



UNIVERSIDAD METROPOLITANA DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

“ESTUDIO TEÓRICO – COMPUTACIONAL DE COMPUESTOS DE INCLUSIÓN DE  $\beta$ -  
CICLODEXTRINA CON LIGANDOS DERIVADOS DE CUMARINA.  
UN PUNTO DE VISTA TERMOQUÍMICO Y DE REACTIVIDAD”

TESINA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN EDUCACIÓN QUÍMICA Y  
PEDAGOGÍA EN QUÍMICA CON MENCIÓN EN CIENCIAS NATURALES

Autor:

José Ignacio Muñoz Espinoza

Profesor Guía:

Dr. Germán Barriga González

Santiago de Chile, diciembre 2021



**2021, José Ignacio Muñoz Espinoza**

Se autoriza la reproducción total o parcial de este material, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, siempre que se haga la referencia bibliográfica que acredite el presente trabajo y su autor.

Dedicado a mi Madre y Familia, las razones de mi vida...

“No sé si estoy equivocado, pero parece que se pueden obtener más verdades importantes para la humanidad desde la química que desde cualquier otra ciencia” (Samuel Hahnemann)

## **Agradecimientos**

Agradezco a mi madre y familia, a quienes les debo todo lo que soy, y quienes me han acompañado en todos mis años de estudio y en este sinuoso camino llamado “vida”. Especialmente a mi madre quién es la razón de mantenerme en pie y la que me ha enseñado la belleza de la vida. A mis compañeros/as y amigos/as de la universidad, quienes creyeron en mí y me acompañaron durante mi estancia en esas salas de clase y almuerzos en el hall.

Agradezco en gran medida a mis profesores y maestros a los cuales admiro y respeto con devoción, en especial a aquellos que vieron en mí una forma distinta de abordar la química, quienes abrieron mis ojos para observar la belleza de la ciencia y las matemáticas que hay detrás. Al profesor Germán Mena y a las largas conversaciones sobre sus anécdotas y la historia y filosofía de la ciencia. Al profesor Juan Vargas, quién su visión por las matemáticas y la química inculcó en lo profundo de mi ser. A los profesores Carlos Garrido y Víctor Bahamonde, quienes respondían constantemente mis dudas, las cuales se convertían en largas conversaciones. Y, por último, y no menos importante, al profesor Germán Barriga, quién a pesar de mi poco conocimiento y entendimiento de la química orgánica y computacional, creyó en mí y se dio a la tarea de acompañarme y guiar cada paso que conllevo a la creación y redacción de esta tesina.

Por último, esta tesis fue apoyada por el sistema de cómputo de alto rendimiento del PIDi – UTEM (SCC – PIDi – UTEM CONICYT – FONDEQUIP – EQM180180), de la cual estoy muy agradecido por prestarme el apoyo computacional para realizar los cálculos computacionales presentados en el presente trabajo de tesina.

José Ignacio Muñoz Espinoza



## Tabla de contenido

<b>1. Resumen</b> .....	<b>1</b>
1.1. Resumen.....	1
1.2. Abstract.....	1
<b>2. Introducción</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Marco Teórico</b> .....	<b>7</b>
3.1. Cumarinas, Ciclodextrinas y Complejos de Inclusión .....	7
3.2. Funciones de base.....	11
3.3. Teoría Funcional de la Densidad (DFT).....	13
3.4. Índices de reactividad Globales y Locales (Fukui y Descriptor Dual).....	15
3.5. Métodos ONIOM (Our own N – layered Integrated molecular Orbital and Molecular mechanics).....	19
3.6. Método NBO (Natural Bond Orbital) .....	20
3.7. Interacciones No Covalentes (NCI) .....	22
3.8. Parámetros Termoquímicos.....	23
<b>4. Hipótesis y Objetivos</b> .....	<b>26</b>
4.1. Hipótesis.....	26
4.2. Objetivo General .....	26
4.3. Objetivos específicos.....	26
<b>5. Metodología</b> .....	<b>27</b>
5.1. Optimización de Ligandos y $\beta$ -ciclodextrina .....	27
5.2. Obtención de NBO .....	27
5.3. Complejo de Inclusión .....	27
5.4. Índices de reactividad local y global de ligandos y complejos de inclusión .....	28
5.5. Parámetros termoquímicos .....	28
5.6. Interacciones No Covalentes (NCI) .....	28
<b>6. Resultados y discusión</b> .....	<b>29</b>
6.1. Optimización de Ligandos y $\beta$ -ciclodextrina y formación del complejo de inclusión .....	29
6.2. Natural Bond Orbital (NBO) y Análisis perturbacional de segundo orden (E2PERT).....	32
6.3. Índices de reactividad local y global .....	34
6.4. Parámetros termoquímicos e interacciones no covalentes .....	40
<b>7. Conclusión</b> .....	<b>44</b>
<b>8. Referencias</b> .....	<b>45</b>
<b>9. Anexos</b> .....	<b>51</b>
9.1. NBO ligandos derivados de Cumarina.....	51



9.2.	Distribución de Densidad de carga eléctrica (análisis de Mulliken) .....	55
9.3.	Análisis Perturbativo de Segundo Orden (E2PERT) .....	58
9.4.	Descriptor locales y globales.....	60
9.5.	Descriptores locales de reactividad .....	62



## Índice de Figuras

	Página
<b>Fig. 1.</b> Estructura molecular de la Cumarina (1,2-benzopirona)	7
<b>Fig. 2.</b> La biosíntesis de la cumarina comienza con el aminoácido Fenilalanina la cual se transforma en ácido trans – cinámico por la acción enzimática de la fenilalanina amoniaco – liasa. Luego, se hidroxila en la posición orto y se glucósida para dar paso al Glucósido de ácido <i>o</i> -cumárico. Finalmente, los glucósidos de ácido isomerizan a la forma E, para dar paso a la ciclación y formación de la estructura básica de la cumarina	7
<b>Fig. 3.</b> Derivados de Cumarinas con grupos catecoles en su estructura molecular.	8
<b>Fig. 4.</b> Tipos de ciclodextrinas según la cantidad de anillos de glucopiranososa en su estructura.	9
<b>Fig. 5.</b> (a) $\beta$ –ciclodextrina optimizada. (b) Complejo de inclusión $\beta$ CD – cumarina (vista frontal). (c) Complejo de inclusión $\beta$ CD – cumarina (vista lateral). (imágenes obtenidas del visualizador molecular Discovery studio)	10
<b>Fig. 6.</b> Complejo de inclusión Cumarina - $\beta$ CD con método ONIOM2 DFT/PM6 para la obtención de los índices de reactividad global y local. (a) Visión Frontal. (b) Visión Lateral.	20
<b>Fig. 7.</b> (a) Representación visual de los orbitales atómicos del tipo p sin hibridar en la molécula de benceno. (b) deslocalización electrónica de los orbitales moleculares $\pi$ del benceno. (c) Isosuperficie electrónica la cual muestra la deslocalización electrónica sobre toda la molécula (6 centros).	20
<b>Fig. 8.</b> Estados electrónicos en un átomo (orbital atómico), sus estados intermedios y estado electrónico en una molécula (orbitales moleculares).	21
<b>Fig. 9.</b> Proceso de inclusión de derivado de cumarina y $\beta$ -ciclodextrina.	24
<b>Fig. 10.</b> Ligandos derivados de cumarina y $\beta$ -ciclodextrina optimizados con nivel de teoría DFT con el funcional híbrido WB97X/6–31G+(d,p).	30
<b>Fig. 11.</b> Complejos de inclusión derivado de cumarina/ $\beta$ - ciclodextrina generadas por Docking molecular en autodock4.2. (V. F.: vista frontal, V. P.: vista posterior)	31
<b>Fig. 12.</b> Cumarina C5 (forma esquelética con átomos enumerados)	33
<b>Fig. 13.</b> NBO grupos hidroxilos del ligando C5. Los orbitales de color azul representan los orbitales antienlazantes desestabilizantes (aceptor), mientras que los de color amarillo representan los orbitales enlazantes estabilizantes (donador).	33
<b>Fig. 14.</b> Interacciones por Puente de Hidrógeno que se generan entre el ligando C5 y la $\beta$ CD. Esta representación es a partir del modelamiento ONIOM2 del E2PERT. Los H168 y H170 corresponden a los H12 y H29 del ligando, respectivamente.	35
<b>Fig. 15.</b> Mecanismo de transferencia de un electrón radical (SET) y un posible mecanismo SET generado por el ligando derivado de cumarina C5.	37



<b>Fig. 16.</b> Los índices de Fukui y el descriptor dual describen los sectores en los que se pueden generar ataques electrofílicos y/o nucleofílicos. Sectores moleculares que presenten valores grandes de $f_{(r)}^+$ y valores positivos de $f_{(r)}^{(2)}$ son propensos a sufrir ataques nucleofílicos por lo que en gran medida presentan una naturaleza eléctrica positiva o semipositiva. Mientras que los sectores moleculares que presenten valores grandes de $f_{(r)}^-$ y valores negativos de $f_{(r)}^{(2)}$ son propensos a sufrir ataques electrofílicos por lo que en gran medida presentan una naturaleza eléctrica negativa o seminegativa.	38
<b>Fig. 17.</b> Mecanismo de transferencia de un átomo de Hidrógeno (HAT) y un posible mecanismo HAT para el ligando C5 en el complejo de inclusión $\beta$ CD – C5.	39
<b>Fig. 18.</b> Distribución de carga eléctrica (Densidad electrónica) de ligando derivado de cumarina C5.	40
<b>Fig. 19.</b> Descriptores locales de reactividad química. De la aproximación de orbitales de frontera (FMO) los índices de reactividad se pueden visualizar como el HOMO y LUMO de una molécula, siendo $f_{(r)}^+$ el LUMO y $f_{(r)}^-$ el HOMO. Por su parte, el descriptor dual $f_{(r)}^{(2)}$ al ser una función bifásica indica tanto los sitios de comportamiento electrofílico (lóbulos morados) como nucleofílico (lóbulos celestes).	41
<b>Fig. 20.</b> Descriptor dual de ligando C5 dentro de la cavidad del complejo de inclusión. Los lóbulos morados representan los sitios de comportamiento electrofílico ( $f_{(r)}^{(2)} > 0$ ) mientras que los lóbulos celestes representan los sitios de comportamiento nucleofílico ( $f_{(r)}^{(2)} < 0$ ).	41
<b>Fig. 21.</b> Simbología de color Multiwfn para las interacciones no covalentes (NCI).	42
<b>Fig. 22.</b> Interacciones no covalentes generadas en la cavidad del complejo de inclusión de $\beta$ ciclodextrina con derivados cumarínicos.	43
<b>Fig. 23.</b> Puentes de Hidrógeno generados entre los ligandos cumarínicos y los hidroxilos primarios y secundarios de la $\beta$ -ciclodextrina.	44
<b>Fig. 24.</b> Ligando derivado de Cumarina C7 optimizado y NBO C7.	51
<b>Fig. 25.</b> Ligando derivado de Cumarina C8 optimizado y NBO C8.	52
<b>Fig. 26.</b> Ligando derivado de Cumarina C10 optimizado y NBO C10.	53
<b>Fig. 27.</b> Ligando derivado de Cumarina C11 optimizado y NBO C11	54
<b>Fig. 28.</b> Distribución de densidad de carga eléctrica de ligando C7.	55
<b>Fig. 29.</b> Distribución de densidad de carga eléctrica de ligando C8.	56
<b>Fig. 30.</b> Distribución de densidad de carga eléctrica de ligando C10.	56
<b>Fig. 31.</b> Distribución de densidad de carga eléctrica de ligando C11.	57
<b>Fig. 32.</b> Descriptores de reactividad local <i>in situ</i> del ligando C7.	62
<b>Fig. 33.</b> Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C7 en complejo de inclusión.	62
<b>Fig. 34.</b> Descriptores de reactividad local <i>in situ</i> del ligando C8.	63



<b>Fig. 35.</b> Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C8 en complejo de inclusión.	63
<b>Fig. 36.</b> Descriptores de reactividad local <i>in situ</i> del ligando C10.	64
<b>Fig. 37.</b> Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C10 en complejo de inclusión.	64
<b>Fig. 38.</b> Descriptores de reactividad local <i>in situ</i> del ligando C11.	65
<b>Fig. 39.</b> Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C11 en complejo de inclusión.	65



## Índice de Tablas

	Página
<b>Tabla 1.</b> Características de métodos computacionales para la química teórica/computacional	5
<b>Tabla 2.</b> Propiedades de Ciclodextrinas naturales	9
<b>Tabla 3.</b> Características de funciones de base para modelar sistemas moleculares	13
<b>Tabla 4.</b> Análisis perturbacional de segundo orden E2PERT para la estabilización de orbitales enlazantes (donador) y antienlazantes (aceptor). Para la obtención de los valores $E^{(2)}$ en el complejo, se utilizó el método ONIOM2. ( <b>notación:</b> LP, pares electrónicos solitarios u orbitales no enlazantes. BD, orbital enlazante. BD*, orbital antienlazante).	34
<b>Tabla 5.</b> Índices de reactividad global y local obtenidos a través del método ONIOM2 (DFT/PM6) con el funcional WB97X/6-31G+(d,p).	36
<b>Tabla 6.</b> Parámetros termoquímicos de complejos de inclusión $\beta$ CD con derivados de cumarinas. La energía de interacción del complejo se obtuvo a nivel DFT con la herramienta de “contrapeso”, la cual considera la BSSE. Los parámetros termoquímicos se obtuvieron calculando las frecuencias de los complejos con nivel de teoría PM6.	42
<b>Tabla 7.</b> Puentes de Hidrógeno generados entre los ligandos cumarínicos y los hidroxilos primarios y secundarios de la $\beta$ -ciclodextrina.	44
<b>Tabla 8.</b> Análisis Perturbativo de segundo orden E2PERT para la estabilización de orbitales enlazantes (donador) y antienlazantes (aceptor). Para la obtención de los valores $E^{(2)}$ en el complejo, se utilizó el método ONIOM2.	58
<b>Tabla 9.</b> Índices de reactividad global y local obtenidos a través del método ONIOM2 (DFT/PM6) con el funcional WB97X/6-31G+(d,p).	60

## 1. Resumen

### 1.1. Resumen

En el presente trabajo se estudiaron las características termoquímicas de los complejos de inclusión de ligandos derivados de cumarina en  $\beta$ -ciclodextrina, además de la reactividad *in situ* de estos ligandos y sus cambios en la cavidad del complejo de inclusión. Para ello, se emplearon modelamientos computacionales *in silico* como lo son el Docking molecular, análisis NBO y perturbacional de segundo orden (E2PERT), métodos ONIOM2 para la obtención de los índices de reactividad local y global, y métodos termoquímicos híbridos DFT/PM6 para la obtención de los parámetros energéticos y de estabilidad de los complejos de inclusión, además de un análisis de interacciones no covalentes (NCI).

Como resultados se pueden observar que sólo una parte de los ligandos derivados de cumarina presentaron una energía de interacción negativa, lo cual denota una estabilidad del complejo de inclusión. A su vez, se puede observar a partir de los parámetros termoquímicos que el proceso de acomplejamiento en las condiciones de fase gas a una presión y temperatura estándar (1 atm y 298,15 K) es No espontáneo, y se encuentra guiado principalmente por la entalpía de reacción al ser un proceso exotérmico. Estos valores negativos de entalpía describen las interacciones intermoleculares que se generan entre el ligando y la  $\beta$ -ciclodextrina.

Además, se realizó un estudio teórico de reactividad química antioxidante a través de los índices de reactividad global y local, tanto en los ligandos *in situ* como dentro de los complejos de inclusión, observándose un cambio en la reactividad antioxidante, la cual principalmente son del mecanismo SET y HAT, siendo estos los principales mecanismos AOX de compuestos antioxidantes que presentan anillos aromáticos y grupos fenoles en sus estructuras moleculares, los cuales neutralizan los radicales libres a través de la resonancia del electrón desapareado radical (SET) o cediendo un hidrógeno (HAT).

**Palabras Claves:** Docking; Cumarina;  $\beta$ -ciclodextrina; Reactividad; Termoquímica

### 1.2. Abstract

In the present work, were studied the thermochemical characteristics of the inclusion complexes of coumarin derived ligands in  $\beta$ -cyclodextrin, as well as the *in situ* reactivity of these ligands and their changes in the inclusion complex cavity. For this, was using *in silico* computational modeling, such as molecular Docking, NBO and second-order perturbational (E2PERT), ONIOM2 methods to obtain local and global reactivity indices, and hybrid thermochemical method DFT/PM6 for the obtaining the energetic and stability parameters of the inclusion complexes, as well as an analysis of non-covalent interactions (NCI).

As result, it can be observed that only a part of the coumarin derived ligands presented a negative interaction energy, which denotes a stability of the inclusion complex. In turn, it can be observed from the thermochemical parameters that the complexing process under gas phase conditions at a standard pressure and temperatura (1 atm and 298,15 K) is non – spontaneous, and is mainly guided by the enthalpy of reaction as it is an exothermic process. These negative enthalpy values describe the intremolecular interactions that are generated between the ligand and the  $\beta$  – cyclodextrin.

In addition a theoretical study of antioxidant chemical reactivity was carried out through the global and local reactivity índices, both in the *in situ* ligands and whitin the inclusion complexes, observing a change in the antioxidant reactivity, which is mainly from the mechanism SET and HAT, being these are the main AOX mechanism of antioxidant compounds that present aromatic rings and phenol groups in their molecular structures, which neutralize free radicals through the resonance of the radical unpaired electron (SET) or by yielding a hydrogen (HAT).

**Keywords:** Docking; Coumarin;  $\beta$ -cyclodextrin; Reactivity; Thermochemistry

## 2. Introducción

Hace unos cuantos años atrás se tenía una visión de la química como una ciencia totalmente experimental en la que para obtener resultados de una idea o teoría era necesario realizar experimentos metodológicamente precisos y en ocasiones costosos desde el punto de vista económico y la cantidad de horas invertidas. Hoy en día gracias al avance de la computación y su capacidad de cómputo, además de la Química Teórica, la cual se encarga de estudiar la química desde el punto de vista de la física y las matemáticas, se ha podido desarrollar una nueva área que en el último tiempo ha ganado bastantes adeptos, la “Química computacional”.

Sí bien los primeros indicios de la Química Computacional se llevaron a cabo en el desarrollo de modelos moleculares y la química medicinal, no habría de pasar demasiado tiempo para que la cantidad de teorías, modelos y algoritmos fueran aplicados a casi todas las ramas de la química, en especial en la obtención de geometrías moleculares óptimas, energías de enlaces y en la reactividad química, la cual es una descripción abstracta desde el punto de vista visual, ya que es común observar en la bibliografía las reacciones químicas como rupturas de enlaces (representadas como líneas) y movimiento de electrones (representados por puntos), sin considerar la naturaleza cuántica tanto del enlace como de los electrones. Mientras que la química computacional presenta la capacidad de analizar mecanismos de reacción a través de las propiedades electrónicas de las moléculas, ya sea la ruptura de enlaces, solapamiento de densidades electrónicas y deformaciones moleculares, siendo estos fenómenos imposibles de visualizar en un laboratorio y desde el punto de vista experimental (Cuevas & Cortés, 2003).

Dado que la Química cuántica se desprende directamente de la Física cuántica, se tiene como objetivo fundamental la obtención de las propiedades electrónicas de los sistemas sujetos a estudios, pero la dificultad y la capacidad de cálculo crece exponencialmente entre más preciso sea el modelo suministrado. Por lo que los modelos (o cálculos) computacionales pueden ser clasificados en tres grandes grupos: a. cálculo *ab initio*, estructura electrónica y funcional de densidad electrónica (DFT), b. métodos semiempíricos y c. mecánica molecular (Levine, 2001).

Principalmente, los métodos de estructura electrónica se sustentan en la mecánica cuántica y su ecuación fundamental, la ecuación de Schrödinger (ec. 1.1). Esta ecuación diferencial parcial da como resultado la función de onda (por ende, el estado y todas las propiedades del sistema) y energía del sistema, pero el único sistema con solución exacta es el átomo de Hidrógeno y/o átomos Hidrogenoides.

$$\mathbf{H}\psi = E\psi \Leftrightarrow \left[ -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V \right] \psi = E\psi \quad (1.1)$$

Siendo la ec. (1.1) la ecuación de Schrödinger No relativista e independiente del tiempo. No obstante, para sistemas polielectrónicos no existe solución exacta por lo que se acuden a los denominados “métodos de aproximación” (método variacional, método perturbacional, etc.), donde a través de funciones de onda de “prueba” se pueden obtener soluciones aproximadas al estado real del sistema.

Pero esta ecuación sólo es aplicable a sistemas polielectrónicos mononucleares, por lo que una expresión general para sistemas moleculares viene dada por:

$$\mathbf{H}_{sist} \Psi_{sist} = E_{sist} \Psi_{sist} \quad (1.2)$$

La cual mediante la aproximación de Born – Oppenheimer de desacoplamiento entre los grados de movimiento de los núcleos y electrones (Atkins & de Paula, 2008), se puede simplificar la ec. (1.2) a una ecuación análoga a (1.1) que depende sólo de los electrones del sistema:

$$\mathbf{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (1.3)$$

Siendo el Hamiltoniano electrónico ( $\mathbf{H}_{elec}$ ) un operador que depende directamente de las coordenadas nucleares, y de los operadores energía cinética electrónica ( $\epsilon_{elec}$ ), energía potencial externa (generada principalmente por los núcleos y la geometría molecular) ( $\mathbf{V}_{ext}$ ) y la energía potencial repulsiva interelectrónica ( $\mathbf{V}_{ee}$ ). Por lo que para un sistema de  $n$  electrones y  $m$  núcleos se tiene que el hamiltoniano (en unidades atómicas) es de la forma:

$$\mathbf{H}_{elec} = \epsilon_{elec} + \mathbf{V}_{ext} + \mathbf{V}_{ee} = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_j \frac{Z_j}{|r_i - R_j|} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_j}{|r_i - r_j|} \quad (1.4)$$

Por lo que una expresión general para la ec. (1.3) viene dada por:

$$\left( - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_j \frac{Z_j}{|r_i - R_j|} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_j}{|r_i - r_j|} \right) \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (1.5)$$

Siendo la ec. (1.5) la base fundamental de la química teórica y la química computacional, ya que mucho de su trabajo se centra en encontrar solución a esta ecuación. Pero, dada la complejidad de la ec. (1.5) los métodos que se basan en la estructura electrónica de los sistemas utilizan distintos métodos matemáticos de aproximación como lo son los métodos “*ab initio*” y los métodos del “funcional de densidad” (DFT). En la tabla 1 se pueden observar algunas características generales relacionadas a los métodos de modelamiento computacional.

Tabla 1. Características de métodos computacionales para la química teórica/computacional (Suarez, 2012)

Método	Fundamento	Características
Mecánica molecular (MM)	Mecánica Newtoniana y potenciales de interacción	Se ajusta a sistemas de 1 a $10^5$ átomos, es rápido y eficiente en fases condensadas, pero su aplicabilidad se limita por el potencial de interacción utilizado
<i>Ab initio</i>	Ecuación de Schrödinger	Se ajusta a sistemas de 1 a $10^2$ átomos, es exacto y preciso al ser una solución aproximada a la ec. de Schrödinger. Es lento y requiere de una capacidad de cómputo elevada
Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)	Teorema de Kohn – Sham y densidad electrónica	Se ajusta a sistemas de 1 a $10^3$ átomos, es rápido y requiere de una capacidad de cómputo intermedia.
Semiempíricos (SE)	Ec. de Schrödinger y Teorema Kohn – Sham y densidad electrónica	Se ajusta a sistemas de 1 a $10^4$ átomos, es rápido y fiable en moléculas orgánicas. Puede conllevar a errores no sistemáticos y poca fiabilidad en organometálicos.

Por lo tanto, en base a los distintos modelos teóricos/computacionales se pueden obtener las propiedades físicas y químicas de los sistemas químicos sujetos a estudio. Pero como bien se muestra en la tabla 1, cada uno de los métodos presenta su limitación, por lo que depende del grado de exactitud y precisión que se requiera al momento de modelar un sistema y los requerimientos de la problemática en cuestión.

El presente trabajo tiene como objetivo modelar y describir la reactividad química de una serie de derivados de Cumarinas, moléculas pertenecientes a la familia de las Lactonas, las cuales presentan la capacidad de reducir especies reactivas de oxígeno (EROs), por lo que se consideran compuestos antioxidantes (De Souza et. al, 2015). A su vez, describir y comparar su reactividad cuando estas forman complejos de inclusión con macromoléculas cíclicas como lo son las  $\beta$  – Ciclodextrinas ( $\beta$ CD), las cuales son oligosacáridos cíclicos que presentan una cavidad interior con características hidrofóbicas debido a los enlaces  $C - H$ , y una superficie externa con capacidad hidrofílica gracias a la presencia y orientación de grupos hidroxilos ( $OH$ ) (Grégori, 2014).

Para ello se utilizó el método de la teoría funcional de la densidad (DFT) a través de la aplicación del funcional WB97XD/6–31+G (d, p), lo cual permitió la obtención de geometrías óptimas y de frecuencias moleculares. Para caracterizar la reactividad química de las cumarinas y los complejos cumarinas/ $\beta$  – Ciclodextrinas, se utilizó los índices de reactividad de Fukui con aproximación de Orbital Molecular de Frontera (FMO por sus siglas en inglés) (Fukui, 1964) y el Descriptor Dual establecido por Morell y

colaboradores (2005). Además de una serie de modelos computacionales como los Orbitales Naturales de Enlace (Natural Bond Orbital, NBO) (Weinhold & Landis, 2005) y el modelo Perturbativo de segundo orden el cual describe un análisis de donación y aceptación de nubes electrónicas tipo “diagrama de Lewis” (Red, Curtiss & Weinhold, 1988), métodos ONIOM (Chung et. al, 2015) para la caracterización del complejo cumarinas/ $\beta$ -Ciclodextrinas con dos niveles de teoría (DFT y semiempírico PM6) y un análisis de Interacciones No Covalentes (NCI en sus siglas en inglés) para visualizar las interacciones que estabilizan a los ligandos dentro del complejo de inclusión.

### 3. Marco Teórico

#### 3.1. Cumarinas, Ciclodextrinas y Complejos de Inclusión

Las cumarinas son compuestos orgánicos cíclicos (éster cíclico) pertenecientes a la familia de las Lactonas, las cuales se encuentran distribuidas ampliamente en la naturaleza dado que son metabolitos secundarios generados por procesos metabólicos en plantas, hongos y bacterias. Su forma estructural viene dada por la fig. 1.

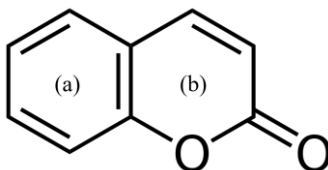


Fig. 1. Estructura molecular de la Cumarina (1,2-benzopirona)

La biosíntesis de la estructura fundamental de la cumarina (fig. 1) como metabolito secundario fue descrita por Lin y compañía (2013) a través del siguiente mecanismo:

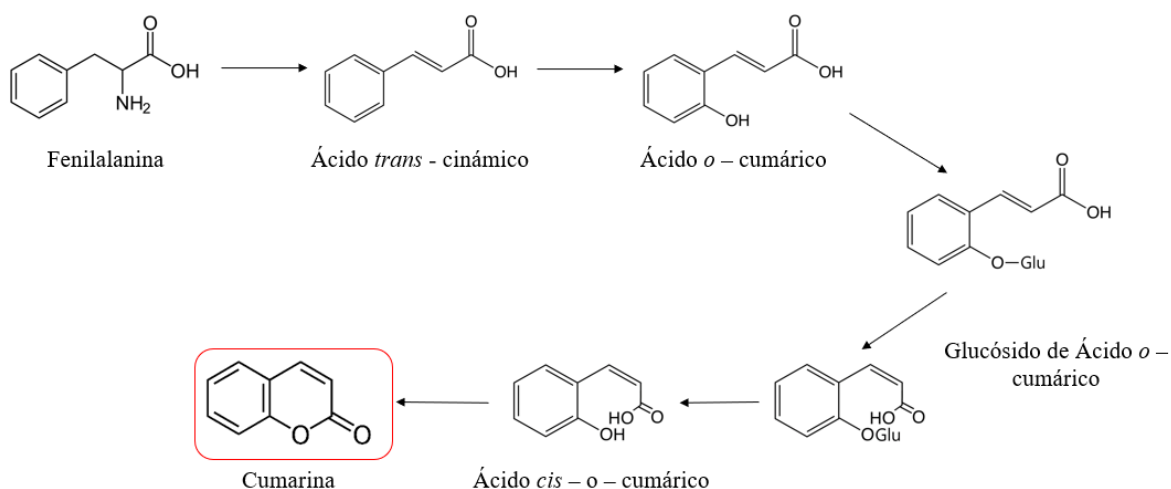


Fig. 2. La biosíntesis de la cumarina comienza con el aminoácido Fenilalanina la cual se transforma en ácido trans – cinámico por la acción enzimática de la fenilalanina amoniaco – liasa. Luego, se hidroxila en la posición *orto* y se glucósida para dar paso al Glucósido de ácido *o*-cumárico. Finalmente, los glucósidos de ácido isomerizan a la forma *E*, para dar paso a la ciclación y formación de la estructura básica de la cumarina (Lin et. al, 2013).

Las cumarinas presentan diversas funciones en distintos ámbitos de la química y biología, ya que son versátiles y de fácil modificación a través de la adición de sustituyentes como grupos fenoles, anillos aromáticos o átomos halógenos. Dada su versatilidad, las cumarinas son utilizadas por ejemplo como antiinflamatorios (Kirsch et. al, 2016), antivirales (Kostova, 2006) y anticoagulantes (Verhoef et. al, 2014).

Una de las funciones de interés químico es la capacidad antioxidante de los derivados de cumarinas. Por ejemplo, Pérez – Cruz y colaboradores (2012) evaluaron la capacidad antioxidante sobre la actividad tripanocida (enfermedad de Chagas generada por el parásito *T. cruzi*, la cual deriva a daños cardiacos (de Oliveira et. al, 2007)) de una serie de derivados de la 4–hidroxicumarina, observándose una disminución de la actividad tripanocida por la adición de un grupo catecol (anillo C) con sustituciones como metilos e hidroxilos. Como objetos de estudio, el presente trabajo utiliza una serie de derivados de cumarinas con grupos catecoles en su estructura además de sustituyentes como grupos metilos, hidroxilos y halógenos (ver fig. 3)

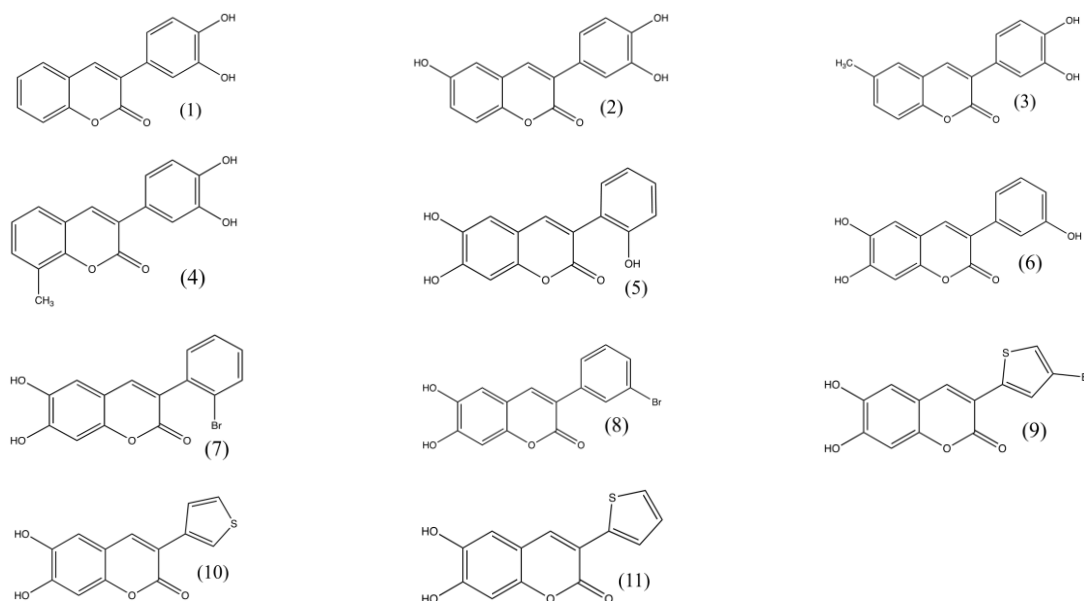


Fig. 3. Derivados de Cumarinas con grupos catecoles en su estructura molecular.

Por su parte, las ciclodextrinas son macromoléculas cíclicas naturales derivadas del almidón que se encuentran conformadas por unidades de ( $\alpha - 1,4$ )-D–glucopiranososa. Dada la conformación de los anillos de glucopiranososa, esta macromolécula presenta una estructura toroidal asimétrica con una cavidad de carácter hidrófobo debido a que esta se encuentra constituida por el esqueleto carbonado de los anillos de glucopiranososa y por los oxígenos que forman grupos éteres. Por el contrario, la cara externa de las ciclodextrinas presenta un carácter hidrofílico debido a la disposición de los grupos hidroxilos que se orientan hacia la cara exterior de la molécula cíclica.

Las ciclodextrinas (CD) se pueden clasificar en dos grandes grupos: ciclodextrinas naturales y derivados de ciclodextrinas naturales. Las CD naturales a su vez se pueden clasificar según las cantidades de anillos de glucopiranososa que presentan, por lo que según su cantidad la CD pueden pertenecer a las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  ciclodextrinas cuando poseen 6, 7 y 8 unidades respectivamente (ver fig. 4)

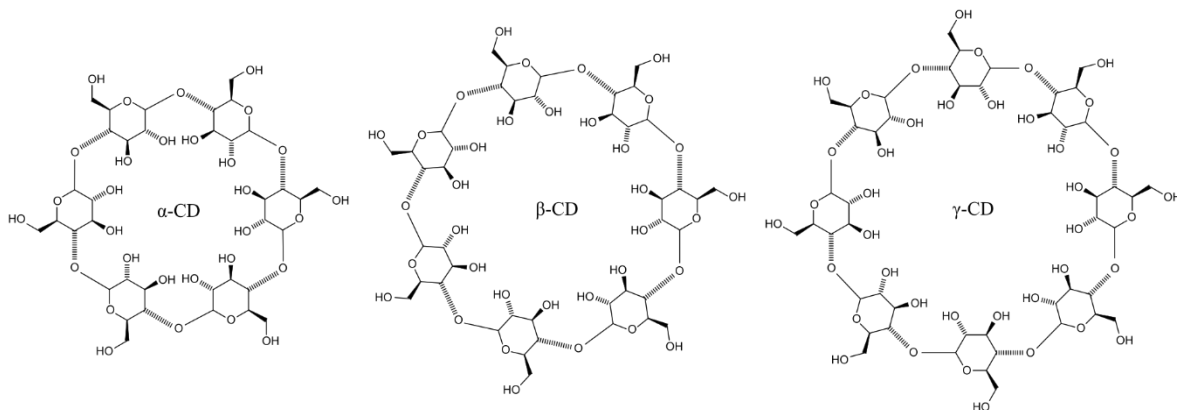


Fig. 4. Tipos de ciclodextrinas según la cantidad de anillos de glucopiranososa en su estructura.

Algunas propiedades de interés de las CD se pueden observar en la tabla 2:

Tabla 2. Propiedades de Ciclodextrinas naturales (Centurión, 2016).

Propiedades	$\alpha - CD$	$\beta - CD$	$\gamma - CD$
Unidades de Glucopiranososa	6	7	8
Masa Molar ( $gmol^{-1}$ )	972	1135	1297
Diámetro Externo (Å)	14,6	15,4	17,5
Diámetro Interno (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Altura (Å)	7,9	7,9	7
Solubilidad Acuosa (25°C, g/100 ml)	14,5	1,85	23,2

Una de las ventajas de las ciclodextrinas naturales es su baja toxicidad, por lo que pueden ser utilizadas en la industria química, farmacológica y alimentaria. Por lo que las ciclodextrinas se han utilizado principalmente como “transportadores moleculares” ya que, por sus características físicas y químicas, además de estructurales, se pueden generar los denominados “complejos de inclusión” (Grégori, 2014). Dada las características de hidrofobicidad interna e hidrofiliidad externa, las CD son candidatos potenciales para el transporte y modificación de características fisicoquímicas de ciertas moléculas formando complejos de inclusión hospedero – huésped, dependiendo de la estabilidad del huésped y las posibles interacciones que se generan dentro de las CD.

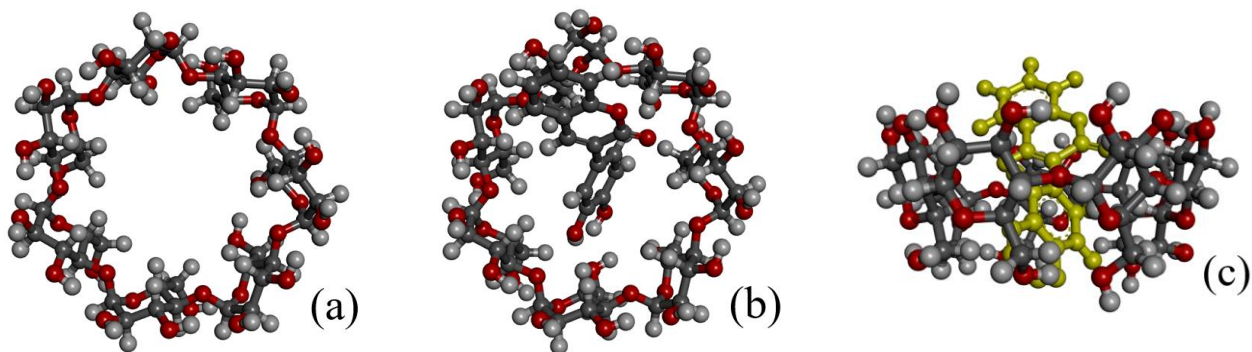


Fig. 5. (a)  $\beta$  – ciclodextrina optimizada. (b) Complejo de inclusión  $\beta CD$  – *cumarina* (vista frontal). (c) Complejo de inclusión  $\beta CD$  – *cumarina* (vista lateral). (imágenes obtenidas del visualizador molecular Discovery studio)

Si bien se han presentado hipótesis y modelamientos computacionales sobre el acomplejamiento de las CD con ligandos y su estabilización, las posibles interacciones intermoleculares como las fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógenos y/o interacciones hidrofóbicas, no se ha podido explicar completamente el mecanismo de inclusión de los ligandos en el interior de las CD (Radi & Eissa, 2010). La  $\beta$ -ciclodextrina es una de las más utilizadas debido a su bajo costo económico, baja toxicidad y un tamaño de cavidad apropiado para distintos ligandos orgánicos y fármacos. Si bien presenta una solubilidad menor a las otras ciclodextrinas, su cavidad interna juega un papel fundamental en el cambio de las características fisicoquímicas de los ligandos, por lo que esta propiedad se antepone a las dificultades de solubilidad.

La capacidad de formación de complejos de inclusión que presentan las ciclodextrinas se debe principalmente a dos propiedades: presencia de una cavidad apolar e hidrófoba y una geometría definida, ya que esta geometría debe ser la óptima para albergar a un ligando de tamaño relativamente similar al tamaño de la cavidad. Por su parte, la cavidad juega un papel fundamental ya que es selectiva con los ligandos y su polaridad, por lo general, las moléculas apolares tienen una mayor afinidad con la cavidad de las CD (Loftsson et. al, 2003). Otro punto a considerar, es la entropía del proceso en medio acuoso, ya que en este entorno las moléculas de agua se encuentran dentro de la cavidad de las CD, siendo un entorno termodinámicamente desfavorable debido a la diferencia de polaridad entre la cavidad y las moléculas de agua, por lo que en presencia de un ligando apolar, las moléculas de agua tenderán a salir de la cavidad dando paso a la encapsulación del ligando, lo que genera un aumento de entropía, contribuyendo a la formación del complejo de inclusión (Szejtli, 1988).

El presente trabajo busca contribuir a la solución de la problemática sobre el cómo se forman los complejos de inclusión entre ligandos derivados de cumarina y  $\beta$ -ciclodextrina, además de la capacidad de alterar las características fisicoquímicas de estos compuestos una vez incluidos en la cavidad interna de la macromolécula.

### 3.2. Funciones de base

Las funciones de base (en específico un “conjunto de funciones de bases”) nos permiten obtener una representación gráfica de los orbitales que describen tanto a los átomos como a los sistemas moleculares. Tal como se mencionó anteriormente, el único sistema con solución física y matemática exacta es el átomo de Hidrógeno, mientras que para átomos polielectrónicos y moléculas poliatómicas las aproximaciones matemáticas y físicas dificultan el trabajo de modelar los sistemas en cuestión. Específicamente, en sistemas moleculares el problema aparece en las correlaciones electrónicas y en las integrales de solapamiento electrónico, por lo que las funciones de base deben ser de tal forma que las integrales de correlación electrónica no sean complejas, ni aumenten exponencialmente con la cantidad de átomos en la molécula sujeta a estudio (por ejemplo, un conjunto de bases de dimensión cien genera aproximadamente doce millones de integrales de correlación). Por lo que la tarea es elegir un conjunto de base que cumpla por lo menos con dos criterios fundamentales: a. las funciones de base han de ser lo más extensas posibles y de buena calidad, por lo que con una menor cantidad de funciones de base se deben obtener resultados fiables y una cantidad de integrales de correlación lo más pequeña posible. b. Las funciones de base deben describir las distribuciones de cargas en los distintos puntos del espacio, en especial si los sistemas son moléculas, por lo que no debe centrarse en un solo punto (Wilson, 1983).

Por lo tanto, bajo estas consideraciones la elección del conjunto de base es de suma importancia, ya que un conjunto de base pequeño y acotado permite un cálculo computacional rápido y poco demandante, pero presentan la deficiencia de la pobre calidad de las funciones que representarían correctamente el sistema físico real. Por lo que como establece Mota (1986), las funciones de base deben ser las mínimas, pero de buena calidad para que el cálculo computacional sea el menor y la precisión mayor.

Como se mencionó anteriormente, las funciones de base nos permiten describir los orbitales que modelan las distribuciones electrónicas del sistema. Por lo general, las funciones de base se clasifican en dos grandes grupos: Orbitales Atómicos (OA) los cuales son solución de la ecuación de Schrödinger [ec. (1.1)] para el átomo de Hidrógeno, y los Orbitales Atómicos Aproximados (OAA) los cuales son funciones orbitales que no son soluciones de la ec. de Schrödinger. Estos OAA son los orbitales tipo Slater (STO) y los orbitales tipo Gaussiano (GTO) (Jensen, 2007).

Las funciones tipo orbitales atómicos (OA) son de la forma:

$$\psi_{n,l,m} = R_{n,l}(r)\Theta_{l,m}(\theta)\Phi_m(\phi) = N_{n,l,m}e^{-Zr/na_0}\left(\frac{2Zr}{na_0}\right)^l L_{n+l}^{2l+1}(r) P_l^m(\cos\theta) e^{im\phi} \quad (1.6)$$

Siendo  $N_{n,l,m}$  una constante de normalización,  $L_{n+l}^{2l+1}(r)$  los polinomios asociados de Laguerre y  $P_l^m(\cos\theta)$  los polinomios asociados de Legendre. Si bien las funciones (1.6) son un conjunto completo de funciones de

base, su uso es poco práctico, sin decir, casi imposible. Ya que, si bien son funciones de excelente calidad, el cálculo de las integrales de correlación es muy complicado, por lo que su utilización es inviable.

Dada la complejidad del conjunto de base tipo orbital atómico, la química cuántica y computacional ha utilizado principalmente los conjuntos de base orbital tipo Slater y Gaussianas, siendo la primera de estas de la forma:

$$\chi_{\xi,n,l,m}^{STO}(r,\theta,\phi) = \frac{(2\xi)^{n+1/2}}{\sqrt{2n!}} Y_{l,m}(\theta,\phi) r^{n-1} e^{-\xi r} \quad (1.7)$$

Siendo  $n$  el número cuántico principal,  $Y_{l,m}(\theta,\phi)$  los armónicos esféricos y  $\xi$  un parámetro variacional que se puede obtener por algún método de optimización y/o aproximación.

Se puede observar que las funciones (1.7) son de buena calidad ya que presentan un comportamiento exponencial similar al que presentan las funciones de base hidrogenoides [ec. (1.6)]. Una diferencia considerable entre los OA y los STO es la cantidad de nodos orbitales, ya que los orbitales atómicos hidrogenoides presentan  $n - l - 1$  nodos, mientras que los STO no presentan ninguno.

Una de las complejidades que comparten tanto las funciones de base hidrogenoides y tipo Slater, es que son funciones propias de un operador energía que presenta una energía potencial del tipo  $1/r$  (ver ec. 1.8), el cual dificulta el cálculo de integrales de correlación electrónicas, por ende, una capacidad de cálculo computacional superior.

$$H_{n,l,m}^{OA} = -\frac{1}{2} \nabla_{(r,\theta,\phi)}^2 - \frac{Z}{r} \quad ; \quad H_{\xi,n,l,m}^{STO} = -\frac{1}{2} \nabla_{(r,\theta,\phi)}^2 - \frac{\xi n}{r} + \frac{n(n-1) - l(l+1)}{2r^2} \quad (1.8)$$

Por lo que, para simplificar los cálculos relacionados a las integrales de correlación electrónica, en el último tiempo se han utilizado las funciones de base del tipo Gaussianas (GTO), las cuales son de la forma

$$\chi_{\alpha,n,l,m}^{GTO}(r,\theta,\phi) = 2^{n+1} \frac{\alpha^{(2n+1)/4}}{(2\pi)^{1/4} [(2n-1)!!]^{1/2}} Y_{l,m}(\theta,\phi) r^{n-1} e^{-\alpha r^2} \quad (1.9)$$

Siendo  $n$  el número cuántico principal,  $Y_{l,m}(\theta,\phi)$  los armónicos esféricos y  $\alpha$  un parámetro variacional orbital.

A diferencia de las funciones (1.6) y (1.7), las funciones gaussianas son funciones propias del operador

$$H_{\alpha,n,l,m}^{GTO} = -\frac{1}{2} \nabla_{(r,\theta,\phi)}^2 - 2\alpha r^2 + \frac{n(n-1) - l(l+1)}{2r^2} \quad (1.10)$$

Y como se puede observar, el término energía potencial es distinto al de los operadores (1.8) por lo que se podría deducir que las funciones de base gaussianas son de mala calidad, por lo que la cantidad de funciones de base serán mucho mayores en comparación a las funciones de base tipo orbitales hidrogenoides (OA) y tipo Slater (STO), por lo general una relación 3:1 (Steiner, 1970).

Por lo tanto, al momento de elegir las funciones de base que modelaran el sistema hay que considerar que tan preciso y rápido se quieren los resultados. Además del tipo de función de base (OA, STO, GTO), se deben considerar las propiedades y el alcance que tienen estas en los sistemas sujetos a estudios. En la siguiente tabla se presentan algunas características de funciones de base:

Tabla 3. Características de funciones de base para modelar sistemas moleculares (Cuevas & Cortés, 2003).

Mínima (MBS)	Doble Zeta (DZ)	Split Valence (DZV)	Extendida	DZ polarizado	Difusas
Contiene el número exacto de funciones necesarias para representar todos los orbitales atómicos de una molécula.	Contiene el doble de funciones de las MBS.	Es una MBS para los electrones de orbitales internos y una DZ para electrones de valencia	Número mayor de funciones por cada orbital (p.e. triple zeta, TZ)	Funciones DZ para orbitales internos y de valencia, pero polarizados, es decir, se extienden más allá del estado fundamental del orbital.	Describen las densidades electrónicas que se extienden a zonas lejanas del núcleo.

### 3.3. Teoría Funcional de la Densidad (DFT)

Como hemos visto, modelar sistemas moleculares es relativamente difícil dado que las funciones de base que se encargan de describir el comportamiento electrónico de las moléculas son complejas (en específico las funciones del tipo orbital atómico hidrogenoide). Por lo que, Hohenberg y Kohn (1964) establecieron que, en moléculas con estados basales no degenerados, su energía y función de onda (además de otras propiedades), se pueden describir empleando la “densidad electrónica del estado basal” ( $\rho(r)$ ).

Si se considera un sistema de N electrones con una función de onda  $\Phi_{(r_N, \chi_N)}$  normalizada, se tiene que la densidad electrónica es de la forma:

$$\rho(r) = N \int \Phi_{(r_1, \chi_1, r_2, \chi_2, \dots, r_N, \chi_N)}^* \Phi_{(r_1, \chi_1, r_2, \chi_2, \dots, r_N, \chi_N)} dr_1 d\chi_1 dr_2 d\chi_2 \dots dr_N d\chi_N \quad (1.11)$$

Siendo  $r_N$  la variable espacial del electrón y  $\chi_N$  la variable de espín. Una propiedad de interés que se desprende de la ec. (1.11) es que la función de onda al estar normalizada se cumple que al integrar sobre la densidad electrónica se obtiene:

$$\int \rho(r) dr = N \quad (1.12)$$

Lo que es la cantidad de electrones que se encuentran presentes en el sistema.

De la ec. (1.4) teníamos que el Hamiltoniano de una molécula con N electrones es de la forma:

$$\mathbf{H}_{elec} = \boldsymbol{\varepsilon}_{elec} + \mathbf{V}_{ext} + \mathbf{V}_{ee} = - \sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \sum_j \frac{Z_j}{|r_i - R_j|} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_j}{|r_i - r_j|}$$

Cuando se establece el tipo de potencial externo ( $\mathbf{V}_{ext}$ ) y el número de electrones que se encuentran presente en la molécula, es posible resolver la ecuación de Schrödinger [ec. (1.5)] para el sistema, pero como ya se ha mencionado, la dificultad es elevada y sus resultados son aproximaciones. Por lo que, para facilitar el trabajo, se utilizan las aproximaciones de Hohenberg y Kohn, la cual nos dice que se pueden obtener todas las propiedades del sistema con sólo la densidad electrónica ( $\rho(r)$ ). Para ello, Hohenberg y Kohn establecieron que la energía es un “funcional” (una función que depende de otra función) que depende directamente de la energía, es decir,  $E_{[\rho(r)]}$ . Por lo tanto, ahora la energía de un sistema molecular se puede reescribir en términos de la densidad electrónica, de la forma:

$$\mathbf{H}_{elec} = \boldsymbol{\varepsilon}_{elec} + \mathbf{V}_{ext} + \mathbf{V}_{ee} \Rightarrow E_{[\rho(r)]} = \boldsymbol{\varepsilon}_{elec}[\rho(r)] + \mathbf{V}_{ext}[\rho(r)] + \mathbf{V}_{ee}[\rho(r)] \quad (1.13)$$

Si reescribimos la ec. (1.13) considerando la energía cinética de los electrones, la energía potencial externa (núcleo – electrón), la energía de repulsión electrónica y la energía de correlación e intercambio electrónico, se tiene que:

$$E_{[\rho(r)]} = -\frac{1}{2} \int \nabla_i^2 \rho_i(r_i) dr_i - \int \sum_{\alpha} \frac{\rho_i(r_i)}{|r_i - R_{\alpha}|} dr_i + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho_i(r_i) \rho_j(r_j)}{|r_i - r_j|} dr_i dr_j + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho_i(r_i) \rho_{ij}(r_i, r_j)}{|r_i - r_j|} dr_i dr_j \quad (1.14)$$

Siendo la ec. (1.14) la ecuación fundamental de la teoría funcional de la densidad (DFT).

Esta teoría, además de sustentarse en la ec. (1.14), se fundamenta en dos simple teoremas enunciados por Hohenberg y Kohn, siendo estos los siguientes (Hohenberg & Kohn, 1964; Andrés & Beltrán, 2000):

- **Teorema I:** Cualquier observable ( $p$ . ej. la energía) de un estado estacionario fundamental no degenerado puede ser calculado a partir de la densidad electrónica de ese estado fundamental ( $\rho_0$ ), por

lo que cualquier observable se puede escribir como un funcional que depende de la densidad en el estado fundamental,  $\Omega_{[\rho(r)]}$  (siendo  $\Omega$  un observable físico).

- **Teorema II:** La densidad electrónica de un estado fundamental no degenerado ( $\rho_0$ ) puede ser calculada determinando aquella densidad que minimiza la energía del sistema. Es decir, según el principio variacional se debe de cumplir con el “teorema de Eckart” y el principio de minimización de energía:

$$E_{[\rho(r)]} \geq E_0 \quad ; \quad \frac{\delta E_{[\rho(r)]}}{\delta \rho(r)} = 0 \quad (1.15)$$

### 3.4. Índices de reactividad Globales y Locales (Fukui y Descriptor Dual)

Uno de los objetivos fundamentales de la aplicación de la mecánica cuántica y los modelos matemáticos en la química, es la comprensión de los fenómenos químicos de microescala como lo es la “reactividad”. En palabras sencillas, la reactividad química es la capacidad que presenta una especie química de reaccionar en presencia de otras especies (sean estos átomos, moléculas, iones, etc.). Es por ello, que Fleming (2010) en su trabajo original de 1976, intentó predecir la reactividad relativa de las moléculas a través de su estructura electrónica.

De esta teoría de reactividad química, se desprende la ecuación de Salem – Klopman [ec. (1.16)], la cual describe la variación de energía cuando los orbitales de los reactivos se superponen.

$$\Delta E = - \sum_{A,B}^{atom} (\rho_A + \rho_B) \langle \psi_A | V | \psi_B \rangle \langle \psi_A | \psi_B \rangle \pm \sum_{A,B}^{atom} \frac{Q_A Q_B}{R_{AB}} + \sum_{i \in A}^{occ} \sum_{\alpha \in B}^{unocc} \pm \sum_{i \in B}^{occ} \sum_{\alpha \in A}^{unocc} \left( \frac{2(\sum_{\alpha}^{OA} C_{i\alpha} C_{\alpha\alpha} \langle \psi_{i\alpha} | V | \psi_{\alpha\alpha} \rangle)^2}{\epsilon_i - \epsilon_{\alpha}} \right) \quad (1.16)$$

A grandes rasgos, la ec. (1.16) describe la interacción de los orbitales que reaccionan. La primera parte representa la repulsión electrostática de los orbitales ocupados (repulsión estérica). La segunda parte representa las interacciones repulsivas/attractivas entre las regiones con carga que presenten las especies reaccionantes. Por último, el tercer término representa una interacción estabilizante entre los orbitales ocupados y desocupados de las especies químicas. Fleming interpretó la ec. (1.16) en función de los orbitales moleculares de frontera definidos por Fukui (1964). De (1.16) se puede ver que la mayor contribución a la doble suma del tercer término se produce cuando el denominador tiende un valor relativamente pequeño, el cual corresponde al orbital molecular más alto ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) y al orbital molecular más bajo desocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO). Por lo que, de la misma forma que en los átomos son los electrones de valencia quienes reaccionan, en las moléculas las reacciones químicas son guiadas por los orbitales moleculares HOMO y LUMO, específicamente en las reacciones nucleofílicas que son controladas por el HOMO y en las reacciones electrofílicas son guiadas por el LUMO.

Es en base a la teoría de los orbitales de frontera de Fukui, teoría de reactividad de Fleming y la teoría funcional de la densidad, es que se pueden derivar algunas magnitudes de interés químico como lo pueden ser los “índices globales de reactividad” y los “índices locales de reactividad” (Parr & Yang, 1989).

Fundamentándose en la DFT, principalmente en la densidad electrónica ( $\rho_{(r)}$ ), el número de electrones  $N$  y el potencial externo ( $v_{(r)}$ ), se pueden obtener los descriptores globales y locales. Si se define que el Hamiltoniano (por ende, la energía) es una función que depende de la cantidad de electrones  $N$  y el potencial externo, se cumple que  $E = E_{[N, v_{(r)}]}$ , por lo que en su forma de diferencial total se tiene que:

$$dE = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v_{(r)}} dN + \left( \frac{\partial E}{\partial v_{(r)}} \right)_N dv_{(r)} \quad (1.17)$$

De (1.17) se desprende el primer descriptor global, el potencial químico del sistema y la electronegatividad de Mulliken (Parr et. al, 1978; Iczkowski & Margrave, 1961):

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v_{(r)}} = -\chi = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (1.18)$$

Siendo  $I$  el potencial de Ionización y  $A$  la afinidad electrónica. Por su parte el potencial químico  $\mu$  es un parámetro global que describe la tendencia de los electrones a escapar. Ahora, si reescribimos (1.17) tenemos que:

$$dE = \mu dN + \left( \frac{\partial E}{\partial v_{(r)}} \right)_N dv_{(r)} = \mu dN + \int \left( \frac{\delta E}{\delta v_{(r)}} \right)_N \delta v_{(r)} dr \quad (1.19)$$

Del cual se obtiene otro descriptor global, la densidad electrónica del sistema ( $\rho_{(r)}$ ), la cual viene definida por:

$$\rho_{(r)} = \left( \frac{\delta E}{\delta v_{(r)}} \right)_N \quad (1.20)$$

Ahora, si se define el potencial químico  $\mu$  como una función del número de electrones  $N$  y el potencial externo  $v_{(r)}$ , se tiene que su diferencial total es:

$$\mu = \mu_{[N, v_{(r)}]} \Rightarrow d\mu = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v_{(r)}} dN + \left( \frac{\partial \mu}{\partial v_{(r)}} \right)_N dv_{(r)} = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v_{(r)}} dN + \int \left( \frac{\delta \mu}{\delta v_{(r)}} \right)_N \delta v_{(r)} dr \quad (1.21)$$

Del cual se obtienen nuevos descriptores globales de reactividad. El primero es la “dureza química” ( $\eta$ ) el cual describe la resistencia de la nube electrónica a ser modificada, y la “blandura local” ( $S$ ), la cual es la inversa de la dureza química, y se define como la tendencia a la redistribución de la nube electrónica.

$$\eta = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} ; S = \frac{1}{\eta} = \left( \frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(r)} \quad (1.22)$$

Por último, el índice de Electrofilicidad ( $\omega$ ) es un descriptor global que describe la energía de estabilización de un sistema electrónico cuando este es saturado con electrones provenientes de su entorno [29]. Matemáticamente se describe como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1.23)$$

De (1.21) se puede obtener uno de los descriptores locales más importantes de la química teórica, las funciones de Fukui ( $f_{(r)}$ ), las cuales describen una reacción química como el cambio en la densidad electrónica ( $\rho_{(r)}$ ) cuando cambia el número de electrones N, o el cambio del potencial químico ( $\mu$ ), debido a una perturbación externa  $v_{(r)}$ . Por lo que matemáticamente las funciones de Fukui se definen como:

$$f_{(r)} = \left( \frac{\delta \mu}{\delta v_{(r)}} \right)_N = \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (1.24)$$

Si se considera la definición de Función de Fukui como el cambio de la densidad electrónica con el número de electrones [ec. (1.24)], se puede ver que el número de electrones es una variable discreta, por lo que  $\partial \rho_{(r)} / \partial N$  es discontinua. Por lo tanto, esta se puede escribir como derivadas laterales, las cuales fueron definidas por Parr y Yang (1989) como los “índices de reactividad nucleofílicos” ( $f_{(r)}^+$ ) cuando la cantidad de electrones N aumenta, y los “índices de reactividad electrofílica” ( $f_{(r)}^-$ ) cuando la cantidad de electrones N disminuye. Matemáticamente, los índices de reactividad de Fukui (por aproximación de diferencias finitas) se definen como:

$$f_{(r)}^+ = \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \approx \rho_{N+1(r)} - \rho_{N(r)} \quad (1.25)$$

$$f_{(r)}^- = \left( \frac{\partial \rho_{(r)}}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \approx \rho_{N(r)} - \rho_{N-1(r)}$$

A grandes rasgos, las funciones de Fukui, en específico los “índices de Fukui” describen la densidad electrónica cuando se pierden o ganan electrones. Cuando una molécula tiende a captar electrones (N aumenta), estos electrones tienen a ir donde  $f_{(r)}^+$  es grande, en otras palabras, es susceptible a ataques nucleofílicos. Del mismo modo, cuando una molécula presenta sitios  $f_{(r)}^-$  grandes (N disminuye), es susceptible a ataques electrofílicos debido a que en estas regiones la remoción de electrones desestabiliza la molécula de menor manera (Figueredo et. al, 2017).

De la teoría de reactividad de Fleming y la aproximación de orbitales moleculares de frontera (FMOA, por sus siglas en inglés) (Parr & Yang, 1984), se tiene que las funciones de Fukui se pueden describir en términos de las densidades electrónicas tanto del HOMO como del LUMO. Por lo que matemáticamente, se pueden escribir como:

$$f_{(r)}^+ \approx |\psi_{(r) \text{ LUMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ LUMO}} \quad (1.26)$$

$$f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r) \text{ HOMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

Además de las funciones de Fukui como descriptores locales de reactividad, existe otro descriptor de reactividad que es capaz de revelar simultáneamente los sitios nucleofílicos y electrofílicos en una molécula. Este descriptor se denomina “Descriptor Dual” (DD), y fue introducido por Morell y colaboradores en el año 2005, y matemáticamente se define como la derivada de la función de Fukui con respecto al número de electrones:

$$f_{(r)}^{(2)} = \left( \frac{\partial f_{(r)}}{\partial N} \right)_{v_{(r)}} \quad (1.27)$$

El cual por diferencias finitas de segundo orden se puede escribir como la diferencia entre la función de Fukui nucleofílica ( $f_{(r)}^+$ ) y la función de Fukui electrofílica ( $f_{(r)}^-$ ). Por lo que utilizando las ec. (1.25) se tiene que:

$$f_{(r)}^{(2)} \approx f_{(r)}^+ - f_{(r)}^- = \rho_{N+1(r)} - \rho_{N(r)} - (\rho_{N(r)} - \rho_{N-1(r)}) = \dots \quad (1.28)$$

$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{N+1(r)} - 2\rho_{N(r)} + \rho_{N-1(r)}$$

De la misma forma que las funciones de Fukui, el DD se puede describir en términos de los orbitales moleculares de frontera, por lo la ec. (1.28) se puede reescribir como:

$$f_{(r)}^{(2)} \approx f_{(r)}^+ - f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r) \text{ LUMO}}|^2 - |\psi_{(r) \text{ HOMO}}|^2 = \dots \quad (1.29)$$

$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{(r) \text{ LUMO}} - \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

Numéricamente, los índices del Descriptor Dual describen los sitios donde se pueden llevar a cabo reacciones nucleofílicas y electrofílicas, específicamente los sitios que presentan valores de  $f_{(r)}^{(2)} > 0$  son propensos a ataques nucleofílicos, por el contrario, en sitios donde se presenten valores de  $f_{(r)}^{(2)} < 0$  es probable que ocurran ataques electrofílicos (Martínez – Araya, 2014).

### 3.5. Métodos ONIOM (Our own N – layered Integrated molecular Orbital an Molecular mechanics)

Se ha establecido que la dificultad en la descripción de sistemas moleculares recae en la cantidad de átomos y electrones, por lo que para complejos supramoleculares como lo son los complejos de inclusión, la dificultad aumenta de forma exponencial. Por lo que para describir este tipo de sistemas se acuden a métodos híbridos que consideran más de un nivel de teoría, ya que para sistemas con muchos átomos la mecánica cuántica es poco precisa (considerando que las funciones de base necesarias para modelar son muy grandes, perdiendo precisión), mientras que la mecánica molecular no permite estudiar procesos que implican reacciones químicas, ya que éste no considera el comportamiento electrónico. Uno de los métodos híbridos más utilizados al momento de modelar sistemas moleculares de tamaño considerable es el método ONIOM (“Our own N – layered Integrated molecular Orbital an Molecular mechanics”, en sus siglas en inglés), el cual es un método computacional que considera distintos niveles de teoría, siendo principalmente niveles de teoría como lo es la mecánica cuántica (QM), mecánica molecular (MM) o semi empíricos (SE).

Matemáticamente, el método ONIOM al considerar dos o más niveles de teoría, el hamiltoniano molecular debe considerar tanto los aspectos clásicos definidos por el potencial de Lennard – Jones (MM), como los aspectos cuánticos definidos por la aproximación de Born – Oppenheimer (QM). Por lo tanto, se tiene que:

$$\mathbf{H}_{QM/MM} = V_{ij} + V_{\alpha j} + V_{\alpha j}^{MM} = - \sum_i \sum_j \frac{q_j}{r_{ij}} + \sum_{\alpha} \sum_j \frac{Z_{\alpha} q_j}{R_{\alpha j}} + \sum_{\alpha} \sum_j \left( \frac{A_{\alpha j}}{R_{\alpha j}^{12}} - \frac{C_{\alpha j}}{R_{\alpha j}^6} \right) \quad (1.30)$$

Siendo el primer término referente a la interacción electrostática entre los electrones  $i$  (QM) y los átomos  $j$  (MM). El segundo término representa las interacciones electrostáticas entre los átomos  $j$  (MM) y los núcleos  $\alpha$  (QM) de los átomos. Por último, el tercer término representa las interacciones intermoleculares mediante un potencial tipo Lennard – Jones (Vreven & Morokuma, 2006). Por lo tanto, al aplicar el método ONIOM, y según la cantidad de capas consideradas (por ejemplo, dos capas o dos niveles de teoría), se tiene que la energía de un sistema viene dada por:

$$E_{ONIOM}^{(2)} = E_{alto}^{modelo} + E_{bajo}^{real} - E_{bajo}^{modelo} \quad (1.31)$$

Siendo  $E_{alto}^{modelo}$  la energía de la capa con el nivel de teoría más alto (QM),  $E_{bajo}^{real}$  la energía del sistema completo con el nivel de teoría más bajo (MM) y  $E_{bajo}^{modelo}$  la energía de la capa con el nivel de teoría más bajo (Chung et. al, 2015). Aunque si bien, es común utilizar dos niveles completamente distintos como lo es la mecánica cuántica y la mecánica molecular, se han evidenciado trabajos donde se presentan métodos ONIOM del tipo QM/QM los cuales consideran niveles de teoría del tipo DFT y HF (Hartree Fock) (Djemil et. al, 2015).

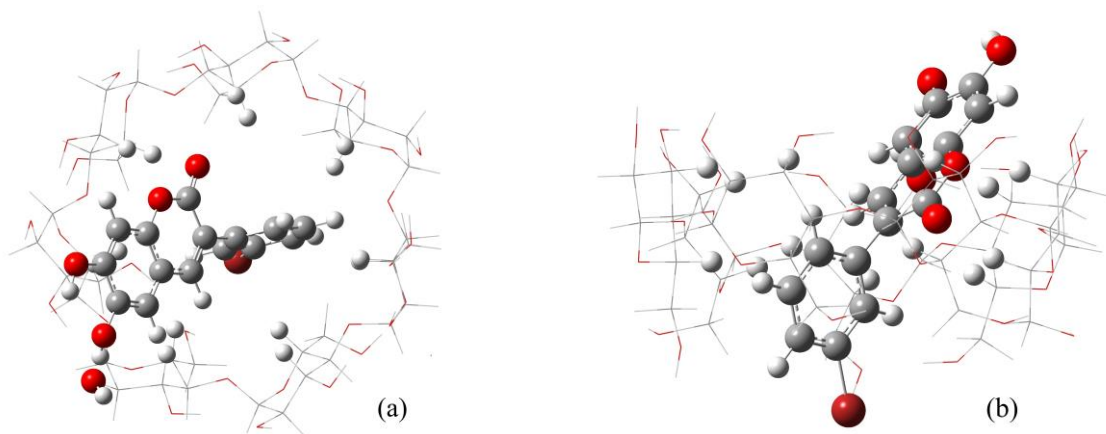


Fig. 6. Complejo de inclusión Cumarina -  $\beta$ CD con método ONIOM2 DFT/PM6 para la obtención de los índices de reactividad global y local. (a) Visión Frontal. (b) Visión Lateral.

### 3.6. Método NBO (Natural Bond Orbital)

Una variable fundamental al momento de modelar sistemas moleculares con química computacional es la descripción de las densidades electrónicas u “Orbitales Moleculares” (MO). Pero, se recae nuevamente en la complejidad del cálculo, ya que los orbitales moleculares se encuentran deslocalizados en toda la molécula, por lo que no siempre se pueden “observar” los pares electrónicos libres o incluso diferenciar enlaces del tipo sigma ( $\sigma$ ) y pi ( $\pi$ ).

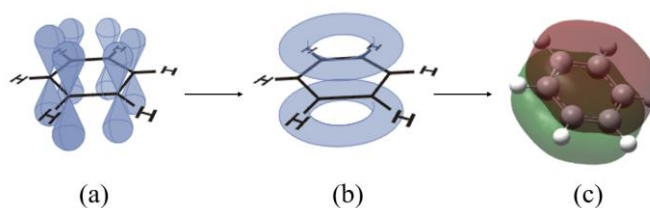


Fig. 7. (a) Representación visual de los orbitales atómicos del tipo p sin hibridar en la molécula de benceno. (b) deslocalización electrónica de los orbitales moleculares  $\pi$  del benceno. (c) Isosuperficie electrónica la cual muestra la deslocalización electrónica sobre toda la molécula (6 centros).

Es por ello, que para visualizar las deslocalizaciones o pares electrónicos no enlazantes es que se acude al método NBO (Natural Bond Orbital, en sus siglas en inglés), los cuales son un estado electrónico intermedio entre los orbitales atómicos y los orbitales moleculares (Glendening et. al, 2011).

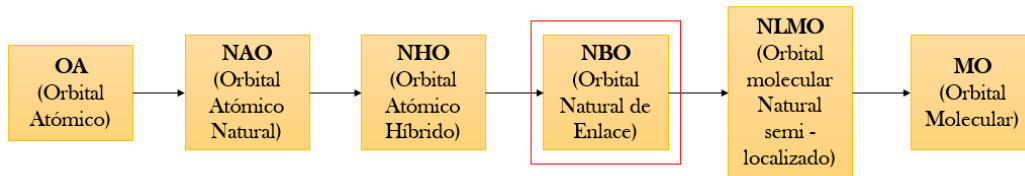


Fig. 8. Estados electrónicos en un átomo (orbital atómico), sus estados intermedios y estado electrónico en una molécula (orbitales moleculares).

Los orbitales naturales de enlace (NBO) corresponden a enlaces localizados de pocos centros (uno o dos centros) que se encuentran formados por orbitales atómicos híbridos (NHO), los cuales permiten describir el patrón de un enlace molecular como un “diagrama de Lewis”, es decir, describe los pares electrónicos enlazantes y no enlazantes de una molécula. Matemáticamente, un Orbital Natural de Enlace se describe como la combinación lineal de orbitales atómicos híbridos (NHO) localizados entre dos átomos A y B:

$$\phi_{AB}^{NBO} = c_A \psi_A^{NHO} + c_B \psi_B^{NHO} \quad (1.32)$$

Siendo  $\phi_{AB}^{NBO}$  el orbital NBO localizado entre los átomos A y B,  $c_A$  y  $c_B$  constantes de normalización (las cuales son conocidas como “coeficientes de polarización”) que indican la naturaleza del enlace, que puede variar desde el carácter covalente ( $c_A = c_B$ ) hasta el carácter iónico ( $c_A \gg c_B$ ) y  $\psi_A^{NHO}$ ,  $\psi_B^{NHO}$  Orbitales Naturales Híbridos. Y de la misma forma que en los orbitales moleculares, por cada orbital molecular enlazante existe su respectivo orbital antienlazante ( $\phi_{AB}^{NBO*}$ ).

$$\phi_{AB}^{NBO*} = c_A \psi_A^{NHO} - c_B \psi_B^{NHO} \quad (1.33)$$

Como se mencionó anteriormente, los NBO son orbitales localizados que describen una estructura del tipo Lewis, por lo que en el contexto de los NBO los orbitales enlazantes ( $\phi_{AB}^{NBO}$ ) se les conocen como “orbitales Lewis”, por el contrario, los orbitales antienlazantes ( $\phi_{AB}^{NBO*}$ ) se conocen como “orbitales No Lewis”. Los orbitales Lewis y No Lewis presentan “números de ocupación” de 2.00 y 0.00 respectivamente. Estos números de ocupación corresponden a una estructura ideal de Lewis, mientras que, si estos números se alejan de los valores límites, se asocia a un “efecto de deslocalización” por lo que la estructura de Lewis se distorsiona<sup>[36]</sup>.

Para contrarrestar los efectos de deslocalización electrónica, Reed y colaboradores (1988) establecieron un modelo de interacción donador – aceptor (“Donor/acceptor Interaction”) entre los orbitales Lewis (donante) y No Lewis (aceptor), dado que las interacciones conducen a una pérdida de ocupación de los NBO “llenos” de la estructura idealizada de Lewis, y a la ganancia de electrones en los orbitales vacíos de No Lewis. Estas posibles interacciones entre NBOs de Lewis (llenos) y No Lewis (vacíos) se pueden describir energéticamente a partir de un método Perturbativo de segundo orden ( $E_{ij}^{(2)}$ ), de la forma:

$$E_{\phi\phi^*}^{(2)} = -2 \frac{\langle \phi | \mathbf{F} | \phi^* \rangle^2}{\varepsilon_{\phi^*} - \varepsilon_{\phi}} \quad (1.34)$$

Siendo  $\mathbf{F}$  el elemento diagonal de la matriz de Fock (operador de Fock),  $\phi$  y  $\phi^*$  los orbitales NBO enlazantes y antienlazantes, y  $\varepsilon_{\phi^*}, \varepsilon_{\phi}$  las energías de los orbitales donadores y aceptores (Reed et. al, 1988; Dunnington & Schmidt, 2012).

### 3.7. Interacciones No Covalentes (NCI)

Las interacciones no covalentes (NCI) o interacciones intermoleculares, son fuerzas de interacción que se llevan a cabo entre entidades moleculares presentes en un sistema. Estas interacciones son de largo alcance y mucho más débiles que las interacciones interatómicas como lo son los enlaces covalentes e iónicas. La naturaleza de estas interacciones es electrostática, por lo que su modelamiento obedece las leyes electrostáticas de Coulomb (Atkins & de Paula, 2008)

$$F_e = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}^2} ; V_e = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (1.35)$$

Estas interacciones no covalentes fueron teorizadas por el físico neerlandés Johannes van der Waals en sus trabajos de licuefacción de gases ideales y reales, por lo que coloquialmente estas interacciones se conocen como “fuerzas de van der Waals”. En la química y en la física se tienen interacciones intermoleculares conocidas, como lo son las interacciones ión – dipolo, dipolo – dipolo (estacionarios y rotatorios) e interacciones de dispersión de London, las cuales se pueden modelar con la ec. (1.35) y algunos aspectos mecánico – cuánticos como lo son los índices de polarización de nube electrónica por perturbaciones (Piela, 2007). A continuación, se describirán las interacciones intermoleculares del tipo van der Waals (Burg et al., 2008; Battaner, 2012; Castellan, 1974):

- **Interacción ion – dipolo:** interacción que se lleva a cabo principalmente en medios acuosos en el que se disuelve una especie electrolítica. Esta interacción se genera entre un ion y la carga parcial perteneciente a uno de los extremos de una molécula polar. Las moléculas polares son un tipo de dipolo eléctrico que presenta un momento dipolar distinto de cero ( $\mu \neq 0$ ) debido a la diferencia de electronegatividad de los átomos que constituyen la molécula.
- **Interacción dipolo – dipolo:** interacción que se lleva a cabo entre especies moleculares que presentan dipolos eléctricos debido a la diferencia de electronegatividades de sus átomos. En sustancias líquidas, las moléculas dipolares presentan grados de libertad mayor, por lo que pueden moverse uno respecto del otro, generando así atracciones y repulsiones según la orientación con la que se dispongan las moléculas. Específicamente, las interacciones entre dipolos con orientación relativa se denominan “fuerzas de Keesom”. Existen casos en que una molécula con dipolaridad eléctrica permanente pueden

inducir un dipolo a una molécula apolar cuando esta se acerca a una cierta distancia  $r$  óptima que permita la polarizabilidad. Estas fuerzas entre un dipolo permanente y un dipolo inducido se conocen como “fuerzas de Debye”.

- **Interacción de dispersión de London:** en átomos o moléculas apolares no puede haber fuerzas del tipo dipolo eléctrico permanente, pero debido al movimiento electrónico probabilístico se pueden generar momentos dipolares instantáneos, los cuales pueden generar atracción, siendo efectivas cuando la distancia entre especies es relativamente corta. El fundamento preciso de las fuerzas de dispersión es la capacidad de “polarización” que presenta una especie atómica o molecular. La polarizabilidad se puede describir como una medida de la “maleabilidad” de su nube electrónica, por lo que en sistemas que presenten una mayor cantidad de electrones que otros, su polarizabilidad será mayor.

Si las fuerzas de van der Waals son de importancia en sistemas físicos y químicos, en las biociencias son de suma importancia dos interacciones no covalentes muy particulares: las interacciones por puentes de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas. Los “puentes de hidrógeno” son un tipo especial de interacción que existe entre moléculas polares que presentan átomos de hidrógenos enlazados a un átomo electronegativo (por ejemplo, H – F, H – O y/o H – N), y un par de electrónico no compartido en un ion o átomo electronegativo (F, O, N). Este tipo de interacción se caracteriza por ser extremadamente fuerte en comparación a las fuerzas de van der Waals, por lo que las especies que presentan este tipo de interacción poseen elevados puntos de ebullición, aunque su masa molar sea pequeña (Castellan, 1974). Por su parte, las interacciones hidrofóbicas son una especie de interacción que se produce cuando especies moleculares apolares, o que presenten cadenas alifáticas en su estructura, se encuentran en medio acuoso. En tales condiciones, los grupos apolares tienden a asociarse espacialmente, minimizando su superficie de contacto con el medio acuoso. Estas interacciones pueden observarse principalmente en cadenas alifáticas apolares de algunos aminoácidos en proteínas y enzimas (Peña et. al, 2002), aunque existen macromoléculas cíclicas como lo son las ciclodextrinas que presentan una cavidad hidrofóbica (Ross & Rekharsky, 1996).

### 3.8. Parámetros Termoquímicos

Hasta el momento sólo se ha hablado de los aspectos relacionados a la reactividad y las propiedades asociadas a la densidad electrónica de las moléculas. Pero, la energía y los aspectos termoquímicos de una molécula son fundamentales porque brindan información importante sobre su estabilidad. Un aspecto por considerar es que la energía de un sistema molecular no considera las vibraciones y frecuencias moleculares, ya que esta se calcula en base a los campos de fuerza (MM) o por aproximaciones de la función de onda (QM). De esta última, es de suma importancia considerar el “Error de Superposición de Conjuntos de Base” (BSSE por sus siglas en inglés), el cual es un fenómeno asociado a la interacción de moléculas, ya que a medida que los átomos de las moléculas interactúan, las funciones de base de ambos sistemas se superponen,

generando un error en el cálculo de energía de ambos sistemas interactuantes (Nora et. al, 2019; Van Duijneveldt et. al, 1994). Por lo que, para determinar la energía de interacción de un sistema molecular interactuante o un complejo molecular, se adiciona el término BSSE, por lo que para un sistema molecular A y B se tiene que:

$$\Delta E_{int} = E_{AB} - (E_A + E_B) + BSSE \quad (1.36)$$

Tal como se mencionó, al momento de calcular la energía de un sistema no se consideran las frecuencias moleculares, las cuales son importantes al momento de modelar computacionalmente, ya que de ellas se pueden obtener los parámetros termoquímicos como lo son las entalpías (H), entropías (S) y energías libres (G). Ya que para procesos de inclusión ligando – hospedero como lo es en el caso de los complejos de ciclodextrinas, es necesario determinar los parámetros termodinámicos que controlan el proceso de inclusión, específicamente la constante de inclusión ( $k_i$ ) y la variación de energía libre de Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ), parámetros que dan cuenta acerca de la espontaneidad del proceso y la estabilidad del complejo. Por su parte, la entalpía ( $\Delta H^\circ$ ) y entropía de reacción ( $\Delta S^\circ$ ) representan las interacciones presentes y los grados de libertad que presenta el ligando dentro del complejo de inclusión (Connors, 1997). Por lo general, valores negativos de energía libre ( $\Delta G^\circ$ ) describen procesos espontáneos de inclusión, mientras que entalpías de reacción ( $\Delta H^\circ$ ) negativas describen la presencia de interacciones no covalentes estabilizantes en la cavidad del complejo. Este tipo de interacciones no covalentes son por lo general fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Por su parte, los valores asociados al cambio de entropía ( $\Delta S^\circ$ ) se asocian a los grados de libertad traslacional, rotacional y/o vibracional del ligando en la cavidad. Valores positivos de cambio de entropía reflejan grados de libertad mayores, mientras que cambios de entropía negativos describen la limitación de movimientos y rotación del ligando (Nora et. al, 2019).

Por lo tanto, los parámetros termodinámicos que guían el proceso de inclusión de un ligando son la constante de inclusión ( $k_i$ ), la energía libre de Gibbs de reacción ( $\Delta G^\circ$ ), la entalpía ( $\Delta H^\circ$ ) y la entropía de reacción ( $\Delta S^\circ$ ), para un proceso de inclusión como el siguiente:

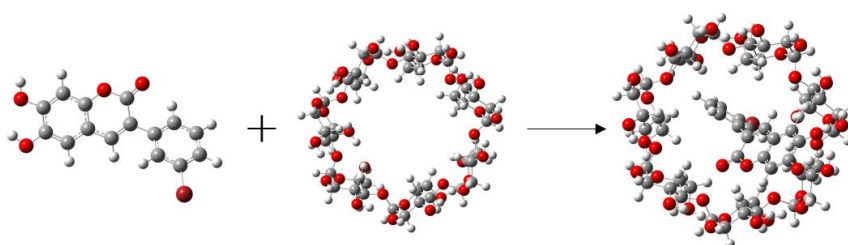
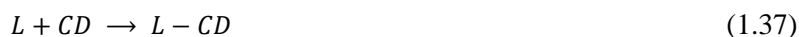


Fig. 9. Proceso de inclusión de derivado de cumarina y  $\beta$  ciclodextrina.

Se tienen que los parámetros termoquímicos son de la forma (Xing et. al, 2009):

$$\Delta G^\circ = G_{L-CD} - (G_L + G_{CD}) \quad (1.38)$$

$$\Delta H^\circ = H_{L-CD} - (H_L + H_{CD}) \quad (1.39)$$

$$\Delta S^\circ = (\Delta H^\circ - \Delta G^\circ)/T \quad (1.40)$$

## 4. Hipótesis y Objetivos

### 4.1. Hipótesis

De acuerdo con los antecedentes descritos anteriormente se presenta la siguiente hipótesis de trabajo:

La inclusión de derivados de cumarinas con capacidad antioxidante en  $\beta$ -CD provocaría un cambio en la reactividad de las cumarinas al formar el complejo de inclusión, la cual puede ser estudiada a través del modelamiento computacional.

### 4.2. Objetivo General

Realizar un estudio teórico e *in silico* del proceso de formación de complejos de cumarina/ $\beta$ -ciclodextrina y cómo esto varia las propiedades químicas de los ligandos.

### 4.3. Objetivos específicos

- Modelar complejos de inclusión a través del proceso de Docking molecular
- Obtener y visualizar Orbitales Naturales de Enlace (NBO), además del parámetro Perturbativo de segundo orden (E2PERT)
- Aplicar métodos ONIOM2 para determinar los índices de reactividad global y local de los complejos de inclusión
- Obtener los parámetros termoquímicos utilizando cálculos semiempíricos (PM6) y teoría del Funcional de la densidad (DFT)
- Modelar las interacciones no covalentes (NCI) generadas en la cavidad del complejo cumarina/ $\beta$ -ciclodextrina

## 5. Metodología

### 5.1. Optimización de Ligandos y $\beta$ – ciclodextrina

Para el diseño y construcción de los ligandos derivados de cumarina se utilizó el programa GaussView 5.0.9, mientras que las optimizaciones geométricas fueron calculadas usando el software Gaussian '09 revisión E.01 (Frisch et. al, 2013), mediante el método de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) siendo el funcional WB97X/6 – 31G+(d, p), el cual es un funcional corregido de largo alcance, que posee rendimientos satisfactorios para modelar interacciones no covalentes (NCI) (Chai & Head – Gordon, 2008).

Por su parte, la  $\beta$  – ciclodextrina se obtuvo de la estructura cristalina del complejo  $\beta$ -amilasa/ $\beta$ -ciclodextrina (Adachi et. al, 1998) de la base de datos Protein Data Bank (PDB) bajo el código 1BFN, optimizando su estructura de la misma forma que los ligandos de cumarina.

### 5.2. Obtención de NBO

El análisis NBO permite la obtención de una imagen precisa tipo “estructura de Lewis” de una molécula. Por lo que, para la obtención de los NBO de los ligandos, al igual que el análisis perturbacional de segundo orden (E2PERT) se utilizó el software NBO 6.0 (Glendening et. al, 2013), mientras que para su visualización se utilizó el visualizador 3D de código abierto Jmol14. Para la obtención del perturbacional de segundo orden E2PERT de los complejos se acudió al método ONIOM2 considerando el nivel de teoría alto (DFT) al ligando y un nivel de teoría bajo (PM6) a la  $\beta$ -ciclodextrina.

### 5.3. Complejo de Inclusión

El proceso de inclusión se llevó a cabo utilizando el software de libre acceso Autodock 4.2, el cual es un programa que genera acoplamiento moleculares y una posible conformación estable entre ligando y hospedero (Morris, 2009). La búsqueda de una posible conformación de inclusión del ligando dentro de la cavidad de la  $\beta$ -ciclodextrina fue realizada mediante la técnica “Docking a ciegas”, la cual consiste en la definición de un espacio conformacional de búsqueda que abarca la totalidad de la cavidad del hospedero con el objetivo de encontrar una región en la que el ligando encuentre una conformación más estable. El sitio de búsqueda conformacional se delimitó en una caja de dimensiones  $x = -7,25 \text{ \AA}$ ,  $y = 28,35 \text{ \AA}$  y  $z = 29,56 \text{ \AA}$  y una resolución de cuadrícula (grilla) de  $0,375 \text{ \AA}$ . El método de acoplamiento ligando/ $\beta$ -ciclodextrina fue del tipo semiflexible, es decir, el hospedero ( $\beta$ -ciclodextrina) presentaba una estructura rígida, mientras que los ligandos eran flexibles, siendo estos los encargados de rotar sus enlaces y adecuarse al espacio conformacional. Dada esta característica, los ligandos se sitúan en el espacio conformacional de manera estocástica (no determinista y aleatorio), por lo que las posibles conformaciones son distintas las unas a las otras. El criterio de elección del conformero óptimo fue el de la energía de acoplamiento más estable (Faúndez, 2016).

Una vez elegido el conformero más estable del complejo de inclusión, se determinó el análisis perturbacional de segundo orden (E2PERT) con el software NBO para estimar las interacciones donador – aceptor del ligando dentro de la cavidad.

#### **5.4. Índices de reactividad local y global de ligandos y complejos de inclusión**

Para la obtención de los índices de reactividad local y global de los ligandos se obtuvieron a través del software Fukui 4.1 (Contreras et. al, 1999; Fuentealba et. al, 2000; Morell et. al, 2005) compatible con Gaussian '09. El cálculo se realiza a través de un *singlepoint* (SP) en Gaussian '09. Para leer el archivo de salida se utilizó el software Fukui 4.1.

Por su parte, para la obtención de los índices de reactividad de los complejos de inclusión, se acudió al método híbrido ONIOM2, para el cual se consideró dos niveles de teoría (DFT/PM6). Considerando el nivel de teoría alto (DFT) para el ligando, mientras que el nivel de teoría bajo (PM6) se consideró para la  $\beta$  – ciclodextrina. De la misma forma, se leyó el archivo de salida con el software Fukui 4.1.

Por último, para graficar los descriptores locales (Fukui y descriptor dual) se utilizó la teoría de orbitales de frontera, los cuales se visualizaron en GaussView, en el cual se generaron las isosuperficies con una densidad de 0,002 u. a.

#### **5.5. Parámetros termoquímicos**

Para la obtención de la energía de interacción del complejo de inclusión, se utilizó un nivel de teoría DFT con la herramienta de corrección por “contrapeso” (Counterpoise) la cual considera el “error por superposición de bases” (BSSE) (Nora et. al, 2019). Por su parte, para la obtención de los parámetros termoquímicos tanto de los ligandos,  $\beta$  – ciclodextrina y complejos de inclusión en fase gas, se calcularon sus frecuencias con un nivel de teoría PM6 (Sahra et. al, 2015).

#### **5.6. Interacciones No Covalentes (NCI)**

Para la visualización de las interacciones no covalentes generadas dentro de la cavidad por parte del ligando y la  $\beta$  – ciclodextrina, se utilizó el software Multiwfn 3.7, el cual a través de la información electrónica de los compuestos moleculares (función de onda) puede generar un mapa de densidad electrónica que permite describir los tipos de interacciones no covalentes (Lu & Chen, 2011). Una vez ejecutado en el software, se utilizó la opción “estudio visual de interacciones”, el cual es un análisis gráfico de interacciones no covalentes (NCI). Para obtener una buena resolución de imagen, y una detallada distribución de las interacciones no covalentes, se utilizó una grilla de alta calidad que consta de 17,2 millones de puntos que rodea todo el sistema molecular.

Para su visualización, se utilizó el software de VMD 1.9.4.a51 es cual es un visualizador de estructuras moleculares y simulaciones dinámicas (Humphrey et. al, 1996).

## 6. Resultados y discusión

A partir de los resultados termoquímicos obtenidos en la presente tesina, se determinó que los complejos de inclusión cumarina/ $\beta$ -ciclodextrina más estables y óptimos en las condiciones generadas en el modelamiento computacional (fase gas a una presión de 1 atm y una temperatura de 298K) son los complejos  $\beta$ C – C5,  $\beta$ C – C7,  $\beta$ C – C8,  $\beta$ C – C10 y  $\beta$ C – C11, por lo que en el presente apartado sólo se darán a conocer los resultados referentes a estos sistemas.

### 6.1. Optimización de Ligandos y $\beta$ -ciclodextrina y formación del complejo de inclusión

La optimización tanto de los ligandos como de la  $\beta$ -ciclodextrina es un paso fundamental ya que se obtienen las estructuras químicamente ideales para el posterior acoplamiento molecular, ya que se minimiza el impedimento estérico de los grupos hidroxilos como de los anillos. En la fig. 10 se presentan las estructuras moleculares optimizadas de los ligandos y la  $\beta$ CD.

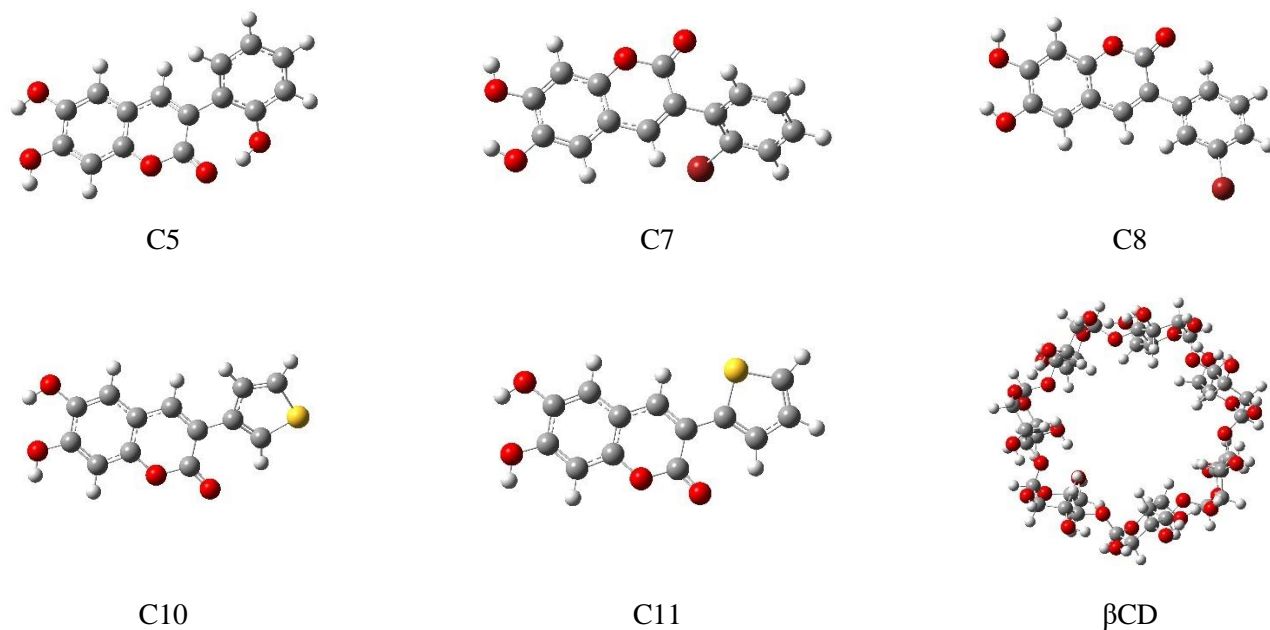


Fig. 10. Ligandos derivados de cumarina y  $\beta$ -ciclodextrina optimizados con nivel de teoría DFT con el funcional híbrido WB97X/6 – 31G+(d,p).

Si bien se optimizaron tanto los ligandos como la  $\beta$ CD previo al acoplamiento molecular para generar el complejo de inclusión, se puede observar que luego del Docking (conformación más estable del ligando dentro de la cavidad) se evidencian rotaciones tanto de los grupos hidroxilos como de los anillos, para así poder adecuarse bien al espacio conformacional definido por la cavidad. Esta rotación de enlaces y anillos se debe a la “flexibilidad” que se le da al ligando y la rigidez de la cavidad (Huang & Zou, 2010), lo cual permite un movimiento estocástico y aleatorio que guía la termoquímica del complejo, ya que, según las

rotaciones y traslaciones de los ligandos en la cavidad, esta puede conllevar a un acomplejamiento espontáneo y energética como entrópicamente viable (Ismahan et. al, 2020).

Como resultado de los Docking a ciegas entre los ligandos derivados de cumarina y la  $\beta$ CD se pueden observar en la fig. 11. En la cual se puede notar que los ligandos quedan inmersos en la cavidad tanto hacia la posición posterior (cara de grupos hidroxilos primarios) como frontal (cara de grupos hidroxilos secundarios).

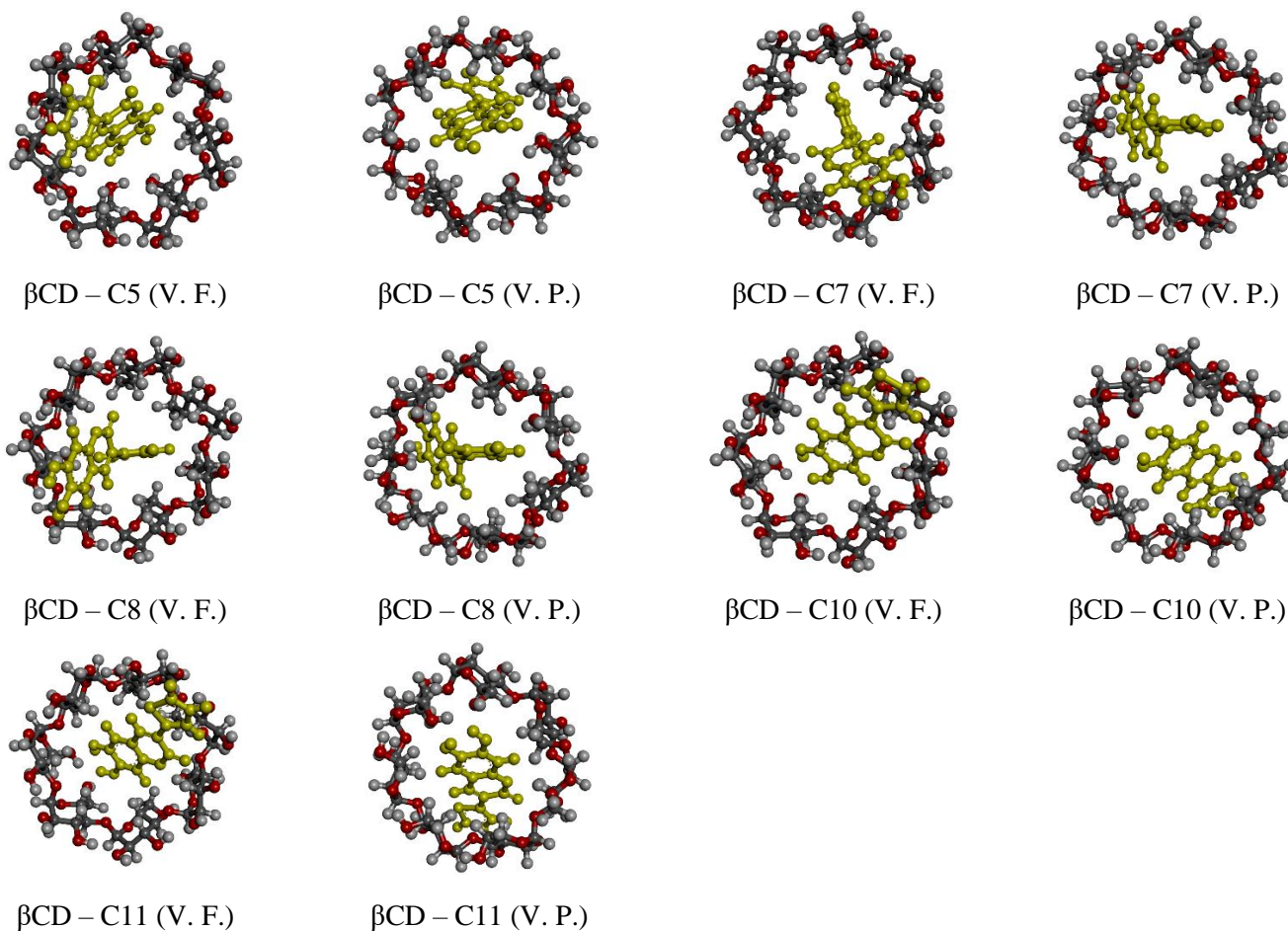


Fig. 11. Complejos de inclusión derivado de cumarina/ $\beta$  - ciclodextrina generadas por Docking molecular en autodock4.2.

(V. F.: vista frontal, V. P.: vista posterior)

Se puede observar que la disposición espacial que adquiere cada uno de los ligandos dentro de la cavidad es variable. Por ejemplo, los ligandos C5, C10 y C11 presentan inmersos completamente los anillos a y b hacia la posición de los hidroxilos primarios de la  $\beta$ CD, mientras que los ligandos C7 y C8 presentan una disposición de sus anillos a y b hacia la cara posterior donde se sitúan los hidroxilos secundarios, quedando dentro de la cavidad el anillo c.

Si bien el acomplejamiento de ligandos en la cavidad de la  $\beta$ CD por modelamiento Docking es una herramienta de gran utilidad para obtener espacios conformacionales a ciegas, presenta ciertas limitaciones que se podrían alejar del comportamiento real del fenómeno de acomplejamiento. La primera de estas es la estequiometría de reacción, es decir, la cantidad de ligandos que interactúan con las CD, y viceversa. Ya que si bien el acomplejamiento se guía por factores estéricos (volumen de la cavidad y tamaño del ligando), según el tamaño y masa molecular puede que se inserte más de un ligando a la cavidad (estequiometría 1:2) cuando el ligando es pequeño, por el contrario, sólo se puede adicionar un solo ligando cuando este es de mayor tamaño (estequiometría 1:1). A su vez, puede ocurrir que un ligando de gran tamaño se vea rodeado por dos o más CD (estequiometría 2:1 o N:1, siendo N la cantidad de CD) (Davis & Brewster, 2004).

De la misma forma, otro inconveniente del acoplamiento por Docking molecular es la descripción cinética y termodinámica del proceso, ya que los procesos de inclusión de ligandos en la cavidad de las CD se encuentran guiadas por la constante de inclusión ( $K_i$ ), además de la energía libre (Connors, 1997). Es por ello, que para modelar este tipo de procesos moleculares es que se acude preferentemente a la dinámica molecular en conjunto a aspectos experimentales, ya que esto permite adecuar las posiciones energéticamente favorables del ligando en la cavidad (Cesari et. al, 2020), no como el proceso de Docking al cual sólo se le asigna un espacio conformacional en el que el ligando rota o se traslada de forma aleatoria y estocástica hasta encontrar una conformación energéticamente estable. La constante de inclusión ( $K_i$ ) es un parámetro experimental que se puede obtener a través de distintos métodos como lo pueden ser la espectroscopia UV – visible, HPLC, voltametría, y las más utilizadas como lo son la resonancia magnética nuclear (H – RMN) a través del desplazamiento químico (Mayzel & Cohen, 1994), y el método de solubilidad de fases (Higuchi & Connors, 1965). De la misma forma, los aspectos energéticos y de espontaneidad pueden ser determinados a través de modelos de dinámica y mecánica molecular como lo son los métodos de mecánica molecular/área de superficie Poisson – Boltzmann (MM/PBSA) (Still et. al, 1990) y mecánica molecular/área de superficie generalizada de Born (MM/GBSA) (Gohlke et. al, 2003).

Por último, el efecto solvente (Connors, 1997) es un parámetro de suma importancia en la estabilidad del complejo, ya que uno de los objetivos es comprender el mecanismo de encapsulamiento de los ligandos en la cavidad de las ciclodextrinas, y como estos se estabilizan en su interior a través de interacciones intermoleculares hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en medio acuoso (Ross & Rekharsky, 1996), lo cual no se puede modelar con Docking molecular, ya que este no considera una capa de solvatación tanto dentro como fuera de la ciclodextrina, alejando los resultados termoquímicos de estabilidad obtenidos de los experimentales, ya que se ha observado que al momento del encapsulamiento del ligando, este desplaza las moléculas de agua presente en la cavidad (desolvatación) aumentando la entropía, lo cual favorece la espontaneidad del proceso (Rekharsky & Inoue, 1998 ; Biedermann, 2014).

## 6.2. Natural Bond Orbital (NBO) y Análisis perturbacional de segundo orden (E2PERT)

Una descripción NBO de un sistema molecular permite visualizar tanto los orbitales naturales tipo Lewis como la estabilización energética que nos entrega el análisis perturbacional de segundo orden, el cual describe cómo se estabilizan los orbitales vacíos o antienlazantes más energéticos. En el presente apartado sólo se dará a conocer el análisis NBO y E2PERT del ligando derivado de cumarina C5, mientras que los otros (C7, C8, C10 y C11) se encuentran con una mayor descripción en la sección de anexos.

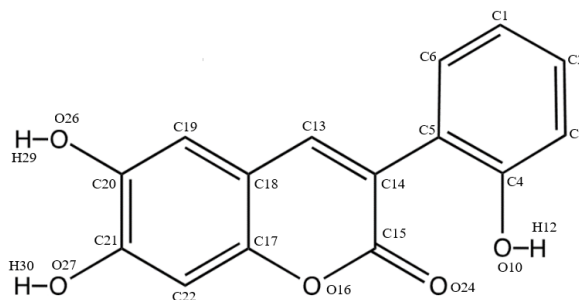


Fig. 12. Cumarina C5 (forma esquelética con átomos enumerados)

En la fig. 13 se puede observar los NBO pertenecientes al ligando C5, específicamente los NBO de los grupos hidroxilos de los anillos a y c

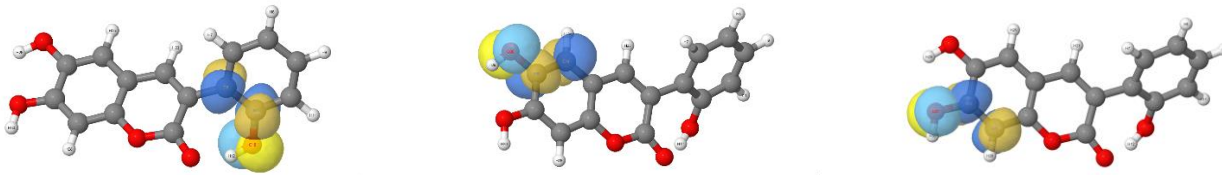


Fig. 13. NBO grupos hidroxilos del ligando C5. Los orbitales de color azul representan los orbitales antienlazantes desestabilizantes (aceptor), mientras que los de color amarillo representan los orbitales enlazantes estabilizantes (donador).

Por su parte una descripción numérica del fenómeno de estabilización orbital es a través del análisis Perturbativo de segundo orden E2PERT, el cual nos permite cuantificar la energía de estabilización entre orbitales enlazantes (donador) y antienlazantes (aceptor).

En la tabla 4 se pueden observar los valores energéticos de estabilización orbital y los respectivos donadores y aceptores tanto en el ligando C5 como el complejo de inclusión  $\beta$ CD – C5

Tabla 4. Análisis Perturbativo de segundo orden E2PERT para la estabilización de orbitales enlazantes (donador) y antienlazantes (aceptor). Para la obtención de los valores  $E^{(2)}$  en el complejo, se utilizó el método ONIOM2. (**notación:** LP, pares electrónicos solitarios u orbitales no enlazantes. BD, orbital enlazante. BD\*, orbital antienlazante).

Especie	Donador	Aceptor	$E^{(2)} / (kcal/mol)$
C5	LP(2) O10	BD*(2) C4 – C5	37,78
	LP(2) O26	BD*(2) C19 – C20	41,99
	LP(2) O27	BD*(2) C21 – C22	40,77
De BCD a C5	LP(1) O22	BD*(1) O167 – H168	2,11
	LP(2) O22	BD*(1) O167 – H168	1,47
	BD(1) C49 – H122	BD*(1) C160 – H177	2,36
	BD(1) C39 – H113	BD*(1) C160 – H170	1,93
	BD(1) C58 – H130	BD*(1) O169 – H170	2,11
	BD(1) O22 – H97	BD*(1) O167 – H168	1,70
	BD(1) C17 – O22	BD*(1) O167 – H168	1,26
De C5 a BCD	BD(2) C151 – C152	BD*(1) C69 – H140	2,39
	BD(1) C155 – H175	BD* C5 – H82	1,35
	BD(1) C160 – H177	BD*(1) C38 – H113	2,77
	BD(1) 160 – H177	BD*(1) C49 – H122	2,03
	BD(2) C161 – O162	BD*(1) C56 – C130	2,40
	BD(1) O167 – H168	BD*(1) O22 – H 97	1,10

De la tabla 4 y fig. 13 se puede observar cómo es que los pares electrónicos libres de los oxígenos pertenecientes a los grupos hidroxilos estabilizan los orbitales antienlazantes de los carbonos adyacentes, por lo tanto, estabilizando energéticamente a la molécula.

Sahra y colaboradores (2015) establecen que a partir del análisis perturbacional entre orbitales donadores y aceptores, se pueden describir la estabilidad del complejo a través de las interacciones por puentes de hidrógeno y la donación de densidad electrónica tanto del ligando hacia la  $\beta$ CD, y viceversa, de la  $\beta$ CD al ligando. De la tabla 4, se puede evidenciar la presencia de uno de los puentes de hidrógeno que se genera entre el ligando y la  $\beta$ CD, el cual es entre el O22 de la  $\beta$ CD y el H168 del ligando C5, el cual se estabiliza con una energía de 1,70 kcal/mol. De la misma forma, se puede evidenciar como es que el ligando C5 se estabiliza dentro de la cavidad, ya que tanto este como la  $\beta$ CD se donan y aceptan densidad electrónica para

estabilizarse energéticamente, por lo que los valores obtenidos del análisis perturbacional de segundo orden son un parámetro de estabilidad que nos permite establecer la viabilidad del complejo de inclusión.

En la fig. 14 se pueden observar los puentes de hidrógenos generados entre el ligando C5 y la  $\beta$ CD, siendo uno de ellos descrito por el análisis E2PERT.

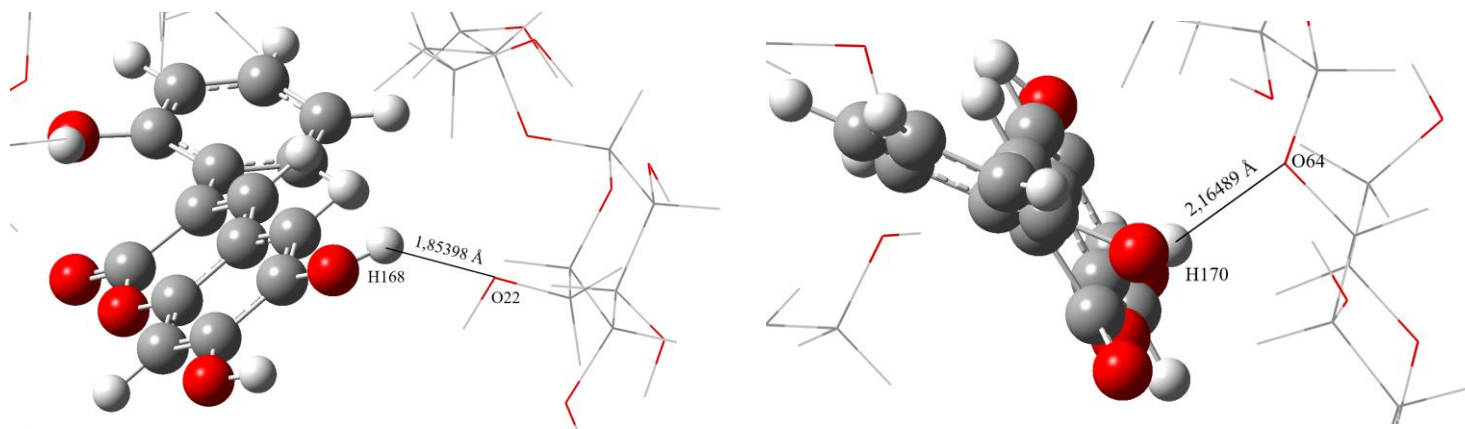


Fig. 14. Interacciones por Puente de Hidrógeno que se generan entre el ligando C5 y la  $\beta$ CD. Esta representación es a partir del modelamiento ONIOM2 del E2PERT. Los H168 y H170 corresponden a los H12 y H29 del ligando, respectivamente.

Para los complejos  $\beta$ CD – C7 y  $\beta$ CD – C8 no se observa una descripción numérica E2PERT de los puentes de hidrógeno como en el caso de  $\beta$ CD – C5, pero si se observa una estabilidad entre orbitales del ligando y la  $\beta$ CD. Por su parte, para los complejos  $\beta$ CD – C10 y  $\beta$ CD – C11 se evidencia un resultado análogo a  $\beta$ CD – C5, ya que se puede observar la energía de estabilización por puentes de hidrógeno y por donación – aceptación de orbitales (ver tabla 8 de anexo).

### 6.3. Índices de reactividad local y global

Para comprender la reactividad de una especie química se puede estudiar a partir de la estructura molecular completa, la cual viene descrita por la reactividad global, pero esta no nos proporciona la suficiente información sobre los posibles sitios en los que se llevarán a cabo los ataques de las especies nucleofílicas o electrofílicas. Para ello es que se hace uso de los descriptores locales como lo son las funciones de Fukui y el descriptor dual. Para el tipo de moléculas analizadas en el presente trabajo, es de importancia principalmente los grupos hidroxilos y los carbonos en donde se sitúan, ya que las cumarinas sustituidas al presentar una estructura similar a los flavonoides (en el sentido de presentar grupos hidroxilos en sus anillos), presentan actividad antioxidante (Pérez – Cruz et. al, 2012). Es por ello, que al igual que en la sección anterior, se presenta una tabla en la que se presentan sólo los índices de reactividad local y global del ligando C5 y el complejo  $\beta$ CD – C5 (ver tabla 5), presentando una mayor información de las otras especies moleculares en las tablas anexadas.

Tabla 5. Índices de reactividad global y local obtenidos a través del método ONIOM2 (DFT/PM6) con el funcional WB97X/6 – 31G+(d, p).

Especie	Átomo	$f^-$	$f^+$	$f^0$	$f^{(2)}$	$\mu / \text{ev}$	$\eta / \text{ev}$	$\omega / \text{ev}$
C5						-4,2741	7,3623	1,2306
	4(C)	0,1284	0,0144	0,0714	-0,1140			
	10(O)	0,1012	0,006	0,0536	-0,0952			
	12(H)	0,0025	0,0007	0,0016	-0,0018			
	20(C)	0,0331	0,0016	0,0173	-0,0315			
	21(C)	0,0634	0,1012	0,0823	0,0378			
	26(O)	0,0196	0,0006	0,0101	-0,019			
	27(O)	0,0280	0,0152	0,0216	-0,0128			
	29(H)	0,0002	0	0,0001	-0,0002			
	30(H)	0,0002	0,0002	0,0002	0			
BCC5						-5,6099	7,229	2,1767
	151(C)	0,1682	0,0116	0,0899	-0,1565			
	169(O)	0,1130	0,0013	0,0571	-0,1117			
	170(H)	0,0016	0,0005	0,0010	-0,0011			
	163(C)	0,0238	0,1323	0,0780	0,1085			
	164(C)	0,0173	0,0098	0,0136	-0,0075			
	165(O)	0,0105	0,0149	0,0127	0,0044			
	167(O)	0,0061	0,0009	0,0035	-0,0052			
	166(H)	0,0001	0,0004	0,0002	0,0003			
	168(H)	0,0001	0,0002	0,0002	0,0001			

De la tabla 5, se puede observar que el descriptor global que presentan una menor variación con respecto al ligando y el complejo de inclusión es la dureza química ( $\eta$ ), la cual puede ser entendida como una resistencia a la transferencia de densidad electrónica, por lo que puede considerarse como un criterio de reactividad, específicamente si se utiliza el “principio de máxima dureza” (PMD) (Pearson, 1997), el cual describe que los sistemas más reactivos poseen una dureza baja, por el contrario, los sistemas menos reactivos poseen una dureza alta. Por lo tanto, en función al este criterio PMD, se puede observar que el ligando C5 presenta una reactividad 1,81% mayor en el complejo de inclusión, al presentar un valor levemente menor de dureza química. De la misma forma, de la tabla 9 se puede observar que el ligando C10 disminuye su dureza en el complejo de inclusión, por lo que también aumenta su reactividad global, mientras que los

ligandos C7, C8 y C11, ocurre todo lo contrario, presentando un aumento en su dureza, lo que se traduce en una disminución en la reactividad global.

Por su parte, la Electrofilicidad ( $\omega$ ) es una medida de “poder electrofílico” o en palabras sencillas, la capacidad que presenta una especie química de atraer densidad electrónica y como esta estabiliza al sistema (Figueredo et. al, 2017; Gupta, 2016), por lo que se puede observar un aumento de los índices de Electrofilicidad de todos los ligandos en el complejo de inclusión, traduciéndose este parámetro en un criterio de estabilidad (Sahra et. al, 2015) y de capacidad electrofílica, siendo el ligando C5 quién presenta un mayor poder electrofílico (1,2306 eV y 2,1767 eV). A su vez, este parámetro electrofílico global permite describir la capacidad antioxidante de ciertas especies químicas, ya que a través del mecanismo de transferencia de un electrón (SET) se puede comprender cómo es que un radical se puede estabilizar cediendo su electrón a la especie antioxidante cuando esta presenta anillos aromáticos con electrones  $\pi$  resonantes (Farrokhnia, 2020) (ver fig. 15)

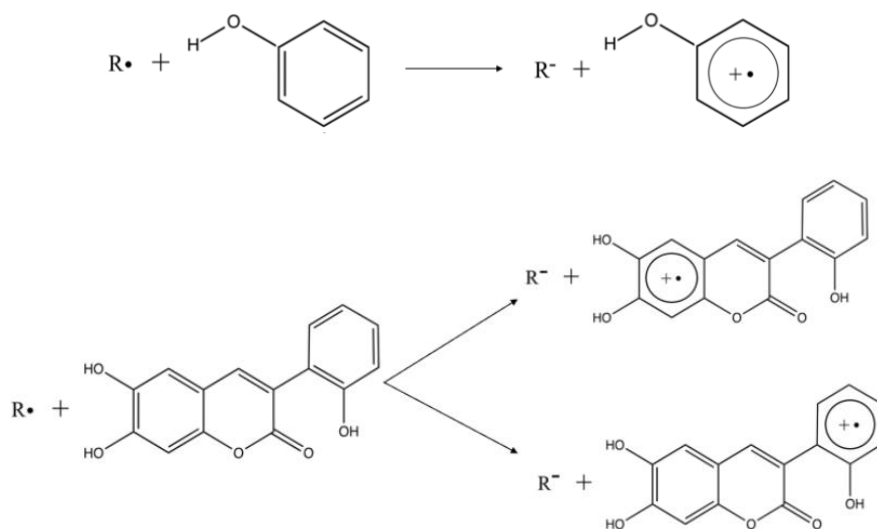


Fig. 15. Mecanismo de transferencia de un electrón radical (SET) y un posible mecanismo SET generado por el ligando derivado de cumarina C5.

De la misma forma, se puede observar a partir del potencial químico ( $\mu$ ), en específico el valor negativo de este (ec. (1.18), electronegatividad de Mulliken  $\chi$ ), que la tendencia a atraer densidad electrónica es coherente con los valores de Electrofilicidad, siendo un parámetro que también es capaz de describir la capacidad antioxidante por mecanismo SET (Rajan & Muraleedharan, 2017; Amic & Gotal, 2021). Los valores de electronegatividad aumentan en cada ligando cuando se forma el complejo de inclusión (al igual que la Electrofilicidad), siendo el ligando C5 el que presenta un mayor valor de electronegatividad.

Esta visión de reactividad es general para toda la especie molecular dado el análisis de los índices de reactividad global, pero a partir de los índices de reactividad local se pueden obtener otros resultados de interés. Para los compuestos antioxidantes que presentan grupos hidroxilos en su estructura lineal o aromática (como polifenoles y flavonoides sustituidos), los átomos de interés son los hidrógenos y oxígenos del grupo hidroxilo, y los átomos de carbono que contienen a estos grupos, ya que son estos los que dan el carácter antioxidante a este tipo de compuestos moleculares. Por lo que en la tabla 5 se pueden encontrar los índices de reactividad local (índices de Fukui y descriptor dual) perteneciente a estos átomos. Los índices de Fukui al igual que el descriptor dual nos permite identificar la tendencia electrofílica o nucleofílica de un átomo, siendo los valores de  $f_{(r)}^+$  grande susceptible a ataques nucleofílicos, mientras que valores de  $f_{(r)}^-$  grandes es susceptible a ataques electrofílicos, mientras que para el descriptor dual  $f_{(r)}^{(2)} > 0$  representa sectores propensos a ataques nucleofílicos, mientras que valores de  $f_{(r)}^{(2)} < 0$  son propensos a que ocurran ataques electrofílicos. Para comprender de mejor manera la naturaleza de las especies que describen los índices de Fukui y el descriptor dual, se presenta la siguiente imagen:

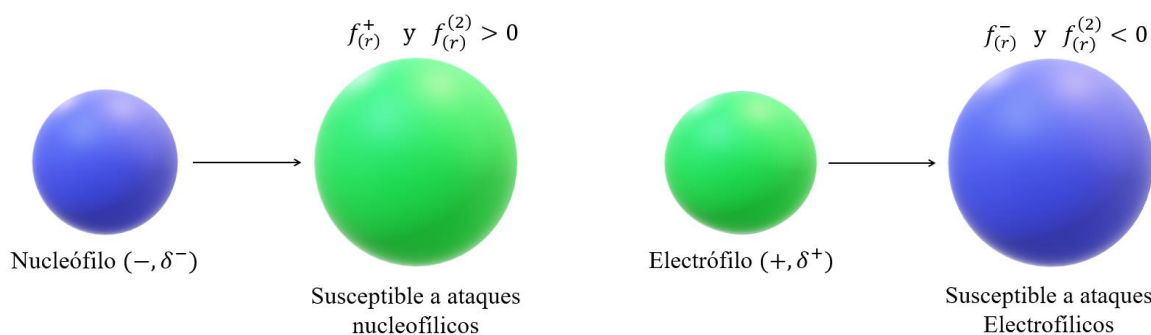


Fig. 16. Los índices de Fukui y el descriptor dual describen los sectores en los que se pueden generar ataques electrofílicos y/o nucleofílicos. Sectores moleculares que presenten valores grandes de  $f_{(r)}^+$  y valores positivos de  $f_{(r)}^{(2)}$  son propensos a sufrir ataques nucleofílicos por lo que en gran medida presentan una naturaleza eléctrica positiva o semipositiva. Mientras que los sectores moleculares que presenten valores grandes de  $f_{(r)}^-$  y valores negativos de  $f_{(r)}^{(2)}$  son propensos a sufrir ataques electrofílicos por lo que en gran medida presentan una naturaleza eléctrica negativa o seminegativa.

En primera instancia, de la tabla 5 se puede observar que los átomos de carbono en el ligando C5 presentan un comportamiento susceptible a ataques electrofílicos como nucleofílicos, siendo los 4(C) y 20(C) quienes presentan valores altos de  $f_{(r)}^-$  y valores negativos de  $f_{(r)}^{(2)}$ . Mientras que el 21(C) presenta valores altos de  $f_{(r)}^+$  y valores positivos de  $f_{(r)}^{(2)}$ . Por su parte, todos los oxígenos presentan una tendencia electrofílica al presentar valores altos de  $f_{(r)}^-$  y valores negativos de  $f_{(r)}^{(2)}$ . Este comportamiento de reactividad química de los átomos de carbono y oxígeno se mantienen en el complejo de inclusión, a excepción del 20(C), 21(C) y 26(O) los cuales cambian sus características, pasando de características electrofílicas a nucleofílicas, y viceversa. Por

último, el comportamiento de los hidrógenos es tal vez el más importante, ya que son estos los que realizan el mecanismo antioxidante HAT (transferencia de un átomo de Hidrógeno), el cual es capaz de reaccionar con radicales libres, neutralizándolos (Rajan & Muraleedharan, 2017). De la tabla 5 se puede observar que el ligando C5 no presenta la capacidad antioxidante HAT *in situ*, ya que sus hidrógenos presentan valores negativos de  $f_{(r)}^{(2)}$ , lo cual cambia en el complejo de inclusión, específicamente en los hidrógenos 29(H) y 30(H) (166(H) y 168(H) respectivamente en complejo de inclusión), presentando valores positivos de  $f_{(r)}^{(2)}$ , lo que le confiere una característica de electro aceptor, o bien, la característica de “hidrógeno lábil”, el cual puede ser cedido con facilidad a través de una ruptura radicalaria hacia el radical libre. En la Fig. 17, se presenta un posible mecanismo antioxidante HAT para el ligando C5 en el complejo de inclusión

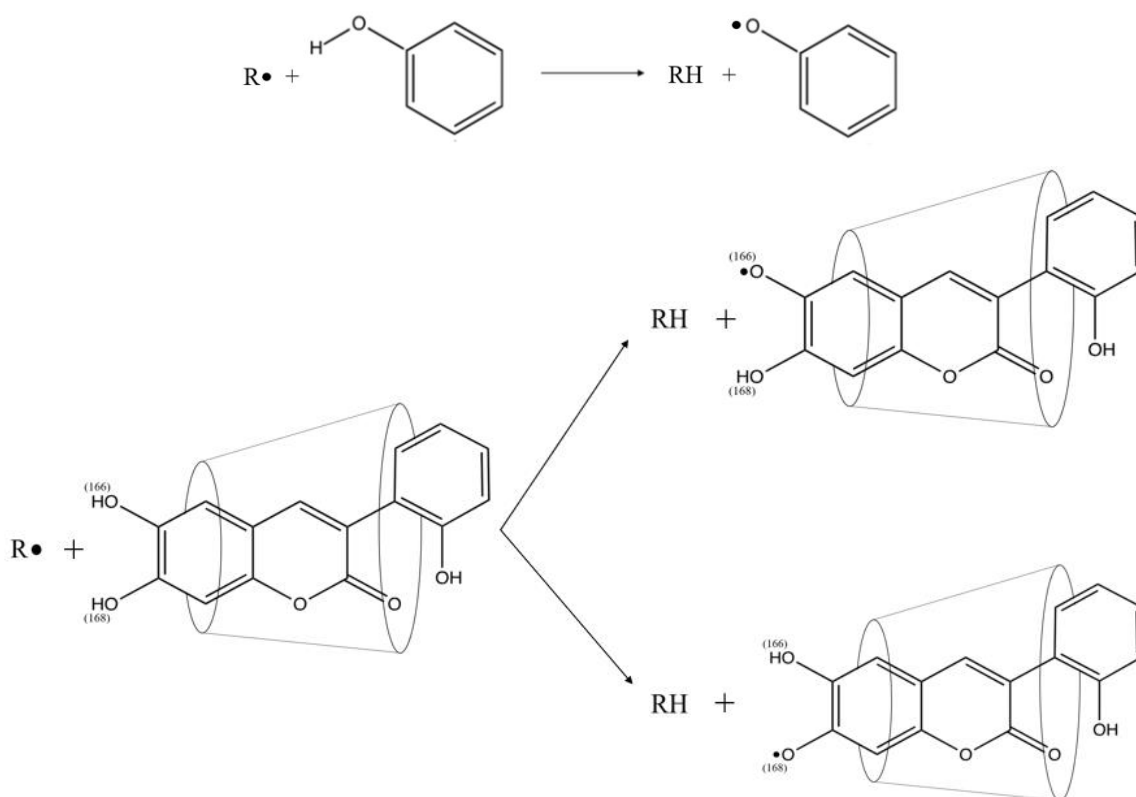


Fig. 17. Mecanismo de transferencia de un átomo de Hidrógeno (HAT) y un posible mecanismo HAT para el ligando C5 en el complejo de inclusión  $\beta$ CD – C5.

En la tabla 9 (anexo) se puede observar que al igual que el ligando C5, los índices de Fukui ( $f_{(r)}^-$ ,  $f_{(r)}^+$ ) y descriptor dual ( $f_{(r)}^{(2)}$ ) que presentan los átomos de carbono y oxígeno describen tendencias a ataques electrofílicas y nucleofílicas, presentando algunos cambios en sus respectivos complejos de inclusión. En el caso de los hidrógenos, se puede evidenciar un aumento en la labilidad del 28(H) [166(H)] del ligando C7 en el complejo de inclusión, al igual que 25(H) [165(H)] del ligando C10, y 26(H) [165(H)] del ligando C11.

Si bien *in situ* el ligando C5 no muestra una capacidad de transferencia de hidrógenos (HAT) por la descripción de Fukui y descriptor dual, un análisis de distribución de densidad electrónica (Farrokhnia, 2020) nos permite ver que los hidrógenos presentan una densidad de carga positiva, mientras que el oxígeno que la acompaña presenta una densidad de carga negativa, lo cual es evidente por la diferencia de electronegatividad entre estas especies, por lo que a nivel de distribución de densidad electrónica, los hidrógenos presentan cierta labilidad.

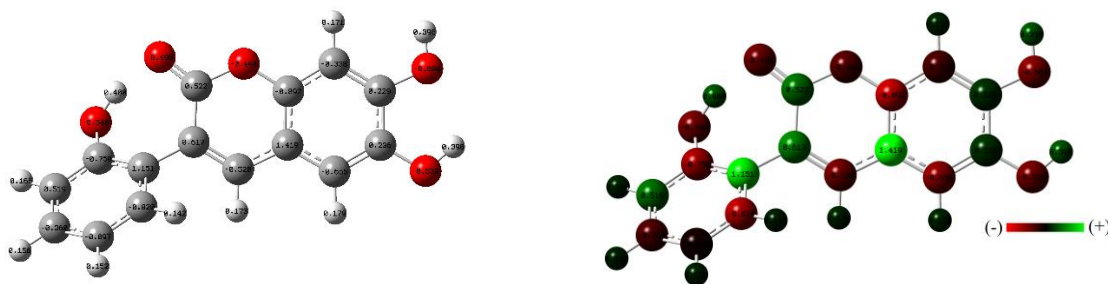
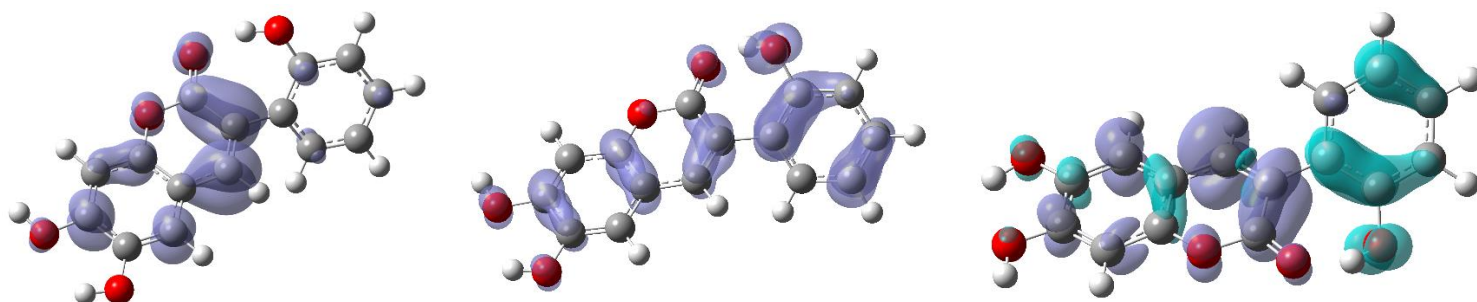


Fig. 18. Distribución de carga eléctrica (Densidad electrónica) de ligando derivado de cumarina C5.

Un estudio teórico/experimental realizado por Pérez – cruz y colaboradores (2018) describen la reactividad antioxidante a través de los índices de Fukui radicalarios ( $f^0$ ) de los átomos de oxígeno en cada grupo hidroxilo. Según un mayor valor de  $f^0$  del segmento molecular se indica que ese sitio presenta una mejor actividad antioxidante, por lo que para el ligando cumarínico C5 se puede observar que presenta un mayor valor de  $f^0$  en la posición 10(O) y en la misma posición dentro del complejo de inclusión (169(O)), presentando un leve aumento en su valor (0,0536 a 0,0571). Por su parte, los hidroxilos del anillo A presentan valores distintos de  $f^0$  en el ligando aislado y dentro del complejo de inclusión, lo cual describe un cambio en la reactividad. En el ligando C5 aislado se puede observar que el átomo 27(O) presenta una mayor actividad antioxidante al presentar un valor mayor de  $f^0$  en comparación a 26(O), mientras que en el complejo de inclusión los papeles se invierten, siendo 26(O) (165(O)) quien presenta una mayor actividad antioxidante que 27(O) (167(O)) al tener un valor de  $f^0$  mayor.

Siguiendo este mismo criterio, se puede observar que los otros ligandos (C7, C8, C10 y C11) cumarínicos también presentan oxígenos antioxidantes dado los valores de  $f^0$ , los cuales cambian su reactividad *in situ* y en el complejo de inclusión.

Una descripción gráfica de los índices de reactividad local del ligando C5 *in situ* y en el complejo de inclusión se pueden ver en la fig. 19 y 20.

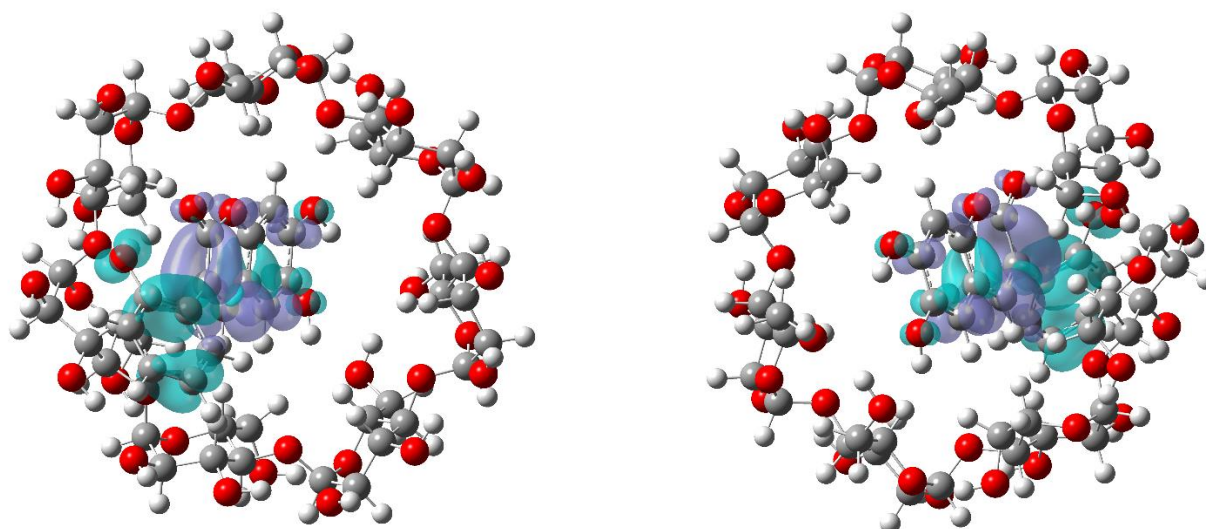


$$f_{(r)}^+ \approx |\psi_{(r)\text{LUMO}}|^2 = \rho_{(r)\text{LUMO}}$$

$$f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r)\text{HOMO}}|^2 = \rho_{(r)\text{HOMO}}$$

$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{(r)\text{LUMO}} - \rho_{(r)\text{HOMO}}$$

Fig. 19. Descriptores locales de reactividad química. De la aproximación de orbitales de frontera (FMO) los índices de reactividad se pueden visualizar como el HOMO y LUMO de una molécula, siendo  $f_{(r)}^+$  el LUMO y  $f_{(r)}^-$  el HOMO. Por su parte, el descriptor dual  $f_{(r)}^{(2)}$  al ser una función bifásica indica tanto los sitios de comportamiento electrofílico (lóbulos morados) como nucleofílico (lóbulos celestes).



$f_{(r)}^{(2)}$   $\beta$ CD – C5 (vista frontal)

$f_{(r)}^{(2)}$   $\beta$ CD – C5 (vista posterior)

Fig. 20. Descriptor dual de ligando C5 dentro de la cavidad del complejo de inclusión. Los lóbulos morados representan los sitios de comportamiento electrofílico ( $f_{(r)}^{(2)} > 0$ ) mientras que los lóbulos celestes representan los sitios de comportamiento nucleofílico ( $f_{(r)}^{(2)} < 0$ ). Todas las isosuperficies se generaron con una densidad de 0,002 u. a.

#### 6.4. Parámetros termoquímicos e interacciones no covalentes

Los parámetros termoquímicos permiten describir la estabilidad de los complejos de inclusión. A su vez, permiten comprender los mecanismos que estabilizan a los ligandos en la cavidad de la ciclodextrina, los cuales son principalmente interacciones no covalentes del tipo hidrofóbicas, van der Waals y puentes de hidrógeno. Los parámetros termoquímicos del complejo de inclusión se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Parámetros termoquímicos de complejos de inclusión  $\beta$ CD con derivados de cumarinas. La energía de interacción del complejo se obtuvo a nivel DFT con la herramienta de “contrapeso”, la cual considera la BSSE. Los parámetros termoquímicos se obtuvieron calculando las frecuencias de los complejos con nivel de teoría PM6.

Parámetro termodinámico	$\beta$ CC5	$\beta$ CC7	$\beta$ CC8	$\beta$ CC10	$\beta$ CC11
$\Delta E_{int} / (kcal/mol)$	-17,67	-7,38	-2,51	-8,86	-9,52
$\Delta H^\circ / (kcal/mol)$	-145,35	-136,87	-120,20	-139,98	-138,23
$\Delta G^\circ / (kcal/mol)$	206,48	254,78	250,75	224,32	232,13
$\Delta S^\circ / (kcal/molK)$	-1,18	-1,31	-1,24	-1,22	-1,24

De la tabla 6 se puede observar que los complejos de inclusión son energéticamente estables al presentar energías de interacción negativas, ya que mientras más negativo sea su valor más estable y favorable es la formación del complejo de inclusión (Fifere et al., 2012). Por lo que, el complejo más estable es el  $\beta$ CC5, mientras que el menos estable es el  $\beta$ CC8.

Termoquímicamente, la tabla 6 nos indica que el proceso de acomplejamiento en fase gas presenta una liberación de energía ( $\Delta H^\circ < 0$ ) y no es espontánea ( $\Delta G^\circ > 0$ ) en condiciones normales de presión y temperatura (1 atm y 298,15 K). Los valores negativos de entalpía describen las interacciones no covalentes que se generan en la cavidad del complejo, las cuales son principalmente del tipo van der Waals y puentes de hidrógeno. Por su parte, los valores negativos de entropía ( $\Delta S^\circ < 0$ ) describen la limitación del movimiento rotacional y traslacional del ligando en la cavidad (Nora et. al, 2019). Por lo tanto, el acomplejamiento de los ligandos en la cavidad se encuentra guiada principalmente por la entalpía.

Las interacciones no covalentes se pueden visualizar a través de un análisis de densidad electrónica, la cual puede ser modelada con el software Multiwfn y visualizadas con VMD. Este software modela las interacciones como nubes de color, las cuales diferencian el tipo de interacción entre fuertes (puentes de hidrógeno) con un color azul, interacciones tipo van der Waals con un color verde, por último, las interacciones repulsivas con un color rojo. Por lo tanto, la simbología de color para las interacciones no covalentes (NCI) es:

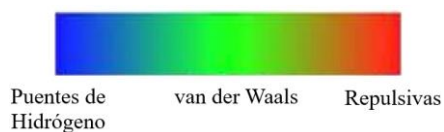


Fig. 21. Simbología de color Multiwfn para las interacciones no covalentes (NCI).

Del análisis NCI de los complejos de inclusión se obtuvo lo siguiente:

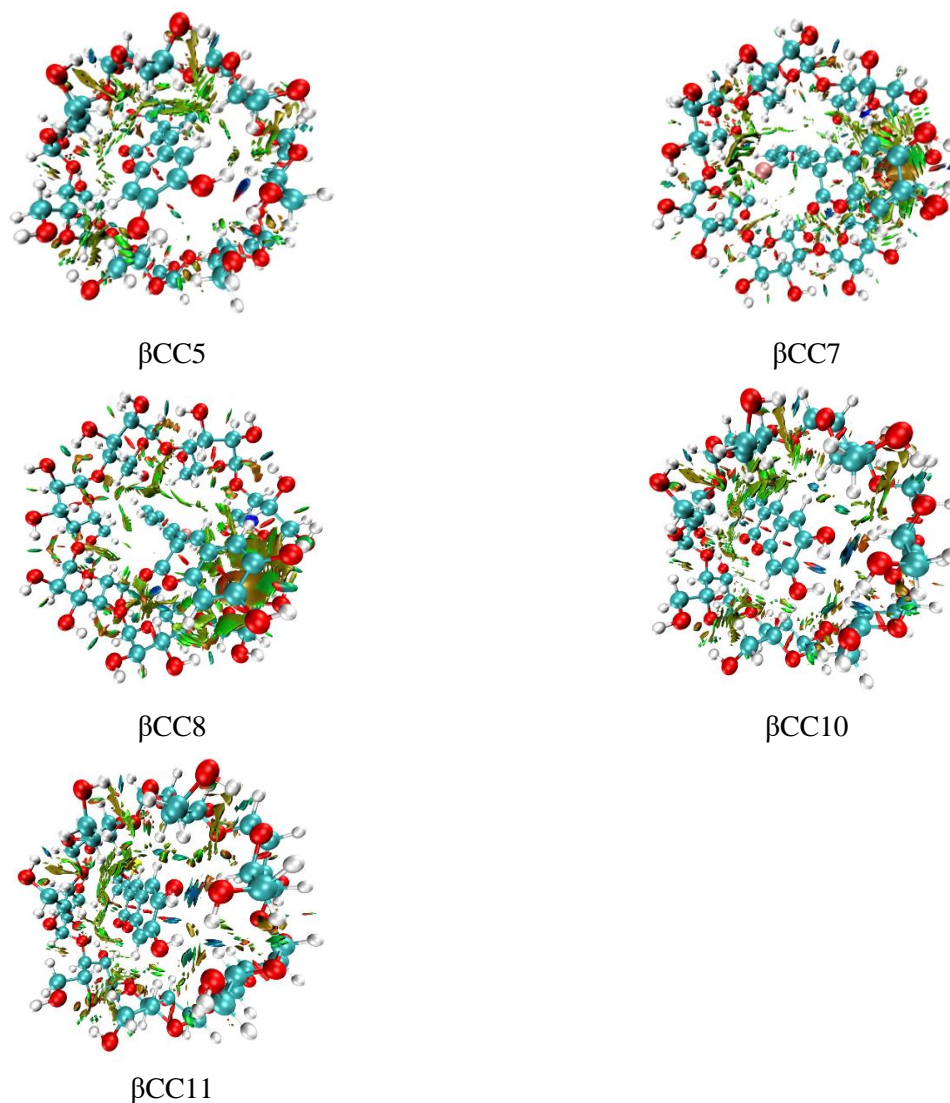


Fig. 22. Interacciones no covalentes generadas en la cavidad del complejo de inclusión de  $\beta$ -ciclodextrina con derivados cumarínicos.

De la fig. 22 se puede observar que los derivados cumarínicos presentes en la cavidad de la  $\beta$ -ciclodextrina se estabilizan principalmente por interacciones no covalentes del tipo van der Waals y puentes de hidrógeno que se llevan a cabo entre los grupos hidroxilos de los ligandos y los hidroxilos primarios y secundarios de la  $\beta$ -ciclodextrina. Estas interacciones no covalentes son las que definen el carácter exotérmico ( $\Delta H^\circ < 0$ ) del proceso de acomplejamiento.

Los puentes de hidrógeno generados entre ligando y  $\beta$ -ciclodextrina son los siguientes:

Tabla 7. Puentes de hidrógeno generados entre los ligandos cumarínicos y los hidroxilos primarios y secundarios de la  $\beta$ -ciclodextrina.

Complejo	Puente de Hidrógeno	Distancia / Å
$\beta$ CC5	H12 (H170)	2,165
	H29 (H166)	1,854
$\beta$ CC7	H28 (H166)	2,225
$\beta$ CC8	H28 (H166)	2,04
$\beta$ CC10	H26 (H167)	1,989
$\beta$ CC11	H26 (H165)	1,889

Estos puentes de hidrógeno se pueden visualizar como resultado del Docking molecular en el programa Autodock, obteniéndose lo siguiente:

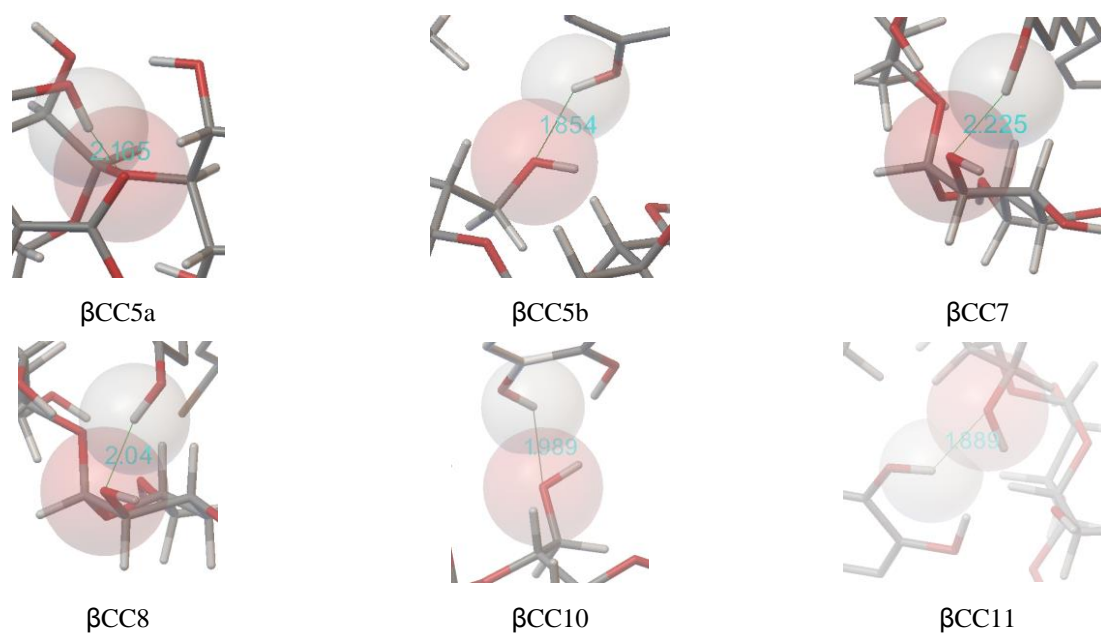


Fig. 23. Puentes de hidrógeno generados entre los ligandos cumarínicos y los hidroxilos primarios y secundarios de la  $\beta$ -ciclodextrina.

## 7. Conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos del modelamiento molecular *in silico* de acoplamiento molecular (Docking), se puede concluir que los ligandos derivados de cumarina forman complejos de inclusión con  $\beta$ -ciclodextrina, los cuales se estabilizan por interacciones no covalentes tipo van der Waals y puentes de hidrógeno. La disposición conformacional de los ligandos dentro de la cavidad de la  $\beta$ -ciclodextrina muestran que los anillos a, b y c es variable, ya que estos se disponen con una orientación hacia los hidroxilos primarios (C5, C10 y C11) y secundarios (C7 y C8). Los parámetros termoquímicos muestran que el acomplejamiento es No espontáneo en las condiciones estándar de presión y temperatura (1 atm y 298,15 K) y en fase gas, pero si demuestran que los complejos de inclusión son estables al presentar una energía de interacción negativa, y una entalpía negativa, la cual guía el proceso de acomplejamiento. Esta estabilidad del ligando en la cavidad del complejo de inclusión se puede evidenciar a través del análisis Perturbativo de segundo orden (E2PERT) en el cual se observó la capacidad donadora y aceptora del ligando y  $\beta$ -ciclodextrina.

La reactividad química modelada a través de los descriptores globales (potencial químico, dureza y Electrofilicidad) y locales (índices de Fukui y descriptor dual) indican que los derivados cumarínicos cambian su reactividad *in situ* y en la cavidad del complejo de inclusión. A partir de estos parámetros, se puede observar que los ligandos cumarínicos estudiados presentan actividad antioxidante variable como lo puede ser por mecanismos SET y HAT. Esta capacidad antioxidante es variable *in situ* y en el complejo de inclusión, aumentando la Electrofilicidad en todos los complejos, lo que se traduce en un aumento de la capacidad antioxidante SET, a su vez se presenta un pequeño aumento en la labilidad de los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilos. Esta variabilidad en la reactividad se puede evidenciar principalmente en el ligando cumarínico C5, el cual presenta una mayor actividad antioxidante por mecanismos SET y HAT desde el punto de vista teórico.

Si bien el estudio teórico y computacional del modelamiento de complejos de inclusión entre ligandos derivados de cumarina y  $\beta$ -ciclodextrina presentan resultados viables desde el punto de vista termoquímicos y de reactividad, estos deben ser estudiados experimentalmente para ser validados, ya que en este modelamiento no se consideran parámetros fundamentales como lo pueden ser los sitios conformacionales reales, la estequiometría de reacción y el efecto solvente, los cuales son factores que influyen en gran medida en la estabilidad del complejo y en la reactividad de los ligandos.

## 8. Referencias

- Adachi, M., Mikami, B., Katsube, T., & Utsumi, S. (1998). Crystal Structure of Recombinant Soybean  $\beta$ -Amylase Complexed with  $\beta$ -Cyclodextrin. *Journal of Biological Chemistry*, 273(31), 19859 – 19865.
- Amić, A.; Gotal, E. (2021). Selected Thermodynamic Parameters of Antioxidant Activity of Coumarin Based Heterocyclic Compounds. *Chem. Proc.*, 3, 109.
- Andrés, J., Beltrán, J. (2000). *Química Teórica y Computacional*. 1º Edición. Universitat Jaume I. Cap. 2. Pág. 107 – 121.
- Atkins, P., de Paula, J. (2008). *Química Física*. 8º Edición. Editorial Médica Panamericana. Cap. 11 - 18. Pág. 362 – 363, 629 – 645.
- Battaner, E. (2012). *Biomoléculas, una introducción estructural a la bioquímica*. 1era edición. Ediciones Universidad de Salamanca. Cap. 2. Pág. 17 – 39.
- Biedermann, F., Nau, W. M. y Schneider, H. J. (2014). The Hydrophobic Effect Revisited – Studies with Supramolecular Complexes Imply High – Energy Water as a Noncovalent Driving Force. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(42):11158 – 11171.
- Burg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. (2008). *Bioquímica*. 6ta edición. Editorial Reverté. Cap. 1. Pág. 7 – 9.
- C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé (2005). New dual descriptor for chemical reactivity. *J. Phys. Chem. A* 109, 205–212.
- Castellan, G. (1974). *Fisicoquímica*. 1era edición. Fondo educativo interamericano, S. A. Cap. 25. Pág. 598 – 620.
- Centurión, F. (2016). *Caracterización fisicoquímica del complejo de fenbendazol y  $\beta$ -ciclodextrina en solución acuosa (tesis)*. Pontificia Universidad Católica del Perú. Pág. 26.
- Cesari, A., Uccello Barretta, G., Kirschner, K. N., Pappalardo, M., Basile, L., Guccione, S., ... Balzano, F. (2020). Interaction of natural flavonoid eriocitrin with  $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: an NMR and molecular dynamics investigation. *New Journal of Chemistry*.
- Chai, J.-D., & Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(44), 6615.
- Chung, L. W., Sameera, W. M. C., Ramozzi, R., Page, A. J., Hatanaka, M., Petrova, G. P., ... Morokuma, K. (2015). The ONIOM Method and Its Applications. *Chemical Reviews*, 115(12), 5678–5796.
- Connors, K. A. (1997). The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution. *Chemical Reviews*, 97(5), 1325–1358.
- Contreras, R, Fuentealba, P, Galván, M, Pérez, P. (1999) *Chem. Phys. Lett.* 304, 405.
- Cuevas, G., Cortés, F., (2003). *Introducción a la Química Computacional*. 1º Edición. Fondo de Cultura Económica. Cap. 1, 4. Pág. 15 – 26, 61 – 72.

- Davis, M. E., & Brewster, M. E. (2004). Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(12), 1023 – 1035.
- de Oliveira, Tiago bittencourt, Pedrosa, Roberto coury; filho, danilo Wilhelm. (2007). oxidative stress in chronic cardiopathy associated with Chagas disease. *international journal of cardiology*, 116 (3), 357-363.
- De Souza, E., Bernardoni, D., Luis, E. (2015). Assessment of the genotoxic/clastogenic potential of coumarin derivative 6,7-dihydroxycoumarin (aesculetin) in multiple mouse organs. *Toxicology Reports*, 2 (0), 268-274.
- Djemil, R., Attoui - Yahia, O., & Khatmi, D. (2015). DFT-ONIOM study of the dopamine –  $\beta$ -CD complex: NBO and AIM analysis. *Canadian Journal of Chemistry*, 93(10), 1115 – 1121.
- Dunnington, B. D., & Schmidt, J. R. (2012). Generalization of Natural Bond Orbital Analysis to Periodic Systems: Applications to Solids and Surfaces via Plane-Wave Density Functional Theory. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(6), 1902–1911.
- Farrokhnia M. (2020). Density Functional Theory Studies on the Antioxidant Mechanism and Electronic Properties of Some Bioactive Marine Meroterpenoids: Sargahydroquionic Acid and Sargachromanol. *ACS omega*, 5(32), 20382–20390.
- Faúndez, E. (2016). Efecto de dimetil –  $\beta$  – ciclodextrina en la interacción de moléculas heterocíclicas con AND y metales de transición de importancia biológica. Repositorio Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y Farmaceuticas.
- Fifere, A., Marangoci, N., Maier, S., Coroaba, A., Maftai, D., & Pinteala, M. (2012). Theoretical study on  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes with propiconazole and protonated propiconazole. *Beilstein journal of organic chemistry*, 8, 2191–2201.
- Figueredo, S., Páez, M., Torres, F. (2017). índices de poder electrofílico global y local para el estudio teórico de la reactividad química: aplicación a derivados carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados. *Quim. Nova*, 40(5), 513 – 522.
- Fleming, I. (2010). *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*. First Edition. Editorial Wiley. Chapter 3. Page 127 – 143.
- Fuentealba, P, Pérez, P, Contreras, R. (2000). *J. Chem. Phys.* 113, 2544.
- Fukui, K. (1964) *Molecular Orbital in Chemistry, Physics and Biology*.
- Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2011). Natural bond orbital methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), 1 – 42.
- Gohlke H, Kiel C, Case DA. (2003). Insights into Protein – Protein Binding by Binding Free Energy Calculation and Free Energy Decomposition for the Ras – Raf and Ras – Ralgs Complexes. *Journal of Molecular Biology*, 330. 891 – 913.

- Grégori, C. (2014). Review: A History of Cyclodextrines. *Chem. Rev.*, 114 (21), 10940 – 10975.
- Gupta, V. P. (2016). Characterization of Chemical Reactions. *Principles and Applications of Quantum Chemistry*, 385–433.
- Higuchi, T., Connors, K. A. (1965). Phase Solubility Techniques, *Advanced Analytical Chemistry of Instrumentation*, 4, 117-212.
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136 (3), 864–871.
- Huang, S.-Y., & Zou, X. (2010). Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(8), 3016 – 3034.
- Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K. (1996). "VMD - Visual Molecular Dynamics", *J. Molec. Graphics*, 14, 33 – 38.
- Iczkowski, R. P., & Margrave, J. L. (1961). Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 83(17), 3547 – 3551.
- Ismahan, L., Leila, N., Fatiha, M., Abdelkrim, G., Mouna, C., Nada, B., & Brahim, H. (2020). Computational study of inclusion complex of l-Glutamine/beta-Cyclodextrin: Electronic and intermolecular interactions investigations. *Journal of Molecular Structure*, 127740.
- Jensen, F. (2007) Introduction to Computational chemistry. Editorial Wiley. Chapter 5. Page 192 – 198.
- Kirsch, G., Abdelwahab, A., & Chaimbault, P. (2016). Natural and Synthetic Coumarins with Effects on Inflammation. *Molecules*, 21(10), 1322.
- Kostova, I., Bhatia, S., Grigorov, P., Balkansky, S., S. Parmar, V., K. Prasad, A., & Saso, L. (2011). Coumarins as Antioxidants. *Current Medicinal Chemistry*, 18(25), 3929–3951.
- Levine, I. (2001). *Química Cuántica*. 5<sup>o</sup> Edición. Editorial Pearson Educación, S. A. Cap. 15. Pág. 467 – 483.
- Lin, Yuheng, Sun, Xinxiao, Yuan, Qipeng; Yan, Yajun. (2013). combinatorial biosynthesis of plant-specific coumarins in bacteria. *metabolic engineering.*, 18(0), 69 – 77.
- Loftsson, T., Maasson, M., Brewster, M.E. (2003). Self - association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *J. Pharm. Sci.*93,1091 – 1099.
- Lu, T., & Chen, F. (2011). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, 33(5), 580–592.
- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi,

- N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox (2013), *Gaussian 09, Revisión E. 01*, (Gaussian, Inc., Wallingford CT)
- Martínez-Araya, J. I. (2014). Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions? *Journal of Mathematical Chemistry*, 53(2), 451 – 465.
  - Mayzel, O., & Cohen, Y. (1994). Diffusion coefficients of macrocyclic complexes using the PGSE NMR technique: determination of association constants. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (16), 1901.
  - Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785 – 2791.
  - Mota, F. (1986). Bases mínimas adaptadas al entorno molecular (tesis). Universitat de Barcelona. Pág. 21 – 24.
  - NBO 6.0, E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. Weinhold (2013), Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison.
  - Nora, M.R., Ismahan, L., Abdelkrim, G., Mouna, C., Leila, N., Fatiha, M., Nada, B., & Brahim, H. (2019). Interactions in inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin/1 - Methionine: DFT computational studies. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 96, 43 – 54.
  - Parr, R. G.; Donnelly, R. A.; Levy, M.; Palke, W. E. (1978). *J. Chem. Phys.*, 68, 3801.
  - Parr, R. G.; Yang, W. (1989). *Density - Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York.
  - Pearson, R. G. (1997). *Chemical Hardness: Applications from Molecules to Solids*, Wiley-VCH Verlag GMBH: Weinheim.
  - Peña, A., Arroyo, A., Gómez, A., Tapia, R. (2002). *Bioquímica*. 1era edición. Limusa Noriega Editores. Cap. 3. Pág. 94 – 96.
  - Pérez-Cruz, Fernanda, Serra, Silvia, Delogu, Giovanna, Iapier, Michel, Maya, Juan Diego, Olea-Azar, Claudio, Santana, Lourdes; Uriarte, Eugenio. (2012). antitrypanosomal and antioxidant properties of 4-hydroxycoumarins derivatives. *bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(17), 5569 – 5573.
  - Pérez-Cruz, K., Moncada - Basualto, M., Morales-Valenzuela, J., Barriga - González, G., Navarrete-Encina, P., Núñez - Vergara, L., Squella, J. A., Olea-Azar, C. (2018). Synthesis and antioxidant study of new polyphenolic hybrid - coumarins. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(4), 525–537.

- Piela, L. INTERMOLECULAR INTERACTIONS. (2007). *Ideas of Quantum Chemistry*, 681–761.
- R. Parr, W. Yang. (1984). *Density Functional Approach to the Frontier - Electron Theory of Chemical Reactivity*, *Journal of the American Chemical Society* 106. 4049 – 4050.
- Radi, A.-E., & Eissa, S. (2010). *Electrochemistry of cyclodextrin inclusion complexes of pharmaceutical compounds*. *Open Chem Biomed Meth J*, 3, 74 – 85.
- Rajan, V. K., & Muraleedharan, K. (2017). *A computational investigation on the structure, global parameters and antioxidant capacity of a polyphenol, Gallic acid*. *Food Chemistry*, 220, 93 – 99.
- Reed, A. E., Curtiss, L. A., & Weinhold, F. (1988). *Intermolecular interactions from a natural bond orbital, Donor – acceptor viewpoint*. *Chemical Reviews*, 88(6), 899 – 926.
- Rekharsky, M. V. y Inoue, Y. (1998). *Complexation thermodynamics of cyclodextrins*. *Chemical reviews*, 98(5), 1875 – 1918.
- Ross, P. D., & Rekharsky, M. V. (1996). *Thermodynamics of hydrogen bond and hydrophobic interactions in cyclodextrin complexes*. *Biophysical Journal*, 71(4), 2144 – 2154.
- S. Wilson. (1983). "Basis Sets". *Methods in Computational Physics*. eds. G. H. F. Diercksen, S. Wilson. Reidel, Dordrecht.
- Sahra, K., Dinar, K., Seridi, A., & Kadri, M. (2015). *Investigation on the inclusion of diclofenac with  $\beta$ -cyclodextrin: a molecular modeling approach*. *Structural Chemistry*, 26(1), 61 – 69.
- Steiner, E. (1970). Chapter 2: Determination and interpretation of molecular wave functions. *Annual Reports on the Progress of chemistry, Section A: General Physics and inorganic chemistry*. Page 5 – 143.
- Still WC, Tempczyk A, Hawley RC, Hendrickson T. (1990). *Semianalytical Treatment of Solvation for Molecular Mechanics and Dynamics*. *Journal of the American Chemical Society*, 112. 6127 – 6129.
- Suarez, D. (2012). *Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono*. *Bol. Grupo Español Carbón*. (25), 23 – 28.
- Szejtli, J. (1988). *Cyclodextrin Technology*. First edition. Editorial Dordrecht; Boston: Kluwer Academic Publishers. Chapter 2. Page. 79 – 170.
- Van Duijneveldt, F. B., van Duijneveldt-van de Rijdt, J. G. C. M., & van Lenthe, J. H. (1994). *State of the Art in Counterpoise Theory*. *Chemical Reviews*, 94(7), 1873 – 1885.
- Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Daly, A. K., van Schie, R. M. F., de Boer, A., & Maitland-van der Zee, A.-H. (2014). *Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 626–641.
- Vreven, T., & Morokuma, K. (2006). Chapter 3 Hybrid Methods: ONIOM(QM:MM) and QM/MM. *Annual Reports in Computational Chemistry*, 35–51.

- Weinhold, F.; Landis, C. R. **(2005)**. Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor – Acceptor Perspective; Cambridge University Press: Cambridge, U.K.
- Xing, S. K., Zhang, C., Ai, H. Q., Zhao, Q., Zhang, Q., & Sun, D. Z. **(2009)**. Theoretical study of the interactions of  $\beta$ -cyclodextrin with 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone and two of its isomers. *Journal of Molecular Liquids*, 146(1-2), 15 – 22.

## 9. Anexos

### 9.1. NBO ligados derivados de Cumarina

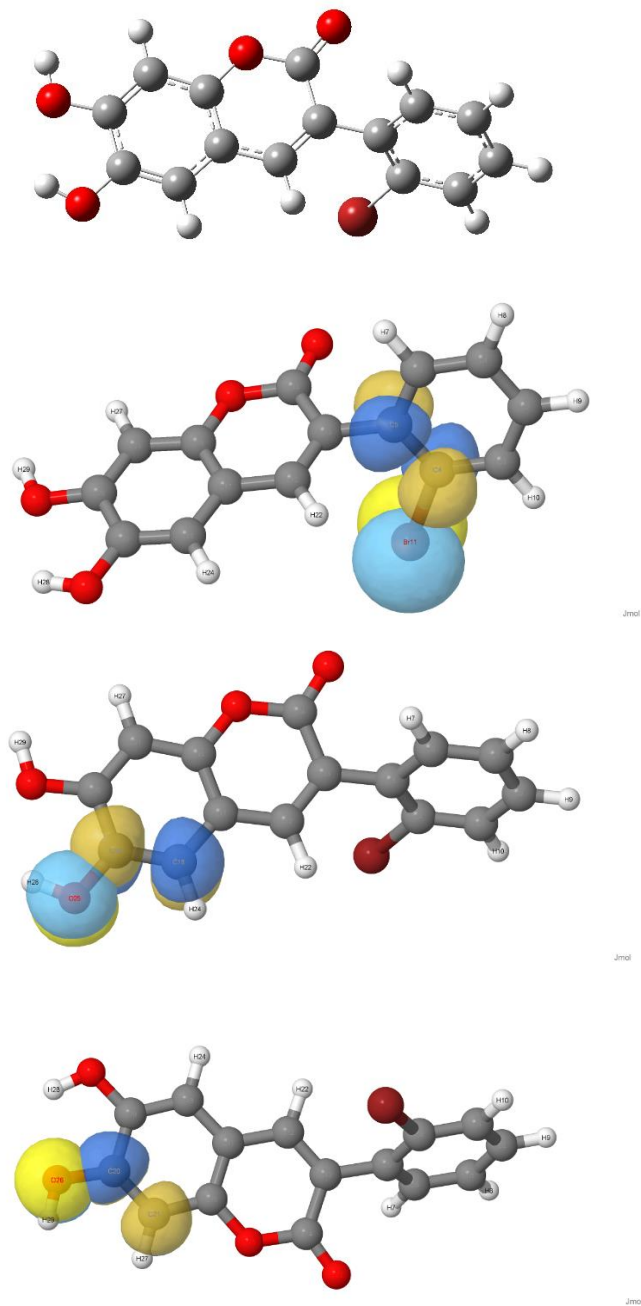


Fig. 24. Ligando derivado de Cumarina C7 optimizado y NBO C7. (los orbitales de color azul representan orbitales antienlazantes (aceptores), mientras que los orbitales amarillos son enlazantes estabilizantes (donadores))



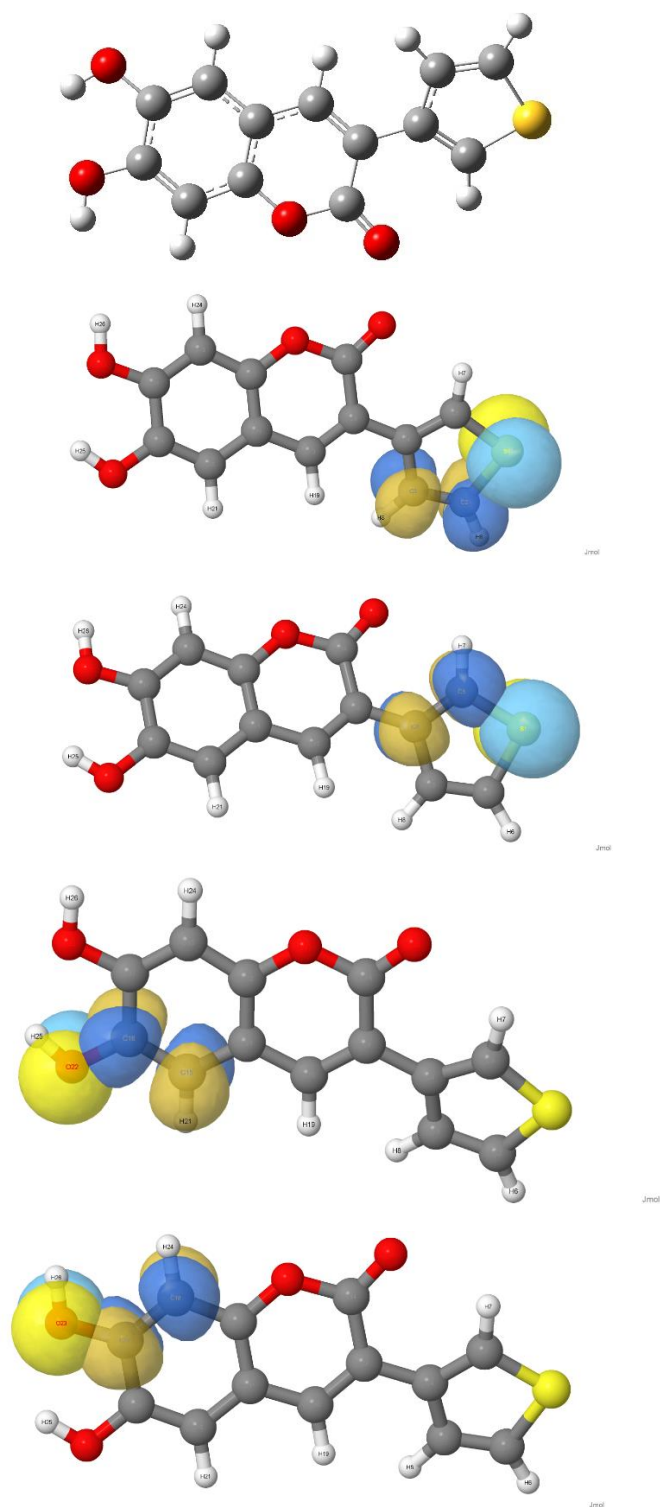


Fig. 26. Ligando derivado de Cumarina C10 optimizado y NBO C10.



## 9.2. Distribución de Densidad de carga eléctrica (análisis de Mulliken)



(Simbología de Color de distribución de carga)

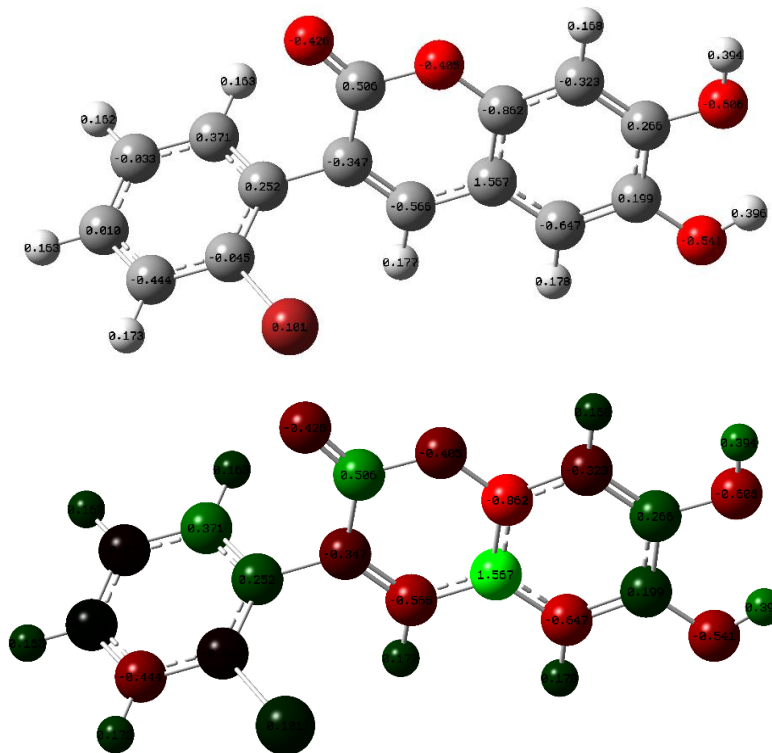
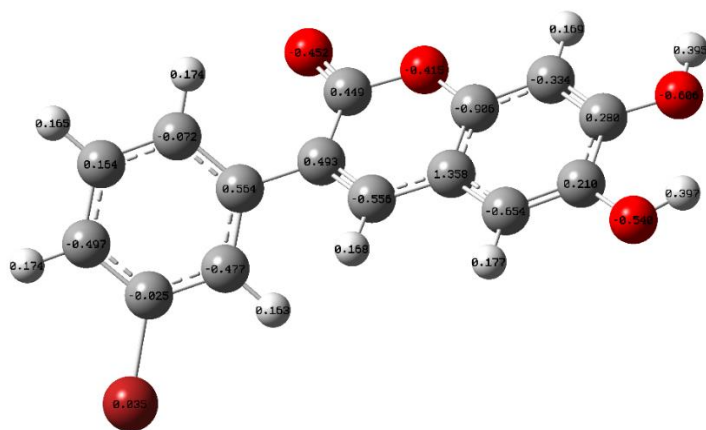


Fig. 28. Distribución de densidad de carga eléctrica de ligando C7.





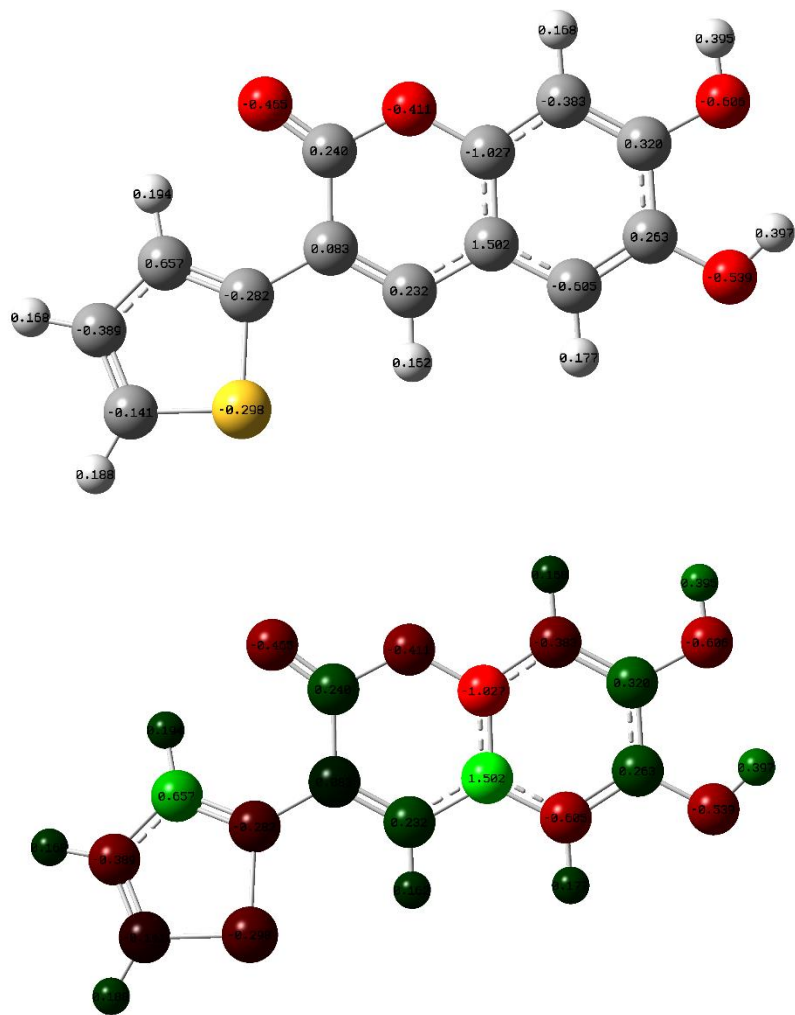


Fig. 31. Distribución de densidad de carga eléctrica de ligando C11.

### 9.3. Análisis Perturbativo de Segundo Orden (E2PERT)

Tabla 8. Análisis Perturbativo de segundo orden E2PERT para la estabilización de orbitales enlazantes (donador) y antienlazantes (aceptor). Para la obtención de los valores  $E^{(2)}$  en el complejo, se utilizó el método ONIOM2.

Especie	Donador	Aceptor	$E^{(2)} / (kcal/mol)$
C7	LP(3) Br11	BD*(2) C4 – C5	15,94
	LP(2) O25	BD*(2) C18 – C19	41,28
	LP(2) O26	BD*(2) C20 – C21	40,39
C8	LP(3) Br11	BD*(2) C2 – C3	15,34
	LP(2) O24	BD*(2) C18 – C19	41,52
	LP(2) O26	BD*(2) C20 – C21	40,53
C10	LP(2) S1	BD*(2) C2 – C3	38,20
	LP(2) S1	BD*(2) C4 – C5	39,54
	LP(2) O22	BD*(2) C15 – C16	41,43
	LP(2) O23	BD*(2) C17 – C18	40,19
C11	LP(2) S1	BD*(2) C2 – C3	33,98
	LP(2) S1	BD*(2) C3 – C5	37,59
	LP(2) O21	BD*(2) C15 – C16	41,50
	LP(2) O22	BD*(2) C17 – C 18	40,31
De BCD a C8	BD(1) O29 – H105	BD*(1) O167 – H168	2,27
	BD(1) C25 – H100	BD*(1) C158 – H175	8,11
	BD(1) C49 – H122	BD*(1) C148 – H169	1,54
De C8 a BCD	LP(1) O159	BD*(1) C3 – H80	1,16
	BD(1) C148 – H169	BD*(1) C49 – H122	2,41
	BD(2) C156 – C157	BD*(1) C14 – H90	1,73
	BD(1) C158 – H175	BD*(1) C25 – H100	7,91
	BD(2) C161 – O162	BD*(1) C5 – H82	3,17
De BDC a C10	LP(2) O22	BD(1)* O166 – H167	2,71
	LP(2) O33	BD*(1) 164 – H165	2,33
	BD(1) C5 – H82	BD*(1) 157 – H172	2,78
	BD(1) O22 – H97	BD*(1) O166 – H167	1,81

	BD(1) C38 – H112	BD*(1) C159 – H173	1,24
	BD(1) C69 – H140	BD*(1) C154 – H171	1,15
De C10 a BCD	LP(2) O166	BD*(1) C16 – H92	1,37
	BD(1) C154 – H171	BD*(1) C69 – H140	2,09
	BD(1) C157 – H172	BD*(1) C5 – H82	3,32
	BD(1) C159 – 173	BD*(1) C38 – H112	1,19
	BD(2) C160 – O161	BC*(1) C58 – H130	2,50
De BCD a C11	LP(2) O22	BD*(1) O166 – H167	2,58
	LP(2) O33	BD*(1) O164 – H165	2,10
	BD(1) C5 – H82	BD*(1) C157 – H172	2,52
	BD(1) O22 – H97	BD*(1) O166 – H167	1,64
	BD(1) C38 – H112	BD*(1) C159 – H173	1,26
De C11 a BCD	LP(2) O166	BD*(1) C16 – H92	1,44
	BD(1) C154 – H171	BD*(1) C69 – H140	1,96
	BD(1) C157 – H172	BD*(1) C5 – H82	3,04
	BD(1) C159 – H173	BD*(1) C38 – H112	1,20
	BD(2) C160 – O161	BD*(1) C58 – H130	1,67

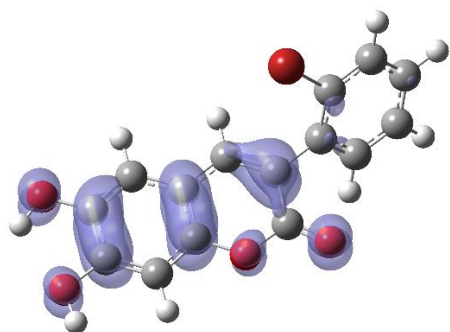
## 9.4. Descriptor locales y globales

Tabla 9. Índices de reactividad global y local obtenidos a través del método ONIOM2 (DFT/PM6) con el funcional WB97X/6 – 31G+(d, p).

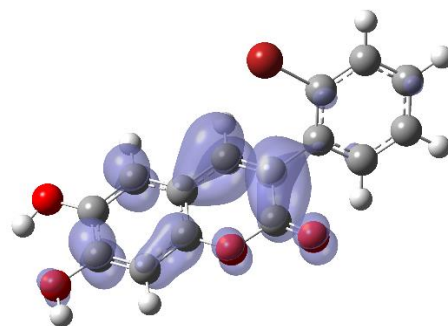
Especie	Átomo	$f^-$	$f^+$	$f^0$	$f^{(2)}$	$\mu / \text{eV}$	$\eta / \text{eV}$	$\omega / \text{eV}$
C7						-4,1613	7,7011	1,1243
	19(C)	0,1237	0,0002	0,0620	-0,1235			
	20(C)	0,1241	0,1058	0,1149	-0,0183			
	25(O)	0,0811	0,0005	0,0408	-0,0806			
	26(O)	0,0557	0,0155	0,0356	-0,0402			
	28(H)	0,0006	0,0000	0,0003	-0,0006			
	29(H)	0,0005	0,0002	0,0003	-0,0002			
BCC7						-5,7080	7,8889	2,0650
	163(C)	0,1110	0,1482	0,1296	0,0372			
	164(C)	0,1947	0,0014	0,0981	-0,1932			
	165(O)	0,0499	0,0142	0,0320	-0,0357			
	167(O)	0,0869	0,0001	0,0435	-0,0868			
	166(H)	0,0005	0,0007	0,0006	0,0003			
	168(H)	0,0012	0,0000	0,0006	-0,0012			
C8						-4,2604	7,5291	1,2054
	19(C)	0,1042	0,0009	0,0525	-0,1033			
	20(C)	0,1193	0,0990	0,1092	-0,0203			
	24(O)	0,0664	0,0004	0,0334	-0,066			
	26(O)	0,0534	0,0147	0,0340	-0,0388			
	28(H)	0,0005	0,0000	0,0003	-0,0005			
	29(H)	0,0004	0,0002	0,0003	-0,0002			
BCC8						-5,7363	7,8845	2,0867
	163(C)	0,1082	0,1273	0,1178	0,0191			
	164(C)	0,1898	0,0100	0,0999	-0,1797			
	165(O)	0,0706	0,0155	0,0430	-0,0551			
	167(O)	0,0653	0,0006	0,0330	-0,0646			
	166(H)	0,0001	0,0000	0,0001	-0,0001			

	168(H)	0,0036	0,0004	0,0020	-0,0032			
C10						-4,074	7,3838	1,1239
	16(C)	0,0643	0,0008	0,0325	-0,0635			
	17(C)	0,1038	0,1020	0,1029	-0,0018			
	22(O)	0,0374	0,0005	0,0189	-0,0368			
	23(O)	0,0446	0,015	0,0298	-0,0296			
	25(H)	0,0003	0,0000	0,0002	-0,0003			
	26(H)	0,0004	0,0002	0,0003	-0,0002			
BCC10						-5,4699	7,1563	2,0904
	162(C)	0,0283	0,1406	0,0845	0,1123			
	163(C)	0,0157	0,0013	0,0085	-0,0144			
	164(O)	0,0089	0,0124	0,0106	0,0035			
	166(O)	0,0048	0,0001	0,0024	-0,0046			
	165(H)	0,0002	0,0011	0,0006	0,0009			
	167(H)	0,0001	0,0000	0,0000	-0,0001			
C11						-4,114	7,1177	1,1889
	16(C)	0,0504	0,0012	0,0258	-0,0492			
	17(C)	0,0929	0,0904	0,0917	-0,0025			
	21(O)	0,0279	0,0004	0,0142	-0,0276			
	22(O)	0,039	0,0135	0,0263	-0,0256			
	25(H)	0,002	0,0000	0,0001	-0,0002			
	26(H)	0,003	0,0002	0,0003	-0,0001			
BCC11						-5,6077	7,3694	2,1336
	162(C)	0,0570	0,1338	0,0954	0,0768			
	163(C)	0,0411	0,0011	0,0211	-0,0400			
	166(O)	0,0139	0,0001	0,0070	-0,0138			
	164(O)	0,0198	0,0121	0,0159	-0,0077			
	167(H)	0,0003	0,0000	0,0001	-0,0003			
	165(H)	0,0003	0,0009	0,0006	0,0006			

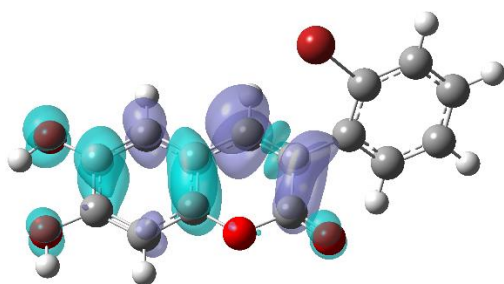
## 9.5. Descriptores locales de reactividad



$$f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r) \text{ HOMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

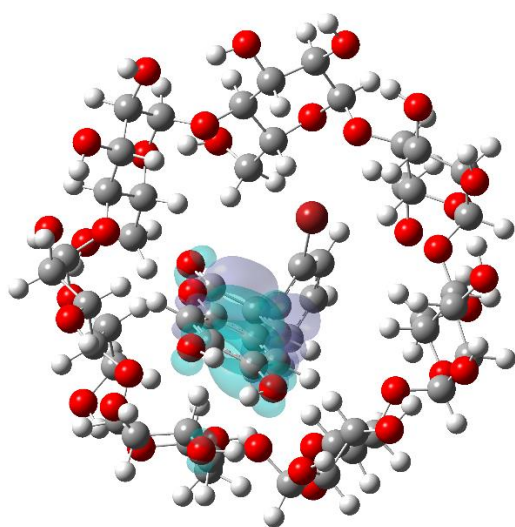


$$f_{(r)}^+ \approx |\psi_{(r) \text{ LUMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ LUMO}}$$

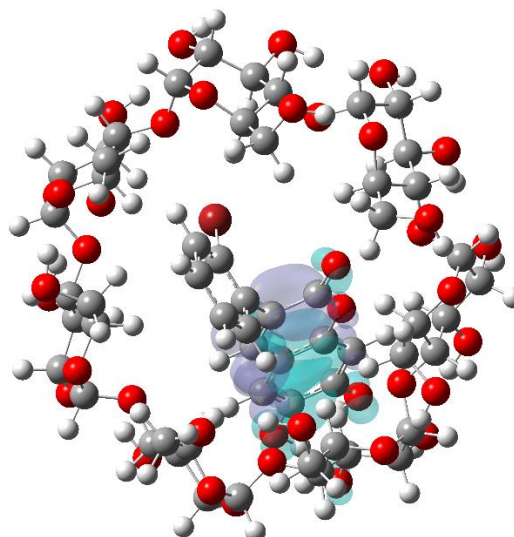


$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{(r) \text{ LUMO}} - \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

Fig. 32. Descriptores de reactividad local *in situ* del ligando C7.

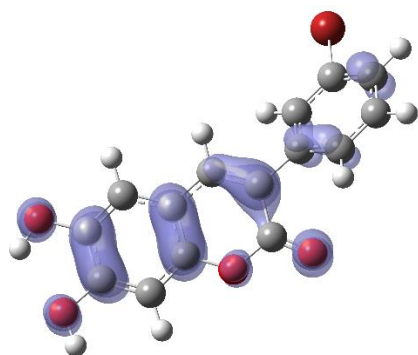


$$f_{(r)}^{(2)} \beta\text{CD} - \text{C7 (vista frontal)}$$

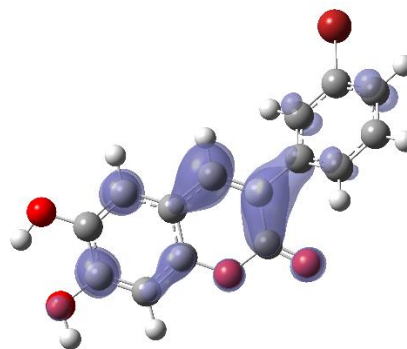


$$f_{(r)}^{(2)} \beta\text{CD} - \text{C7 (vista trasera)}$$

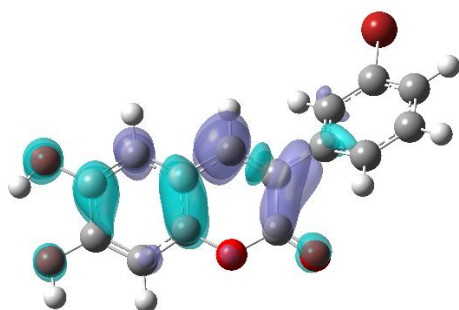
Fig. 33. Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C7 en complejo de inclusión



$$f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r) \text{ HOMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

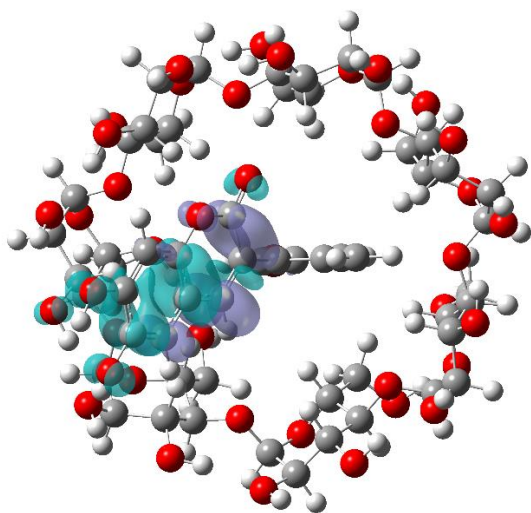


$$f_{(r)}^+ \approx |\psi_{(r) \text{ LUMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ LUMO}}$$

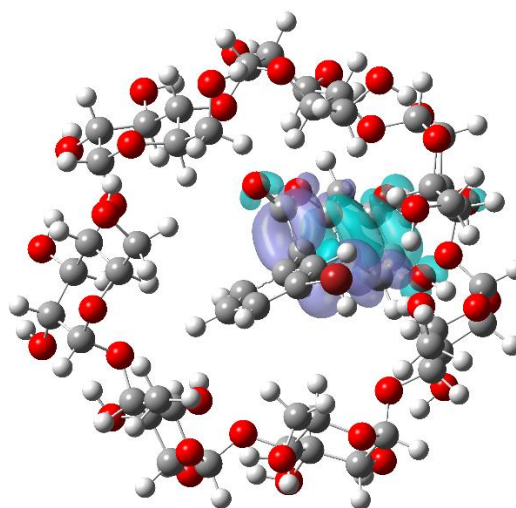


$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{(r) \text{ LUMO}} - \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

Fig. 34. Descriptores de reactividad local in situ del ligando C8.

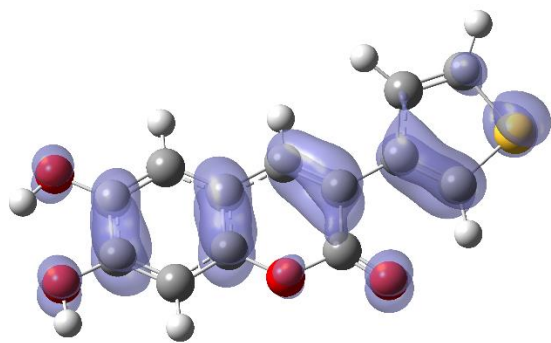


$$f_{(r)}^{(2)} \beta\text{CD} - \text{C8 (vista frontal)}$$

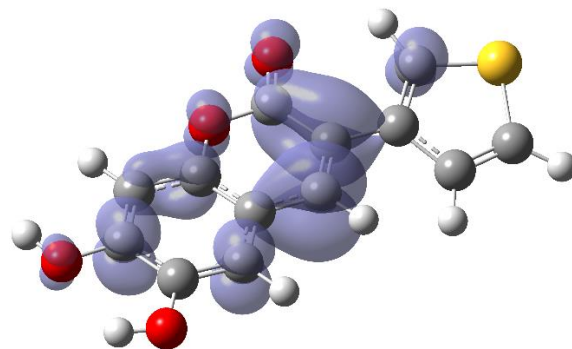


$$f_{(r)}^{(2)} \beta\text{CD} - \text{C8 (vista trasera)}$$

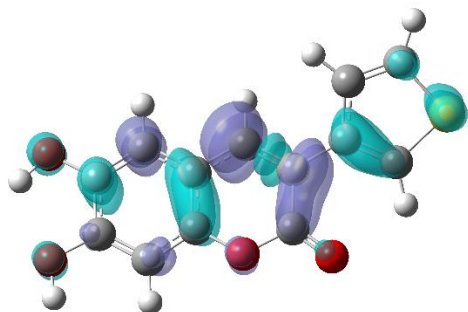
Fig. 35. Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C8 en complejo de inclusión.



$$f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r)\text{HOMO}}|^2 = \rho_{(r)\text{HOMO}}$$

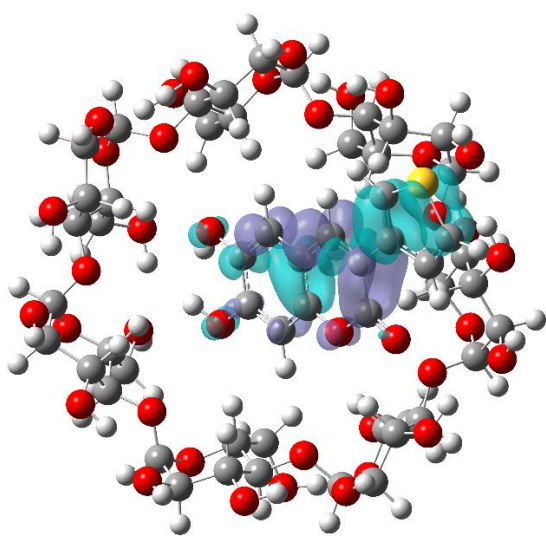


$$f_{(r)}^+ \approx |\psi_{(r)\text{LUMO}}|^2 = \rho_{(r)\text{LUMO}}$$

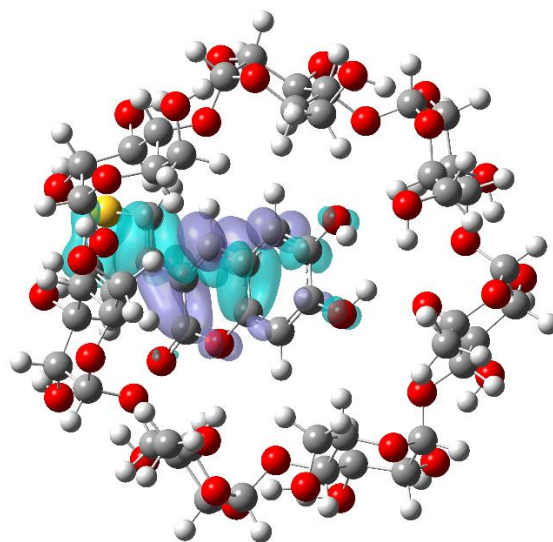


$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{(r)\text{LUMO}} - \rho_{(r)\text{HOMO}}$$

Fig. 36. Descriptores de reactividad local in situ del ligando C10.

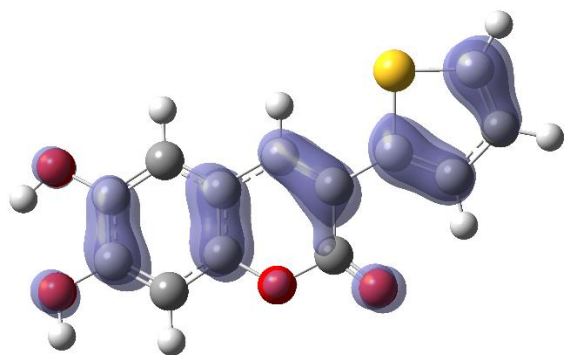


$f_{(r)}^{(2)}$   $\beta$ CD – C10 (vista frontal)

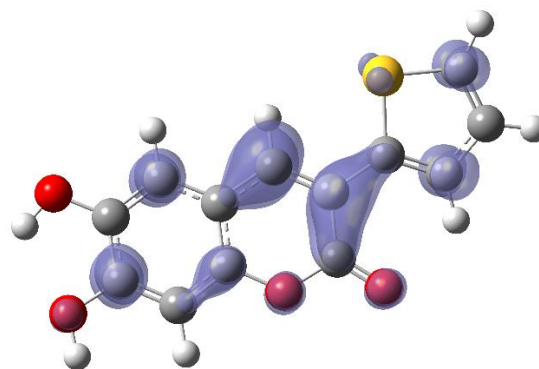


$f_{(r)}^{(2)}$   $\beta$ CD – C10 (vista trasera)

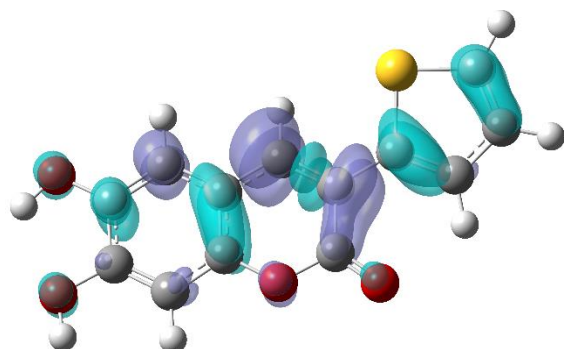
Fig. 37. Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C10 en complejo de inclusión.



$$f_{(r)}^- \approx |\psi_{(r) \text{ HOMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

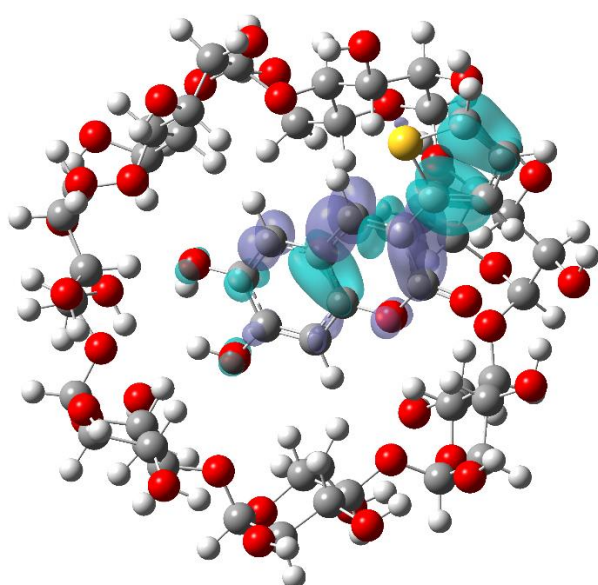


$$f_{(r)}^+ \approx |\psi_{(r) \text{ LUMO}}|^2 = \rho_{(r) \text{ LUMO}}$$

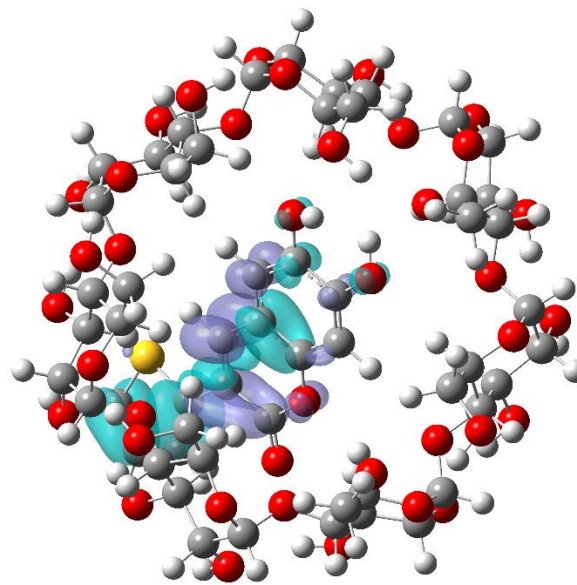


$$f_{(r)}^{(2)} \approx \rho_{(r) \text{ LUMO}} - \rho_{(r) \text{ HOMO}}$$

Fig. 38. Descriptores de reactividad local in situ del ligando C11.



$$f_{(r)}^{(2)} \beta\text{CD} - \text{C11 (vista frontal)}$$



$$f_{(r)}^{(2)} \beta\text{CD} - \text{C11 (vista trasera)}$$

Fig. 39. Descriptores de reactividad local (DD) del ligando C11 en complejo de inclusión.