



Estudio de las Propiedades Moleculares y Reactivas del eucaliptol usando la Teoría Funcional de la Densidad DFT B3LYP/6-31G*

Reactive and Molecular properties of eucaliptol using Density Functional Theory DFT B3LYP/6-31G*

Nogales Vera Jorge^{1,2*}, <https://orcid.org/0000-0002-5275-6403>

Choque Aspiazu Rigoberto¹, <https://orcid.org/0000-0002-4924-6672>

¹Departamento de Química, Laboratorio de Físicoquímica, Instituto de Investigaciones Químicas
Universidad Mayor de San Andrés

UMSA, P.O. Box 303, Calle Andrés Bello s/n, Ciudad Universitaria Cota Cota, La Paz, Bolivia

²Laboratorio de Química General e Inorgánica, Carrera de Química Farmacéutica, Área de Química
Computacional FCFB UMSA Miraflores 2224

*Autor para correspondencia: janogales@umsa.bo

Fecha de recepción: 5 abril 2022

Fecha de aceptación: 29 abril 2023

Resumen

Introduction: El eucalipto fue utilizado el 2020 para tratar síntomas del coronavirus, en un intento de comprender el comportamiento reactivo del eucaliptol componente principal, y con la finalidad de disponer de información preliminar para estudios posteriores, es que se escogió a esta molécula en el presente estudio. Se realizó un estudio químico teórico computacional, se calcularon propiedades moleculares, valores de longitudes de

Abstract

Background: Eucalyptol was used in 2020 to treat coronavirus symptoms, in an attempt to understand the reactive behavior of the eucalyptol, a main molecule, and in order to have preliminary information for subsequent studies, this molecule was chosen in this study. A computational theoretical chemical study was carried out, molecular properties, values of bond lengths and angles, as well as chemical properties and chemical descriptors



enlace y ángulos, así como propiedades químicas y descriptores químicos de interés en estudios QSAR, de energías y de reactividad.

Objetivo: Determinar las propiedades moleculares, y descriptores de reactividad del eucaliptol con el fin de comprender el comportamiento reactivo mediante la Teoría Funcional de la Densidad (DFT).

Método: Este estudio computacional utilizó los métodos Hartree Fock y la Teoría Funcional de densidad DFT, las propiedades químicas y descriptores moleculares para el eucaliptol, simulado en condiciones de vacío y en medio etanólico, fueron comparadas con los datos de referencia del Banco de Datos Europeo. Los descriptores ADME se calcularon con la estructura optimizada, usando los servidores en línea SwissADME y ADMETlab.

Resultados: En cuanto se refiere a las longitudes de enlace intramolecular se encontró que no hay diferencia estadística significativa entre las longitudes de enlace en los cuatro tratamientos cuánticos. En los orbitales frontera, un band gap de 8,1 eV entre los orbitales HOMO LUMO muestra que la molécula es muy estable, los orbitales HOMO-1 y LUMO+1 de 9,8eV indica que se necesitaría mucha energía para que ocurra una transición electrónica.

Conclusión: La teoría DFT B3LYP/6-31G fue aplicada sobre la estructura del eucaliptol, se investigaron algunas propiedades geométricas, electrónicas, de reactividad química y descriptores ADME intentando comprender el comportamiento reactivo de esta molécula, la energía de los orbitales HOMO-LUMO mostraron que la molécula tiene estabilidad energética, y los descriptores ADME sugieren una buena absorción a través de las membranas, finalmente el eucaliptol no es mutagénico desde el punto de vista de la química teórica.

Palabras claves

Eucaliptol, 1,8 cineol, DFT, descriptores de reactividad, función Fukui

of interest in QSAR, energy and reactivity studies were calculated.

Objective: To determine the molecular properties and reactivity descriptors of eucalyptol in order to understand the reactive behavior through the Density Functional Theory (DFT).

Method: This computational study used the Hartree Fock methods and the DFT Density Functional Theory, the chemical properties and molecular descriptors for eucalyptol, simulated under vacuum conditions and in ethanolic medium, were compared with the reference data from the Data Bank. European. The ADME descriptors were calculated with the optimized structure, using the online servers SwissADME and ADMETlab.

Results: Regarding the intramolecular bond lengths, it was found that there is no statistically significant difference between the bond lengths in the four quantum treatments. In the frontier orbitals, a band gap of 8.1 eV between the HOMO LUMO orbitals shows that the molecule is very stable, the HOMO-1 and LUMO+1 orbitals of 9.8eV indicate that a lot of energy would be needed for a transition to occur. electronics.

Conclusion: The DFT B3LYP/6-31G theory was applied to the structure of eucalyptol, some geometric, electronic, chemical reactivity properties and ADME descriptors were investigated trying to understand the reactive behavior of this molecule, the energy of the HOMO-LUMO orbitals showed that the molecule has energetic stability, and the ADME descriptors suggest a good absorption through the membranes, finally eucalyptol is not mutagenic from the point of view of theoretical chemistry.

Key words

1.8 cineol, DFT, reactivity descriptors, Fukui function



INTRODUCCIÓN

Desde el lugar de origen del eucalipto, Australia hasta su exportación a Etiopia y a las Américas en 1895, los estudios sobre las sustancias extraídas del eucalipto son muchos, como el trabajo de Amaya (2020), que realizó una evaluación de la extracción.

El uso del eucalipto como planta medicinal se remonta al siglo XVIII, a medida que su cultivo se fue extendiendo a nivel mundial se fueron describiendo muchas propiedades en tratamientos de las vías respiratorias, como propiedades antisépticas, expectorantes. El eucaliptol (1,8-cineol) ha demostrado su efecto antiviral en la influenza-A H1N1 a través de la inhibición del ARNm ⁴² (Li Y. et. al., 2016); y acción en el virus de la bronquitis infecciosa aviar, un tipo de coronavirus, mediante la inhibición del ingreso en fase de penetración y de replicación viral ⁴³ (Yang Z., et. al., 2010).

Según Levine (2001), la química cuántica utiliza métodos cuánticos para calcular estructuras electrónicas, distancias de enlace, geometrías moleculares y energías. Es posible obtener los valores de éstas y otras propiedades de forma muy exacta a partir de métodos cuánticos basados en la función de onda Ψ .

Los cálculos de las funciones de onda Ψ en la ecuación de Schrodinger cuando el número de electrones aumenta, son morosos, con la finalidad de resolver este problema, Hohenberg, Khon y Sham en 1964 propusieron que en lugar de estar considerando las interacciones electrón – electrón, se considera la densidad electrónica ρ pudiendo así describirse las propiedades electrónicas a partir de la densidad electrónica ρ .

En la visión de Levine (2001) la teoría del funcional de densidad no intenta calcular la función de onda molecular, sino que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular ρ , y calcula la energía electrónica molecular a partir de la densidad electrónica ρ . En otras palabras, existe una correspondencia entre la densidad electrónica de un sistema y la energía; entonces la premisa de la teoría de funcional de densidad DFT es que la energía de una molécula puede ser determinada a partir de la densidad electrónica en lugar de su función de onda.

La aplicación de la Teoría Funcional de Densidad, simplifica los cálculos, dejando a un lado el uso de la función de onda en la determinación del movimiento de electrones y átomos de una molécula, mostrados en los trabajos Figueredo (2016) y López (2013). En su lugar, la DFT calcula las propiedades electrónicas a partir de la densidad de los electrones del sistema. Esta simplificación ha ayudado a poner los cálculos cuánticos en manos de un gran número de investigadores Ruiz (2013) y Fernández (2018).

En este artículo se describe un estudio teórico de las propiedades moleculares del eucaliptol, empleando la teoría funcional de densidad a través de descriptores



de reactividad molecular, tales como el potencial electrostático molecular (MEP), se obtuvieron parámetros geométricos como longitudes y ángulos de enlace y los cálculos de la función de Fukui (Enzuncho, 2012), nos ayudó a determinar la dureza global, la suavidad, entre otros, que pueden brindar información valiosa acerca de los sitios reactivos y de la estabilidad estructural (Blanco, 2018).

METODOLOGÍA

Este estudio computacional utilizó los métodos Hartree Fock (HF) y la Teoría Funcionales de Densidad (DFT), la estructura del eucaliptol se optimizó al vacío y en condiciones etanólicas. Las propiedades químicas y descriptores moleculares para el eucaliptol, simulado en condiciones de vacío y en medio etanólico, fueron comparadas con los datos de referencia del Banco de Datos Europeo. Se utilizó un diseño de bloques al azar con cuatro tratamientos dos al vacío (la estructura del eucaliptol sin solventes), y dos en etanol (la estructura del eucaliptol con el solvente etanol) aplicando en ambos medios la teoría DFT y el método HF respectivamente. Cada tratamiento se realizó por triplicado.

Se recopilaron datos experimentales del banco de datos europeo disponibles sobre el eucaliptol, en particular se buscaron valores de longitudes de enlace, valores de ángulos de enlace, y algunos descriptores ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) que representan parámetros moleculares de interés. Se empleó el programa de modelado molecular SPARTAN v18 original.

La estructura del eucaliptol fue trazada usando la interfaz de SPARTANv18, y sometida a cálculos de optimización geométrica inicialmente de Mecánica Molecular para obtener la estructura más estable. Posteriormente todas las estructuras fueron analizadas utilizando la teoría de Hartree-Fock para obtener valores más confiables de energía y geometría. Sobre estas estructuras se aplica la Teoría Funcional de Densidad DFT usando la base 6-31G*. Con estas estructuras se realizaron cálculos de energía en conjunto con un análisis de población natural (NPA) para la molécula neutra e ionizada (positiva y negativa) para determinar los centros nucleofílicos, electrofílicos y radicalarios, y obtener posteriormente los descriptores de la reactividad local y las funciones de Fukui nucleofílica y electrofílica. Los orbitales de frontera HOMO-1, HOMO, LUMO y LUMO+1 se obtuvieron a partir del cálculo DFT. Los descriptores ADME se calcularon con la estructura del eucaliptol optimizada, usando los servidores en línea SwissADME y ADMETlab.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio presentamos los resultados obtenidos sobre los parámetros de geometría molecular, los valores de distancias o longitudes de enlace de manera completa, los valores de ángulos omitimos debido a la extensión de las tablas,

estos datos de geometrías se analizaron usando un ANOVA a una vía, finalmente exponemos los descriptores moleculares referidos a las propiedades ADME.

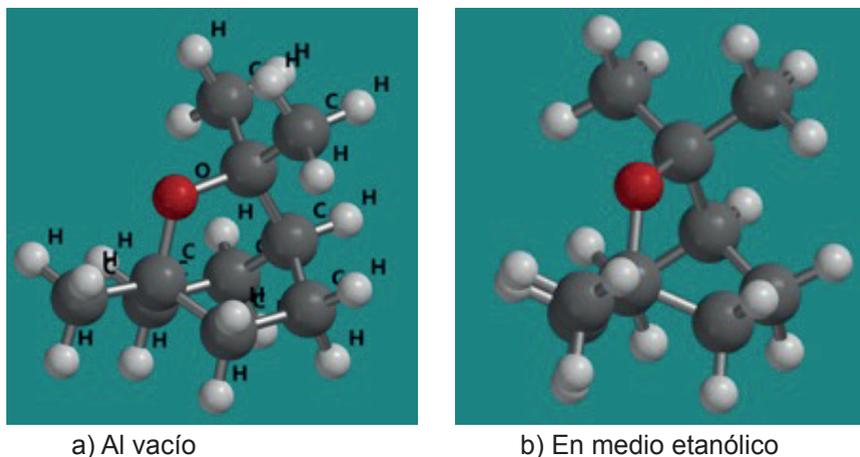


Figura 1. Estructura Optimizada del eucaliptol por el método DFT B3LYP 6-31G*

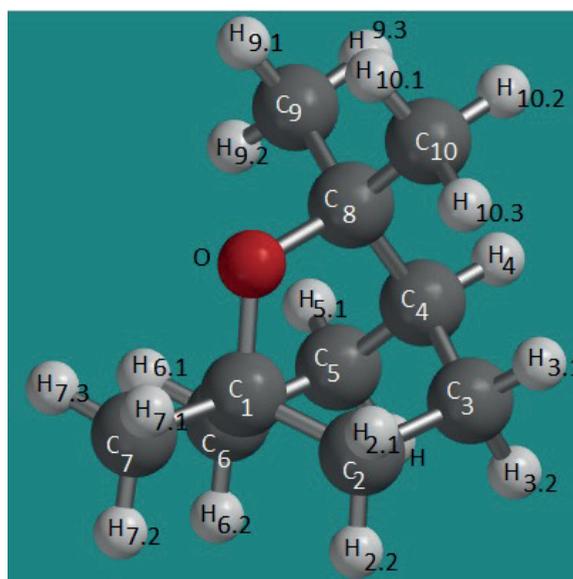


Figura 2: Numeración en la estructura Optimizada del eucaliptol por el método DFT B3LYP 6-31G*

Optimización geométrica mecánico cuántico de la molécula de eucaliptol aplicando el método DFT B3LYP 6-31G* con SPARTAN v18. Se calcularon las longitudes de enlace intramolecular con los métodos Hartree Fock y DFT al vacío y en medio etanólico para ambos métodos, los cálculos demostraron que no hay diferencia estadística significativa entre las longitudes de enlace en los 4 tratamientos cuánticos utilizados y el de referencia (tabla 1).

**Tabla 1.** Longitudes de enlace (Å) en el eucaliptol

Entre dos átomos	Longitudes enlace(Å)				
	Método HF vacío	Método DFT vacío	Método HF etanol	Método DFT etanol	DATA BANK EUROPA
C ₁ -C ₂	1.534	1.544	1.534	1.543	1.530
C ₁ -C ₆	1.534	1.544	1.534	1.543	1.530
C ₁ -C ₇	1.519	1.524	1.518	1.522	1.530
C ₁ -O	1.418	1.443	1.425	1.452	1.420
C ₂ -C ₃	1.548	1.555	1.548	1.554	1.530
C ₂ -H _{2.1}	1.085	1.096	1.085	1.096	1.090
C ₂ -H _{2.2}	1.086	1.097	1.085	1.096	1.090
C ₃ -C ₄	1.537	1.542	1.537	1.542	1.530
C ₃ -H _{3.1}	1.083	1.094	1.083	1.094	1.090
C ₃ -H _{3.2}	1.086	1.097	1.085	1.096	1.090
C ₄ -C ₅	1.537	1.542	1.537	1.542	1.530
C ₄ -C ₈	1.546	1.552	1.546	1.552	1.530
C ₄ -H ₄	1.086	1.097	1.085	1.096	1.090
C ₅ -C ₆	1.548	1.555	1.548	1.554	1.530
C ₅ -H _{5.1}	1.083	1.094	1.083	1.094	1.090
C ₅ -H _{5.2}	1.086	1.097	1.085	1.096	1.090
C ₆ -H _{6.1}	1.085	1.096	1.085	1.096	1.090
C ₆ -H _{6.2}	1.086	1.097	1.085	1.096	1.090
C ₇ -H _{7.1}	1.084	1.095	1.085	1.095	1.090
C ₇ -H _{7.2}	1.086	1.096	1.085	1.095	1.090
C ₇ -H _{7.3}	1.084	1.095	1.085	1.095	1.090
C ₈ -C ₉	1.531	1.537	1.53	1.536	1.530
C ₈ -C ₁₀	1.531	1.537	1.53	1.536	1.530
C ₈ -O	1.424	1.453	1.431	1.462	1.400
C ₉ -H _{9.1}	1.084	1.095	1.085	1.096	1.090
C ₉ -H _{9.2}	1.082	1.093	1.082	1.093	1.090
C ₉ -H _{9.3}	1.086	1.097	1.086	1.096	1.090
C ₁₀ -H _{10.1}	1.084	1.095	1.085	1.096	1.090
C ₁₀ -H _{10.2}	1.086	1.097	1.086	1.096	1.090
C ₁₀ -H _{10.3}	1.082	1.093	1.082	1.093	1.090



Tabla 1.1. ANOVA de un factor de las longitudes de enlace en el eucaliptol en los cuatro tratamientos

ANÁLISIS DE VARIANZA de un factor		LONGITUD DE ENLACE				
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Tratamiento computacional	0,003945907	4	0,000986477	0,0211628	0,9991178	2,434065136
Error	6,758981967	145	0,046613669			
Total	6,762927873	149				

ANOVA de un factor usando Minitab v19, SSPSV26 y Excel

Las pruebas para verificar la igualdad de varianzas en los tratamientos (tabla 1.1) dio una significancia sig= 0.999 mayor a 0.05, el Ft es mayor al calculado Fc. Por tanto, es válida la Ho, es decir no hay diferencia significativa entre las longitudes de enlace en el eucaliptol determinados por los métodos mecano cuánticos. Por consiguiente, hay igualdad de varianzas, hecho que se evidencia a partir de las desviaciones estándar. Estos estadísticos nos muestran que la estructura molecular, conformacional, espacial del eucaliptol encontrado y calculado por estos métodos computacionales en comparación con los valores experimentales del Data Bank Europeo, se asemejan.

En cuanto se refiere a los ángulos encontrados la prueba de normalidad **Kolmogórov-Smirnov** para los cuatro tratamientos, esto es para Hartree Fock y DFT al vacío y en medio etanólico muestra (una significancia de 0.2 mayor a 0.05) que los datos se ajustan a una distribución normal. No se encontraron valores de ángulos de esta molécula en los bancos de datos, por consiguiente, se realizó un ANOVA de un factor para los datos encontrados por los cuatro tratamientos cuánticos.

Tabla 1.2. ANOVA de un factor ángulos en el eucaliptol en los cuatro tratamientos

ANOVA de un factor de los ángulos en el eucaliptol en los cuatro tratamientos						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0,014205	3	0,004735	0,0012779	0,9999367	2,646398009
Dentro de los grupos	800,31964	216	3,705183519			
Total	800,333845	219				

ANOVA de un factor usando Minitab v19, SSPSV26 y Excel

El ANOVA tanto en Minitabv19; SSPSV26 y Excel muestran que no hay diferencia estadística significativa entre los ángulos de enlace entre tres átomos en el eucaliptol determinados por los métodos mecano cuánticos al vacío y en medio etanólico.

Para los ángulos diedros no se encontraron valores de referencia en los bancos de datos, los cálculos mostrados se basan en el análisis de los dos métodos cuánticos que comprenden a los cuatro tratamientos DFT al vacío (método 1) y etanol (método 2) y Hartree Fock al vacío (método 3) y etanol (método 4).

**Tabla 1.3.** ANOVA de un factor ángulos diedros en el eucaliptol en los cuatro tratamientos

ANOVA de una vía para ángulos diedros en el eucaliptol en los cuatro tratamientos						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	MS	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1059005,554	3	353001,851	0,968011	0,411177527	2,699392598
Dentro de los grupos	35008055,26	96	364667,242			
Total	36067060,81	99				

ANOVA de un factor usando Minitab v19, SSPSV26 y Excel

El análisis ANOVA realizado muestra que no existe diferencia estadística significativa entre los valores de ángulos diedros en la molécula de eucaliptol calculados por los cuatro métodos.

Los ángulos diedros nos ayudan a visualizar mejor a la molécula, así por ejemplo si observamos el ángulo que forman los dos planos que contienen a los átomos C₁ C₂ C₃ C₄ la intersección de estos dos planos nos da una lectura de 3°; en cambio si realizamos la misma medida en los átomos de carbono C₄ C₅ C₆ C₁ el ángulo es -3°; así muestra la simetría presente en el eucaliptol. Otro ángulo diedro formado por los átomos de carbono C₃ C₄ C₅ C₆ da un valor de 64.06° y -64.06° entre los carbonos C₂ C₃ C₄ C₅.

Tabla 2. Propiedades moleculares para el eucaliptol utilizando el método DFT B3LYP, 6-31G

	DFT B3LYP 6-31G Vacío	DFT B3LYP 6-31G Etanol
Propiedad Molecular		
Formula	C ₁₀ H ₁₈ O	C ₁₀ H ₁₈ O
PM(g/mol)	154.25	154.25
Energía (ua)	-467.13	-467.14
Momento dipolar (Debye)	1.3	1.75
E HOMO (ev)	-6.24	-6.46
E LUMO (ev)	1.86	1.80
Propiedades QSAR		
Area (A ⁰²)	195.66	195.70
Volumen (A ⁰³)	181.95	181.96
PSA (A ⁰²)	6.505	6.637
LogP	1.86	1.86

Valores encontrados en el presente estudio SPARTAN v18



Tabla 3. Descriptores de reactividad calculados para el eucaliptol

	DFT vacío		DFT etanol	
	eV	Hartree	eV	Hartree
E HOMO (eV)	-6.24	-0.229	-6.46	-0.237
E LUMO (eV)	1.86	0.068	1.80	0.066
ΔE (eV)	8.1	0.297	8.26	0.303
Potencial de ionización: $I = -E_{\text{HOMO}}$ (eV)	6.24	0.229	6.46	0.237
Electroafinidad: $A = -E_{\text{LUMO}}$ (eV)	-1.86	-0.068	-1.80	-0.066
Electronegatividad: $\chi = (I+A) / 2$ (eV)	2.19	0.08	2.33	0,085
Dureza total: $\eta = (I-A) / 2$ (eV)	4.05	0.148	4.66	0,171
Suavidad o blandura: $\sigma = 1/\eta$	0.25		0.21	
Potencial químico: $\mu = (HOMO+LUMO)/2$	-2.19	0.08	-2.33	-0,085
Índice de electrofilicidad: $\omega = \mu^2/2\eta$	0.592	0.022	-0.582	-0,0213

I: potencial de ionización, A: electroafinidad, χ : electronegatividad, η : dureza total, σ : blandura, μ : potencial químico, ω : índice de electrofilicidad global. Valores encontrados en el presente estudio SPARTAN v18

En la tabla 3 podemos ver el potencial químico μ que guarda una relación directa con la electronegatividad χ , el potencial describe como la densidad electrónica del sistema puede fluctuar, expresando el flujo de electrones de una zona de alto potencial químico a una región de menor potencial químico, la magnitud encontrada de $\mu = -2.19$ eV muestra que la densidad electrónica del sistema puede variar de manera espontánea, debido a su valor negativo. En la misma tabla 3 se muestra el valor de la electronegatividad χ de 2.19 eV e indica como la molécula tiende a atraer electrones sin cambiar su densidad electrónica.

En la figura tres podemos observar el mapa del potencial en el eucaliptol en la región cercana al oxígeno debido a la alta densidad electrónica que presenta este átomo.

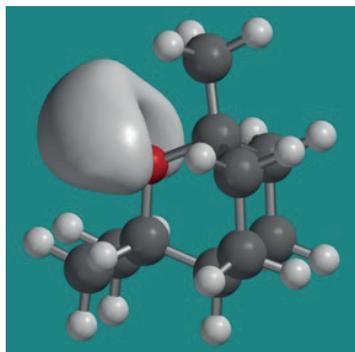
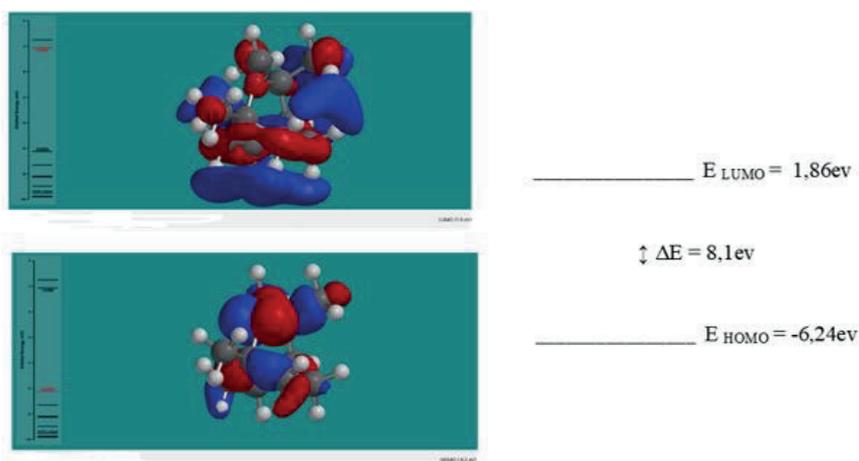


Figura 3: Mapa del potencial del eucaliptol, estructura Optimizada por el método DFT B3LYP 6-31G*

En la tabla 4 y figura 4; se presentan los valores calculados de energía de los orbitales frontera HOMO, HOMO-1; LUMO y LUMO+1 y los band-gap del eucaliptol al vacío, los orbitales frontera en medio etanólico son similares a estos y no lo mostramos, por consiguiente, el análisis es igual en ambos medios. Se puede apreciar que la densidad electrónica de los orbitales HOMO se concentra en la región electrodonadora, es decir el oxígeno y su vecindad C₆ C₃ C₄ C₈ y C₉. El orbital LUMO tiene la densidad electrónica distribuida sobre los carbonos del anillo C₁ C₂ C₃ C₄ C₅ C₆ y muestras orbitales deficitarios o zonas positivas en las regiones de los hidrógenos, especialmente los anulares.

En el HOMO-1 la densidad electrónica está centrada sobre los átomos de oxígeno, C₁ C₂ y C₆ y entre los C₄ y C₈. En el LUMO+1 la densidad electrónica se encuentra distribuida en los átomos de carbono del anillo y en sus respectivos hidrógenos de la región basal u orientados en el eje Z.



Orbitales HOMO-1 LUMO+1 del Eucaliptol DFT al vacío

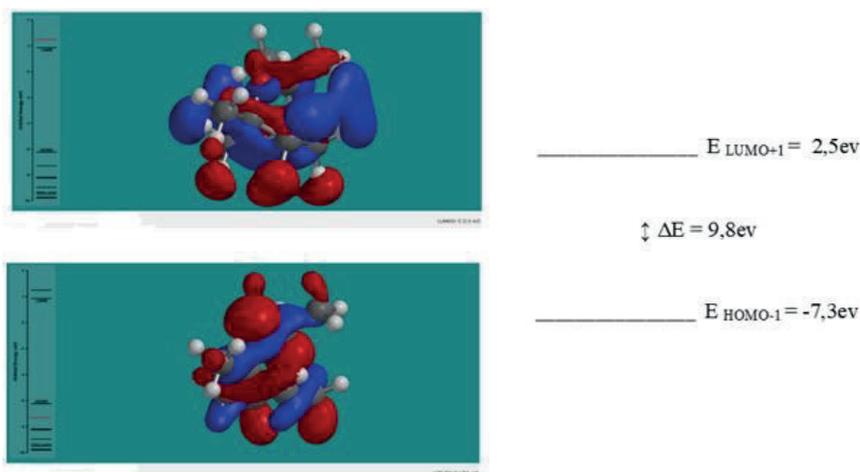


Figura 4: Orbitales HOMO LUMO del eucaliptol DFT al vacío

HOMO (Orbital Molecular ocupado más alto) es el último orbital molecular que se encuentra doblemente ocupado. Indica donde se encuentra el par de electrones que más fácilmente puede perder o ceder la molécula, acá se encuentra en el oxígeno y proximidades en color rojo. **LUMO** (Orbital Molecular vacío más bajo desocupado) es el orbital de menor energía que se encuentra vacío. Indica el lugar donde más fácilmente la molécula aceptaría un par de electrones, región distribuida en azul sobre los carbonos del anillo.

Tabla 4. Valores calculados para los orbitales frontera y su respectivo band gap para el eucaliptol

	DFT vacío		DFT etanol	
	(eV)	(Hartree)	(eV)	(Hartree)
LUMO	1.86	0.068	1.80	0.066
HOMO	-6.24	-0.229	-6.46	-0.237
Band-gap	8.1	0.297	8.26	0.303
LUMO +1	2.5	0,092	2.4	0,088
HOMO -1	-7.3	-0.268	-7.4	-0.272
Band-gap	9.8	0.360	9.8	0.360

Valores encontrados en el presente estudio SPARTAN v18

Un band gap de 8.1 eV entre los orbitales HOMO LUMO muestra que la molécula es muy estable, al igual que el band-gap entre los orbitales HOMO-1 y LUMO+1 de 9.8eV indica que se necesitaría mucha energía para que ocurra una transición electrónica, al poseer mayor magnitud que el band-gap de los orbitales HOMO-LUMO.

La dureza η expresa la diferencia o separación entre el HOMO y LUMO, a mayor separación de energía más dura es la molécula, el valor calculado en este estudio para el eucaliptol dio el valor de 4.05 eV, entonces tendrá baja tendencia a dar o recibir electrones, entonces esta dureza se asocia también con la estabilidad del sistema químico.

La superficie de energía potencial se observa en la figura cinco; el color rojo muestra una elevada densidad electrónica ubicada alrededor del oxígeno, en cambio el azul regiones de baja densidad electrónica en regiones de los átomos de hidrogeno, los colores intermedios como el verde se debe en gran parte a la presencia de los enlaces covalentes entre átomos de carbono con una densidad electrónica que tiende del promedio o intermedio existiendo un balance electrónico.

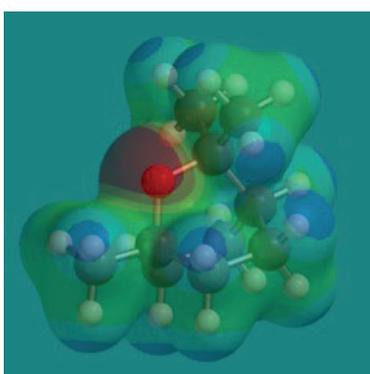


Figura 5. Mapa del potencial electrostático del eucaliptol, estructura Optimizada por el método DFT B3LYP 6-31G*

Funciones de Fukui: Las funciones de Fukui del eucaliptol para los estados catiónicos, aniónicos y neutros al vacío y etanol se muestran en la tabla 5 y 6 respectivamente.

Tabla 5. Funciones Fukui para el eucaliptol DFT 6.31G* al vacío

Numero	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	O	-0.023	-0.275	-0.55
2	C1	0.061	0.134	0.312
3	C2	0.117	-0.007	-0.273
4	C3	0.117	0.036	-0.286
5	C4	0.099	0.065	-0.108
6	C5	0.117	0.036	-0.286
7	C6	0.117	-0.007	-0.273
8	C7	0.058	0.053	-0.457



Numero	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
9	C8	0.066	0.146	0.34
10	C9	0.111	0.013	-0.452
11	C10	0.111	0.013	-0.452
12	H2.1	-0.167	-0.167	0.139
13	H2.2	-0.227	-0.153	0.129
14	H3.1	-0.152	-0.134	0.14
15	H3.2	-0.189	-0.132	0.132
16	H4	-0.244	-0.151	0.115
17	H5.1	-0.152	-0.134	0.14
18	H5.2	-0.189	-0.132	0.132
19	H6.1	-0.167	-0.167	0.139
20	H6.2	-0.227	-0.153	0.129
21	H7.1	-0.102	-0.126	0.15
22	H7.2	-0.151	-0.109	0.136
23	H7.3	-0.102	-0.126	0.15
24	H9.1	-0.139	-0.098	0.149
25	H9.2	-0.119	-0.05	0.146
26	H9.3	-0.183	-0.113	0.132
27	H10.1	-0.139	-0.098	0.149
28	H10.2	-0.183	-0.113	0.132
29	H10.3	-0.119	-0.05	0.146

Valores calculados usando datos de cargas Mulliken encontrados en el presente estudio SPARTAN v18

Los valores de las funciones de Fukui están relacionados con la probabilidad de encontrar al electrón en un orbital, lo que define al cuadrado de la función de onda del sistema; en consecuencia, los valores negativos de las funciones de Fukui no se incluyeron en el análisis puesto que no tienen significado físico. (Fukui, 1982)

Los valores f(+) de la tabla 5, muestra los valores más altos en los carbonos C₂ C₃ C₅ y C₆ que conforman el anillo en el eucaliptol y los carbonos metilos C₉ C₁₀ confiriéndoles características electrofílicas, haciéndolos susceptibles a ataques nucleofílicos. De manera similar se puede analizar que el valor más alto de f(-) lo presentan los carbonos C₁ y C₈ indicando que son más susceptibles a un ataque electrofílico.

**Tabla 6.** *Funciones Fukui para el eucaliptol DFT 6.31G* medio etanol*

Numero	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	O	-0.031	-0.291	-0.57
2	C1	0.009	0.077	0.273
3	C2	0.106	-0.03	-0.274
4	C3	0.108	0.011	-0.291
5	C4	0.031	0.032	-0.104
6	C5	0.108	0.011	-0.291
7	C6	0.106	-0.03	-0.274
8	C7	-0.023	0.021	-0.46
9	C8	0.034	0.04	0.306
10	C9	0.061	0.013	-0.453
11	C10	0.061	0.013	-0.453
12	H21	-0.178	-0.212	0.132
13	H22	-0.246	-0.178	0.146
14	H31	-0.178	-0.107	0.147
15	H32	-0.23	-0.094	0.146
16	H4	-0.323	-0.108	0.131
17	H51	-0.178	-0.107	0.147
18	H52	-0.23	-0.094	0.146
19	H61	-0.178	-0.212	0.132
20	H62	-0.246	-0.178	0.146
21	H71	0.004	-0.099	0.143
22	H72	-0.052	-0.087	0.161
23	H73	0.004	-0.099	0.143
24	H91	-0.038	-0.043	0.138
25	H92	-0.107	-0.058	0.144
26	H93	-0.125	-0.042	0.154
27	H101	-0.038	-0.043	0.138
28	H102	-0.125	-0.042	0.154
29	H103	-0.107	-0.058	0.144

Valores calculados usando datos de cargas Mulliken encontrados en el presente estudio SPARTAN v18



En la tabla 7 se presentan los descriptores ADME (Absorción Distribución Metabolismo y Excreción) obtenidos para el eucaliptol. La línea celular Caco 2 es una línea de células epiteliales de cáncer de colon humano, son utilizadas para la evaluación de la permeabilidad de fármacos in vitro. La permeabilidad de Caco-2 predicha de un compuesto dado tiene dimensiones log cm/s. Se considera que un compuesto tiene una permeabilidad de Cao-2 adecuada si tiene un valor predicho mayor a $>-5,15$. En este estudio dio un resultado teórico de -4.41 , es decir presenta una buena absorción. Muy relacionado a este parámetro tenemos al log P el logaritmo del coeficiente de distribución n-octanol/agua. log P es un parámetro muy útil con un impacto considerable tanto en la permeabilidad de la membrana como en la unión hidrofóbica a macromoléculas, incluido el receptor objetivo, así como otras proteínas como proteínas plasmáticas, transportadores o enzimas metabolizadoras; Los compuestos en el rango de 0 a 3 log mol/L se considerarán adecuados. La unión de un fármaco a las proteínas del plasma (PBB) tiene una gran influencia en su comportamiento farmacodinámico. El PBB puede influir directamente en la biodisponibilidad oral porque la concentración libre del fármaco está en juego cuando un fármaco se une a las proteínas séricas en este proceso; el eucaliptol presenta un PBB aceptable. La familia del citocromo P450 humano (abreviados como CYP, son enzimas de fase I reacciones oxidativas) contiene 57 isoenzimas y estas isoenzimas metabolizan aproximadamente dos tercios de los fármacos conocidos en humanos con el 80 % de este atributo en cinco isoenzimas: 1A2, 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6. La mayoría de estos CYP responsables de las reacciones de fase I se concentran en el hígado. El resultado de salida cualitativo muestra la probabilidad de ser sustrato/inhibidor. Finalmente, en la prueba de Ames para mutagenicidad, el efecto mutagénico tiene una estrecha relación con la carcinogenicidad, y es el ensayo más utilizado para probar la mutagenicidad de los compuestos, muestra que el eucaliptol no es mutagénico.

Tabla 7. Descriptores ADME para el eucaliptol

	SwissADME	ADMETlab
Formula	$C_{10}H_{18}O$	$C_{10}H_{18}O$
PM	154.25	154.14
Refractividad molar	47.12	No calcula
TPSA (A2)	9.23	9.23
Absorción GI	Elevado	-
LogP	2.67	2.58
Caco 2	No calcula	-4.41 Optimo >-5.15
Distribución PBB	No calcula	90.093%



	SwissADME	ADMETLab
Distribucion BBB	Si	baja
Sustrato/Inhibidor de CYP1A2	/No	+/-
Sustrato/Inhibidor de CYP2C19	/No	+++/-
Sustrato/Inhibidor de CYP2C9	/No	++/-
Sustrato/Inhibidor de CYP2D6	/No	+/-
Sustrato/Inhibidor de CYP3A4	/No	-/-
Lipinski	Sí; 0 violación	Aceptado
Mutagénesis de Ames	-	-

Valores calculados SwissADME; y ADMETLab

CONCLUSIONES

Los cálculos químico cuánticos, empleando la teoría DFT B3LYP/6-31G han sido aplicados sobre la estructura del eucaliptol, para investigar algunas propiedades geométricas, electrónicas, de reactividad química y descriptores ADME en un intento de comprender el comportamiento reactivo de este, con la finalidad de disponer de información preliminar para estudios posteriores, como un acoplamiento molecular del eucaliptol con la proteasa principal del coronavirus, problemática relevante actual.

Se lograron determinar la energía de los orbitales HOMO-LUMO con su respectivo band-gap, mostrando la molécula estudiada una gran estabilidad energética electrónica, se calculó y analizó el mapa de potencial electrostático (MPE) teórico y se logró establecer los sitios de mayor y menor densidad electrónica, usando las funciones de Fukui se pudo establecer los sitios más susceptibles para que se lleve a cabo reacciones nucleofílicas, electrofílicas. Los valores de las funciones Fukui $f(+)$, mostraron los valores más altos en los carbonos C_2 C_3 C_5 y C_6 que conforman el anillo en el eucaliptol y los carbonos metilos C_9 C_{10} confiriéndoles características electrofílicas, haciéndolos susceptibles a ataques nucleofílicos. De manera similar se pudo analizar el valor más alto de las funciones Fukui $f(-)$ lo presentan los carbonos C_1 y C_8 indicando que son más susceptibles a un ataque electrofílico.

Debemos mencionar también a los descriptores ADME hallados para el eucaliptol, que sugieren una buena absorción a través de las membranas y que el eucaliptol no es mutagénico desde el punto de vista de la química teórica.

Finalmente, este estudio intento entender desde la mecánica cuántica usando la Teoría de Funcionales de la Densidad DFT el tipo de reactividad que tendrá el eucaliptol al interactuar con otras moléculas o macromoléculas.



BIBLIOGRAFÍA

- Amaya, P. (2020). *Evaluación de la obtención y uso del aceite esencial de Eucalipto (Eucalyptus globulus) como fungicida*. Fundación Universidad de América Facultad de Ingenierías, Bogotá D:C Colombia. <https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/8101/1/6172326-2020-2-IQ.pdf>
- Blanco, F., Pérez, L., Pérez, A., Castellar, G. y Cely, M. (2018). Estudio computacional conformacional, espectroscópico, ONL, HOMO–LUMO y reactividad de 1,3,5-trifenilpirazol. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7834122>
- Daina, A., Michielin, O. y Zoete, V. (2017). *SwissADME: una herramienta web gratuita para evaluar la farmacocinética, la semejanza con los fármacos y la compatibilidad con la química médica de las moléculas pequeñas*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google.com/28256516/>
- Ensunchó, A., López, J. y Robles, J. (2012). *Reactividad Química de los Azo Colorantes Amarillo Anaranjado y Rojo Allura mediante Descriptores Globales y la Función de Fukui*. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-07642012000600002
- Fernández, L., Ruidíaz, M., Pérez, L. y Pérez, A. (2018). *Propiedades estructurales, espectroscópicas y ópticas de 4-(6-(dimetilamino)benzo(d)tiazol-2-il)benzotriazol como modelo de sistema D-E-A por métodos computacionales*. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1692-82612018000100114&lng=es&nrm=iso
- Figueredo, F., Páez, M. y Won-Song, J. (2016). *Desarrollo de índices de potencia electrofílica y nucleofílica dentro del marco conceptual de la teoría del funcional de la densidad*. <https://www.scielo.br/j/qn/a/TGvBx4GwWLYpgnmdCZKSk/?lang=es>
- Fukui, K. (1982). *Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions*. Editorial Science.
- SwissADME
- Levine, I. (2001). *Química Cuántica*. 5ª edición. Pearson educación, Madrid.
- Li, Y., Lai, Y., Wang, Y., Liu, N., Zhang, F. y Xu, P. (2016). 1, 8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice. *Inflammation*. 2016; 39(4):1582–1593.
- López, J., Ensunchó, A. y Robles, J. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino (II). <https://www.scielo.br/j/qn/a/sfX6GJ6DTv7Qy7y745BKXff/?lang=es>
- Ruiz, R., Calvo, L., Incháustegui, J. y Pumachagua, R. (2013). Evaluación teórica de la reactividad química en especies indólicos 5-sustituido. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2013000200003
- Yang, Z., Wu, N., Fu, Y., Yang, G., Wang, W., Zu, Y. y Efferth, T. (2010). *Anti-Infectious Bronchitis Virus (IBV) Activity of 1, 8-cineole: Effect on Nucleocapsid (N) Protein*. *Anti-Infectious Bronchitis Virus (IBV) Activity of 1, 8-cineole: Effect on Nucleocapsid (N) Protein*. *J Biomol Struct Dyn*.

