

# Estudio de la Reactividad Local del Ácido Valerénico y sus derivados en el contexto de la TFD

## TFD study of the local reactivity of valerenic acid and its derivatives

Nicol Flores<sup>1</sup>, Pamela Gamero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Ingeniería Molecular, Vicerrectorado de Investigación. Universidad Católica de Santa María, Arequipa-Perú

Recibido : 14/08/2017 Aceptado: 25/10/2017

### RESUMEN

Se estudiaron a los derivados del ácido valerénico tanto aminas derivadas (07) como ésteres (04), se logró optimizar las estructuras hasta su estado fundamental, los cuales fueron caracterizados mediante respectivos cálculos de frecuencia. Se realizó el análisis de la reactividad global y local de todas las estructuras, encontrando poca relevancia en la información de los índices globales. Los índices locales de reactividad como las funciones de Fukui, fueron realmente enriquecedoras del conocimiento de los sistemas del ácido valerénico, para su potencialidad en la reacción con el receptor GABA. Así mismo, ahora informar que el efecto sustituyente solo se realiza para el caso de las reacciones con nucleófilos, mas es poco relevante en las reacciones con electrófilos, siendo los atractores de electrones los que ayudan en una mejora del poder de reactividad de centro.

**Palabras clave:** ácido valerénico, funciones de Fukui, nucleofilos

### ABSTRACT

The valerenic acid derivatives, both derived amines (7) and esters (4), were studied. The structures were optimized to their fundamental state, which were characterized by calculating their respective frequency. The global and local reactivities of all the structures were analyzed, and the information relative to the global indices was found to have little relevancy. Local reactivity indices, such as the Fukui functions, were most useful for the understanding of the valerenic acid systems, concerning its possible reaction with the GABA receptor. It can be concluded that the substitution effect is occurring in the case of reaction with nucleophiles, but is not really relevant in reaction with electrophiles, because it is the electron attractors which improve the reactivity power of the center.

**Keywords:** valerenic acid, Fukui functions, nucleophiles

### 1. INTRODUCCIÓN

El insomnio es una de las complicaciones comunes presentes en la adultez. Aproximadamente 30% a 40% de la población adulta presenta problemas al momento de iniciar o mantener el sueño, aumentando dicho problema con la edad[1-5]. Generalmente el tratamiento para el insomnio se basa en la prescripción médica de benzodiazepinas[6-20]. Sin embargo, el uso de éstas en terapias crónicas pueden manifestar en el paciente efectos secundarios, siendo el más grave la pérdida de capacidad cognitiva[21].

La valeriana[1, 11, 16, 21-36], planta que se encuentra dispersa alrededor del continente americano, europeo y asiático, es un miembro de la familia *Valerianaceae*, del género *Valeriana* L., el cual engloba 200 especies alrededor del mundo, siendo la

más común *Valeriana officinalis*. El extracto de las raíces de valeriana han sido largamente utilizados en la medicina alternativa para el tratamiento de enfermedades como la ansiedad y el insomnio, siendo considerado como el sedante natural más reconocido y utilizado a nivel mundial [35, 36].

Los efectos de la valeriana sobre el sistema nervioso central se encuentran muy bien documentados [1, 15, 16, 26, 28, 32] y han sido atribuidos a muchos de sus componentes activos, como son los valepotriatos, los baldrinos, el ácido valerénico, el valeranal, la valeranona y otros constituyentes de sus aceites esenciales. Sin embargo, los valepotriatos, el ácido valerénico y sus derivados, se consideran los principales constituyentes con actividad sedante. Se ha demostrado, además, que los extractos de valeriana modulan alostéricamente los receptores GABA-A[6-20,

\* Correspondencia:

E-mail: nicol.flores.mc@gmail.com, pame.gamero.b@gmail.com

22, 25-28, 35-39], propiedad que se encuentra fuertemente relacionada al ácido valerénico[22].

El ácido valerénico, uno de los principales compuestos de la valeriana. Es comúnmente utilizado como marcador para el análisis cualitativo y cuantitativo de las raíces de valeriana y sus productos. El ácido valerénico es un compuesto sesquiterpeno que modula selectivamente los receptores del ácido gama aminobutírico tipo A[6-23, 25-28, 32, 35-39] y que influye en los niveles de serotonina y noradrenalina, asociados con sedación y con el decrecimiento en la actividad del sistema nervioso central[32]. El ácido valerénico incrementa los niveles de GABA en el cerebro al inhibir el sistema enzimático responsable de la degradación del mismo.

GABA y sus receptores son componentes que se encuentran en una elevada concentración dentro del caudal del tronco encefálico, actuando como inhibidor de la neurotransmisión[28]. El ácido g-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro y es esencial para el equilibrio general entre la excitación neuronal y la inhibición sináptica[6, 26, 35].

En los últimos años se han realizado estudios con ácido valerénico y sus derivados de ésteres y amidas, entre los cuales tenemos los trabajos de Khom[6] y Hintersteiner[26]. La esterificación del ácido valerénico redujo significativamente la modulación de IGABA (canal que induce las corrientes de cloruro transmembrana), que era evidente para los derivados probados. Ninguno de los derivados ésteres aumentó IGABA, mientras que la estimulación significativa fue inducida por ácido valerénico. En el estudio realizado con amidas se halló un perfil farmacocinético prometedor, haciendo del ácido valerénico un candidato a fármaco interesante[1, 6, 8, 12, 14, 15, 19-22, 26-29, 32, 34-36, 38-46]. El estudio mediante métodos mecánico cuánticos es muy escaso[6].

El objetivo del presente estudio es correlacionar las propiedades electrónicas de los derivados del ácido valerénico con respecto a sus propiedades electrónicas haciendo uso de la teoría funcional de la densidad, en el marco de la mecánica cuántica.

## 2. DETALLES COMPUTACIONALES

En el presente estudio, las estructuras moleculares del ácido valerénico y sus derivados tanto de ésteres como amidas fueron construidas haciendo uso del software Gaussview[47]. Se procedió a una optimización de todas las estructuras en la aproximación de las funcionales híbridas tipo B3LYP (Becke para los términos de intercambio y Lee, Yang y Parr para el término de correlación) y esta se le agregó una corrección mediante el modelo de atenuación Coulombica (CAM)[48], esto se llevó a cabo en el software Gaussian-09-D1[49]. En todos los casos, usamos la función base de triple zeta TZVP[50, 51]. Adicionalmente, se realizó un análisis de las frecuencias,

como forma de cerciorarnos que nos hallamos en un mínimo, mediante la búsqueda de frecuencias imaginarias, en todos los casos las estructuras se hallaban sin la presencia de frecuencias imaginarias. Sobre las estructuras optimizadas, procedimos a realizar un análisis poblacional para obtener las cargas en el esquema de Hirshfeld[52]. Procedimos a construir las superficies desde las estructuras optimizadas para cada sistema.

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde la literatura, se construyó la estructura para el ácido valerénico, y sus derivados de aminas en un número de 07 y ésteres en un número de 04, en el caso de las aminas, de construyo a la amida, metil-amida, dimetil-amida, etil-amida, dietil-amida, tetrazol derivado, y nitrilo derivado. Así mismo, los cuatro ésteres son metil-éster, etil-éster, propil-éster y pivaloiloximetil-éster. Todas las estructuras fueron optimizadas, en el programa Gaussian 09-D1, a los mínimos correspondientes, se les calculo sus frecuencias, para poder garantizar que nos encontramos en un mínimo de la hipersuperficie de potencial para cada molécula, en todos los casos, no encontramos frecuencias vibracionales imaginarias, confirmando que estamos en los estados fundamentales correspondientes, estas estructuras se presentan en las Figuras 1a y 1b.

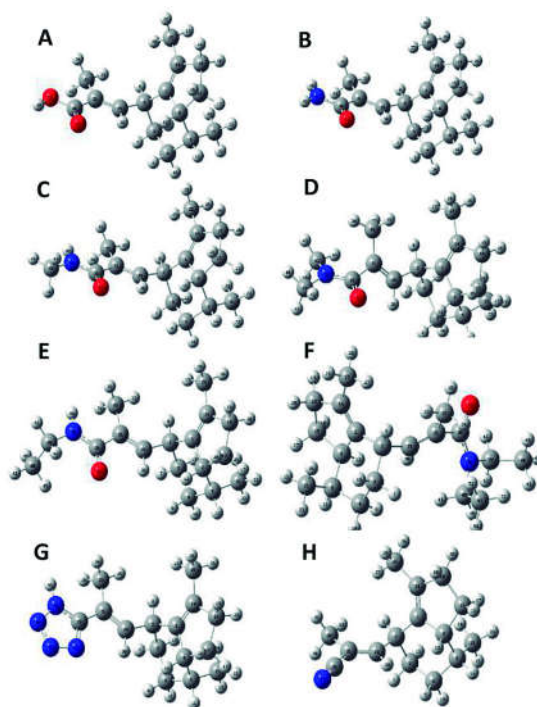
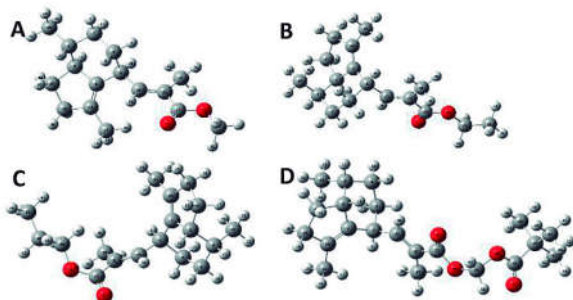


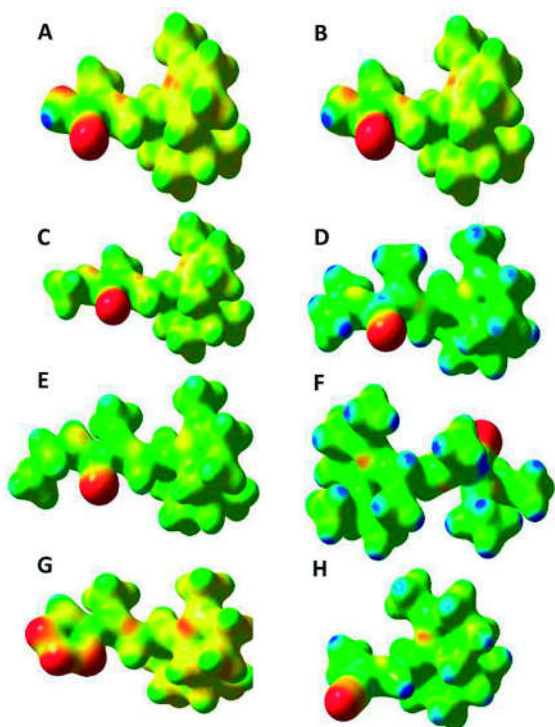
Figura 1a. Estructuras del ácido valerénico y sus derivados de aminas para a) ácido valerénico b) amida c) metil-amida d) dimetil-amida e) etil-amida f) dietil-amida g) tetrazol h) nitrilo.



**Figura 1b.** Estructuras del ácido valerénico y sus derivados de éster a) metil-éster b) etil-éster c) propil-éster d) pivaloioximetil-éster

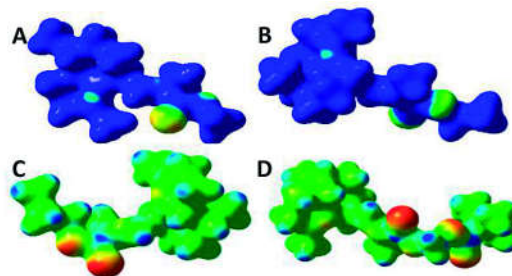
Se extrajeron las coordenadas “xyz” para poder realizar un cálculo de simple punto para un análisis poblacional, y demás índices de reactividad.

En principio se analizaron los potenciales electrostáticos de cada una de las estructuras optimizadas, los cuales fueron mapeados sobre la densidad electrónica con un corte de isovalor de 0.02, en todos los casos. En general, observamos que el comportamiento del potencial electrostático es muy similar entre el ácido valerénico, la amida, metil-amida, dimetil-amida, etil-amida y dietil-amida, pero en el caso del tetrazol derivado y nitrilo derivado el potencial electrostático es diferente, probablemente debido a la diferencia estructural que conlleva el sustituyente agregado, esto se puede apreciar en la Figura 2a.



**Figura 2a.** Potencial Electrostatico del ácido valerénico y sus derivados de aminas para a) ácido valerénico b) amida c) metil-amida d) dimetil-amida e) etil-amida f) dietil-amida g) tetrazol h) nitrilo.

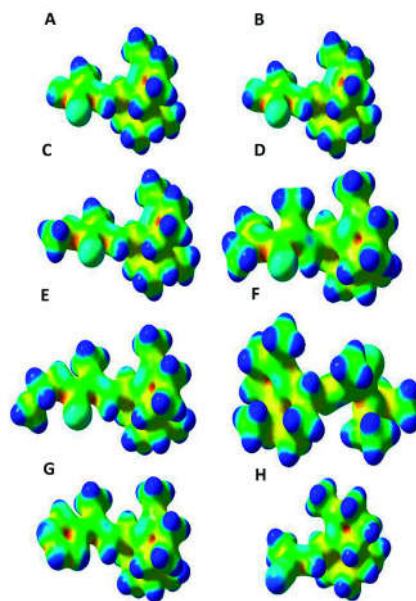
En el caso de los derivados de ésteres (ver figura 2b), observamos que el potencial electrostático, se comporta en forma diferentes para el metil y etil éster, pero en caso del propil y pivaloioximetil éster el comportamiento es diferente, en los primeros se centra el comportamiento electrostático sobre el grupo funcional éster, mientras que en los segundos el potencial es un poco más disperso.



**Figura 2b.** Potencial Electrostatico del ácido valerénico y sus derivados de éster a) metil-éster b) etil-éster c) propil-éster d) pivaloioximetil-éster

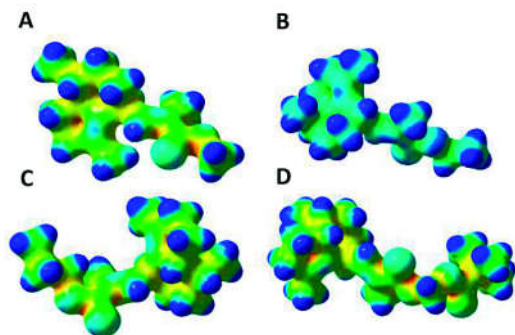
Esto, nos da indicios de que las estructuras que presentan una carga puntual sobre los átomos, tienen una mayor naturaleza cabeza-cola, muy similar a los detergentes, pero aquellas que mantienen un potencial electrostático más disperso, presentan características interesantes, para el proceso de interacción con proteínas debido fundamentalmente a la dispersión de carga sobre su hipersuperficie de potencial.

Así mismo, analizamos las funciones de localización electrónica, conocidas como ELF por sus siglas en inglés. La ELF, nos habla fundamentalmente acerca de la capacidad que tiene una molécula para poder deslocalizar electrones.



**Figura 3a.** Función de Localización Electrónica (ELF) del ácido valerénico y sus derivados de aminas para a) ácido valerénico b) amida c) metil-amida d) dimetil-amida e) etil-amida f) dietil-amida g) tetrazol h) nitrilo.

En la Figura 3a, presentamos la ELF, para el ácido valerénico y sus derivados de aminas, observamos que en todos los casos muestran gran capacidad de deslocalización electrónica (verde), ya que solo en las posiciones de los hidrógenos observamos una fuerte localización electrónica (azul).



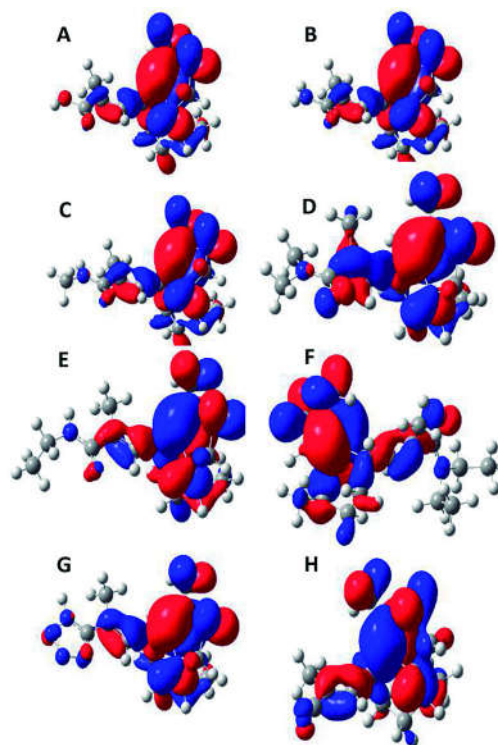
**Figura 3b.** Función de Localización Electrónica (ELF) del ácido valerénico y sus derivados de éster a) metil-éster c) etil-éster c) propil-éster d) pivaloiloximetil-éster.

Para el caso de los derivados de éster del ácido valerénico (Figura 3b), en forma similar que los derivados de amina, presentan una deslocalización electrónica como propiedad predominante, aunque en el caso del etil éster esta propiedad es casi nula debido a su elevada localización electrónica, probablemente debido a su conformación desfavorable.

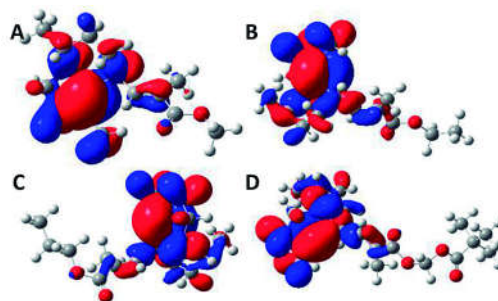
Es importante notar, que para que podamos tener un adecuado y concreto análisis de la reactividad local de nuestras moléculas, debemos observar el comportamiento de los orbitales de frontera, como es el Orbital Molecular más alto ocupado (HOMO por siglas en inglés) y del Orbital Molecular más bajo desocupado (LUMO por sus siglas en inglés).

Para el caso del HOMO, del ácido valerénico y sus derivados de aminas (Figura 4a), el comportamiento de la reactividad se halla centrado principalmente en el resto de ácido valerénico y no en el sustituyente, solamente se observa una pequeña contribución en los derivados de tetrazol y nitrilo, esta contribución puede ser atribuida a un proceso de resonancia sobre el anillo de cinco miembros del sustituyente tetrazol como nos mostró el análisis de la ELF, en el caso del derivado de nitrilo, esto puede deberse a la fuerte acción electrón atractor del grupo, sobre el ácido valerénico.

Para el caso de los ésteres (ver Figura 4b), al igual que los derivados de amina del ácido valerénico, presentan una elevada contribución sobre el resto de ácido valerénico y no sobre los grupos éster adicionados.



**Figura 4a.** HOMO del ácido valerénico y sus derivados de aminas para a) ácido valerénico b) amida c) metil-amida d) dimetil-amida e) etil-amida f) dietil-amida g) tetrazol h) nitrilo.

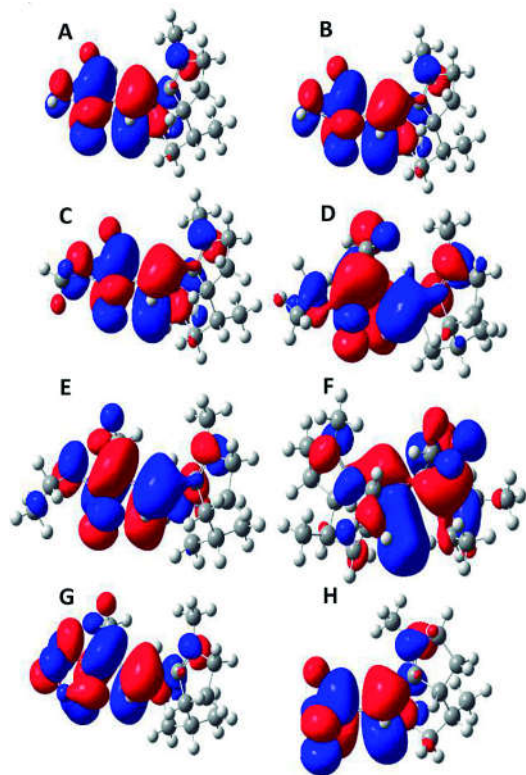


**Figura 4b.** HOMO del ácido valerénico y sus derivados de éster a) metil-éster c) etil-éster c) propil-éster d) pivaloiloximetil-éster.

En ningún caso, tanto para aminas o ésteres observamos participación en la reactividad local o contribución orbital de los restos introducidos, Por lo que nos da un indicativo de que la reactividad para cuando algún agente electrofílico desea interactuar con nuestros derivados, lo harán fundamentalmente por la región del resto de ácido valerénico.

Analizando los orbitales moleculares más bajos desocupados (LUMO), de las estructuras amino derivadas del ácido valerénico, que se presentan en la Figura 5a, podemos notar que es la región del sustituyente el que presenta la mayor contribución orbital, en todos los casos, adicionalmente, en algunos casos como es la dietil-amida, observamos una contribución adicional de la región del resto de ácido valerénico.

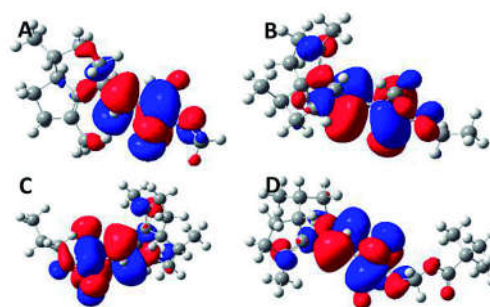
Para el caso de los derivados de éster del ácido valerénico, encontramos que la reactividad local o contribución de los orbitales moleculares más bajos desocupados (LUMO) se hallan centrados sobre los grupos éster, en todos los casos (ver Figura 5b).



**Figura 5a.** LUMO del ácido valerénico y sus derivados de aminas para a) ácido valerénico b) amida c) metil-amida d) dimetil-amida e) etil-amida f) dietil-amida g) tetrazol h) nitrilo.

Si consideramos potenciales mecanismos de reacción, en la cual el ácido valerénico y sus derivados se hallen involucrados frente a un agente nucleofílico, sabemos ahora con certeza que la región interactuante será la del sustituyente, en todos los casos, y en forma puntual en el caso de los ésteres, la región de localización entre los oxígenos y carbono pertenecientes al grupo éster, será la región deseada para un agente nucleofílico.

Si bien es cierto que desde las aproximaciones a primeros principios “Ab Initio”, como es el caso de la teoría de funcionales de la densidad, podemos reproducir la reactividad, es mucho más interesante poder identificar en forma precisa el centro involucrado en una potencial reacción.



**Figura 5b.** LUMO del ácido valerénico y sus derivados de éster a) metil-éster c) etil-éster c) propil-éster d) pivaloiloximetil-éster.

Un índice local que nos habla de cual centro es el más susceptible para un proceso de reacción, es la denominada Función de Fukui, esta función está definida como la segunda derivada cruzada de la energía electrónica en función del número de electrones y el potencial externo, ha sido probada en múltiples sistemas, brindando información valiosa para asignar la reactividad local en un centro específico, tanto para ataques de nucleófilos, electrófilos o en caso de un ataque radicalario.

En la Tabla 1, presentamos los valores para la Función de Fukui, para ataques de un nucleófilo ( $f(+)$ ), electrófilo ( $f(-)$ ) y radicalario ( $f(0)$ ), para el ácido valerénico. Para el caso de  $f(+)$  encontramos que el centro de mayor reactividad es el carbono C1, de la estructura cíclica de cinco miembros, dicha reactividad es interesante debido a que se halla en un carbono de un doble enlace del anillo de cinco miembros, por naturaleza reactivo.

**Tabla 1: Función de Fukui del ácido Valerénico**

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	C	0.00	0.36	0.18
2	C	0.03	0.02	0.02
3	C	-0.04	0.01	-0.01
4	C	0.00	0.01	0.01
5	C	0.00	0.03	0.02
6	C	0.00	0.03	0.01
7	H	0.02	0.00	0.01
9	H	0.01	0.00	0.01
10	H	0.00	0.01	0.00
12	H	0.00	0.03	0.02
13	H	0.02	0.00	0.01
14	C	0.03	0.32	0.18
15	C	0.00	0.01	0.00
18	C	0.00	0.02	0.01
19	H	0.00	0.02	0.01
20	H	0.00	0.03	0.02
21	C	0.00	0.01	0.00
25	C	0.00	0.01	0.01
26	H	0.00	0.02	0.01
27	H	0.00	0.02	0.01
29	C	0.38	0.02	0.20
31	C	0.15	0.01	0.08
33	H	0.01	0.00	0.00
36	C	0.22	0.00	0.11
37	O	0.12	0.00	0.06
38	O	0.04	0.00	0.02

Mientras que la Función de Fukui para cuando el ataque es de un electrófilo se centra sobre otro átomo de carbono, pero en este caso es el carbono carbonílico C36, siendo en un análisis de carga el de mayor carga positiva. En la misma Tabla 1, podremos notar que para el caso del ataque de un radical sobre la estructura del ácido valerénico, el centro favorecido será el átomo de carbono C20.

Para el caso del derivado amida, al igual que en el resto se pierde la preferencia para un ataque radicalario, en la Tabla 2, podemos observar que los centros de reactividad son consistentes con la del ácido valerénico, en el caso de los valores para el ataque nucleofílico se incrementa y disminuye ligeramente para el ataque electrofílico.

**Tabla 2. Función de Fukui del derivado amida**

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	C	0.00	0.35	0.18
29	C	0.38	0.02	0.20

Respectos al derivado de la metil-amida, los valores representativos para tanto para el ataque nucleofílico como electrofílico de la Función de Fukui, estas se presentan en la Tabla 3, cuya tendencia es similar que para la amida pura.

**Tabla 3. Función de Fukui del derivado metil-amida**

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	C	0.01	0.35	0.18
29	C	0.37	0.02	0.20

En la Tabla 4, se presentan los valores de la Función de Fukui para la dimetil-amida, tanto para los ataques de nucleófilos como de electrófilos, los valores incrementan con respecto al ácido valerénico para el ataque nucleofílico, pero disminuyen respecto de la amida pura.

**Tabla 4. Función de Fukui del derivado dimetil-amida**

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	C	0.05	0.32	0.18
29	C	0.31	0.03	0.17

En el caso del que contiene el sustituyente etil-amida, los valores para la Función de Fukui, para los dos tipos de ataques, se presentan en la Tabla 5, de la cual se aprecia un incremento para el ataque electrofílico, respecto al sistema dimetilado.

**Tabla 5. Función de Fukui del derivado etil-amida**

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	C	0.01	0.35	0.18
29	C	0.37	0.02	0.19

Cuando se agregan dos sustituyentes etilo en la amina, para formar la amida con el ácido valerénico, los valores tanto para la Función de Fukui Nucleofilia como Electrofilia disminuyen, esto se muestran en la Tabla 6, aunque los valores para el ataque nucleofílico son los que sufren una mayor caída.

**Tabla 6. Función de Fukui del derivado etil-amida**

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(0)
1	C	0.02	0.33	0.02
29	C	0.26	0.03	0.15

En las amidas derivadas del ácido valerénico, tenemos dos que no son amidas tradicionales, es el caso del derivado del tetrazol, cuyos valores de las Funciones de Fukui, se presentan en la Tabla 7, y observamos una recuperación en los valores tanto para el ataque nucleofílico como para el electrofílico, lo que nos proporciona información de la dependencia electrónica.

Tabla 7. Función de Fukui del derivado tetrazol

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(o)
1	C	0.00	0.35	0.18
29	C	0.34	0.02	0.18

En la Tabla 8, se presentan los valores de las Funciones de Fukui, para los ataques nucleofílicos como electrofílicos, para ácido valerénico con un sustituyente nitrilo, cuyos valores son realmente elevados, incluso respecto al mismo ácido valerénico.

Tabla 8. Función de Fukui del derivado nitrilo

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(o)
1	C	0.00	0.36	0.18
29	C	0.41	0.03	0.22

En resumen, para las amidas derivadas del ácido valerénico, tenemos que los valores para la Función de Fukui respecto a un ataque nucleofílico, presentan el siguiente orden:  $0.41 > 0.38 > 0.37 = 0.37 > 0.34 > 0.31 > 0.26 > 0.22$ , lo cual corresponde a Nitrilo > Amida > Etil = Metil > Tetrazol > Dimetil > Dietil > Ac. Valerénico. En cualquiera de los casos, para un ataque nucleofílico, el efecto electrónico sobre el centro reactivo es positivo, tanto en sustituyentes dadores de electrones como en atractores de electrones, siendo estos últimos los que generan un real incremento en la reactividad respecto al ataque nucleofílico.

Para el caso de la Función de Fukui para un ataque electrofílico, presenta los siguientes valores  $0.36 = 0.36 > 0.35 = 0.35 = 0.35 = 0.35 > 0.33 > 0.32$ , lo cual corresponde a Ac. Valerénico = Nitrilo > Tetrazol = Etil = Metil = Amida > Dietil > Dimetil, de donde confirmamos que para el caso de los sistemas de amidas del ácido valerénico, para un ataque electrofílico, los sustituyentes solamente disminuyen la reactividad del centro, y el efecto es mayor si los sustituyentes son grupos dadores de electrones y el efecto es menor en el proceso de desactivación si son atractores de electrones, hacia el sistema.

Para poder analizar los ésteres, tenemos que los resultados de los valores para las Funciones de Fukui para la molécula con el metil éster, se presentan en la tabla IX, del cual podemos apreciar que, para ambos tipos de funciones de Fukui, los valores son realmente superiores respecto al ácido valerénico.

Tabla 9. Función de Fukui del derivado metil-éster

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(o)
6	C	0.00	0.37	0.18
20	C	0.38	0.01	0.19

En la Tabla 10, se presentan los valores de la Función de Fukui para el etil éster derivado del ácido valerénico, para el caso del ataque nucleofílico, los valores se mantienen superiores, pero en el caso del ataque electrofílico disminuye respecto al ácido valerénico.

Tabla 10. Función de Fukui del derivado etil-éster

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(o)
1	C	0.00	0.35	0.18
23	C	0.37	0.02	0.19

Para el caso del éster derivado de ácido valerénico con el propanol, los valores de las Funciones de Fukui se presentan en la Tabla 11, los valores tanto para el ataque nucleofílico como electrofílico presentan valores similares, en magnitud, pero en el caso del nucleofílico este es mayor respecto al ácido valerénico, pero menor en el caso del electrofílico.

Tabla 11. Función de Fukui del derivado etil-éster

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(o)
1	C	0.00	0.35	0.18
29	C	0.35	0.02	0.18

En la Tabla 12, presentamos los valores para un sustituyente un poco más complejo de analizar, que es el pivaloiloximetil éster, al igual que en caso anterior presentan valores similares para ambos tipos de ataques, tanto nucleofílicos como electrofílicos, y en el caso del ataque electrofílico se recupera el valor, manteniendo una similar magnitud respecto al ácido valerénico.

Tabla 12. Función de Fukui del derivado pivaloiloximetil

Núm.	Átomo	f(+)	f(-)	f(o)
1	C	0.00	0.36	0.18
29	C	0.36	0.01	0.19

Para todos los ésteres derivados en el presente estudio, podemos decir en resumen que para la Función de Fukui Nucleofílica, tenemos:  $0.38 > 0.37 > 0.36 > 0.35 > 0.22$ , lo cual corresponde a Metil-éster > Etil-éster > Pivaloiloximetil-éster > Propil-éster > Acido Valerénico, entonces podemos aseverar que el efecto sobre el centro reactivo durante un ataque nucleofílico es mayor con sustituyentes dadores de electrones de cadena corta, como se puede apreciar de los valores. En el caso de la Función de Fukui para un proceso de ataque electrofílico tenemos que se ordenan de la siguiente manera:  $0.37 > 0.36 = 0.36 > 0.35 = 0.35$ , lo cual corresponde a Metil-éster > Pivaloiloximetil-éster = Acido Valerénico > Propil-éster > Etil-éster, se puede apreciar que tenemos dos grupos, los activadores que corresponde al metil-éster y el pivaloiloximetil-éster generando una mejora de la reactividad del centro, mientras que también tenemos desactivadores como es el caso del propil-éster y el etil-éster. En general tanto los activadores como desactivadores sus valores no se alejan mucho del ácido valerénico, por lo que podríamos indicar que son aproximadamente similares frente a una reacción con un electrófilo.

#### 4. CONCLUSIONES

En el presente estudio hemos podido determinar que, si bien es cierto los índices globales de reactividad como la Función de Localización Electrónica y el Potencial Electroestático mapeados en la densidad, no brindan información relevante respecto a la reactividad de los derivados de ácido valerénico tanto con aminas como con esteres. Sin embargo, la Función de Fukui, nos da una importante información respecto a la reactividad de sitio, para los ataques de nucleófilos como electrófilos sobre los sistemas. Así podemos decir que los sustituyentes atractores de electrones, son los que incrementan la reactividad frente a ataques nucleofílicos, y que indistintamente si son grupos dadores o atractores de electrones, no tienen un efecto significativo para procesos en los que se incluyen ataques de electrófilos. Todo esto ha contribuido a entender desde la Mecánica Cuántica, en la aproximación de la Teoría de Funcionales de la Densidad, potenciales acciones y el tipo de reactividad que tendrá el ácido valerénico y sus derivados al interactuar con receptores tipo GABAA, a nivel del sistema nervioso, brindando un conocimiento relevante para trastornos depresivos y ansiosos.

#### AGRADECIMIENTOS

N. F-M y P. G-B, agradecen el apoyo del Centro de Investigación en Ingeniería Molecular, de la Universidad Católica de Santa María, y en especial al Dr. Badhin Gómez, nuestro mentor. También agradecemos a nuestros compañeros del CIIM por su colaboración en la discusión de nuestros resultados

#### REFERENCIAS

- [1] S. Bent, A. Padula, D. Moore, M. Patterson, and W. Mehling, "Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis," *The American journal of medicine*, vol. 119, pp. 1005-1012, 2006.
- [2] J. E. Pizzorno, M. T. Murray, and H. Joiner-Bey, "45 - Insomnia," in *The Clinician's Handbook of Natural Medicine (THIRD EDITION)*, ed Edinburgh: Churchill Livingstone, 2016, pp. 565-573.
- [3] G. M. Kapalka, "Chapter 9 - Sleep," in *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents*, ed San Diego: Academic Press, 2010, pp. 259-289.
- [4] T. L. Dog, "CHAPTER 12 - Insomnia," in *Women's Health in Complementary and Integrative Medicine*, ed Saint Louis: Churchill Livingstone, 2005, pp. 187-200.
- [5] J. R. Jamison, "Chapter 32 - Insomnia," in *Clinical Guide to Nutrition & Dietary Supplements in Disease Management*, ed Saint Louis: Churchill Livingstone, 2003, pp. 339-344.
- [6] S. Khom, J. Hintersteiner, D. Luger, M. Haider, G. Pototschnig, M. Mihovilovic, et al., "Analysis of  $\beta$ -Subunit-dependent GABAA Receptor Modulation and Behavioral Effects of Valerianic Acid Derivatives," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 357, pp. 580-590, 2016.
- [7] S. S. Cicek, S. Khom, B. Taferner, S. Hering, and H. Stuppner, "Bioactivity-Guided Isolation of GABAA Receptor Modulating Constituents from the Rhizomes of *Actaea racemosa*," *Journal of Natural Products*, vol. 73, pp. 2024-2028, 2010/12/27 2010.
- [8] F. Crestani and U. Rudolph, "Chapter Two - Behavioral Functions of GABAA Receptor Subtypes - The Zurich Experience," in *Advances in Pharmacology*. vol. Volume 72, R. Uwe, Ed., ed: Academic Press, 2015, pp. 37-51.
- [9] S. Kopp, R. Baur, E. Sigel, H. Möhler, and K.-H. Altmann, "Highly Potent Modulation of GABAA Receptors by Valerianic Acid Derivatives," *ChemMedChem*, vol. 5, pp. 678-681, 2010.
- [10] D. C. Rueda, M. De Mieri, S. Hering, and M. Hamburger, "HPLC-Based Activity Profiling for GABAA Receptor Modulators in *Adenocarpus cinnamatus*," *Journal of Natural Products*, vol. 77, pp. 640-649, 2014/03/28 1993.
- [11] F. Moradi-Afrapoli, S. N. Ebrahimi, M. Smiesko, and M. Hamburger, "HPLC-Based Activity Profiling for GABAA Receptor Modulators in Extracts: Validation of an Approach Utilizing a Larval Zebrafish Locomotor Assay," *Journal of Natural Products*, 2017/05/09 2017.
- [12] J. Singhuber, I. Baburin, G. F. Ecker, B. Kopp, and S. Hering, "Insights into structure-activity relationship of GABAA receptor modulating coumarins and furanocoumarins," *European Journal of Pharmacology*, vol. 668, pp. 57-64, 10/1/ 2011.
- [13] B. Taferner, W. Schuehly, A. Huefner, I. Baburin, K. Wiesner, G. F. Ecker, et al., "Modulation of GABAA-Receptors by Honokiol and Derivatives: Subtype Selectivity and Structure-Activity Relationship," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 54, pp. 5349-5361, 2011/08/11 2008.
- [14] G. A. R. Johnston, J. R. Hanrahan, M. Chebib, R. K. Duke, and K. N. Mewett, "Modulation of Ionotropic GABA Receptors by Natural Products of Plant Origin," in *Advances in Pharmacology*. vol. Volume 54, ed: Academic Press, 2006, pp. 285-316.
- [15] A. Manayi, S. M. Nabavi, M. Daglia, and S. Jafari, "Natural terpenoids as a promising source for modulation of GABAergic system and treatment of neurological diseases," *Pharmacological Reports*, vol. 68, pp. 671-679, 8// 2016.
- [16] M. Bernaskova, A. Schoeffmann, W. Schuehly, A. Hufner, I. Baburin, and S. Hering, "Nitrogenated honokiol derivatives allosterically modulate GABAA receptors and act as strong partial agonists," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 23, pp. 6757-6762, 10/15/ 2015.
- [17] J. Zaugg, E. Eickmeier, S. N. Ebrahimi, I. Baburin, S. Hering, and M. Hamburger, "Positive GABAA Receptor Modulators from *Acorus calamus* and Structural Analysis of (+)-Dioxosarcoguaiacol by 1D and 2D NMR and Molecular Modeling," *Journal of Natural Products*, vol. 74, pp. 1437-1443, 2011/06/24 2008.
- [18] J. Ramharter and J. Mulzer, "Total Synthesis of Valerianic Acid, a Potent GABAA Receptor Modulator," *Organic Letters*, vol. 11, pp. 1151-1153, 2009/03/05 2009.
- [19] S. Khom, B. Strommer, J. Ramharter, T. Schwarz, C. Schwarzer, T. Erker, et al., "Valerianic acid derivatives as novel subunit-selective GABAA receptor ligands -in vitro and in vivo characterization," *British Journal of Pharmacology*, vol. 161, pp. 65-78, 2010.
- [20] S. Khom, I. Baburin, E. Timin, A. Hohaus, G. Trauner, B. Kopp, et al., "Valerianic acid potentiates and inhibits GABAA receptors: Molecular mechanism and subunit specificity," *Neuropharmacology*, vol. 53, pp. 178-187, 7// 2007.
- [21] K. Shinomiya, K. Fujimura, Y. Kim, and C. Kamei, "Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats," *Acta Medica Okayama*, vol. 59, 2005.
- [22] A. Becker, F. Felgentreff, H. Schröder, B. Meier, and A. Brattström, "The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on Valerianic acid," *BMC complementary and alternative medicine*, vol. 14, p. 267, 2014.
- [23] J. Patočka and J. Jakl, "Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*," *Journal of Applied Biomedicine*, vol. 8, pp. 11-18, // 2010.
- [24] T. Minami, T. Utsunomiya, S. Nakamura, M. Okubo, N. Kitamura, Y. Okada, et al., "ChemInform Abstract: Intramolecular Ene Reaction of Vinylphosphonates. Synthetic Application to Bicyclic Compounds and Cadalane and Valerianic Acid Terpenoids," *ChemInform*, vol. 26, pp. no-no, 1995.
- [25] J. Ramharter and J. Mulzer, "ChemInform Abstract: Total Synthesis of Valerianic Acid (VII), a Potent GABAA Receptor Modulator," *ChemInform*, vol. 40, pp. no-no, 2009.
- [26] J. Hintersteiner, M. Haider, D. Luger, C. Schwarzer, G. Reznicek, W. Jäger, et al., "Esters of valerianic acid as potential prodrugs," *European journal of pharmacology*, vol. 735, pp. 123-131, 2014.
- [27] D. Benke, A. Barberis, S. Kopp, K.-H. Altmann, M. Schubiger, K. E. Vogt, et al., "GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts," *Neuropharmacology*, vol. 56, pp. 174-181, 1// 2009.



- [28] C.-S. Yuan, S. Mehendale, Y. Xiao, H. H. Aung, J.-T. Xie, and M. K. Ang-Lee, "The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerianic acid on rat brainstem neuronal activity," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 98, pp. 353-358, 2004.
- [29] A. Maier-Salamon, G. Trauner, R. Hiltcher, G. Reznicek, B. Kopp, T. Thalhammer, et al., "Hepatic metabolism and biliary excretion of valerianic acid in isolated perfused rat livers: Role of Mrp2 (Abcc2)," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, pp. 3839-3849, 2009.
- [30] A. Salimi, S. Fatemi, H. Zakizadeh Nei Nei, and A. Safaralie, "Mathematical Modeling of Supercritical Extraction of Valerianic Acid from *Valeriana officinalis* L," *Chemical Engineering & Technology*, vol. 31, pp. 1470-1480, 2008.
- [31] C. Bicchì, A. Binello, and P. Rubiolo, "Packed column SFC/UV versus HPLC/UV analysis of valerianic acids and valepotriates in extracts of *Valeriana officinalis* L," *Phytochemical Analysis*, vol. 11, pp. 179-183, 2000.
- [32] G. D. Anderson, G. W. Elmer, E. D. Kantor, I. E. Templeton, and M. V. Vitiello, "Pharmacokinetics of valerianic acid after administration of valerian in healthy subjects," *Phytotherapy Research*, vol. 19, pp. 801-803, 2005.
- [33] D. M. Taibi, M. V. Vitiello, S. Barsness, G. W. Elmer, G. D. Anderson, and C. A. Landis, "A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia," *Sleep Medicine*, vol. 10, pp. 319-328, 3// 2009.
- [34] D. Pade and S. Stavchansky, "Selection of Bioavailability Markers for Herbal Extracts Based on In Silico Descriptors and Their Correlation to In Vitro Permeability," *Molecular Pharmaceutics*, vol. 5, pp. 665-671, 2008/08/01 2008.
- [35] B. M. Dietz, G. B. Mahady, G. F. Pauli, and N. R. Farnsworth, "Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5A</sub> receptor in vitro," *Molecular Brain Research*, vol. 138, pp. 191-197, 2005.
- [36] F. Felgentreff, A. Becker, B. Meier, and A. Brattström, "Valerian extract characterized by high valerianic acid and low acetoxy valerianic acid contents demonstrates anxiolytic activity," *Phytomedicine*, vol. 19, pp. 1216-1222, 2012.
- [37] J. Ramharter and J. Mulzer, "From Planning to Optimization: Total Synthesis of Valerianic Acid and Some Bioactive Derivatives," *European Journal of Organic Chemistry*, vol. 2012, pp. 2041-2053, 2012.
- [38] D. Luger, G. Poli, M. Wieder, M. Stadler, S. Ke, M. Ernst, et al., "Identification of the putative binding pocket of valerianic acid on GABAA receptors using docking studies and site-directed mutagenesis," *British Journal of Pharmacology*, vol. 172, pp. 5403-5413, 2015.
- [39] S. P. Fernández, C. Wasowski, A. C. Paladini, and M. Marder, "Synergistic interaction between hesperidin, a natural flavonoid, and diazepam," *European Journal of Pharmacology*, vol. 512, pp. 189-198, 4/11/ 2005.
- [40] T. L. Gabel, "Chapter 20 - Sleep Pharmacology A2 - Barkoukis, Teri J," in *Review of Sleep Medicine (Second Edition)*, A. Y. Avidan, Ed., ed Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2007, pp. 385-399.
- [41] D. J. Buysse and S. Tyagi, "Chapter 42 - Clinical Pharmacology of Other Drugs Used as Hypnotics A2 - Kryger, Meir," in *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)*, T. Roth and W. C. Dement, Eds., ed Elsevier, 2017, pp. 432-445.e7.
- [42] D. J. Buysse, "Chapter 43 - Clinical Pharmacology of Other Drugs Used as Hypnotics A2 - Kryger, Meir H," in *Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition)*, T. Roth and W. C. Dement, Eds., ed Philadelphia: W.B. Saunders, 2011, pp. 492-509.
- [43] M. Adams, S.-V. Schneider, M. Kluge, M. Kessler, and M. Hamburger, "Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th century German herbals," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 143, pp. 1-13, 8/30/ 2012.
- [44] P. J. Houghton, "Old Yet New—Pharmaceuticals from Plants," *Journal of Chemical Education*, vol. 78, p. 175, 2001/02/01 1993.
- [45] R. K. Gilpin and L. A. Pachla, "Pharmaceuticals and related drugs," *Analytical Chemistry*, vol. 59, pp. 174-197, 1987/06/15 1993.
- [46] S. Waldmann, M. Almukainzi, N. A. Bou-Chacra, G. L. Amidon, B.-J. Lee, J. Feng, et al., "Provisional Biopharmaceutical Classification of Some Common Herbs Used in Western Medicine," *Molecular Pharmaceutics*, vol. 9, pp. 815-822, 2012/04/ 02 2012.
- [47] R. Dennington, T. A. Keith, and J. M. Millam, "GaussView," ed. Shawnee Mission, KS: Semichem Inc., 2016.
- [48] T. Yanai, D. P. Tew, and N. C. Handy, "A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP)," *Chemical Physics Letters*, vol. 393, pp. 51-57, 2004.
- [49] G. W. T. M. J. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, "Gaussian 09," ed. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2009.
- [50] A. Schäfer, H. Horn, and R. Ahlrichs, "Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 97, pp. 2571-2577, 1992.
- [51] A. Schäfer, C. Huber, and R. Ahlrichs, "Fully optimized contracted Gaussian basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 100, pp. 5829-5835, 1994.
- [52] F. L. Hirshfeld, "Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities," *Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta)*, vol. 44, pp. 129-138, 1977.