



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DOCTORADO EN QUÍMICA
TRADICIONAL

TESIS

OBTENCIÓN DE MODELOS QSTR DE COMPUESTOS
AROMÁTICOS EMPLEANDO LA TEORÍA DE LOS
FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

Para obtener el grado de
Doctora en Química

PRESENTA

M.Q. Cinthia Ramírez Martínez

Director

Dr. Julián Cruz Borbolla

Codirectora

Dra. Rosa Luz Camacho Mendoza

Comité tutorial

Dr. Simplicio González Montiel

Dr. Amilcar Meneses Viveros

Dr. Luis Ángel Zárate Hernández

Mineral de La Reforma Hgo., México; junio 2024.



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/549/2024

Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar de la UAEH

El Comité Tutorial del trabajo de tesis titulado **"OBTENCIÓN DE MODELOS QSTR DE COMPUESTOS AROMÁTICOS EMPLEANDO LA TEORÍA DE LOS FUNCIONALES DE LA DENSIDAD"**, realizado por la sustentante **CINTHIA RAMÍREZ MARTÍNEZ** con número de cuenta **139762** perteneciente al programa del **DOCTORADO EN QUÍMICA**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente

"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hidalgo a 23 de mayo de 2024

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO


Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI




Dr. Julián Cruz Borbolla
Director de tesis


Dra. Rosa Luz Camacho Mendoza
Codirectora de tesis

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Química


Dr. Simplicio González Montiel
Miembro del Comité Tutorial


Dr. Luis Ángel Zárate Hernández
Miembro del Comité Tutorial


Dr. Amilcar Meneses Viveros
Miembro del Comité Tutorial

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087
aaq_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx





El presente trabajo de investigación se realizó en el Área Académica de Química en el Laboratorio de Química Teórica y Computacional, del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Los resultados de la investigación fueron presentados en la XX Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica, efectuada en Cuernavaca, Morelos del 17 al 19 de noviembre de 2022, con el título “MODELO QSTR EN DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO UTILIZANDO DESCRIPTORES LOCALES DE C-DFT”. Además, se presentó el trabajo “REACTIVIDAD E INTERACCIONES NO COVALENTES EN COMPLEJOS ÁCIDO BENZOICO-AMINOÁCIDOS A TRAVÉS DE C-DFT”, en la XXI Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica, celebrada en Pachuca, Hidalgo los días 9, 10 y 11 de noviembre de 2023.

Parte del presente trabajo de investigación se publicó en el siguiente artículo:

Cinthia Ramírez-Martínez, Luis A. Zárate-Hernández, Rosa L. Camacho-Mendoza, Simplicio González-Montiel, Amilcar Meneses-Viveros, Julián Cruz-Borbolla. (2023) The use of global and local reactivity descriptors of conceptual DFT to describe toxicity of benzoic acid derivatives. Computational and Theoretical Chemistry,1226,114211, <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114211>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210271X23001937>)



Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca otorgada con No. 771486 para realizar mis estudios de Doctorado, así como al Proyecto de Ciencia de Frontera ESTRUCTURA ELECTRÓNICA E INTELIGENCIA ARTIFICIAL APLICADA A PROBLEMAS ACTUALES DE TECNOLOGÍA QUÍMICA EN MÉXICO con No. 1561802.

A la UAEH por el espacio en el Laboratorio de Química Teórica y Computacional y el tiempo de cómputo otorgado para llevar a cabo la presente investigación.



AGRADECIMIENTOS y DEDICATORIA

A Dios por darme una segunda oportunidad de vivir y permitirme cumplir con una meta profesional más en este camino tan largo a pesar de todo lo que ocurrió en este lapso.

Ile, mi hija hermosa, gracias por impulsarme cada día y todos los ánimos que me has dado cuando las cosas se han puesto difíciles. Eres mi vida y mi luz en tiempos de oscuridad. Te amo demasiado corazón.

Uriel Josafat, mi compañero de vida, por estar siempre presente cada vez que te he necesitado, por escucharme, por desvelarte conmigo para que no me sintiera sola, por cuidarme, aconsejarme y darme siempre un punto de vista sensato sin importar de qué se trate. Eres parte importante de este logro académico. Te amo demasiado cariño.

A mis padres y mamá Cele por sus consejos, por siempre estar ahí apoyándome en mis decisiones, dándome ánimos de seguir y cuidar siempre de mi pedacito de corazón como nadie más podría hacerlo. Los amo demasiado.

Papá Ino, a pesar de no estar presente siempre estás en mi mente y en mi corazón con tus palabras y tus sabios consejos. Te extraño y te amo mucho papá.

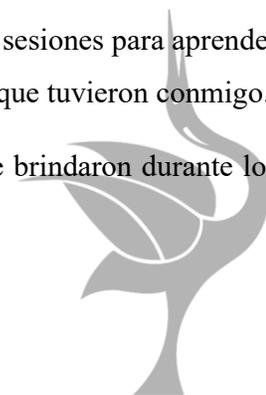
A mi tío Froebel por estar siempre al pendiente de todos a pesar de la distancia y darme ánimos para no rendirme. Lo amo mucho.

Mis peludos (Black, Tulús, Kiri y Nube) por trasnocharse conmigo, disminuir la ansiedad y el estrés, y pedirme que ya me fuera a dormir cuando aún había trabajo por hacer. Los amo demasiado mis niños peludos.

Al Dr. Julián por darme la oportunidad de entrar al laboratorio de Química Teórica y Computacional, no dimensiona lo agradecida que estoy con usted y por mostrarme lo hermoso de esta rama de la Química.

A Lewis, el Dr. Carlos, el Dr. José Manuel y la Dra. Rosa Luz, por las sesiones para aprender a lanzar cálculos desde cero, las clases de teórica, DFT y la paciencia que tuvieron conmigo.

A mis sinodales por todo el conocimiento, paciencia y apoyo que me brindaron durante los seminarios y la escritura de esta tesis. Gracias.



Para Laura Ileana...



ABSTRACT

In this research work, the use of global and local quantum reactivity descriptors from Conceptual Density Functional Theory (C-DFT) and descriptors from Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) was analyzed to describe the Structure-Toxicity Relationship (STR) of 37 compounds derived from benzoic acid, using as parameter the logarithm of the median lethal dose ($\log LD_{50}$).

The STR model was validated with a coefficient of determination (R^2) of 0.8285 and a leave-one-out cross-validation (Q^2_{LOO}) of 0.7138, meeting the statistical criteria indicated for models generated in the QSARINS software.

The descriptors most closely related to the toxicity of the compounds were the energy of the HOMO ($E_{HOMO(N-1)}$), the Laplacian of the electron density ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$), the Hirshfeld charge for the H₄ atom of the carboxyl group ($Q_{H_4}^{Hirshfeld}$), the quadrupole moment tensor along the Y-axis for C₁ of the carboxyl group ($Q_{YY}(C_1)$), and the net charge of the C atoms in the aromatic ring with substituents in the meta position ($\sum_{q\text{-meta}}$). These descriptors allowed the interpretation of the reactivity of the set of benzoic acid derivatives and facilitated the understanding of possible chemical bonds with biological structures such as amino acids in an aqueous medium.

Non-covalent interactions were mapped in 3D using the Interaction Region Indicator (IRI), with the main carboxyl group interactions of the analyzed compounds being relevant, which can initiate interactions with aromatic structures in biological media.

The use of quantum and topological descriptors, as well as the three-dimensional mapping of functions and bonds, offers an important tool for the analysis and prediction of toxicity in chemical compounds, providing a solid foundation for future research in the fields of computational chemistry and toxicology.



RESUMEN

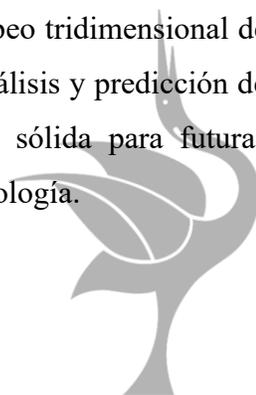
En este trabajo de investigación se analizó el uso de descriptores de reactividad cuántica globales y locales de la Teoría de los Funcionales de la Densidad Conceptual (C-DFT), así como descriptores de la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), para describir la Relación Estructura-Toxicidad (STR) de 37 compuestos derivados del ácido benzoico, empleando como parámetro el logaritmo de la dosis letal media ($\log LD_{50}$).

El modelo STR fue validado con un coeficiente de determinación (R^2) de 0.8285 y una validación cruzada leave-one-out (Q^2_{LOO}) de 0.7138, cumpliendo con los criterios estadísticos indicados para los modelos generados en el software QSARINS.

Los descriptores que mostraron una relación más cercana con la toxicidad de los compuestos fueron la energía del HOMO ($E_{HOMO(N-1)}$), el Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$), la carga de Hirshfeld para el átomo H₄ del grupo carboxilo ($Q_{H_4}^{Hirshfeld}$), el tensor del momento cuadrupolar a lo largo del eje Y para C₁ del grupo carboxilo ($Q_{YY}(C_1)$), y la carga neta de los átomos de C del anillo aromático con sustituyentes en la posición meta ($\sum_{q\text{-meta}}$). Estos descriptores permitieron interpretar la reactividad del conjunto de derivados del ácido benzoico, así como facilitar la comprensión de los posibles enlaces químicos con estructuras biológicas como los aminoácidos en medio acuoso.

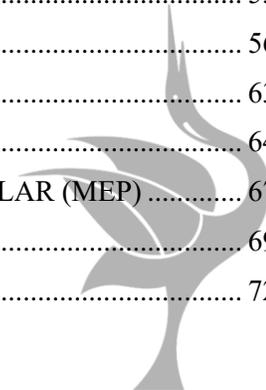
Las interacciones no covalentes fueron mapeadas en 3D utilizando el Indicador de Región de Interacción (IRI), mostrando que las interacciones más relevantes son las del grupo carboxilo principal de los compuestos analizados, por lo que a través de este se puede iniciar la interacción con estructuras aromáticas en medios biológicos.

El uso de los descriptores cuánticos y topológicos, así como el mapeo tridimensional de funciones y enlaces, ofrecen una herramienta importante para el análisis y predicción de la toxicidad en compuestos químicos, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones en el campo de la química computacional y la toxicología.



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	10
ABREVIATURAS	11
<i>CAPÍTULO 1.....</i>	<i>13</i>
<i>TOXICIDAD DE COMPUESTOS MONOCÍCLICOS DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO.</i>	<i>13</i>
1.1 MARCO TEÓRICO	14
1.2 OBJETIVOS.....	22
1.2.1 Generales.....	22
1.2.2 Específicos	22
1.3 REFERENCIAS	23
<i>CAPÍTULO 2.....</i>	<i>29</i>
<i>METODOLOGÍA COMPUTACIONAL.....</i>	<i>29</i>
2.1 MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
2.1.1 Recolección de datos experimentales.....	30
2.1.2 Optimización estructural y cálculo de frecuencias.....	35
2.1.3 Cálculo de descriptores C-DFT y QTAIM	35
2.1.4 Construcción y validación del modelo STR.....	40
2.1.5 Optimización estructural y cálculo de frecuencias de los complejos DAB con los aminoácidos	43
2.1.6 Cálculo de descriptores de reactividad C-DFT y mapeo en 3D para los complejos DAB con aminoácidos	47
2.2 REFERENCIAS	48
<i>CAPÍTULO 3.....</i>	<i>55</i>
<i>MODELO STR PARA LA DESCRIPCIÓN DE LA TOXICIDAD EN COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO</i>	<i>55</i>
3.1 MODELADO Y VALIDACIÓN DEL MODELO STR	56
3.2 INTERPRETACIÓN DEL MODELO STR	63
3.3 ORBITALES FRONTERA HOMO-LUMO	64
3.4 MAPEO DEL POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP)	67
3.5 FUNCIÓN DE FUKUI Y DESCRIPTOR DUAL	69
3.6 REFERENCIAS	72

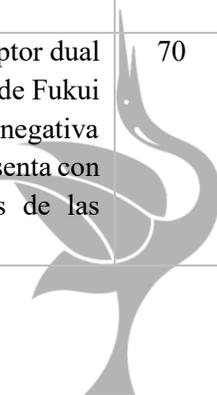


<i>CAPÍTULO 4</i>	78
<i>INTERACCIONES NO COVALENTES EN COMPLEJOS DE ÁCIDO BENZOICO CON AMINOÁCIDOS</i>	78
4.1 ESTRUCTURAS TRIDIMENSIONALES DE REACTIVOS Y COMPLEJOS Y DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD CALCULADOS CON C-DFT	79
4.2 MAPEO DE ORBITALES FRONTERA HOMO-LUMO	85
4.3 MAPEO DEL POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR	90
4.4 FUNCIONES DE FUKUI Y DESCRIPTOR DUAL	93
4.5 INDICADOR DE LA REGIÓN DE INTERACCIÓN (IRI)	101
4.6 REFERENCIAS	106
<i>Conclusiones generales</i>	110
<i>Publicación</i>	111



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Pesticidas sintetizados a partir de compuestos nitroaromáticos.	15
2	Compuestos farmacológicos derivados del ácido benzoico.	16
3	Docking bidimensional del sitio activo de la acetilcolinesterasa con el ácido 4-[8-(etoxicarbonil)-2,2-dimetil-7-oxo-4H-(1,3)-dioxino-(5,4-c)-piridin-6-(7H)il]benzoico, reportado por Kalayci y colaboradores.	17
4	Diagrama de flujo de la metodología aplicada para el desarrollo del modelo STR.	42
5	Esquema de la formación de complejos entre los tres DAB con categoría GHS 5,4,3 y los aminoácidos aromáticos.	45
6	Estructura del ácido benzoico optimizada con ω B97XD/6-311++G** y esquema de localización de los descriptores cuánticos que contribuyen al modelo.	58
7	(a) Gráfico de predictibilidad para el conjunto de entrenamiento (en azul) y el conjunto de validación externa (en morado) obtenido a partir de la ecuación del modelo STR. (b) Datos de validación cruzada LOO. La predicción presenta la misma tendencia que el modelo principal. (c) Gráfico del diagrama de Williams para los residuos estandarizados frente a los valores hat para la ecuación del modelo STR. (d) Gráfico del diagrama de Williams para los residuos estandarizados LOO frente a los valores hat resultantes del modelo STR.	59
8	Estructura tridimensional optimizada del compuesto '27', el cual corresponde a una sulfamida.	61
9	Mapeo de los orbitales HOMO de las moléculas neutras del conjunto de DAB.	65
10	Mapeo de los orbitales LUMO de las moléculas neutras del conjunto de DAB.	66
11	Potencial electrostático molecular de los DAB representativos del conjunto. El potencial más negativo corresponde a las áreas coloreadas en rojo intenso, mientras que las regiones con el potencial más positivo se indican en azul.	68
12	Mapeo de las funciones de Fukui condensadas (f^+ y f^-) y el descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) para el conjunto de DAB. La región positiva de la función de Fukui está representada por el área morada, mientras que la región negativa corresponde al color rosa claro. Además, el descriptor dual se representa con las regiones positivas de color verde y los valores negativos de las densidades en color azul.	70

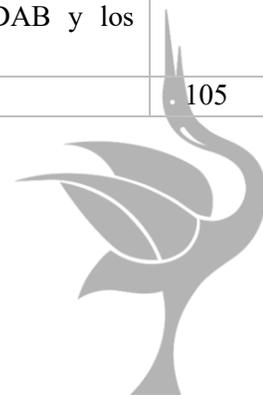


13	Estructuras 3D y numeración atómica de los DAB (de categoría toxicológica 5 (A5), 4 (A4) y 3 (A3)) y de los tres aminoácidos aromáticos bajo análisis (<i>Phe</i> , <i>Trp</i> y <i>Tyr</i>).	80
14	Ploteo en 3D de las estructuras de los complejos DAB - aminoácidos aromáticos obtenidas mediante el software VMD.	81
15	Mapeo en 3D de los orbitales frontera HOMO/LUMO de algunos complejos analizados. La fase negativa se muestra en color rojo (mayor concentración de electrones), mientras que la positiva se ploteó en color azul (menor densidad electrónica).	89
16	Representación tridimensional del MEP de los complejos DAB-aminoácidos.	92
17	Mapeo tridimensional de las funciones de Fukui (f^+ , f^- , f^0) y el descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) de los complejos analizados. La región morada de la función de Fukui representa los valores positivos, mientras que la región negativa corresponde al color rosa claro. Para el descriptor dual las regiones de color verde representan el área positiva, mientras que los valores negativos se muestran en color azul.	98
18	Esquema basado en el código de color estándar para las isosuperficies de IRI proporcionado por Lu y Chen.	102
19	Mapeo en 3D de los complejos (DAB - aminoácidos aromáticos) analizados. Conforme al código de color para las isosuperficies ploteadas para los complejos es posible visualizar la formación de interacciones de tipo van der Waals entre los anillos de los compuestos, así como los puentes de H donde el grupo -COOH de cada DAB participa en este enlace.	103
20	Complejo A1B1. a) Distancias aproximadas en Å entre C-C de los anillos aromáticos del ácido 2-acetiloxi-4-aminobenzoico y la <i>Phe</i> (notación en color morado). b) Distancia aproximada de los puentes de hidrógeno entre átomos de O e H de los grupos carboxilo de ambas estructuras; además se denota con flechas de color cian algunas isosuperficies rojas correspondientes a impedimentos estéricos.	104



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Criterios de la GHS, palabras de advertencia, pictogramas y declaraciones de peligro para compuestos químicos con toxicidad oral aguda.	18
2	Estructura 2D de los DAB utilizados en la construcción del modelo STR, nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), valor LD ₅₀ (mmol/kg) para ratón por vía oral y representación SMILES.	30
3	Descriptores de reactividad global C-DFT utilizados en el análisis de los DAB para la construcción del modelo STR.	36
4	Descriptores de reactividad local C-DFT empleados en el análisis de DAB para la construcción del modelo STR.	38
5	Descriptores QTAIM obtenidos de AIMAll y utilizados en el análisis de los DAB para la construcción del modelo STR.	39
6	Notación de los descriptores utilizada en la construcción del modelo STR.	39
7	Representación en 2D de los compuestos DAB seleccionados y de los aminoácidos esenciales analizados de forma individual (reactivos).	43
8	Descriptores de reactividad global y local utilizados en la construcción del modelo STR (la información fue normalizada).	57
9	Datos estadísticos para las variables comprendidas en el modelo STR obtenido mediante el programa QSARINS.	60
10	Parámetros estadísticos para la validación del modelo STR obtenido mediante el programa QSARINS.	62
11	Valores de los descriptores globales y algunos locales que se calcularon para reactivos y complejos (kcal/mol).	83
12	Valores termoquímicos correspondientes a reactivos y complejos (kcal/mol).	84
13	Mapeo en 3D de los orbitales frontera HOMO y LUMO para reactivos (DAB (A1-A3) y aminoácidos (B1-B3)).	86
14	Mapeo del potencial electrostático en 3D para reactivos (DAB y aminoácidos).	91
15	Mapeo en 3D de las funciones de Fukui (f^+ , f^- , f^0) y el descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) para reactivos y complejos formados entre los DAB y los aminoácidos aromáticos.	94
16	Mapeo en 3D de IRI para reactivos (DAB y aminoácidos).	105



ABREVIATURAS

NAC	Compuesto nitroaromáticos.
DAB	Compuestos derivados del ácido benzoico.
<i>in silico</i>	Métodos computacionales.
QSAR	Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (por sus siglas de inglés "Quantitative Structure-Activity Relationship").
QSPR	Relación Cuantitativa Estructura-Propiedad (por sus siglas de inglés "Quantitative Structure-Property Relationship").
QSTR	Relación Cuantitativa Estructura-Toxicidad (por sus siglas de inglés "Quantitative Structure-Toxicity Relationship").
STR	Relación Estructura-Toxicidad (por sus siglas de inglés "Structure-Toxicity Relationship").
C-DFT	Teoría de los Funcionales de la Densidad Conceptual (por sus siglas de inglés "Conceptual Density Functional Theory").
QTAIM	Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (por sus siglas de inglés "Quantum Theory of Atoms in Molecules").
μ	Potencial químico electrónico.
ω	Electrofilicidad.
η	Dureza.
χ	Electronegatividad.
s	Suavidad local.
f^+_k	Función de Fukui de reactividad local que identifica la zona para un ataque nucleofílico.
f^-_k	Función de Fukui de reactividad local que identifica la zona para un ataque electrofílico.
f^0_k	Función de Fukui de reactividad local que identifica la zona para un ataque por radicales libres.
LD ₅₀	Dosis Letal 50 (por sus siglas de inglés "Lethal Dose 50").
ω B97XD	Funcional de Head-Gordon y colaboradores de intercambio y correlación.
PCM	Modelo de Continuo Polarizable (por sus siglas de inglés "Polarizable Continuum Model").
QSARINS	Software desarrollado por Gramatica y colaboradores que identifica las variables cuánticas más relevantes para un conjunto de moléculas.
IRI	Indicador de Región de Interacción.
GA	Algoritmos genéticos (por sus siglas de inglés "Genetic Algorithms").
OECD	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (por sus siglas de inglés "Organisation for Economic Co-operation and Development").
SMILES	Especificación simplificada de entrada de líneas moleculares (por sus siglas de inglés "Simplified Molecular-Input Line-Entry System").

MLR	Regresión Lineal Múltiple (por sus siglas de inglés "Multiple linear regression").
OLS	Mínimos Cuadrados Ordinarios (por sus siglas de inglés "Ordinary Least Squares").
GHS	Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (por sus siglas de inglés "Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals").
A5	ácido 2-acetiloxi-4-aminobenzoico.
A4	ácido benzoico.
A3	ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico.
<i>Phe</i>	ácido (2S)-2-amino-3-fenilpropanoico. Fenilalanina
<i>Trp</i>	ácido (2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il) propanoico. Triptófano
<i>Tyr</i>	ácido (2S)-2-amino-3-(4-hidroxifenil) propanoico. Tirosina
Å	Angstrom, unidad de medida: $1 \text{ \AA} = 1.0 \times 10^{-10} \text{ m}$.



CAPÍTULO 1

TOXICIDAD DE COMPUESTOS MONOCÍCLICOS DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO



1.1 MARCO TEÓRICO

Los compuestos aromáticos son compuestos químicos que pueden ser de naturaleza orgánica y cuyas fuentes son el carbón y el petróleo, principalmente, después de una ruptura térmica, seguida de una destilación fraccionada y finalmente una refinación [1,2,3]. Estas estructuras son cíclicas (mono- o policíclicas), conjugadas (casi planas con un orbital p en cada carbono de hibridación sp^2) y cumplen con una regla importante, la de Hückel, para poder ser considerados como aromáticos, donde el número total de electrones debe ser igual a $4n + 2$ electrones π , siendo n es un número entero ($n= 0, 1, 2, 3, \dots$) [2,4].

Los compuestos aromáticos orgánicos pueden presentar sustituciones con distintos grupos funcionales que modifican sus propiedades químicas y sus interacciones, alterando su capacidad de absorción en el cuerpo humano y su toxicidad, generando diversos riesgos en la salud [5,6]. Por ejemplo, en los compuestos nitroaromáticos (NAC) (Figura 1) a mayor grado de sustitución de grupos nitro mayor susceptibilidad a un ataque electrofílico, generando mayor toxicidad que aquellos con menor sustitución, debido al efecto de conjugación π -electrónico [7].



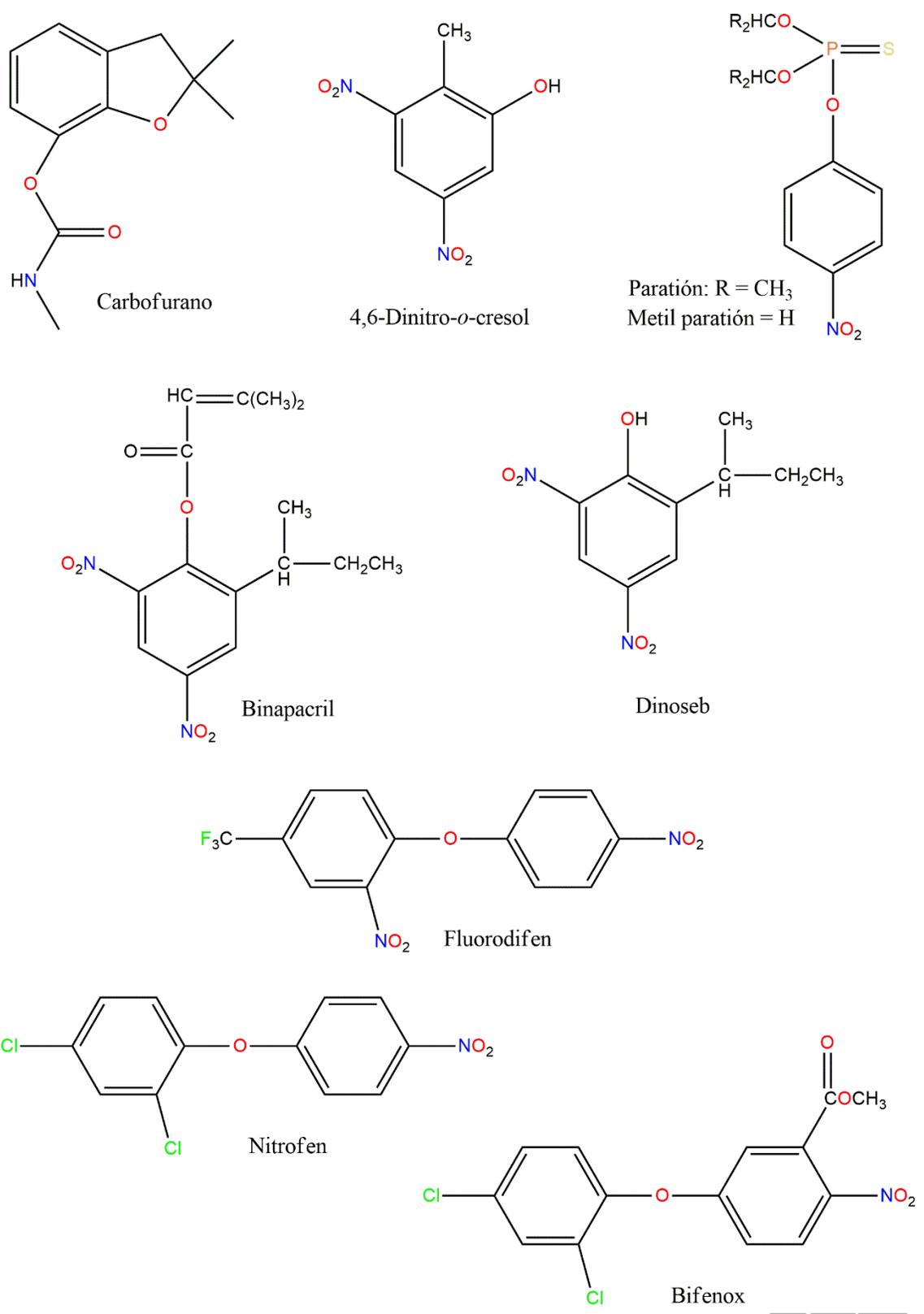


Figura 1. Pesticidas sintetizados a partir de compuestos nitroaromáticos [8].



Las repercusiones toxicológicas que los compuestos nitroaromáticos ejercen en la salud de distintas especies animales abarcan daños en la estructura del ADN, efectos inmunotóxicos y neurotóxicos; además, han llegado a ser catalogados como carcinógenos, como en el caso del benceno por sus metabolitos y su interacción directa con biomoléculas [9,10,11].

Dentro de los compuestos aromáticos orgánicos, se encuentran los derivados del ácido benzoico (DAB), el cual consta de un solo anillo de benceno sustituido con un grupo carboxilo, y cuya toxicidad de sus derivados está relacionada con los grupos sustituyentes. La importancia del estudio de estos compuestos radica en que son ampliamente utilizados en la producción de fármacos, agroquímicos, aditivos alimentarios, textiles, plásticos, tintes, pinturas, detergentes, solventes, entre otros, [1,5,12,13]; lo que incrementa la probabilidad de exposición (Figura 2).

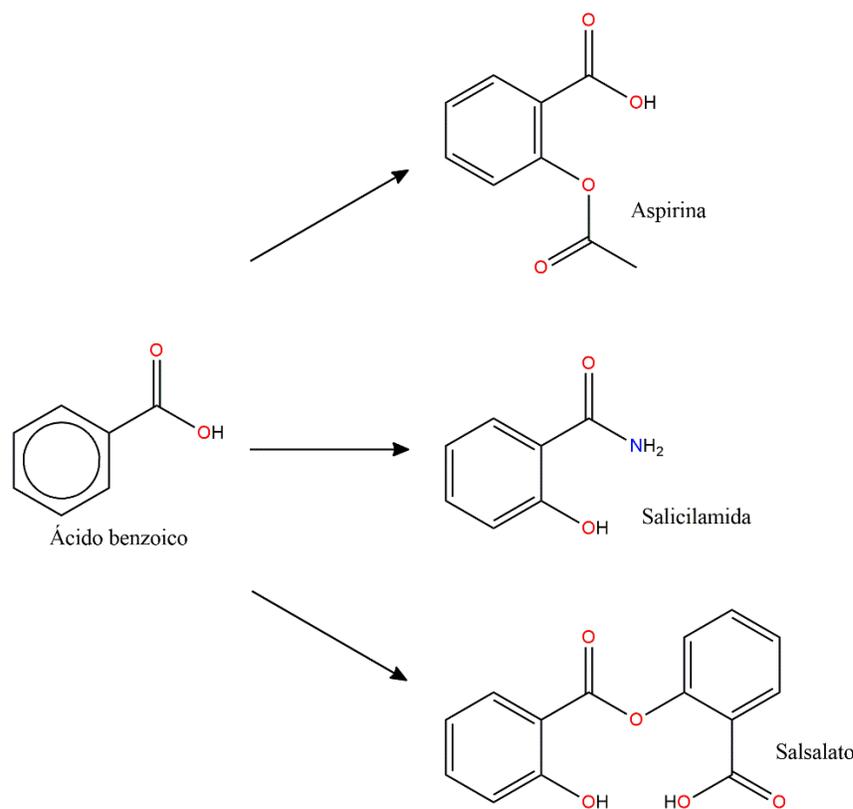


Figura 2. Compuestos farmacológicos derivados del ácido benzoico [14].

La toxicidad de los DAB tiene impacto en el medio ambiente y en la salud humana, esta varía dependiendo de la estructura química y factores como la bioacumulación y persistencia en un área. Los efectos toxicológicos que originan en los seres humanos pueden ser agudos, tardíos y crónicos, repercutiendo en los sistemas endocrino y neurológico, ocasionando defectos genéticos y diferentes tipos de cáncer [15,16,17].

Parte de los efectos tóxicos podría deberse a su interacción con biomoléculas como los aminoácidos fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp), entre otros, al interrumpir mecanismos de síntesis proteica [13,13,16,18]. De acuerdo con la literatura, compuestos como los DAB, pueden interactuar con la enzima acetilcolinesterasa (AChE) (Figura 3), la cual desempeña un papel importante en el sistema nervioso y se considera un marcador biológico en casos de intoxicación por pesticidas [19,20,21,22].

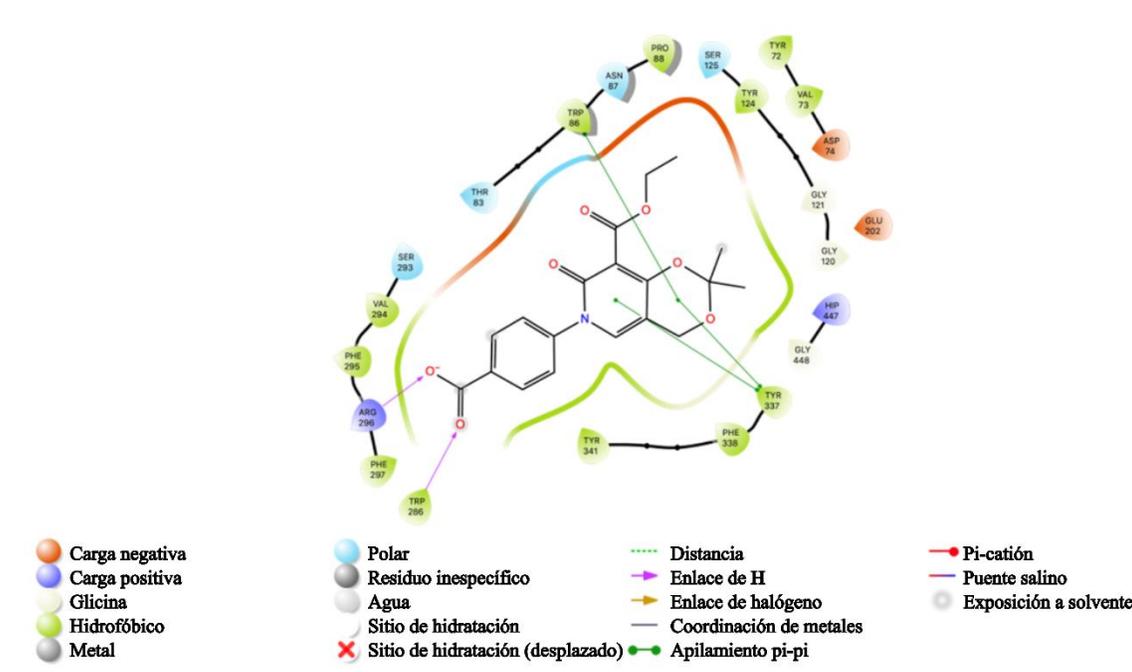


Figura 3. Docking bidimensional del sitio activo de la acetilcolinesterasa con el ácido 4-[8-(etoxicarbonil)-2,2-dimetil-7-oxo-4*H*-(1,3)-dioxino-(5,4-*c*)-piridin-6-(7*H*)]benzoico, reportado por Kalayci y colaboradores [23].

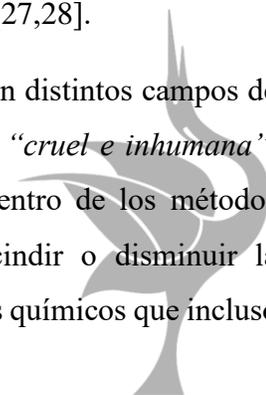
De acuerdo con la GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals), los compuestos químicos como los DAB, pueden clasificarse dentro de cinco categorías de toxicidad oral aguda en términos de LD₅₀, la cual realiza esta división conforme a los riesgos implicados en materia de salud, físicos y del medioambiente (Tabla 1) [24,25,26].

Tabla 1. Criterios de la GHS, palabras de advertencia, pictogramas y declaraciones de peligro para compuestos químicos con toxicidad oral aguda [26].

<i>Categoría</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	
<i>LD₅₀</i> <i>(mg/kg)</i>	≤ 5	> 5 ≤ 50	> 50 ≤ 300	> 300 ≤ 2000	> 2000 ≤ 5000	> 5000
<i>Advertencia</i>	Peligro	Peligro	Peligro	Precaución	Precaución	No clasificado.
<i>Pictograma</i>					Sin símbolo	Sin especificación de elementos de etiqueta.
<i>Declaración de peligro</i>	Fatal si se ingiere	Fatal si se ingiere	Tóxico si se ingiere	Nocivo si se ingiere	Puede ser dañino si se ingiere	

Para evaluar el efecto de estas sustancias en la salud y el medio ambiente, se realizan procedimientos de experimentación animal, lo que ha incrementado la esperanza de vida al disminuir la incidencia de enfermedades humanas. Sin embargo, el uso de animales presenta algunas desventajas como la diferencia genética entre especies y, por ende, el metabolismo, la fisiología y la anatomía, lo que podría limitar la confiabilidad de los resultados en la predicción toxicológica. A esto se suma el enfoque ético sobre el dolor infringido a las especies, el daño ocasionado por procedimientos invasivos, enfermedades derivadas, pérdida del comportamiento natural animal y la muerte [27,28].

Derivado de la histórica controversia experimental con animales, en distintos campos de la ciencia se ha buscado eliminar esta práctica considerada como “*cruel e inhumana*”, ofreciendo diversas alternativas científicas amigables [29,30]. Dentro de los métodos confiables se encuentran los *in silico*, donde es posible prescindir o disminuir la experimentación animal para el análisis toxicológico de compuestos químicos que incluso



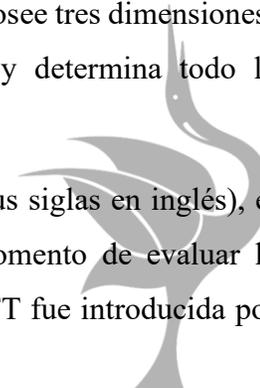
no se han sintetizado. La metodología QSAR (por sus siglas en inglés Quantitative Structure-Activity Relationship,) es una de estas alternativas que reúne diversas técnicas relacionadas con el diseño y visualización espacial virtual de moléculas, cálculo de propiedades fisicoquímicas moleculares, bioinformática y estadística. Mediante un algoritmo matemático, un modelo QSAR es capaz de relacionar de forma numérica las estructuras químicas con sus actividades biológicas, fisicoquímicas y toxicológicas, estableciendo un modelo de correlación predictiva [31,32,33].

Dependiendo de la respuesta a modelar, existen tres clases principales de estudios QSAR: (a) Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR, relacionada con la actividad biológica), (b) Relación Cuantitativa Estructura-Propiedad (QSPR, referente a las propiedades fisicoquímicas), y (c) Relación Cuantitativa Estructura-Toxicidad (QSTR, propia de los datos toxicológicos de sustancias químicas, como la carcinogenicidad, genotoxicidad, toxicidad ambiental, entre otros) [31,33,34].

A través de la ecuación o modelo QSAR obtenido es posible realizar la predicción de la respuesta de los compuestos químicos que aún no se sintetizan o prueban, así como analizar las moléculas ya existentes para poder comprender las interrelaciones que no son evidentes entre las estructuras y sus actividades [33,33].

Previo a la construcción de un modelo QSAR es necesario especificar el nivel de teoría bajo el cual se efectuarán los cálculos teóricos de los compuestos químicos a analizar. Uno de los enfoques más utilizados en múltiples áreas, tanto para estudios significativos como el transporte de electrones y diseño de fármacos, es la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), la cual da solución a la ecuación de Schrödinger que describe el comportamiento cuántico de átomos y moléculas [35,36,37]. La base de DFT es el teorema de Hohenberg-Kohn, el cual establece que el potencial externo es una función de la densidad del estado basal, es decir, la densidad (que posee tres dimensiones) describe la física detrás de las interacciones entre electrones y determina todo lo relacionado con el sistema [32].

Uno de los componentes de DFT es el Conceptual (C-DFT, por sus siglas en inglés), el cual ha demostrado ser muy eficiente en métodos QSTR al momento de evaluar la toxicidad, creando modelos robustos y efectivos. Esta rama de DFT fue introducida por



primera vez en 1998 por Parr y colaboradores para analizar detalladamente las propiedades físicas y químicas de los compuestos mediante la comprensión de la reactividad de estas especies. C-DFT con una amplia aplicabilidad y rigor, se basa en las propiedades determinadas mediante la estructura electrónica de los átomos y moléculas. Esta teoría se ha aplicado para comprender la reactividad y selectividad de sitios pertenecientes a sistemas moleculares, donde a partir de sus derivadas se han definido conceptos conocidos como descriptores de reactividad [35,38,39]. Estos se pueden delimitar en dos grupos [36,40,41,42,43,44,45,46,47,48]:

- Descriptores globales: los cuales proporcionan datos sobre la reactividad del sistema como un todo (como el potencial químico electrónico (μ), la electrofilicidad (ω), la dureza (η) y la electronegatividad (χ), por ejemplo).
- Descriptores locales: estos involucran información de reactividad espacial, es decir, intramolecular (por ejemplo, la suavidad local (s) y las funciones de Fukui (f^+_{k} , f^-_{k} , f^0_{k})).

C-DFT en conjunto con otras teorías como la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM, por sus siglas en inglés) pueden proporcionar un análisis más completo de manera intramolecular. Esta teoría topológica se basa en la densidad electrónica, definiendo a los átomos en las moléculas mediante las superficies de densidad electrónica mínima entre ellos, logrando determinar “rutas de enlace” (líneas de máxima densidad electrónica que conectan el núcleo de los átomos enlazados) e identificar “puntos críticos” (mínimos y puntos de silla de la densidad electrónica, así como el máximo local) [35,49,50].

QTAIM se ha utilizado para explicar diferentes procesos químicos y biológicos al proporcionar información más precisa sobre la fuerza y el tipo de interacción que ocurre entre estructuras moleculares. Los parámetros topológicos definidos bajo esta teoría incluyen [49,51,52,53]:



- El Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$).
- El momento dipolar atómico ($\mu_\alpha(\Omega)$) y su magnitud correspondiente ($|\mu(\Omega)|$), el momento cuadrupolar ($Q_{\alpha\beta}(\Omega)$).
- La densidad de energía cinética electrónica ($G(\mathbf{r})$).
- La densidad de energía potencial electrónica ($V(\mathbf{r})$).

Los descriptores cuánticos pueden generar una relación entre un conjunto de estructuras químicas y una propiedad, como el valor LD₅₀, desempeñando un papel importante en la síntesis de nuevos compuestos a través de predicciones toxicológicas; estos descriptores se definen como: *'un valor o combinación de valores que pueden explicar la secuencia de ruptura y formación del enlace a lo largo de una ruta de reacción'* [38,40,53,54,55].

Dentro de la misma teoría C-DFT se han realizado avances importantes en años recientes entorno al desarrollo de nuevos descriptores locales los cuales, en conjunto con los pertenecientes a QTAIM, permiten la identificación de fragmentos moleculares de mayor importancia para determinada respuesta química, enriqueciendo el análisis intramolecular de las estructuras químicas [56].

En el presente estudio se utilizaron descriptores de reactividad cuántica global y local C-DFT, así como de topología cuántica atómica QTAIM para describir la toxicidad de los DAB a través de la Relación Estructura-Toxicidad (STR), obteniendo un modelo que podría predecir valores LD₅₀ (mmol/kg) cercanos de compuestos sintetizados recientemente o por sintetizar, así como visualizar una posible ruta de reacción de estos con otras estructuras en medio acuoso. Además, mediante C-DFT y QTAIM se analizaron las interacciones no covalentes de tres compuestos DAB seleccionados con toxicidad LD₅₀ clasificada como categoría 3, 4 y 5 de acuerdo con la GHS [26] en complejo con los tres aminoácidos aromáticos *Phe*, *Tyr* y *Trp*, con el objetivo de visualizar los posibles enlaces que ocurren entre estos en un medio biológico.



1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Generales

1. Generar un modelo Relación Estructura-Toxicidad mediante el software QSARINS que relacione la toxicidad (en términos de Dosis Letal 50) de moléculas derivadas del ácido benzoico (anillo monoaromático sustituido por diversos grupos sustituyentes) con sus descriptores de reactividad y topológicos mediante la Teoría de los Funcionales de la Densidad Conceptual y la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas.
2. Analizar las interacciones no covalentes que se presentan durante la formación de complejos entre moléculas monocíclicas derivadas del ácido benzoico y aminoácidos aromáticos en un medio acuoso para emular un ambiente biológico.

1.2.2 Específicos

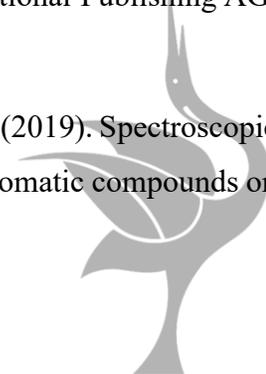
1. Generar una base de datos de derivados del ácido benzoico que presenten un valor experimental de LD₅₀ obtenido de ratón por vía de administración oral.
2. Realizar la optimización estructural de los derivados del ácido benzoico que presenten un valor de LD₅₀ y el cálculo de sus frecuencias mediante C-DFT utilizando el funcional ω B97XD y la base 6-311++G.
3. Generar modelos Relación Cuantitativa Estructura-Toxicidad (STR) mediante el software QSARINS y algoritmos genéticos (GA), utilizando los descriptores de reactividad química globales, locales y topológicos de C-DFT y QTAIM previamente calculados.
4. Seleccionar el mejor modelo Relación Cuantitativa Estructura-Toxicidad (STR) que cumpla con los parámetros de validación interna y externa, y dar una interpretación química con las variables que lo conforman.



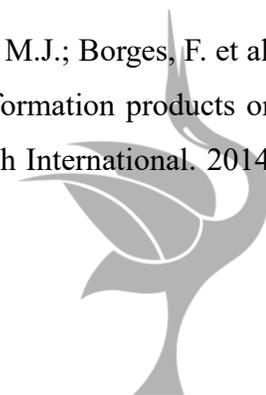
5. A partir del modelo obtenido, se seleccionarán tres derivados del ácido benzoico (DAB) con distintas categorías de toxicidad GHS para generar nueve complejos, lo cual permitirá realizar un análisis exhaustivo de las interacciones π , así como de las interacciones no covalentes en estos sistemas utilizando el funcional ω B97XD y la base 6-31+G*.
6. Calcular los descriptores de reactividad global y local C-DFT para reactivos y complejos, y realizar el mapeo tridimensional de las funciones más importantes de reactividad global y de interacciones no covalentes.

1.3 REFERENCIAS

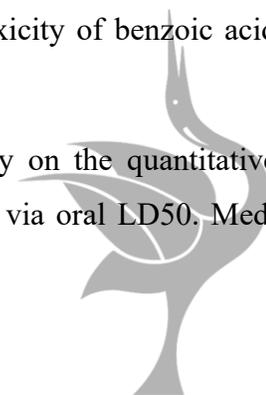
- [1] Braga, A.; Faria, N. (2022). Biotechnological production of specialty aromatic and aromatic-derivatives compounds. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 38, 80, 1-15.
- [2] McMurry, J. (2008). *Química Orgánica. Capítulo 15 - Benceno y aromaticidad.* 7ª Ed. Cengage Learning Editores, S.A. de C.V. 516-539.
- [3] Geissman, T.A. (1974). *Principios de química orgánica. Capítulo 2 – Hidrocarburos aromáticos.* 2ª Ed. Barcelona, España: Editorial Reverté, S. A. 40-41.
- [4] Weininger, S. J.; Stermitz, F. R. (1988). *Química Orgánica. Capítulo 14 – El benceno y el concepto de aromaticidad.* Barcelona, España: Editorial Reverté, S. A. 565-567.
- [5] Moradi, M.; Rastakhiz, N.; Ghaedi, M.; Zhiani, R. (2021). DFNS/PEI/Cu Nanocatalyst for Reduction of Nitro-aromatic Compounds. *Catal. Lett.* 151, 1653-1662
- [6] Singh, M. P.; Himalian, R. (2018). Induced Toxicity in Drosophila: How Close How Far? *Trends in Insect Molecular Biology and Biotechnology. Chapter 3- Monocyclic Aromatic Hydrocarbons (MAHs).* Punjab (India): Springer International Publishing AG. (Springer Nature). 53-55.
- [7] Chen, Y.; Wang, M.; Fu, H.; Qu, X.; Zhang, Z.; Kang, F.; Zhu, D. (2019). Spectroscopic and molecular modeling investigation on inhibition effect of nitroaromatic compounds on acetylcholinesterase activity. *Chemosphere.* 236, 1-8.



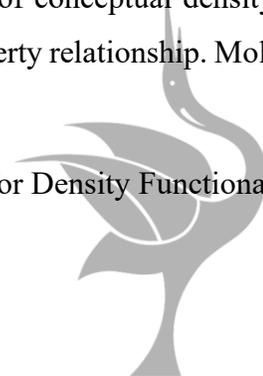
- [8] Ju, K.-S.; Parales, R. E. (2010). Nitroaromatic Compounds, from Synthesis to Biodegradation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 74, 2, 250-272.
- [9] Vitale, C. M.; Gutovitz, S. (2024). *Aromatic Hydrocarbon Toxicity: Benzene and Toluene*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC. 1-3, 5-6.
- [10] Kobets, T.; Duan, J-D.; Brunnemann, K. D.; Vock, E.; Deschl, U.; Williams, G. M. (2019). DNA-damaging activities of twenty-four structurally diverse unsubstituted and substituted cyclic compounds in embryo-fetal chicken livers. *Mutant. Res. Gen. Tox. En.* 844, 10-24.
- [11] Chou C. C.; Riviere, J. E.; Monteiro-Riviere, N. A. (2003). The cytotoxicity of jet fuel aromatic hydrocarbons and dose-related interleukin-8 release from human epidermal keratinocytes. *Arch. Toxicol.* 77, 384-391.
- [12] Arooj, M; Shehadi, I; Nassab, C.; Mohamed, A. (2020). Physicochemical stability study of protein-benzoic acid complexes using molecular dynamics simulations. *Amino Acids*, 52, 1353-1362.
- [13] Khan, R.; Amin, R.; Mohammed, N.; Onodera, R. (1998). Quantitative determination of aromatic amino acids and related compounds in rumen fluid by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B.* 710, 17-25.
- [14] Kim, S.; Chen, J.; Cheng, T.; Gindulyte, A.; He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B. A.; Thiessen, P. A.; Yu, B.; Zaslavsky, L.; Zhang, J.; Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 51, D1373–1380.
- [15] Costa, L.G. (2020). PESTICIDES, in: M. Lippmann, G.D. Leikauf (Eds.). *Environmental Toxicants*, 1st ed., Wiley, Hoboken. 855–75.
- [16] Benfeito, S.; Silva, T.; Garrido, J.; Andrade, P.B.; Sottomayor, M.J.; Borges, F. et al. (2014). Effects of chlorophenoxy herbicides and their main transformation products on DNA damage and acetylcholinesterase activity. *Bio. Med. Research International.* 2014, 1–10.



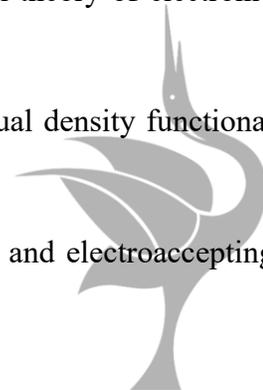
- [17] Keshavarz, M.H.; Pouretedal, H.R. (2013). Simple and reliable prediction of toxicological activities of benzoic acid derivatives without using any experimental data or computer codes. *Med. Chem. Res.* 22, 1238–1257.
- [18] Bhutia, Y. D.; Ganapathy, V. (2018). *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 6th Edition. Chapter 47-Protein Digestion and Absorption. Academic Press. 1063-1086.
- [19] Kalayci, M., Türkeş, C.; Arslan, M., Demir, Y.; Beydemir, Ş. (2021). Novel benzoic acid derivatives: Synthesis and biological evaluation as multitarget acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors. *Arch. Pharm.* 354, 3, 1-17.
- [20] Lionetto, M.G.; Caricato, R.; Calisi, A.; Giordano, M.E.; Schettino, T. (2013). Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *Bio. Med. Research International*. 2013, 1–8.
- [21] Nowak, N.W.; Kearney, P.C.; Sampson, J.R.; Saks, M.E.; Labarca, C.G.; Silverman, S.K. et al. (1995). Nicotinic receptor binding site probed with unnatural amino acid incorporation in intact cells. *Science*. 268, 439-442.
- [22] Zhang, Y.; Kua, J.; McCammon, J.A. (2002). Role of the catalytic triad and oxyanion hole in acetylcholinesterase catalysis: an ab initio QM/MM study. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 10572–10577.
- [23] Kalayci, M.; Türkeş, C.; Arslan, M.; Demir, Y.; Beydemir, Ş. (2021). Novel benzoic acid derivatives: Synthesis and biological evaluation as multitarget acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors. *Arch. Pharm. DPhG*. 354, 3, 1–17.
- [24] Ramírez-Martínez, C.; Zárate-Hernández, L. A., Camacho-Mendoza, R. L., González-Montiel, S.; Meneses-Viveros, A.; Cruz-Borbolla, J. (2023). The use of global and local reactivity descriptors of conceptual DFT to describe toxicity of benzoic acid derivatives. *Comput. Theor. Chem.* 1226, 114211, 1-11.
- [25] Sun, Y.; Li, Z.; Yan, X.; Wang, L.; Meng, F. (2009). Study on the quantitative structure-toxicity relationships of benzoic acid derivatives in rats via oral LD50. *Med. Chem. Res.* 18, 712-724.



- [26] United Nations Publications. (2023). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). 405 East 42nd Street, S-09FW001, New York, NY 10017, United States of America.
- [27] Kim, T.-W.; Che, J.-H.; Yun, J.-W. (2019). Use of stem cells as alternative methods to animal experimentation in predictive toxicology. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 105, 15-29.
- [28] Langley, G. (2009). The validity of animal experiments in medical research. *RSDA.* 1, 161–168.
- [29] Oubahssi, L.; Mahdi, O. (2021). “VEA: A Virtual Environment for Animal experimentation” 2021 International Conference on Advanced Learning Technologies (ICALT). *IEEE Xplore.* 422-424.
- [30] Franco, N. H. (2013). Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective. *Animals.* 3, 238-273.
- [31] Haghshenas, H.; Kavimani, B.; Firouzeh, M.; Tavakol, H. (2021). Developing a variation of 3D-QSAR/MD method in drug design. *J. Comput. Chem.* 42, 13, 917-929.
- [32] Roy, K.; Kar, S.; Das, R. N. (2015). A Primer on QSAR/QSPR Modeling - Fundamental Concepts. London: SpringerBriefs in Molecular Science. pp. 1-7.
- [33] Lozano-Aponte, J.; Scior, T. (2012). ¿Qué sabe Ud. Acerca de...QSAR?. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 43, 2, 82-84.
- [34] Zhao, W.; Shanmukha, M. C.; Usha, A.; Farahani, M. R.; Shilpa, K. C. (2021). Computing SS Index of Certain Dendrimers. *J. Math.* 2021, 1-14.
- [35] Sharma, P.; Ranjan, P.; Chakraborty, T. (2024). Applications of conceptual density functional theory in reference to quantitative structure-activity/property relationship. *Mol. Phys.* 1-30.
- [36] Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. (2012). Challenges for Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 112, 289-320.



- [37] Sholl, D. S.; Steckel, J. A. (2009). *Density Functional Theory – A Practical Introduction*. Chapter 1. What is Density Functional Theory? New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 1.
- [38] Franco-Pérez, M.; Polanco-Ramírez, C.A.; Gázquez, J.L. (2020). Study of organic reactions using chemical reactivity descriptors derived through a temperature-dependent approach. *Theor Chem Acc.* 139, 44.
- [39] López, J.M.; Ensuncho, A.E.; Robles, J.R. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino(II). *Quím. Nova.* 36, 9, 1308-1317.
- [40] Orozco-Valencia, U.; Gázquez, J.L.; Vela, A. (2018). Global and local charge transfer in electron donor-acceptor complexes. *J. Mol. Model.* 24, 250.
- [41] Danish, I. A.; Kores, J. J.; Sasitha, T.; Jebaraj, J. W. (2021). DFT, NBO, HOMO-LUMO, NCI, stability, Fukui function and hole-Electron analyses of tolcapone. *Comput. Theor. Chem.* 1202, 113296, 1-11.
- [42] Ranjan, P.; Solanki, B.; Chakraborty, T.; Carbó-Dorca, R. (2023). Theoretical investigation of some transition metal sulfides nanomaterials: CDFT approach. *Theor. Chem. Acc.* 142, 4, 34, 1-16.
- [43] Morell, C.; Grand, A.; Toro-Labbé, A. (2005). New dual descriptor for chemical reactivity. *J. Phys. Chem. A.* 109, 205–212.
- [44] Gázquez, J.L. (2008). Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity, *J. Mex. Chem. Soc.* 52, 1, 3-10.
- [45] Kohn, W.; Becke, A.D.; Parr, R.G. (1996). Density functional theory of electronic structure. *J. Phys. Chem.* 100, 12974–12980.
- [46] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chem. Rev.* 103, 1793–1874.
- [47] Orozco-Valencia, Á.U.; Vela, A. (2012). The electrodonating and electroaccepting powers in atoms. *J. Mex. Chem. Soc.* 56, 3, 294-301.



- [48] Orozco-Valencia, U.; Gázquez, J.L.; Vela, A. (2018). Role of reaction conditions in the global and local two parabolas charge transfer model, *J. Phys. Chem. A.* 122, 1796–1806.
- [49] Clark, T.; Murray, J.S.; Politzer, P. (2018). A perspective on quantum mechanics and chemical concepts in describing noncovalent interactions. *Phys. Chem. Phys. Chem.* 20, 30076-30082.
- [50] Bader, R.F.W.; Matta, C.F. (2004). Atomic Charges Are Measurables Quantum Expectation Values: A Rebuttal of Criticisms of QTAIM Charges. *J. Phys. Chem.* 108, 40, 8385-8394.
- [51] Grabowski, S.J. (2011). Red- and blue-shifted hydrogen bonds: the bent rule from quantum theory of atoms in molecules perspective. *J. Phys. Chem. A.* 115, 12789–12799.
- [52] Miah, H.; Hossain, R.; Islam, S.; Ferdous, T.; Ahmed, F. (2021). A theoretical study of allopurinol drug sensing by carbon and boron nitride nanostructures: DFT, QTAIM, RDG, NBO and PCM insights. *RSC Adv.* 11, 38457–38472.
- [53] Ramírez-Palma, D.I.; García-Jacas, C.R.; Carpio-Martínez, P.; Cortés-Guzmán, F. (2020). Predicting reactive sites with quantum chemical topology: carbonyl additions in multicomponent reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22, 9283–9289.
- [54] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. (1952). A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* 20, 4, 722–725.
- [55] Houk, K.N. (1975). The frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions. *Acc. Chem. Res.* 8, 361–369.
- [56] Franco-Pérez, M.; Polanco-Ramírez, C.A.; Gázquez, J.L.; Ayers, P.W. (2018). Local and nonlocal counterparts of global descriptors: the cases of chemical softness and hardness. *J. Mol. Model.* 24, 285.



CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA COMPUTACIONAL



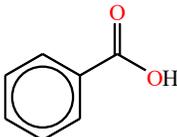
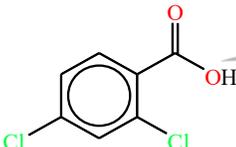
2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

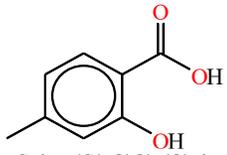
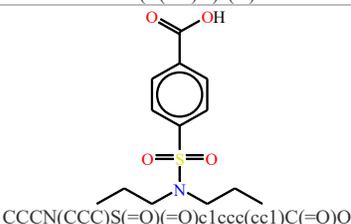
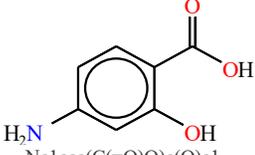
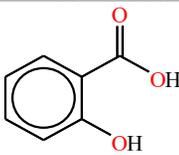
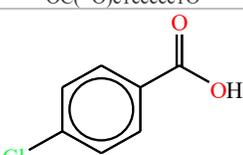
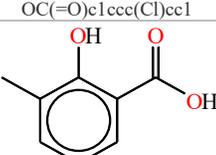
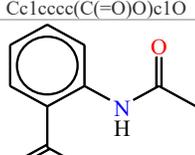
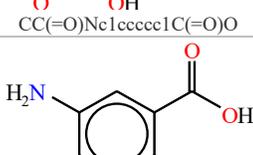
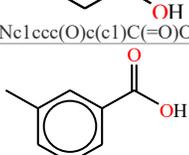
2.1.1 Recolección de datos experimentales

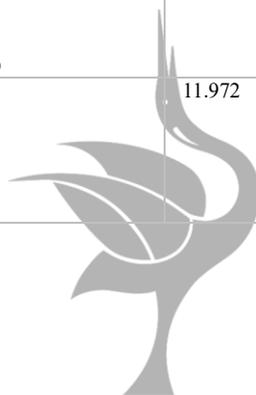
La búsqueda de los compuestos derivados del ácido benzoico sustituidos con diferentes grupos funcionales se empleó la base de datos PubChem (Tabla 2) [1].

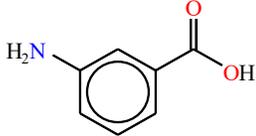
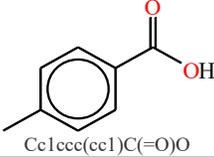
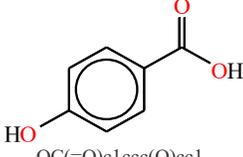
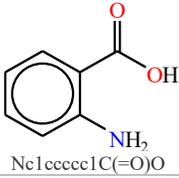
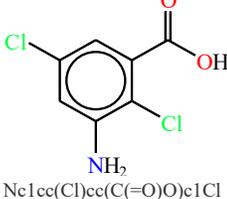
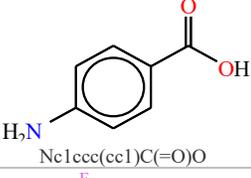
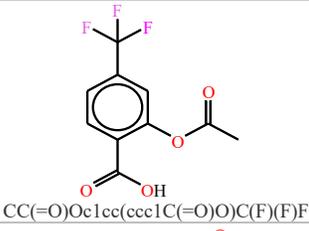
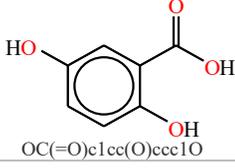
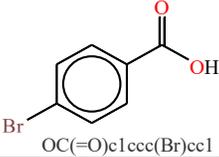
Los compuestos DAB fueron seleccionados de acuerdo con el valor de LD₅₀ con vía de inoculación oral, recomendada para el análisis toxicológico, en ratones, la cual se informa en mg/kg [2-4]. Para garantizar la comparabilidad de los valores de LD₅₀, los datos se homogeneizaron calculando el logaritmo de los valores convertidos a mmol/kg, para ser utilizados como variable de respuesta del modelo. Esta metodología permitió una evaluación más precisa y significativa de los resultados, aplicando los principios establecidos por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [5].

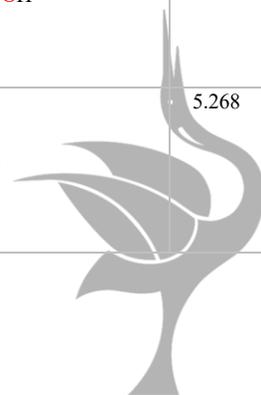
Tabla 2. Estructura 2D de los DAB utilizados en la construcción del modelo STR, nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), valor LD₅₀ (mmol/kg) para ratón por vía de administración oral y representación SMILES [1].

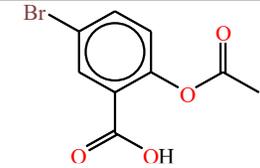
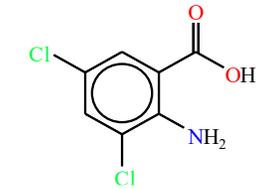
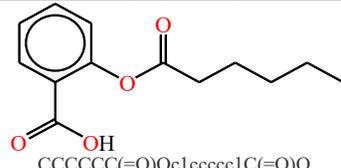
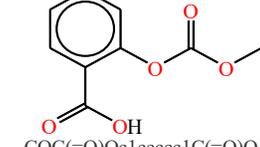
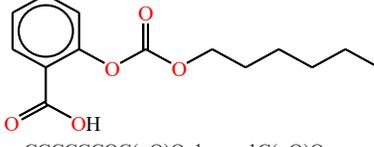
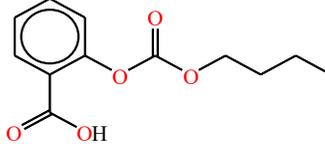
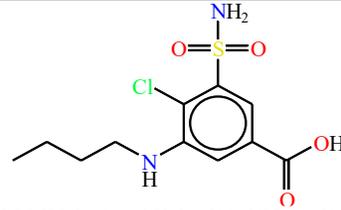
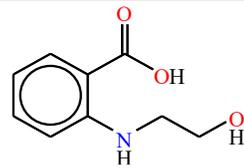
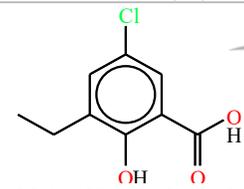
Número de compuesto	Nombre IUPAC	Estructura 2D Representación SMILES	LD ₅₀ (mmol/kg)
1	ácido benzoico	 OC(=O)c1ccccc1	15.886
2	ácido 2,4-diclorobenzoico	 OC(=O)c1ccc(Cl)cc1Cl	4.345

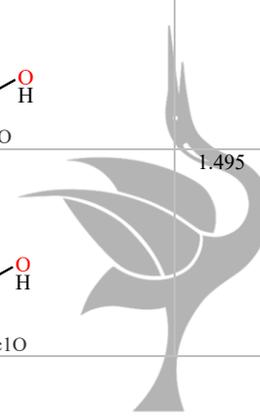
3	ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico	 <chem>Cc1ccc(O)c(C(=O)O)c1</chem>	11.831
4	ácido 4-(dipropilsulfamoil)benzoico	 <chem>CCCN(CCC)S(=O)(=O)c1ccc(C(=O)O)cc1</chem>	5.838
5	ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico	 <chem>Nc1ccc(O)c(C(=O)O)c1</chem>	26.121
6	ácido 2-hidroxibenzoico	 <chem>Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	3.475
7	ácido 4-clorobenzoico	 <chem>OC(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem>	7.473
8	ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico	 <chem>Cc1c(O)ccc(C(=O)O)c1</chem>	6.573
9	ácido 2-acetamidobenzoico	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1C(=O)O</chem>	6.217
10	ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico	 <chem>Nc1ccc(O)c(C(=O)O)c1</chem>	22.007
11	ácido 3-metilbenzoico	 <chem>Cc1cccc(C(=O)O)c1</chem>	11.972

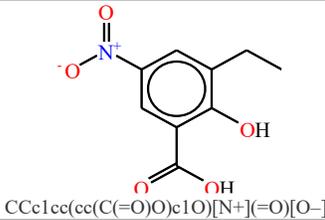
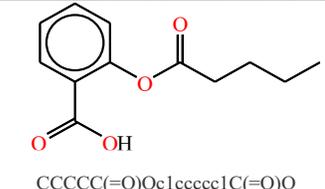
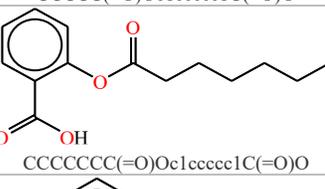
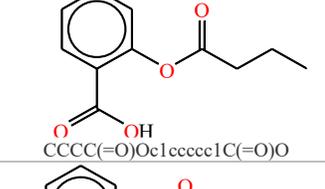
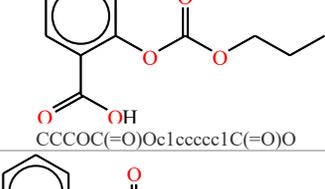
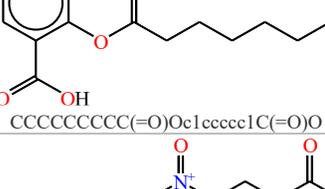
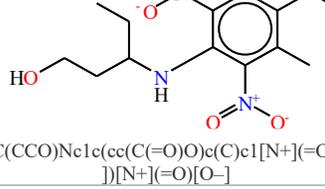
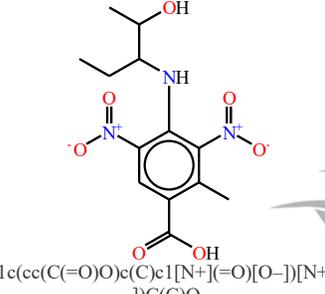


12	ácido 3-aminobenzoico	 <chem>Nc1cccc(c1)C(=O)O</chem>	45.940
13	ácido 4-metilbenzoico	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	17.187
14	ácido 4-hidroxibenzoico	 <chem>OC(=O)c1ccc(O)cc1</chem>	15.928
15	ácido 2-aminobenzoico	 <chem>Nc1ccccc1C(=O)O</chem>	10.209
16	ácido 3-amino-2,5-diclorobenzoico	 <chem>Nc1cc(Cl)cc(C(=O)O)c1Cl</chem>	18.080
17	ácido 4-aminobenzoico	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	20.782
18	ácido 2-acetiloxi-4-(trifluorometil)benzoico	 <chem>CC(=O)Oc1cc(ccc1C(=O)O)C(F)(F)F</chem>	1.761
19	ácido 2,5-dihidroxibenzoico	 <chem>OC(=O)c1cc(O)ccc1O</chem>	29.198
20	ácido 4-bromobenzoico	 <chem>OC(=O)c1ccc(Br)cc1</chem>	5.268



21	ácido 2-acetiloxi-5-bromobenzoico	 <chem>CC(=O)Oc1ccc(Br)cc1C(=O)O</chem>	2.509
22	ácido 2-amino-3,5-diclorobenzoico	 <chem>Nc1c(Cl)cc(Cl)cc1C(=O)O</chem>	6.407
23	ácido 2-hexanoiloxibenzoico	 <chem>CCCCCC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	6.772
24	ácido 2-metoxicarboniloxibenzoico	 <chem>COC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	7.902
25	ácido 2-hexoxicarboniloxibenzoico	 <chem>CCCCCCOC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	7.135
26	ácido 2-butoxicarboniloxibenzoico	 <chem>CCCCOC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	6.086
27	ácido 3-(butilamino) -4-cloro-5-sulfamoilbenzoico	 <chem>CCCCNc1cc(cc(c1Cl)S(=O)(=O)N)C(=O)O</chem>	6.520
28	ácido 2-(2-hidroxietilamino)benzoico	 <chem>OCCNc1ccccc1C(=O)O</chem>	11.176
29	ácido 5-cloro-3-etil-2-hidroxibenzoico	 <chem>CCc1cc(Cl)cc(C(=O)O)c1O</chem>	1.495



30	ácido 3-etil-2-hidroxi-5-nitrobenzoico	 <chem>CCc1cc(cc(C(=O)O)c1O)[N+](=O)[O-]</chem>	2.841
31	ácido 2-pentanoiloxibenzoico	 <chem>CCCCC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	7.874
32	ácido 2-heptanoiloxibenzoico	 <chem>CCCCCCC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	7.591
33	ácido 2-butanoiloxibenzoico	 <chem>CCCC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	7.204
34	ácido 2-propoxycarboniloxibenzoico	 <chem>CCCOC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	6.467
35	ácido 2-nonanoiloxibenzoico	 <chem>CCCCCCCCC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O</chem>	4.850
36	ácido 4-(1-hidroxipentan-3-ilamino)-2-metil-3,5-dinitrobenzoico	 <chem>CCC(CCO)Nc1c(cc(C(=O)O)c(C)c1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-]</chem>	7.119
37	ácido 4-(2-hidroxipentan-3-ilamino)-2-metil-3,5-dinitrobenzoico	 <chem>CCC(Nc1c(cc(C(=O)O)c(C)c1[N+](=O)[O-])[N+](=O)[O-])C(C)O</chem>	5.041



2.1.2 Optimización estructural y cálculo de frecuencias

Las estructuras tridimensionales del conjunto de compuestos mostrados en la tabla 2 se generaron utilizando la especificación simplificada de entrada de líneas moleculares (SMILES) a través del programa en línea Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2018.01 beta [6].

La optimización total sin restricción de simetría se llevó a cabo utilizando el programa Gaussian09 (Rev. A 02) [7] con el funcional de intercambio-correlación ω B97XD y el conjunto de base 6-311++G** para todos los átomos [8,9]. Además, todos los cálculos se realizaron en fase acuosa utilizando el Modelo de Continuo Polarizable (PCM) [10]. Para verificar que todas las frecuencias fueran positivas y garantizar que las estructuras optimizadas correspondieran al mínimo en la superficie de energía potencial, se calculó la segunda derivada para todos los sistemas.

2.1.3 Cálculo de descriptores C-DFT y QTAIM

Las propiedades electrónicas globales y locales de C-DFT y QTAIM se obtuvieron utilizando el software Multiwfn 3.8 [11] y AIMAll (versión 19.10.12) [12], mientras las estructuras tridimensionales y algunas propiedades se visualizaron con el programa VMD [13].

Algunos de los descriptores calculados en el presente estudio fueron: la energía HOMO (E_{HOMO}), el potencial de ionización vertical (I), la afinidad electrónica vertical (A), la electronegatividad de Mulliken (χ), el poder donante de electrones (ω^-), el poder aceptante de electrones (ω^+), la suavidad local (s), la carga de Hirshfeld ($Q_A^{Hirshfeld}$), la transferencia de carga local ($\Delta N^{muc}_{A,ab}$ y $\Delta N^{ele}_{A,ab}$), y las cargas atómicas de los átomos de carbono del anillo bencénico ($q(C)$) [14-18].

En las Tablas 3 - 5 se presentan las ecuaciones correspondientes a cada descriptor calculado mediante C-DFT y QTAIM.

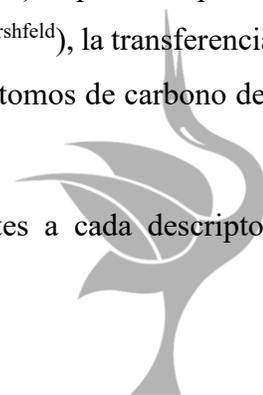
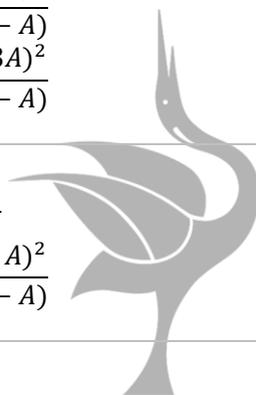


Tabla 3. Descriptores de reactividad global C-DFT utilizados en el análisis de los DAB para la construcción del modelo STR [14-16,19-32].

<i>Descriptor global</i>	<i>Ecuación</i>
<i>Energía del LUMO (E_{LUMO})</i>	
<i>Energía del HOMO (E_{HOMO})</i>	
<i>Potencial de ionización vertical (I)</i>	$I = E(N - 1) - E(N)$
<i>Afinidad electrónica vertical (A)</i>	$A = E(N) - E(N + 1)$
<i>Electronegatividad de Mulliken (χ)</i>	$\chi = -\mu = \frac{(I + A)}{2}$
<i>Potencial químico electrónico (μ)</i>	$\mu = \frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO})$ $\mu = -\frac{(I + A)}{2}$
<i>Dureza global (η)</i>	$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO}$ $\eta = I - A$
<i>Suavidad global (S)</i>	$S = \frac{1}{\eta}$
<i>Índice de electrofilicidad global (ω)</i>	$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$ $\omega^- = \frac{(2\chi + \eta)^2}{4\eta}$ $\omega^+ = \frac{(2\chi - \eta)^2}{4\eta}$ $\omega^- = \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)}$ $\omega^+ = \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)}$
<i>Índice de nucleofilicidad global (N)</i>	$N = \frac{1}{\omega^-}$ $\omega^- = \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)}$



<i>Índice de aromaticidad HOMA</i>	$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - R_{opt})^2$
<i>Índice de aromaticidad de Shannon (SA)</i>	$SA = \ln(N) - \sum_{i=1}^N (p_i) \ln(p_i) = S_{max}(r_c) - S_{total}(r_c)$ $p_i = \frac{\rho_i(r_c)}{\sum \rho_i(r_c)}$
<i>Índice de aromaticidad de Bird</i>	$I_{5(6)} = \frac{100(1 - V)}{V_k}$ $V = \frac{100}{\bar{N} \sqrt{\sum (N - \bar{N})^2 / n}}$ $N = \frac{a}{R^2 - b}$
<i>ΔN global (Transferencia de carga)</i>	$\Delta N_A = \frac{\mu_B - \mu_A}{\eta_B + \eta_A} = -\Delta N_B$
<i>Potencial químico estándar (μ^0, μ^+, μ^-)</i>	$\mu^0 = \frac{I + A}{2}$ $\mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A)$ $\mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A)$
<i>Fukui kernel</i>	$f_e(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \begin{cases} f^-(\mathbf{r})f^-(\mathbf{r}'), & \text{para } \omega < 0 \\ f^+(\mathbf{r})f^+(\mathbf{r}'), & \text{para } \omega > 0 \\ \frac{1}{2}(f^-(\mathbf{r})f^-(\mathbf{r}') + f^+(\mathbf{r})f^+(\mathbf{r}')), & \text{para } \omega = 0 \end{cases}$



Tabla 4. Descriptores de reactividad local C-DFT empleados en el análisis de DAB para la construcción del modelo STR [33-40].

<i>Descriptor local</i>	<i>Ecuación</i>
<i>Función de Fukui condensada (f_k^+, f_k^-, f_k^0)</i>	$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N)$ $f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1)$ $f_k^0 = \frac{1}{2}[q_k(N+1) - q_k(N-1)]$
<i>Descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$)</i>	$f^+(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r})_{N+1} - \rho(\mathbf{r})_N$ $f^-(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r})_N - \rho(\mathbf{r})_{N-1}$ $\Delta f(\mathbf{r}) = f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r})$ $= \rho(\mathbf{r})_{N+1} - 2\rho(\mathbf{r})_N + \rho(\mathbf{r})_{N-1}$
<i>Carga de Hirshfeld ($Q_A^{\text{Hirshfeld}}$)</i>	$Q_A^{\text{Hirshfeld}}$ $= Z_A - \int \frac{\rho_A(\mathbf{r})}{\rho_{\text{promolécula}}(\mathbf{r})} \rho_{\text{molécula}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$
<i>Índice de electrofilicidad local (ω_k)</i>	$\omega_k = \omega \cdot f_k^- (= \omega_k^-)$
<i>Índice de nucleofilicidad local (N_k)</i>	$N_k = N f_k^+$
<i>Suavidad local (s)</i>	$s_k^+ = f_k^+ S$ $s_k^- = f_k^- S$
<i>ΔN local (Transferencia de carga)</i>	$\Delta N_{A,ab}^{nuc} = \frac{1}{2} \frac{(A_A \sum_{\alpha \in A}^a f_{\alpha}^-) - (I_B \sum_{\beta \in B}^b f_{\beta}^+)}{(\eta_B \sum_{\beta \in B}^b f_{\beta}^+) + (\eta_A \sum_{\alpha \in A}^a f_{\alpha}^-)}$ $\Delta N_{A,ab}^{ele} = -\frac{1}{2} \frac{(I_A \sum_{\alpha \in A}^a f_{\alpha}^+) - (A_B \sum_{\beta \in B}^b f_{\beta}^-)}{(\eta_B \sum_{\beta \in B}^b f_{\beta}^-) + (\eta_A \sum_{\alpha \in A}^a f_{\alpha}^+)}$



Tabla 5. Descriptores QTAIM obtenidos de AIMAll [18] y utilizados en el análisis de los DAB para la construcción del modelo STR.

<i>Descriptor AIM</i>	<i>Ecuación</i>
<i>Momento dipolar atómico</i> $(\mu_{\alpha}(\Omega))$	$\mu_{\alpha}(\Omega) = - \int_{\Omega} r_{\Omega}^{\alpha} \rho(\mathbf{r}) d\tau$
<i>Magnitud del momento dipolar atómico</i> $(\mu(\Omega))$	$ \mu(\Omega) = \sqrt{\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2}$
<i>Momento cuadrupolar</i> $(Q_{\alpha\beta}(\Omega))$	$Q_{\alpha\beta}(\Omega) = - \int_{\Omega} r_{\Omega}^{\alpha} r_{\Omega}^{\beta} \rho(\mathbf{r}) dt$

Se calcularon en total 164 descriptores de reactividad cuántica y topológicos para cada uno de los 37 compuestos derivados del ácido benzoico. Posteriormente, todos los descriptores se sometieron a una normalización min-max y se generó una matriz de correlación para verificar que el coeficiente de correlación entre cada descriptor no superara 0.95. Al final se obtuvo en total 72 descriptores (8 globales y 64 locales), mismos que sirvieron para construir el modelo STR en el software QSARINS. En la Tabla 6 se muestran estos descriptores con su respectiva notación alfanumérica.

Tabla 6. Notación de los descriptores utilizada en la construcción del modelo STR.

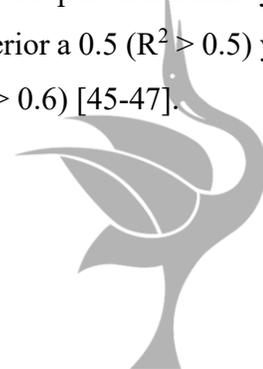
<i>Notación</i>	<i>Descriptor</i>	<i>Notación</i>	<i>Descriptor</i>	<i>Notación</i>	<i>Descriptor</i>
DG3	$E_{\text{HOMO}}(N-1)$	DL32	$f^{-}(C5)$	DL108	$\mu_x(C1)$
DG9	S	DL37	$f^{+}(C5)$	DL110	$\mu_z(C1)$
DG11	N	DL38	$f^0(C1)$	DL111	$Q_{XX}(C1)$
DG13	ΔN_{Serina}	DL41	$f^0(H4)$	DL112	$Q_{YY}(C1)$
DG16	μ^{+}	DL42	$f^0(C5)$	DL114	$Q_{\text{EigVal1}}(C1)$
DG17	ω	DL47	$\Delta f(C5)$	DL115	$Q_{\text{EigVal2}}(C1)$
DG19	ω^{+}	DL52	$\omega(C5)$	DL116	$Q_{\text{EigVal3}}(C1)$

DG22	SA	DL57	$N_{(C5)}$	DL117	q_{AIM} (C5 ipso)
DL2	$\lambda^{2*\rho}$ (CPI)	DL61	s^- (H4)	DL118	q_{AIM} (C6 orto)
DL3	$\nabla^2\rho$ (BCP 2)	DL62	s^- (C5)	DL119	q_{AIM} (C7 meta)
DL5	$\nabla^2\rho$ (BCP 3)	DL64	s^+ (O2)	DL121	q_{AIM} (C9 meta)
DL7	$\nabla^2\rho$ (BCP 4)	DL67	s^+ (C5)	DL122	q_{AIM} (C10 orto)
DL9	$\nabla^2\rho$ (BCP 5)	DL69	s^0 (O2)	DL123	q_{AIM} (C5 to C10)
DL12	$\lambda^{2*\rho}$ (CP6)	DL71	s^0 (H4)	DL124	q_{AIM} (molécula)
DL13	$Q_{C1}^{Hirshfeld}$	DL72	s^0 (C5)	DL126	Σq - meta
DL14	$Q_{O2}^{Hirshfeld}$	DL76	s^+/s^- (H4)	DL127	Σq - para
DL15	$Q_{O3}^{Hirshfeld}$	DL77	s^+/s^- (C5)	DL128	Σq (C-sustituyentes)
DL16	$Q_{H4}^{Hirshfeld}$	DL78	s^-/s^+ (C1)	DL129	q (O2 c=O)
DL17	$Q_{C5}^{Hirshfeld}$	DL81	s^-/s^+ (H4)	DL133	μ_Z (O2)
DL19	$Q_{O2(N+1)}^{Hirshfeld}$	DL90	η_{pp}^- (C1) [$\omega = -1$]	DL134	Q_{XX} (O2)
DL21	$Q_{H4(N+1)}^{Hirshfeld}$	DL97	Δf^- (C1, O2) [$\omega = -1$]	DL135	Q_{YY} (O2)
DL22	$Q_{C5(N+1)}^{Hirshfeld}$	DL99	μ_c^+ (O2) [$\omega > 0$]	DL136	Q_{ZZ} (O2)
DL26	$Q_{H4(N-1)}^{Hirshfeld}$	DL106	q_{AIM} (C1 C=O)	DL137	$Q_{EigVal1}$ (O2)
DL27	$Q_{C5(N-1)}^{Hirshfeld}$	DL107	μ (C1)	DL139	$Q_{EigVal3}$ (O2)

2.1.4 Construcción y validación del modelo STR

El modelo STR se construyó utilizando el software QSARINS (QSAR-INSubria), empleando el método de regresión lineal múltiple (MLR), con los métodos de mínimos cuadrados ordinarios (OLS) y algoritmos genéticos (GA) utilizados para la identificación de las variables más relevantes en el conjunto de moléculas [41-45].

El modelo se desarrolló siguiendo los principios de la OCDE, mientras que su capacidad predictiva se evaluó estableciendo un conjunto de entrenamiento con el 80% de los compuestos y un conjunto de prueba con el 20% de los datos. Para verificar la estabilidad interna, la robustez externa y la previsibilidad externa del modelo, se analizaron los parámetros estadísticos, teniendo en cuenta los criterios propuestos por Golbraikh y Tropsha, en los cuales el coeficiente de determinación debe ser superior a 0.5 ($R^2 > 0.5$) y la validación cruzada leave-one-out debe ser superior a 0.6 ($Q^2_{LOO} > 0.6$) [45-47].



El dominio de aplicabilidad (AD) denota un espacio fisicoquímico (tanto la respuesta como la estructura química) del conjunto de entrenamiento limitado por el hat crítico (h^*), que proporciona un cierto grado de confiabilidad en la predicción al modelo STR. Para determinar el AD se utilizó la aproximación *leverage* (HAT) [48,49]. Además, el gráfico de Williams permitió detectar las respuestas atípicas (residuos estandarizados $> 3\sigma$) e influencia estructural de los compuestos en el modelo ($h > h^*$) [45,46,50-52]. En la Figura 4 se muestra un diagrama de flujo sobre la metodología seguida en este trabajo.



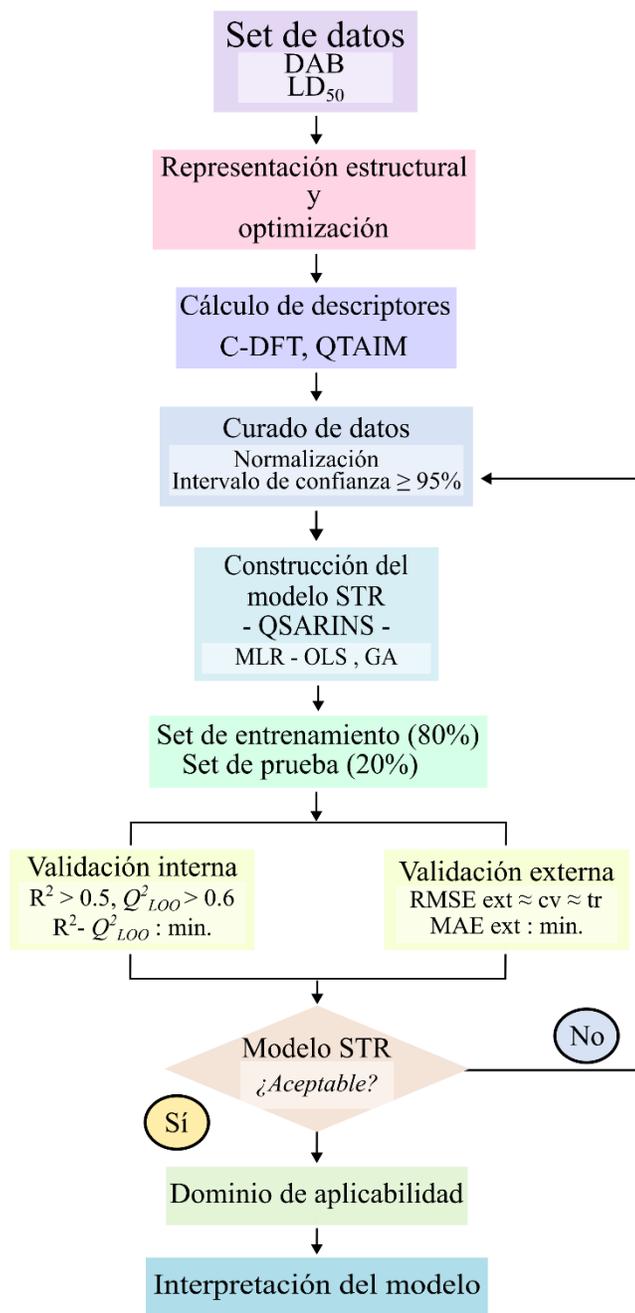


Figura 4. Diagrama de flujo de la metodología aplicada para el desarrollo del modelo STR.

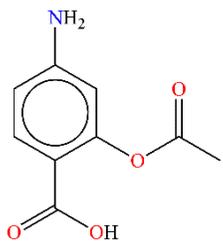
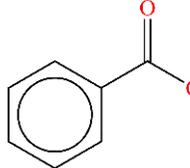


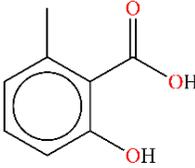
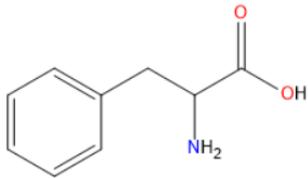
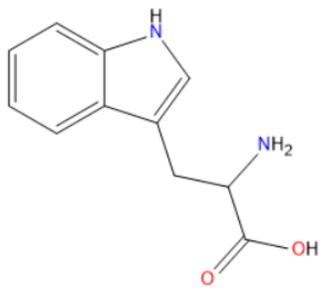
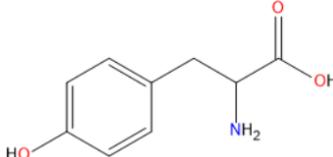
2.1.5 Optimización estructural y cálculo de frecuencias de los complejos DAB con los aminoácidos

Con el fin de simular un ambiente biológico se realizó la interacción de tres moléculas derivadas del ácido benzoico y los aminoácidos aromáticos en un medio acuoso. Las estructuras seleccionadas se presentan en la tabla 7.

Inicialmente se obtuvieron las coordenadas tridimensionales de los tres compuestos DAB y los tres aminoácidos aromáticos con la representación Simplified Molecular Input Line Entry Specification (SMILES) y el programa Avogadro Version 1.2.0 [54]. Posteriormente, se obtienen las representaciones en 2D (dos dimensiones) trazadas en ChemDraw Ultra Version 12.0.2.1076 [55] que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Representación en 2D de los compuestos DAB seleccionados y de los aminoácidos esenciales analizados de forma individual (reactivos) [1,56].

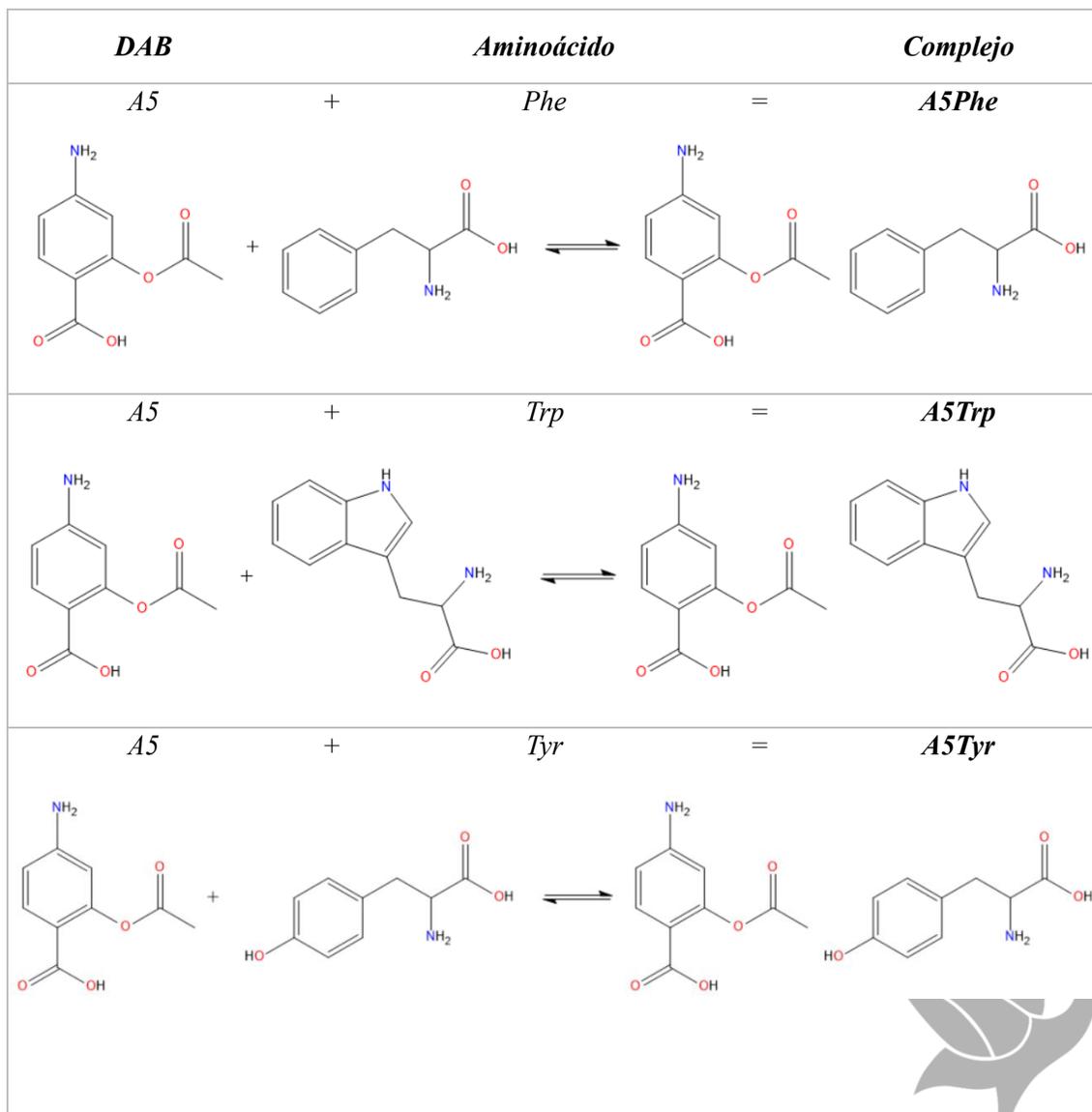
<i>Nombre IUPAC</i>	<i>Toxicidad LD₅₀ (mg/kg)</i>	<i>Toxicidad LD₅₀ (mmol/kg)</i>	<i>Categoría GHS</i>	<i>Notación en Tesis</i>	<i>Estructura 2D Notación SMILES</i>
ácido 2-acetiloxi-4-aminobenzoico	20,000	102.47	5	A5	 <chem>CC(=O)OC1=C(C=CC(=C1)N)C(=O)O</chem>
ácido benzoico	1,940	15.89	4	A4	 <chem>OC(=O)c1ccccc1</chem>

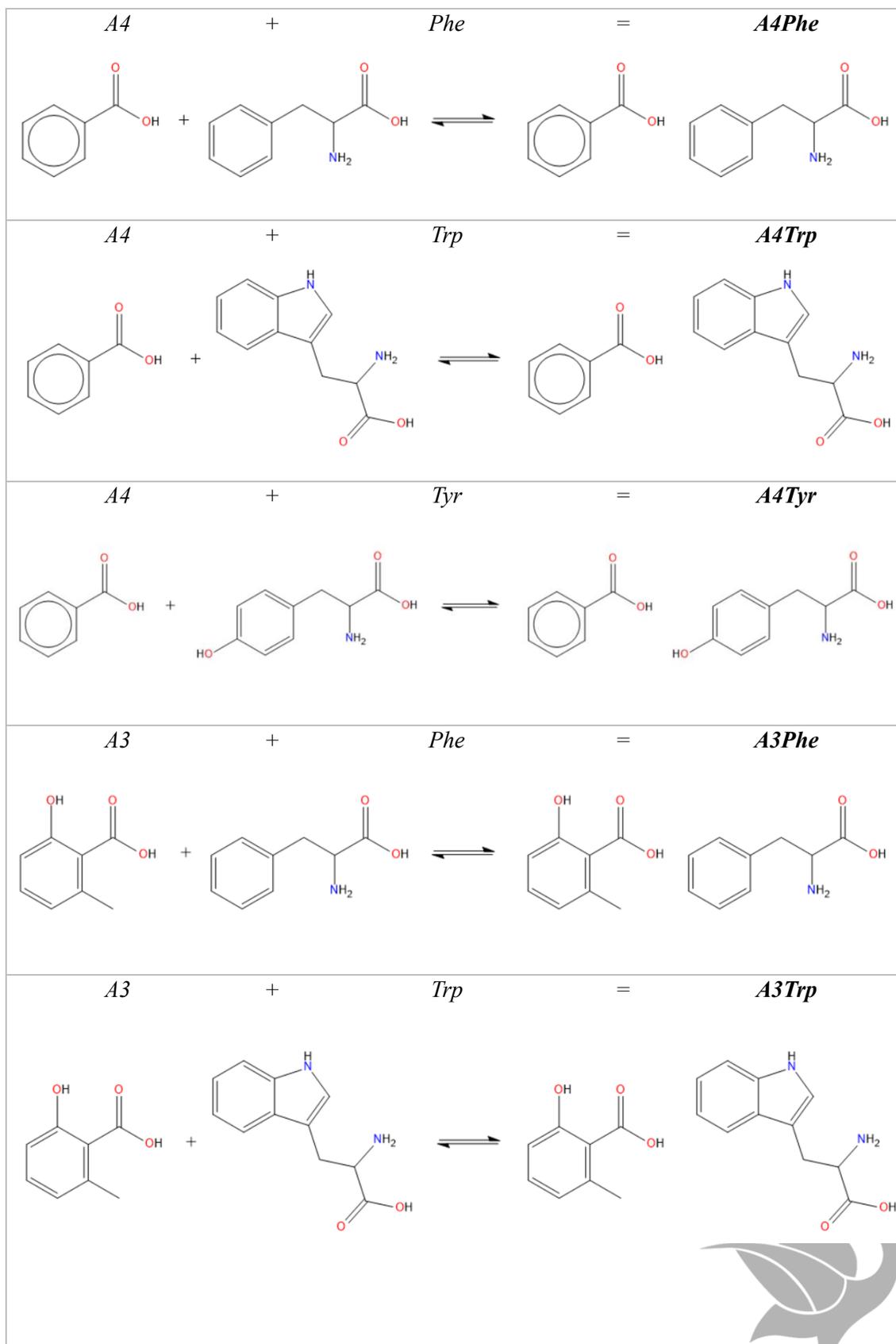
ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico	250	1.6431	3	A3	 <chem>CC1=C(C(=CC=C1)O)C(=O)O</chem>
Nombre IUPAC	Toxicidad LD₅₀ (mg/kg)	Categoría GHS	Notación en Tesis	Estructura 2D Notación SMILES	
ácido 2-amino-3-fenilpropanoico	-	-	<i>Phe</i>	 <chem>C1=CC=C(C=C1)CC(C(=O)O)N</chem>	
ácido 2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanoico	-	-	<i>Trp</i>	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(C(=O)O)N</chem>	
ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico	-	-	<i>Tyr</i>	 <chem>C1=CC(=CC=C1)CC(C(=O)O)N</chem>	

La formación de los complejos y su notación se muestra en la Figura 5.



Para garantizar la interacción entre el ácido benzoico y el aminoácido realizamos dinámicas moleculares con el software DFTB+ versión 22.2. Los parámetros empleados fueron de Slater-Köster 3ob para moléculas orgánicas y biológicas [57,58]. Se utilizó el termostato de Nosé-Hoover para mantener la temperatura a 100 K durante 100,000 pasos, con un tiempo total de simulación de 200 picosegundos. Además, se incluyó la distribución de Fermi-Dirac para representar correctamente la ocupación de los estados electrónicos.





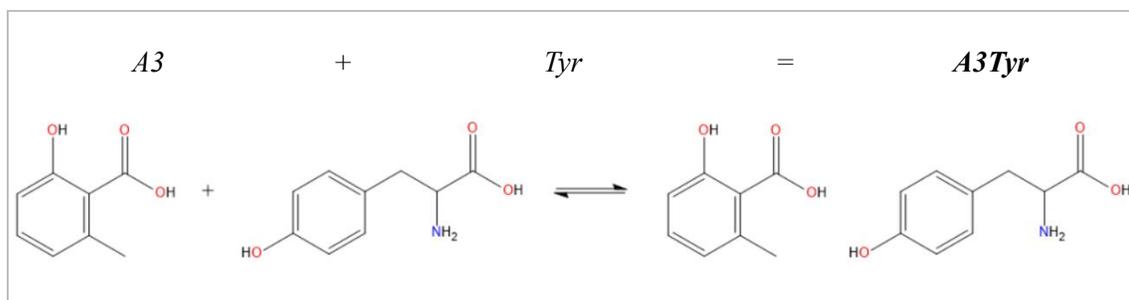


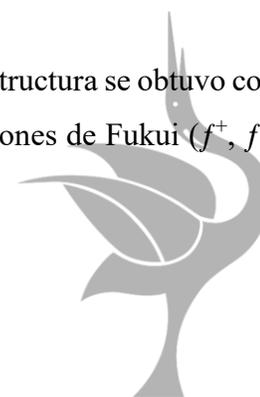
Figura 5. Esquema de la formación de complejos entre los tres DAB con categoría GHS 5,4,3 y los aminoácidos aromáticos.

Los complejos de menor energía de acuerdo con las dinámicas moleculares fueron optimizados con el funcional de intercambio-correlación ω B97XD y la base 6-31+G* para todos los átomos [9,59,60] utilizando el programa Gaussian16 (Rev. C.01) [7]. A todos los complejos formados se les calculó la segunda derivada para verificar que todas las frecuencias fueran positivas. Todos los complejos fueron optimizados en fase acuosa (H_2O) utilizando el método PCM [10,61].

2.1.6 Cálculo de descriptores de reactividad C-DFT y mapeo en 3D para los complejos DAB con aminoácidos

El cálculo de propiedades globales y locales de reactivos y complejos de C-DFT se obtuvo con Multiwfn 3.8 [11], los cuales incluyen a la energía del HOMO (E_{HOMO}), la electronegatividad de Mulliken (χ), el potencial químico (μ), el potencial de ionización vertical (I), la afinidad electrónica vertical (A), la suavidad global (S), la dureza global (η), y la función de Fukui (f^+ , f^- , f^0) (DAB-aminoácidos.csv).

La visualización de las representaciones tridimensionales de cada estructura se obtuvo con VMD [13], al igual que los mapeos de HOMO, LUMO y las funciones de Fukui (f^+ , f^- , f^0).



El mapeo del indicador de región de interacción (IRI), que permite visualizar enlaces químicos y regiones de interacción débiles [62], fue obtenido con valores de isosuperficie 0.9 para IRI y 0.5 para ESP mediante VMD.

2.2 REFERENCIAS

[1] Kim, S.; Chen, J.; Cheng, T.; Gindulyte, A.; He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B. A.; Thiessen, P. A.; Yu, B.; Zaslavsky, L.; Zhang, J.; Bolton, E. E. (2023). PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 51, D1373–1380.

[2] Recordati, C.; De Maglie, M., Cella, C., Argentiere, S.; Paltrinieri, S.; Bianchessi, S.; Losa, M.; Fiordaliso, F.; Corbelli, A.; Milite, G.; Aureli, F.; D'Amato, M.; Raggi, A.; Cubadda, F.; Soldati, S.; Lenardi, C.; Scanziani, E. (2021). Repeated oral administration of low doses of silver in mice: tissue distribution and effects on central nervous system. Part. *Fibre Toxicol.* 18, 23, 1-18.

[3] Yujing, L.; Yongliang, Z.; Wenhui, T.; Liping, S. (2020). In vivo acute and subacute toxicities of phenolic extract from rambutan (*Nephelium lappaceum*) peels by oral administration. *Food Chem.* 320, 126618, 1-7.

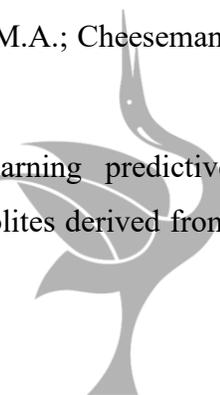
[4] Morton, D.B.; Jennings, M.; Buckwell, A.; Ewbank, R.; Godfrey, C.; Holgate, B. et al. (2001). Refining procedures for the administration of substances. *Lab. Anim.* 35, 1–41.

[5] OECD. (2014). Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, No. 69, OECD Publishing, Paris.

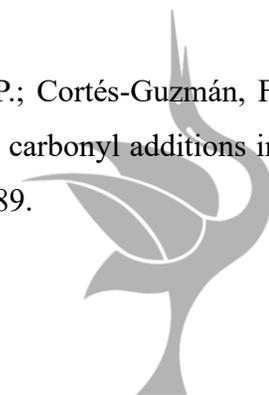
[6] Molinspiration Galaxy 3D Structure Generator v2022.11 beta, Molinspiration Cheminformatics. <https://www.molinspiration.com/>, 2022 (accessed 29 May 2023).

[7] Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R. et al. (2016). Gaussian~16 Revision C.01, Wallingfors CT.

[8] Halabi, A.; Rincón, E.; Chamorro, E. (2022). Machine learning predictive classification models for the carcinogenic activity of activated metabolites derived from aromatic amines and nitroaromatics. *Toxicology in Vitro.* 81, 105347.



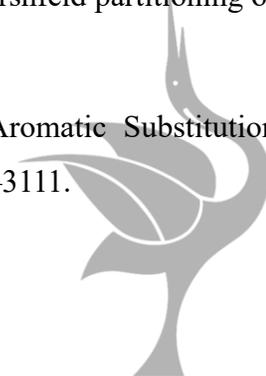
- [9] Farrokhpour, H.; Jouypazadeh, H. (2017). Description of adenine and cytosine on Au(111) nano surface using different DFT functionals (PW91PW91, wB97XD, M06-2X, M06-L and CAM-B3LYP) in the framework of ONIOM scheme: non-periodic calculations. *Chem. Phys.* 488–489, 1–10.
- [10] Ali, A.; Asif, M.; Alam, P.; Alam, M.J.; Asif-Sherwani, M.; Hasan-Khan, R. et al. (2017). DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques. *Bioorg. Chem.* 73, 83–99.
- [11] Lu, T.; Chen, F. (2012). Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer, *J. Comput. Chem.* 33, 580–592.
- [12] Keith, T.A. (2019). AIMAll (Version 19.10.12), TK Gristmill Software. <https://aim.tkgristmill.com>.
- [13] Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. (1996). “VMD - Visual Molecular Dynamics”. *J. Molec. Graphics.* 14, 33–38.
- [14] Gázquez, J.L. (2008). Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity, *J. Mex. Chem. Soc.* 52, 1, 3-10.
- [15] Orozco-Valencia, U.; Gázquez, J.L.; Vela, A. (2018). Global and local charge transfer in electron donor-acceptor complexes, *J. Mol. Model.* 24, 250,1-14.
- [16] Orozco-Valencia, Á.U.; Vela, A. (2012). The electrodonating and electroaccepting powers in atoms. *J. Mex. Chem. Soc.* 56, 3, 294-301.
- [17] Orozco-Valencia, U.; Gázquez, J.L.; Vela, A. (2018). Role of reaction conditions in the global and local two parabolas charge transfer model, *J. Phys. Chem. A.* 122, 1796–1806.
- [18] Ramírez-Palma, D.I.; García-Jacas, C.R.; Carpio-Martínez, P.; Cortés-Guzmán, F. (2020). Predicting reactive sites with quantum chemical topology: carbonyl additions in multicomponent reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22, 9283–9289.



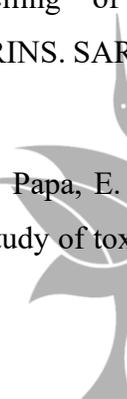
- [19] Chaitanya, K. (2012). Molecular structure, vibrational spectroscopic (FT-IR, FT-Raman), UV-vis spectra, first order hyperpolarizability, NBO analysis, HOMO and LUMO analysis, thermodynamic properties of benzophenone 2,4-dicarboxylic acid by ab initio HF and density functional method. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 86, 159–173.
- [20] Franco-Pérez, M.; Polanco-Ramírez, C.A.; Gázquez, J.L.; Ayers, P.W.; Vela, A. (2020). Study of organic reactions using chemical reactivity descriptors derived through a temperature-dependent approach. *Theor. Chem. Acc.* 139, 44.
- [21] Ramírez-Martínez, C.; Zárate-Hernández, L. A., Camacho-Mendoza, R. L., González-Montiel, S.; Meneses-Viveros, A.; Cruz-Borbolla, J. (2023). The use of global and local reactivity descriptors of conceptual DFT to describe toxicity of benzoic acid derivatives. *Comput. Theor. Chem.* 1226, 114211, 1-11.
- [22] Gázquez, J.L.; Franco-Pérez, M.; Ayers, P.W.; Vela, A. (2021). Conceptual Density Functional Theory in the Grand Canonical Ensemble. In *Chemical Reactivity in Confined Systems* (eds P.K. Chattaraj and D. Chakraborty).
- [23] Zhan, C.-G.; Nichols, J. A.; Dixon, D.A. (2003). Ionization Potential, Electron Affinity, Electronegativity, Hardness, and Electron Excitation Energy: Molecular Properties from Density Functional Theory Orbital Energies. *J. Phys. Chem. A.* 107, 20, 4184-4195.
- [24] Domingo, L.R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P. (2016). Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity. *Molecules.* 21, 748.
- [25] Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. (2000). "On the condensed Fukui function", *J. Chem. Phys.* 113, 7, 2544-2551.
- [26] Pratihari, S.; Roy, S. (2010). Nucleophilicity and Site Selectivity of Commonly Used Arenes and Heteroarenes. *J. Org. Chem.* 75, 15, 4957–4963.
- [27] Dobrowolski, J.C. (2019). Three Queries about the HOMA Index. *ACS Omega.* 4, 20, 18699–18710.



- [28] Szatyłowicz, H.; Jezuita, A.; Krygowski, T.M. (2019). On the relations between aromaticity and substituent effect. *Struct. Chem.* 30, 1529–1548.
- [29] Kassaei, M.Z.; Jalalimanesh, N.; Musavi, S.M. (2007). Effects of group 14–16 heteroatoms on the aromaticity of benzene at DFT level. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* 816, 153-160.
- [30] Noorizadeh, S.; Shakerzadeh, E. (2011). Aromaticity study on tria-, penta- and heptafulvene derivatives. *Comput. Theor. Chem.* 141-147.
- [31] Noorizadeh, S.; Shakerzadeh, E. (2010). Shannon entropy as a new measure of aromaticity, Shannon aromaticity. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12, 4742-4749.
- [32] Bird, C.W. (1998). Heteroaromaticity. 13. Bond alternation and its consequences for conjugation energies and other criteria of aromaticity. *Tetrahedron.* 54, 18, 4641-4646.
- [33] Muya, J.T.; Mwanangombo, D.T.; Tsalu, P.V. (2019). Conceptual DFT study of the chemical reactivity of four natural products with anti-sickling activity. *SN Appl. Sci.* 1, 1457.
- [34] Melin, J.; Aparicio, F.; Subramanian, V.; Galván, M.; Chattaraj, P.K. (2004). Is the Fukui Function a Right Descriptor of Hard–Hard Interactions?. *J. Phys. Chem. A.* 108, 13, 2487-2491.
- [35] Fonseca Guerra, C.; Handgraaf, J.-W.; Baerends, E. J.; Bickelhaupt, F. M. (2003). Voronoi deformation density (VDD) charges: Assessment of the Mulliken, Bader, Hirshfeld, Weinhold, and VDD methods for charge analysis. *J. Comput. Chem.* 25, 2, 189–210.
- [36] De Proft, F.; Van Alsenoy, C.; Peeters, A.; Langenaeker, W.; Geerlings, P. (2002). Atomic charges, dipole moments, and Fukui functions using the Hirshfeld partitioning of the electron density. *J. Comput. Chem.* 23, 12, 1198–1209.
- [37] Liu, S. (2015). Quantifying Reactivity for Electrophilic Aromatic Substitution Reactions with Hirshfeld Charge. *J. Phys. Chem. A.* 119, 12, 3107–3111.



- [38] De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. (2007). Electrophilicity and Nucleophilicity Index for Radicals. *Org. Lett.* 9, 14, 2721–2724.
- [39] López, J.M.; Ensuncho, A.E.; Robles, J.R. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino(II). *Quím. Nova.* 36, 9, 1308-1317.
- [40] Orozco-Valencia, A.U.; Gázquez, J.L.; Vela, A. (2017). Global and Local Partitioning of the Charge Transferred in the Parr-Pearson Model. *J. Phys. Chem.* 2017, 121, 20, 4019–402.
- [41] Grabowski, S.J. (2011). Red- and blue-shifted hydrogen bonds: the bent rule from quantum theory of atoms in molecules perspective. *J. Phys. Chem. A.* 115, 12789–12799.
- [42] Chirico, N.; Sangion, A.; Gramatica, P.; Bertato, L.; Casartelli, I.; Papa, E. (2021). QSARINS-Chem standalone versión: A new platform-independent software to profile chemicals for physico-chemical properties, fate, and toxicity. *J. Comput. Chem.* 42, 20, 1452-1460.
- [43] Gramatica, P.; Chirico, N.; Papa, E.; Cassani, S.; Kovarich, S. (2013). QSARINS: A new software for the development, analysis, and validation of QSAR MLR models. *J. Comput. Chem.* 34, 2121–2132.
- [44] Gramatica, P.; Cassani, S.; Chirico, N. (2014). QSARINS-chem: insubria datasets and new QSAR/QSPR models for environmental pollutants in QSARINS. *J. Comput. Chem.* 35, 1036–1044.
- [45] Cañizares-Carmenate, Y.; Campos-Delgado, L. E.; Torrens, F.; Castillo-Garit, J. A. (2020). Thorough evaluation of OECD principles in modelling of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine derivatives using QSARINS. *SAR QSAR Environ. Res.* 31, 10, 741-759.
- [46] Gramatica, P.; Cassani, S.; Roy, P.P.; Kovarich, S.; Yap, C.W.; Papa, E. (2012). QSAR modeling is not “push a button and find a correlation”: a case study of toxicity of (benzo-)triazoles on algae. *Mol. Inf.* 31, 817–835.



- [47] Golbraikh, A.; Tropsha, A. (2000). Predictive QSAR modeling based on diversity sampling of experimental datasets for the training and test set selection. *Mol. Divers.* 5, 231–243.
- [48] De, P.; Kar, S.; Ambure, P.; Roy, K. (2022). Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. *Arch. Toxicol.* 96, 1279–1295.
- [49] Roy, K.; Kar, S.; Ambure, P. (2015). On a simple approach for determining applicability domain of QSAR models. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 145, 22-29.
- [50] Chitre, T. S.; Hirode, P. V.; Lokwani, D. K.; Bhatambrekar, A. L.; Hajare, S. G.; Thorat, S. B.; Priya, D.; Pradhan, K.B.; Asgaonkar, K. D.; Jain, S. P. (2023). In-silico studies of 2-aminothiazole derivatives as anticancer agents by QSAR, molecular docking, MD simulation and MM-GBSA approaches. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1-19.
- [51] Gramatica, P. (2007). Principles of QSAR models validation: internal and external. *QSAR Comb. Sci.* 26, 694–701.
- [52] Gupta, S.; Basant, N.; Singh, K.P. (2015). Predicting aquatic toxicities of benzene derivatives in multiple test species using local, global and interspecies QSTR modeling approaches. *RSC Adv.* 5, 71153–71163.
- [53] Zhang, L. (2021). Method for voluntary oral administration of drugs in mice. *STAR Protocols.* 2, 1, 100330, 1-10.
- [54] Hanwell, M.D.; Curtis, D.E.; Lonie, D.C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G.R. (2012). Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminformatics.* 4, 17,1-17.
- [55] Cousins, K.R. (2005). ChemDraw Ultra 9.0. CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 11, 4115-4116. See Web site for pricing options. www.cambridgesoft.com.
- [56] Costa, L.G. (2020). PESTICIDES, in: M. Lippmann, G.D. Leikauf (Eds.). *Environmental Toxicants*, 1st ed., Wiley, Hoboken. 855–75.



[57] Hourahine, B.; Aradi, B.; Blum, V.; Bonafé, F.; Buccheri, A.; Camacho, C.; Cevallos, C.; Deshayé, M. Y.; Dumitrică, T.; Dominguez, A.; Ehlert, S.; Elstner, M.; van der Heide, T.; Hermann, J.; Irlé, S.; Kranz, J. J.; Köhler, C.; Kowalczyk, T.; Kubař, T.; Lee, I. S.; Lutsker, V.; Maurer, R. J.; Min, S. K.; Mitchell, I.; Negre, C.; Niehaus, T. A.; Niklasson, A. M. N.; Page, A. J.; Pecchia, A.; Penazzi, G.; Persson, M. P.; Řezáč, J.; Sánchez, C. G.; Sternberg, M.; Stöhr, M.; Stuckenberg, F.; Tkatchenko, A.; Yu, V. W.-z.; Frauenheim, T. (2020). DFTB+, a software package for efficient approximate density functional theory based atomistic simulations. *J. Chem. Phys.* 152, 124101, 1-19.

[58] Gaus, M.; Goez, A.; Elstner, M. (2012). Parametrization and Benchmark of DFTB3 for Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* 9, 1, 338–354.

[59] Vidal, A. V.; de Vicente, L. C. P.; Nieto, O. F.; Silva, C. L. (2019). On the Use of Popular Basis Sets: Impact of the Intramolecular Basis Set Superposition Error. *Molecules.* 24, 3810.

[60] Kettouche, H. S. (2020). A DFT study on the reaction mechanism of enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by a B-methoxy-oxaborolidine catalyst derived from (-)- β -pinene. *J. Mol. Model.* 26, 2, 27, 1-11.

[61] Elwahy, A. H. M.; Eid, E. M.; Abdel-Latif, S. A.; Hassaneen, H. M. E.; Abdelhamid, I. A. (2023). Desing, Synthesis, DFT, TD-DFT/PCM Calculations, and Molecular Docking Studies on the Anti-COVID-19, and Anti-SARS Activities of Some New Bis-Thiazoles and Bis-Thiadiazole. *Polycycl. Aromat. Comp.* 43, 7, 6407-6436.

[62] Lu, T.; Chen, Q. (2021). Interaction Region Indicator: A Simple Real Space Function Clearly Revealing Both Chemical Bonds and Weak Interactions. *Chemistry-Methods.* 1, 231-239.



CAPÍTULO 3

MODELO STR PARA LA DESCRIPCIÓN DE LA TOXICIDAD EN COMPUESTOS DERIVADOS DEL ÁCIDO BENZOICO



En este capítulo se describe la construcción del modelo STR para los 37 compuestos derivados del ácido benzoico utilizando los 72 descriptores (locales, globales y topológicos C-DFT y QTAIM), seleccionados previamente siguiendo la metodología indicada en el Capítulo 2 (apartados 2.1.1 al 2.1.3).

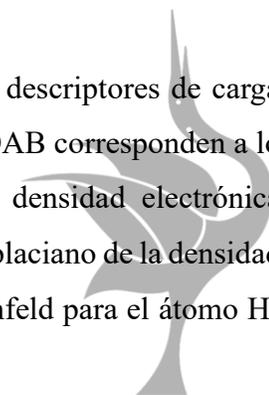
Posteriormente, utilizando el software QSARINS se lograron identificar las variables más representativas del conjunto de compuestos DAB, empleando MLR con OLS y GA. Primeramente, fue estableciendo un conjunto de entrenamiento y uno de prueba, se generaron diversos modelos STR los cuales fueron evaluados para verificar su estabilidad interna y robustez externa, por mencionar algunos parámetros estadísticos. Al final, se seleccionó solo un modelo tomando en cuenta los criterios propuestos por Golbraikh y Tropsha ($R^2 > 0.5$ y $Q^2_{LOO} > 0.6$) y la OECD [1].

3.1 MODELADO Y VALIDACIÓN DEL MODELO STR

Basado en los criterios de evaluación aplicados para la previsibilidad, se obtuvo un modelo STR con un valor de R^2 de 0.8285 y un valor de Q^2_{LOO} de 0.7138, datos que se consideran sólidos, aportando información sobre la capacidad para la predicción interna [2,3,4]. El modelo resultante se muestra a continuación:

$$\begin{aligned} \log LD_{50} = & 0.2364 E_{HOMO(N-1)} - 0.2719 \nabla^2 \rho(\mathbf{r})(BCP2) \\ & - 0.4418 \nabla^2 \rho(\mathbf{r})(BCP5) - 1.1296 Q_{H4}^{Hirshfeld} \\ & - 0.8168 Q_{YY}(C_1) + 0.509 \sum_{q-meta} + 1.5615 \end{aligned}$$

El modelo muestra que la reactividad química global, local y los descriptores de carga relacionados con el logaritmo de la toxicidad para el conjunto de DAB corresponden a lo siguiente: el HOMO del catión ($E_{HOMO(N-1)}$), Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$) del punto crítico de enlace (BCP) entre C_6 y C_7 ($BCP2$), Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$) de BCP entre C_9 y C_{10} ($BCP5$), carga de Hirshfeld para el átomo H_4



del grupo carboxilo ($Q_{H4}^{Hirshfeld}$), el tensor del momento cuadrupolar a lo largo del eje Y para C₁ del grupo carboxilo ($Q_{YY}(C_1)$), y la carga neta de los átomos de C del anillo aromático con sustituyentes en la posición meta (\sum_{q-meta}) (Tabla 8 y Figura 6).

Tabla 8. Descriptores de reactividad global y local utilizados en la construcción del modelo STR (la información fue normalizada).

<i>Código</i>	<i>log LD₅₀</i>	<i>E_{HOMO(N-1)}</i>	$\nabla^2\rho(r)$ (BCP2)	$\nabla^2\rho(r)$ (BCP5)	$Q_{H4}^{Hirshfeld}$	$Q_{YY}(C_1)$	\sum_{q-meta}
1	0.6966	0.2339	0.2779	0.5018	0.2865	0.5909	0.1545
2	0.3261	0.4825	0.4472	0.4067	0.4444	0.8433	0.1545
3	0.6123	0.4686	0.3596	0.2093	0.5322	0.7446	0.1545
4	0.4106	0.5907	0.3466	0.5315	0.5263	0.5658	0.1545
5	0.8387	0.9861	0.3207	0.2235	0.2982	0.8673	0.1545
6	0.2623	0.2605	0.3237	0.2426	0.6140	0.7131	0.1545
7	0.4811	0.1785	0.3396	0.5898	0.4035	0.5904	0.1545
8	0.4444	0.4293	0.5289	0.1819	0.5673	0.7351	0.1637
9	0.4285	0.5032	0.6763	0.2509	0.4854	0.9249	0.1545
10	0.7897	1.0000	0.3367	0.3710	0.5380	0.7306	0.7679
11	0.6158	0.9173	0.4333	0.4958	0.2456	0.6034	0.1584
12	1.0000	0.6040	0.4721	0.5826	0.2398	0.6009	0.7978
13	0.7191	0.7468	0.2839	0.4863	0.2105	0.6264	0.1545
14	0.6973	0.2679	0.3486	0.4851	0.1637	0.6540	0.1545
15	0.5702	0.7312	0.7918	0.2497	0.0819	0.9389	0.1545
16	0.7335	0.6922	0.8088	0.3888	0.4971	0.7021	1.0000
17	0.7733	0.6269	0.2629	0.5137	0.0000	0.7206	0.1545
18	0.0681	0.0345	0.0110	0.3853	0.6023	0.7561	0.1545
19	0.8705	0.6888	0.2789	0.0000	0.6550	0.6960	0.9710
20	0.3812	0.6698	0.3586	0.5815	0.4152	0.5909	0.1545
21	0.1692	0.2701	0.0378	0.4566	0.5614	0.7646	0.0000
22	0.4371	0.8335	1.0000	0.1748	0.4444	0.8753	0.3211
23	0.4529	0.3440	0.0269	0.3757	0.3450	0.7907	0.1545
24	0.4970	0.0974	0.0000	0.3900	0.4094	0.7997	0.1545
25	0.4679	0.2404	0.0050	0.3686	0.3977	0.7937	0.1545
26	0.4225	0.1104	0.0329	0.4304	0.3977	0.7952	0.1545
27	0.4421	0.6536	0.6683	1.0000	0.5029	0.5719	0.7572
28	0.5961	0.8691	0.9382	0.2913	0.0351	0.9935	0.1545
29	0.0213	0.5643	0.5767	0.1344	0.7661	0.6900	0.2438
30	0.2048	0.8416	0.6155	0.0392	1.0000	0.6435	0.5651
31	0.4960	0.1724	0.0528	0.3543	0.3509	0.8097	0.1545
32	0.4856	0.4666	0.0329	0.3888	0.3509	0.8072	0.1545
33	0.4706	0.1610	0.0369	0.3853	0.3509	0.8107	0.1545
34	0.4398	0.1100	0.0209	0.3900	0.3918	0.7962	0.1545
35	0.3575	0.6883	0.2341	0.1843	0.3626	0.8042	0.1545
36	0.4672	0.7099	0.6833	0.2176	0.7310	0.7591	0.9068
37	0.3686	0.4886	0.7181	0.2640	0.5556	0.8398	0.9193

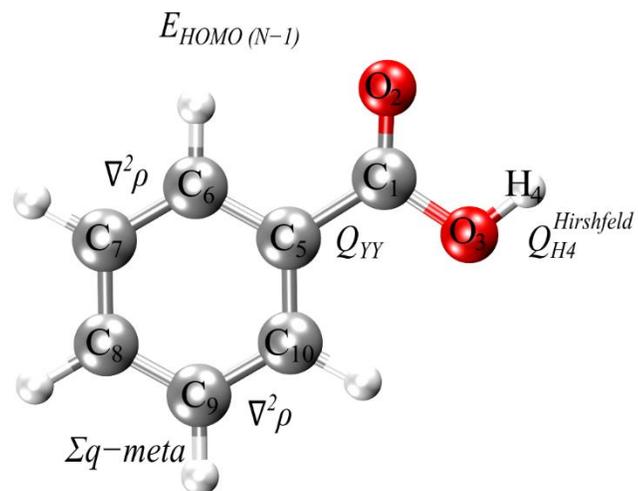


Figura 6. Estructura del ácido benzoico optimizada con ω B97XD/6-311++G** y esquema de localización de los descriptores cuánticos que contribuyen al modelo.

El gráfico del conjunto de entrenamiento trazado frente al conjunto de pruebas observa en la Figura 7, donde se destacan cinco compuestos ('7', '11', '13', '21' y '24') con un buen nivel de previsibilidad cuando se presenta un buen ajuste lineal. Los dos compuestos restantes ('3' y '9') muestran la misma tendencia con una mayor distribución entre los datos en la pendiente (Figura 7a).



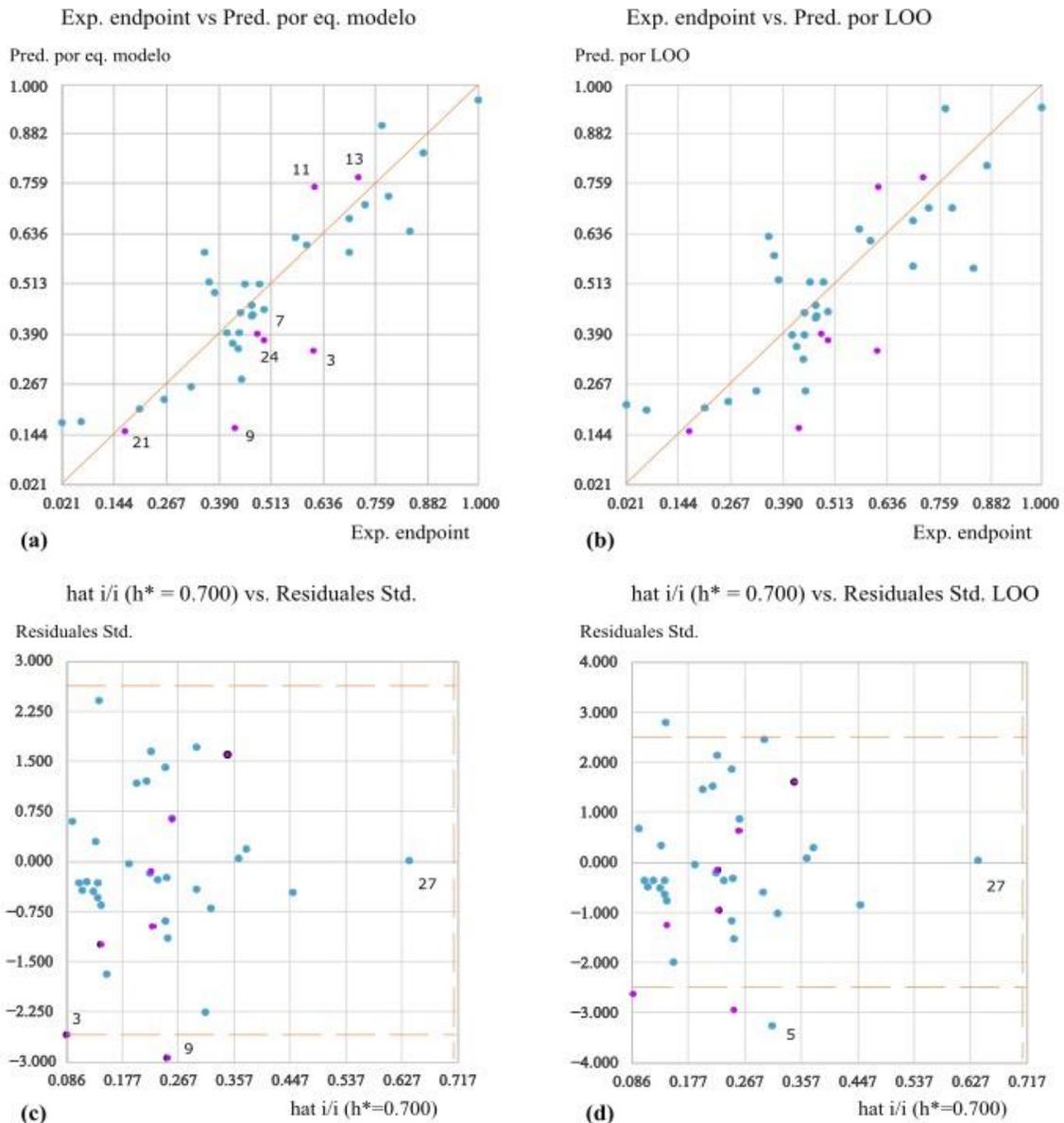


Figura 7. (a) Gráfico de predictibilidad para el conjunto de entrenamiento (en azul) y el conjunto de validación externa (en morado) obtenido a partir de la ecuación del modelo STR. **(b)** Datos de validación cruzada LOO. La predicción presenta la misma tendencia que el modelo principal. **(c)** Gráfico del diagrama de Williams para los residuos estandarizados frente a los valores hat para la ecuación del modelo STR. **(d)** Gráfico del diagrama de Williams para los residuos estandarizados LOO frente a los valores hat resultantes del modelo STR.

El gráfico de los datos Q^2_{LOO} (Figura 7b) presenta la misma tendencia que el modelo principal, donde la diferencia cuantitativa entre $R^2 - Q^2_{LOO}$ es de 0.1148, lo que sugiere que el modelo es estable según los criterios de evaluación. La descripción estadística de las variables que incluyen el modelo STR y sus coeficientes estandarizados respectivos se muestra en la Tabla 9, donde $Q_{H4}^{Hirshfeld}$ hace la mayor contribución al modelo con un coeficiente estandarizado de -1.0781 . Además, $E_{HOMO(N-1)}$ contribuyó menos con un valor de 0.2854 y un valor p de 0.0263, que no supera el valor crítico de 0.05 [5,6], cumpliendo así con esta restricción al igual que todas las variables que componen el modelo.

Tabla 9. Datos estadísticos para las variables comprendidas en el modelo STR obtenido mediante el programa QSARINS.

<i>Variable</i>	<i>Coficiente</i>	<i>Coficiente estandarizado</i>	<i>Error estandar</i>	<i>(+/-) Intervalo de confianza 95%</i>	<i>p-value</i>
<i>Intersección</i>	1.5615		0.2799	0.5791	0.0000
$E_{HOMO(N-1)}$	0.2364	0.2854	0.1007	0.2084	0.0263
$\nabla^2\rho(r)(BCP2)$	-0.2719	-0.3554	0.0925	0.1914	0.0065
$\nabla^2\rho(r)(BCP5)$	-0.4418	-0.3749	0.1511	0.3126	0.0068
$Q_{H4}^{Hirshfeld}$	-1.1296	-1.0781	0.1346	0.2785	0.0000
$Q_{YY}(C_I)$	-0.8168	-0.3874	0.2629	0.5438	0.0043
$\Sigma_q\text{-meta}$	0.5090	0.6998	0.0819	0.1695	0.0000

El gráfico de Williams (Figura 7c) muestra el dominio de aplicabilidad (AD) para el modelo, lo que permite detectar los datos atípicos más allá del rango de predicción ($> 3\sigma$) y correspondientes a la respuesta y la influencia química estructural [3,4]. Se estableció un valor de 2.5σ para el modelo STR, a pesar de que dos compuestos del conjunto de predicción ('3' y '9') superan el rango con -2.5979 y -2.9426 , respectivamente; estos valores no son espurios ya que no superaron el límite permitido de tres desviaciones estándar (3σ) [5,7,8]. Según la advertencia de leverage h^* , el método STR obtenido se considera aceptable con un valor de $h^* = 0.700$.

La Figura 7d muestra el gráfico de Williams para los residuos estandarizados LOO en relación con los valores del hat (con $h^* = 0.700$), con todos los compuestos del conjunto de pruebas dentro del AD excepto '5', que también está en el conjunto de entrenamiento y supera el límite con un valor de -3.2716 . Este resultado se puede atribuir a factores externos relacionados con los datos toxicológicos de la LD_{50} , así como a características estructurales relacionadas con el efecto inductivo de un grupo amino en la posición *para* en relación con el grupo carboxilo que forma parte de la estructura de este derivado.

En las gráficas de las Figura 7c y 7d, el compuesto '27' (Figura 8) se encuentra más separado de los compuestos de ambos conjuntos (con un hat superior a 0.627). Cabe destacar que esta estructura corresponde a una sulfonamida, la cual es la única con este tipo de grupo funcional y que fue utilizada en la construcción del modelo STR. Esta distancia puede deberse a sus características estructurales y por lo tanto a la distribución de su densidad electrónica. Sin embargo, se trata de un compuesto del cual no se puede prescindir ya que proporciona estabilidad al modelo, haciendo que cumpla con los parámetros estadísticos pertinentes para considerar a la ecuación STR como viable.

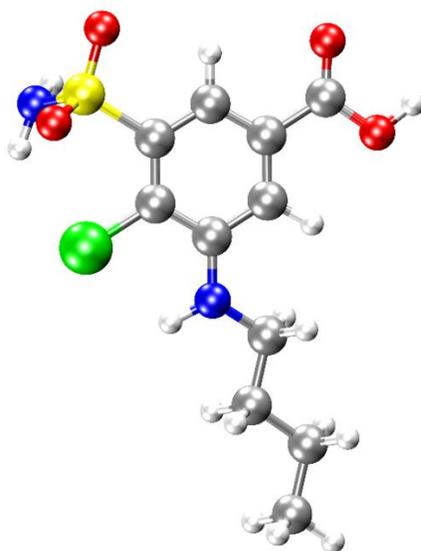
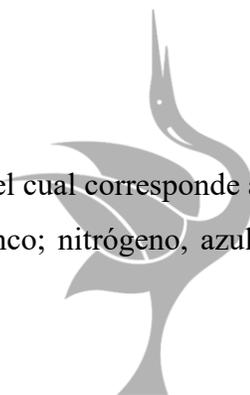


Figura 8. Estructura tridimensional optimizada del compuesto '27', el cual corresponde a una sulfamida (notación de colores: carbono, gris; hidrógeno, blanco; nitrógeno, azul; oxígeno, rojo; cloro, verde; azufre, amarillo).



El modelo STR obtenido en el presente estudio permite relacionar los parámetros cuánticos con la toxicidad del conjunto de DAB, lo cual se considera aceptable, ya que cumple con los criterios de evaluación internos y externos establecidos por el software estadístico QSARINS (Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros estadísticos para la validación del modelo STR obtenido mediante el programa QSARINS.

<i>Criterio</i>		<i>Parámetro</i>		<i>Ref.</i>
		<i>Modelo STR</i>	<i>Establecidos</i>	
<i>Ajuste</i>	R^2	0.8285	>0.5	[2-4,9-11]
	R^2_{adj}	0.7838	>0.5	
	$R^2 - R^2_{adj}$	0.0447	< $R^2 - R^2_{adj}$	
	RMSE tr	0.0920	RMSE tr \approx cv \approx ext	
	MAE tr	0.0700	<MAE tr	
	LOF	0.0235		
	Kxx	0.4004	<Kxx	
	δk	0.0215	> δk	
	RSS tr	0.2541		
	CCC tr	0.9062		
	s	0.1051		
<i>Validación interna</i>	Q^2_{LOO}	0.7138	>0.6	
	$R^2 - Q^2_{LOO}$	0.1148	< $R^2 - Q^2_{LOO}$	
	RMSE cv	0.1189	RMSE cv \approx tr \approx ext	
	MAE cv	0.0903	<MAE cv	
	PRESS cv	0.4241		
	CCC cv	0.8421	<0.85	
<i>Validación externa</i>	RMSE ext	0.1624	RMSE ext \approx cv \approx tr	
	MAE ext	0.1353	<MAE ext	
	PRESS ext	0.1845		



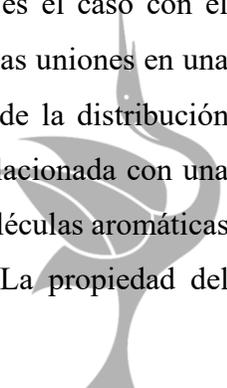
3.2 INTERPRETACIÓN DEL MODELO STR

Una de las propiedades de reactividad que influyen en el valor de toxicidad LD₅₀ para los DAB corresponde a $E_{HOMO(N-1)}$, donde un mayor nivel de energía presentado por este orbital promueve la donación de electrones a una molécula aceptora con un LUMO de energía más baja, repercutiendo en una mayor estabilidad química para esta [12-14]. Esta última propiedad está relacionada con la desprotonación de la molécula (por H₄), lo que permite su interacción con otras estructuras.

Otro de los descriptores recurrentes en el modelo es el Laplaciano de densidad electrónica $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ en el punto crítico de enlace (BCP), donde la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ se encuentra localmente concentrada en el BCP. Para valores de $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$, indica una mayor densidad electrónica concentrada sobre \mathbf{r} ; por el contrario, si $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ quiere decir que existe una densidad electrónica depletada. Esta propiedad presente en el modelo implica que la carga electrónica está localmente concentrada en las regiones de BCP2 y BCP5, por lo que existe una contribución significativa de carácter covalente de ambas uniones en el anillo aromático [15-19].

Un valor positivo para la carga de Hirshfeld en uno o varios átomos en la molécula está relacionado con su capacidad para aceptar electrones [20]. Por lo tanto, los resultados para el átomo H₄ del grupo carboxilo ($Q_{H_4}^{Hirshfeld}$) reflejan esta capacidad, sugiriendo su participación directa (como consecuencia de una menor interferencia estérica) en la interacción entre los DAB y otros compuestos.

Todos los sistemas de carga eléctrica están asociados con un conjunto de momentos multipolares eléctricos, que se han utilizado en el estudio de las fuerzas intermoleculares y en la comprensión de las propiedades físicas de un sistema. Este es el caso con el momento cuadrupolar ($Q_{xx}/yy/zz$), que proporciona información sobre las uniones en una molécula y la polaridad, también permite caracterizar la desviación de la distribución general de carga en las coordenadas x, y, z. Esta es una propiedad relacionada con una disminución de las interacciones repulsivas que ocurren cuando las moléculas aromáticas poseen cuadrupolos fuertes debido a la distribución electrónica π . La propiedad del



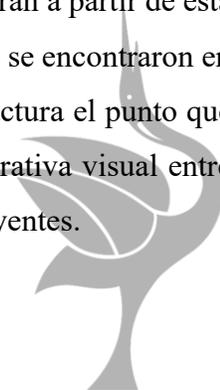
momento cuadrupolar ($Q_{YI}(C_I)$), que forma parte de la ecuación STR, enfatiza la desviación de la carga de C_1 en la dirección del átomo de oxígeno del carbonilo dando indicios de la posible ruta de reacción que implica a los DAB con otros compuestos [21-26].

Una propiedad cuya influencia está relacionada con el Laplaciano del modelo es el efecto de los grupos sustituyentes en las cargas de los átomos de C del anillo aromático que están unidos a grupos funcionales en la posición meta ($\sum_{q\text{-meta}}$). En esta posición, la carga está definida por QTAIM como “*los valores medibles esperados de un observable de Dirac y se determina rutinariamente en experimentos precisos de difracción de rayos X realizados en cristales*”, enfatizando las posiciones de enlace descritas para la ruta de reacción en análisis [27,28].

3.3 ORBITALES FRONTERA HOMO-LUMO

A nivel molecular, la reactividad de una estructura está dominada por los orbitales HOMO y LUMO que desempeñan roles importantes en las interacciones moleculares al permitir la predicción cualitativa de las propiedades de excitación y transporte de electrones. Para el conjunto de derivados del ácido benzoico, el orbital HOMO está localizado sobre el anillo aromático, principalmente en las posiciones *orto* y *meta*, indicando los posibles sitios reactivos para un ataque electrofílico, donde los grupos sustituyentes aceptores de electrones influyen en la distribución de la densidad electrónica. En contraste, el orbital LUMO está concentrado en el grupo carboxilo, carbon_{ipso} y la posición *para*, que son principalmente sitios aceptores de electrones susceptibles a un ataque nucleofílico (Figura 9 y 10) [29-35].

***Nota aclaratoria:** Las estructuras 3D de los compuestos que se muestran a partir de esta sección son representativas de los grupos funcionales sustituyentes que se encontraron en el conjunto de moléculas DAB estudiado, siendo el tamaño de la estructura el punto que se consideró para la selección, con la finalidad de realizar una comparativa visual entre compuestos y dar un panorama general de la influencia de esos sustituyentes.



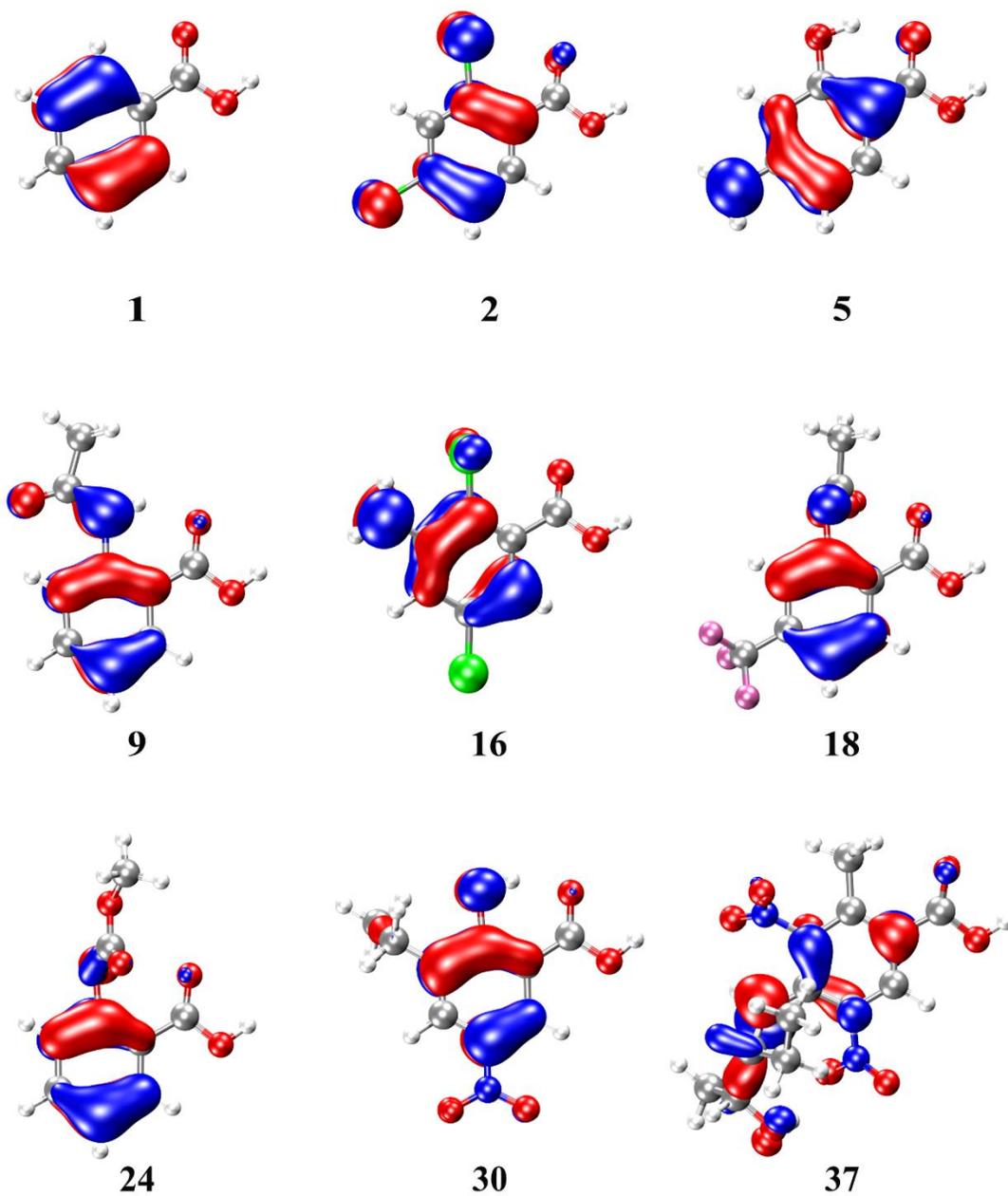


Figura 9. Mapeo de los orbitales HOMO de las moléculas neutras del conjunto de DAB.



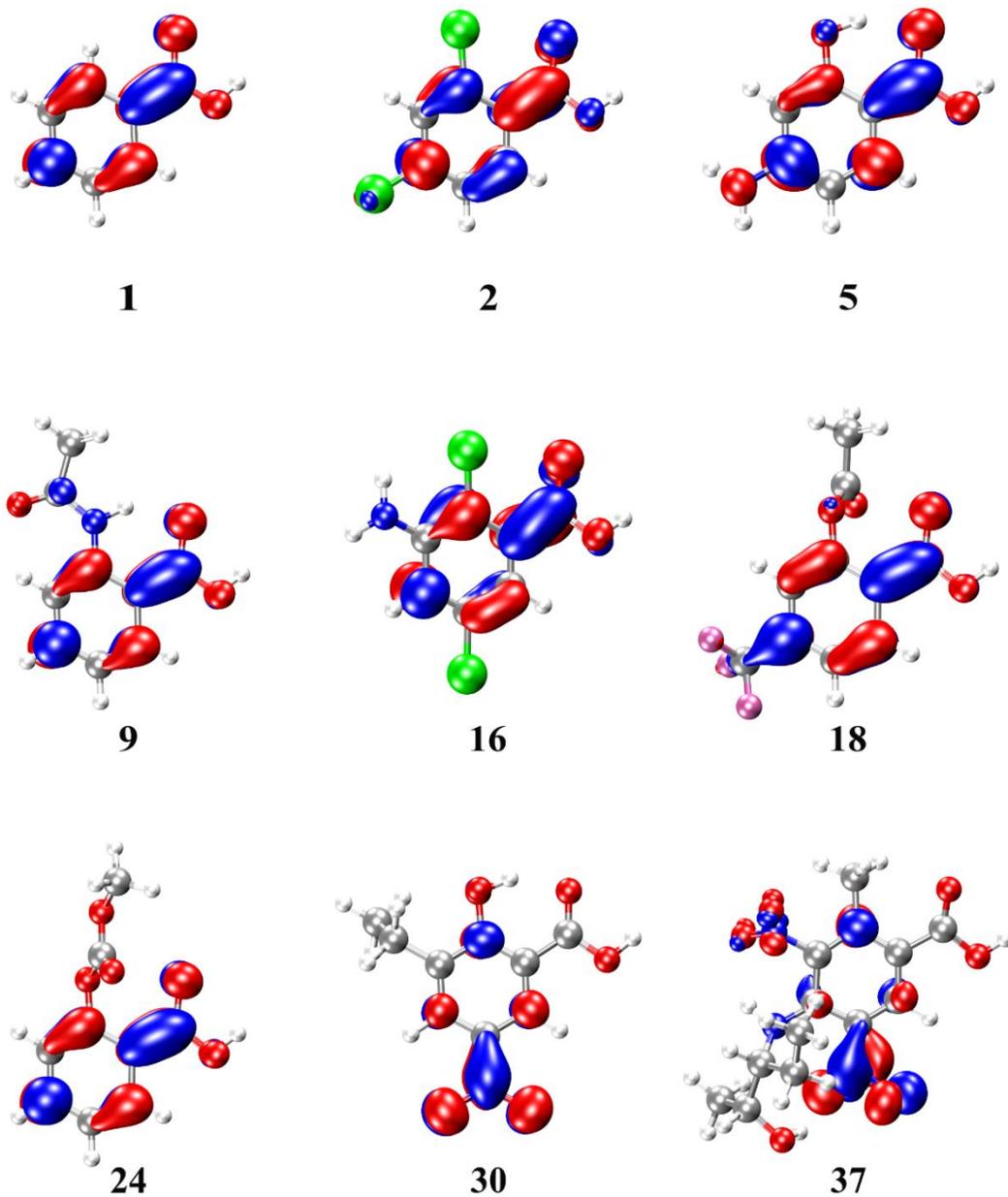


Figura 10. Mapeo de los orbitales LUMO de las moléculas neutras del conjunto de DAB.



3.4 MAPEO DEL POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR (MEP)

El potencial electrostático molecular (MEP) es una representación gráfica del potencial electrostático mapeado en la superficie de la densidad electrónica. Su propósito es proporcionar información sobre el comportamiento electrónico y la reactividad molecular, facilitando la interpretación de los sitios activos para reacciones nucleofílicas y electrofílicas durante las interacciones. El mapa gráfico consta de diferentes valores de potencial electrostático, con las áreas superficiales coloreadas en rojo que representan las regiones más negativas de la estructura, que corresponden a los niveles de atracción de la mezcla de densidades electrónicas. Las áreas azules representan las regiones más positivas y corresponden a la repulsión del protón por el núcleo atómico. En el análisis realizado las regiones con potencial negativo se localizaron en los átomos O del grupo carboxilo de la estructura principal del ácido benzoico, el anillo aromático y los sustituyentes aceptores de electrones, como Cl, Br y NO₂, representando los sitios activos para un ataque electrofílico. Las regiones con el potencial más positivo están localizadas en los átomos de hidrógeno presentes en el COOH, el anillo y los grupos sustituyentes, como NH₂, NR₂ y R (alquilo), es decir, las regiones que son los sitios óptimos para un ataque nucleofílico (Figura 11) [13,14,32-36].



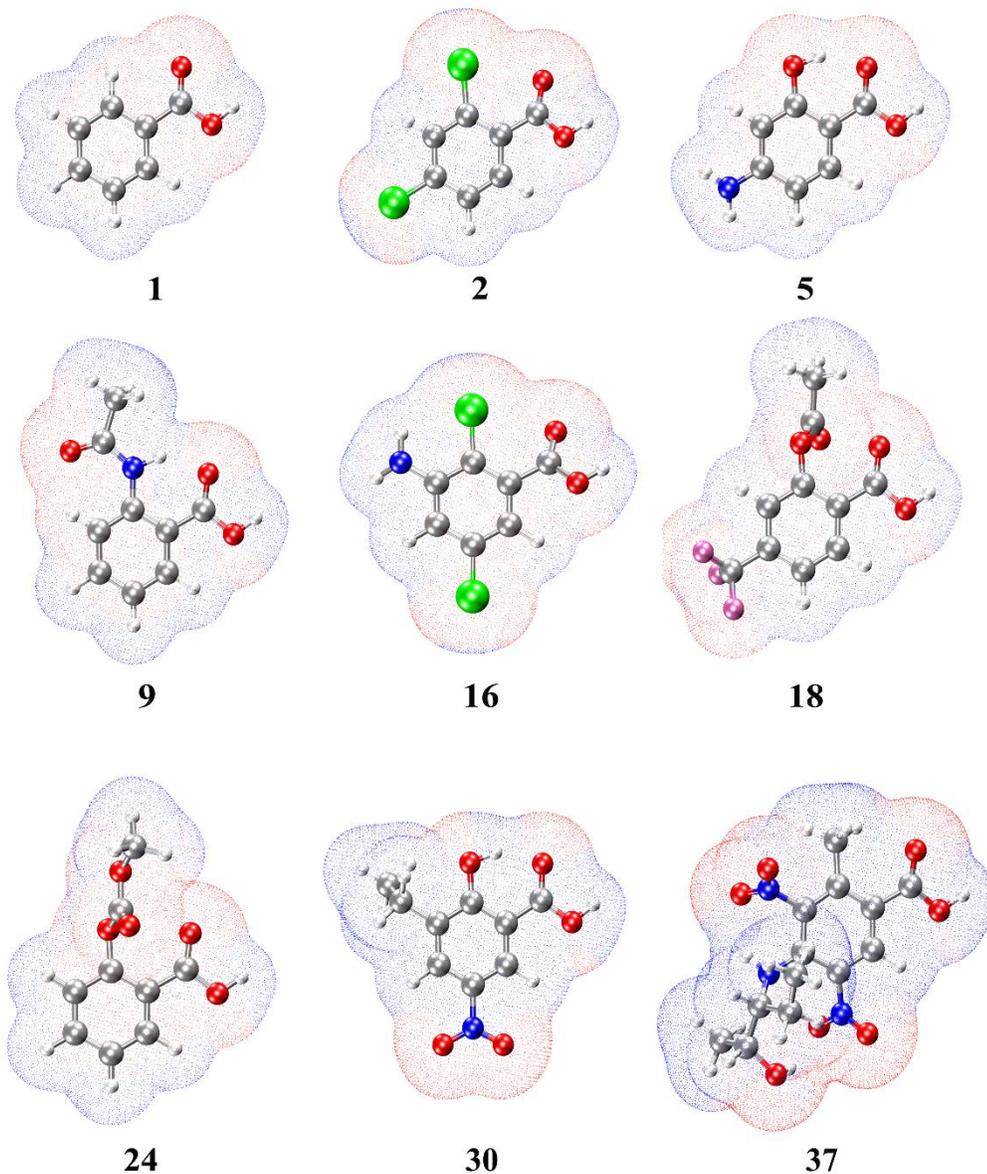


Figura 11. Potencial electrostático molecular de los DAB representativos del conjunto. El potencial más negativo corresponde a las áreas coloreadas en rojo intenso, mientras que las regiones con el potencial más positivo se indican en azul.

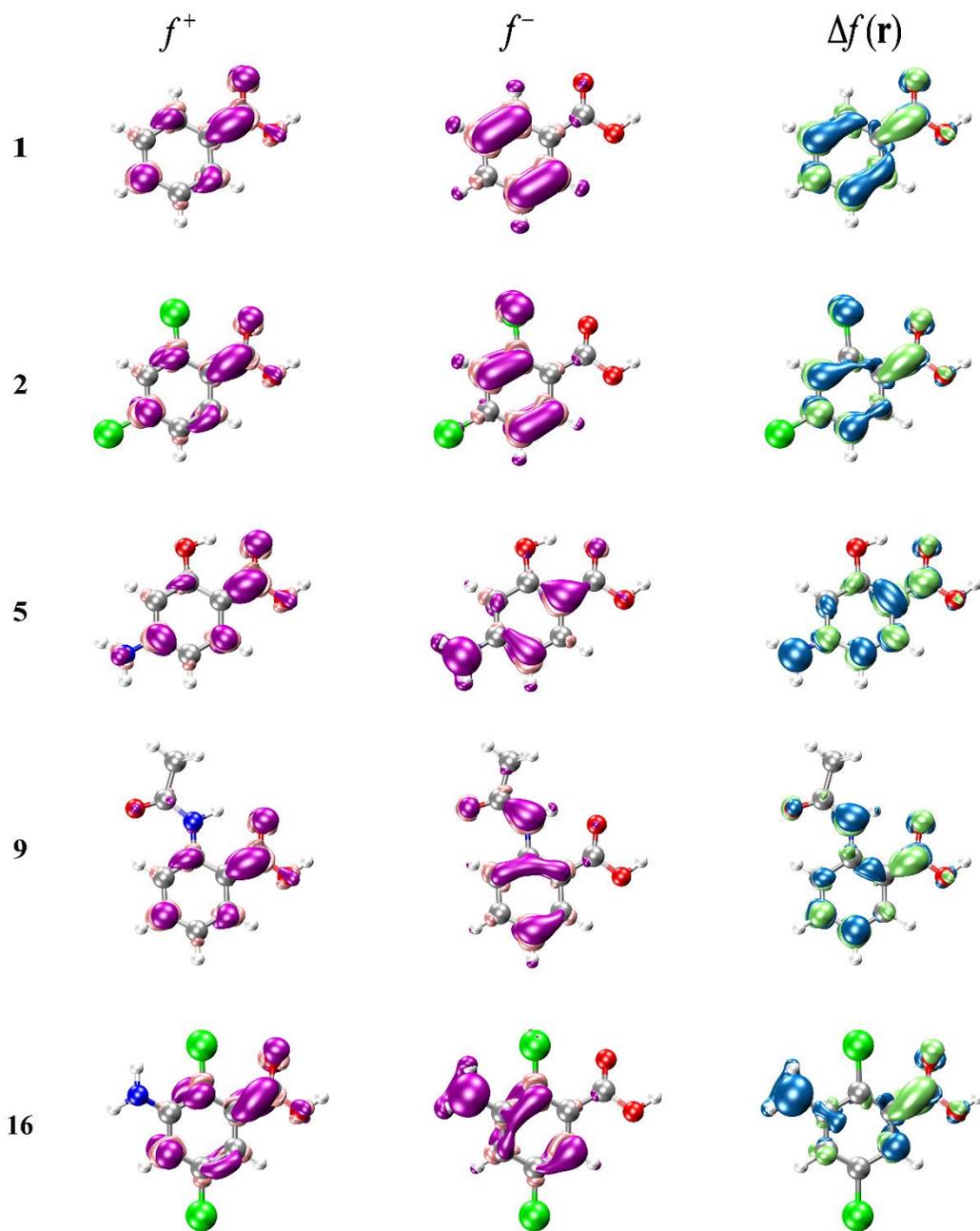


3.5 FUNCIÓN DE FUKUI Y DESCRIPTOR DUAL

La función de Fukui es un índice de reactividad intramolecular que generaliza el concepto del orbital molecular fronterizo a DFT, que es la mejor vía para modificar la densidad electrónica de un sistema neutral de N electrones al eliminar ($N - 1$) o agregar un electrón ($N + 1$). Esto permite la caracterización del sitio más reactivo en una especie química, como ocurre durante una reacción química que implica la eliminación o adición de electrones de los orbitales HOMO o LUMO, respectivamente [37-39].

Mediante el cálculo y mapeo tridimensional (3D) de esta función, es posible localizar el sitio o sitios más susceptibles a un ataque electrofílico (f^-), un ataque nucleofílico (f^+), y un ataque de radical libre (f^0), donde los valores máximos para f^+ y f^- determinan esta propiedad [40,41]. Los resultados de las tres funciones de Fukui muestran los niveles más altos para el conjunto de DAB en la función f^+ para los átomos C_1 y O_2 del grupo COOH en la estructura principal, que son sitios intramoleculares susceptibles a un ataque nucleofílico. Para la función f^- , el valor más alto se encuentra en C_5 (*ipso*), indicando que es la región más susceptible para un ataque electrofílico (Figura 12).





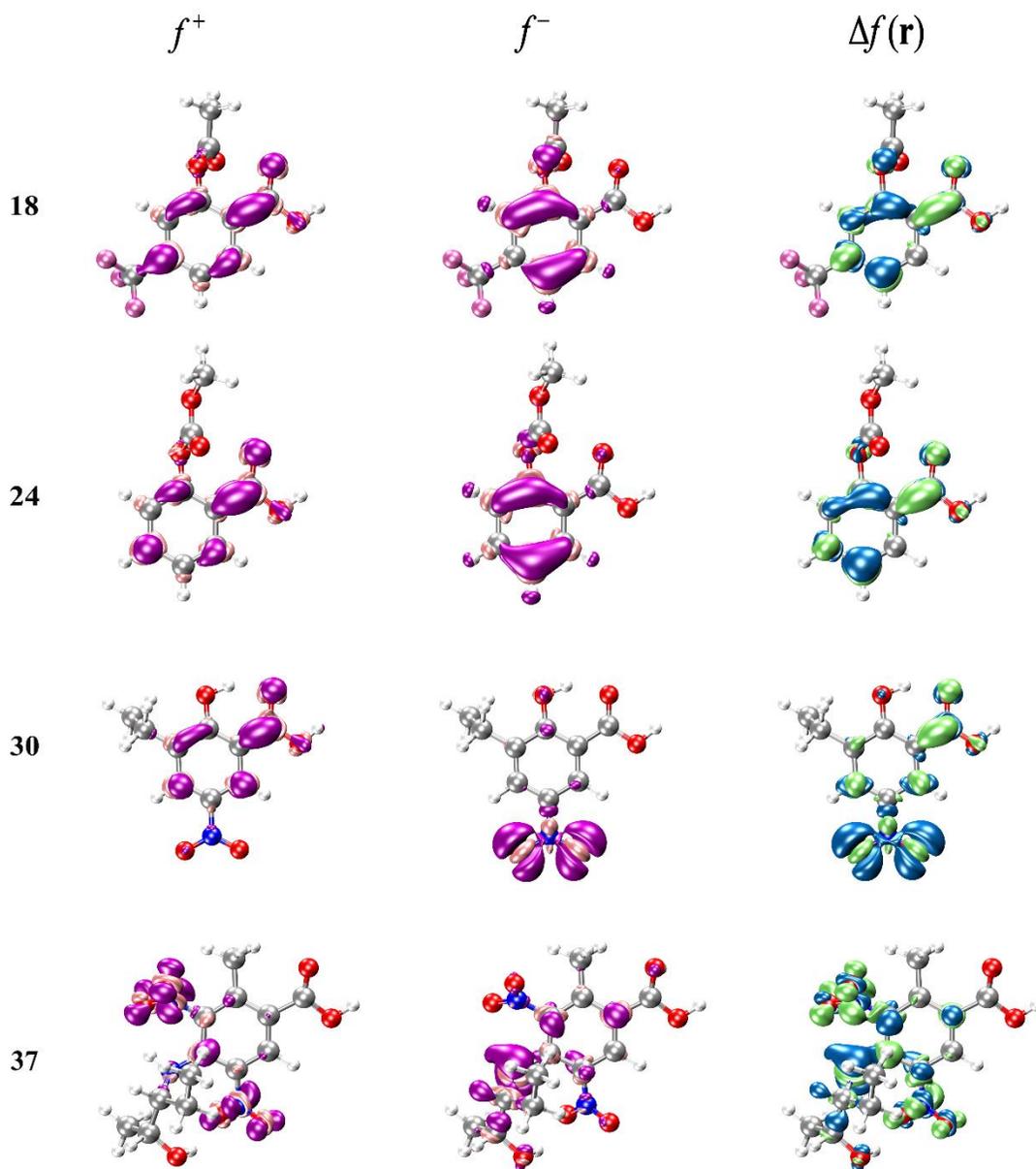
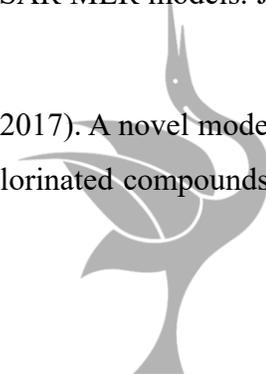


Figura 12. Mapeo de las funciones de Fukui condensadas (f^+ y f^-) y el descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) para el conjunto de DAB. La región positiva de la función de Fukui está representada por el área morada, mientras que la región negativa corresponde al color rosa claro. Además, el descriptor dual se representa con las regiones positivas de color verde y los valores negativos de las densidades en color azul.

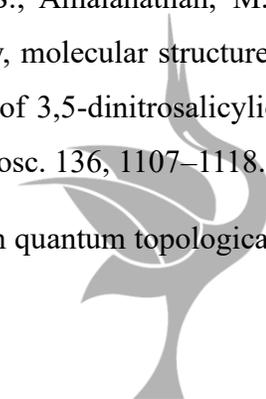
El descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) describe los sitios nucleofílicos y electrofílicos ambiguos dentro de una molécula cuando se produce una superposición entre los resultados de las funciones f^+ y f^- , mostrando los sitios donde $\Delta f(\mathbf{r}) > 0$ (ataque nucleofílico) y $\Delta f(\mathbf{r}) < 0$ (ataque electrofílico) con mayor claridad [42,43]. Los datos para $\Delta f(\mathbf{r})$ se utilizaron para corroborar la susceptibilidad a un ataque nucleofílico hacia los átomos C₁ y O₂ denotados por la función f^+ , donde los resultados más positivos correspondieron al átomo C (Figura 12).

3.6 REFERENCIAS

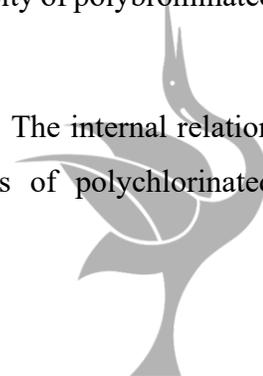
- [1] OECD. (2014). Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, No. 69, OECD Publishing, Paris.
- [2] Gramatica, P.; Cassani, S.; Roy, P.P.; Kovarich, S.; Yap, C.W.; Papa, E. (2012). QSAR modeling is not “push a button and find a correlation”: a case study of toxicity of (benzo-)triazoles on algae. *Mol. Inf.* 31, 817–835.
- [2] Chitre, T. S.; Hirode, P. V.; Lokwani, D. K.; Bhatambrekar, A. L.; Hajare, S. G.; Thorat, S. B.; Priya, D.; Pradhan, K.B.; Asgaonkar, K. D.; Jain, S. P. (2023). In-silico studies of 2-aminothiazole derivatives as anticancer agents by QSAR, molecular docking, MD simulation and MM-GBSA approaches. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1-19.
- [4] Gramatica, P. (2007). Principles of QSAR models validation: internal and external. *QSAR Comb. Sci.* 26, 694–701.
- [5] Gramatica, P.; Chirico, N.; Papa, E.; Cassani, S.; Kovarich, S. (2013). QSARINS: A new software for the development, analysis, and validation of QSAR MLR models. *J. Comput. Chem.* 34, 2121–2132.
- [6] Luo, S.; Wei, Z.; Spinney, R.; Yang, Z.; Chai, L.; Xiao, R. (2017). A novel model to predict gas-phase hydroxyl radical oxidation kinetics of polychlorinated compounds. *Chemosphere.* 172, 333–340.



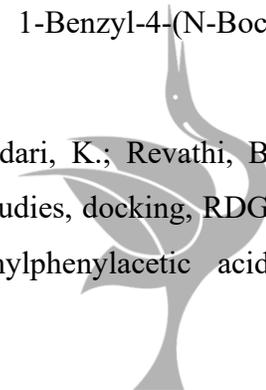
- [7] Chirico, N.; Sangion, A.; Gramatica, P.; Bertato, L.; Casartelli, I.; Papa, E. (2021). QSARINS-Chem standalone versión: A new platform-independent software to profile chemicals for physico-chemical properties, fate, and toxicity. *J. Comput. Chem.* 42, 20, 1452-1460.
- [8] Roy, K.; Kar, S.; Ambure, P. (2015). On a simple approach for determining applicability domain of QSAR models. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 145, 22-29.
- [9] Cañizares-Carmenate, Y.; Campos-Delgado, L. E.; Torrens, F.; Castillo-Garit, J. A. (2020). Thorough evaluation of OECD principles in modelling of 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine derivatives using QSARINS. *SAR QSAR Environ. Res.* 31, 10, 741-759.
- [10] De, P.; Kar, S.; Ambure, P.; Roy, K. (2022). Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. *Arch. Toxicol.* 96, 1279–1295.
- [11] Wang, L.-L.; Ding, J.-J.; Pan, L.; Fu, L.; Tian, J.-H.; Cao, D.-S.; et al. (2021). Quantitative structure-toxicity relationship model for acute toxicity of organophosphates via multiple administration routes in rats and mice. *J. Hazard. Mater.* 401, 123724.
- [12] Jana, S.; Ganeshpurkar, A.; Singh, S.K. (2018). Multiple 3D-QSAR modeling, e-pharmacophore, molecular docking, and in vitro study to explore novel AChE inhibitors, *RSC Adv.* 8, 39477–39495.
- [13] Choudhary, V.V K.; Mandhan, K.; Dash, D.; Bhardwaj, S.; Kumari, M.; Sharma, N. (2022). Density functional theory studies on molecular geometry, spectroscopy, HOMO-LUMO and reactivity descriptors of titanium(IV) and oxidozirconium(IV) complexes of phenylacetohydroxamic acid. *J. Comput. Chem.* 43, 31, 2060-2070.
- [14] Sebastian, S.; Sylvestre, S.; Jayabharathi, J.; Ayyapan, S.; Amalanathan, M.; Oudayakumar, K.; et al. (2015). Study on conformational stability, molecular structure, vibrational spectra, NBO, TD-DFT, HOMO and LUMO analysis of 3,5-dinitrosalicylic acid by DFT techniques. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 136, 1107–1118.
- [15] Popelier, P.L.A.; Smith, P.J. (2006). QSAR models based on quantum topological molecular similarity. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 862–873.



- [16] Yang, H.; Boulet, P.; Record, M.-C. (2020). A rapid method for analyzing the chemical bond from energy densities calculations at the bond critical point. *Comput. Theor. Chem.* 1178, 112784, 1-8.
- [17] Morales-Pumarino, D.; Barquera-Lozada, J. E. (2023). Electron density and its reduced density gradient in the study of π - π interactions. *Int. J. Quantum Chem.* 123, 18, e27051, 1-10.
- [18] Bader, R.F.W.; MacDougall, P.J.; Lau, C.D.H. (1984). Bonded and nonbonded charge concentrations and their relation to molecular geometry and reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1594–605.
- [19] Sukumar, N. (2013). *A matter of density: exploring the electron density concept in the chemical, biological, and materials sciences*, Wiley, Hoboken, New Jersey.
- [20] Wang, B.; Rong, C.; Chattaraj, P.K.; Liu, S. (2019). A comparative study to predict regioselectivity, electrophilicity and nucleophilicity with Fukui function and Hirshfeld charge. *Theor. Chem. Acc.* 138, 124.
- [21] Triestram, L.; Falcioni, F.; Popelier, P. L. A. (2023). *INteracting Quantum Atoms and Multipolar Electrostatic Study of XH... π Interactions*. *ACS Omega.* 8, 38, 34844-34851.
- [22] Buckingham, A.D. (1959). Molecular quadrupole moments. *Q. Rev. Chem. Soc.* 1, 183.
- [23] Mhin, B.J.; Lee, J.E.; Choi, W. (2002). Understanding the congener-specific toxicity in polychlorinated dibenzo-p-dioxins: chlorination pattern and molecular quadrupole moment. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 144–148.
- [24] Gu, C.; Goodarzi, M.; Yang, X.; Bian, Y.; Sun, C.; Jiang, X. (2012). Predictive insight into the relationship between AhR binding property and toxicity of polybrominated diphenyl ethers by PLS-derived QSAR. *Toxicol. Lett.* 208, 269–74.
- [25] Fei, J.; Mao, Q.; Peng, L.; Ye, T.; Yang, Y.; Luo, S. (2018). The internal relation between quantum chemical descriptors and empirical constants of polychlorinated compounds. *Molecules*, 23, 2935.



- [26] Kocman, M.; Pykal, M.; Jurečka, P. (2014). Electric quadrupole moment of graphene and its effect on intermolecular interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16, 3144.
- [27] Sudarvizhi, V.; Balakrishnan, T.; Percino, M. J.; Stoeckli-Evans, H.; Thamocharan, S. (2020). Evaluation of charge assisted hydrogen bonds in L-(S)-lysinium L-(S)-mandelate dihydrate and L-(S)-alanine L-(S)-mandelic acid complexes: Inputs from Hirshfeld surface, PIXEL energy and QTAIM analysis. *J. Mol. Struct.* 1220, 128701, 1-12.
- [28] Bader, R.F.W.; Matta, C.F. (2004). Atomic charges are measurable quantum expectation values: a rebuttal of criticisms of QTAIM charges. *J. Phys. Chem. A.* 108, 8385–8394.
- [29] Zheng, Y.; Zheng, M.; Ling, X.; Liu, L.; Xue, Y.; An, L. et al. (2013). Design, synthesis, quantum chemical studies and biological activity evaluation of pyrazole–benzimidazole derivatives as potent Aurora A/B kinase inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 23, 3523–3530.
- [30] Chaitanya, K. (2012). Molecular structure, vibrational spectroscopic (FT-IR, FT-Raman), UV–vis spectra, first order hyperpolarizability, NBO analysis, HOMO and LUMO analysis, thermodynamic properties of benzophenone 2,4-dicarboxylic acid by ab initio HF and density functional method. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 86, 159–173.
- [31] Gupta, S.; Basant, N.; Singh, K.P. (2015). Predicting aquatic toxicities of benzene derivatives in multiple test species using local, global and interspecies QSTR modeling approaches. *RSC Adv.* 5, 71153-71163.
- [32] Janani, S.; Rajagopal, H.; Muthu, S.; Aayisha, S.; Raja, M. (2021). Molecular structure, spectroscopic (FR-IR, FT-Raman, NMR), HOMO-LUMO, chemical reactivity, AIM, ELF, LOL, and Molecular docking studies on 1-Benzyl-4-(N-Boc-amino)piperidine. *J. Mol. Struct.* 1230, 129657, 1-15.
- [33] Kavimani, M.; Balachandran, V.; Narayana, B.; Vanasundari, K.; Revathi, B. (2018). Topological analysis (BCP) of vibrational spectroscopic studies, docking, RDG, DSSC, Fukui functions and chemical reactivity of 2-methylphenylacetic acid. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 190, 47–60.



[34] Ojha, J. K.; Ramesh, G.; Reddy, B. V. (2023). Structure, chemical reactivity, NBO, MEP, analysis and thermodynamic parameters of pentamethyl benzene using DFT study. *Chem. Phys. Impact.* 7, 100280, 1-8.

[35] Alam, M.; Alam, M.J.; Azaz, S.; Parveen, M.; Park, S.; Ahmad, S. (2018). DFT/TD-DFT calculations, spectroscopic characterizations (FTIR, NMR, UV-vis), molecular docking and enzyme inhibition study of 7-benzoyloxycoumarin. *Comput. Biol. Chem.* 73, 65–78.

[36] Ali, A.; Asif, M.; Alam, P.; Alam, M.J.; Asif-Sherwani, M.; Hasan-Khan, R. et al. (2017). DFT/B3LYP calculations, in vitro cytotoxicity and antioxidant activities of steroidal pyrimidines and their interaction with HSA using molecular docking and multispectroscopic techniques. *Bioorg. Chem.* 73, 83–99.

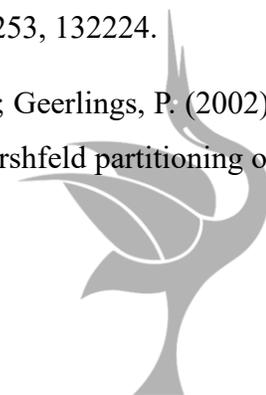
[37] Ramesh, P.; Caroline, M.L.; Muthu, S.; Narayana, B.; Raja, M.; Geoffrey, A.S.B. (2019). Spectroscopic, chemical reactivity, molecular docking investigation and QSAR analyses of (2E)-1-(3-bromo-2-thienyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 222, 117190.

[38] Echegaray, E.; Cárdenas, C.; Rabi, S.; Rabi, N.; Lee, S.; Zadeh, F.H.; et al. (2013). In pursuit of negative Fukui functions: examples where the highest occupied molecular orbital fails to dominate the chemical reactivity. *J. Mol. Model.* 19, 2779–2783.

[39] Senthilkumar, K.; Ramaswamy, M.; Kolandaivel, P. (2001). Studies of chemical hardness and Fukui function using the exact solution of the density functional theory. *Int. J. Quant. Chem.* 81, 4–10.

[40] Çakmak, R.; Başaran, E.; Kaya, S.; Erkan, S. (2022). Synthesis, spectral characterization, chemical reactivity and anticancer behaviors of some novel hydrazone derivatives: experimental and theoretical insights. *J. Mol. Struct.* 1253, 132224.

[41] De Proft, F.; Van Alsenoy, C.; Peeters, A.; Langenaeker, W.; Geerlings, P. (2002). Atomic charges, dipole moments, and Fukui functions using the Hirshfeld partitioning of the electron density. *J. Comput. Chem.* 23, 1198–1209.



[42] Flores-Holguín, N.; Frau, J.; Glossman-Mitnik, D. (2020). Conceptual DFT-based computational peptidology of marine natural compounds: discodermins A–H. *Molecules*. 25, 4158.

[43] Martínez-Araya, J.I. (2015). Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions?. *J. Math. Chem.* 53, 451–465.



CAPÍTULO 4

INTERACCIONES NO COVALENTES EN COMPLEJOS DE ÁCIDO BENZOICO CON AMINOÁCIDOS



En este capítulo se muestran las interacciones no covalentes que se obtuvieron al analizar complejos formados entre tres compuestos derivados del ácido benzoico (con diferente categoría GHS en términos de LD₅₀) y tres aminoácidos aromáticos. Los mapeos tridimensionales (y su análisis) de los orbitales frontera, las funciones de Fukui, el descriptor dual, el potencial electrostático y el indicador de región de interacción, se muestran para de reactivos y complejos.

La razón por la que se decidió analizar las interacciones entre DAB y aminoácidos aromáticos se debe a que dentro de la triada catalítica que conforma el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa se encuentran estructuras aromáticas, por lo que resulta de interés, en el presente estudio, explorar el comportamiento que los ácidos podrían tener dentro de un medio acuoso, simulando un ambiente biológico.

El primero de los ácidos estudiados fue el de menor toxicidad (categoría GHS 5), el ácido 2-acetiloxi-4-aminobenzoico (notación: **A5**); el segundo fue el ácido benzoico con categoría 4 (notación: **A4**); y el tercero fue el compuesto más tóxico, el ácido 2-hidroxí-6-metilbenzoico, con una categoría GHS 3 (notación: **A3**). En el caso de los aminoácidos, las estructuras analizadas fueron la fenilalanina (notación: *Phe*), el triptófano (notación: *Trp*) y la tirosina (notación: *Tyr*).

4.1 ESTRUCTURAS TRIDIMENSIONALES DE REACTIVOS Y COMPLEJOS Y DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD CALCULADOS CON C-DFT

Las representaciones tridimensionales en fase acuosa que se obtuvieron para las estructuras optimizadas de reactivos y complejos se muestran en la Figura 13 y 14, respectivamente. Algunos de los descriptores calculados para estos se presentan en la Tabla 11, así como la energía resultante de la interacción.



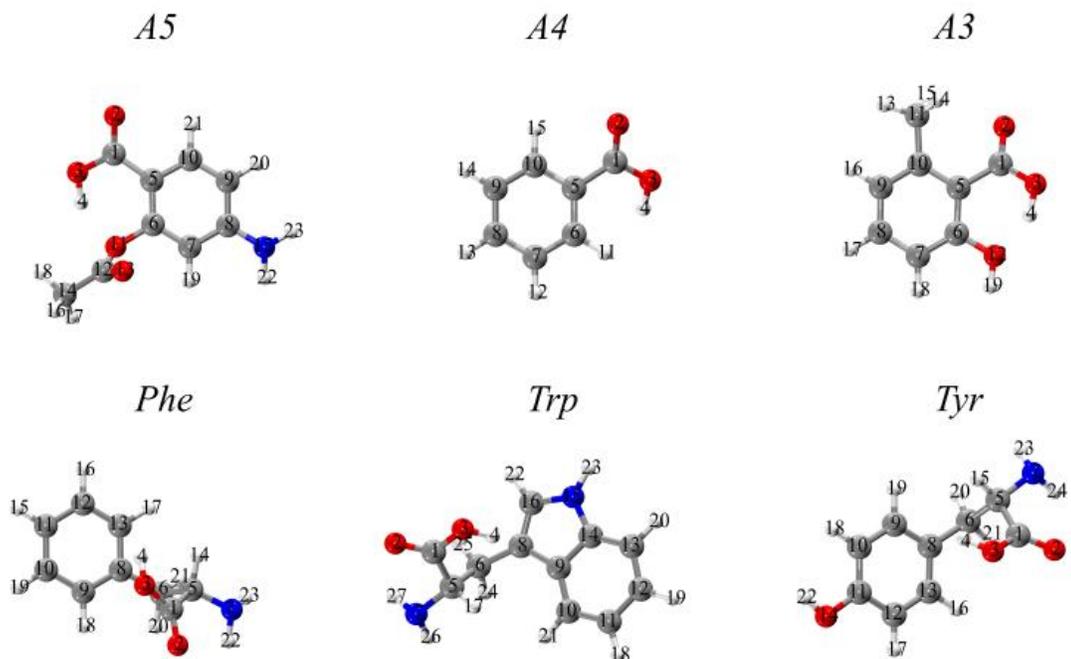


Figura 13. Estructuras 3D y numeración atómica de los DAB (de categoría toxicológica 5 (A5), 4 (A4) y 3 (A3)) y de los tres aminoácidos aromáticos bajo análisis (*Phe*, *Trp* y *Tyr*).



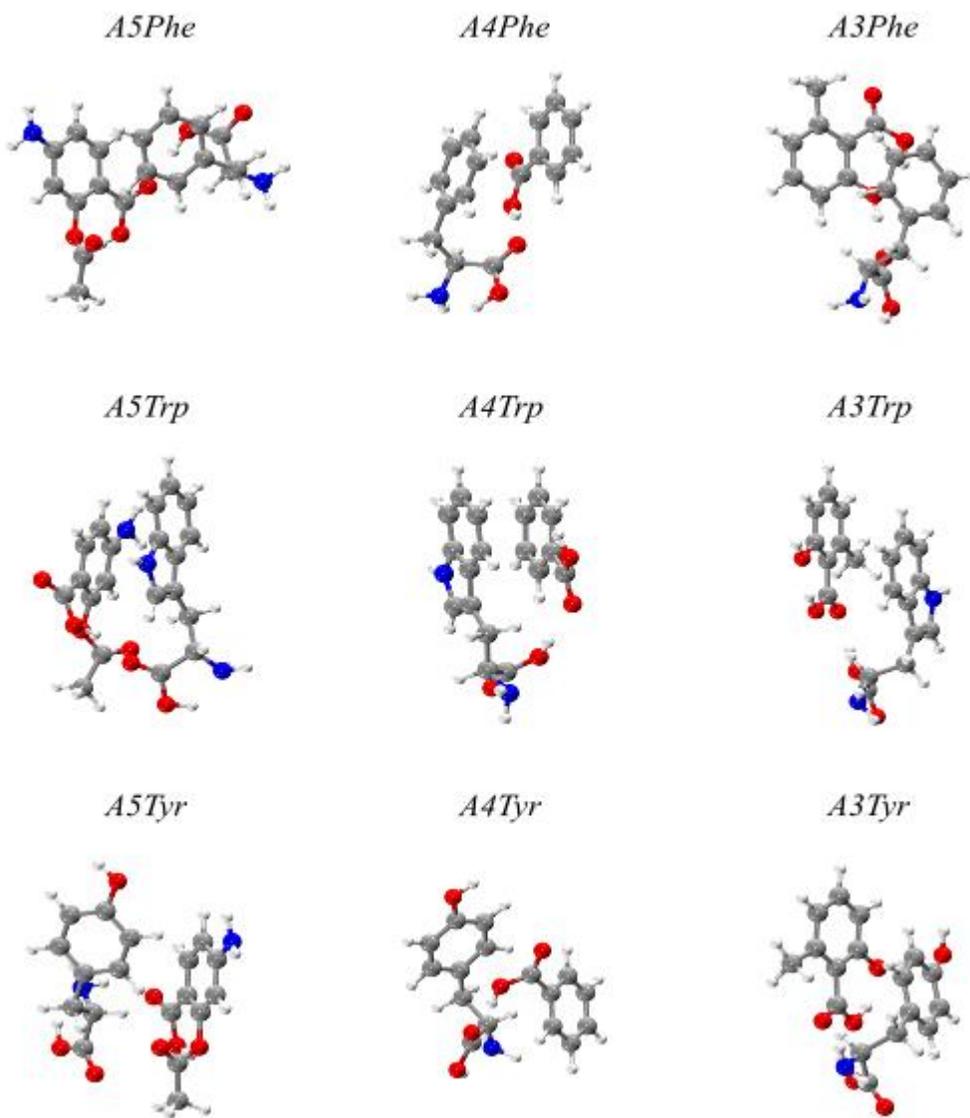


Figura 14. Ploteo en 3D de las estructuras de los complejos DAB - aminoácidos aromáticos obtenidas mediante el software VMD.



La energía del HOMO define la susceptibilidad de una molécula a recibir ataques por parte de electrófilos, mientras que la energía del LUMO se relaciona con la susceptibilidad a los ataques de nucleófilos. El gap entre ambos orbitales frontera es capaz de definir la estabilidad, la conductividad electrónica y la reactividad de una molécula. Un gap de energía HOMO-LUMO elevado refiere una mayor estabilidad y una menor reactividad; mientras que un dato menor significa una menor estabilidad, pero mayor reactividad. Para los compuestos bajo análisis se observó una diferencia entre 4.04 a 6.44 eV (Tabla 11), sugiriendo para estos valores una transición electrónica más sencilla y por lo tanto una alta reactividad para reactivos y complejos [1,2].

La electrofilicidad y nucleofilicidad globales aportan información sobre la propiedad de una especie para aceptar electrones o donarlos, respectivamente; donde un buen electrófilo se caracteriza por valores de ω y μ más elevados mientras que un buen nucleófilo presenta valores bajos para ω y μ . [3,4]. En el caso de las estructuras analizadas (reactivos) los DAB se comportaron como electrófilos en los sistemas, mientras que los aminoácidos lo hicieron como nucleófilos.



Tabla 11. Valores de descriptores globales y locales seleccionados que se calcularon para reactivos y complejos (kcal/mol).

Código	I	A	χ	μ	η (gap)	S	ω	N	ω^-	ω^+	$E_{(N)}$	E_{HOMO}	E_{LUMO}	η (eV)
A5	145.3282	36.2368	90.7825	-90.7825	109.0920	0.0092	37.7730	20.5892	127.7560	36.9735	-441686.7846	-189.7509	298.8429	4.7306
A4	172.7529	41.0542	106.9039	-106.9039	131.6993	0.0076	43.3879	-8.3101	148.4595	41.5562	-263993.2675	-218.6502	350.3495	5.7109
A3	157.5778	38.3459	97.9618	-97.9618	119.2319	0.0084	40.2435	7.9468	136.9189	38.9571	-335850.5696	-202.3933	321.6252	5.1703
<i>Phe</i>	166.6698	17.9907	92.3299	-92.3299	148.6791	0.0067	28.6684	6.0046	112.7949	20.4650	-348046.2779	-204.3355	353.0145	6.4472
<i>Trp</i>	138.5222	21.2914	79.9065	-79.9065	117.2308	0.0085	27.2327	29.6568	101.7464	21.8399	-430588.3535	-180.6833	297.9141	5.0835
<i>Tyr</i>	148.6910	18.7927	83.7418	-83.7418	129.8983	0.0077	26.9930	18.8604	103.9759	20.2341	-395237.6266	-191.4797	321.3780	5.6328
<i>A5Phe</i>	146.6403	40.5277	93.5843	-93.5843	106.1119	0.0094	41.2676	20.6068	135.9588	42.3745	-789745.7106	-189.7333	295.8452	4.6014
<i>A5Trp</i>	140.8967	16.7608	78.8284	-78.8284	124.1359	0.0081	25.0289	36.0467	97.2308	18.4017	-872289.7377	-174.2934	298.4293	5.3830
<i>A5Tyr</i>	146.9660	17.6619	82.3143	-82.3143	129.3041	0.0077	26.2004	20.5949	101.6390	19.3248	-836939.8849	-189.7452	319.0493	5.6071
<i>A4Phe</i>	161.2017	37.0011	99.1014	-99.1014	124.2005	0.0081	39.5369	6.1954	136.3874	37.2860	-612056.2667	-204.1447	328.3452	5.3858
<i>A4Trp</i>	136.7947	43.4519	90.1236	-90.1236	93.3427	0.0107	43.5078	32.1078	137.9104	47.7874	-694591.2890	-178.2323	271.5750	4.0477
<i>A4Tyr</i>	147.4561	32.7767	90.1167	-90.1167	114.6787	0.0087	35.4073	20.1475	123.0403	32.9236	-659249.5518	-190.1926	304.8713	4.9729
<i>A3Phe</i>	153.1495	35.5830	94.3662	-94.3662	117.5665	0.0085	37.8721	14.4930	130.2755	35.9093	-683914.6908	-195.8471	313.4136	5.0981
<i>A3Trp</i>	134.1146	40.1242	87.1191	-87.1191	93.9903	0.0106	40.3752	35.1826	130.1851	43.0654	-766454.3937	-175.1575	269.1478	4.0757
<i>A3Tyr</i>	153.6923	43.2856	98.4889	-98.4889	110.4060	0.0091	43.9288	16.1408	144.0029	45.5139	-731103.6844	-194.1993	304.6053	4.5357



Algunos parámetros termoquímicos obtenidos durante el análisis se exponen en la Tabla 12 tanto para reactivos como para los complejos. Conforme a los valores de la energía libre de Gibbs (ΔG) obtenidos para reactivos es posible que la formación de los complejos en fase acuosa ocurriese de manera espontánea ($\Delta G < 0$) [5], siendo probable que este comportamiento se repita en medios biológicos. En el caso de los complejos, estos podrían interactuar con otras estructuras en el medio debido al bajo requerimiento energético necesario para hacerlo.

Tabla 12. Valores termoquímicos correspondientes a reactivos y complejos (kcal/mol).

<i>Código compuesto</i>	<i>ΔE</i>	<i>ZPE</i>	<i>ΔU</i>	<i>ΔH</i>	<i>ΔG</i>
A5	-4.417E+05	-4.416E+05	-4.416E+05	-4.416E+05	-4.416E+05
A4	-2.640E+05	-2.639E+05	-2.639E+05	-2.639E+05	-2.639E+05
A3	-3.358E+05	-3.358E+05	-3.357E+05	-3.357E+05	-3.358E+05
<i>Phe</i>	-3.480E+05	-3.479E+05	-3.479E+05	-3.479E+05	-3.479E+05
<i>Trp</i>	-4.306E+05	-4.304E+05	-4.304E+05	-4.304E+05	-4.305E+05
<i>Tyr</i>	-3.952E+05	-3.951E+05	-3.951E+05	-3.951E+05	-3.951E+05
<i>A5Phe</i>	-12.6479	-11.5906	-10.5879	-11.1808	0.9337
<i>A5Trp</i>	-14.5991	-13.2039	-12.5099	-13.1023	1.7670
<i>A5Tyr</i>	-15.4735	-14.2029	-13.2786	-13.8710	-1.3140
<i>A4Phe</i>	-16.7207	-15.4987	-14.7331	-15.3255	-3.1331
<i>A4Trp</i>	-9.6676	-8.7988	-7.7415	-8.3332	3.9514
<i>A4Tyr</i>	-18.6578	-17.2457	-16.5309	-17.1227	-4.4377
<i>A3Phe</i>	-17.8436	-16.4512	-15.7365	-16.3295	-4.5576
<i>A3Trp</i>	-15.4708	-14.5286	-13.5170	-14.1094	-1.8436
<i>A3Tyr</i>	-15.4882	-13.4405	-13.0991	-13.6915	0.4869



4.2 MAPEO DE ORBITALES FRONTERA HOMO-LUMO

Para definir la reactividad química de una especie, los orbitales frontera HOMO y LUMO son de los descriptores cuánticos más utilizados al ser los responsables del control de las reacciones químicas y de la transferencia de carga en complejos, donde la brecha entre el HOMO (el orbital donante de electrones) y el LUMO (el aceptor de estos) estima la estabilidad química, la reactividad y conductividad electrónica [6-9].

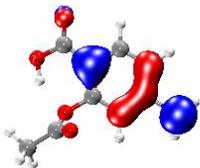
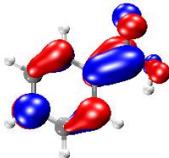
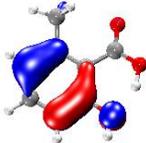
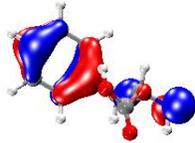
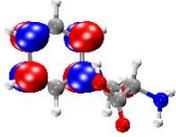
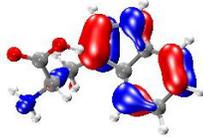
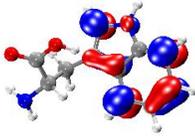
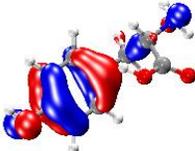
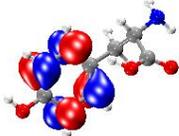
El mapeo de la densidad electrónica de ambos orbitales frontera es capaz de mostrar la transferencia de carga dentro de un anillo aromático en una molécula tras su excitación [2], donde, para este análisis, la fase negativa se ploteó en color rojo y la fase positiva en azul.

El mapeo tridimensional de descriptores como el HOMO y el LUMO para las estructuras de los reactivos y los complejos, permite visualizar los cambios de la distribución de la densidad electrónica entre ellos (la cual condiciona la reactividad), por lo que a partir de esta sección se muestran las imágenes correspondientes para observar las variaciones en el resto de los descriptores mapeados.

Reactivos. El orbital HOMO de los compuestos DAB se localizó principalmente sobre la estructura del anillo aromático, centrándose sobre la posición *meta* y, posteriormente, en *orto*. Respecto a los aminoácidos, el orbital de mayor energía predominó sobre el área aromática de las tres estructuras y el grupo amino de la cadena lateral, siendo una zona susceptible para un ataque electrofílico. En cuanto al orbital LUMO de los DAB, se centró sobre el grupo carboxilo y el C_{ipso} de cada compuesto, así como las posiciones *orto* y *para*. En el caso de los aminoácidos, el orbital frontera de menor energía se localizó mayoritariamente sobre los anillos aromáticos de las tres biomoléculas (Tabla 13).

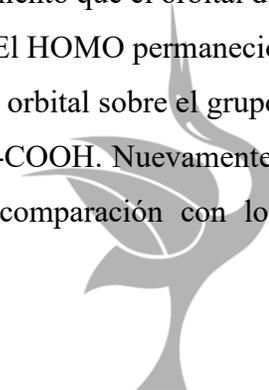


Tabla 13. Mapeo en 3D de los orbitales frontera HOMO y LUMO para reactivos (DAB y aminoácidos).

A5	A4	A3
	<p data-bbox="784 380 870 407"><u>HOMO</u></p>  <p data-bbox="784 688 870 716"><u>LUMO</u></p> 	
<i>Phe</i>	<i>Trp</i>	<i>Tyr</i>
 	<p data-bbox="784 1119 870 1146"><u>HOMO</u></p>  <p data-bbox="784 1465 870 1493"><u>LUMO</u></p> 	 

Complejos. Los orbitales HOMO y LUMO de los complejos (Figura 15) mostró la transferencia de carga hacia los anillos aromáticos. Para el compuesto DAB A5 (ácido 2-acetiloxi-4-aminobenzoico) de menor toxicidad en complejo con cada aminoácido, se observó que la interacción se centró sobre el DAB en las mismas regiones que en la estructura sola, presentando únicamente un ligero desplazamiento de la fase positiva de color azul del orbital HOMO sobre el C_{ipso} de la Phe. Para el complejo A5Trp, el orbital HOMO se situó sobre el Trp en las mismas zonas de la estructura analizada por separado, con la variante de un desplazamiento poco perceptible tanto de la fase negativa como de la positiva sobre el átomo de C_{ipso} del ácido, y de la fase negativa sobre el grupo $-NH_2$ del mismo compuesto. En el caso del orbital de menor energía se localizó únicamente sobre el DAB A5. A diferencia de los complejos anteriores, las fases negativa y positiva del HOMO del A5Tyr se localizaron sobre las mismas áreas de ambas estructuras, mientras que el LUMO sólo se situó sobre la estructura del ácido (Tabla 13).

El complejo entre el DAB A4 (ácido benzoico) de toxicidad media con la Phe mostró una distribución del orbital HOMO con mayor predominio sobre el aminoácido, disminuyendo la densidad de las fases sobre el grupo $-NH_2$ y carbonos adyacentes de la cadena de sustituyentes, mientras que ambas fases se hicieron presentes en el carbono del carbonilo. En cuanto a la estructura del ácido, la representación de ambas fases del orbital de mayor energía es visible sobre el C_{ipso} , así como en uno de los carbonos *orto*. El LUMO de este complejo se localizó sólo en el compuesto A4, sobre los mismos átomos que en la estructura sin interaccionar, con la variante de un desplazamiento de las fases positiva y negativa hacia el grupo $-COOH$ y el C_{ipso} . El HOMO del complejo A4Trp se ubicó solamente sobre el Trp sin modificación aparente en su distribución sobre el aminoácido, mientras que el LUMO del complejo presenta el mismo comportamiento que el orbital de menor energía del complejo A4Phe. Respecto al complejo A4Tyr, El HOMO permaneció sólo sobre los átomos de la Tyr, con la ausencia de ambas fases del orbital sobre el grupo $-NH_2$ y una pequeña presencia en el carbono de doble enlace del $-COOH$. Nuevamente, se repitió el comportamiento de ambas fases del LUMO en comparación con los complejos anteriores, el cual predominó sólo sobre el ácido.



Para el DAB **A3** (ácido 2-hidroxi-6-metilbenzoico), el compuesto con mayor toxicidad, en complejo con la *Phe*, mostró un predominio del orbital de mayor energía sobre el ácido A3 con un desplazamiento menor de las fases positiva y negativa sobre los carbonos *orto* y *meta* del anillo del aminoácido; mientras que el LUMO predominó sobre el ácido sin cambio en las fases. Para el complejo A3*Trp* el orbital HOMO se localizó únicamente sobre la estructura del *Trp*, mientras que el LUMO sólo estuvo presente en la estructura del ácido. Cabe mencionar que en ambos casos no se observó ningún desplazamiento de las densidades de ambos orbitales, quedando en las mismas zonas que en el mapeo realizado para ambos compuestos sin interactuar. Los orbitales HOMO y LUMO del complejo A3*Tyr* presentaron el mismo comportamiento que para A3*Trp*, situándose el primero sobre el aminoácido y el segundo sobre el DAB.



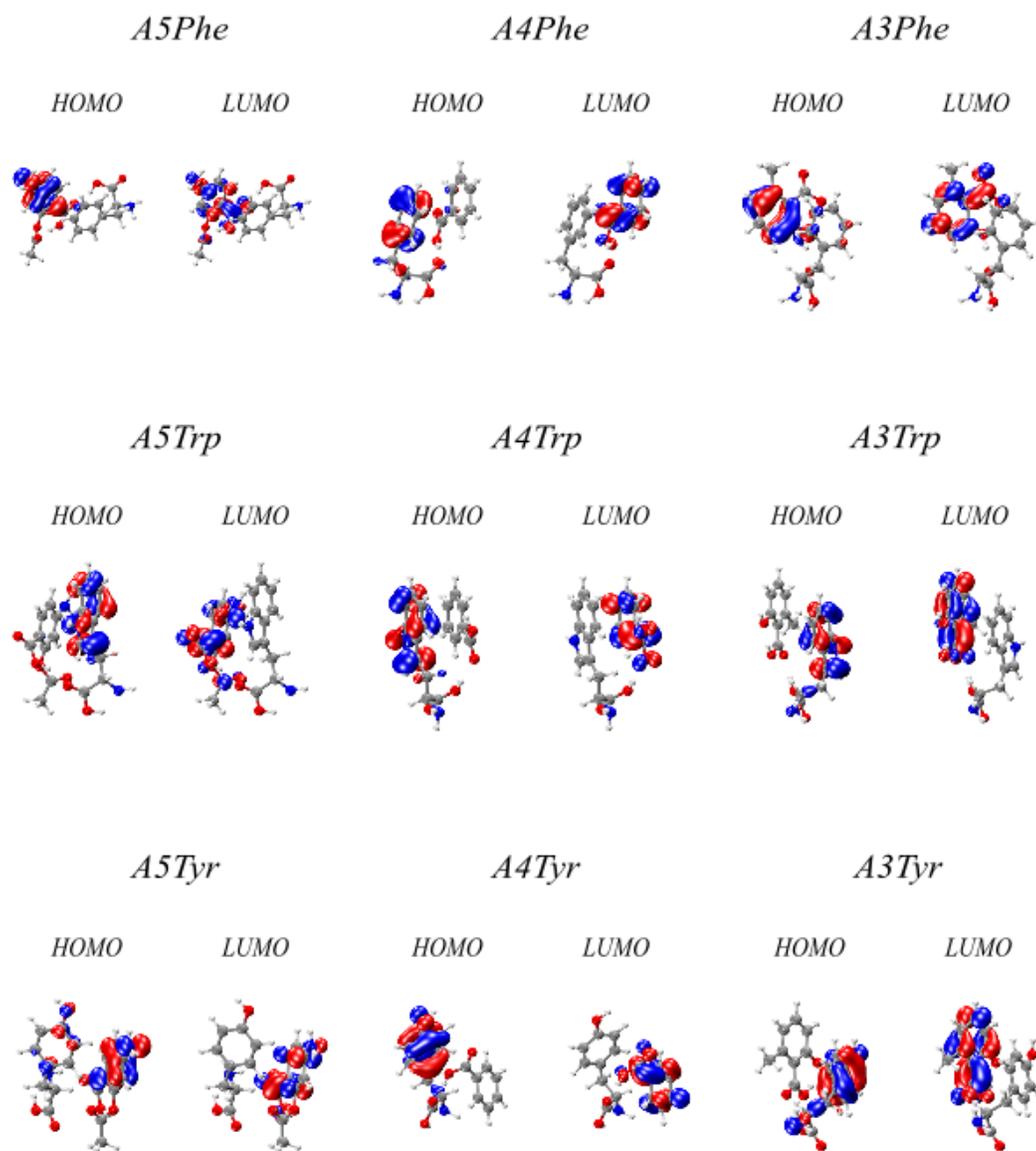


Figura 15. Mapeo en 3D de los orbitales frontera HOMO/LUMO de los complejos analizados. La fase negativa se muestra en color rojo (mayor concentración de electrones), mientras que la positiva se ploteó en color azul (menor densidad electrónica).



4.3 MAPEO DEL POTENCIAL ELECTROSTÁTICO MOLECULAR

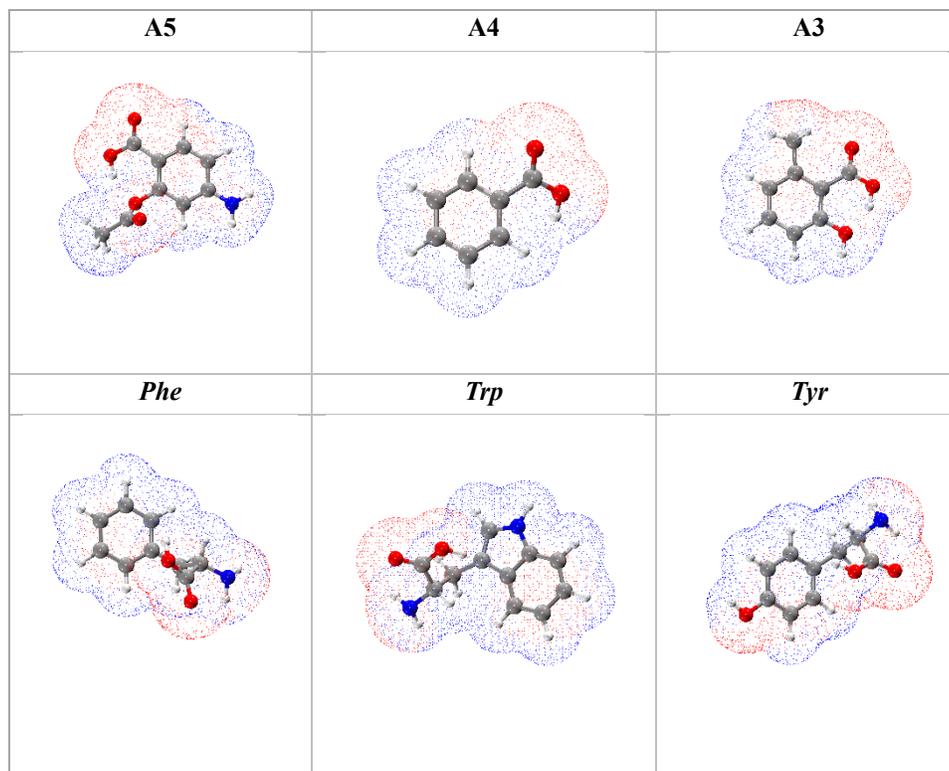
El mapeo tridimensional del potencial electrostático molecular, a través de teorías como C-DFT, permite visualizar una aproximación precisa computacional de la distribución de la densidad electrónica de una molécula, destacando las regiones ricas y deficientes en electrones, realizando una predicción sólida sobre la interacción de la estructura con otras en distintos medios [10,11].

El MEP es una herramienta que explica los sitios reactivos en el estudio de estructuras biológicas, donde el gráfico muestra distintos valores de potencial electrostático, siendo las superficies de color rojo ricas en densidad electrónica molecular (ataque electrofílico), es decir, presentan una mayor concentración de electrones. Por el contrario, las zonas de color azul muestran las regiones más positivas (ataque nucleofílico) de la estructura donde existe la repulsión del protón por parte de los núcleos atómicos [12,13].

Reactivos. En las estructuras por separado de los DAB y los aminoácidos aromáticos analizados, el MEP mostró zonas con mayor concentración de electrones sobre los grupos electroattractores (-COOH, -OH, -COOR) y una disminución de esta sobre el anillo aromático y los grupos -NH₂ sustituyentes. La zona de los átomos de hidrógeno del grupo -CH₃ terminal del compuesto A5 y el amino perteneciente a la estructura del anillo de cinco carbonos del aminoácido *Trp*, igual mostraron una densidad disminuida (Tabla 14).



Tabla 14. Mapeo del potencial electrostático en 3D para reactivos (DAB y aminoácidos).



Complejos. El mapeo del MEP de los complejos DAB-aminoácidos mostró regiones con mayor potencial positivo centradas sobre grupos donadores de electrones ($-\text{NH}_2$) y regiones cercanas a los anillos aromáticos carentes de grupos sustituyentes. Por otra parte, la densidad electrónica se concentró sobre grupos electroattractores ($-\text{COOR}$, $-\text{COOH}$) y regiones estructurales aledañas, mostrando las regiones con un potencial negativo (Figura 16) (Tabla 14).



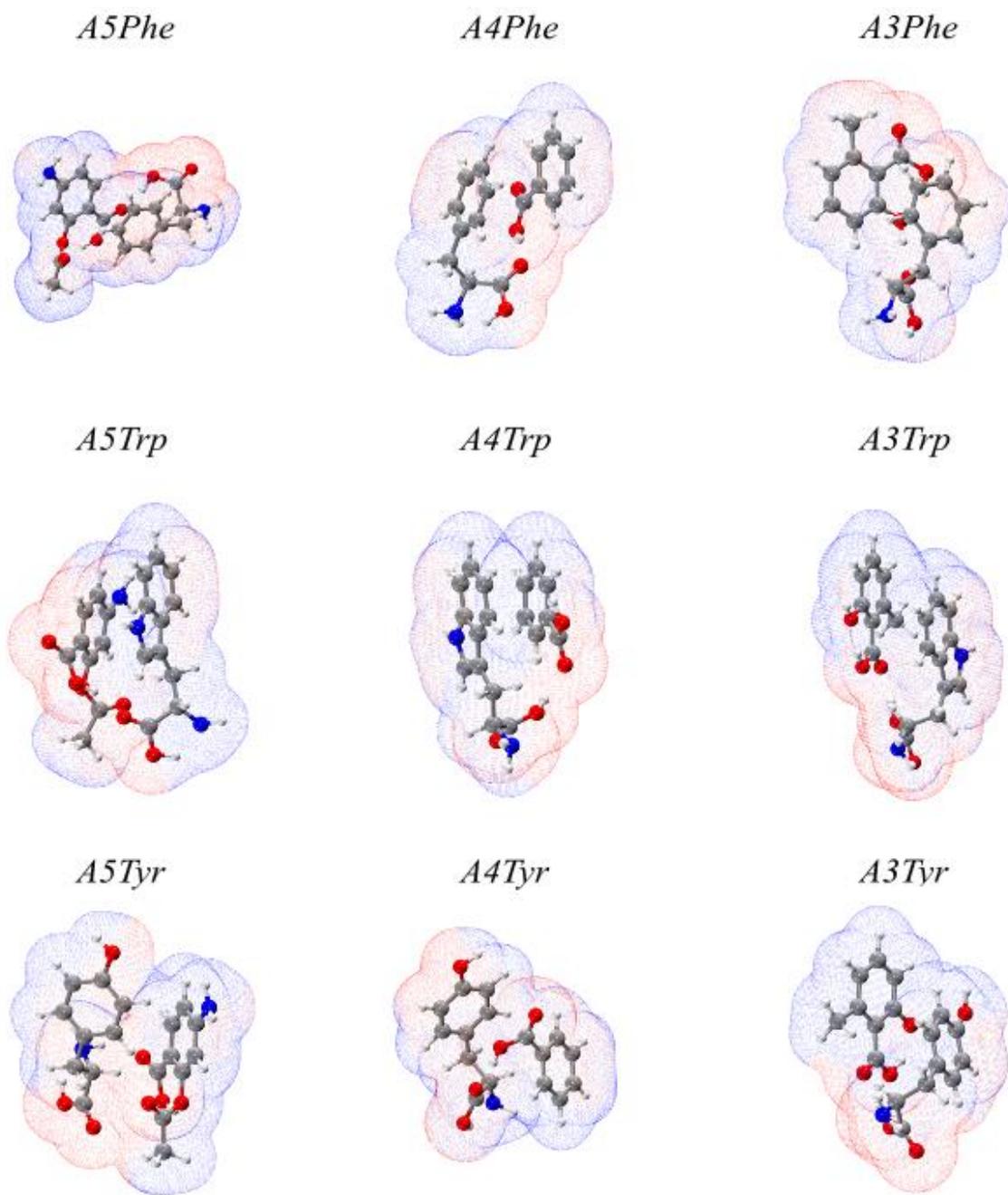


Figura 16. Representación tridimensional del MEP de los complejos DAB-aminoácidos



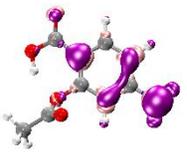
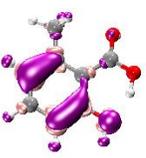
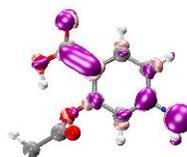
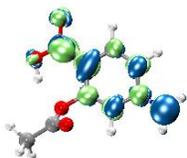
4.4 FUNCIONES DE FUKUI Y DESCRIPTOR DUAL

Las funciones de Fukui nucleofílicas (f^+), electrofílicas (f^-) y de radicales libres (f^0) reflejan la susceptibilidad de una región atómica para un ataque nucleofílico, electrofílico o por radicales libres, respectivamente, definiendo a estas funciones como las derivadas de la densidad electrónica con respecto al número de electrones a un potencial constante. De manera general, estos tres parámetros ofrecen una medida de la reactividad local, siendo considerados como adecuados para indicar la regioselectividad [14,15].

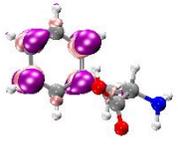
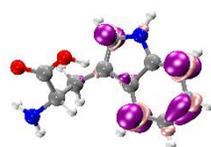
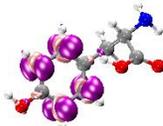
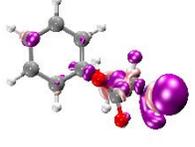
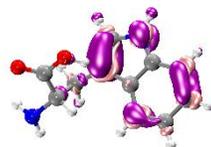
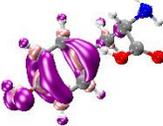
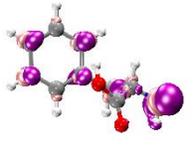
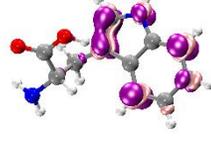
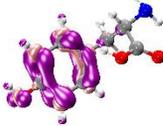
Reactivos. Se observó de manera general en los tres ácidos que las zonas más susceptibles para un ataque nucleofílico (f^+) correspondieron a los átomos de O₂ y C₁ del grupo -COOH, así como en el C₈ para el compuesto **A5**. Respecto a la función f^- , el C₇ en posición *meta* dentro del anillo aromático de los compuestos **A4** y **A3**, y el átomo N₁₅ del grupo -NH₂ ubicado en la posición *para* del compuesto **A1**, fueron las zonas más aptas para un ataque electrofílico y por radicales libres (f^0). Referente al $\Delta f(\mathbf{r})$, éste se centró en los átomos de C₇ en **A4** y **A3** en posición *meta* respecto al -COOH de la estructura principal, y en N₁₅ del -NH₂ sustituyente en C₈ en posición *para* (Tabla 15).

El mapeo tridimensional de la reactividad local de las funciones de Fukui para la **Phe** mostró que la zona donde podría llevarse a cabo un ataque nucleofílico correspondió al C₁₂ del anillo aromático en posición *meta*, mientras que para uno electrofílico o por radicales se centró en el N₇ del grupo -NH₂ que constituye a la cadena lateral del aminoácido. En el caso del $\Delta f(\mathbf{r})$, este se situó sobre el N₇. Referente al **Trp**, el ataque nucleofílico se vio favorecido en el C₁₃ del anillo de seis carbonos y uno por radicales libres en el C₁₀; mientras que el C₈ del anillo heterocíclico fue el más susceptible de presentar un ataque electrofílico. El $\Delta f(\mathbf{r})$ se centró en el mismo C₈ que para f^- . Para la **Tyr**, la estructura podría presentar un ataque nucleofílico y por radicales en el C₁₀ de la estructura del anillo aromático, mientras que se podría suscitar uno electrofílico en el O₁₄ del sustituyente -OH en posición *para*. Esta última ubicación se repitió para el $\Delta f(\mathbf{r})$ en este aminoácido. De acuerdo con los datos que se obtuvieron para el $\Delta f(\mathbf{r})$, los sitios más reactivos, correspondientes a cada estructura, son más susceptibles a recibir un ataque electrofílico.

Tabla 15. Mapeo en 3D de las funciones de Fukui (f^+ , f^- , f^0) y el descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) para reactivos y complejos formados entre los DAB y los aminoácidos aromáticos.

A5	A4	A3
	f^+ 	
	f^- 	
	f^0 	
	$\Delta f(\mathbf{r})$ 	



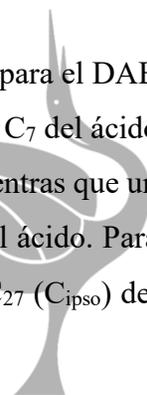
<i>Phe</i>	<i>Trp</i>	<i>Tyr</i>
		
		
		
		



Complejos. Las interacciones del compuesto **A5** (de menor grado de toxicidad) con la *Phe*, mostraron que tanto la f^- como la f^0 se ubicaron en el átomo de N₁₅ del grupo -NH₂ del DAB, mientras que la f^+ se situó sobre el C₁ del carboxilo de la misma estructura. Los datos del $\Delta f(\mathbf{r})$ sugirieron una mayor susceptibilidad a un ataque electronegativo sobre el mismo N₁₅ del ácido. Para el complejo con el *Trp*, nuevamente tanto la f^- como la f^0 se ubicaron en el átomo de N₁₅ del DAB, con la variante de que la f^+ se situó en el C₃₆ perteneciente al anillo de seis carbonos. Nuevamente, el valor del $\Delta f(\mathbf{r})$ sugirió un ataque electronegativo sobre el mismo N₁₅ del ácido. Para el complejo con la *Tyr*, tanto la f^- como la f^0 y el $\Delta f(\mathbf{r})$, tuvieron el mismo comportamiento en la reactividad, siendo f^+ la única variante, la cual sugirió al C₃₅ del anillo del aminoácido (en posición *orto* al C₃₄ con un sustituyente -OH) como la zona más propensa para un ataque nucleofílico.

En lo que respecta al DAB **A4** de toxicidad media en complejo con los aminoácidos, en el caso de la *Phe*, la f^- , la f^0 y el valor negativo del $\Delta f(\mathbf{r})$ mostraron al C₂₆ del anillo del aminoácido (en posición *para* respecto a la cadena con grupos sustituyentes) como el átomo donde podría ocurrir un ataque electrofílico o por radicales libres, mientras que f^+ denotó al O₂ del -COOH del ácido A4 como el más susceptible para un ataque nucleofílico. En cuanto al complejo con el *Trp*, el átomo de C₂₃ (*C_{ipso}*) del mismo aminoácido se observó como el más susceptible a un ataque electrofílico. Sin embargo, tanto la f^+ , la f^0 y el valor positivo del $\Delta f(\mathbf{r})$, denotaron al C₁ del ácido como el átomo más propenso a sufrir un ataque nucleofílico o por radicales. Para la *Tyr*, de acuerdo con la f^- , la f^0 y el valor negativo del $\Delta f(\mathbf{r})$ mostró al O₂₉ (correspondiente al sustituyente -OH del anillo aromático del aminoácido) como el átomo más susceptible a un ataque electrofílico o vía radicales libres, mientras que el C₈ (en posición *para*) de la estructura del ácido benzoico fue el más propenso a un ataque nucleofílico (f^+).

Los resultados de las funciones de Fukui f^- , f^0 y el valor negativo del $\Delta f(\mathbf{r})$ para el DAB de mayor toxicidad (**A3**) en complejo con la *Phe*, mostraron que el átomo de C₇ del ácido fue el más propenso a sufrir un ataque electrofílico y por radicales libres, mientras que un ataque nucleofílico (f^+) podría ocurrir en el C₈ (posición *para*) del anillo del ácido. Para el complejo con el *Trp*, los valores de la f^- y del $\Delta f(\mathbf{r})$ se centraron en el C₂₇ (*C_{ipso}*) del



aminoácido, siendo la zona apta para un ataque electrofílico; mientras que la f^+ y la f^0 marcaron al C₈ (posición *para*) del anillo del ácido como el lugar para un ataque nucleofílico y por radicales libres, respectivamente. El complejo con *Tyr* presentó el mismo comportamiento en la f^- y el valor negativo del $\Delta f(\mathbf{r})$, así como con la f^+ y la f^0 en el complejo con el *Trp*, donde el C₂₇ fue el más apto para un ataque electrofílico y el C₈ para un ataque nucleofílico o por radicales libres, respectivamente (Figura 17).

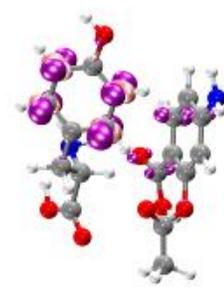
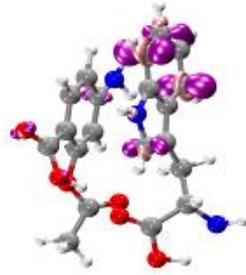
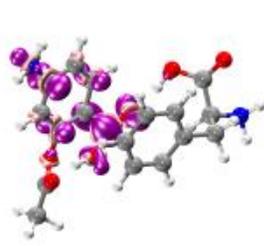


A5Phe

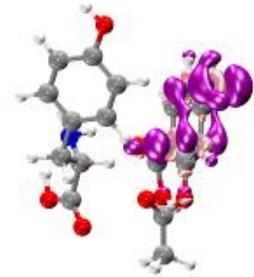
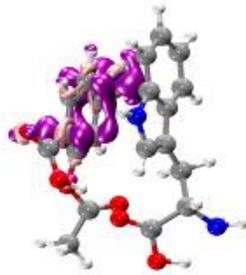
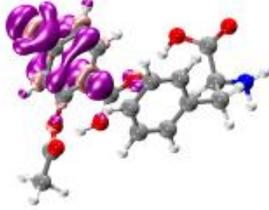
A5Trp

A5Tyr

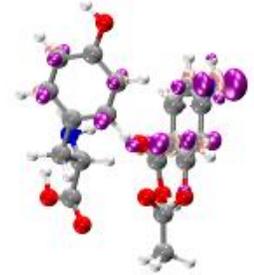
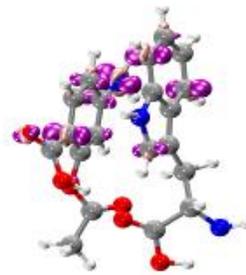
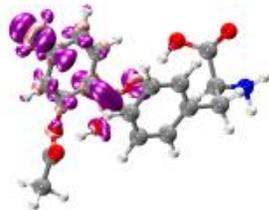
f^+



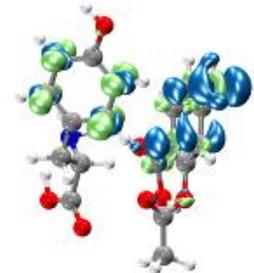
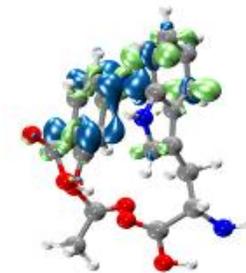
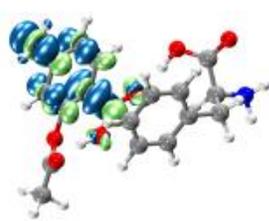
f^-



f^0



$\Delta f(\mathbf{r})$

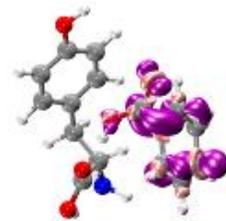
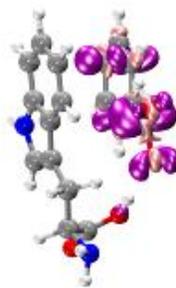
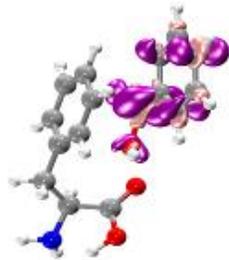


A4Phe

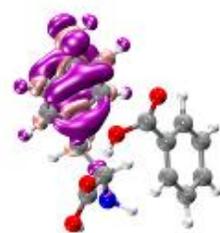
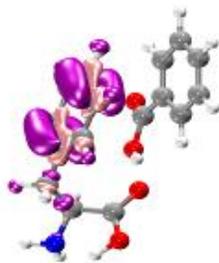
A4Trp

A4Tyr

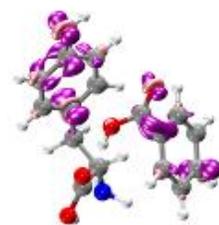
f^+



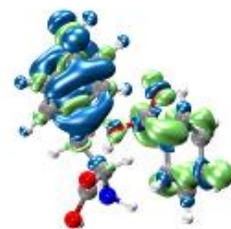
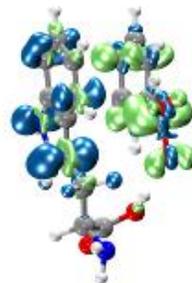
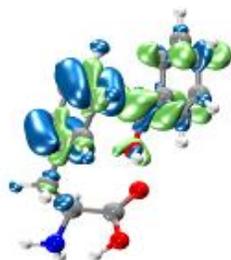
f^-



f^0



$\Delta f(\mathbf{r})$



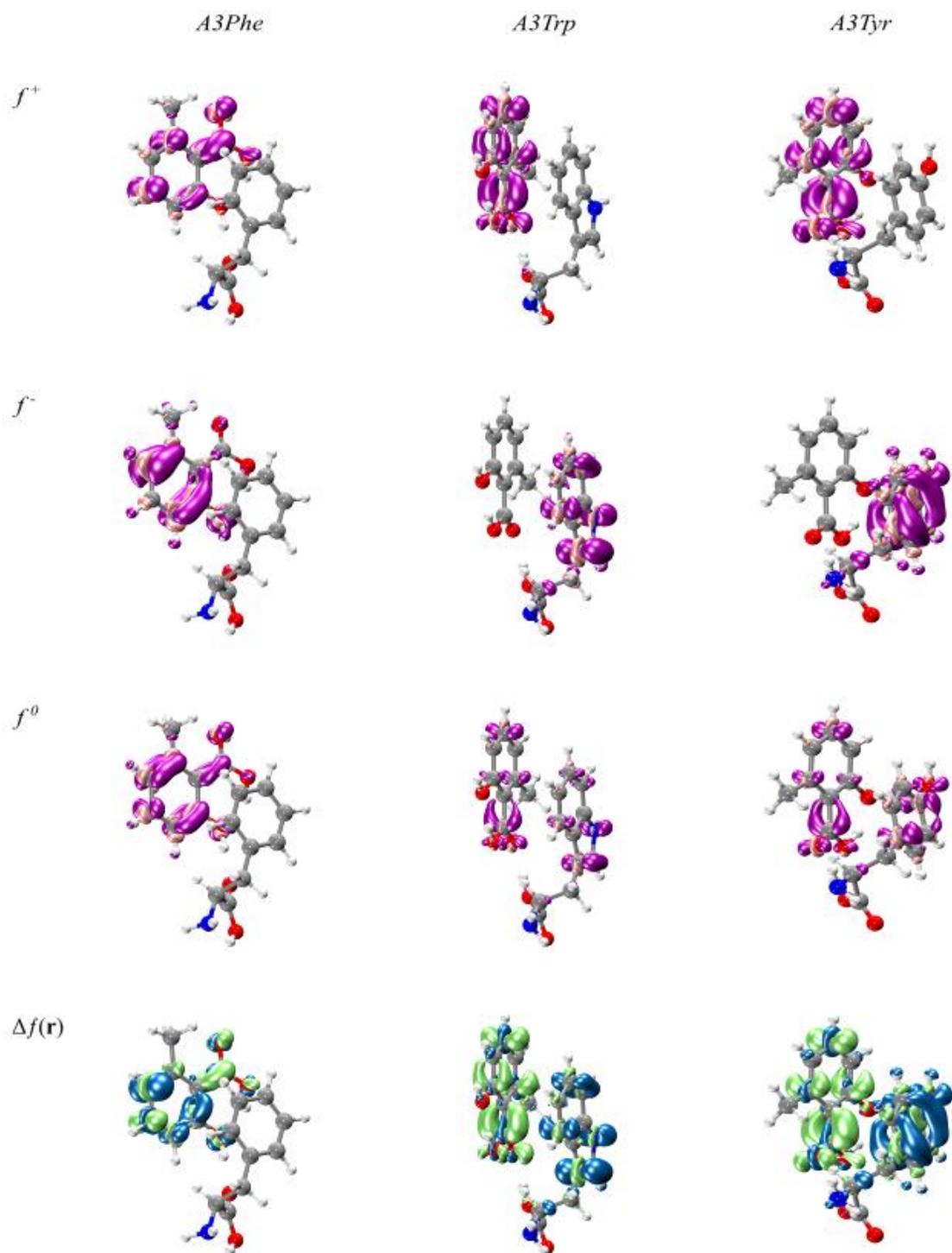


Figura 17. Mapeo tridimensional de las funciones de Fukui (f^+ , f^- , f^0) y el descriptor dual ($\Delta f(\mathbf{r})$) de los complejos analizados. La región morada de la función de Fukui representa los valores positivos, mientras que la región negativa corresponde al color rosa claro. Para

el descriptor dual las regiones de color verde representan el área positiva, mientras que los valores negativos se muestran en color azul.

4.5 INDICADOR DE LA REGIÓN DE INTERACCIÓN (IRI)

Mediante la nueva función de espacio real propuesta por Lu y Chen en 2021, el indicador de región de interacción (IRI), es posible visualizar la ocurrencia y el tipo de enlaces químicos, revelando las regiones de interacción débil entre átomos o fragmentos moleculares al mismo tiempo y de forma clara en comparación con el gradiente de densidad reducida (RDG), proporcionando efectos gráficos más satisfactorios a diferencia del indicador de regiones de traslape de densidad (DORI) [16-18]. De esta forma, mediante IRI se analizaron todos los complejos formados entre los DAB y los tres aminoácidos aromáticos, obteniendo las representaciones en 3D.

Mediante el método de color estándar para IRI y la explicación química de la función $sign(\lambda_2)\rho$ (la cual denota el signo del segundo eigenvalor más largo del Hessiano de ρ , el cual tiene cierta habilidad para distinguir las interacciones de atracción y repulsión), es posible analizar las isosuperficies, donde la región que muestra relativamente elevada ρ y una magnitud larga de $sign(\lambda_2)\rho$ implica una interacción fuerte relativamente, mientras que el área con una ρ baja y por ende una $sign(\lambda_2)\rho$ pequeña no participa en una interacción notable o puede ser atribuida a interacciones muy débiles como de tipo van der Waals [16] (Figura 18).



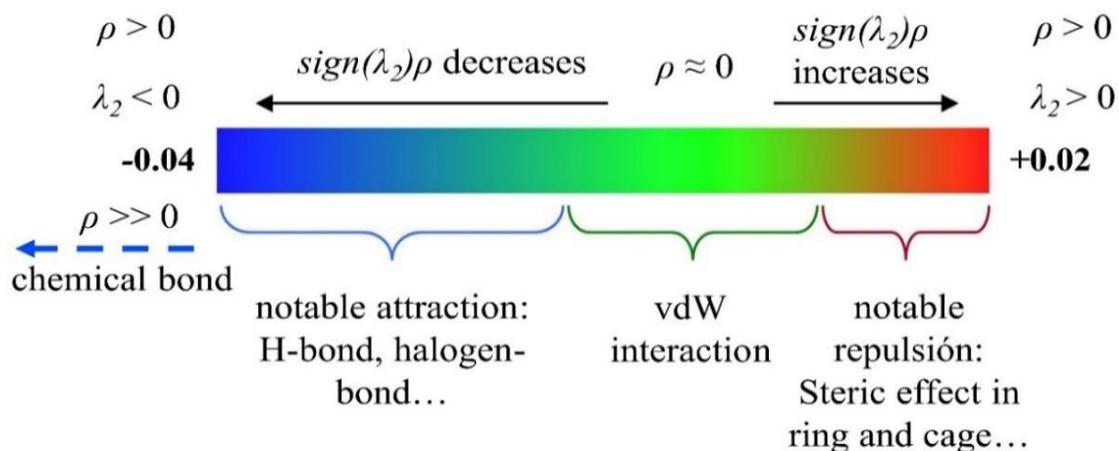


Figura 18. Esquema basado en el código de color estándar para las isosuperficies de IRI proporcionado por Lu y Chen [16].

En los nueve complejos analizados se visualizó una isosuperficie de color verde, entre los DAB y los aminoácidos, que representa las interacciones de van der Waals a consecuencia del arreglo estructural de las moléculas, el cual juega un papel importante en este efecto (Figura 19). La formación de esta isosuperficie larga de color verde entre los anillos aromáticos indican la presencia de interacciones $\pi \cdots \pi$, C-H \cdots π paralelo desplazadas o en forma de T [19]. Además, la distancia de los átomos C – C entre ambos anillos aromáticos fue de 3.47 a 3.70 Å, aproximadamente (Figura 20a, notaciones en color morado).



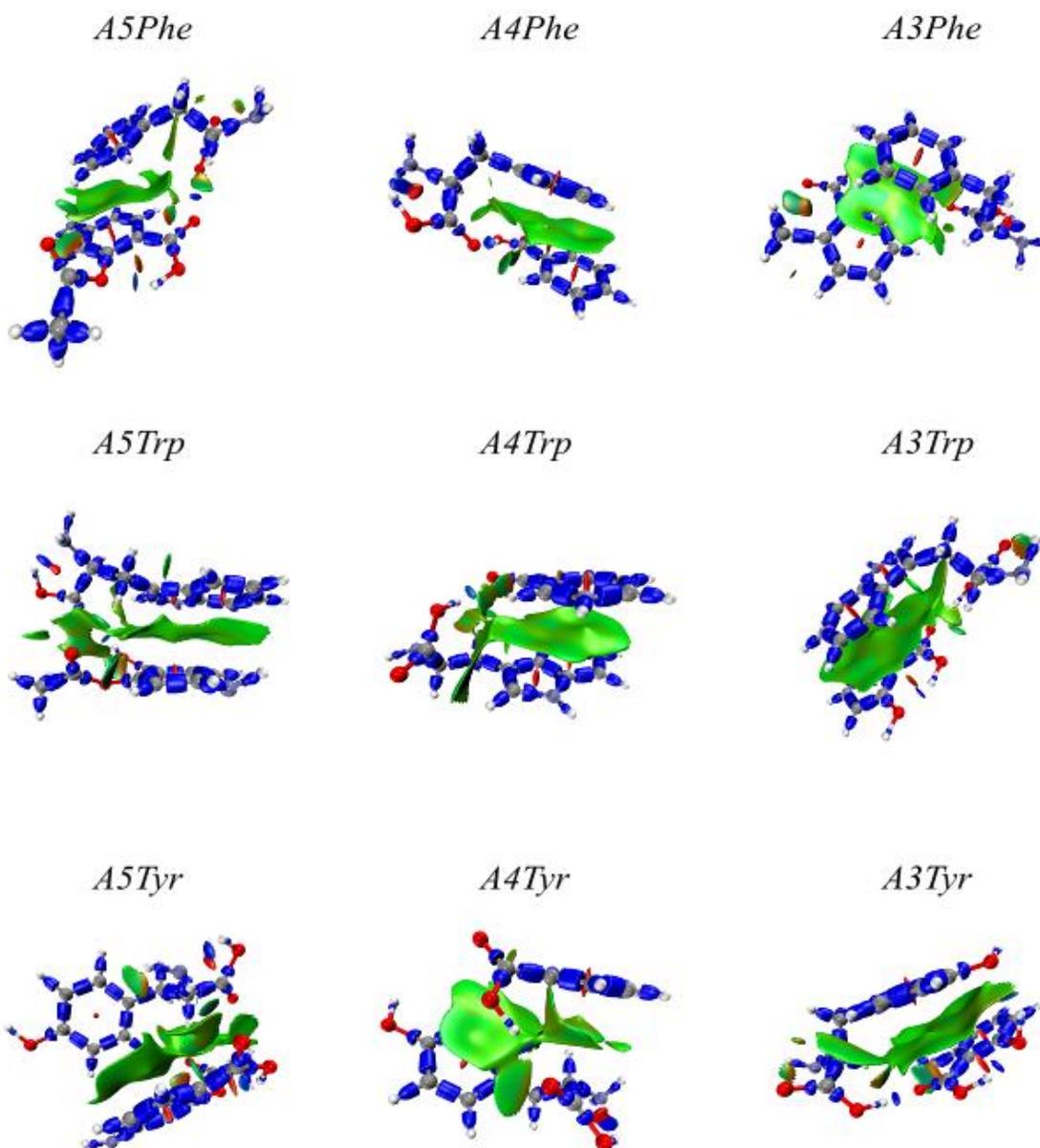


Figura 19. Mapeo en 3D de los complejos (DAB - aminoácidos aromáticos) analizados. Conforme al código de color para las isosuperficies ploteadas para los complejos es posible visualizar la formación de interacciones de tipo van der Waals entre los anillos de los compuestos, así como los puentes de H donde el grupo -COOH de cada DAB participa en este enlace.



Como parte de una relativa estabilidad estructural, existe la formación intermolecular de puentes de hidrógeno, los cuales se forman por la oscilación torsional de grupos funcionales -OH, -COOH, -NH₂ que conectan cada molécula en el sistema. Esta formación de puentes de hidrógeno fue visible en las isosuperficies de color azul en las Figuras 19 y 20 con valores que no sobrepasaron la magnitud de los -0.04 o -0.05 de $sign(\lambda_2)\rho$ [19], los cuales tuvieron una distancia aproximada de 1.7 \AA entre el O₂ del -COOH del DAB y el H₄ del -COOH de la *Phe*, por ejemplo (ver Figura 20b).

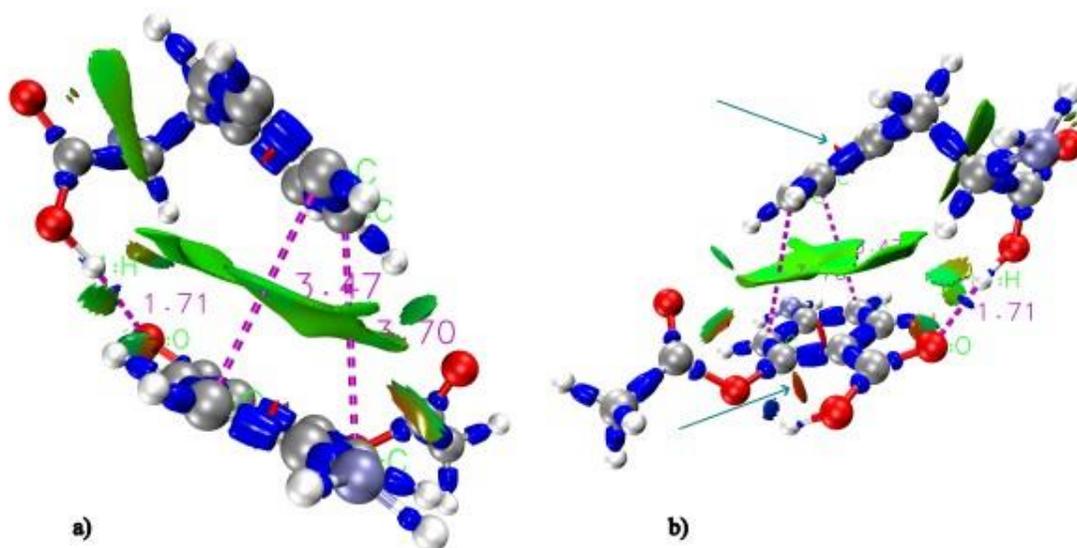


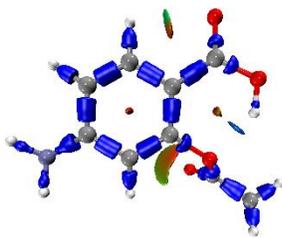
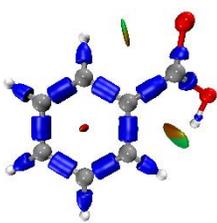
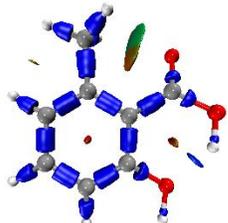
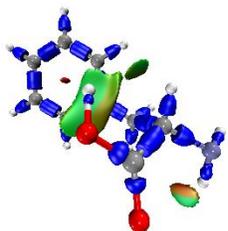
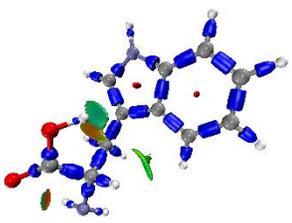
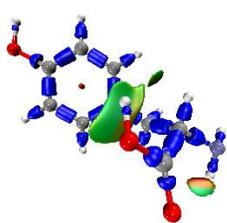
Figura 20. Complejo A5*Phe*. **a)** Distancias aproximadas en \AA entre los anillos aromáticos del ácido 2-acetiloxi-4-aminobenzoico y la *Phe* (notación en color morado). **b)** Distancia aproximada de los puentes de hidrógeno entre átomos de O e H de los grupos carboxilo de ambas estructuras; además se denota con flechas de color cian algunas isosuperficies rojas correspondientes a impedimentos estéricos.



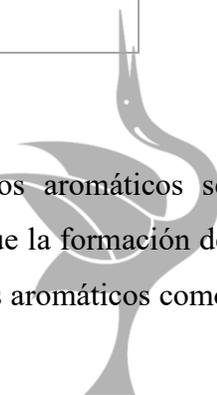
De manera intramolecular, las isosuperficies rojas y ocres en medio de los anillos aromáticos (centroide) o entre ciertos arreglos estructurales con ángulos más cerrados se deben a un efecto de impedimento estérico [19], algunos ejemplos se denotaron con flechas color cian en la Figura 20b).

Las isosuperficies en color azul intenso en IRI indican la existencia de una atracción significativa (covalente) para valores menores de -0.05 entre átomos, como en el caso de los enlaces C-C, C-H y N-H, por mencionar algunos, que se observaron en las estructuras DAB y aminoácidos (Figura 19 y 20 y Tabla 16) [16,20].

Tabla 16. Mapeo en 3D de IRI para reactivos (DAB y aminoácidos).

A5	A4	A3
		
<i>Phe</i>	<i>Trp</i>	<i>Tyr</i>
		

Dentro de las interacciones que pueden ocurrir en los compuestos aromáticos se encuentran las de tipo $\pi - \pi$. Dentro de un ambiente biológico, para que la formación de estructuras o complejos proteicos sean estables a partir de aminoácidos aromáticos como



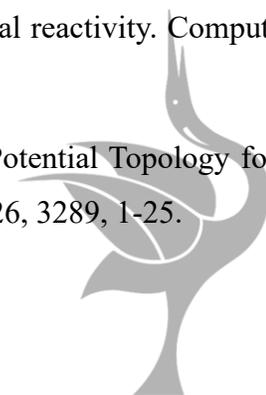
la *Phe*, el *Trp* y la *Tyr*, es necesario que se estos encuentren en su forma neutra. Sin embargo, puede ocurrir una atracción entre anillos aromáticos que contengan electrones- π deslocalizados, dando lugar a tres posibles tipos de interacciones geométricas: en forma de T (T-shaped), cara a cara (face-to-face) y no apilada (off-stacked). En el caso de las conformaciones en forma de T y no apilada, son las más favorables y frecuentes debido a las contribuciones electrostáticas y a las fuerzas de dispersión de London que estabilizan la interacción, donde las primeras proceden de la interacción de los momentos cuadrupolares de los anillos aromáticos, mientras que las segundas son el resultado de la deslocalización del electrón- π en el anillo y el traslape entre los orbitales- π de ambos aromáticos. La geometría cara a cara se estabiliza principalmente por las fuerzas de London, las cuales tienden a compensar la contribución electrostática la cual no es favorable en este caso. En el análisis de los nueve complejos en fase acuosa, se pudieron observar dos geometrías favorables para estas interacciones, no apilada y en forma de T. En los aminoácidos estas conformaciones podrían cambiar bajo condiciones adicionales como un cambio en el pH donde grupos como -COOH y -NH₂ pueden pasar a distintos estados de ionización mediante un proceso de desprotonación o protonación según sea el caso [21,22].

4.6 REFERENCIAS

- [1] Aliabad, H. A. R.; Mahdavi, B.; Azadparvar, M.; Golestani, R., Choopani, Z. (2023). DFT study of sertraline hydrochloride antidepressant drug. *J. Mol. Model.* 29, 5, 144, 1-8.
- [2] Alam, M.; Alam, M.J.; Azaz, S.; Parveen, M.; Park, S.; Ahmad, S. (2018). DFT/TD-DFT calculations, spectroscopic characterizations (FTIR, NRM, UV-vis), molecular docking and enzyme inhibition study of 7-benzoyloxycoumarin. *Comput. Biol. Chem.* 73, 65-78.
- [3] Pratihari, S.; Roy, S. (2010). Nucleophilicity and Site Selectivity of Commonly Used Arenes and Heteroarenes. *J. Org. Chem.* 75, 15, 4957-4963.



- [4] Amor, A.B.H.; Akriche, S.; Arfaoui, Y.; Abderrahim, R. (2020). A novel organic reaction leading to new 2-N-substituted benzoic acid ion-par. A combination of physicochemical and theoretical calculations approaches. *J. Mol. Struct.* 1222, 128921, 1-10.
- [5] Liu, Q.; Proust, C.; Gomez, F.; Luart, D.; Len, C. (2020). The prediction multi-phase, multi reactant equilibria by minimizing the Gibbs energy of the system: Review of available techniques and proposal of a new method based on a Monte Carlo technique. *Chem. Eng. Sci.* 216, 115433.
- [6] Danish, I. A.; Kores, J. J.; Sasitha, T.; Jebaraj, J. W. (2021). DFT, NBO, HOMO-LUMO, NCI, stability, Fukui function and hole – Electron analyses of tolcapone. *Comput. Theor. Chem.* 1202, 113296, 1-11.
- [7] Chandrasekaran, K.; Kumar, R.T. (2015). Structural, spectral, thermodynamical, NLO, HOMO, LUMO and NBO analysis of fluconazole. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 150, 974-991.
- [8] Jayaprakash, A.; Arjunan, V.; Jose, S.P.; Mohan, S. (2011). Vibrational and electronic investigations, thermodynamic parameters, HOMO and LUMO analysis on crotonaldehyde by ab initio and DFT methods. *Spectrochim. Acta A.* 83, 411-419.
- [9] Chaitanya, K. (2012). Molecular structure, vibrational spectroscopic (FT-IR, FT-Raman), UV–vis spectra, first order hyperpolarizability, NBO analysis, HOMO and LUMO analysis, thermodynamic properties of benzophenone 2,4-dicarboxylic acid by ab initio HF and density functional method. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 86, 159–173.
- [10] Suresh, C. H.; Remya, G. S.; Anjalikrishna, P.K. (2022). Molecular electrostatic potential analysis: A powerful tool to interpret and predict chemical reactivity. *Comput. Mol. Sci.* 12, 5, e1601, 1-31.
- [11] Grade, S.R.; Suresh. C.H.; Mohan, N. (2021). Electrostatic Potential Topology for Probing Molecular Structure, Bonding and Reactivity. *Molecules.* 26, 3289, 1-25.



- [12] Ojha, J. K.; Ramech, G.; Reddy, B. V. (2023). Structure, chemical activity, NBO, MEP, analysis and thermodynamic parameters of pentamethyl benzene using DFT study. *Chem. Phys. Impact.* 7, 100280, 1-8.
- [13] Kavimani, M.; Balachandran, V.; Narayana, B.; Vanasundari, K.; Revathi, B. (2018) Topological analysis (BCP) of vibrational spectroscopic studies, docking, RDG, DSSC, Fukui functions and chemical reactivity of 2-methylphenylacetic acid. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 190, 47–60.
- [14] Razali, N. Z. K.; Hassan, W. N. S.; Ghazali, S. A. I. S. M.; Shotor, S. N. M.; Dzulkifli, N. N. (2024). DFT, Fukui, indices, and molecular dynamic simulation studies on corrosion inhibition characteristics: a review. *Chem. Pap.* 78, 2, 715-731.
- [15] Tighadouini, S.; Benabbes, R.; Tillard, M.; Eddike, D.; Khadija, H.; Karrouchi, K.; Radi, S. (2018). Synthesis, crystal structure, DFT studies and biological activity of (Z)-3-(3-bromophenyl)-1-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyprop-2-en-1-one. *Chem. Cent. J.* 12, 122, 1-11.
- [16] Lu, T.; Chen, Q. (2021). Interaction Region Indicator: A Simple Real Space Function Clearly Revealing Both Chemical Bonds and Weak Interactions. *Chemistry-Methods.* 1, 231-239.
- [17] Gai, X.; Zhang, L.; Wang, J. (2023). Electronic Structure, Aromaticity and Optical Properties of Dehydro[10]annulene. *Chem. Phys. Chem.* 24, e202300246, 1-8.
- [18] Kavimani, M.; Balachandran, V.; Narayana, B.; Vanasundari, K.; Revathi, B. (2017). Quantum chemical calculation (RDG) of molecular structural evaluation, Hirshfeld, DSSC and docking studies of 4-nitrophenylacetic acid. *J. Mol. Struct.* 1149, 69-83.
- [19] Chen, T.; Huang, Y.; Tang, Z.; Liang, D.; Yin, X. (2022). Terahertz spectral vibrational properties and weak interactions analysis of caffeic acid and ferulic acid. *J. Mol. Struct.* 1270, 133960, 1-10.
- [20] Feng, L.-C.; Zhang, J.; Dou, L.; Dong, W.-K. (2023). Synthesis, structure, theoretical studies, and fluorescence properties of two multinuclear Cu(II) bis(salamo)-like complexes. *J. Coord. Chem.* 76, 5-6, 648-666. 2023, VOL. 76, NOS. 5–6, 648–666.



[21] Hou, Q.; Bourgeas, R.; Pucci, F.; Rومان, M. (2018). Computational analysis of the amino acid interactions that promote or decrease protein solubility. *Nature*. 8, 14661, 1-13.

[22] Tomar, D.; Chaudhary, S.; Jena, K.C. (2019). Self-assembly of L-phenylalanine amino acid: electrostatic induced hindrance of fibril formation. *RSC Adv*. 9, 12596-12605.



Conclusiones generales

Se utilizaron los descriptores C-DFT y QTAIM para relacionar los parámetros cuánticos y la toxicidad de los DAB a través de un modelo STR que cumple con los criterios de evaluación internos y externos establecidos por el software estadístico QSARINS.

El modelo matemático desarrollado considera propiedades de reactividad química y aquellas relacionadas con la topología cuántica atómica, como $Q_{H4}^{Hirshfeld}$, $Q_{YY}(C1)$ y $E_{HOMO(N-1)}$, que permiten la elucidación de una posible ruta de reacción a través de la cual estos derivados pueden interactuar con moléculas biológicas como la acetilcolinesterasa.

El modelo STR está compuesto por seis variables, el cual cumple con los principios establecidos por la OECD, presentando un $R^2 = 0.8285$ y un $Q^2_{LOO} = 0.7138$. El modelo STR permite la predicción de la toxicidad de los DAB mono-, di-, tri- y tetrasustituidos en términos del logaritmo de LD_{50} .

A partir del análisis de reactividad C-DFT de los complejos y de mapeos como el de IRI, se constataron distintos tipos de interacción no covalente, teniendo relevancia el grupo carboxilo a través del cual los DAB pueden interactuar con otras estructuras aromáticas como los aminoácidos en medios biológicos, teniendo como consecuencia la interrupción de mecanismos de síntesis proteica, por ejemplo.

En el arreglo espacial de los complejos DAB – aminoácidos aromáticos, predominaron las interacciones $\pi \cdots \pi$, C-H $\cdots \pi$ paralelo desplazadas o en forma de T por los grupos sustituyentes alrededor de los anillos de ambos compuestos, además se observa la existencia de puentes de hidrógeno de los átomos O₂ e H₄ de los respectivos grupos -COOH, lo cual es acorde con el análisis realizado previamente para la construcción del modelo STR, donde el descriptor topológico $Q_{YY}(C1)$ relaciona la desviación o deformación de la carga del C₁ del carbonilo del DAB en dirección al átomo O₂, mismo que forma estos enlaces de H con los aminoácidos.





Contents lists available at ScienceDirect

Computational and Theoretical Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/comptc

The use of global and local reactivity descriptors of conceptual DFT to describe toxicity of benzoic acid derivatives

Cinthia Ramírez-Martínez^a, Luis A. Zárate-Hernández^a, Rosa L. Camacho-Mendoza^a, Simplicio González-Montiel^a, Amilcar Meneses-Viveros^b, Julián Cruz-Borbolla^{a,*}

^a Área Académica de Química, Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, km. 4.5 Carretera Pachuca-Tulancingo, Ciudad del Conocimiento, C.P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, Mexico

^b Departamento de Computación, CINVESTAV-IPN, Av. IPN 2508, Col. San Pedro Zacatenco, Ciudad de México 07360, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

cDFT
QTAIM
STR
Benzoic acid

ABSTRACT

The present study explores the use of global and local quantum reactivity descriptors and conceptual density functional theory (cDFT), as well as descriptors of atomic-quantum topology (QTAIM), to describe the structure-toxicity relationship (STR) for 37 compounds derived from benzoic acid, employing the median lethal dose logarithm ($\log LD_{50}$) as a parameter. The method was validated using a coefficient of determination (R^2) of 0.8285 and a leave-one-out cross-validation (Q_{LOO}^2) of 0.7138, thus fulfilling the statistical criteria indicated for models generated in QSARINS software. The descriptors closely related to the toxicity of the compounds were $E_{HOMO(N-1)}$, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})(BCP2)$, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})(BCP5)$, Q_{H}^{high} , $Q_{VV}(C_1)$, and \sum_{q-meta} . This finding both enabled the reactivity of the benzoic acid derivatives to be interpreted and facilitated an understanding of the potential chemical bonds with enzymes, such as serine, in a biological environment.

1. Introduction

Benzoic acid derivatives (BADs) are compounds widely used in products such as food additives, pharmaceuticals, agrochemicals, textiles, plastics, dyes, and solvents, among others [1,2]; however, their toxicity [3] is a factor to be considered due to its impact on the environment and human health and will vary depending on the chemical structure of the compound and other factors such as bioaccumulation and persistence in an area [4,5]. BADs can originate acute, late, and chronic adverse effects on health in various organs of the human body [4], such as endocrine and neurological system disorders, genetic defects, and different types of cancer [5]. Aromatic compounds, including BADs, can have an interaction with the acetylcholinesterase enzyme (AChE) (Fig. 1), which plays an important role in the nervous system and is considered a biological marker in cases of pesticide poisoning [6,7].

Quantum descriptors are a valuable tool for obtaining information on the reactivity of chemical-biological structures, which is essential for studying the mechanisms of toxicity of compounds. At a molecular level, the frontier orbitals enable the description of the reactivity of compounds, where the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) contribute to

intermolecular interactions and the stability of the ligand-receptor bond [9,10]. Moreover, analysis of both orbitals can reveal information on the intramolecular charge transfer [11].

One of the most applicable and versatile of the current theories in this area of research is density functional theory (DFT), which has enabled an understanding of chemical selectivity via the examination of properties isolated from a compound. Hence facilitates an explanation over the reactivity from simple and complex systems without a detailed description of the reaction route [12–14]. In this context, various concepts and descriptors of chemical reactivity have been derived from DFT, such as global hardness (η), global softness (S), and electrophilicity (ω). Furthermore, this theory can be used to locally describe chemical reactivity via the chemical potential (μ), the Fukui function (f^+ , f^- , f^0), and the dual descriptor kernel ($\Delta f(\mathbf{r})$), among others [12,14–18].

Similarly, the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) has been used to explain different chemical and biological processes by providing more precise information on the force and type of interaction occurring between molecular structures [19–21]. The topological parameters defined under this theory include the Laplacian of electron density ($\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$), atomic dipole moment ($\mu_a(\Omega)$) and the corresponding magnitude ($|\mu(\Omega)|$), quadrupole moment ($Q_{qp}(\Omega)$), electronic kinetic

* Corresponding author.

E-mail address: jcruz@uaeh.edu.mx (J. Cruz-Borbolla).

<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114211>

Received 17 April 2023; Received in revised form 30 May 2023; Accepted 17 June 2023

Available online 18 June 2023

2210-271X/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.



