



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA GENERAL

**“OPTIMIZACIÓN ESTRUCTURAL DE FÁRMACOS CON
POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIVIRAL PARA EL
TRATAMIENTO DE LA INFLUENZA TIPO A”**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA:
REY ISRAEL PACIO CASTILLO**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. AVELINO CORTÉS SANTIAGO**

**CO-DIRECTORA DE TESIS
DRA. MAYRA LOZANO ESPINOSA**

H. PUEBLA DE ZARAGOZA

MARZO 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por siempre apoyarme, a cada uno de mis hermanos por su apoyo y confianza en todo momento.

Mi más sincero agradecimiento a mis asesores, Dr. Avelino Cortés Santiago y Dra. Mayra Lozano Espinosa por su tiempo y paciencia en la realización de este trabajo.

A Valeria por su apoyo y sus palabras de aliento durante todo este tiempo.

Al laboratorio de supercómputo y visualización en paralelo de la UAM-Iztapalapa por el tiempo-máquina en el equipo Yoltla.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
Planteamiento del problema.....	2
Justificación.....	2
Hipótesis.....	2
CAPÍTULO 1	4
1.1 Virus de la influenza	4
1.1.1 Estructura del virus de la influenza tipo A.....	5
CAPITULO 2	11
2.1. Química cuántica.....	11
2.2. Ecuación de Schrödinger.....	12
2.3. Métodos.....	14
2.4. Métodos cuánticos ab initio.....	15
2.4.1. Método Hartree-Fock (HF)	15
2.4.2 Energía de correlación electrónica.	17
2.4.3 Teoría de Perturbaciones Møller-Plesset a segundo orden (MP2)	17
2.4.4 Métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad.....	19
2.5 Conjunto de Funciones base.....	22
CAPITULO 3	25
3.1 Objetivo general	25
3.1.1 Objetivos Particulares	25
CAPÍTULO 4	27
4.1. Resultados fármaco 1FDA.	27
4.1.1 Búsqueda conformacional del fármaco 1FDA.	27
4.1.2 Optimización de geometría de los confórmeros 1FDA.....	30
4.1.3 Energías relativas de los confórmeros 1FDA.....	36
4.1.4 Análisis de frecuencias.....	37
4.1.5 Cálculo MP2.....	43
4.1.6 Diferencia de energía respecto a MP2.....	44
4.1.7 Desviación estándar estructural respecto a MP2.....	45
4.2 Resultados fármaco 6FDA	45
4.2.1 Búsqueda conformacional del fármaco 6FDA.	45

4.2.2 Optimización geometría 6FDA	48
4.2.3 Energías relativas de los conformeros 6FDA.....	54
4.2.4 Análisis de frecuencias.....	55
4.2.5 Calculo MP2.....	58
4.2.6 Diferencia de energía respecto a MP2.....	59
4.2.7 Desviación estándar respecto a MP2.....	60
4.3 Notas	61
CONCLUSIONES	62
TRABAJO A FUTURO	63
BIBLIOGRAFÍA.....	64

ABREVIATURAS

1FDA: Bicalutamida

6FDA: Rosiglitazona

CCDC: The Cambridge Crystal Data Center.

CGTF: Función de tipo gaussiana contraída

DFT: Density functional theory (teoría de funcionales de la densidad)

FDA: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y medicamentos)

GGA: Aproximaciones de Gradiente Generalizado

GTO: Orbitales tipo gaussiano.

HF: Hartree-Fock

LDA: Aproximación de Densidad Local

MP2: Møller-Plesset a segundo orden

STO: Orbitales tipo slater.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el incremento de enfermedades respiratorias causadas por virus es uno de los problemas de salud más retadores para todo el personal del área de la salud a nivel mundial, debido a la fácil transmisión entre la población, es por ello, que el desarrollo de medicamentos para combatir estas enfermedades virales es de vital importancia.

Dentro de las enfermedades víricas respiratorias que afectan al ser humano encontramos a la influenza tipo A, la cual es una infección aguda que ataca preferentemente el tracto respiratorio alto y se propaga fácilmente de persona a persona. El virus causante de la influenza presenta una gran variabilidad genética provocando afectación mundial y una carga de morbilidad anual, que ocasionan enfermedades que varían en gravedad. De acuerdo con los cálculos de la OMS se registran 1000 millones de casos al año, de los cuales entre 290 000 y 650 000 son mortales debido a causas respiratorias relacionadas con la gripe, lo cual convierte a esta infección viral en una grave amenaza para la salud mundial.

Actualmente la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA-US) ha comercializado una pequeña cantidad de fármacos antivirales si se compara con otro tipo de medicamentos. La variabilidad genética presente en este tipo de virus resulta en la generación de resistencia antiviral a través, principalmente de mutaciones en su genoma. Por esta razón el estudio y desarrollo de variantes de los medicamentos actuales, o de nuevos grupos de compuestos que ayuden en el combate de esta enfermedad es de gran relevancia científica.

Planteamiento del problema

Es importante mencionar, que hasta ahora, en el mercado hay una cantidad limitada de medicamentos contra la influenza, además, el aumento de la resistencia generada por los virus disminuye la efectividad de estos medicamentos haciendo aún más precaria la disponibilidad de estos fármacos.

Justificación

Es por esta razón, que la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos es de vital importancia. La alternativa que proponemos es estudiar de manera teórica, fármacos que ya han sido aprobados por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA-US, por sus siglas en inglés) y analizar si alguno de ellos tiene actividad, en particular, sobre el virus de la influenza tipo A (H1N1).

En este trabajo de investigación, se pretende utilizar como inicio algunos métodos de la Química Teórica ya existentes para estudiar la interrelación estructura-reactividad-actividad química de una serie de fármacos FDA y analizar su potencial alternativa al tratamiento de la influenza tipo A.

Hipótesis

La utilización de métodos de la mecánica cuántica basados en función de onda y la utilización de la teoría de funcionales de la densidad para analizar estructuras de fármacos encontrados en la base de datos de la FDA nos permitirá encontrar estructuras optimizadas más estables que las usadas para el diseño de fármacos contra la influenza tipo A (H1N1), proponiendo así una alternativa para la síntesis de fármacos más efectivos.

Para su presentación, esta tesis está estructurada de la siguiente manera:

En el capítulo 1, se introducen los antecedentes y las motivaciones que llevaron al desarrollo del presente trabajo.

Los conceptos de la química cuántica que nos permiten realizar el estudio de la estructura electrónica con métodos basados en la función de onda y métodos basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad se presentan en el capítulo 2.

En el capítulo 3, se presentan los objetivos de esta tesis.

El capítulo 4 está dedicado a la presentación y discusión de resultados.

Finalmente se presentan las conclusiones generales y las perspectivas de esta tesis.

CAPÍTULO 1

1.1 Virus de la influenza

La gripe es una enfermedad causada por diferentes tipos de virus (adenovirus, rinovirus, parainfluenza) que afectan las vías respiratorias superiores y generan malestares comunes como dolor de garganta, congestión, escurrimiento nasal y en ocasiones fiebre. En cambio, la influenza es una infección de origen vírico que puede llegar a afectar las vías respiratorias inferiores, es decir, puede afectar a los pulmones causando una enfermedad respiratoria severa; es una enfermedad aguda que puede presentar un cuadro clínico típico de gripe, pero a diferencia de ésta, la infección por virus de influenza A causa fiebre de más de 39°C, dolor muscular, articular, de garganta y dolor de cabeza intenso, malestar y abundante secreción nasal; es una infección vírica muy contagiosa y se transmite de persona a persona. De acuerdo con los cálculos de la OMS la gripe estacional afecta entre el 5 y el 10% de la población mundial cada año, lo que resulta en aproximadamente 3 a 5 millones de casos severos, y entre 290.000 y 650.000 muertes¹, lo cual convierte a esta infección viral en una grave amenaza para la salud mundial.

Ante esta problemática se han realizado estudios² para la investigación y desarrollo de vacunas que generen inmunidad en la población, así como, el desarrollo de fármacos que ayudan a evitar la replicación del virus de la influenza, siendo este el punto de partida de los tratamientos para estas enfermedades.

Los virus de la influenza A presentan diversas especies hospederas como humanos, equinos, porcinos y aves³, mientras que los de tipo B afectan solo a humanos. Los estudios

muestran que el virus de influenza A es el responsable de las pandemias las cuales ocurren cada 10 a 50⁴ años como son las de 1918 [gripe española (H1N1)], 1957 [gripe asiática (H2N2)], 1968 [gripe de Hong Kong (H3N2)], 1977 [gripe rusa (H1N1)], y 2009 [gripe porcina(H1N1)2009pdm] ^{5,6} y de la mayoría de las infecciones estacionales y se caracteriza por la introducción de una nueva cepa del virus antigénicamente muy diferente de las cepas conocidas⁶. La falta de inmunidad preexistente en humanos a menudo se asocia con la gravedad de la infección y un aumento de la mortalidad.

1.1.1 Estructura del virus de la influenza tipo A

Los virus de la influenza son partículas esféricas de 80 a 120 nm de diámetro que pertenecen a la familia Orthomyxoviridae. Es un virus envuelto en lípidos los cuales son adquiridos de la membrana plasmática de la célula que ha infectado; tiene un genoma ARN de cadena negativa, organizado en 8 segmentos, los cuales codifican para 11 proteínas (figura 1). Los virus de la influenza A se clasifican en subtipos de acuerdo a dos antígenos de superficie: hemaglutinina (HA) que es una glicoproteína transmembranal y una de las que se presenta en mayor cantidad en la partícula viral. El huésped infectado produce anticuerpos dirigidos principalmente hacia esta proteína provocando que la infección se neutralice. Se sabe que esta es la proteína responsable de mediar la unión al receptor celular y la subsiguiente fusión con la membrana celular. Otra tarea de esta glicoproteína es de la reconocer los ácidos siálicos de la superficie celular haciendo que funcionen como receptores virales, y la neuraminidasa (NA) que es también una glicoproteína transmembranal cuya función es la de cortar las moléculas de ácido siálico de los virus que se sintetizan una vez terminado el ciclo de replicación y de aquellas moléculas que se

encuentran en la superficie celular permitiendo la liberación de las nuevas partículas virales, los cuales se utiliza para la clasificación de los virus.⁷

La cubierta del virus contiene proteínas de la matriz (M1) la cual confiere rigidez a la capa lipídica del virus y transmembranales (M2), esta proteína transmembranal es la menos abundante en la superficie viral y funciona como un canal iónico que permite la entrada de protones causando la disociación de nucleoproteínas⁷. En el centro del virus se halla el complejo ribonucleoproteico (RNP). El ARN está asociado a la nucleoproteína (NP), y tres proteínas de la polimerasa viral (polimerasa básica 1 [PB1], polimerasa básica 2 [PB2] y polimerasa ácida [PA]). El segmento 8 codifica las proteínas no estructurales (NS) llamadas NS1 y NS2 que son proteínas de exportación nuclear (NEP). NS1 es la proteína encargada de antagonizar la respuesta celular inmune durante el ciclo de vida y es esencial para una infección viable^{8,9}

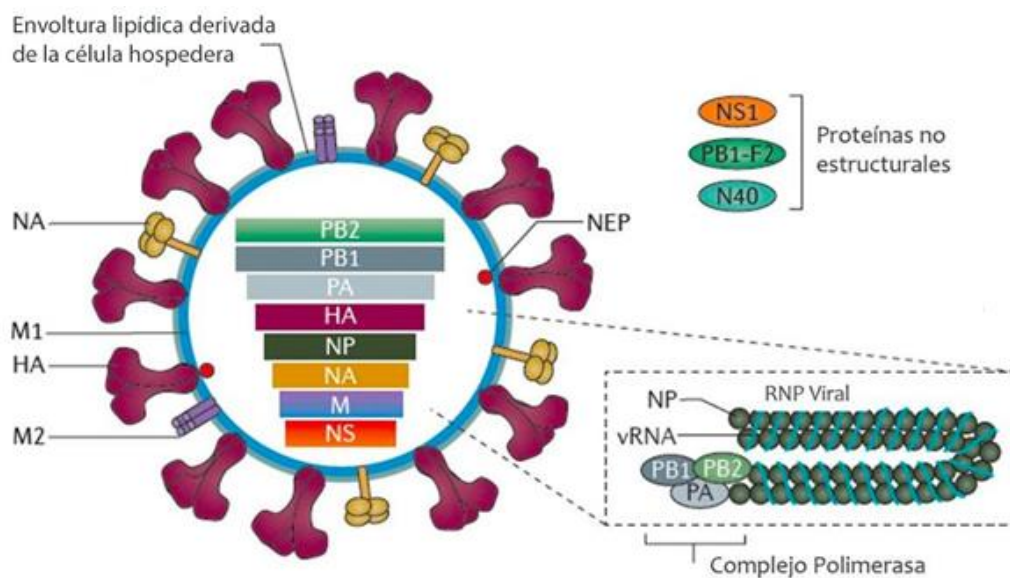


Figura 1. Esquema del virus de la influenza A. El genoma del virus consiste en 8 segmentos de ARN de una sola cadena de polaridad negativa que codifica 11 proteínas. Presenta tres glicoproteínas de superficie HA, NA y M2, se encuentra envuelto en lípidos adquiridos de la célula infectada. Las proteínas no estructurales son: NS1, PB1-F2 y N40. (Imagen tomada y modificada de [10]).

La respuesta inmune es esencial en cuanto al control de la infectividad de la influenza, ya que entre menor respuesta inmune haya mayor es la propagación del virus. NS1 juega un papel inmunosupresor, debido a que es una proteína que tiene capacidad de unirse a diferentes tipos de ARN. En la actualidad se conoce que la proteína NS1 es un regulador de la expresión de los genes del huésped. Esta proteína juega un papel inmunosupresor al ser una proteína que tiene la capacidad de unirse a diferentes tipos de ARN.

La proteína viral NS1 es una proteína homodimérica no estructural codificada por los segmentos del gen NS del virus de influenza tipo A, B y C. Se expresa a tiempos tempranos de la infección viral localizándose en el núcleo y posteriormente asociado a polisomas en el citoplasma celular. Es una proteína de 215-237 aminoácidos, se compone de dos dominios funcionales (figura 2): 1) N-terminal de unión a ARN doble cadena (RBD) y 2) C-terminal que actúa como dominio efector (ED) ¹²⁻¹⁶.

La proteína NS1 es una proteína multifuncional que tiene un papel importante en la resistencia del virus hacia la respuesta antiviral del huésped durante la infección debido a que es capaz de interrumpir por varios mecanismos la producción de interferón (INF) en el organismo hospedero, mostrando una fuerte variación entre cepas. Además, esta proteína tiene en su estructura una señal de exportación nuclear (NES) cuya función es la de ser mediadora de la exportación de proteínas ^{8, 17-23}.

Como se puede apreciar la unión a ARN por parte de la proteína NS1 juega un papel crucial al momento de inhibir la inmunidad innata. Es por lo anterior que la búsqueda de fármacos que inhiban la unión del material genético con la región RBD de la proteína NS1 es de gran relevancia para evitar la progenie viral. Es importante mencionar que hoy en día no existe ningún fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la influenza que actúe sobre esta región proteica.

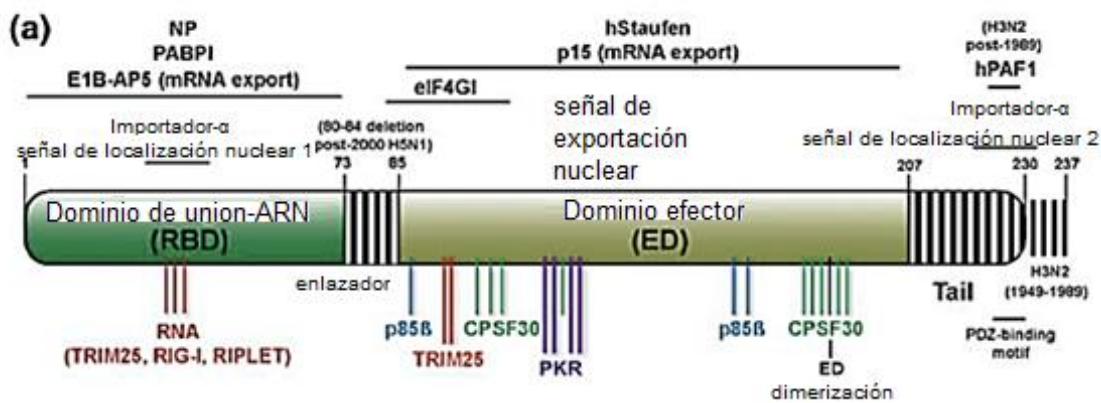


Figura 2. Representación esquemática de la estructura primaria de un monómero de NS1. Destacan las regiones que son necesarias para sus múltiples interacciones.

El dominio RBD es un homodímero de 6 hélices (figura 3), con una secuencia de localización nuclear (NLS, a.a. 35-41) que se solapa con la secuencia requerida para la unión al ARN doble cadena; la arginina 38 (R38) es indispensable en esta secuencia²⁴. El dominio efector (ED) ha sido denominado como un dominio modulador, debido a que se han identificado cuatro motivos conservados que incrementan la virulencia en especies concretas, por lo tanto, éstos pueden ser considerados como motivos de adaptación al huésped²⁵ que a su vez se unen a dominios PDZ afectando así la regulación de la apoptosis, lo que contribuye a un aumento de la patogenicidad.

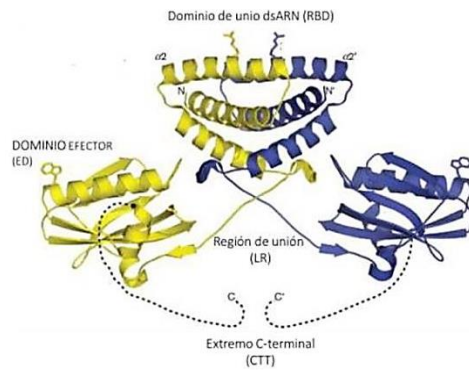


Figura 3. Estructura cristalográfica de la proteína dimérica completa NS1. (Imagen tomada de [24]).

Existen medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la influenza tipo A, como, los adamantanos los cuales están dirigidos hacia la proteína del conducto iónico M2, como por ejemplo la amantidina la cual inhibe el acoplamiento de partículas víricas y la posterior liberación de ácido nucleico, lo que impide su replicación, sin embargo, actualmente su uso no es recomendable ya que algunas cepas del virus han desarrollado resistencia, por otra parte, los inhibidores de la neuraminidasa como el peramivir, el oseltamivir y el zanamivir, son moléculas que se dirigen a la NA viral para impedir la liberación del virus de las células del huésped y así evitar la infección de las células cercanas²⁶. Hasta el momento pocas cepas han generado resistencia a estos últimos sin embargo, se espera que pronto se encuentren cepas resistentes a ellos por lo que es improbable su funcionamiento a largo plazo. Y por último los inhibidores de la endonucleasa dependiente de la capsula interfieren en la transcripción del material genético e impiden su reproducción viral a través de un mecanismo diferente al de la neurainidasa. Como se mencionó anteriormente los antivirales disponibles en el mercado actúan como inhibidores de la neuraminidasa y la endonucleasa dependiente de la capsula, es por ello

que la NS1 constituye un blanco ideal para el diseño de ligandos que sean útiles en el tratamiento de la influenza tipo A.

En un estudio²⁷ realizado en el 2020 en la Universidad Autónoma Metropolitana Cuajimalpa se analizaron los efectos del acoplamiento de un subconjunto de 10 fármacos obtenidos de un cribado virtual de un total de 1237 moléculas con la proteína NS1 del sitio RBD del virus de la influenza A. Este estudio determinó que dos de los fármacos estudiados son los que presentan un gran potencial antiviral para el tratamiento de la infección causada por influenza tipo A. Los autores mencionan que los fármacos no están evaluados en su mejor posición para la interacción proteína ligando. Con base en lo anterior se considera necesario hacer un análisis conformacional de estos fármacos con el fin de encontrar las estructuras más estables y proporcionar una mayor certidumbre en un nuevo análisis de acoplamiento molecular.

CAPITULO 2

2.1. Química cuántica

A finales del siglo XVII Sir Isaac Newton desarrolló la *mecánica clásica*, las leyes que describen el movimiento de los objetos macroscópicos. A principios del siglo XX, los físicos encontraron que la mecánica clásica no describe correctamente el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones y los núcleos de los átomos y las moléculas. El comportamiento de estas partículas está regido por un conjunto de leyes denominado *mecánica cuántica*.²⁸

La aplicación de la mecánica cuántica a los problemas de la química constituye la *Química Cuántica*. La influencia de la química cuántica es manifiesta en todas las ramas de la química. En fisicoquímica utilizan la mecánica cuántica para calcular propiedades termodinámicas de los gases; para interpretar los espectros moleculares, lo que permite la determinación experimental de propiedades moleculares (por ejemplo, longitudes de enlace y ángulos de enlace, momentos dipolares, barreras de rotación interna, diferencias de energía entre isómeros conformacionales); para calcular propiedades moleculares teóricamente; para calcular propiedades de los estados de transición de las reacciones químicas, lo que permite estimar las constantes de velocidad, entre otros. En química orgánica se usa para estimar las estabilidades relativas de las moléculas, calcular las propiedades de los intermedios de reacción, investigar los mecanismos de las reacciones químicas y analizar los espectros RMN. En química analítica las frecuencias y las intensidades de las líneas de un espectro solo se pueden entender e interpretarse adecuadamente mediante el uso de la mecánica cuántica.²⁸

Uno de los problemas en la operatividad de las ecuaciones de la mecánica cuántica está relacionado con el tamaño de los sistemas, entre mayor es el número de partículas es más compleja la resolución de las ecuaciones. En este sentido las moléculas biológicas hacen que los cálculos mecánicos cuánticos sean extremadamente difíciles debido a que son sistemas con un gran número de átomos. En la actualidad se siguen desarrollando una variedad de software o códigos computacionales diseñados para hacer asequibles el estudio de este tipo de sistemas, lo que permite aplicar modelos y calcular la estructura electrónica para el análisis de propiedades moleculares.²⁹ Este tipo de implementación da origen a lo que se conoce como química computacional la cual, es usualmente usada cuando un método físico-matemático esta lo suficientemente bien desarrollado para su aplicación a sistemas moleculares en forma relativamente automatizada, implementado en un paquete computacional.³⁰

2.2. Ecuación de Schrödinger

Para obtener una correcta descripción del sistema se resuelve la ecuación de Schrödinger (Desarrollada por el físico austríaco Erwin Schrödinger en 1925), esta ecuación describe la evolución temporal de una partícula subatómica masiva de naturaleza ondulatoria y no relativista. La ecuación de Schrödinger representa para las partículas microscópicas un papel análogo a la segunda ley de Newton en la mecánica clásica. Es decir, la predicción del comportamiento futuro de un sistema dinámico pero en términos de una función de onda con la cual se predice el comportamiento de partículas elementales, tales como electrones, o núcleos atómicos de los que depende las propiedades macroscópicas de la materia.²⁸

Hoy en día se sabe que si la función de onda puede ser calculada, entonces todas las propiedades físicas y químicas que dependen de la estructura electrónica del sistema están determinadas. En particular, en nuestro trabajo trataremos con la ecuación de Schrödinger **independiente de tiempo no relativista**. La cual se expresa de la siguiente forma:

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

Esta es una ecuación diferencial de valores propios: \hat{H} , es el operador hamiltoniano asociado con la energía mecánica de un sistema de N-electrones y M-núcleos. ψ , es la función de onda que describe el estado del sistema y depende de las coordenadas de todos los electrones y de las coordenadas de los núcleos. E , es el valor propio y representa a la energía del sistema en dicho estado.²⁸

La ecuación de Schrödinger **independiente del tiempo** predice que las funciones de onda pueden tener la forma de ondas estacionarias, denominados estados estacionarios (también llamados “orbitales”). La ecuación se expresa de la siguiente forma:

$$\left[\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) \right] \psi(r) = E\psi(r) \quad (2.2)$$

Dónde: \hbar , es la constante de Planck, m , es la masa, ∇^2 , es el Lapaciano (un operador diferencial), V , es la energía potencial, ψ , es la función de onda y E , es la energía del sistema.²⁸

Los métodos de los cuales hablaremos a continuación, son métodos los cuales parten de la ecuación de Schrödinger, la cual es modificada de acuerdo con los parámetros requeridos para cada uno de ellos.

2.3. Métodos

Una misma fórmula molecular puede representar un número amplio de isómeros. Cada isómero corresponde a una conformación molecular con un mínimo local de la superficie de energía potencial del sistema molecular como una función de las coordenadas nucleares.

Un punto estacionario corresponde a una geometría tal que la derivada de la energía con respecto a todos los desplazamientos de los núcleos vale cero. Un mínimo local (de energía potencial molecular) es un punto estacionario para el que todos los desplazamientos nucleares conducen a un aumento de la energía, por lo tanto se asocian con formas estables del sistema. El mínimo local de más baja energía es llamado mínimo global y corresponde al isómero más estable. Este proceso de determinar los puntos estacionarios es llamado optimización geométrica.²⁸

Por otra parte, es importante asegurar que los puntos estacionarios efectivamente correspondan a un mínimo como resultado del proceso de optimización. Por lo cual, es importante evaluar las segundas derivadas lo que se realiza a través del cálculo de las frecuencias vibratorias suponiendo movimientos armónicos. Las frecuencias están relacionadas con los valores propios de la matriz de segundas derivadas (la matriz hessiana). Si los valores propios son todos positivos, entonces las frecuencias son todas reales y el punto estacionario es un mínimo local. Si un valor propio es negativo (una frecuencia imaginaria), el punto estacionario es un estado de transición. Si más de un valor propio es negativo el punto estacionario es todavía más complejo y está relacionado con un valor máximo sobre la superficie de energía potencial (usualmente de poco interés en procesos químicos).²⁸

En este trabajo trataremos con la ecuación de Schrodinger dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual, basada en las más altas velocidades de los electrones en comparación con los núcleos, permitiendo la separación de movimientos electrónicos y nucleares, simplificando la ecuación de Schrödinger. Esto conduce a la evaluación de la energía total como una suma de energía electrónica en las posiciones fijas del núcleo más la energía de repulsión del mismo. Una notable excepción la constituyen los enfoques llamados química cuántica directa, los cuales tratan a los electrones y los núcleos por igual.²⁸

2.4. Métodos cuánticos ab initio

Los programas utilizados en química computacional están basados en diferentes métodos de la química cuántica que resuelven la ecuación de Schrödinger asociada al Hamiltoniano molecular. Los métodos que no incluyen ningún parámetro empírico o semi-empírico en sus ecuaciones (siendo derivadas directamente de principios teóricos, sin la inclusión de datos experimentales), son llamados métodos ab initio. Esto significa que una aproximación se define rigurosamente en función de los primeros principios, tal como el método desarrollado por D. R. Hartree y V. A. Fock.²⁸

2.4.1. Método Hartree-Fock (HF)

El cálculo ab initio de partida se denomina método de Hartree-Fock³¹ (abreviado HF), una aproximación de campo central. En esta aproximación, la repulsión Coulombiana electrón-electrón no se tiene en cuenta específicamente, si no que se toma como un promedio. El método HF, está construido tomando en cuenta un solo determinante, el determinante de Slater, representado en la ecuación 2.3:

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_{1s}(1)\alpha(1) & \phi_{1s}(2)\alpha(2) & \dots & \phi_{1s}(n)\alpha(n) \\ \phi_{1s}(1)\beta(1) & \phi_{1s}(2)\beta(2) & \dots & \phi_{1s}(n)\beta(n) \\ \phi_{2s}(1)\alpha(1) & \phi_{2s}(2)\alpha(2) & \dots & \phi_{2s}(2)\alpha(2) \\ \phi_{2s}(1)\beta(1) & \phi_{2s}(2)\beta(2) & \dots & \phi_{2s}(2)\beta(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \end{vmatrix} \quad (2.3)$$

Todos los elementos de una columna en un determinante de Slater se refieren al mismo espín-orbital, mientras que los elementos de la misma fila se refieren al mismo electrón.

Donde α y β son las funciones de espín y $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ es un factor de normalización²⁸.

Con esta propuesta se cumple con el principio de antisimetría (principio de exclusión de Pauli), esto es, el intercambio de dos electrones cualesquiera produce un cambio en el signo de la función de onda:

$$\psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = -\psi(q_2, q_1, q_3, \dots, q_n) \quad (2.4)$$

Donde q_n son las coordenadas generalizadas y denotan las siguientes variables para la partícula q_i : x_i , y_i , z_i y m_{si} .²⁸

Es importante enfatizar que el método HF sigue el principio variacional, lo cual significa que las energías calculadas son todas iguales o mayores que la energía exacta del sistema.

$$\int \psi^* \hat{H} \psi d\tau \geq E_{basal} \quad (2.5)$$

En donde E_{basal} es el *valor propio* más bajo de la energía del sistema (estado fundamental) y el diferencial $d\tau$ representa la coordenada o las coordenadas sobre las cuales se lleva a cabo la integración²⁸.

Esto quiere decir que, las energías obtenidas de los cálculos HF son siempre mayores que la energía exacta y tienden a un valor límite llamado límite de Hartree-Fock. Las energías calculadas suelen estar en unidades denominadas Hartrees (1 Hartree = 627.5 kcal/mol).²⁸

2.4.2 Energía de correlación electrónica.

La función de onda que se obtiene de un cálculo HF no toma en cuenta las interacciones instantáneas entre electrones si no que lo hace de forma promediada. Esta interacción instantánea debido al movimiento correlacionado de los electrones se le conoce como energía de correlación electrónica. La cual está definida como:

$$E_{corr} \equiv E_{exacta} - E_{HF} \quad (2.6)$$

Es decir, la energía de correlación E_{corr} es la diferencia entre la energía no relativista exacta E_{exacta} , y la energía obtenida de un cálculo HF, E_{HF} . Este problema, motivo el desarrollo de métodos adicionales de estructura electrónica enfocados a considerar en la función de onda a la energía de correlación electrónica instantánea. Uno de ellos es la Teoría de Perturbaciones de Møller y Plesset²⁸.

2.4.3 Teoría de Perturbaciones Møller-Plesset a segundo orden (MP2)

La teoría de perturbaciones de Møller-Plesset a segundo orden (MP2)³² comienza con un cálculo de HF y luego se corrigen para la repulsión explícita electrón-electrón, E_{corr} , del modo:

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \lambda \hat{H}' \quad (2.7)$$

Donde, \hat{H} es el sistema perturbado, \hat{H}^0 es el sistema sin perturbar, \hat{H}' es la perturbación, λ es un parámetro adimensional. Cuando λ es cero, tenemos el sistema sin perturbar.

Conforme aumenta λ , la perturbación crece, y en $\lambda=1$ la perturbación se ha aplicado totalmente²⁸.

Expandiendo la función de onda exacta y la energía en términos de la función de onda de HF tenemos:

$$\psi_n = \psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \dots + \lambda^k\psi_n^{(k)} + \dots \quad (2.8)$$

$$E_n = E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \dots + \lambda^k E_n^{(k)} + \dots \quad (2.9)$$

Donde $\psi_n^{(k)}$ y $E_n^{(k)}$ son correcciones de orden k de la función de onda y de la energía, donde $k=1, 2, 3, \dots$

A segundo orden la forma de la energía en términos de las energías y las funciones de onda sin perturbar es la siguiente:

$$E_n^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{|\langle \psi_m^{(0)} | H' | \psi_n^{(0)} \rangle|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad (2.10)$$

Con esta expresión para $E_n^{(2)}$ y $\lambda=1$, La ecuación (2.8) da:

$$E_n \approx E_n^{(0)} + H'_{nn} + \sum_{m \neq n} \frac{|H'_{mn}|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad (2.11)$$

Como energía aproximada para el estado perturbado²⁸.

Con el método de perturbaciones a segundo orden se puede calcular la energía con mayor precisión que con el método HF, el problema con este método es que solo es posible para sistemas pequeños, porque hay que evaluar las sumas infinitas sobre estados discretos y las

integrales sobre estados del continuo que aparecen en las correcciones de la energía de segundo orden y superiores, lo que implica un gran esfuerzo y costo computacional haciéndose menos asequibles para sistemas de tamaño considerable. Por fortuna, se cuenta hoy en día, como alternativa para solucionar este problema, con los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad²⁸.

2.4.4 Métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad

La teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés, Density functional theory), aplicada a sistemas electrónicos, es un procedimiento variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger, donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. Actualmente, la DFT proporciona métodos que son cada vez más utilizados en los cálculos de la estructura electrónica de la materia, debido a que permite tratar sistemas con un número considerable de átomos y gran complejidad electrónica²⁸.

En esencia, la DFT obtiene la energía y la distribución electrónica del estado fundamental trabajando con el funcional de la densidad electrónica en vez de la función de onda. Una ventaja, es que la densidad es una magnitud mucho más simple que la función de onda y por lo tanto más fácil de calcular, y en la práctica, más accesibles a sistemas mucho más complejos. La función de onda de un sistema de N electrones depende de $3N$ variables, mientras que la densidad electrónica depende únicamente de 3 variables. Una desventaja es que, salvo los casos más simples, no se conoce de manera exacta el funcional que relaciona esta densidad con la energía del sistema. En la práctica, se usan funcionales que se han comprobado que dan buenos resultados²⁸.

2.4.4.1 El modelo de Kohn y Sham

Walter Kohn y Lu Sham establecieron el formalismo teórico en el que se basa el método operativo de la DFT.³³ En 1998 Walter Kohn recibió el premio Nobel de Química por sus aportes al desarrollo de esta teoría.³⁴

Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal $F[\rho]$. Para lograr este propósito, Kohn y Sham recurrieron a un sistema ficticio el cual está constituido por un sistema de N electrones no interactuantes. Esto significa, que tal sistema puede estar representado por un determinante de Slater cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales, ϕ_i). Con este punto de partida la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales²⁸.

La idea básica del método de Kohn-Sham, se resume de la siguiente manera: el problema de N partículas interactuantes entre ellas, y confinadas en un cierto potencial externo $v(r)$, se redefine en términos de un sistema artificial donde las partículas no interactúan pero se mueven bajo la acción de un distinto potencial efectivo $v_{eff}(r)$. Este debe modelar los efectos de la interacción del sistema físico original de forma que ambos problemas sean equivalentes (es decir, tengan la misma distribución de densidad y por lo tanto la misma energía):

$$E_0 = E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (2.12)$$

La minimización de la ecuación 2.11 conduce a las ecuaciones de Kohn-Sham:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{ci}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (2.13)$$

En forma resumida:

$$\hat{h}^{KS}\theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) \quad (2.14)$$

Aunque las ecuaciones de Kohn-Sham son muy similares a las del método de Hartree-Fock y se resuelven también como éstas de manera iterativa y autoconsistente (dado que las soluciones ϕ_i vienen determinadas por el potencial v_{eff} y este a su vez depende implícitamente de los ϕ_i a través de su relación con la densidad), el significado físico de ambos métodos es diferente ya que tienen asociados potenciales efectivos diferentes.³⁵

2.4.4.2 Energía de intercambio y correlación

Aún cuando el planteamiento de Kohn y Sham es exacto, hasta el momento el funcional de intercambio y correlación exacto, E_{xc} , que aparece en la ecuación 2.11 es desconocido y por lo tanto, son necesarias aproximaciones a este funcional. La clasificación a estas aproximaciones se puede encontrar en la escalera de Jacob definida por John. P. Perdew.³⁶

La primera aproximación para este funcional se conoce como Aproximación de Densidad Local (LDA) y consiste en suponer que en cada punto, la energía de intercambio y correlación depende solo de la densidad en ese punto. Este valor se considera como el que tendría un gas de electrones libres de esa densidad. Si bien es una aproximación bastante fuerte, se obtienen resultados sorprendentemente precisos para algunas propiedades, y es en parte a eso que se debe el éxito de esta teoría²⁸.

Existen aproximaciones más sofisticadas para el funcional de intercambio y correlación, estas se conocen como Aproximaciones de Gradiente Generalizado (GGA), estas son semilocales, ya que consideran en cada punto el valor de la densidad y sus gradientes. Un ejemplo representativo de esta aproximación es el funcional reportado por Perdew, Burke y

Ernzerhof, (PBE)^{37, 38} el cual ha motivado a varias revisiones y mejoras.³⁹ Para algunas propiedades estas aproximaciones dan mejores resultados que LDA, en particular para geometrías moleculares y energías del estado fundamental, aunque para otras no representan una mejora sustancial²⁸.

Aún con esta aproximación, no se conoce la forma funcional para las energías de correlación electrónicas y energía de intercambio (también llamado interacción de canje). Estas corresponden a la interacción cuántica entre electrones, la primera debido a la parte cuántica de la repulsión coulombiana y la segunda debido al principio de exclusión de Pauli entre electrones del mismo espín. Una solución a este problema es el desarrollo de métodos híbridos como el B3LYP^{40, 41} y PBE0⁴², pero existen otros métodos dentro de la propia teoría del funcional de la densidad.

2.5 Conjunto de Funciones base

Los métodos de la química cuántica que hemos descrito hasta aquí (como otros, por ejemplo interacción de configuraciones, CI o cúmulos acoplados), comienzan el cálculo de la estructura electrónica con la elección de un conjunto matemático llamadas funciones de base χ_r , las cuales se usan para representar a los orbitales moleculares, ϕ_i de la forma $\phi_i = \sum_r c_{ri} \chi_r$. El uso de un conjunto de funciones base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo.²⁸

Hay dos tipos de funciones de base comúnmente usados en los cálculos de estructura electrónica: orbitales tipo slater (STO) y orbitales de tipo gaussiano (GTO). Los STOs tienen la forma funcional:

$$Nr_{\alpha}^{n-1} e^{-\zeta r_{\alpha}} Y_l^m(\theta_{\alpha}, \phi_{\alpha}) \quad (2.15)$$

Donde N es la constante de normalización y $Y_{l,m}$ son las conocidas funciones armónicas.

La dependencia exponencial sobre la distancia entre el núcleo y el electrón refleja los orbitales exactos para el átomo de hidrógeno. La dependencia exponencial asegura una rápida convergencia con el incremento del número de funciones. Sin embargo. Los cálculos de integrales bi-electrónicas que involucran de 3 a 4 centros no pueden ser resueltos analíticamente.²⁸

Por otra parte, los GTOs tienen la forma funcional:

$$X_{\xi,n,l,m}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{(2n-2-1)}e^{-\xi r^2} \quad (2.16)$$

El problema con este tipo de funciones es que cerca del núcleo, los GTOs tienen problemas en el comportamiento de los orbitales. Para grandes valores de r los GTOs decaen más rápido que los STOs, es decir que la cola de las funciones de onda es representada pobremente por los GTOs. Por lo tanto son necesarias más GTOs si se requiere alcanzar el nivel de calidad de los STOs, por ejemplo, para representar una función STO se necesitan 3 funciones GTO lo cual se conoce como STO-3G (base mínima). A pesar de esto, el incremento en el número de funciones base compensa en el hecho de facilitar el cálculo de integrales bi-electrónicas. En la práctica y en términos de eficiencia computacional, se utilizan las funciones GTOs contraídas, χ_r (CGTF), en donde cada función de base se toma como una combinación normalizada de unas cuantas gaussianas²⁸, de acuerdo con:

$$\chi_r = \sum_v d_{ur}g_u \quad (2.17)$$

Donde las g_u son las gaussianas cartesianas normalizadas centradas (también llamadas gaussianas primitivas) en el mismo átomo y con los mismos valores i, j, k que las otras pero

diferentes α , los coeficientes de contracción d_{ur} son constantes que se mantienen fijas durante el cálculo.²⁸

Usando como bases funciones gaussianas contraídas, en lugar de primitivas, se reduce el número de coeficientes variacionales a determinar, lo que ahorra mucho tiempo de cálculo con poca pérdida de precisión si los coeficientes de contracción d_{ur} se eligen adecuadamente. En este trabajo se utilizaron el conjunto CGTF del tipo 6-311G** en donde se usan 6 primitivas en cada CGTF de capa interna, y representa cada OA de la capa de valencia por una CGTF con tres primitivas y a los electrones más externos con dos conjuntos de una gaussiana con una primitiva, a este conjunto de funciones base se les llama triple Z (TZ) (debido a que a los electrones de la capa de valencia se les divide en los tres conjuntos de funciones descritos). Con el primer * se añade, además, funciones de polarización de tipo p sobre cada átomo ligero en nuestro caso a los átomos de hidrógeno, con el segundo * se añaden funciones de polarización de tipo d a los demás átomos. Por esa razón, este conjunto de funciones de base también se les suele escribir como 6-311G(d,p). La familia de conjuntos base que involucran a STO-3G y 6-311G** fueron desarrolladas por Pople y sus colaboradores.²⁸

CAPITULO 3

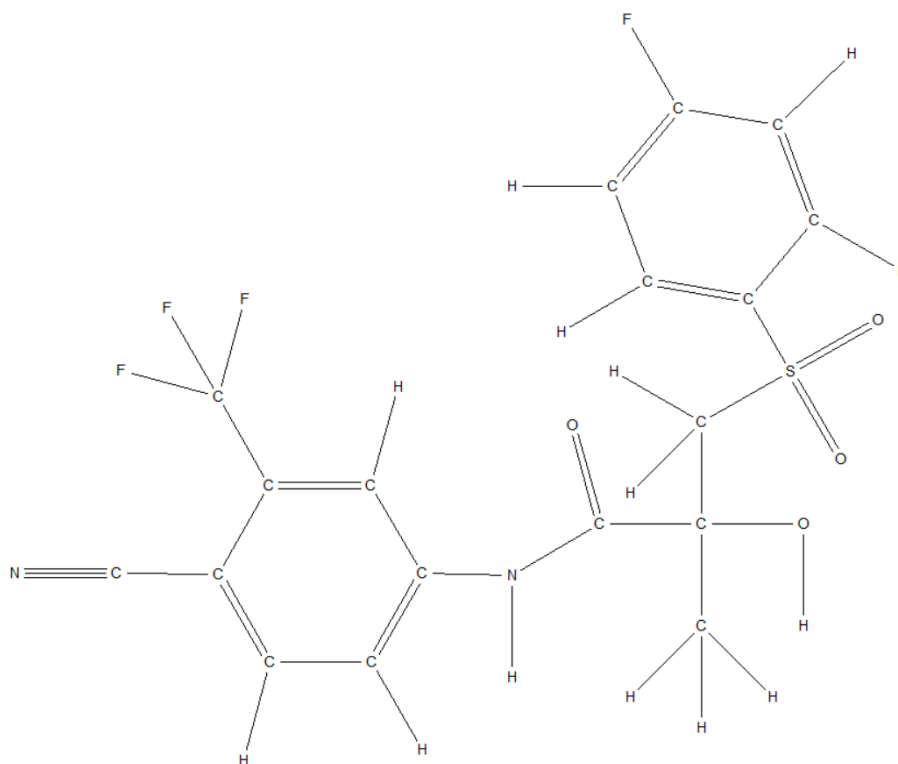
3.1 Objetivo general

Realizar una optimización estructural por medio de métodos teóricos de la química cuántica para los fármacos Bicalutamida (1FDA) y Rosiglitazona (6FDA).

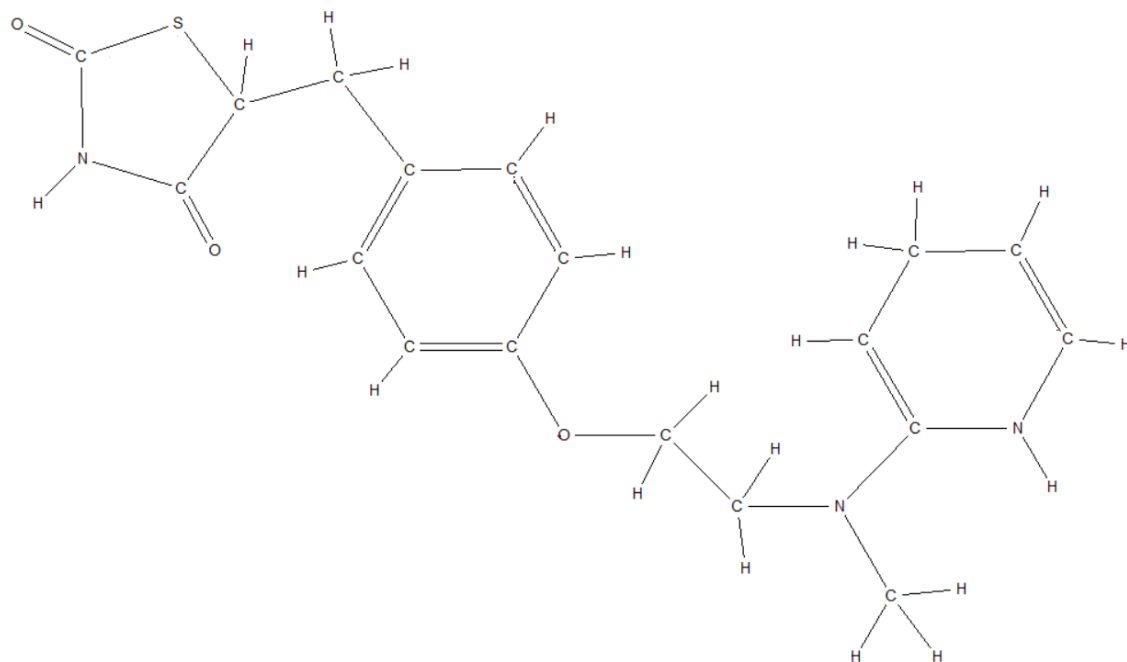
3.1.1 Objetivos Particulares

1) Realizar un análisis conformacional para cada uno de los fármacos.

a) Fármaco 1FDA



b) Fármaco 6FDA



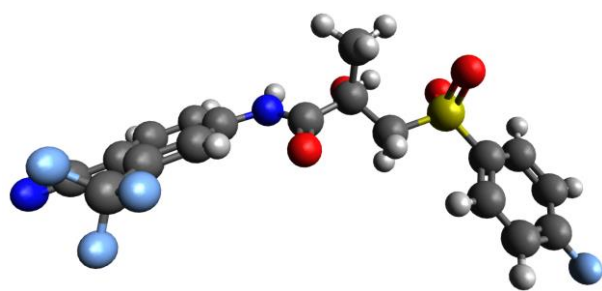
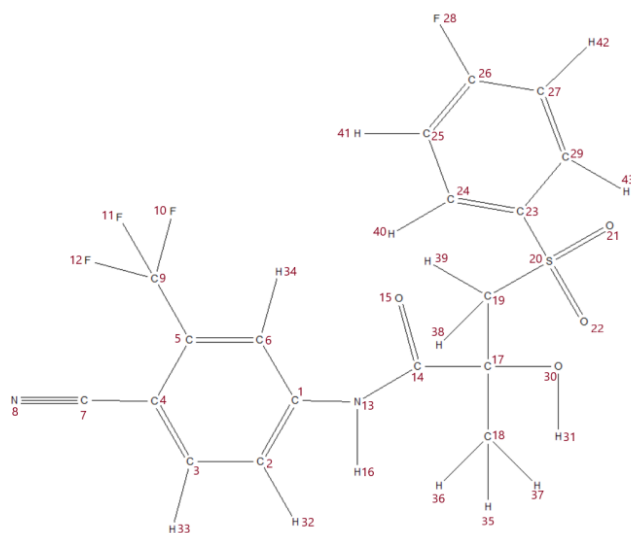
- 2) Optimizar cada uno de los confórmeros seleccionados con los métodos basados en función de onda, HF y MP2, con el conjunto de funciones de base 6-311G**.
- 3) Optimizar cada uno de los confórmeros seleccionados con los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad, PBE, PBE0 y B3LYP, con el conjunto de funciones de base 6-311G**.
- 4) Realizar un análisis de frecuencias al mismo nivel de teoría.
- 5) Obtener los confórmeros más estables.
- 6) Calcular la desviación estándar respecto a la información experimental.
- 7) Establecer un método teórico confiable para el estudio de estos fármacos.

CAPÍTULO 4

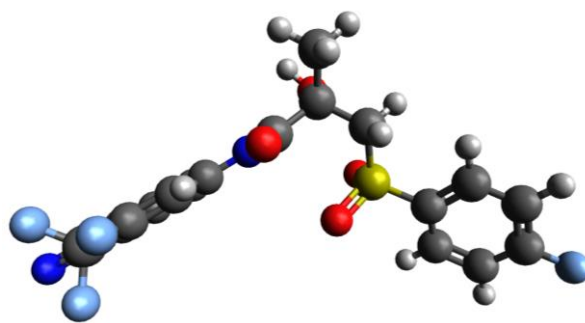
4.1. Resultados fármaco 1FDA.

4.1.1 Búsqueda conformacional del fármaco 1FDA.

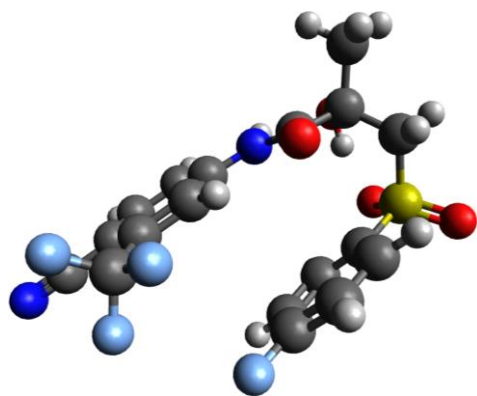
Con la ayuda del programa Avogadro se obtuvieron las diferentes estructuras para cada uno de los fármacos mediante una búsqueda conformacional a nivel de mecánica molecular. Otros conformeros se propusieron rotando algunos ángulos de torsión particularmente sobre los anillos en los extremos de las moléculas, obteniéndose las siguientes estructuras para el fármaco etiquetado como 1FDA (Bicalutamida):



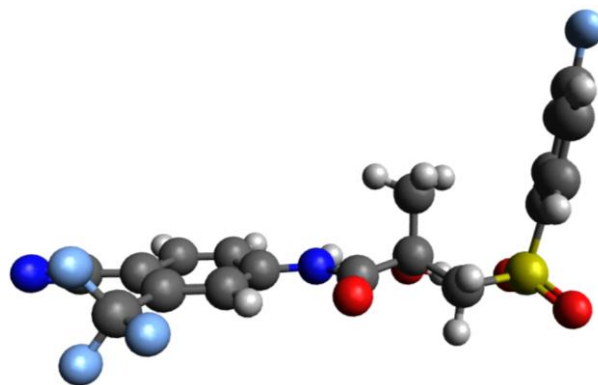
Confórmero 1 1FDA



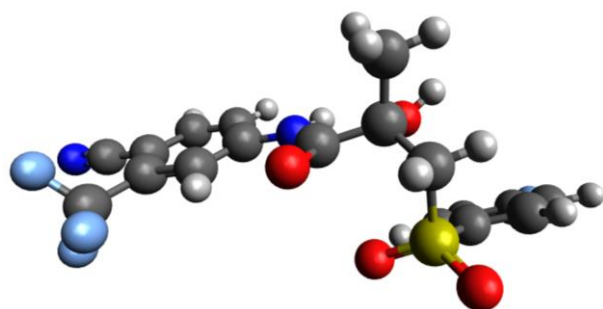
Confórmero 2 1FDA



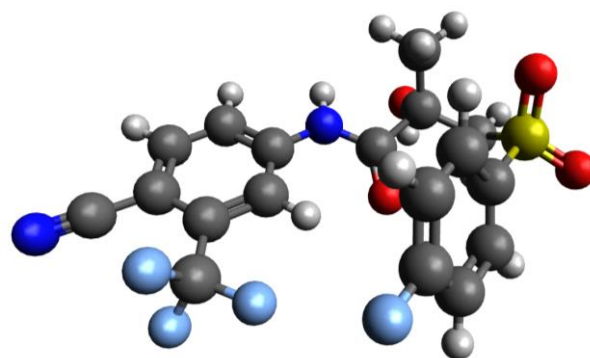
Confórmero 3 1FDA



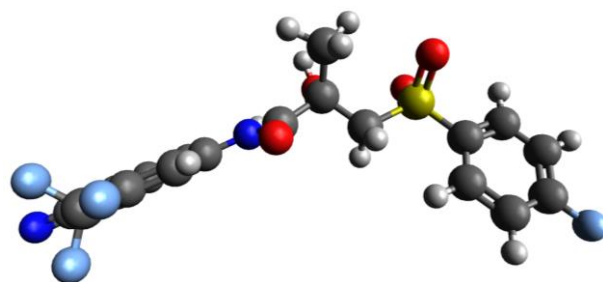
Confórmero 4 1FDA



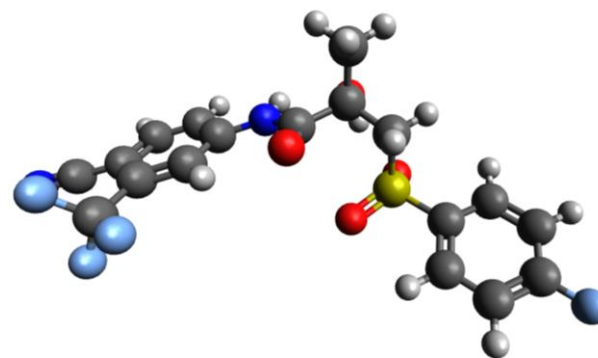
Confórmero 5 1FDA



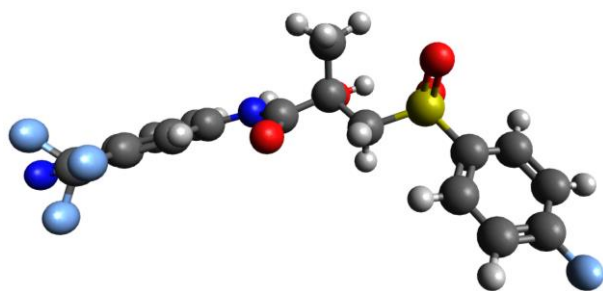
Confórmero 6 1FDA



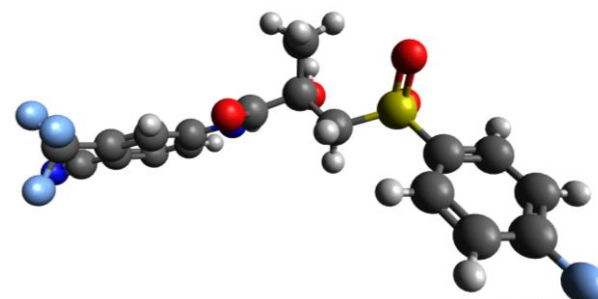
Confórmero 7 1FDA



Confórmero 8 1FDA



Confórmero 9 1FDA



Confórmero 10 1FDA

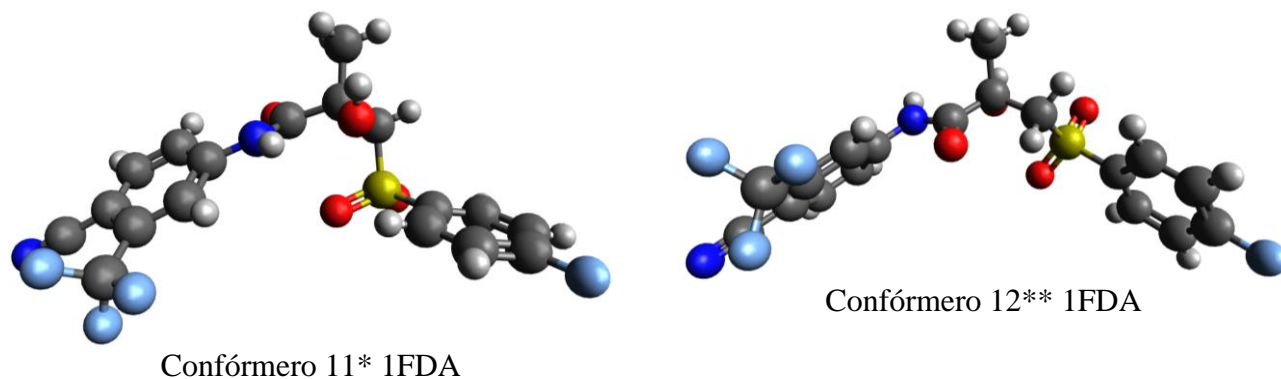


Figura 1. Confórmeros propuestos para el fármaco 1FDA.

En la figura 1, se muestran los diferentes confórmeros del fármaco 1FDA. Los átomos de H se encuentran en color gris, los átomos de C se encuentran en color negro, los átomos de N se encuentran en color azul marino, los átomos de O se encuentran en color rojo, los átomos de S se encuentran en color amarillo y los átomos de F en color azul cielo. (*) Estructura tomada de la base de datos del The Cambridge Crystal Data Center, CCDC⁴³. (**) Estructura tomada de la base de datos de la FDA⁴⁴.

El programa Avogadro, nos permite la búsqueda de confórmeros de baja energía a través de un refinamiento de la geometría mediante la utilización del campo de fuerza Universal Force Field, UFF, el cual es capaz de reproducir las características estructurales, en general, de todos los elementos de la tabla periódica y en consecuencia sus estructuras químicas. Si bien, el programa nos presenta los confórmeros de más baja energía, una vez obtenidos, se observó que de los 10 confórmeros encontrados, los confórmeros 7, 9 y 10 presentan pequeñas variaciones en algunos ángulos de torsión respecto al confórmero 1. Se observa que el ángulo de torsión formado por los átomos de F (10), C (9), C (5), y C (6) tiene una torsión de 4.3° y el ángulo formado por los mismo átomos en el confórmero 7 tiene una torsión de 2.1°, así que son prácticamente la misma estructura. Lo mismo sucede cuando se

comparan algunos ángulos entre el conformero 1 y los conformeros 9 y 10, es decir, son las mismas estructuras, por lo tanto, se pueden descartar 3 de estas. El mismo análisis llevó al mismo resultado entre las estructuras 2 y 8, es decir, son las mismas estructuras, quedándonos solo con una. Por lo tanto, para la siguiente etapa se descartaron 4 de ellas.

4.1.2 Optimización de geometría de los conformeros 1FDA.

Una vez obtenidos todos los conformeros se realizó la optimización de todas las estructuras encontradas por los métodos de la química cuántica descritos anteriormente.

Para un mejor entendimiento, en los resultados de las optimizaciones, se nombró de manera ordenada a los conformeros de menor energía a mayor energía. Es importante mencionar que todos los métodos de estructura electrónica utilizados para cada uno de los conformeros condujeron a la misma geometría en particular. Para una mejor presentación en las figuras a continuación únicamente se presentan los resultados obtenidos por el método PBE0/6-311G**. Además, en las figuras, se muestran del lado izquierdo los conformeros de partida, en medio los conformeros optimizados, y, del lado derecho se muestran los conformeros superpuestos.

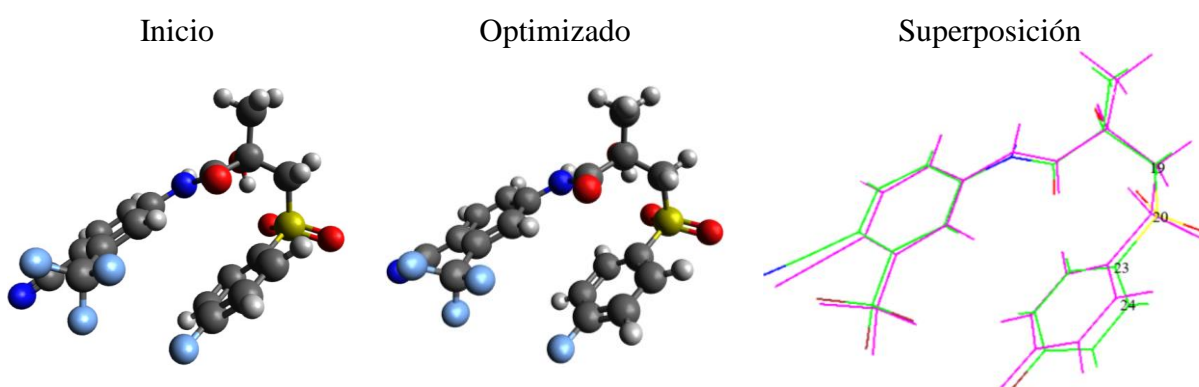


Figura 3. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Conformero 1. Superposición: Conformero inicial (rosa) y conformero optimizado (verde).

En la figura 3, se muestran la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 1. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el conformero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo formado por los átomos C (24), C (23), S (20) y C (19) en la estructura de inicio el ángulo es de $-58.^\circ$ y en la optimizada es de $-73.^\circ$, lo cual nos indica que hay una diferencia de 33° entre estos ángulos. Este resultado muestra el impacto del proceso de optimización sobre la estructura electrónica de este conformero.

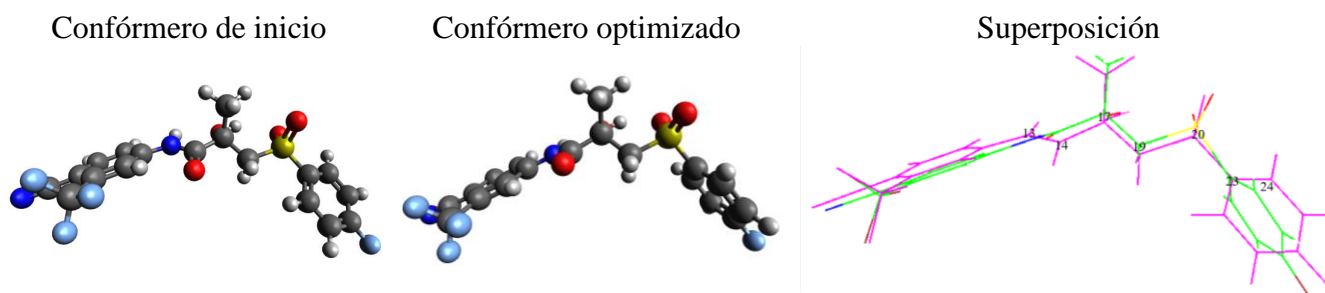


Figura 4. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Conformero 2. Superposición: Conformero inicial (rosa) y conformero optimizado (verde).

En la figura 4 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 2. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo que nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el arreglo de la estructura en su mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (24), C (23), S (20) y C (19) en la estructura de inicio el ángulo es de -32° y en la optimizada es de -92° , en el ángulo 2 formado por los átomos N (13), C (14), C (17) y C (19) es de 29° y de -126° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 60° y 97° respectivamente

entre ángulos. Este resultado muestra el impacto del proceso de optimización sobre la estructura electrónica de este conformero.

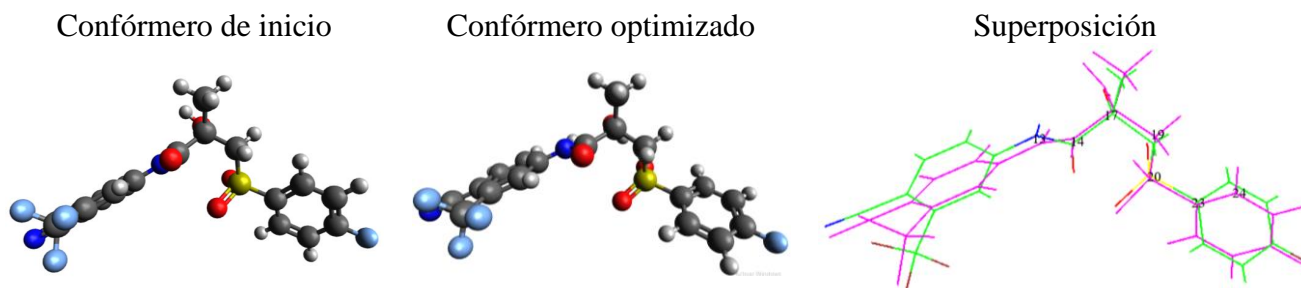


Figura 5. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Conformero 3. Superposición: Conformero inicial (rosa) y conformero optimizado (verde).

En la figura 5 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 3. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el conformero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (24), C (23), S (20) y C (19) en la estructura de inicio el ángulo es de -1° y en la optimizada es de -90° y el ángulo 2 formado por los átomos N (13), C (14), C (17) y C (19) es de -110° y de -131° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 89° y 21° respectivamente entre ángulos.

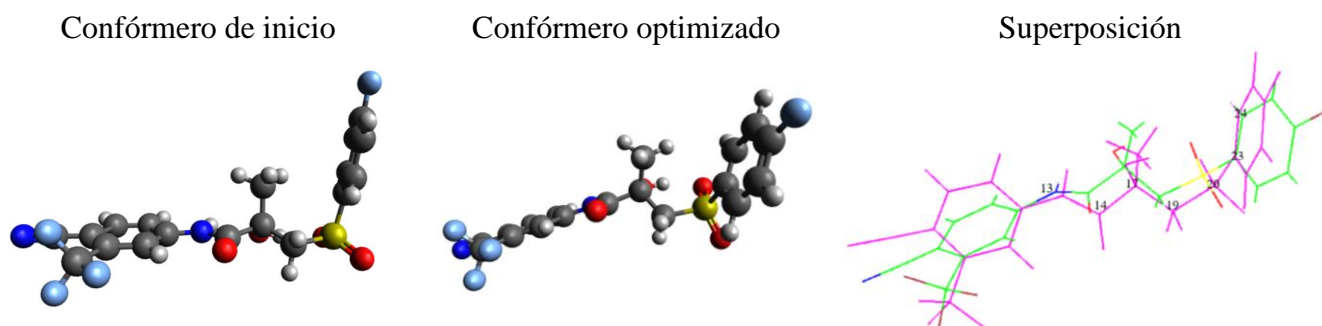


Figura 6. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Conformero 4. Superposición: Conformero inicial (rosa) y conformero optimizado (verde).

En la figura 6 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 4. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener la conformación de la estructura donde la energía es un mínimo sobre la superficie de energía potencial. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (24), C (23), S (20) y C (19) en la estructura de inicio el ángulo es de 71° y en la optimizada es de 89° y el ángulo 2 formado por los átomos N (13), C (14), C (17) y C (19) es de -159° y de -121° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 18° y 38° respectivamente entre ángulos.

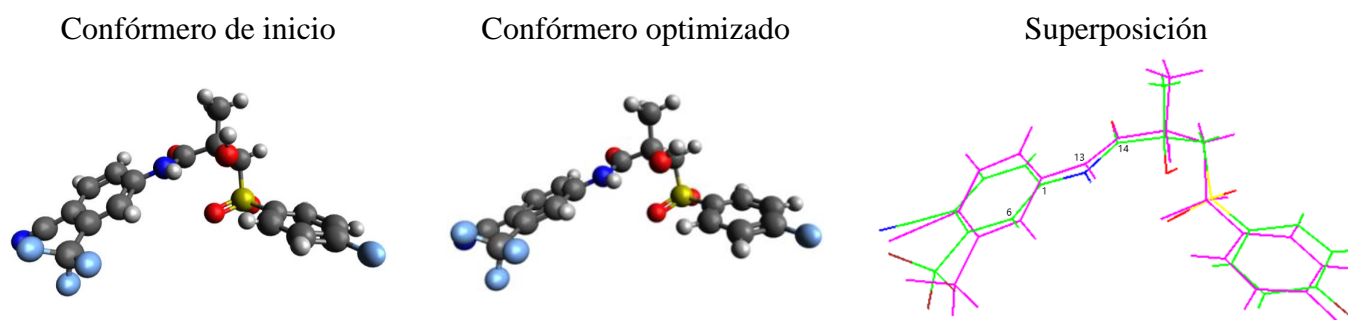


Figura 7. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Conformero 5*. Superposición: Conformero inicial (rosa) y conformero optimizado (verde).

En la figura 7 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 5*. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el conformero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo formado por los átomos C (6), C (1), N (13) y C (14) en la estructura de inicio el ángulo es de 153° y en la optimizada es de 178° , lo cual nos indica que hay una diferencia de 25° entre ángulos.

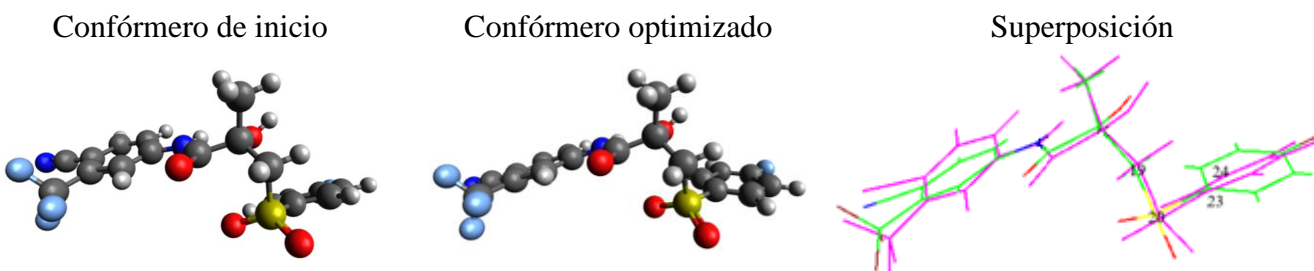


Figura 8. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 6. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 8 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 6. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo formado por los átomos C (24), C (23), S (20) y C (19) en la estructura de inicio el ángulo es de $-112.^\circ$ y en la optimizada es de $-97.^\circ$, lo cual nos indica que hay una diferencia de 15° entre ángulos.

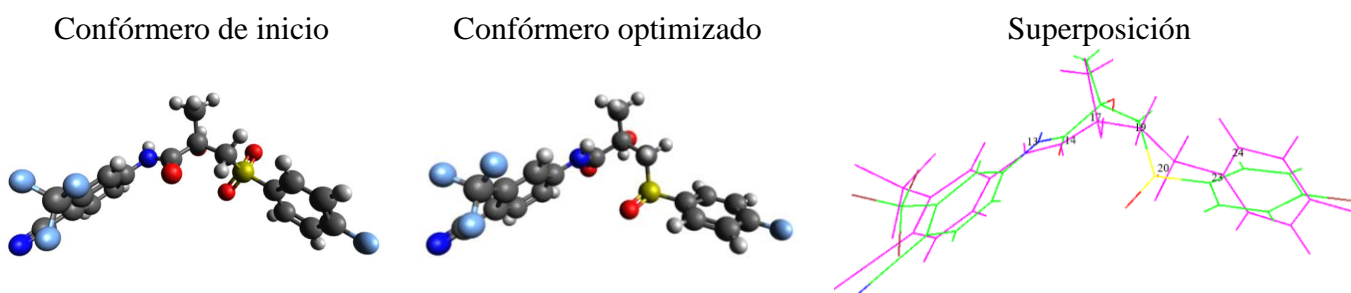


Figura 8. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 7**. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 8 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 7**. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por

ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (24), C (23), S (20) y C (19) en la estructura de inicio el ángulo es de $-24.^\circ$ y en la optimizada es de $-88.^\circ$ y el ángulo 2 formado por los átomos N (13), C (14), C (17) y C (19) es de $-160.^\circ$ y de $71.^\circ$ respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 64° y 89° respectivamente entre ángulos.

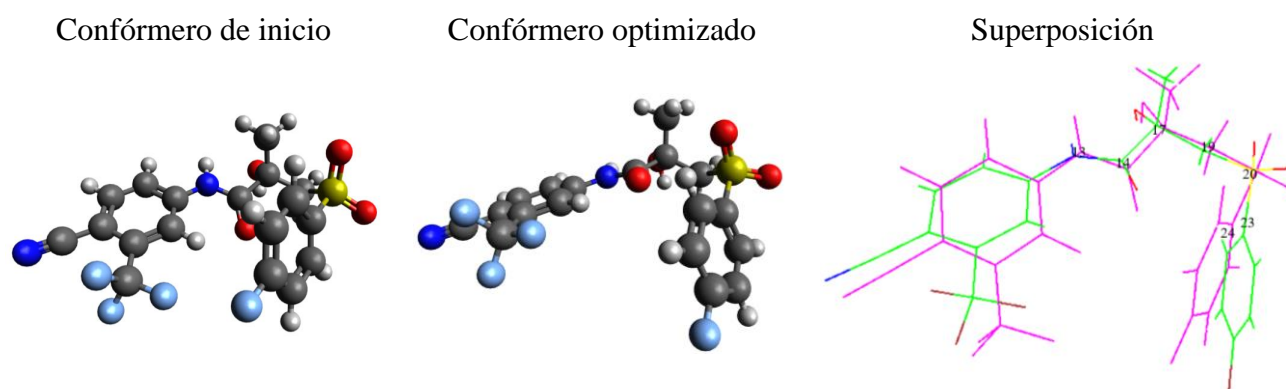


Figura 9. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 8. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 9 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 8. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (23), S (20), C (19), y C (17) en la estructura de inicio el ángulo es de $61.^\circ$ y en la optimizada es de $95.^\circ$ y el ángulo 2 formado por los átomos N (13), C (14), C (17) y C (19) es de $-177.^\circ$ y de -137° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 34° y 40° respectivamente entre ángulos.

El análisis realizado a los confórmeros nos permite identificar las diferencias que existen entre cada uno de ellos, los ángulos que fueron descritos fueron los mismos donde se detectó una mayor diferencia. Es importante mencionar, que precisamente el cambio de

estos ángulos provoca un reajuste en la estructura electrónica lo cual se ve reflejado en las imágenes superpuestas.

4.1.3 Energías relativas de los confórmers 1FDA.

Las energías calculadas para cada conformero en cada uno de los métodos de la química cuántica utilizados en el proceso de optimización se presentan a continuación en la siguiente tabla, estos resultados se presentan ordenados respecto al conformero con la más baja energía.

En la tabla 1, se muestra la diferencia de energías en kcal/mol para cada método.

E (kcal/mol)/6-311G**				
	HF	PBE	PBE0	B3LYP
Conformero 1	1.4	0.0	0.0	0.1
Conformero 2	0.0	1.1	0.5	0.0
Conformero 3	1.1	7.7	1.1	0.5
Conformero 4	1.8	1.8	1.4	1.1
Conformero 5*	4.4	5.8	5.3	4.7
Conformero 6	5.1	6.3	5.9	5.2
Conformero 7**	9.0	9.6	9.5	9.0
Conformero 8	11.1	10.0	10.6	9.5

Tabla 1. Comparación de la diferencia de energía (E) para cada conformero, respecto a la menor E sin contribución de la energía de punto cero (ZPE). *Estructura tomada de la base de datos del CCDC. ** Estructura tomada de la base de datos de la FDA.

Como se observa en la tabla anterior, el conformero 1 presenta la energía más baja en los métodos PBE, PBE0 y B3LYP. En el método HF el conformero 2 es el que presenta la más baja energía respecto al resto de los de más conformeros, en este método, el conformero 1 ocupa el lugar 3 en el ordenamiento. Se observa que la estructura reportada por el CCDC* tienen una diferencia entre de 4.4 kcal/mol y 5.8 kcal/mol respecto al conformero 1 (más estable). El conformero reportado por la FDA** tienen una diferencia entre 9.0 kcal/mol y 9.6 kcal/mol respecto al conformero 1. En PBE cambia el ordenamiento del conformero 3

ya que el resultado obtenido lo coloca en la posición 6 de estabilidad, fuera de ello siguen el mismo ordenamiento. En PBE0 se sigue el mismo ordenamiento conformacional. Es el mismo caso en el método B3LYP puesto que la diferencia entre el conformero 1 y el conformero 2 es de 0.1 kcal/mol, un valor que no altera el ordenamiento.

4.1.4 Análisis de frecuencias.

Con la intención de entender las diferentes posiciones de los conformeros en función de su estabilidad en la tabla 1, se realizó el cálculo de frecuencias para cada método para comprobar que efectivamente las estructuras calculadas se encuentren en un mínimo de la superficie de energía potencial. Además, de este cálculo se obtuvo la energía de punto cero, ZPE, y se analizó su impacto sobre la energía electrónica calculada durante el proceso de optimización.

En la tabla 2, se muestra la diferencia de energías en kcal/mol para cada método tomando en cuenta la energía de punto cero, ZPE.

E+ZPE (kcal/mol)				
	HF	PBE	PBE0	B3LYP
Conformero 1	1.4	17.4	12.8	29.1
Conformero 2	0.0	27.8	0.0	12.6
Conformero 3	1.0	0.0	0.8	0.0
Conformero 4	1.8	18.1	12.6	28.9
Conformero 5*	4.0	4.5	16.2	32.3
Conformero 6	4.6	33.6	17.5	32.3
Conformero 7**	8.4	8.8	21.4	37.5
Conformero 8	10.8	26.4	21.7	37.8

Tabla 2. Comparación de la diferencia de energía electrónica (E) + la energía de punto cero (ZPE) para cada conformero, respecto a la menor E. (*) Estructura tomada de la base de datos del CCDC. (***) Estructura tomada de la base de datos de la FDA.

En esta tabla, se puede observar que tomando en cuenta la contribución de la energía de punto cero el ordenamiento conformacional cambia con respecto a la tabla 1 en donde no se tiene esta contribución. Llama la atención que en esta tabla el conformero 1 ya no es el más estable en ninguno de los métodos basados en DFT. Por el lado del método HF se mantiene el mismo ordenamiento además las diferencias de energía entre los conformeros de la tabla 1 y la tabla 2 varían entre 0.3 y 0.6 kcal/mol. En los métodos PBE y B3LYP el conformero 3 es el más estable, y, el método PBE0 el conformero 2 es el más estable.

Por otro lado, se observa que la estructura reportada por el CCDC* tienen una diferencia entre de 4.0 kcal/mol y 32.3 kcal/mol respecto al conformero más estable. El conformero reportado por la FDA** tienen una diferencia entre 8.4 kcal/mol y 37.8 kcal/mol respecto al conformero de más estable.

La diferencia de los resultados presentados en las tablas 1 y 2 respecto a las energías conformacionales muestran una discordancia entre los conformeros más estables y el ordenamiento. Con la intención de entender esta situación, se analizaron las frecuencias conformeros/método y la base 6-311G**. Obteniéndose los resultados que se presentan en la tabla 3.

<i>Conformero 1 FDA/6-311G** (kcal/mol)</i>				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	-1.586	-151.874	-150.363	-253.363
2	0	-126.108	-143.416	-241.416
3	0	-119.678	-130.580	-231.58
4	0	-107.332	122.069	-222.069
5	0	-50.82	-112.180	-212.180
6	0	0	-90.396	-190.396
7	0	0	-41.361	-141.361
8	12.983	0	-21.098	-121.098
9	17.778	0	-15.016	-115.016

10	39.774	0	-04.583	-104.583
Confórmero 2 IFDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-124.383	-182.578	-218.145
2	0	-114.905	-173.118	-216.397
3	0	-91.196	-145.438	-195.278
4	0	-80.915	-134.874	-175.547
5	0	0	-124.076	-164.165
6	0	0	-118.437	-149.85
7	11.984	0	-109.001	-148.288
8	14.253	0	-92.579	-134.711
9	34.578	0	-86.614	-127.184
10	36.911	0	-56.518	-115.66
Confórmero 3 IFDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-1297.046	-178.329	-1104.456
2	0	-908.651	-164.766	-707.719
3	0	-768.048	-125.202	-581.819
4	0	-739.513	-118.279	-558.454
5	0	-724.115	-76.471	-546.741
6	0	-667.264	-70.097	-525.642
7	11.471	-653.719	-53.179	-464.546
8	12.165	-615.757	-49.95	-423.148
9	19.716	-604.287	-32.591	-368.934
10	40.053	-574.324	-27.018	-344.392
Confórmero 4 IFDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-169.472	-107.735	-94.5
2	0	-146.324	-91.774	-79.932
3	0	-119639	-83.983	-72.286
4	0	-117.56	-63.976	-51.497
5	0	-111.78	0	0
6	0	-110.239	0	0
7	11.962	-99.385	0	0
8	18.394	-95.830	0	0
9	25.849	-91.759	0	0
10	34.442	-90.983	0	0
Confórmero 5* IFDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-602.069	-98.009	-88.24
2	0	-421.074	-88.016	-78.89
3	0	-286.249	-66.393	-57.163
4	0	-282.096	-52.526	-42.068

5	0	-276.581	0	0
6	0	-271.802	0	0
7	12.035	-266.604	0	0
8	16.228	-261.061	0	0
9	22.3	-254.091	0	0
10	41.365	-228.042	0	0
Confórmero 6 1FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	10.82	36.954	51.508	37.001
8	17.361	59.320	55.688	52.445
9	21.669	66.967	64.512	60.848
10	41.142	75.273	66.616	67.343
Confórmero 7** 1FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-704.957	0	0
2	0	-429.691	0	0
3	0	-371.388	0	0
4	0	-300.459	0	0
5	0	-267.406	0	0
6	0	-260.105	0	0
7	7.033	-257.464	26.077	34.944
8	13.27	-241.469	44.378	50.583
9	25.408	-229.233	70.384	67.189
10	40.31	-219.281	73.84	71.43
Confórmero 8 1FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-131.972	-54.004	0
2	0	-124.807	-51.762	0
3	0	-118.714	-37.432	0
4	0	-118.286	0	0
5	0	-100.747	0	0
6	0	-79.762	0	0
7	10.93	-73.809	0	31.515
8	11.943	-64.391	0	45.689
9	26.689	-37.257	0	52.559
10	35.777	0	30.301	63.707

Tabla 3. Comparación de frecuencias para cada confórmero y cada método con la base 6-311G**.

En la tabla 3, se muestran las primeras 10 frecuencias para cada método. Es notable observar que en el método HF todas las frecuencias son positivas para cada uno de los conformeros. En PBE se observan frecuencias negativas para todos los conformeros. En PBE0 el conformero 6 presentan frecuencias positivas y los demás conformeros presentan frecuencias negativas. En B3LYP los conformeros 6 y 8 presentan frecuencias negativas y los demás conformeros presentan frecuencias negativas.

Por otro lado el conformero 6 presenta únicamente frecuencias en cada uno de los métodos, sin embargo en la tabla 1 se observa que hay una diferencia de entre 5.1 kcal/mol y 6.3 kcal/mol respecto al conformero más estable.

El conformero 5* correspondiente a la estructura reportada por el CCDC, presenta en HF frecuencias positivas y en los métodos PBE, PBE0 y B3LYP presenta frecuencias negativas. El conformero 7** correspondiente a la estructura reportada por la FDA, presenta en los métodos HF, PBE0 y B3LYP frecuencias positivas, y, en el método PBE frecuencias negativas.

Se calculó la energía conformacional solamente para el conformero 1 con el respectivo cálculo de frecuencias con la base 6.31G la cual tiene en su construcción un menor número de funciones de base que 6-311G**. En la tabla 4 se presentan las frecuencias obtenidas para cada uno de los métodos utilizados.

Se realizó un análisis de resultados para las frecuencias con una base pequeña, obteniendo los resultados de la tabla 4.

Confórmero 1/6-31G				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-484.086	-193.178	-253.363
2	0	-471.646	-181.328	-241.416
3	0	-438.874	-163.999	-231.58
4	0	-411.29	-151.831	-222.069
5	0	-373.691	-145.117	-212.18
6	0	-352.459	-129.042	-190.396
7	13.593	-328.477	-106.046	-141.361
8	15.304	-276.288	-84.843	-121.098
9	32.858	-252.552	-72.592	-115.016
10	37.336	-240.37	-66.134	-104.583

Tabla 4. Comparación de frecuencias para cada método del confórmero 1 con la base 6-31G.

Los resultados mostrados en la tabla 4, nos muestra que HF es el único método que presenta frecuencias positivas y los métodos PBE, PBE0 y B3LYP presentan resultados negativos.

El siguiente paso fue calcular la energía conformacional solamente para el confórmero 1 con el respectivo cálculo de frecuencias con la base aug-cc-pVTZ la cual tiene en su construcción un mayor número de funciones de base que 6-311G**. En la tabla 6 se presentan las frecuencias obtenidas con el método B3LYP y las diferentes bases utilizadas.

Análisis de frecuencias (B3LYP) para el confórmero más estable			
Tipo de base	6-31G	6-311G**	aug-cc-pVTZ
No. de funciones de base	293	614	1660
Frecuencia 1	-218.145	-253.363	0
Frecuencia 2	-216.397	-241.416	0
Frecuencia 3	-195.278	-231.58	0
Frecuencia 4	-175.547	-222.069	0
Frecuencia 5	-164.165	-212.180	0
Frecuencia 6	-149.850	-190.396	0
Frecuencia 7	-148.288	-141.361	12.759
Frecuencia 8	-134.711	-121.098	15.087
Frecuencia 9	-127.184	-115.016	31.008
Frecuencia 10	-115.660	-104.583	35.292

Tabla 5. Comparación de frecuencias obtenidas con diferentes bases.

La tabla 5 nos presenta una comparación de las frecuencias obtenidas con las diferentes bases utilizados, encontrando que con la base 6-31G y 6-311G** se obtiene más de una frecuencia negativa y las frecuencias obtenidas por la base aug-cc-pVTZ son todas positivas. Hay que destacar que la base 6-31G contiene un total de 293 funciones de base para esta molécula, la base 6-311G** 614 funciones de base y la base aug-cc-pVTZ utiliza 1660. Para este conformero con el conjunto de funciones de base aug-cc-pVTZ, más completo que el conjunto 6-311G**, se obtiene que la estructura efectivamente presenta una conformación de energía mínima sobre la superficie de energía potencial.

4.1.5 Cálculo MP2

Un problema al que nos enfrentamos es comparar los conformeros obtenidos con la referencia experimental. Debido a que estos cálculos se realizaron en fase gas no fue posible comparar las estructuras con las reportadas en el CCDC y en la FDA ya que éstas se encuentran en un estado de agregación. Por un lado la reportada en el CCDC está en estado cristalino y la estructura reportada en la FDA se encuentra en solución.

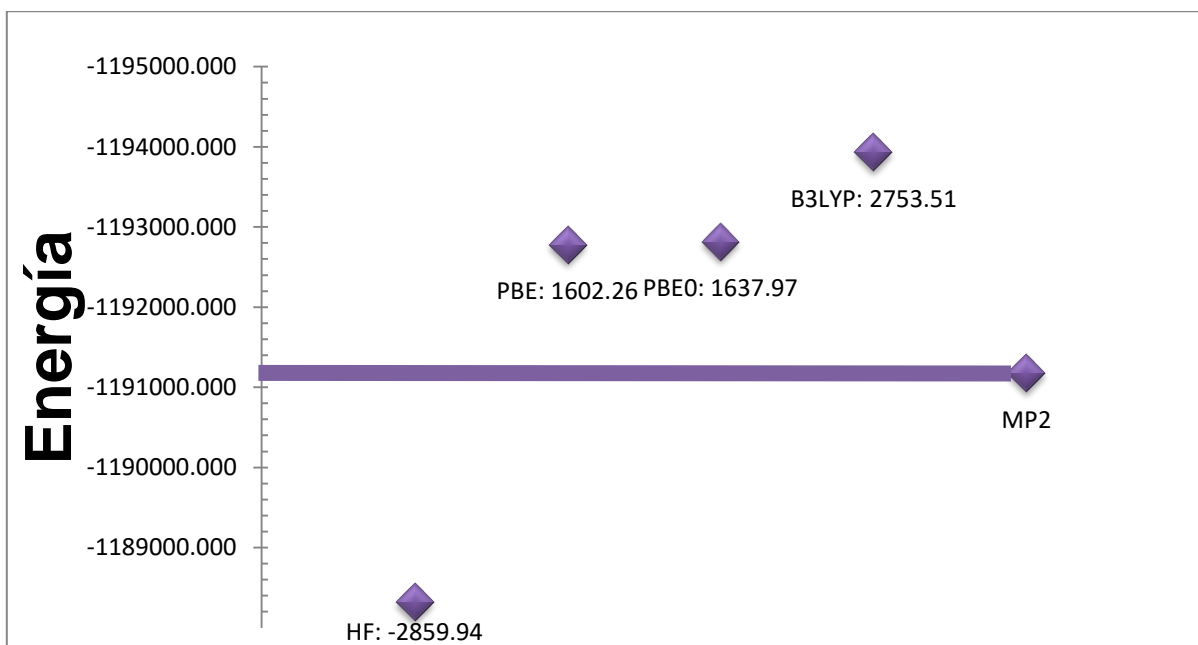
Debido a este problema, se optó por obtener una referencia teórica para el conformero más estable del fármaco 1FDA obtenido por los métodos DFT presentado en la tabla 1 (sin la contribución del ZPE) a través del cálculo de la energía conformacional de este sistema mediante el método de la teoría de perturbaciones Möller y Plesset a segundo orden (MP2).

Cabe recalcar que únicamente se se obtuvo la estructura optimizada y la energía asociada. No fue posible realizar el cálculo de las frecuencias y en consecuencia la contribución del ZPE debido a que que el método MP2 requiere de gran esfuerzo computacional (el método

MP2 escala respecto a HF como N^5) y en general solo es posible realizarlo para sistemas con pocos átomos.

4.1.6 Diferencia de energía respecto a MP2

La energía conformacional calculada por MP2 comparada con las energías obtenidas anteriormente para el conformero 1, se presenta en el gráfico 1.



Gráfica 1. Diferencia de energía respecto a MP2 para el conformero 1FDA. En la gráfica, se muestra la diferencia de E (sin ZPE) obtenida con cada método representados por los diamantes para el conformero 1, la línea representa a la energía obtenida por el cálculo MP2.

Como se observa en la gráfica, el método HF subestima la energía de MP2, los métodos PBE, PBE0 y B3LYP sobreestiman a MP2, siendo el método B3LYP el que tiene una mayor sobreestimación a esta energía.

4.1.7 Desviación estándar estructural respecto a MP2

El siguiente paso en nuestro análisis es calcular la desviación estándar (σ) de la geometría optimizada del conformero 1 con cada uno de los métodos (mostrados en la tabla 1) respecto al método MP2. La tabla 6, muestra los resultados obtenidos:

Desviación estándar respecto a MP2				
Método	HF	PBE	PBE0	B3LYP
σ	0.92	0.45	0.41	0.86

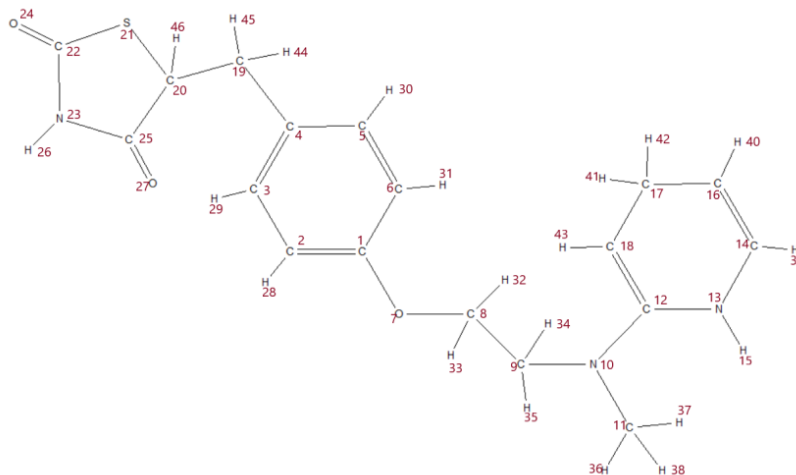
Tabla 6. Desviación estándar.

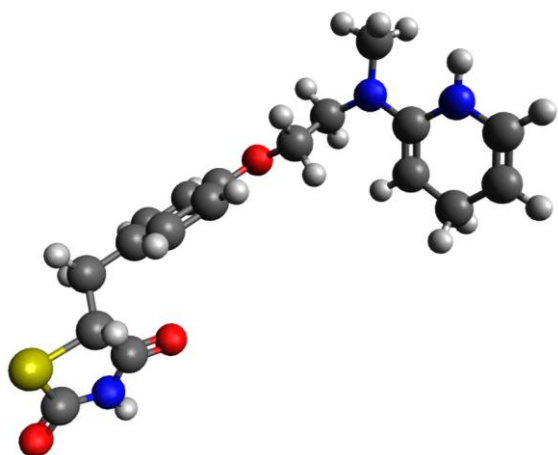
En la tabla 6, se observa que los métodos HF y B3LYP son los que presentan una mayor desviación de las estructuras respecto a la obtenida mediante MP2. El método PBE0 es el que presenta la menor desviación. PBE está cerca de PBE0.

4.2 Resultados fármaco 6FDA

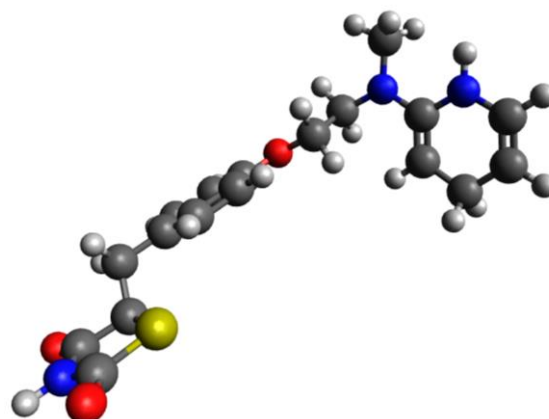
4.2.1 Búsqueda conformacional del fármaco 6FDA.

Para el fármaco 6FDA se obtuvieron las siguientes estructuras de inicio.

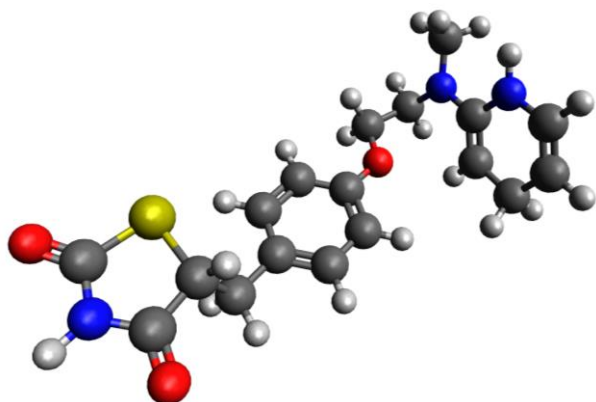




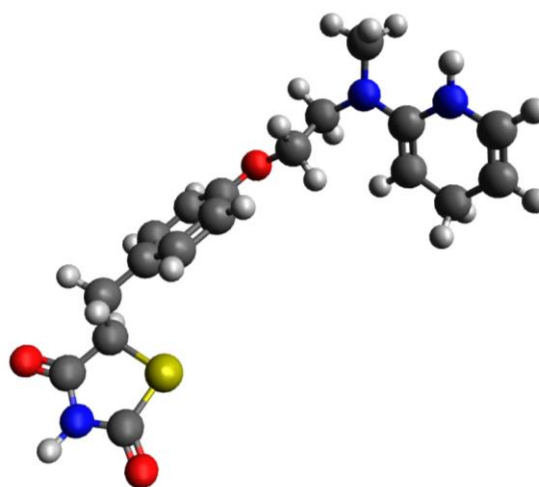
Confórmero 1 6FDA



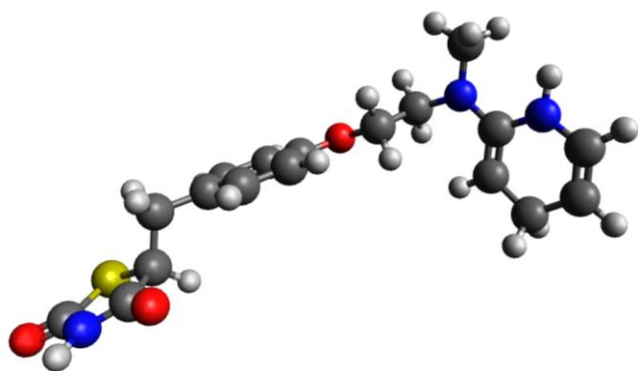
Confórmero 2 6FDA



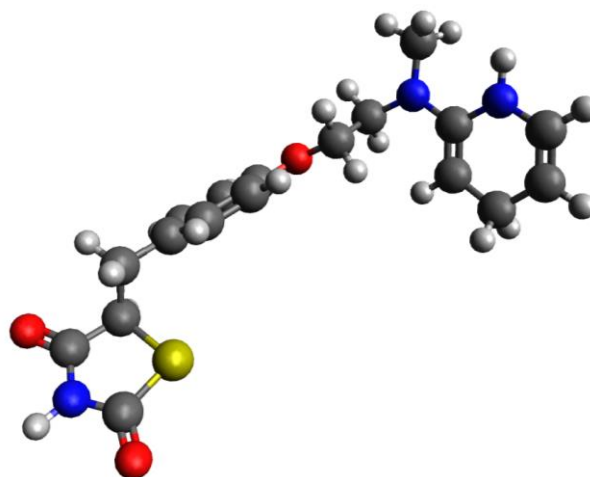
Confórmero 3 6FDA



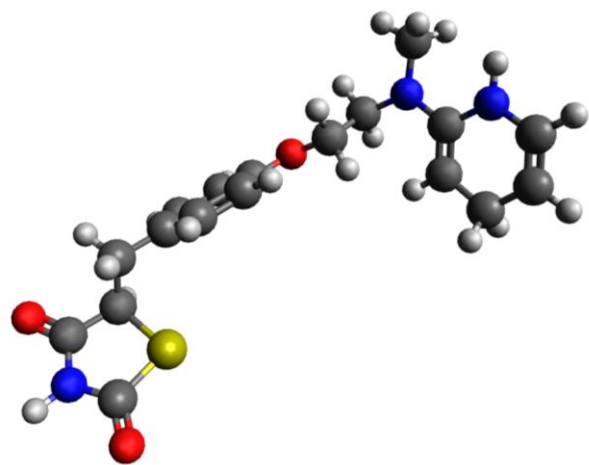
Confórmero 4 6FDA



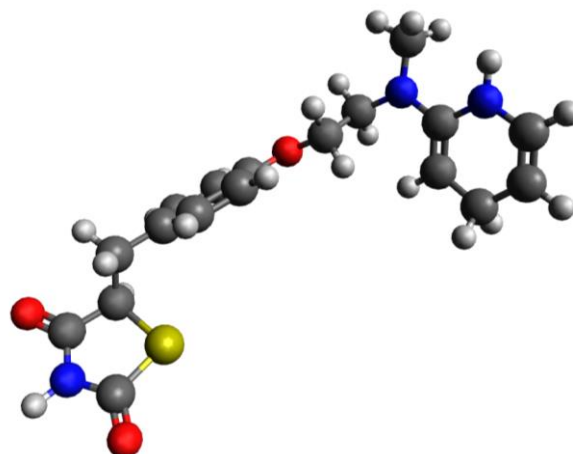
Confórmero 5 6FDA



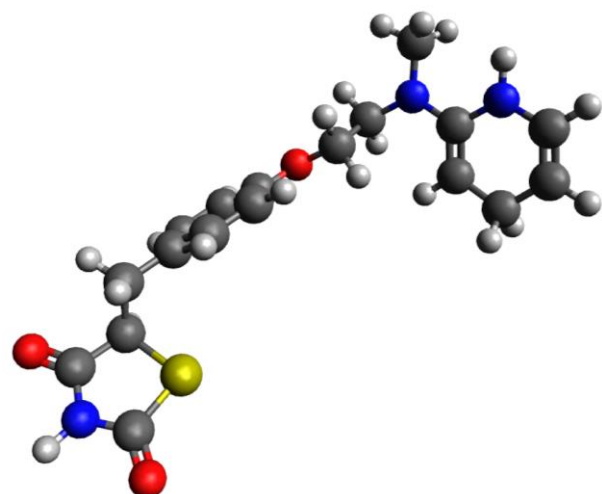
Confórmero 6 6FDA



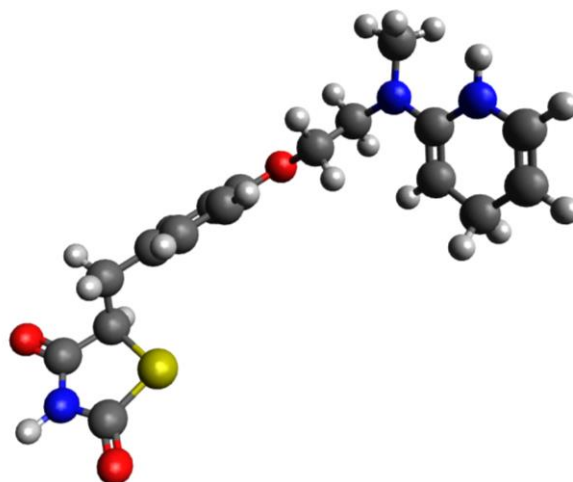
Confórmero 7 6FDA



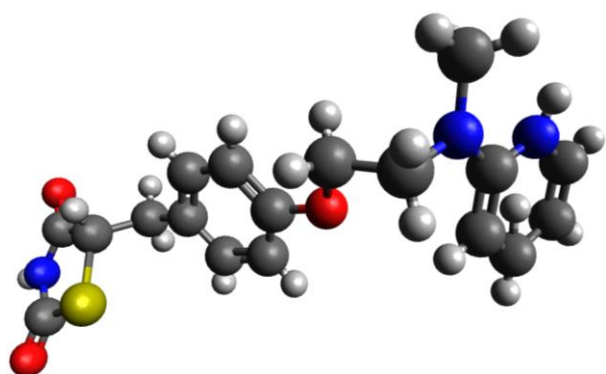
Confórmero 8 6FDA



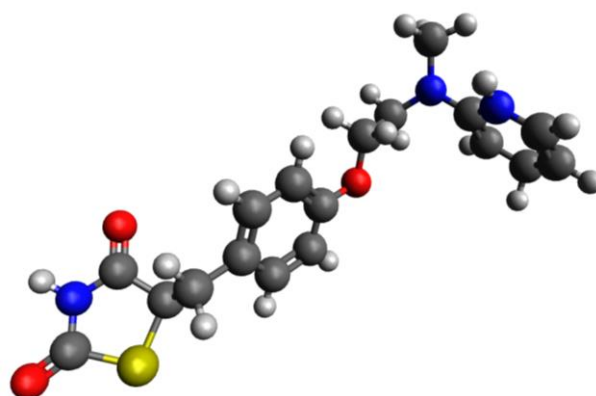
Confórmero 9 6FDA



Confórmero 10 6FDA



Confórmero 11* 6FDA



Confórmero 12** 6FDA

Figura 2. Confórmeros propuestos para el fármaco 6FDA.

En la figura 2, se muestran los diferentes conformeros del fármaco 6FDA. Los átomos de H se encuentran en color gris, los átomos de C se encuentran en color negro, los átomos de N se encuentran en color azul marino, los átomos de O se encuentran en color rojo y los átomos de S se encuentran en color amarillo. (*) Estructura tomada de la base de datos del CCDC⁴⁵. (**) Estructura tomada de la base de datos de la FDA⁴⁶.

Como se describió en el análisis de fármaco 1FDA, lo mismo ocurre para los conformeros del fármaco 6FDA, siendo los conformeros 4, 6, 7, 8, 9 y 10 los que visualmente presentan diferencias mínimas, tal es el caso del átomo de O (7) el cual se observa que hay un ligero cambio de posición, sin embargo, cuando se analizó los ángulos no se observó cambios significativos en ellos. Por lo que concluimos que los conformeros anteriores son la misma estructura, por lo tanto, descartamos 5 de ellos.

4.2.2 Optimización geometría 6FDA

Para un mejor entendimiento, en los resultados de las optimizaciones, se nombró de manera ordenada a los conformeros de menor energía a mayor energía. Es importante mencionar que todos los métodos de estructura electrónica utilizados para cada uno de los conformeros condujeron a la misma geometría en particular. Para una mejor presentación en las figuras a continuación únicamente se presentan los resultados obtenidos por el método PBE0/6-311G**.

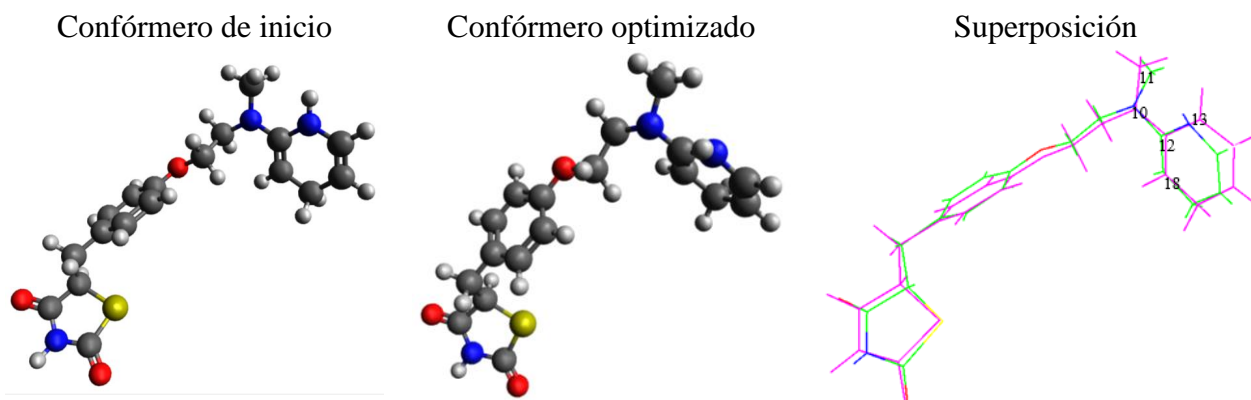


Figura 11. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 1. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 11 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 1. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reajuste estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y C (18) en la estructura de inicio el ángulo es de $-172.^{\circ}$ y en la optimizada de $-116.^{\circ}$ y el ángulo 2 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y N (13) es de $7.^{\circ}$ y de $64.^{\circ}$ respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de $56.^{\circ}$ y $57.^{\circ}$ respectivamente entre ángulos. Este resultado muestra el impacto del proceso de optimización sobre la estructura electrónica de este confórmero.

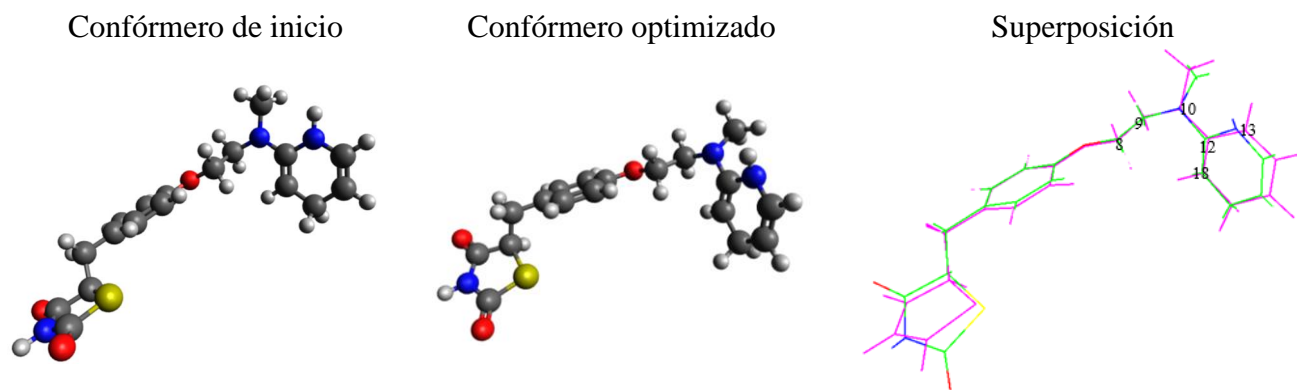


Figura 12. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 2. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 12 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 2. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y C (18) en la estructura de inicio el ángulo es de $-172.^{\circ}$ y en la optimizada de -116° y el ángulo 2 formado por los átomos C (8), C (9), N (10) y C (11), es de $-111.^{\circ}$ y de -155° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 56° y 44° respectivamente entre ángulos.

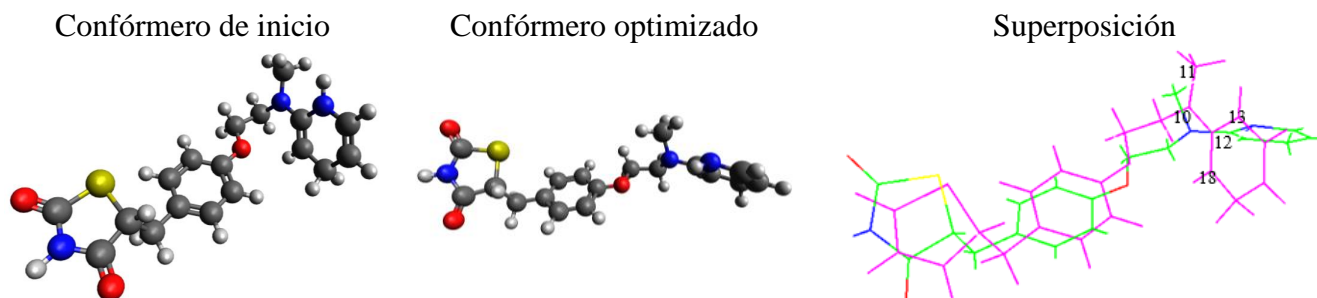


Figura 13. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 3. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 13 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 3. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el conformero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y N (13) en la estructura de inicio el ángulo es de 9° y en la optimizada de 60° y el ángulo 2 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y C (18) es de -170° y de -120° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 51° y 50° respectivamente entre ángulos.

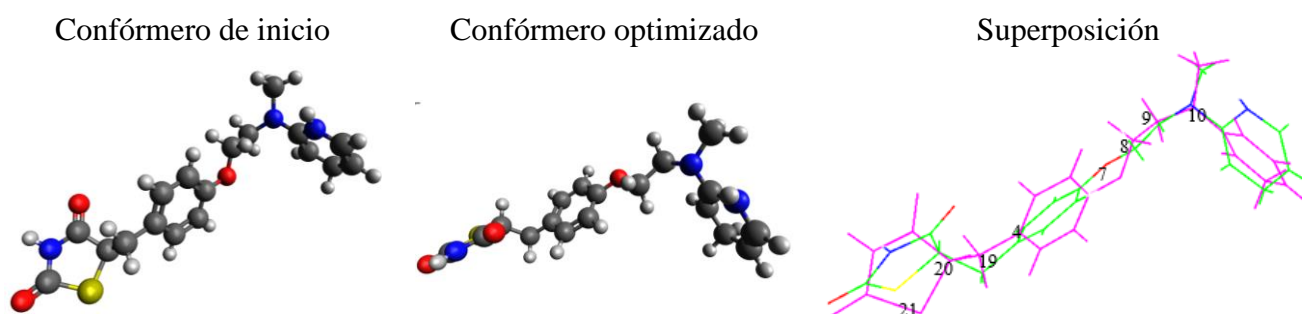


Figura 14. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Conformero 4**. Superposición: Conformero inicial (rosa) y conformero optimizado (verde).

En la figura 14 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el conformero 4**. En esta figura, se observa la diferencia entre los conformeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el conformero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos S (21), C (20), C (19) y C (4) en la estructura de inicio el ángulo es de 141° y en la optimizada de 162° y el ángulo 2 formado por los átomos O (7) C (8), C (9) y N (10) es de -130° y de 179° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 21° y 49° respectivamente entre ángulos.

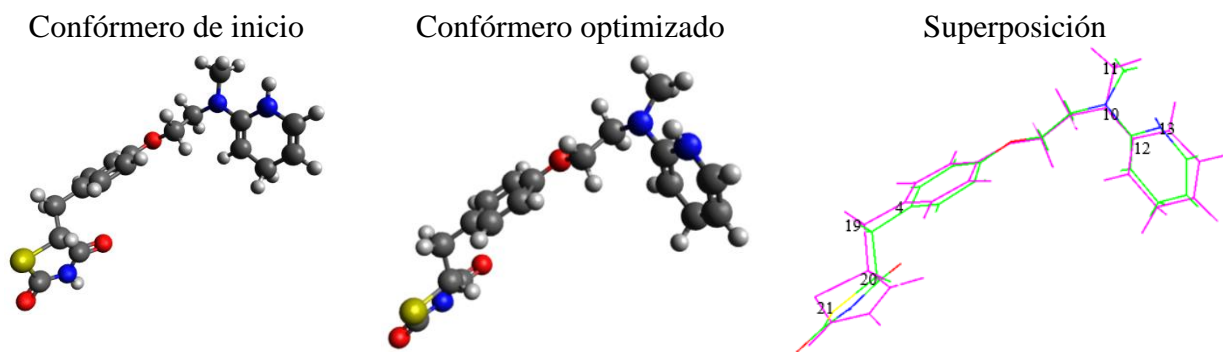


Figura 15. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 5. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 15 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 5. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos S (21), C (20), C (19) y C (4) en la estructura de inicio el ángulo es de 179° y en la optimizada es de 160° y el ángulo 2 formado por los átomos C (8), C (9), N (10) y C (11) es de -111° y de -155° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 19° y 44° respectivamente entre ángulos.

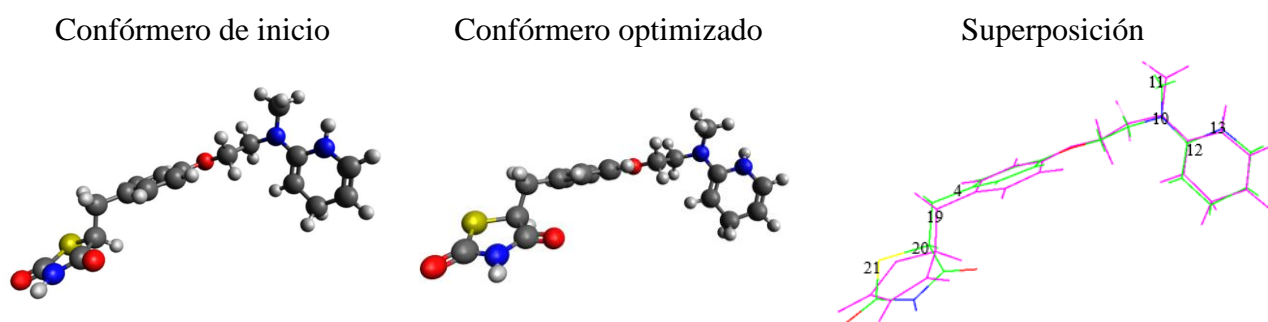


Figura 16. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 6. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 16 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 6. En esta figura, se observa la diferencia entre los

confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos S (21), C (20), C (19) y C (4) en la estructura de inicio el ángulo es de $-126.^\circ$ y en la optimizada de $-161.^\circ$ y el ángulo 2 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y N (13) es de -2° y de -48° respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 35° y 46° respectivamente entre ángulos.

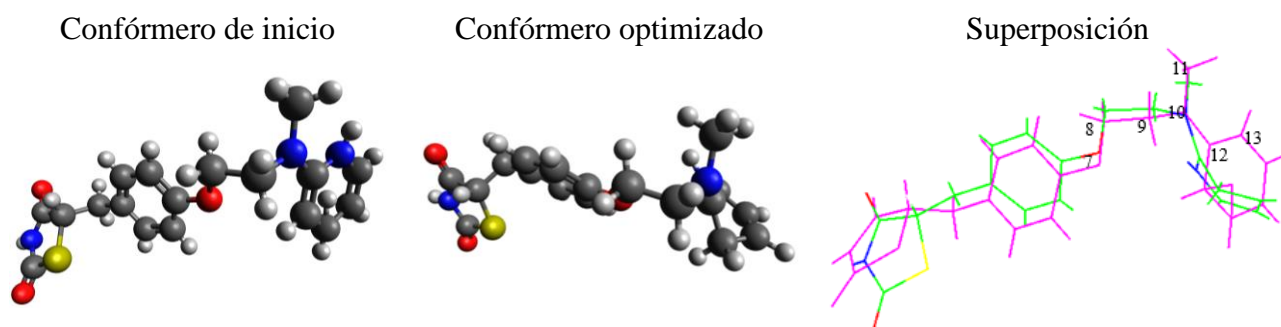


Figura 17. Estructura de partida (inicio), calculada (optimizada) por el método PBE0/6-311G** del Confórmero 7*. Superposición: Confórmero inicial (rosa) y confórmero optimizado (verde).

En la figura 17 se muestra la estructura de partida, la optimizada y las estructuras superpuestas para el confórmero 7*. En esta figura, se observa la diferencia entre los confórmeros, lo cual nos muestra el reacomodo estructural en el proceso de optimización para obtener el confórmero de mínima energía. Analizando los ángulos de torsión, por ejemplo, el ángulo 1 formado por los átomos O (7) C (8), C (9) y N (10) en la estructura de inicio el ángulo es de $81.^\circ$ y en la optimizada de $61.^\circ$ y el ángulo 2 formado por los átomos C (11), N (10) C (12), y N (13) es de $-174.^\circ$ y de $127.^\circ$ respectivamente, lo cual nos indica que hay una diferencia de 20° y 47° respectivamente entre ángulos.

El análisis realizado a los confórmeros nos permite identificar las diferencias que existen entre cada uno de ellos, los ángulos descritos fueron los mismos donde se detectó una

mayor diferencia. El cambio de estos ángulos provoca un reajuste en la estructura electrónica lo cual se ve reflejado en las imágenes superpuestas.

4.2.3 Energías relativas de los conformeros 6FDA.

Las energías calculadas para cada conformero en cada uno de los métodos de la química cuántica utilizados en el proceso de optimización se presentan a continuación en la siguiente tabla, estos resultados se presentan ordenados respecto al conformero con la más baja energía.

En la tabla 8, se muestra la diferencia de energías en kcal/mol para cada método.

E (kcal/mol)				
	HF	PBE	PBE0	B3LYP
Conformero 1	0.0	0.0	0.0	0.0
Conformero 2	0.0	0.0	0.0	0.0
Conformero 3	1.1	0.2	0.5	0.6
Conformero 4**	2.4	2.2	2.4	2.2
Conformero 5	2.5	2.3	2.5	2.3
Conformero 6	4.4	3.4	3.7	3.6
Conformero 7*	83.6	17.8	22.7	24.2

Tabla 7. Comparación de la diferencia de energía (E) para cada conformero, respecto a la menor E sin contribución de la energía de punto cero (ZPE). (*) Estructura tomada de la base de datos del CCDC. (**) Estructura tomada de la base de datos de la FDA.

En la tabla 7 a diferencia de la tabla 1 se observa que el conformero 1 presenta la más baja energía en los métodos HF, PBE, PBE0 y B3LYP, también podemos apreciar un ordenamiento en los demás conformeros. Se observa que la estructura reportada por el CCDC* tienen una diferencia entre de 17.8 kcal/mol y 83.6 kcal/mol respecto al conformero 1 (más estable). El conformero reportado por la FDA** tienen una diferencia entre 2.2 kcal/mol y 2.4 kcal/mol respecto al conformero 1.

4.2.4 Análisis de frecuencias.

Con la intención de comprobar que efectivamente las estructuras calculadas se encuentren en un mínimo de la superficie de energía potencial se realizó el cálculo de frecuencias para cada método. Además se calculó la energía de punto cero, ZPE, y su impacto sobre la energía electrónica calculada durante el proceso de optimización.

En la tabla 8, se muestra la diferencia de energías en kcal/mol para cada método tomando en cuenta la energía de punto cero, ZPE.

E+ZPE (kcal/mol)				
	HF	PBE	PBE0	B3LYP
Confórmero 1	0.0	25.8	0.0	0.0
Confórmero 2	0.0	14.2	11.2	13.0
Confórmero 3	1.1	0.0	0.1	0.6
Confórmero 4**	2.3	27.7	13.2	16.1
Confórmero 5	2.5	2.2	2.2	2.2
Confórmero 6	4.4	28.3	3.4	17.6
Confórmero 7*	80.5	42.8	32.8	37.6

Tabla 8. Comparación de la diferencia de energía (E) + la energía de punto cero (ZPE) para cada confórmero, respecto a la menor E. *Estructura tomada de la base de datos del CCDC. ** Estructura tomada de la base de datos de la FDA.

En la tabla 8, en HF se observa que existe un ordenamiento donde el confórmero 1 es el de menor energía. En PBE el confórmero 3 ocupa el lugar 1 siendo el de menor energía y el confórmero 1 ocupa el lugar 4 en el ordenamiento. En PBE0 se observa que el confórmero 1 es el de menor energía. En B3LYP se observa que el confórmero 1 es el de menor energía.

Por otro lado se observa que la estructura reportada por el CCDC* tienen una diferencia entre de 32.8 kcal/mol y 80.5 kcal/mol respecto al confórmero más estable. El confórmero

reportado por la FDA** tienen una diferencia entre 2.3 kcal/mol y 27.7 kcal/mol respecto al conformero más estable.

Las tablas 7 y 8 muestran resultados similares respecto al conformero más estable en los métodos HF, PBE0 y B3LYP sin embargo existe diferencias en el ordenamiento. En el método PBE se observa una discordancia respecto al conformero más estable y el ordenamiento. Con la intención de entender esta discordancia se analizaron las frecuencias obtenidas para cada uno de los conformeros con cada uno de los métodos y la base 6-311G**. Obteniéndose los resultados que se presentan en la tabla 10.

Conformero 1 6FDA/6-311G** (kcal/mol)				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	0	-136.998	-183.172
2	0	0	-111.158	-175.981
3	0	0	-107.445	-152.342
4	0	0	-98.667	-143.071
5	0	0	-83.636	-139.455
6	0	0	-75.333	-128.323
7	11.501	21.878	-58.730	-120.182
8	15.13	38.600	-46.585	-113.538
9	29.021	45.490	-32.074	-102.949
10	37.517	46.786	-27.357	-83.41
Conformero 2 6FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-166.699	0	-31.332
2	0	-153.8	0	0
3	0	-137.86	0	0
4	0	-124.929	0	0
5	0	-123.15	0	0
6	0	-120.375	0	0
7	11.474	-109.106	28.030	0
8	15.149	-91.816	41.395	37.646
9	29.042	-83.010	48.907	51.647
10	37.509	-66.43	52.29	56.158
Conformero 3 6FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-544.739	-388.555	-288.118

2	0	-312.643	-125.399	-153.541
3	0	-303.926	-113.38	-147.64
4	0	-279.984	-106.883	-145.164
5	0	-255.971	-89.502	-140.436
6	0	-235.8	-85.232	-134.773
7	8.074	-227.983	-78.851	-127.797
8	14.704	-221.320	-62.527	-111.576
9	18.738	-195.968	-33.618	-96.516
10	33.769	-172.41	-30.678	-80.075
Confórmero 4** 6FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-25.454	-18.026	-17.919
2	0	0	0	-1.837
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	12.282	0	0.000	0
8	15.079	10.043	19.457	0
9	17.756	29.572	30.742	22.482
10	29.295	34.964	36.224	26.292
Confórmero 5 6FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	-408.383	-140.103	-181.935
2	0	-341.641	-122.488	-179.01
3	0	-327.73	-109.736	-155.944
4	0	-315.199	-98.963	-150.813
5	0	-279.305	-85.414	-137.883
6	0	-248.474	-73.765	-123.761
7	10.658	-241.397	-68.121	-118.53
8	13.517	-227.355	-64.57	-115.242
9	20.669	-215.121	-46.42	-105.668
10	30.182	-205.801	-28.285	-84.681
Confórmero 6 6FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	0	-136.182	-182.029
2	0	0	-108.545	-179.729
3	0	0	-107.496	-150.774
4	0	0	-97.906	-144.552
5	0	0	-82.699	-139.074
6	0	0	-74.974	-130.985
7	11.482	21.901	-56.306	-120.713
8	15.134	38.607	-46.462	-112.485

9	29.03	45.451	-31.467	-102.59
10	37.51	46.794	-27.578	-82.523
Confórmero 7* 6FDA/6-311G**				
Frecuencias	HF	PBE	PBE0	B3LYP
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	11.906	33.366	27.807	30.658
8	14.942	47.614	39.917	39.666
9	20.95	49.045	41.43	42.084
10	30.863	51.243	44.467	48.405

Tabla 9. Comparación de frecuencias para cada confórmero y cada método con la base 6-311G**.

En la tabla 9, es notable observar que en el método HF todas las frecuencias son positivas para cada uno de los confórmeros. En PBE se observan que el confórmero 1 y 6 presentan frecuencias positivas y los demás confórmeros presentan frecuencias negativas. En PBE0 el confórmero 2 presentan frecuencias positivas y el resto de confórmeros presenta frecuencias negativas. En B3LYP todos los conformeros presentan frecuencias negativas.

El confórmero 7* correspondiente a la estructura reportada por el CCDC, presenta en todos los métodos (HF, PBE, PBE0 y B3LYP) frecuencias positivas. El confórmero 4** correspondiente a la estructura reportada por la FDA, presenta en el método HF frecuencias positivas, en el método PBE presenta una frecuencias negativas, en el método PBE0 presenta una frecuencia negativa y en B3LYP presenta 2 frecuencias negativas.

Para este fármaco no se realizó un cálculo con la base 6-31G y con la base aug-cc-pVTZ.

4.2.5 Calculo MP2

Como se mencionó en el fármaco anterior, un problema al que nos enfrentamos es comparar los confórmeros obtenidos con la referencia experimental. Recordando que estos

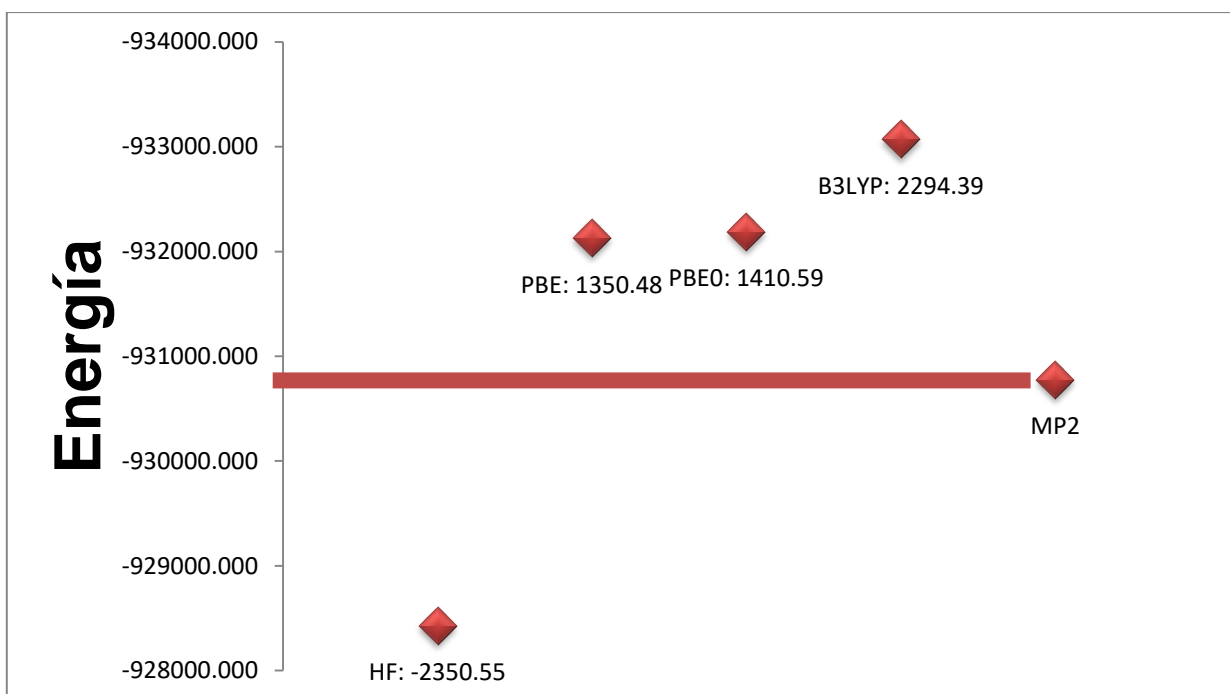
cálculos se realizaron en fase gas no fue posible comparar las estructuras con las reportadas en el CCDC y en la FDA.

Siguiendo la línea de trabajo se obtuvo una referencia teórica para el conformero más estable del fármaco 6FDA obtenido por los métodos DFT presentado en la tabla 7 (sin la contribución del ZPE) a través del cálculo de la energía conformacional de este sistema mediante el método de la teoría de perturbaciones Möller y Plesset a segundo orden (MP2).

Cabe recalcar que de igual manera únicamente se obtuvo la estructura optimizada y la energía asociada.

4.2.6 Diferencia de energía respecto a MP2

La energía conformacional calculada por MP2 comparada con las energías obtenidas anteriormente para el conformero 1, se presenta en el gráfico 2.



Gráfica 1. Diferencia de energía respecto a MP2 para el conformero 1FDA. En la gráfica, se muestra la diferencia de E (sin ZPE) obtenida con cada método representados por los diamantes para el conformero 1, la línea representa a la energía obtenida por el cálculo MP2.

Como se observa en la gráfica, el método HF subestima la energía de MP2, los métodos PBE, PBE0 y B3LYP sobreestiman a MP2, siendo el método B3LYP el que tiene una mayor sobreestimación a esta energía.

4.2.7 Desviación estándar respecto a MP2

El siguiente paso en nuestro análisis es calcular la desviación estándar (σ) de la geometría optimizada del conformero 1 con cada uno de los métodos (mostrados en la tabla 7) respecto al método MP2. La tabla 10, muestra los resultados obtenidos:

Desviación estándar respecto a MP2				
Método	HF	PBE	PBE0	B3LYP
σ	0.55	0.56	0.54	0.57

Tabla 10. Desviación estándar respecto a MP2.

En la tabla 10, se observa que los métodos HF y B3LYP son los que presentan una mayor desviación de las estructuras respecto a la obtenida mediante MP2. El método PBE0 es el que presenta la menor desviación. PBE está cerca de PBE0.

4.3 Notas

La construcción de los confórmers se realizó mediante el programa Avogadro. El cálculo de la desviación estándar se realizó con el programa gOpenMol. Todos los cálculos fueron realizados mediante el código NWChem V6.3., por medio del equipo Yoltla ubicado en el laboratorio de supercómputo de la UAM-Iztapalapa. El cálculo MP2 se realizó en un equipo con las siguientes características:

- Marca Lenovo
- Sistema operativo: Linux Mint 19.2 Cinnamon
- Versión de Cinnamon: 4.2.4
- Núcleo de Linux: 4.15.0-66-generic
- Procesador: Intel© Core™ i7-7820HK CPU @ 2.90GHz * 4 + 4 virtuales
- Memoria: 62.9 Gb
- El cual cuenta con el código NWChem V6.3 para realizar el cálculo.

CONCLUSIONES

1. Se optimizaron los conjuntos de conformaciones propuestas por métodos teóricos de la química cuántica de los fármacos etiquetados como 1FDA y 6FDA en fase gas.
2. Se encontró que la estructura más estable corresponde al conformero 1 de ambos fármacos en todos los métodos correlacionados tomando como referencia la energía sin la corrección de la energía de punto cero.
3. Se obtuvo una estructura de referencia teórica con el método MP2 para los conformeros más estables.
4. El método PBE0 es el que presenta la menor desviación estándar respecto a MP2 en la geometría tanto en el conformero 1FDA como en el conformero 6FDA. El método B3LYP es el que presenta la mayor desviación estándar.
5. Los métodos PBE y PBE0 son los que presenta la menor diferencia de energía y los métodos HF y B3LYP son los que presenta la mayor diferencia, respecto a MP2.
6. De acuerdo al análisis de los resultados el método basado en teoría de funcionales de la densidad los métodos PBE y PBE0 son los que presenta las menores desviaciones en los resultados respecto a MP2.

TRABAJO A FUTURO

1. Realizar la optimización de los conformeros seleccionados para los fármacos 1FDA y 6FDA con su respectivo cálculo de frecuencias con los métodos PBE y PBE0 y el conjunto de funciones base aug-cc-pVTZ.
2. Calcular la estructura electrónica de estas estructuras tomando en cuenta el efecto solvente.
3. Estudiar los confórmers en estado cristalino y analizar el efecto del empaquetamiento.
4. Estudiar la reactividad química de estos fármacos a nivel local (función de Fukui, potencia electrodonadoras y electroceptoras, blandura) y global (electronegatividad, potencial de ionización, afinidad electrónica, potencial químico, potencia electrodonadora y electroceptoras).
5. Estudiar la interacción fármaco-proteína viral.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Influenza (seasonal). 2018; [2,4 páginas]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
Consultado Abril 16, 2021.
2. Villena, R., & Bastías, M. (2020). Priorización de nuevas vacunas e innovación al servicio de estrategias de vacunación. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(3), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.03.006>.
3. Wang, X., Li, M., Zheng, H., Muster, T., Palese, P., Beg, A. A., & García-Sastre, A. (2000). Influenza A virus NS1 protein prevents activation of NF- κ B and induction of alpha/beta interferon. *Journal of virology*, 74(24), 11566-11573.
4. Krammer, F., Smith, GJD, Fouchier, RAM y col. Influenza. *Nat Rev Dis Primers* 4, 3 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>
5. World Health Organization. (1999). Influenza pandemic preparedness plan: the role of WHO and guidelines for national and regional planning, Geneva, Switzerland, April 1999. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66155>
6. Leonard A Mermel; Correspondence. 2009. Volume 373, P2108-2109.
7. Solórzano-Santos, Fortino, & Miranda-Novales, Ma. Guadalupe. (2009). Influenza. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 66(5), 461-473. 16 de abril de 2021, http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000500010&lng=es&tlng=es.

8. Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., eds. Fields virology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, vol.1, chapter 46
9. Garcia-Sastre, A. et al. *Virology* 252, 324–330, 1998.
10. Medina RA, García-Sastre A. *Nat. Rev. Microbiol.* 9(8):590-603, 2011.
11. Skehel JJ, Bayley PM, Brown EB, Martin SR, Waterfield MD, White JM et al. Changes in the conformation of influenza virus hemagglutinin at the pH optimum of virus-mediated membrane fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(4):968–972.
12. Ferrage, F. et al. *Structure* 20, 2048–61, 2012.
13. Guo, Zhu. et al. *American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology* 36, 263-269, 2007.
14. Kell, A.M.; Gale M. Jr. *Virology* 479-480, 110–121, 2015.
15. Luo D, et al. *Cell.* 147, 409-422, 2011.
16. Pichlmair, A. et al. *Science* 314, 997-1001, 2006.
17. Hale, B. G.; et al. *Journal of General Virology*, 89(10), 2359-2376, 2008.
18. Wang X. et. al. *J Virol.* 74(24):11566-73, 2000.
19. Stasakova J. et. al. *J Gen Virol.* 86(Pt 1):185-95, 2005.
20. Satterly N. et. al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(6):1853-8, 2007.
21. Fernández-Sesma A. et. al. *J. Virol.* 80(13):6295-6304, 2006.
22. Kochs G. et. al. *J Virol.* 81(13):7011-21, 2007.
23. Lam WY, et. al. *J Virol.* 82(6):2741-51, 2008.
24. Hale BG. *J. Gen. Virol.* 95, 2099–2105, 2014.
25. Soubies, SM, et al. *J Virol.* 84(13):6733-47, 2010.

26. De Clercq, E., & Li, G. (2016). Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical microbiology reviews*, 29(3), 695–747.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00102-15>
27. Gatica Chavez, C. L. (2020). Estudios estructurales en la proteína NS1 del virus de la influenza tipo A (Licenciatura). Universidad Autónoma Metropolitana.
28. Levine, I. N., Rodríguez, A. R., Pascual, A. B., & Román, J. Z. (2001). *Química cuántica*. Pearson Educación.
29. Roy, A. (2021, 16 septiembre). Top 10 Computational Softwares | Aritra Roy | CHEMPUTE. Medium. <https://medium.com/chempute/top-10-softwares-to-enhance-your-research-in-computational-lab-648aca703d1e>
30. Jensen, F. (2017). *Introduction to Computational Chemistry* (3rd ed.). Wiley.
31. Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications, New York, 1996.
32. Møller, C.; Plesset, M.S. *Phys. Rev.* 1934, 46, 618.
33. Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138. doi:10.1103/physrev.140.a1133
34. The Nobel Foundation (1998). «The Nobel Prize of Chemistry 1998». Consultado el 16 de junio de 2010. «The Nobel Prize in Chemistry 1998 was divided equally between Walter Kohn "for his development of the density-functional theory" and John A. Pople "for his development of computational methods in quantum chemistry".

35. Garza, J.; Nichols, Jeffrey A.; Dixon, David A. The role of the local-multiplicative Kohn-Sham potential on the description of occupied and unoccupied orbitals. *J. Chem. Phys.* 113, 6029 (2000).
36. Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Tao, J.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Csonka, G. I. Prescription for the design and selection of density functional approximations: More constraint satisfaction with fewer fits. *J. Chem. Phys.* 123, 062201 (2005)
37. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple *Phys. Rev. Lett.* 77, 3865 (1996)
38. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple, Errata *Phys. Rev. Lett.* 78, 1396 (1997)
39. Martín del Campo, J.; Gázquez, J. L.; Trickey, S. B.; Vela, A. Non-empirical improvement of PBE and its hybrid PBE0 for general description of molecular properties *J. Chem. Phys.* 136, 104108 (2012)
40. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993 98, 5648.
41. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* 1988, 37, 785.
42. Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* 1999, 110, 6158.
43. Hu, X.-R., & Gu, J.-M. (2005). N-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methylpropionamide. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 61(11), o3897–o3898. doi:10.1107/s1600536805034501.
44. ZINC00538564 | ZINC Is Not Commercial - A database of commercially-available compounds. (2007, 27 septiembre). ZINC12. <https://zinc12.docking.org/substance/538564>

- 45.** Cuffini, S. L., Faudone, S., Ferro, M., Garland, M. T., & Baggio, R. (2008). Rosiglitazone maleate 0.25-hydrate: a pseudopolymorphic form. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 64(3), o119–o122. doi:10.1107/s0108270107054443.
- 46.** ZINC00968330 | ZINC Is Not Commercial - A database of commercially-available compounds. (2004, 8 noviembre). ZINC12. <https://zinc12.docking.org/substance/968330>