estos resultados reportados en la bibliografía sugieren que el sustituyente de la amina dimetilada se mantiene en la mayoría de los casos, lo que sugiere que tiene interacciones importantes para la actividad biológica, por lo que las modificaciones se realizaron en el otro sustituyente cambiándolo por grupos bioisostéricos del grupo sulfonilo.

Tabla 10.1. Comparación de la actividad funcional como agentes agonistas anti-migraña [1].

<i>Triptáno</i>	<i>EC₅₀ /1B /nM</i>	<i>Estructura</i>
Naratriptán	22.9	
Zolmotriptán	60	
Sumatriptán	234.4	
Rizatriptán	234.4	

Por otro lado, el análisis se realizó observando las interacciones de los grupos funcionales con residuos de aminoácidos en el receptor. A partir de la Figura 10.1, se observó que el complejo triptáno/proteína que tiene una energía menor, y por lo tanto la mayor estabilidad fue el naratriptán, lo que coincidió con su valor de EC_{50} . Aquí la sugerencia fue aumentar las interacciones por puentes de hidrógeno, lo que podría lograrse adicionando un grupo donador a la estructura. En el presente trabajo se muestran las dos propuestas con mejores resultados.

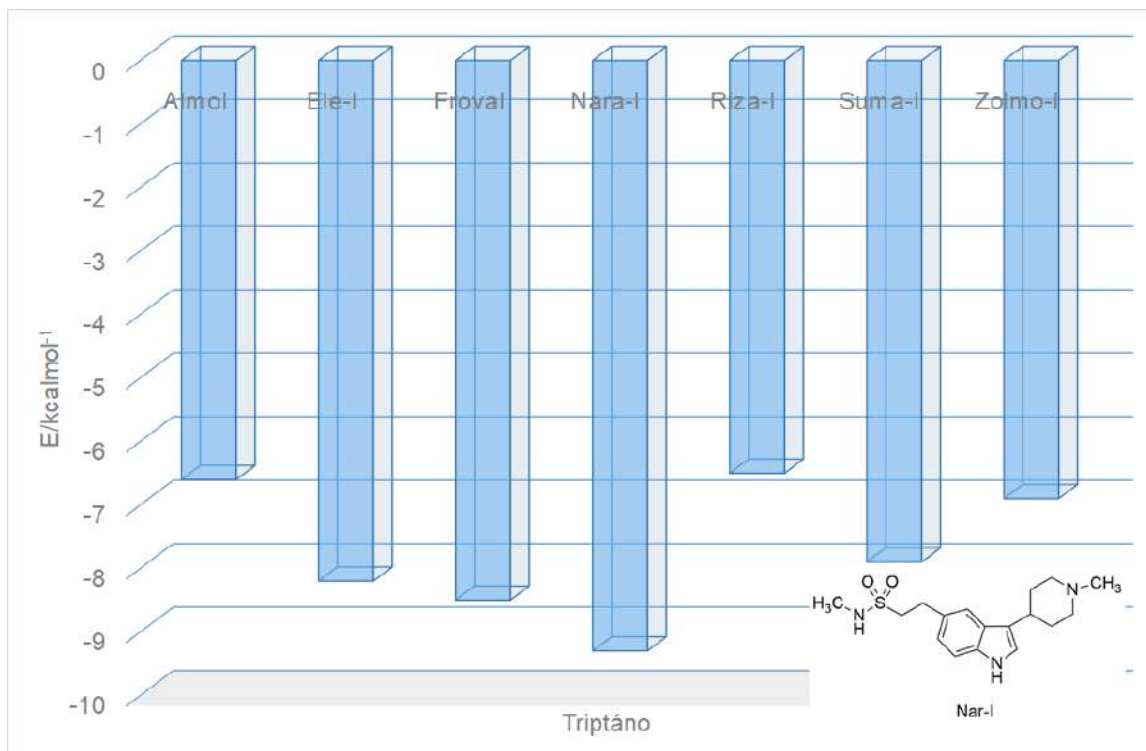


Figura 10.1. Comparación de las energías de acoplamiento para los triptános/5HT_{1B}.

10.1. Metodología

El análisis conformacional de los fármacos propuesto se llevó a cabo utilizando los métodos semiempíricos PM6 y PM7, con el software MOPAC2016 [2]. Posteriormente se obtuvieron los conformeros principales mediante el cálculo de la distribución de Maxwell-Boltzman. Las conformaciones óptimas de las estructuras propuestas fueron sometidas a una optimización geométrica sin restricciones en la fase acuosa empleando el nivel de teoría X / DGDZVP [3] (donde X = B3LYP [4, 5], M06 [6], M06L [7], y ωB97XD [8]). La optimización de la fase disolvente se llevó a cabo utilizando el modelo de continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [9, 10]. En todos los casos se calcularon las frecuencias de vibración para asegurarse de que los puntos estacionarios fueran mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos cuánticos aquí reportados fueron realizados con el paquete Gaussian 09 [11], y visualizados con los paquetes GaussView [12], Arguslab [13], Gabedit [14] y Multwfn [15]. El estudio de acoplamiento se realizó a través de los paquetes PYRX [16], Autodock Vina [17] y Discovery Studio Visualizer 2019 [18].

10.2 Resultados

10.2.1. Búsqueda conformacional. Obtención de la barrera rotacional

Se realizó la evaluación de la barrera rotacional de las estructuras sugeridas Prop-I y Prop-II (Ver Figura a1, a2 y b1, b2 respectivamente) en donde se modificaron los ángulos diedros de ambos sustituyentes del indol cada 30 grados. Notese que las estructuras de menor energía para las moléculas propuestas se obtuvieron en el análisis para el ángulo etiquetado como θ , (Figura 10.2). El calor de formación obtenido para cada una de las moléculas propuestas en la fase acuosa y con los diferentes métodos utilizados se reporta en la Tabla 10.2.

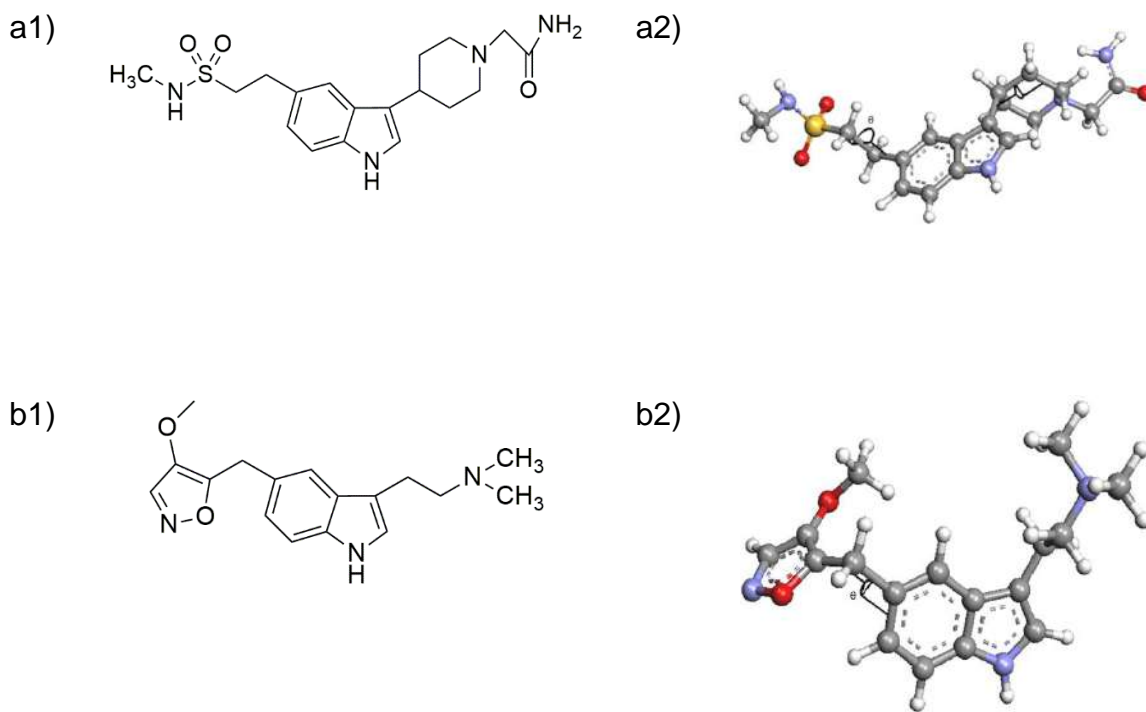


Figura 10.2. Estructura de a1), a2) Prop-I y b1), b2) Prop-II.

Tabla 10.2. Calores de formación en Kcal mol⁻¹ para los diferentes conformeros de las estructuras propuestas en los niveles semiempíricos AM1, PM3, RM1, PM6 y PM7, en fase acuosa.

θ	Prop-I		Prop-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	-93.23	-89.81	42.16	43.68
60	-96.58	-94.06	245.10	254.33
90	-99.52	-96.66	57.32	61.39
120	-99.88	-96.66	28.66	26.21
150	-101.25	-98.25	12.66	9.95
180	-102.39	-99.51	28.35	25.17
210	-101.44	-98.34	42.96	43.56
240	-100.12	-98.34	239.29	247.20
270	-100.02	-96.50	59.26	59.26
300	-97.05	-93.85	28.50	25.60
320	-95.15	-91.33	26.33	23.66
360	-90.83	-87.45	28.21	25.65

A partir de los datos reportados en la Tabla 10.2 se puede observar que la conformación de menor energía para Prop-I es para el ángulo diedro de 180°. Por otro lado, la conformación más estable para la molécula de Prop-II es para el ángulo diedro de 150° en ambas fases lo anterior de acuerdo a los métodos PM6 y PM7. En la Tabla 10.3 se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.56) para los conformeros de Prop-I y Prop-II obtenidos en fase acuosa, respectivamente.

Tabla 10.3. Distribución de los conformeros de Prop-II a 25°C de acuerdo a la ecuación 2.56, en medio acuoso.

θ	% de distribución			
	Prop-I		Prop-II	
	PM6	PM7	PM6	PM7
30	0.00	0.00	0.00	0.00
60	0.00	0.00	0.00	0.00
90	0.00	0.00	0.00	0.00
120	1.41	1.38	0.00	0.00
150	96.61	95.68	100.00	100.00
180	1.97	2.95	0.00	0.00
210	0.00	0.00	0.00	0.00
240	0.00	0.00	0.00	0.00
270	0.00	0.00	0.00	0.00
300	0.00	0.00	0.00	0.00
320	0.00	0.00	0.00	0.00
360	0.00	0.00	0.00	0.00

10.2.2. Optimización de geometría en fase gaseosa y acuosa de los conformeros principales de eletriptán con DFT

A partir del análisis conformacional, fue posible identificar la conformación de menor energía de Prop-I y Prop-II. Estas conformaciones fueron optimizadas sin restricciones al nivel X / DGDZVP [3] (donde X = B3LYP [4, 5], M06 [6], M06L [7], y ω B97XD [8]), para Prop-I y Prop-II Figura 10.2. Aquí es importante mencionar que no se obtuvieron diferencias significativas, ni en distancias ni en ángulos, cuando se consideró el efecto solvente en los diferentes niveles de teoría empleados en este trabajo.

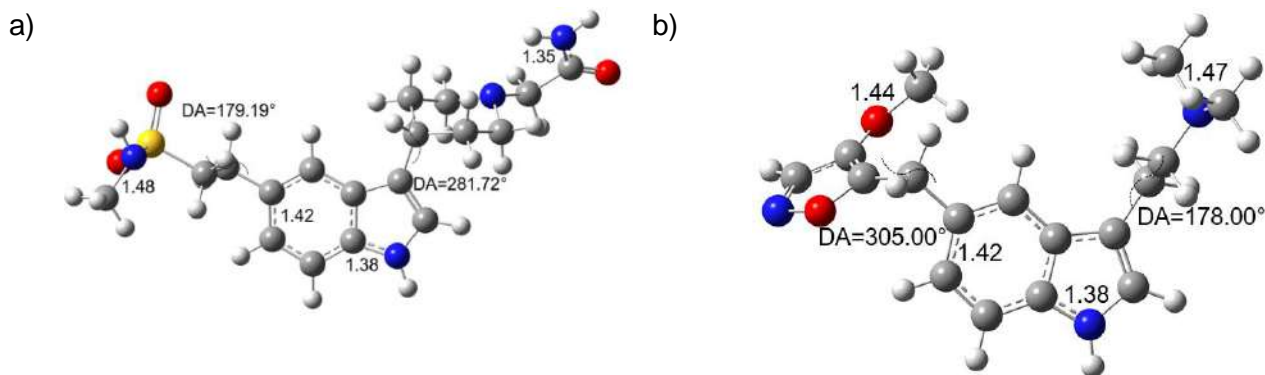
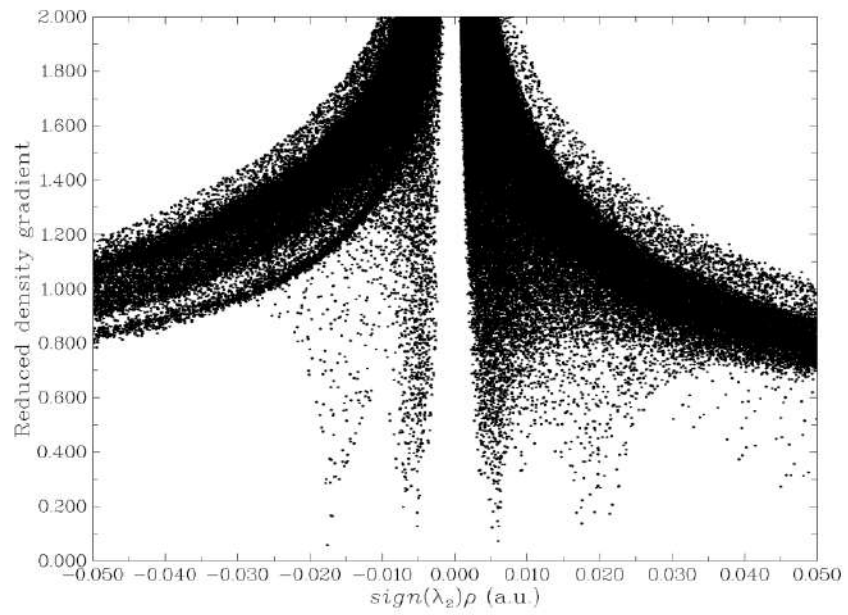


Figura 10.3. Estructura de a) Prop-I y b) Prop-II, optimizados al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. Las distancias de unión se indican en Armstrongs, DA=Dihedral Angle.

La energía total calculada, al nivel teórico de B3LYP/DGDZVP, en fase acuosa, para el conformero Prop-I es de -1544.53248023 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 0.037 eV; para Prop-II es -975.19350241 hartrees, mientras que su gap HOMO-LUMO es de 4.81 eV.

Según el índice NCI, en regiones alejadas de la molécula, la densidad disminuye a cero exponencialmente y, en consecuencia, el gradiente reducido tendrá grandes valores positivos, mientras que en regiones de enlace covalente e interacciones no covalentes, el gradiente reducido tendrá valores cercanos a cero [19]. La Figura 10.4 muestra estas gráficas para Prop-I y Prop-II en fase acuosa. Para verificar este resultado, la isosuperficie $s(r)$ (ecuación (3.1)) de Prop-I y Prop-II se muestran en la Figura 10.5.

a)



b)

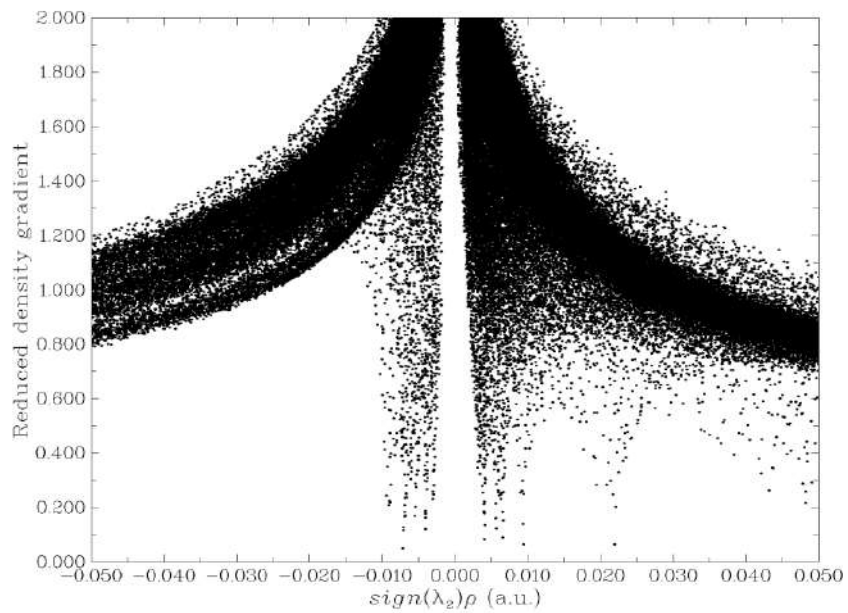
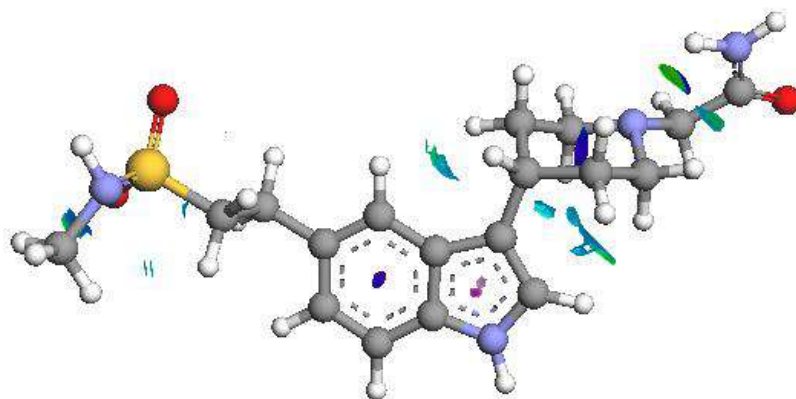


Figura 10.4. Gráficos del gradiente de densidad reducida vs $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ para a) Prop-I y b) Prop-II.

a)



b)

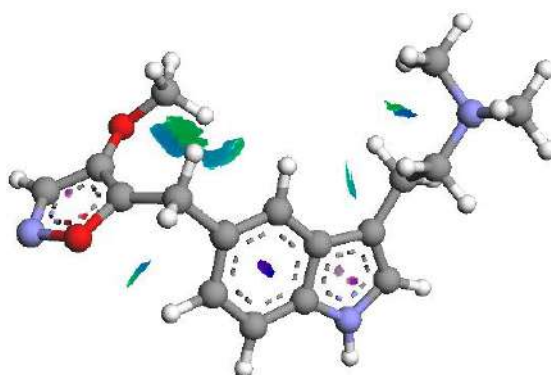


Figura 10.5. Isosuperficies del $NCI = 0.2$ para a) Prop-I y b) Prop-II en fase acuosa.

10.2.3. Descriptores de reactividad global

Los descriptores de reactividad global para Prop-I y Prop-II fueron evaluados empleando las ecuaciones (2.42)-(2.47) y se reportan en las Tabla 10.4 en fase acuosa.

Tabla 10.4. Parámetros de reactividad global, para Prop-I y Prop-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.42)-(2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

Prop-I	I / eV	A / eV	μ / eV	η / eV	χ / eV	ω / eV	$\omega+$ / eV	$\omega-$ / eV	$\Delta\omega$ / eV
B3LYP	5.64	0.90	-3.27	4.74	3.27	1.13	0.46	2.09	2.55
	(5.72)	(0.75)	(-3.24)	(4.97)	(3.24)	(1.06)	(0.40)	(2.02)	(2.42)
M06	5.71	0.95	-3.33	4.76	3.33	1.16	0.48	2.14	2.62
	(5.64)	(0.90)	(-3.27)	(4.74)	(3.27)	(1.13)	(0.46)	(2.09)	(2.55)
M06L	5.44	0.86	-3.15	4.59	3.15	1.08	0.44	2.01	2.45
	(5.06)	(1.19)	(-3.13)	(3.87)	(3.13)	(1.26)	(0.60)	(2.17)	(2.77)
WB97XD	5.81	0.82	-3.31	4.99	3.31	1.10	0.43	2.09	2.51
	(7.65)	(-1.08)	(-3.28)	(8.73)	(3.28)	(0.62)	(0.07)	(1.71)	(1.78)
Prop-II									
B3LYP	5.63	1.05	-3.34	4.57	3.34	1.22	0.53	2.20	2.73
	(5.73)	(0.92)	(-3.33)	(4.81)	(3.33)	(1.15)	(0.47)	(2.13)	(2.60)
M06	5.71	1.03	-3.37	4.68	3.37	1.21	0.52	2.20	2.72
	(6.02)	(0.70)	(-3.36)	(5.32)	(3.36)	(1.06)	(0.39)	(2.07)	(2.46)
M06L	5.43	1.09	-3.26	4.34	3.26	1.22	0.54	2.17	2.72
	(5.08)	(1.38)	(-3.23)	(3.70)	(3.23)	(1.41)	(0.72)	(2.34)	(3.06)
WB97XD	5.82	0.85	-3.33	4.97	3.33	1.12	0.44	2.11	2.55
	(7.67)	(-0.98)	(-3.35)	(8.65)	(3.35)	(0.65)	(0.08)	(1.75)	(1.84)

10.2.4. Parámetros de reactividad local

La reactividad local de un sistema molecular puede ser evaluada a través de la Función Fukui, empleando las aproximaciones FC y FD. La Figura 6 muestra la distribución de los sitios electrofílicos en Prop-I y Prop-II, empleando la aproximación de FC. Note que para ambos conformeros la distribución de HOMO está localizada en la sección del indol y el sustituyente de la amina cíclica para Prop-I y terciaria para Prop-II, mientras que la distribución de LUMO está localizada, además de en el indol, sobre el grupo sulfonilo y el oxazol.

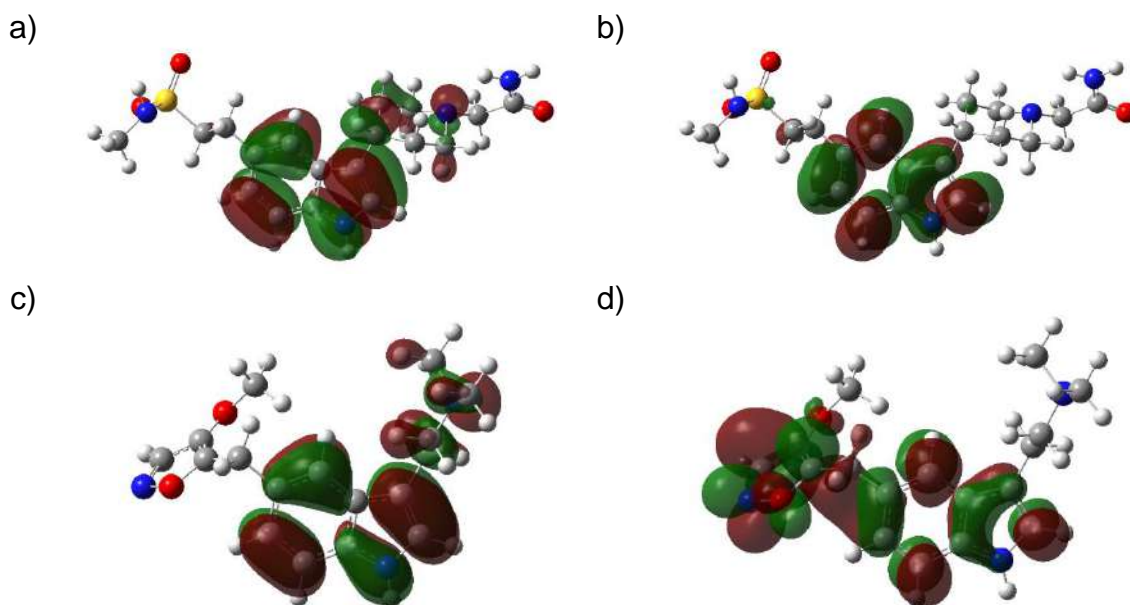


Figura 10.6. Distribuciones de HOMO y LUMO sobre Prop-I y Prop-II obtenidas al nivel de la teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa empleando el modelo de solución PCM. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.08 e/u.a.^3 .

La evaluación de la Función Fukui empleando la aproximación FD (ecuaciones (2.50)-(2.52)) se reporta en las Figuras 10.7 y 10.8 para Prop-I y Prop-II respectivamente. Para el caso del Prop-I, los sitios activos más nucleófilos son 2C, 3C y 6C y 11C, ver Figura 10.7a, localizada en la sección del indol, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 10C, 11C y 12N, (Figura 10.7b). Los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 2C, 3C, 10C, 11C y 12N, (Figura 10.7c). Para el caso de Prop-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 3C, 6C, 35N (Figura 10.8a). Para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 8N, 9C y 10C (Figura 10.8b), mientras que para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son todos los átomos involucrados en los ataques nucleofílico y electrofílico, (Figura 10.8c). De la aproximación de la FD se desprende claramente que los sitios más reactivos están situados en las mismas posiciones para las dos fases, lo en las dos fases que es indicativo de que están mostrando la misma reactividad a los diferentes tipos de ataques.

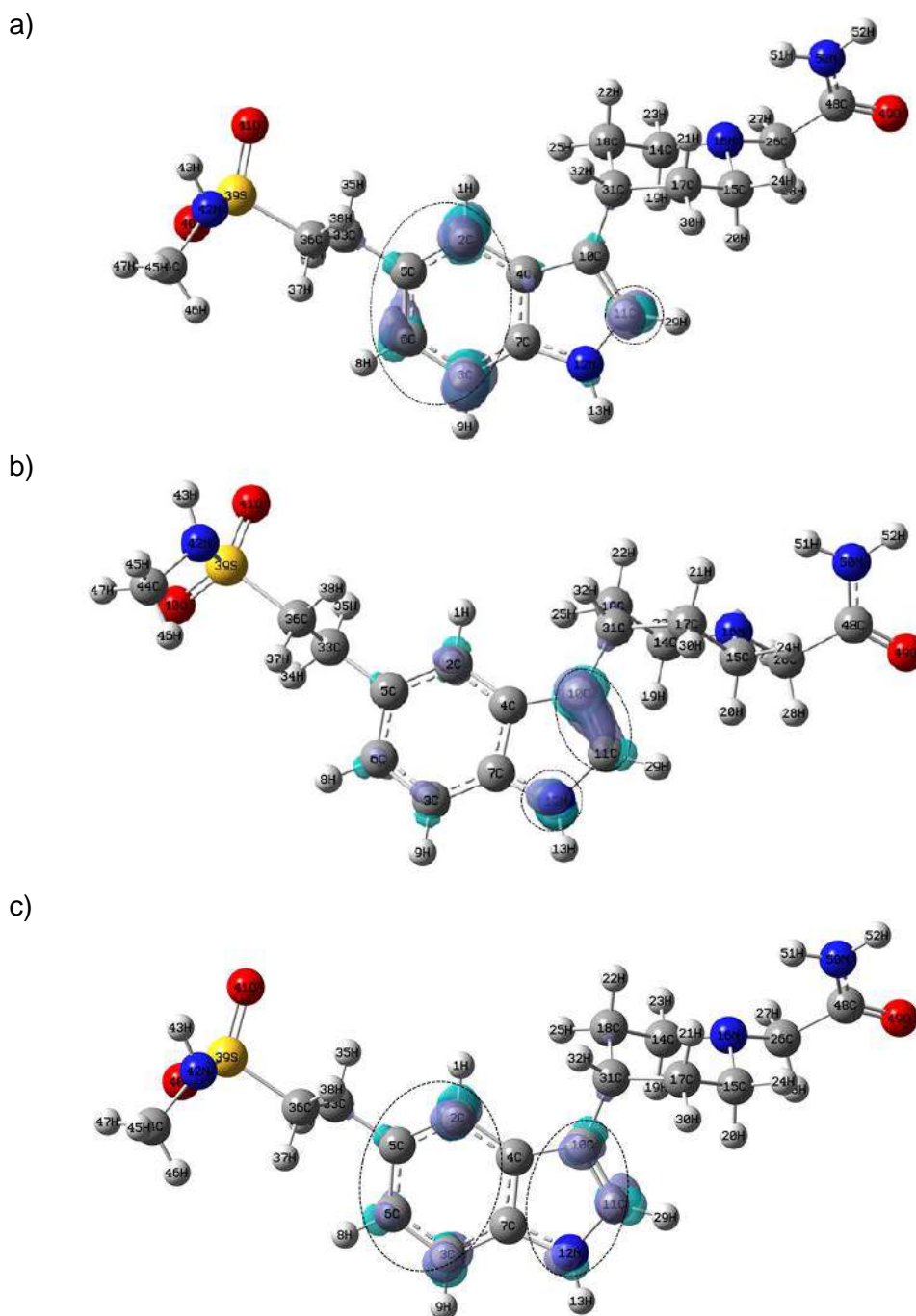


Figura 10.7. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Prop-I según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

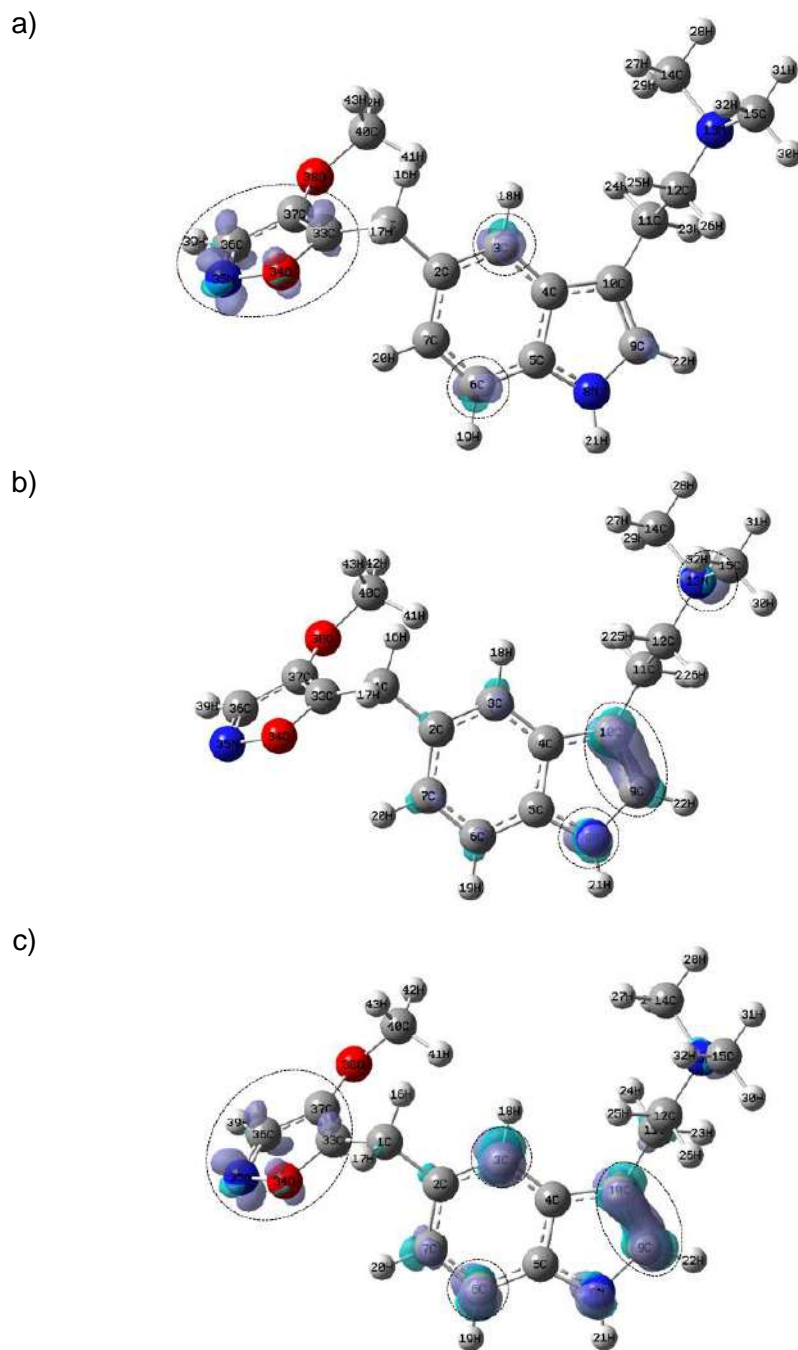


Figura 10.8. Isosuperficies de las Funciones Fukui para Prop-II según las ecuaciones (2.50)-(2.52) en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP empleando el modelo de solución PCM. En el caso de (a) ataques nucleofílicos, (b) electrofílicos y (c) de radicales libres. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 , los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

Además, es posible condensar la función Fukui a través de las ecuaciones (2.53)-(2.55) para identificar la distribución del punto de tinta de los sitios activos porque

los valores más altos de CFF corresponden a los átomos más reactivos en la molécula de referencia [20]. En el caso de las ecuaciones (2.53)-(2.55), utilizamos la población de Hirshfeld para evaluar los valores de CFF porque los valores obtenidos son no negativos [21, 22]. Los valores de la CFF para los ataques nucleófilos en los diferentes niveles de la teoría, para Prop-I y Prop-II, se muestran en la Figura 10.9 y 10.10, respectivamente.

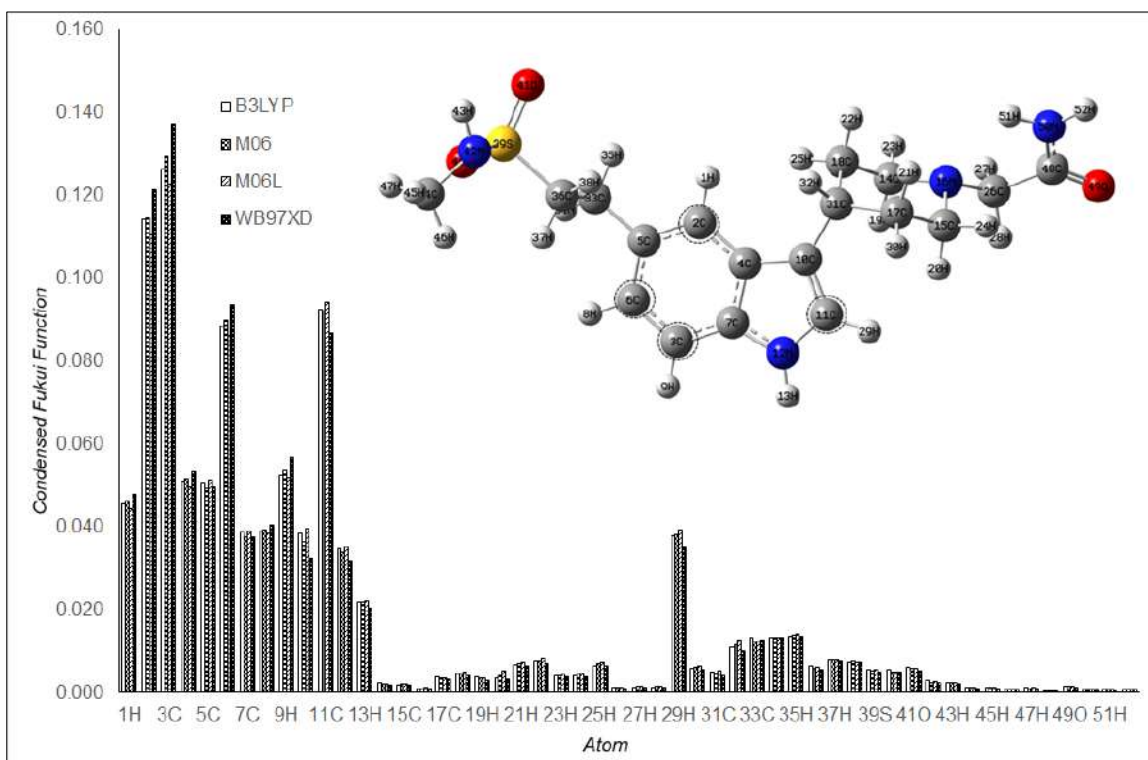


Figura 10.9. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Prop-I al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

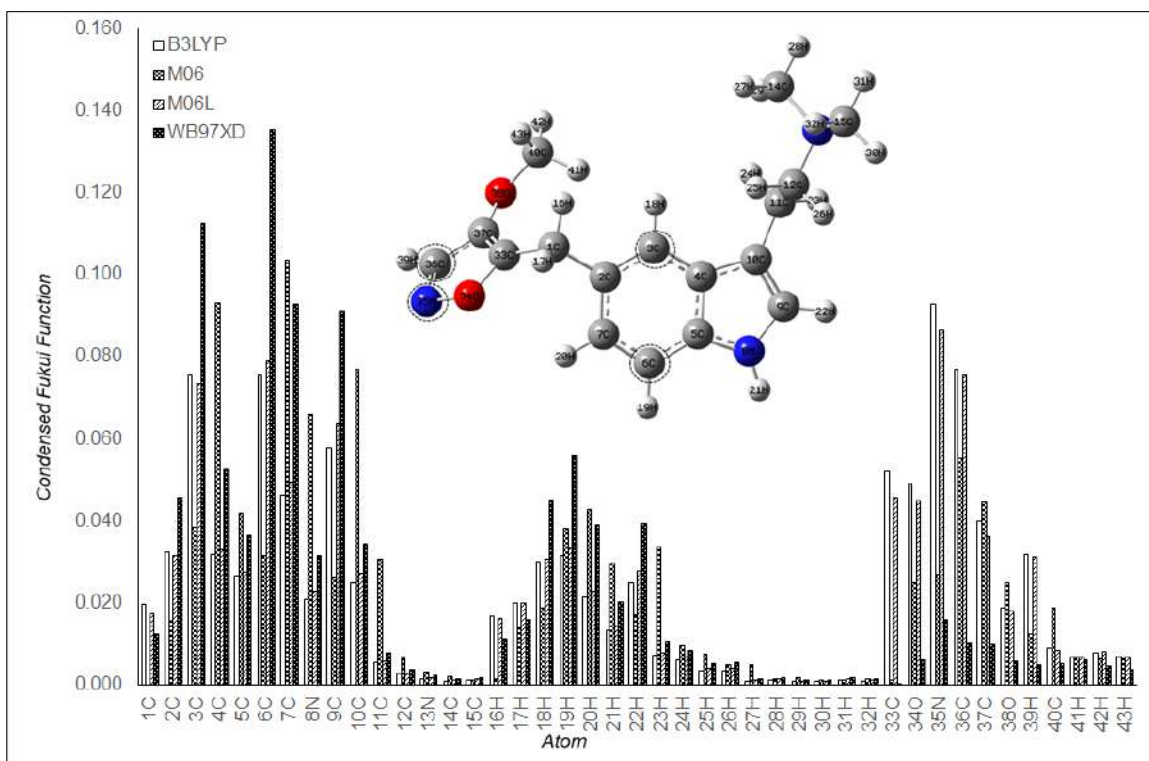


Figura 10.10. Valores de la función Fukui condensada para ataques nucleofílicos sobre Prop-II en el nivel de teoría X/ DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L y ω B97XD), en la fase acuosa empleando la población de Hirshfeld y las ecuaciones (2.53)-(2.55), los círculos con línea punteada muestran las zonas más reactivas en cada caso.

De las Figuras 10.9 y 10.10, observe que Prop-I exhibe los sitios más nucleófilos en 3C, 2C 11C y 6C y Prop-II en 35N, 36C 6C y 3C.

Además de los descriptores de reactividad global y local, es posible analizar la reactividad química a través de mapas del potencial electrostático molecular (MEP).⁴³ En la Figura 10.11 se muestran los MEP de los dos conformadores de naratriptán. En estas imágenes, las áreas de potencial negativo (color rojo), se caracterizan por una abundancia de electrones mientras que las áreas de potencial positivo (color azul), se caracterizan por una relativa falta de electrones. En el caso de Prop-I y Prop-II los átomos de nitrógeno exhiben los valores más bajos de potencial en comparación con los otros átomos, por lo tanto tienen una mayor densidad de electrones a su alrededor, y muestran que los átomos de oxígeno son los lugares con el menor potencial y por lo tanto son los sitios más electrofílicos activos.

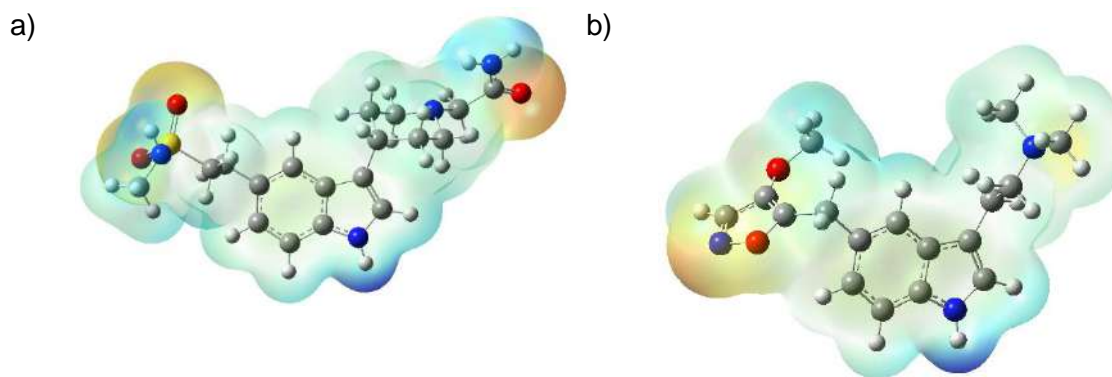


Figura 10.11. Mapeo de los potenciales electrostáticos evaluados en el nivel de teoría *b3lyp/DGDZVP* empleando el modelo de solvatación *PCM*, sobre una isosuperficie de densidad (valor =0.002 e/a.u.³) para a) Prop-I, b) Prop-II.

10.2.5.1 Estudio de acoplamiento ligando/proteína

Para analizar la posible influencia de los conformeros de las estructuras en su papel como agonista receptor para el tratamiento de los ataques de migraña, se analizó la configuración óptima de ligandos/proteínas y la afinidad de unión de Prop-I y Prop-II con 5HT_{1B}, dado que el receptor 5HT_{1B} ha sido identificado como el blanco de los agonistas del receptor triptano. La Figura 10.12a muestra la configuración Prop-I/5HT_{1B} y la 11b Prop-II/5HT_{1B}, donde la energía de unión es -9.5 y -8.2 kcal mol⁻¹ respectivamente, lo que sugiere que el cambio conformacional del naratriptán no está modificando su efecto receptor agonista. Para identificar las interacciones alrededor de 3 Å, se graficaron las interacciones de un ligando de mapa 2D, de este modo se observa que Prop-I mostró enlaces de hidrógeno con Thr209 [O-H.....N]; Thr213 [O.....N], Ser212 [O=S.....N] con una distancia de 4.43 y 3.7 Å. Por otro lado, Prop II mostró interacciones con Thr213 [O.....N] y Thr134 [NH.....O] con una distancia de 4.90 Å. Noté que en Prop-II se logra un gran aumento de las interacciones por puentes de hidrógeno al incluir una amida a su análogo naratriptán.

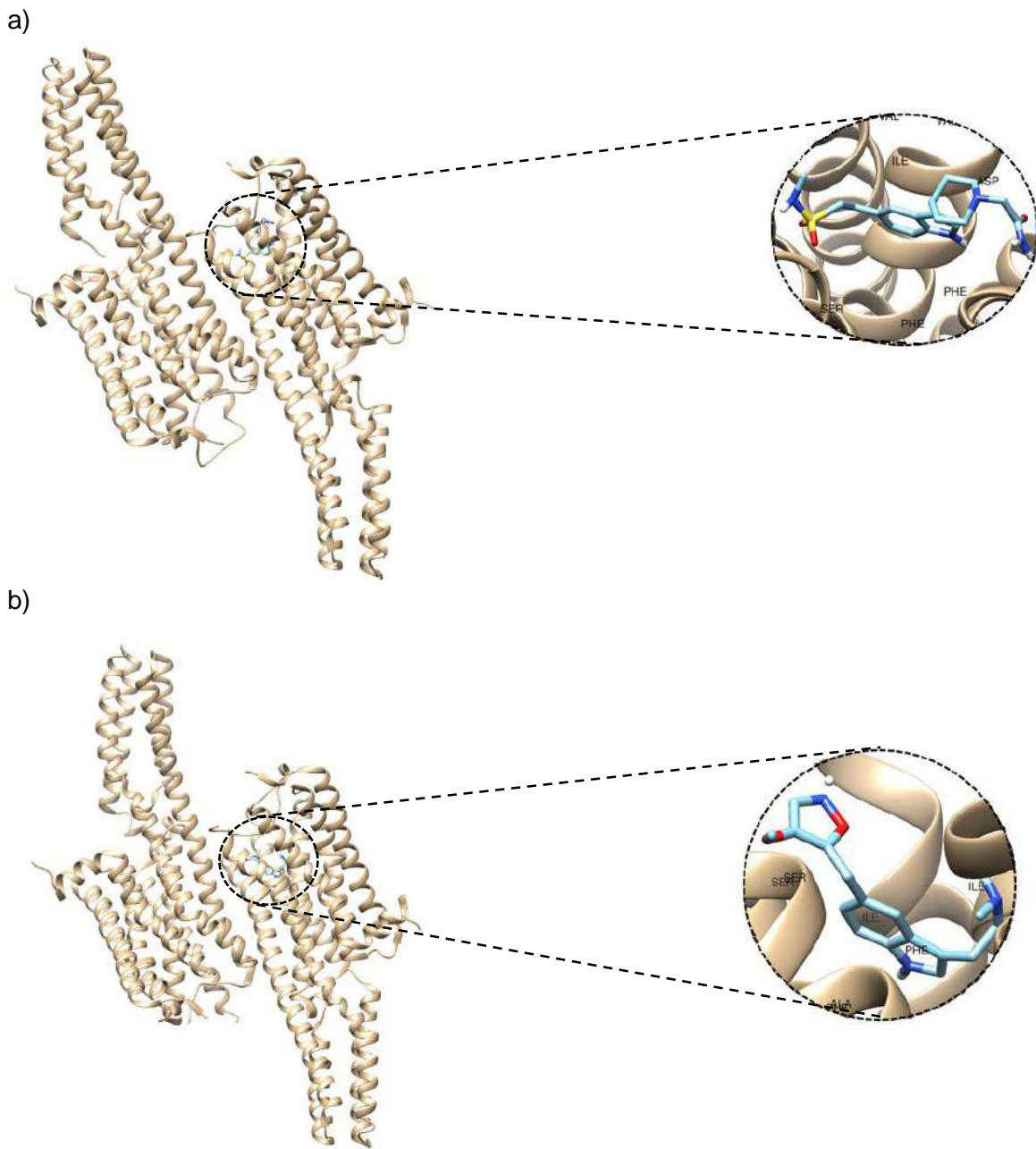


Figura 10.12. Sitio de enlace de a) Prop-I y b) Prop-II en el $5HT_{1B}$.

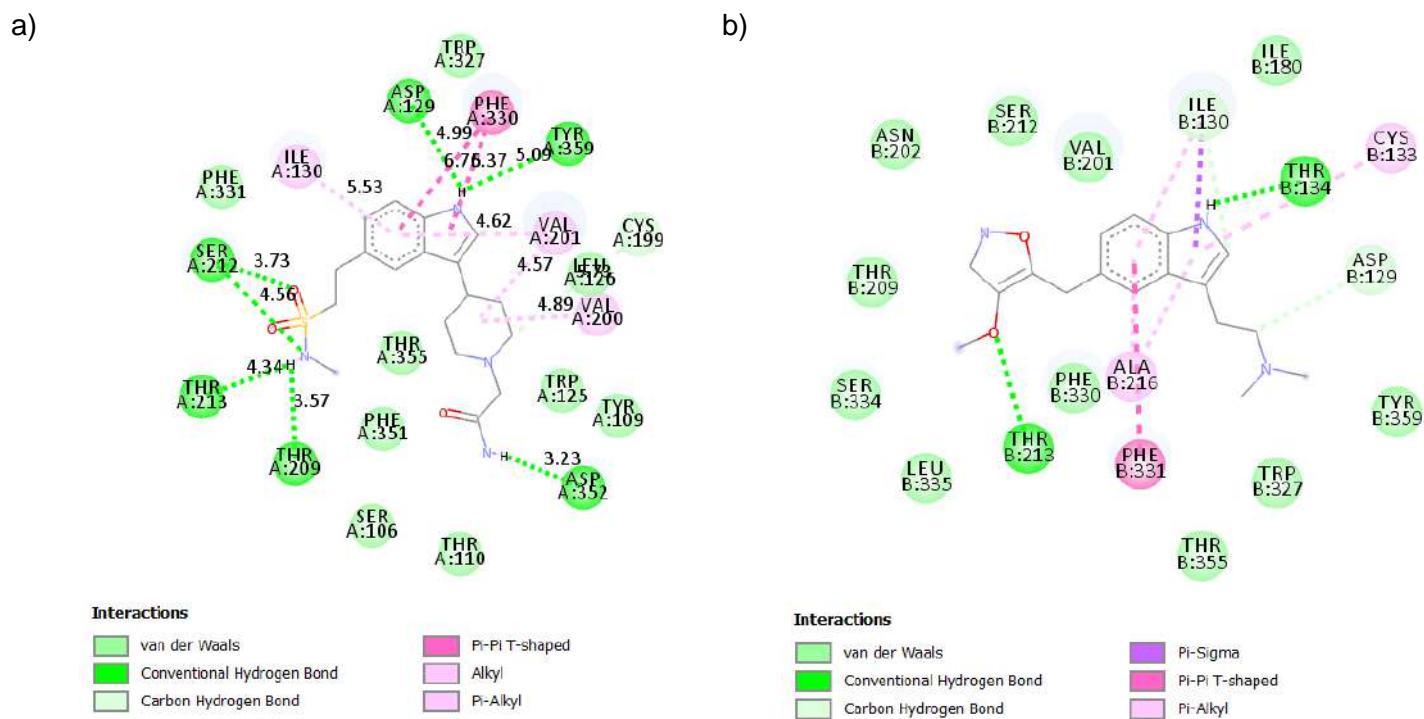


Figura 10.13. Mapeo 2D de las interacciones ligando/proteína para a) Prop-I y b) Prop-II.

10.2.5.2. Comparación entre las nuevas moléculas y los triptános

La Tabla 10.5 muestra los valores obtenidos para el índice de electroatracción, es posible observar que la molécula con el mayor valor es Ele-I por lo que es menos genotóxica que el resto, mientras que la de los menores valores y por lo tanto de mayor genotoxicidad es Nara-II. Note que las moléculas Prop-I y Prop-II logran mejorar únicamente los valores para la molécula de mayor toxicidad, pero no la de menor.

Tabla 10.5. Comparación del parámetro de reactividad global, el índice de electroatracción ω^+ / eV para Prop-I y Prop-II, evaluados al nivel de teoría X/DGDZVP (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) y en la fase acuosa, empleando la ecuación (2.47). Los valores entre paréntesis corresponden a los valores calculados utilizando el teorema de Koopmans.

	Almo-I	Ele-I	Nara-I	Nara-II	Frova-I _A	Frova-I _B	Riza-I	Suma-I	Zolmo-I	Prop-I	Prop-II
B3LYP	0.501	0.827	0.46	0.45	0.640	0.612	0.455	0.521	0.450	0.458	0.528
	(0.438)	(0.740)	(-0.40)	(-0.40)	(0.571)	(0.545)	(0.398)	(0.456)	(0.391)	(0.401)	(0.469)
M06	0.519	0.852	0.48	0.47	0.636	0.607	0.482	0.529	0.472	0.479	0.518
	(0.378)	(0.625)	(-0.35)	(-0.34)	(0.470)	(0.447)	(0.349)	(0.386)	(0.338)	(0.458)	(0.389)
M06L	0.473	0.815	(0.44)	0.43	0.618	0.590	0.437	0.484	0.441	0.437	0.545
	(0.647)	(1.137)	(-0.61)	(-0.59)	(0.879)	(0.843)	(0.606)	(0.663)	(0.616)	(0.603)	(0.720)
WB97XD	0.465	0.796	0.43	0.42	0.564	0.542	0.430	0.476	0.429	0.429	0.440
	(0.081)	(0.162)	(-0.07)	(-0.07)	(0.107)	(0.099)	(0.069)	(0.084)	(0.066)	(0.070)	(0.081)

Por otro lado, en cuanto a la energía de unión ligando/receptor se observó que Prop-I tiene un valor de energía menor y por lo tanto el complejo es más estable. También es posible observar que la energía para Prop-II es la misma que para Ele-I y mejora las energías para Almo-I, Riza-I, Zolmo-I y Suma-I.

Tabla 10.6. Comparación de las energías de acoplamiento ligando/receptor entre las moléculas de triptános y las moléculas propuestas.

Triptáno	E/kcalmol ⁻¹
Almo-I	-6.6
Ele-I	-8.2
Froval	-8.5
Nara-I	-9.3
Riza-I	-6.5
Suma-I	-7.9
Zolmo-I	-6.9
Prop-I	-9.5
Prop-II	-8.2

10.3. Conclusiones

En el presente capítulo se propusieron dos moléculas de triptáno nuevas a partir del análisis de datos experimentales y los resultados del estudio de acoplamiento. También se obtuvieron los confórmeros principales para empleando los métodos semiempíricos PM6 y PM7 y se optimizaron los confórmeros más estables de las moléculas en el nivel de teoría X/DGDZVP (donde X = B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en fase acuosa. Posteriormente se analizó la reactividad química de las moléculas en forma local mediante la función Fukui y mediante los orbitales frontera HOMO-LUMO. Para el caso del Prop-I, los sitios activos más nucleófilos son 2C, 3C y 6C y 11C, mientras que el sitio activo más electrofílico está en los átomos 10C, 11C y 12N y los sitios más reactivos a los ataques de radicales libres se encuentran en 2C, 3C, 10C, 11C y 12N 7C, 11C y 14C. Por otro lado, para el caso de Prop-II, los sitios más activos nucleófilos se encuentran en 3C, 6C, 35N, para los ataques electrofílicos, los sitios más reactivos se encuentran en las posiciones 8N, 9C y 10C y para los ataques de radicales libres los sitios más reactivos son todos los átomos involucrados en los ataques nucleofílico y electrofílico.

Finalmente, se realizó el estudio de acoplamiento para el complejo Prop-I/5HT_{1B} y Prop-II/5HT_{1B}. Por un lado, se logró un aumento en las interacciones por puentes de hidrógeno para el análogo de naratriptan, Prop-I y se logró mejorar su energía de acoplamiento a -9.5 kcal mol⁻¹ y también incrementaron los valores de ω^+ por lo que se disminuyó su genotoxicidad. Por otro lado, para Prop-II los resultados

sugieren que Prop-II mejoró las energías de acoplamiento para Almo-I, Riza-I, Zolmo-I y Suma-I y disminuyó la genotoxicidad para Riza-I y Zolmo-I.

10.4 Bibliografía

- [1] P. J. Pauwels, S. Tardif, C. Palmier, T. Wurch y F. C. Colpaert, «How efficacious are 5HT_{1B/1D} receptors ligands: An answer from GTP's binding studies stably transfected C6-glia cell lines,» *Neuropharmacology*, vol. 36, nº 1, pp. 499-512, 1997.
- [2] J. P. Stewart, «MOPAC2016,» Stewart Computational Chemistry, 2016. [En línea].
- [3] N. Godbout, D. R. Andzelm y E. Wimmer, «Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation,» *Canadian journal of chemistry*, vol. 70, nº 1, pp. 560-571, 1992.
- [4] A. D. Becke, «Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange,» *Journal of Chemical Physics*, vol. 98, nº 1, pp. 5648-5652, 1993.
- [5] A. D. Becke, «Density-functional exchange approximation with correct asymptotic behaviour,» *Physical Review A*, vol. 38, nº 1, pp. 3098-3100, 1998.
- [6] Y. Zhao y D. G. Truhlar, «The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, nº 1, pp. 215-241, 2008.
- [7] Y. Wang, «Revised M06-L functional for improved accuracy on chemical reaction barrier heights, noncovalent interactions, and solid-state physics,» *PNAS*, vol. 114, nº 1, pp. 8487-8492, 2017.
- [8] J. D. Chai y M. Head-Gordon, «Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections,» *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 10, nº 1, pp. 6615-6620, 2008.
- [9] S. Miertuš, E. Scrocco y J. Tomasi, «Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [10] S. Miertuš y J. Tomasi, «Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes,» *Chemical Physics*, vol. 65, nº 1, pp. 239-245, 1982.
- [11] M. J. Frisch y et al, «Gaussian 09 Revision A. 2.,» 2009. [En línea].
- [12] R. D. Dennington II, T. A. Keith y J. M. Milla, «Gaussview,» 2008. [En línea].

- [13] M. Thompson, «ArgusLab,» Septiembre 2019. [En línea]. Available: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
- [14] A.-R. Allouche, «Gabedit- Agrafical user interface for computational chemistry softwares,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, nº 1, pp. 174-182, 2011.
- [15] T. Lu y F. Chen, «Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 33, nº 1, pp. 580-592, 2012.
- [16] S. Dallakayan y A. J. Olson, «Methods in molecular biology (Clifton, N. J.),» vol. 1263, nº 1, pp. 234-250, 2015.
- [17] O. Trott y A. J. Olson, «AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading.,» *Journal of Computational Chemistry*, vol. 31, nº 1, pp. 455-461, 2010.
- [18] D. S. BIOVIA, «Discovery Studio Visualized,» 2019. [En línea]. Available: <https://www.3dsbiovia.com/about/citations-references/>.
- [19] W. Yang, E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García y A. J. Cohen, «Revealing noncovalent interactions,» *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, nº 1, pp. 6498-6506, 2010.
- [20] P. K. Chattaraj, «Chemical reactivity theory a density functional view,» Taylor & Francis, 2009.
- [21] J. L. Gázquez y F. Méndez, «The hard and soft acids and bases principle an atoms in molecules viewpoint,» *Journal of Physical Chemistry*, vol. 98, nº 17, pp. 4591-4593, 1994.
- [22] F. L. Hirshfeld, «Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities,» *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 44, nº 1, pp. 129-138, 1977.
- [23] L. Senthilkumar, P. Umadevi, K. N. Nithya y P. Kolandaivel, «Density functional theory investigation of cocaine water complexes,» *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, nº 8, p. 3411, 2013.