



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

Síntesis y caracterización de benzofenazino dionas.

Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Charcas Lara Luis Abraham

Directora de Tesis: **Dra. Elisa Leyva Ramos**

Codirectora de Tesis: **Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo**

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

MAYO 2026



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Síntesis y caracterización de benzofenazino dionas. Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena © 2026 por Charcas Lara Luis Abraham se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas, en el periodo comprendido entre enero 2024 y diciembre 2025, bajo la dirección de las Dras. Elisa Leyva Ramos y Silvia Elena Loredo Carrillo y fue apoyado por L'oréal/UNESCO/AMC registro (G-2022). Otra parte del proyecto se realizó en el laboratorio de Química Computacional adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP bajo la dirección de la Dra. Saraí Vega Rodríguez. Los análisis de espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear se realizaron en el Instituto de Química con un apoyo otorgado por el Posgrado de Ciencias Químicas de la Facultad de Ciencias Químicas de UASLP.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del SECIHTI, registro 000519. Número de la beca otorgada por SECIHTI: 4018191. CVU **1343776**.

Los datos del trabajo titulado “Síntesis y caracterización de benzofenazino dionas. Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE SAN LUIS POTOSÍ

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
Tel: 826-23-00 ext. 6540 y 6415

San Luis Potosí, S.L.P., a 27 de abril de 2026.

**DRA. ELISA LEYVA RAMOS
PROFESORA INVESTIGADORA
PRESENTE:**

Estimada Dra. Elisa Ramos

En base a su solicitud emitida a esta coordinación donde solicita la autorización para cambiar el título de tesis actual del trabajo de investigación realizado por el estudiante de maestría **Luis Abraham Charcas Lara** cuyo título original es: "**Síntesis de nuevas benzo fenazino dionas y estudios de actividad biológica**".

Esta coordinación a mi cargo, y en común acuerdo con el Comité Académico del Posgrado (CAP), le comunica lo siguiente:

Ha sido **APROBADO** el cambio de título de tesis al trabajo de investigación de la estudiante de maestría **Luis Abraham Charcas Lara**, el cual fue avalado previamente por su correspondiente Comité Tutorial, quedando registrado de la siguiente manera: **Síntesis y caracterización de benzo fenazino dionas. Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

"SIEMPRE AUTÓNOMA. POR MI PATRIA EDUCARÉ"



DR. FIDEL MARTINEZ GUTIÉRREZ
COORDINADOR ACADÉMICO DEL POSGRADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS
FCQ/UASLP.



**FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS**
Dr. Manuel Nova Núm. 6
Zona Universitaria-CP78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372
www.uaslp.mx



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE SAN LUIS POTOSÍ**

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
Tel: 826-23-00 ext. 6540 y 6415

San Luis Potosí, S.L.P., a 27 de abril de 2026

Dra. Elisa Leyva Ramos
Profesora Investigadora
Facultad de Ciencias Químicas, UASLP
P R E S E N T E:

En base a su carta remitida a esta coordinación en donde solicita la modificación del comité del estudiante del Programa de Maestría en Ciencias Químicas: **Luis Abraham Charcas Lara**

Esta Coordinación a mi cargo, le informo que el Comité Académico del Posgrado (CAP), llegó al siguiente ACUERDO:

El CAP **APRUEBA** la solicitud de cambio de Comité Tutorial, quedando integrado de la siguiente manera:

Director: Dra. Elisa Leyva Ramos
Co-directora: Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo
Asesora: Dra. Sarai Vega Rodríguez
Asesora: Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Asesora: Dra. Lluvia Itzel López López

Sin más por el momento, le envío una cordial salud.

ATENTAMENTE



Dr. Fidel Martínez Gutiérrez
Coordinador Académico
Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas, UASLP



**FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS**
Dr. Manuel Navarro Núm. 6
Zona Universitaria-CP78210
San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 24 40 al 46
fax (444) 826 2372
www.ueslp.mx



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

Síntesis y caracterización de benzofenazino dionas.

Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Charcas Lara Luis Abraham

SINODALES:

Presidente:	<u>Dra. Sarai Vega Rodríguez.</u>
Secretario:	<u>Dra. Silvia Elena Loredó Carrillo</u>
Vocal:	<u>Dra. Elisa Leyva Ramos.</u>
Vocal:	<u>Dra. Denisse Atenea de</u> <u>Loera Carrera.</u>
Vocal:	<u>Dra. Lluvia Itzel López López</u>

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P.

MAYO 2026

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Elisa Leyva Ramos: Directora de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo: Codirectora de tesis. Adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Sarai Vega Rodríguez: Sinodal de tesis. Adscrita a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera: Sinodal de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Lluvia Itzel López López: Sinodal de tesis. Adscrita al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.



Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a abril/ 28 /2026

En la ciudad de San Luis Potosí el día 28 del mes de abril del año 2026. El que suscribe Luis Abraham Charcas Lara Alumno del programa de posgrado en Ciencias Químicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: las Dras. Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredó Carrillo, Sarai Vega Rodríguez, Denisse Atenea de Loera Carrera y Lluvia Itzel López López y cede los derechos del trabajo titulado Síntesis y caracterización de benzofenazino dionas. Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección elisa@uaslp.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Luis Abraham Charcas Lara



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

Facultad de Ciencias Químicas

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Posgrado en Ciencias Químicas

Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a Abril/ 25 /2026

L.B. Reyna Nayeli Ortiz Quintero
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Síntesis y caracterización de benzofenazino dionas. Estudios de reactividad química y actividad anticancerígena presentada por el autor **Charcas Lara Luis Abraham**. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Químicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 14% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Coordinador Académico del Posgrado

en Ciencias Químicas

AGRADECIMIENTOS

La investigación como método de descubrimiento, impulsado por el motor de la curiosidad, es una virtud que no todos poseen. En este proceso formativo a lo largo de los últimos dos años, conocí nuevas personas, viví nuevas experiencias y, sobre todo, adquirí invaluable conocimientos tanto académicos como personales.

Ser agradecido con quienes me acompañaron en este camino es lo mínimo que puedo expresar; y hoy lo puedo hacer de una manera que permanezca en la eternidad, dedicándoles este trabajo.

A mis padres, cuyo esfuerzo desde mi infancia se ve hoy reflejado en la culminación de esta maestría. Su motivación estuvo siempre presente: en cada congreso, en cada análisis y en cada día en la facultad, reiterándome su amor. A la señora Ma. Rufina Lara Martínez y al señor José Luis Charcas Villela.

A mis hermanos Sara y Erik por siempre estar ahí, aunque yo redactara la tesis ellos se sentaban en el comedor a platicar conmigo, me escucharon, me aconsejaron y siempre me abrazaron.

A mi mamá Sol†. Han pasado diez años desde que partiste, justamente el día de mi cumpleaños. Desde entonces, cada año que te visito y te cuento mi año me da fuerza para seguir adelante. Hasta el cielo te dedico este trabajo; gracias por tu amor infinito que me acompaña en cada nueva etapa de mi vida.

A mi directora —mejor llamada madre académica—, la Dra. Elisa Leyva. Admirable no solo por su trayectoria, sino por su impulso. Le agradezco haberme 'adoptado' aquel diciembre de 2021 y por esas charlas en su oficina donde hallé respuestas a preguntas que ni siquiera me había planteado. Asimismo, a la Dra. Saraí Vega y al M.C. Irving Rubén, por acompañarme desde el desarrollo del proyecto y la licenciatura, siendo hoy piezas fundamentales en mi formación dentro de este grupo de investigación

AGRADECIMIENTOS

A Ricardo Hernández, mi mejor amigo, esa parte introvertida y seria de mí; confidente de pocas palabras, pero de grandes mensajes, esa mano que siempre amortiguó mis caídas y me motivo a levantarme con más energía cada vez.

A Roberto Ortíz, compañero de videojuegos, reflexiones y crisis; un pilar en mi desarrollo personal y un amigo leal que supo detenerme antes de cometer grandes tragedias.

A Eduardo Luna como ese amigo imprudente lleno de lecciones y risas descontroladas.

A Osbaldo Tovar, gracias por las aventuras, las charlas nocturnas, las escapadas a correr al parque y por todo lo que me enseñas de repostería; aún no estoy seguro de poder hacer un pastel por mi cuenta, pero pronto lo lograré.

A esa generación de químicos trascendentales: Luisa, Daniela, Dicarlo y Aldair, Brenda, Coral y Judith. Dios les sonría a todos

A esa generación de químicos trascendentales: Luisa, Daniela, Dicarlo, Aldair, Brenda, Coral y Judith. Dios les sonría a todos. A las generaciones de amistades que siguen vigentes: desde quienes recuerdo en el cielo, como Naxh, hasta aquellos con quienes aún comparto espacios: Camila, César, Alberto, Jazmín Ibarra y Sofí Trujillo. Que vivan los homenajes y los nuevos inicios.

A mis ahora hermanas académicas mayores, mentoras que me brindaron las habilidades para desarrollarme como un profesionalista digno del grado de maestría. todas excepcionales y llenas de enseñanzas: Denisse Atenea, Gabriela Navarro, Gabriela Palestino, Silvia Elena y Lluvia Itzel, entre muchos otros integrantes del laboratorio de síntesis orgánica.

Para cerrar, gracias a todos ustedes, los presentes y los que no pudieron asistir, por contribuir a la formación de la persona que hoy les lee estas palabras. Todo esto es posible gracias a su estancia en mi vida.

RESUMEN

Las benzofenazinodionas han sido de gran interés por su versatilidad en áreas como óptica, electrónica, ciencia de materiales y farmacología; esta última por su amplio espectro de actividad biológica. La versatilidad farmacológica justifica la búsqueda de compuestos que puedan evaluarse como un primer acercamiento al desarrollo de fármacos para tratar un problema de salud pública como el cáncer.

Se implementaron principios de química verde como el uso de solventes seguros, microondas y catalizadores para sintetizar seis moléculas de fenilaminonaftoquinona utilizadas como precursoras de cuatro compuestos de benzofenazinodionas con sustituyentes electrodonadores para analizar el efecto de estas variaciones estructurales.

Los rendimientos oscilan porcentajes del 70-90% en el caso de las fenilaminonaftoquinonas y de 10-30% para las benzofenazinodionas, resultando en una síntesis favorable en la primera etapa, y optimizable en la segunda, derivado de la alta reactividad del nitreno generado en el medio de reacción.

Se calcularon mediante química computacional orbitales moleculares y descriptor dual de Fukui con el método B3LYP/6-31+G(d, p) de las especies sintetizadas para comprender su reactividad, proponer mecanismo de síntesis y evaluar el potencial de utilizar estos compuestos en aplicaciones farmacológicas al intercalarse con ácido desoxirribonucleico (ADN), así como caracterizar un perfil fisicoquímico. Se propuso un mecanismo para ambas etapas de reacción, identificando zonas reactivas de procesos de adición-eliminación, formación de radicales y ciclación intramolecular. El acoplamiento molecular y perfil fisicoquímico comparados con un control de doxorubicina proporciona energías de afinidad y propiedades comparables con la referencia en términos de estabilidad, permeabilidad, entre otras.

Palabras clave: fenazina, Descriptor de Fukui, orbitales moleculares, mecanismo, intercalación de ADN.

ABSTRACT

Benzophenazinediones have garnered significant interest due to their versatility in fields such as optics, electronics, materials science, and pharmacology—the latter owing to their broad spectrum of biological activity. Their pharmacological relevance justifies the search for novel compounds that may serve as a preliminary approach to drug development for addressing public health challenges, such as cancer.

Green chemistry principles, including the use of benign solvents, microwave-assisted synthesis, and catalysis, were implemented to synthesize six phenylaminonaphthoquinone molecules. These were employed as precursors for four benzophenazinedione derivatives bearing electron-donating substituents to evaluate the influence of structural variations.

Yields ranged from 70% to 90% for the phenylaminonaphthoquinones and 10% to 30% for the benzophenazinediones. These results indicate a favorable synthesis in the initial stage, while the second stage remains subject to optimization due to the high reactivity of the nitrene intermediate generated in situ.

Computational chemistry was utilized to calculate molecular orbitals and Fukui dual descriptors at the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory to elucidate the reactivity of the synthesized species, propose reaction mechanisms, and assess the potential viability of these compounds as DNA intercalators. The proposed mechanisms identified key reactive sites for addition-elimination processes, radical formation, and intramolecular cyclization. Molecular docking and physicochemical profiling, compared against a doxorubicin control, yielded affinity energies and stability and permeability properties comparable to the reference standard.

Keywords: benzophenazinediones, Fukui dual descriptor, molecular orbitals, reaction mechanism, DNA intercalation.

INDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
2.1. Fenazinas	1
2.2. Aplicaciones de las fenazinas.....	2
2.3. Biosíntesis	2
2.4. Síntesis orgánica.....	2
2.4.1. Condensación	3
2.4.2. Sustitución nucleofílica (SN)	3
2.4.3. Ciclación Oxidativa.....	4
2.4.4. Síntesis electroquímica	4
2.4.5. Ciclación por termólisis	5
2.5. Cáncer.....	5
2.5.1. Intercalación.....	6
2.5.2. Intercaladores como anticancerígenos.	6
2.5.3. Fenazinas reportadas como intercaladores	6
2.6. Química computacional.....	7
2.6.1. Cálculos clásicos.....	8
2.6.1.1. Acoplamiento molecular.....	10
2.6.2. Cálculos cuánticos	11
2.6.2.1. Métodos computacionales	11
2.6.2.1.1. Cálculos <i>Ab-Initio</i>	12
2.6.2.1.2. Métodos semiempíricos.....	12
2.6.2.1.3. Funcionales de la densidad (DFT).....	12
2.6.2.1.3.1. B3LYP	13
2.6.2.1.4. Conjunto de funciones base	14
2.6.3.1. Descriptor dual de Fukui	16
2.6.3.2. Teoría del orbital molecular	17
2.6.4. Cálculos computacionales sobre fenazinas.	17
3. Justificación	18

11. Bibliografía.....	19
-----------------------	----

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Estructura molecular de fenazina.	1
Fig. 2. Reacción de Wohl-Aue.	3
Fig. 3. Condiciones de reacción SN de fenazina.	3
Fig. 4. Condiciones de reacción para ciclación oxidativa.	4
Fig. 5. Ciclación de diaminobencenos.	4
Fig. 6. Condiciones de cicloadición electroquímica.	4
Fig. 7. Ciclación por termólisis de azida de sodio.	5
Fig. 8. Fenazinas reportadas como intercaladoras.	7

1. Introducción

El uso de diversos sistemas policíclicos como intercaladores de ADN ha incrementado en las últimas décadas debido a la búsqueda de nuevos tratamientos anticancerígenos. El mecanismo de acción de estos compuestos involucra la colocación perpendicular de la molécula entre bases nitrogenadas de la doble hélice de DNA sin formar enlaces covalentes. La estructura general de estos compuestos implica una serie de características como sistemas planos y aromáticos que permitan interacciones no covalentes como fuerzas de Van der Waals, apilamiento de sistemas pi-pi y grupos susceptibles a formar puentes de hidrógeno. Los compuestos de fenazina se pueden obtener por rutas bioquímicas de algunos géneros de bacterias o por procesos experimentales de sustitución nucleofílica, procesos oxido-reducción y termólisis, llevando a cabo la última en el presente trabajo.

2. Antecedentes

2.1. Fenazinas

La fenazina (Fig. 1) es un sistema heterocíclico formado por la fusión de un anillo de pirazina con 2 moléculas de benceno (Huigens et al., 2022). El primer compuesto de fenazina estudiado fue la 5-N-metilfenazina-1-ona, pigmento de tonalidad azul aislado por Fordos en el siglo XIX (Fordos, 1859). Desde entonces se han identificado más de 180 compuestos de origen biológico y 6000 compuestos sintéticos que contienen el heterociclo de fenazina (Cimmino et al., 2012b).

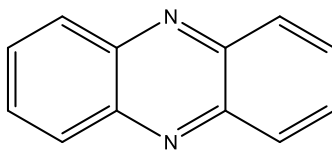


Fig. 1. Estructura molecular de fenazina.

2.2. Aplicaciones de las fenazinas

Los compuestos de fenazina debido a su naturaleza química y a sus propiedades redox y ópticas se emplean en diferentes áreas de química como en ciencia de materiales para el desarrollo de celdas solares, diodos orgánicos emisores de luz, entre otros (Banerjee, 2016). Sus propiedades fotoquímicas permiten el aprovechamiento de estas como fotosensibilizadores de transferencia de carga o electrones en reacciones químicas (Fischer et al., 2004). En electroquímica son utilizadas como reactivo en baterías de flujo redox (Hollas et al., 2018) y su principal actividad se encuentra en el área de la medicina y la química farmacéutica donde los compuestos de fenazina han exhibido destacables propiedades farmacológicas como antibióticos, antiparasitarios, antimalariales, antitumorales, entre otras (Laursen et al., 2004).

2.3. Biosíntesis

Se ha estudiado que los mayores productores de los compuestos de fenazina de origen natural son sistemas bacterianos del género *Streptomyces* y *Pseudomona* entre otras bacterias que habitan en medios de suelo o acuáticos. La generación de fenazina como metabolito secundario se inicia a partir de un metabolito primario como el ácido shikimico, compuesto que ha sido el precursor al que se le atribuye la hipótesis de la generación de fenazina en bacterias (Laursen & Nielsen, 2004).

2.4. Síntesis orgánica

Desde el primer estudio en 1859 de la fenazina se han desarrollado diversas metodologías de síntesis empleando diferentes condiciones de reacción y recurriendo a sistemas variables que se mencionan a continuación.

2.4.1. Condensación

En 1901 Wohl y Aue realizaron la síntesis de fenazina al someter una anilina con un nitrobenzono en un medio alcalino fuertes a alta temperatura (Fig 2.), dichas condiciones de reacción generalmente se conocen como la reacción de Wohl-Aue (Wohl et al., 1901). Esta reacción puede generar mezcla de productos, con la formación de 5-óxido fenazina.

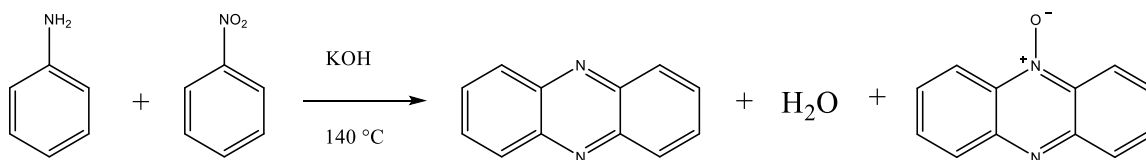


Fig. 2. Reacción de Wohl-Aue.

2.4.2. Sustitución nucleofílica (SN)

Tandon y colaboradores (Fig. 3) sintetizaron fenazinas empleando 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y su versión no clorada con *o*-diaminobenceno empleando carbonato de potasio como base catalizada por dodecilsulfato de sodio, proponiendo la sustitución seguida de dos reacciones intramoleculares: una ciclación que involucra los grupos amina y carbonilo, para finalizar con una condensación que regenera la aromaticidad del sistema (Tandon et al., 2014).

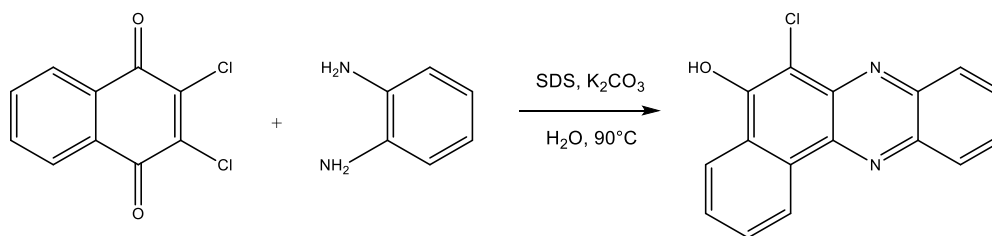


Fig. 3. Condiciones de reacción SN de fenazina.

2.4.3. Ciclación Oxidativa

La oxidación de 3-amino-4-(4-amino-fenilamino)benzonitrilo estudiada por Holliman y Jeffery en presencia de cloruro férrico y ácido clorhídrico a 100°C (Fig. 4) conduce a la formación del derivado de 8-amino-fenazina-2-carbonitrilo, producto que posteriormente se hidroliza para dar lugar a la síntesis de ácido 8-amino-fenazina-2-carboxílico (Holliman et al., 1963).

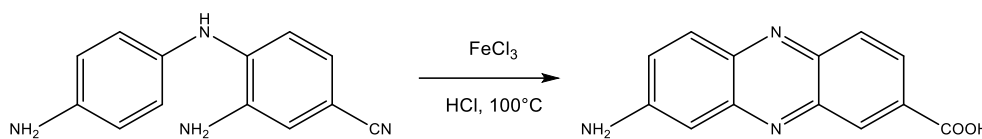


Fig. 4. Condiciones de reacción para ciclación oxidativa.

Otra variación de ciclación oxidativa se aplica a 1,2-diaminobencenos (Fig. 5) en presencia de un catalizador como cloruro férrico, óxido de plata, perclorato de cobalto o cobre, se han reportado también biocatálisis de la reacción empleando peroxidasa de rábano o lacasa fúngica (Chaudhary et al., 2017c).

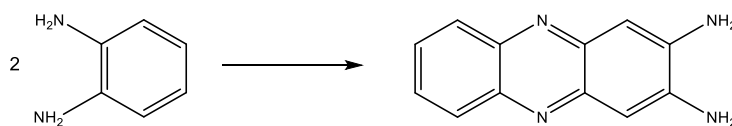


Fig. 5. Ciclación de diaminobencenos.

2.4.4. Síntesis electroquímica

Davarani y colaboradores realizaron una síntesis de fenazinas por vía electroquímica (Fig. 6) mediante la oxidación de 2,3-dimetilhidroquinona cuyo intermediario benzoquinona sigue una adición de Michael, finalizando con una reacción de condensación con 1,2-diaminobenceno (Davarani et al., 2008).

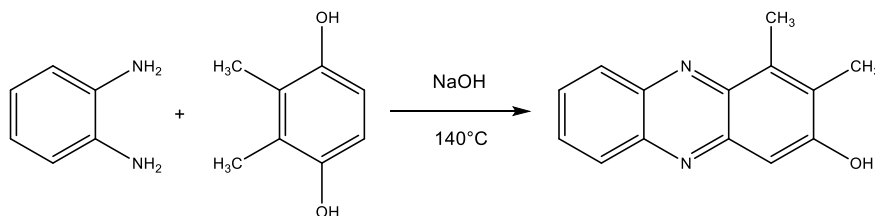


Fig. 6. Condiciones de cicloadición electroquímica.

2.4.5. Ciclación por termólisis

La primera metodología reportada para la síntesis de benzo[b]fenazindionas (Fig. 7) es de 1963 (VanAllan et al., 1963) y se replicó por diferentes grupos hasta 2015 (Kim et al., 2003 & Tuyun et al., 2015) empleando únicamente el uso de una fuente de calor convencional por periodos prolongados de hasta 22 horas y formando una solución de azida de sodio en un medio acuoso, purificando en condiciones de alta especificidad.

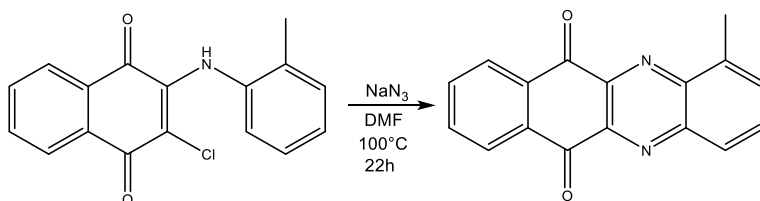


Fig. 7. Ciclación por termólisis de azida de sodio.

2.5. Cáncer

Se define como una enfermedad cuya principal característica es la proliferación descontrolada de células y la propagación de estas a otras partes del cuerpo (Brown et al., 2023). El tratamiento de estas afecciones involucra la combinación de diversos métodos como radioterapia, inmunoterapia, procesos quirúrgicos y quimioterapia, esta última como la primera línea de combate a la patología (Duzgun et al., 2025). Entre los métodos de acción farmacológicos más estudiados se encuentran la alquilación, inhibición de quinasas, topoisomerasas, antagonistas, fármacos de unión, entrecruzamiento, intercalación, entre otras (Anand et al., 2022). Esta familia de patologías da lugar un problema de salud pública de alta importancia, pues representa la tercera causa de muerte más frecuente en México en 2024 (Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI], 2025), cuya principal distribución corresponde a cáncer de mama, próstata y colón respectivamente (Nevarez-Sida, 2025).

2.5.1. Intercalación

Es una interacción no covalente de una molécula aromática y plana con una cadena de ADN; que se puede colocar entre pares de bases nitrogenadas adyacentes. La intercalación resulta en la estabilización, elongación, así como otros cambios estructurales y funcionales de la doble cadena (Mukherjee et al., 2013c). Las interacciones principales involucradas en el proceso de intercalación como resultado de la inserción perpendicular del compuesto son electrostáticas por puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, pi-pi, etc. (Martínez et al., 2005).

2.5.2. Intercaladores como anticancerígenos.

La eficacia en el uso de intercaladores como antitumorales los coloco como uno de los principales métodos farmacológicos de tratamiento contra el cáncer (Martínez et al., 2005). Clínicamente los compuestos que actúan como intercaladores son las moléculas de antraciclina como: daunorrubicina, doxorrubicinas liposomales, epirubicina e idarrubicina. Estos compuestos se han empleado desde 1980 como tratamiento para diversos tipos de linfomas (Camilli et al., 2024). El uso de antraciclinas como quimioterapia involucra una serie de efectos secundarios como cardiotoxicidad (Spadafora et al., 2025) y daños al sistema gastrointestinal (Choulli et al., 2024), además de los anteriores el uso específico de doxorrubicina implica daños renales y a los sistemas gonadales por la producción elevada de especies reactivas de oxígeno (ERO) que inducen un estrés oxidativo masivo (Radeva et al., 2025).

2.5.3. Fenazinas reportadas como intercaladores

La estructura plana aromática de la fenazina presenta similitudes con intercaladores previamente reportados como acridinas, fenoxazinas, bromuro de etidio entre otros mediante interacciones de naturaleza pi-pi entre ADN y ligando. Estudios previos sobre compuestos como la fenazina-1-carboxamida y la picianina, no han exhibido selectividad en la interacción con nucleótidos, mientras que la mixina muestra una

tendencia de unión a zonas de citosina-guanina por la atracción electrostática entre la molécula y las regiones polares de los nucleótidos (Fig. 8). (Turner et al., 1986).

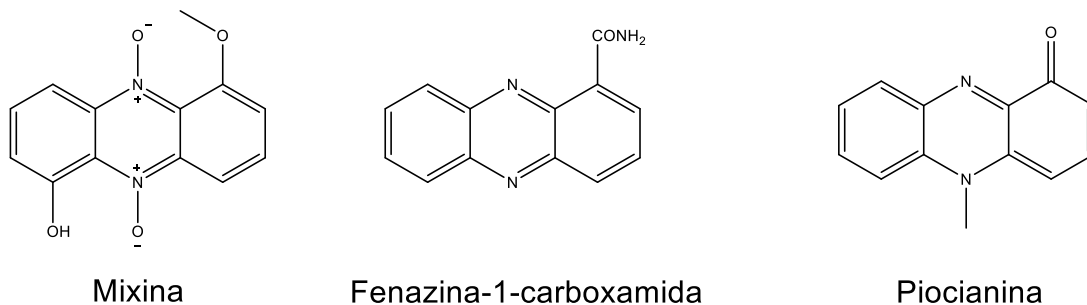


Fig. 8. Fenazinas reportadas como intercaladoras.

2.6. Química computacional

Es la rama de la química que se encarga de la simulación y modelado de diversos sistemas como biomoléculas, polímeros, compuestos orgánicos e inorgánicos, entre otros. La funcionalidad de dichas simulaciones consiste en la aplicación y resolución de cálculos y algoritmos complejos que permiten determinar propiedades de interés para un sistema químico tales como: energía molecular, optimización de la geometría, momentos dipolares, orbitales moleculares, frecuencias vibracionales, potencial electrostático, cargas atómicas, estados basales y excitados, espectroscopía y espectrometría molecular, entre otras (Ramachandran et al., 2008).

La química computacional se subdivide en dos grandes categorías generales, la clásica donde se aplican las leyes de física clásica al núcleo despreciando la consideración de los electrones, y la cuántica en la que se emplea la ecuación de Schrödinger y la función de onda para estudiar el comportamiento de la estructura electrónica (Valles-Sánchez et al, 2014).

2.6.1. Cálculos clásicos

La mecánica clásica visualiza la molécula como un conjunto de átomos enlazados, constituyendo así una ecuación de energía potencial en virtud de las posiciones atómicas y que conforma la energía por los cambios en los siguientes parámetros: estiramiento de enlace (V_{ten}), flexión de ángulo de enlace (V_{flex}), flexiones fuera del plano (V_{ffp}), rotación interna de los enlaces (V_{tor}), interacciones entre estos movimientos (V_{cruz}), interacciones electrostáticas entre átomos (V_{el}), así como interacción y repulsión de van der Waals (V_{vdW}) para el cálculo de lo que se conoce como energía estérica (V):

$$V = V_{ten} + V_{flex} + V_{ffp} + V_{tor} + V_{cruz} + V_{el} + V_{vdW} \quad (1)$$

- La energía potencial de tensión V_{ten} es la sumatoria de todas las energías potenciales correspondientes a las tensiones de los átomos enlazados presentes en la molécula. Considera el producto de una constante de fuerza multiplicada por el cuadrado de la diferencia del desplazamiento de la longitud de enlace (l_{ij}) y de la longitud de referencia l_{ij}^0 :

$$V_{ten_{ij}} = \frac{1}{2} k_{IJ} (l_{ij} - l_{IJ}^0)^2 \quad (2)$$

- La energía potencial de flexión V_{flex} incluye de manera análoga la sumatoria de la energía potencial de la flexión individual de todos los ángulos presentes en la molécula:

$$V_{flex_{ijk}} = \frac{1}{2} k_{IJK} (\theta_{ijk} - \theta_{IJK}^0)^2 \quad (3)$$

- En este sentido, la energía potencial de flexión fuera del plano V_{ffp} se determina en algunos cálculos con los términos de torsión. V_{tor} siendo la energía potencial

de torsión para los ángulos diedros, introduciendo parámetros dependientes de los átomos i, j, k y l :

$$V_{torijkl} = \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos\theta) + V_2(1 - \cos 2\theta) + V_3(1 + \cos 3\theta)] \quad (4)$$

- Los términos cruzados V_{cruz} son utilizados para integrar interacciones entre los fenómenos de flexión y torsión, siendo más comúnmente utilizadas las combinaciones tensión-flexión y flexión-flexión para dos enlaces de un mismo átomo; por el contrario, se emplean los términos tensión-torsión, flexión-torsión y torsión-torsión para dos ángulos con un átomo común en la posición central.
- El término electrostático V_{el} es usualmente calculado como la suma de las interacciones electrostáticas entre los pares de átomos con una relación 1,4 o mayor y asignando cargas parciales a los átomos en la expresión de la energía potencial Coulómbica:

$$V_{elij} = \frac{Q_i Q_j}{\epsilon_\gamma R_{ij}} \quad (5)$$

- Los términos de van der Waals V_{vdW} consideran todas las posibles interacciones entre los pares de átomos con una relación 1,4 o mayor, sumando las fuerzas de dispersión de London y fuerzas de repulsión de Paul, relacionándolas con un potencial de Lennard-Jones 12-6 de dos formas equivalentes, la distancia entre los átomos R_{ij} con un valor minimizado en una curva de interacción ϵ_{ij} y un parámetro R^*_{ij} que asigna valores a R_{ij} en el mínimo de V_{vdW} , análogamente se emplea el término σ_{ij} como la distancia a la que $V_{vdW_{ij}}$ es igual a 0:

$$V_{vdW_{ij}} = \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{R^*_{ij}}{R_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R^*_{ij}}{R_{ij}} \right)^6 \right] = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{R_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{R_{ij}} \right)^6 \right] \quad (6)$$

2.6.1.1. Acoplamiento molecular

Es una herramienta de mecánica molecular que se ha empleado desde finales del siglo XX (Kuntz et al., 1982), cuyo objetivo es predecir los modos de interacción predominantes en un sistema ligando-proteína, con aplicaciones que van desde la elucidación de procesos bioquímicos hasta el desarrollo de nuevos fármacos, la finalidad de estos métodos es simular los sitios de unión entre el farmacóforo y la diana biológica con el objetivo de predecir o replicar las interacciones experimentales (Meng et al., 2011). Uno de los principales programas utilizados para los ensayos *in-silico* es Autodock Vina, cuya principal función es estimar las interacciones no covalentes entre un prospecto de fármaco y su receptor en un entorno biológico mediante la sumatoria de todas las interacciones interatómicas entre pares de átomos movibles entre sí $f_{t_i t_f}$, excluyendo aquellas entre átomos separados por tres enlaces covalentes consecutivos y dependiendo directamente de la distancia entre los átomos (r_{ij}):

$$c = \sum_{i < j} f_{t_i t_f}(r_{ij}) \quad (7)$$

La ecuación puede redefinirse para separar las contribuciones de energía aportadas de manera intermolecular por la cercanía ligando-receptor c_{inter} y la interacción intramolecular, valor representado por la tensión del ligando c_{intra} :

$$c = c_{intra} + c_{inter} \quad (8)$$

De esta manera, el valor de energía libre s_i obtenido para cada modo de estos cálculos proviene de la contribución intermolecular, cuyo mínimo global se obtiene de restar de la energía total del sistema c_i para cada modo calculado la conformación más estable del ligando. Nótese g como una función ascendente y suave impuesta de manera arbitraria (Trott et al., 2009):

$$s_i = g(c_i - c_{intra1}) = g(c_{inter1}) \quad (9)$$

2.6.2. Cálculos cuánticos

El modelado molecular se construye a partir de la resolución de modelos propios de la mecánica cuántica para determinar la energía o la región de probabilidad electrónica con expresiones como la ecuación de Schrödinger, el operador Hamiltoniano, la función de onda, entre otros. Empezando por la descripción del estado de un sistema en términos cuánticos, se emplea una función de coordenadas llamada función de onda ψ . Para definir la energía total de un sistema se sabe que se emplea una sumatoria de la energía cinética y potencial del sistema con una forma (Levine, 2001):

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) = E\psi(x) \quad (10)$$

Dicho modelo matemático denominado como la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, para una partícula de masa m , donde \hbar es el valor de la constante de Planck, V es el término de energía cinética y E es la energía del sistema, todo en referencia a la función de onda ψ . Este modelo puede simplificarse empleando un operador que supone una serie de procedimientos para transformar una función en otra devolviendo la ecuación original y el valor propio determinado, el operador empleado para la energía de un sistema se conoce como Hamiltoniano \hat{H} y tiene la forma simplificada:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (11)$$

2.6.2.1. Métodos computacionales

El desarrollo de la química computacional está basado en la resolución de modelos como predicciones matemáticas partiendo de un subsistema más sencillo que el sistema a estudiar. Otro recurso empleado son las aproximaciones, partiendo de la incapacidad de resolver de forma exacta las ecuaciones de la mecánica cuántica, éstas se valen de

promedios, funciones simplificadas, perturbaciones y variaciones (Ramachandran et al., 2008).

2.6.2.1.1. Cálculos *Ab-Initio*

Estos cálculos también se denominan Hartree-Fock (HF) y utilizan la ecuación de Schrödinger en su totalidad partiendo de fundamentos teóricos, así como un Hamiltoniano completo que no considera datos experimentales, además de no considerar la repulsión Coulómbica entre electrones. Las energías calculadas por esta metodología son iguales o mayores a las exactas, además de presentar un recurso computacional demandante, sin embargo, son los cálculos con mayor grado de precisión, mejorando cuantitativamente los resultados obtenidos entre menor sea el tamaño de la molécula de estudio (Ramachandran et al., 2008 & Levine, 2001).

2.6.2.1.2. Métodos semiempíricos

Emplean un operador Hamiltoniano que determina la energía en un sistema de correspondencia entre magnitudes físicas y operadores mecánico-cuánticos mediante una ecuación de valores propios. Para este tipo de métodos el modelo hamiltoniano es más sencillo ya que aplica valores parametrizados con datos experimentales o con magnitudes calculadas mediante procesos *Ab-Initio*, presentando como ventajas una alta velocidad y menor requisición de recursos computacionales, esto a su vez origina la falta de precisión y un grado de error considerable para algunos cálculos (Ramachandran et al., 2008 & Levine, 2001).

2.6.2.1.3. Funcionales de la densidad (DFT)

Los cálculos DFT no resuelven un operador hamiltoniano, se basan en la prueba del teorema comprobado por Hohenberg y Kohn: la energía asociada al estado basal es una función única de densidad electrónica (Sholl et al., 2009), este teorema denominado Hohenberg-Kohn se representa de la siguiente forma:

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{en}(\rho) + E_{ee}(\rho) \quad (12)$$

Donde $T(\rho)$ es el valor de energía cinética, $E_{en}(\rho)$ la energía de interacción electrón-núcleo y $E_{ee}(\rho)$ la energía de interacción entre 2 electrones. El mayor problema reside en la falta de información sobre la forma del funcional, por lo que la mayoría de los cálculos inician con aproximaciones propuestas por Sham y Kohn de considerar un sistema de $2N$ número de electrones sin interacción lo cual introduce el término $T_s(\rho)$ que representa la aproximación a la energía cinética de dicho sistema, además de integrar a la ecuación $J(\rho)$ como la energía de interacción Coulómbica clásica entre electrones, reescribiendo así la fórmula para permitir el cálculo del término de correlación e intercambio $E_{xc}(\rho)$ (Rusca, 2000):

$$E_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_s(\rho) + E_{ee}(\rho) - J(\rho) \quad (13)$$

Los funcionales de la densidad pueden subdividirse a su vez en puros o híbridos, siendo los primeros aquellos que parten únicamente de un proceso Hartree-Fock para el cálculo de la energía como BPW91 y BLYP, por el contrario, los funcionales híbridos combinan cálculos de densidad electrónica con expresiones de intercambio HF siendo el caso de los funcionales PBE (Perdew et. al, 1996) y B3LYP (Sánchez et al., 2011 & Rusca, 2000).

2.6.2.1.3.1. B3LYP

Es el funcional de la densidad más popular en sistemas químicos (Zhang et al., 2010). Su construcción conjunta la aproximación potencial de intercambio de energía de Becke de 3 parámetros (Becke, 1993) con el potencial de correlación al spin de Lee, Yang y Parr (Lee et al., 1988), es combinación es lo que hace de B3LYP un funcional que denominamos “híbrido”. Uno de los primeros trabajos que integran el uso de B3LYP como método descriptivo de espectroscopía es el reportado por Stephens y colaboradores donde se comparan diferentes funcionales en el cálculo de espectros de absorción concluyendo que B3LYP era el de mayor precisión comparado al obtenido experimentalmente (Stephens et al., 1994).

2.6.2.1.4. Conjunto de funciones base

Para la construcción de orbitales moleculares se emplea una serie de modelos matemáticos conocidos como funciones base, que actúan como componentes espaciales dentro de un sistema de coordenadas. Dado que representar un orbital sólo es exacto si el conjunto de bases es completo, en la práctica se utilizan conjuntos menores y finitos donde una mayor robustez del conjunto permite una mejor aproximación a la función de onda real. No obstante, este incremento en la precisión conlleva un aumento significativo en el recurso computacional, el cual escala formalmente según la potencia del número de funciones empleadas (Feller et al., 1990) (Helgaker et al., 1995) (Helgaker et al., 2000). Se pueden clasificar en dos grandes grupos: los orbitales de tipo Slater (STO) y orbitales de tipo gaussiano (GTO), los primeros se escriben de la forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi,) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (14)$$

Donde se incluyen constantes de normalización N , ecuaciones de los esféricos armónicos $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ y una porción de distribución radial de carga respecto al núcleo $r^{n-1}e^{-\zeta r}$ cuya limitación es la ausencia de nodos radiales (Slater, 1930).

Los orbitales de tipo gaussiano, por su parte, se formulan mediante la ecuación:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi,) = NY_{l,m}(\theta, \varphi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2} \quad (15)$$

Este tipo de orbitales debido a la dependencia del factor cuadrático limita y disminuye la precisión de cálculo en orbitales cercanos al núcleo, esta ecuación puede reescribirse en función de coordenadas cartesianas mediante el modelo:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \varphi,) = Nx^l_x y^l_y z^l_z e^{-\zeta r^2} \quad (16)$$

Donde la sumatoria de l_x , l_y , y l_z resulta en el tipo del orbital calculado, las limitaciones de estos modelos implican el uso de un mayor número de funciones GTO para compararse al nivel de precisión de los modelos STO (Boys, 1950).

Un ejemplo de la interpretación de las funciones de base puede emplearse con el conjunto 4-31G como una de las primeras bases que integra cuatro funciones gaussianas básicas con aportaciones de tres funciones internas y una interna en un modelo de valencia dividida (Ditchfield et al., 1971). Dicho modelo eventualmente sufrió una expansión con la adición de dos GTO adicionales, formulando así la base 6-31G que mostró una mayor exactitud al modelar átomos del segundo nivel de energía por la mejora del modelo de la estructura interna de la base (Hehre et al., 1972), también se probó en los metales de transición del periodo tres donde el rendimiento y la precisión disminuyeron en la misma medida, requiriendo modificaciones para futuros conjuntos de bases (Rassolov et al., 2001).

Existen alternativas computacionales para sistemas moleculares robustos que solo modelan los electrones de valencia llamados pseudopotenciales o potenciales de electrones de coraza, ECP por sus siglas en inglés (Alkauskas et al., 2004). La omisión del resto de electrones reduce significativamente el número de orbitales ocupados por electrones que deben calcularse en comparación a sistemas que consideran todos los electrones disminuyendo en la misma medida el recurso computacional requerido (Willand, 2013).

La función SDD mezcla la base D95 en elementos más pequeños que el argón (Dunning et al., 1976) y el pseudopotencial del teorema Stuttgart-Dresden que emplea ECP en elementos mayores a potasio para la omisión de electrones internos y la inclusión de teoremas relativistas de los electrones de valencia para metales de transición (Dolg et al., 1987), lantánidos (Dolg et al., 1989) y actínidos (Küchle et al., 1994).

2.6.3. Cálculos de modelado molecular asociados a reactividad

2.6.3.1. Descriptor dual de Fukui

El descriptor dual de Fukui proporciona información sobre la reactividad localizada en una molécula, ya que indica cuáles son los átomos que concentran la densidad electrónica y que pueden realizar un ataque nucleofílico, de la misma forma en la que muestra cuáles son los átomos más electrofílicos, su principal ventaja es la precisión, así como evitar la ambigüedad resultante de las funciones de Fukui (Martínez-Araya, 2014). El descriptor dual de Fukui se determina mediante la ecuación:

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) \approx f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - 2\rho_N(\mathbf{r}) + \rho_{N-1} \quad (14)$$

Donde $f^{(2)}(\mathbf{r})$ es el descriptor dual de Fukui, $f^+(\mathbf{r})$ es la función de Fukui electrofílica, $f^-(\mathbf{r})$ es la función de Fukui nucleofílica, $\rho_{N+1}(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica de la molécula en estado aniónico, $\rho_N(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica de la molécula en estado neutro y ρ_{N-1} es la densidad electrónica de la molécula en estado catiónico. Al obtener las imágenes de dicho cálculo se define como un descriptor bifásico, pues los lóbulos o sitios reactivos representados aparecen en dos colores diferentes; lavanda para zonas deficientes de carga y cian para regiones que concentran densidad electrónica. (Martínez-Araya, 2014). Otra alternativa a la determinación del descriptor es con la operación que relaciona las densidades de los orbitales frontera:

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) \approx |\rho_{LUMO}| - |\rho_{HOMO}| \quad (15)$$

Donde $f^{(2)}(\mathbf{r})$ es el descriptor dual de Fukui, ρ_{LUMO} es la densidad de electrones del LUMO y ρ_{HOMO} es la electrodensidad del HOMO (Zamora et al., 2020).

2.6.3.2. Teoría del orbital molecular

La teoría del orbital molecular (MO) representa la base de los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de una molécula (Murrell, 2012). Definida como el acomodo ordenado y ascendente en energía de los orbitales atómicos ocupados de acuerdo con las reglas de Hund que pueden combinarse entre sí para formar orbitales moleculares (Galbraith et al., 2021), los dos más importantes reciben el nombre de orbitales moleculares frontera, y son el orbital de energía más alto ocupado abreviado como HOMO por sus siglas en inglés, y del mismo modo el LUMO que corresponde al orbital molecular de más baja energía desocupado (Yu et al., 2022). Esta teoría se ha utilizado ampliamente para estudiar la reactividad de diversos sistemas químicos, como reacciones sigmatrópicas, electrofílicas, nucleofílicas, ciclaciones, entre otras (Nguyen, 2007).

2.6.4. Cálculos computacionales sobre fenazinas.

Se han descrito diversos sistemas de estudio de acoplamiento molecular para fenazinas para detallar casos variables como inhibidor de la proteasa NS2B-NS3 del virus del dengue-2 (Salin et al., 2022). Se reportó la actividad biológica para el tratamiento de infección generada por *Pseudomonas aeruginosa* (Xie & Xie, 2019). Como antitumoral se ha estudiado el efecto de utilizar dipiridilfenazina funcionalizado con cobre (I) y sus modos de unión e interacciones con cadenas de ADN (Alsaedi et al., 2021). En el campo de la electroquímica, estudios teóricos de compuestos de benzofenazinodiona se evaluaron como cátodo de soporte para baterías organometálicas (Li et al., 2023).

3. Justificación

Debido a reportes previos de intercalación de fenazinas, es necesaria la búsqueda de nuevos compuestos con mejores propiedades fisicoquímicas que resulten en un proceso de intercalación más eficiente y, en consecuencia, la posible actividad antineoplásica. Los procesos sintéticos reportados hasta el momento no cumplen con principios de química verde, por lo que optimizar la metodología a condiciones más responsables ambientalmente supone una aportación en la síntesis de fenazinas. Los reportes actuales de acoplamiento molecular y actividad biológica incluyen variaciones estructurales de fenazina: con tiazoles, azepinas, piridinas, entre otros, excluyendo de los grupos estudiados a la familia de benzo[b]fenazino-6,11-dionas. Existen pocos estudios desde el primer reporte de síntesis de benzo[b]fenazino-6,11-dionas, y ninguno de acoplamiento molecular dando cabida a la propuesta de sitios de intercalación, optimización de la purificación y a la implementación de fuentes alternas de energía en el proceso sintético.

11. Bibliografía

- Alkauskas, A., Baratoff, A., & Bruder, C. (2004). Gaussian Form of Effective Core Potential and Response Function Basis Set Derived from Troullier–Martins Pseudopotential: Results for Ag and Au. *The Journal Of Physical Chemistry A*, *108*(33), 6863–6868. <https://doi.org/10.1021/jp037648t>
- Alsaedi, S., Babgi, B. A., Abdellattif, M. H., Arshad, M. N., Emwas, A. M., Jaremko, M., Humphrey, M. G., Asiri, A. M., & Hussien, M. A. (2021). DNA-Binding and cytotoxicity of Copper(I) complexes containing functionalized dipyridylphenazine ligands. *Pharmaceutics*, *13*(5), 764. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050764>
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & De la Lastra, J. M. P. (2022). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, *10*(4), 1367–1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
- Banerjee, S. (2016). Phenazines as chemosensors of solution analytes and as sensitizers in organic photovoltaics. *ARKIVOC*, *2016*(1), 82–110. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.347>
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal Of Chemical Physics*, *98*(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- BIOVIA, Dassault Systèmes. (2025). *Discovery Studio Client (Release 2025)*. San Diego: Dassault Systèmes. <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio>
- Boittier, E. D., Tang, Y. Y., Buckley, M. E., Schuurs, Z. P., Richard, D. J., & Gandhi, N. S. (2020). Assessing Molecular Docking Tools to Guide Targeted Drug Discovery of CD38 Inhibitors. *International Journal Of Molecular Sciences*, *21*(15), 5183. <https://doi.org/10.3390/ijms21155183>
- Borden, W. T., Gritsan, N. P., Hadad, C. M., Karney, W. L., Kemnitz, C. R., & Platz, M. S. (2000). The Interplay of Theory and Experiment in the Study of Phenylnitrene.

Accounts Of Chemical Research, 33(11), 765-771.

<https://doi.org/10.1021/ar990030a>

Boys, S. F. (1950). Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proceedings Of The Royal Society Of London A Mathematical And Physical Sciences*, 200(1063), 542-554. <https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0036>

Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0411>

Camilli, M., Cipolla, C. M., Dent, S., Minotti, G., & Cardinale, D. M. (2024). Anthracycline Cardiotoxicity in Adult Cancer Patients. *JACC CardioOncology*, 6(5), 655–677. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.07.016>.

Cárdenas-Chaparro, A., Leyva, E., Loredó-Carrillo, S. E., & Vladimir, C. (2017). Síntesis de compuestos de 2-anilino-3-cloro-1,4-naftoquinona promovida por microondas y ultrasonido. *Afinidad*, 580(74), 302–306.

Chaudhary, A., & Khurana, J. M. (2017c). Synthetic routes for phenazines: an overview. *Research on Chemical Intermediates*, 44(2), 1045–1083. <https://doi.org/10.1007/s11164-017-3152-8>

ChemAxon. (2025). *MarvinSketch (Versión 25.3.2)*. [Software de dibujo molecular]. <https://chemaxon.com/>

Choulli, F., Tafenzi, H. A., Hattimy, F. E., Choulli, M. K., & Belbaraka, R. (2024). Chemotherapy-related adverse effects with anthracycline and taxane-containing regimens in patients with localized Breast cancer: a descriptive study. *BMC Cancer*, 24(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11616-5>

Cimmino, A., Evidente, A., Mathieu, V., Andolfi, A., Lefranc, F., Kornienko, A., & Kiss, R. (2012b). Phenazines and cancer. *Natural Product Reports*, 29(4), 487. <https://doi.org/10.1039/c2np00079b>

Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel, G. W., & Von Ragué Schleyer, P. (1983). Efficient diffuse function - augmented basis sets for anion calculations. III. The 3 -

- 21+G basis set for first - row elements, Li – F. *Journal Of Computational Chemistry*, 4(3), 294–301. <https://doi.org/10.1002/jcc.540040303>
- Davarani, S. S. H., Fakhari, A. R., Shaabani, A., Ahmar, H., Maleki, A., & Fumani, N. S. (2008). A facile electrochemical method for the synthesis of phenazine derivatives via an ECECC pathway. *Tetrahedron Letters*, 49(39), 5622–5624. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.07.063>
- Ditchfield, R., Hehre, W. J., & Pople, J. A. (1971). Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal Of Chemical Physics*, 54(2), 724-728. <https://doi.org/10.1063/1.1674902>
- Dolg, M., Wedig, U., Stoll, H., & Preuss, H. (1987). Ab-initio pseudopotential study of the first row transition metal monoxides and iron monohydride. *The Journal Of Chemical Physics*, 86(4), 2123–2131. <https://doi.org/10.1063/1.452110>
- Dolg, M., Stoll, H., Savin, A., & Preuss, H. (1989). Energy-adjusted pseudopotentials for the rare earth elements. *Theoretica Chimica Acta*, 75(3), 173–194. <https://doi.org/10.1007/bf00528565>
- Dunning, T. H., & Hay, P. (1976). TH Dunning Jr. and PJ Hay. *Modern theoretical chemistry*, 1–28.
- Duzgun, D., & Oltean, S. (2025). Aberrant Splicing as a Mechanism for Resistance to Cancer Therapies. *Cancers*, 17(8), 1381. <https://doi.org/10.3390/cancers17081381>
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Feller, D., & Davidson, E. R. (1990). Basis Sets for Ab Initio Molecular Orbital Calculations and Intermolecular Interactions. *Reviews In Computational Chemistry*, 1-43. <https://doi.org/10.1002/9780470125786.ch1>
- Fischer, B. B., Krieger-Liszky, A., & Eggen, R. I. L. (2004). Photosensitizers Neutral Red (Type I) and Rose Bengal (Type II) Cause Light-Dependent Toxicity in *Chlamydomonas reinhardtii* and Induce the Gpxh Gene via Increased Singlet

- Oxygen Formation. *Environmental Science & Technology*, 38(23), 6307–6313. <https://doi.org/10.1021/es049673y>
- Fordos, J. (1859). Recueil des Travaux de la Società d'Emulation pour les Sciences Pharmaceutiques. 30(3).
- Frisch, M. J. et al. (2009). *Gaussian 09, Revision A.02*. [Software]. Gaussian, Inc.
- Frisch, M. J., Pople, J. A., & Binkley, J. S. (1984). Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *The Journal Of Chemical Physics*, 80(7), 3265–3269. <https://doi.org/10.1063/1.447079>
- Galbraith, J. M., Shaik, S., Danovich, D., Braïda, B., Wu, W., Hiberty, P., Cooper, D. L., Karadakov, P. B., & Dunning, T. H. (2021). Valence Bond and Molecular Orbital: Two Powerful Theories that Nicely Complement One Another. *Journal Of Chemical Education*, 98(12), 3617–3620. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.1c00919>
- 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. *Journal Of Cheminformatics*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
- Hehre, W. J., Ditchfield, R., & Pople, J. A. (1972). Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal Of Chemical Physics*, 56(5), 2257-2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>
- Helgaker, T., & Taylor, P. R. (1995). Gaussian Basis Sets and Molecular Integrals. *Advanced series in physical chemistry*. 725-856. https://doi.org/10.1142/9789812832115_0001
- Helgaker, T., J rgensen, P., & Olsen, J. (2000). *Molecular Electronic-Structure Theory*. <https://doi.org/10.1002/9781119019572>
- Herman, J. G., & Baylin, S. B. (2003). Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. *New England Journal Of Medicine*, 349(21), 2042-2054. <https://doi.org/10.1056/nejmra023075>
- Hollas, A., Wei, X., Murugesan, V., Nie, Z., Li, B., Reed, D., Liu, J., Sprenkle, V., & Wang, W. (2018). A biomimetic high-capacity phenazine-based anolyte for aqueous

- organic redox flow batteries. *Nature Energy*, 3(6), 508–514. <https://doi.org/10.1038/s41560-018-0167-3>.
- Holliman, F., Jeffery, B., & Brocks, D. (1963). Phenazines—III. *Tetrahedron*, 19(11), 1841–1848. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)99258-0](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)99258-0)
- Huigens, R. W., Brummel, B. R., Tenneti, S., Garrison, A. T., & Xiao, T. (2022). Pyrazine and phenazine heterocycles: platforms for total synthesis and drug discovery. *Molecules*, 27(3), 1112. <https://doi.org/10.3390/molecules27031112>.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2025). *Estadísticas De Defunciones Registradas (EDR)* [Comunicado de prensa]. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2025/edr/EDR2024_CP_ene-dic.pdf.
- Karami, T. K., Hailu, S., Feng, S., Graham, R., & Gukasyan, H. J. (2021). Eyes on Lipinski's Rule of Five: A New "Rule of Thumb" for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs. *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics*, 38(1), 43-55. <https://doi.org/10.1089/jop.2021.0069>
- Kadela-Tomanek, M. (2024). Design, Synthesis, Physicochemical Properties, and Biological Activity of Thymidine Compounds Attached to 5,8-Quinolinedione Derivatives as Potent DT-Diaphorase Substrates. *International Journal Of Molecular Sciences*, 25(20), 11211. <https://doi.org/10.3390/ijms252011211>
- Kim, Y., Park, S., Lee, H., Suh, M., Schollmeyer, D., & Lee, C. (2003). Synthesis and cytotoxicity of 6,11-Dihydro-pyrido- and 6,11-Dihydro-benzo[2,3-b]phenazine-6,11-dione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(8), 1709-1714. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00028-2](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00028-2)
- Küchle, W., Dolg, M., Stoll, H., & Preuss, H. (1994). Energy-adjusted pseudopotentials for the actinides. Parameter sets and test calculations for thorium and thorium monoxide. *The Journal Of Chemical Physics*, 100(10), 7535–7542. <https://doi.org/10.1063/1.466847>
- Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 161(2), 269–288. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(82\)90153-x](https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90153-x).

- Kurban, S., Deniz, N. G., Sayil, C., Ozyurek, M., Guclu, K., Stasevych, M., Zvarych, V., Komarovska-Porokhnyavet, O., & Novikov, V. (2019). Synthesis, Antimicrobial Properties, and Inhibition of Catalase Activity of 1,4-Naphtho- and Benzoquinone Derivatives Containing N-, S-, O-Substituted. *Heteroatom Chemistry*, 2019, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/1658417>
- Laursen, J. B., & Nielsen, J. (2004). Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity. *Chem Inform*, 35(21). <https://doi.org/10.1002/chin.200421299>
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review. B, Condensed Matter*, 37(2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785>.
- Levine, I. (2001). *Química cuántica*. Pearson Educación.
- Li, H., Satange, R., & Hou, M. (2024). *Crystal structure of Actinomycin D-Doxorubicin-d(AGCCGT)2 DNA ternary complex*. <https://doi.org/10.2210/pdb9jl7/pdb>.
- Li, W., Xu, H., Zhang, H., Wei, F., Huang, L., Ke, S., Fu, J., Jing, C., Cheng, J., & Liu, S. (2023). Tuning electron delocalization of hydrogen-bonded organic framework cathode for high-performance zinc-organic batteries. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1036'8/s41467-023-40969-5>
- Loredo-Carrillo, S. E., Leyva, E., Platz, M. S., Cárdenas-Chaparro, A., & Martínez-Richa, A. (2020). Thermolysis of 2-azido-3-(R-anilino)-1,4-naphthoquinones. Nitrene insertion versus hydrogen abstraction. *Tetrahedron Letters*, 61(14), 151731. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151731>
- Martínez-Araya, J. (2014). Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions? *J Math Chem*, 53(2), 451–465. <https://doi.org/10.1007/s10910-014-0437-7>.
- Martinez, R., & Chacon-Garcia, L. (2005). The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: What it Worked and What did not Work. *Current Medicinal Chemistry*, 12(2), 127–151. <https://doi.org/10.2174/0929867053363414>

- McNutt, A. T., Francoeur, P., Aggarwal, R., Masuda, T., Meli, R., Ragoza, M., Sunseri, J., & Koes, D. R. (2021). GNINA 1.0: molecular docking with deep learning. *Journal Of Cheminformatics*, 13(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00522-2>
- Meng, E. C., Goddard, T. D., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Pearson, Z. J., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2023). UCSF ChimeraX: Tools for structure building and analysis. *Protein Science*, 32(11). <https://doi.org/10.1002/pro.4792>
- Meng, X., Zhang, H., Mezei, M., & Cui, M. (2011a). Molecular Docking: a powerful approach for Structure-Based drug discovery. *Current Computer-aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Mikaelian, G., Sarimveis, H., Theodorou, D. N., & Megariotis, G. (2025). Thermodynamics and Kinetics of the Deintercalation of a Novel Anthracycline from Double-Stranded Oligonucleotide DNA. *The Journal Of Physical Chemistry B*, 129(33), 8335-8350. <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.5c03021>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal Of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Mukherjee, A., & Sasikala, W. D. (2013c). Drug–DNA intercalation. In *Advances in protein chemistry and structural biology* (pp. 1–62). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-411636-8.00001-8>.
- Murrell, J. N. (2012). The origins and later developments of molecular orbital theory. *International Journal Of Quantum Chemistry*, 112(17), 2875–2879. <https://doi.org/10.1002/qua.23293>
- Nevárez-Sida, A., & Del Pilar Torres-Arreola, L. (2025b). Cancer mortality in Mexico. Findings and public policy recommendations. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7474377/v1>
- Nguyen, A. Q., Anh, N. T., & Nguyễn, T. A. (2007). *Frontier orbitals: A Practical Manual*. John Wiley & Sons.
- National Institute of Standards and Technology. (2025). Dichlone (CAS No. 117-80-6). NIST Chemistry WebBook, SRD 69.

<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C117806&Units=SI&Mask=80#IR-Spec>

- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., y Vyvyan, J. R. (2001). *Introduction to spectroscopy*. Harcourt College Publishers.
- Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 77(18), 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.77.3865>
- Prasanna, S., & Doerksen, R. (2008). Topological Polar Surface Area: A Useful Descriptor in 2D-QSAR. *Current Medicinal Chemistry*, 16(1), 21-41. <https://doi.org/10.2174/092986709787002817>
- Radeva, L., & Yoncheva, K. (2025). Doxorubicin Toxicity and Recent Approaches to Alleviating Its Adverse Effects with Focus on Oxidative Stress. *Molecules*, 30(15), 3311. <https://doi.org/10.3390/molecules30153311>
- Ramachandran, K., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). *Computational chemistry and molecular modeling: Principles and Applications*. Springer Science & Business Media.
- Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A., Redfern, P. C., & Curtiss, L. A. (2001). 6-31G* basis set for third-row atoms. *Journal Of Computational Chemistry*, 22(9), 976-984. <https://doi.org/10.1002/jcc.1058>
- Rusca, J. B. (2000). *Química cuántica: fundamentos y aplicaciones computacionales*.
- Salin, N. H., Hariono, M., Khalili, N. S. D., Zakaria, I. I., Saqallah, F. G., Taib, M. N. a. M., Kamarulzaman, E. E., Wahab, H. A., & Khawory, M. H. (2022). Computational study of nitro-benzylidene phenazine as dengue virus-2 NS2B-NS3 protease inhibitor. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.875424>
- Sánchez, M. B., Arvizu, J. Z., Cartas, R., Martínez, M. C., Cabrera, L., & Martínez, G. (2011). Descripción Teórica De Complejos Amoniacales De Ni(li) Por La Teoría Del Funcional De La Densidad. *Revista Cubana De Química*, 1, 68–75. <https://www.redalyc.org/pdf/4435/443543722009.pdf>

- Sholl, D. S., & Steckel, J. A. (2009). *Density Functional Theory: A Practical Introduction*. https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc843776/m2/1/high_res_d/1010970.pdf
- Slater, J. C. (1930). Atomic shielding constants. *Physical Review*, 36(1), 57-64. <https://doi.org/10.1103/physrev.36.57>
- Spadafora, L., Di Muro, F. M., Intonti, C., Massa, L., Monelli, M., Pedretti, R. F. E., Adriano, E. P., Guarini, P., Cantiello, G., Bernardi, M., Russo, F., Cacciatore, S., Sabouret, P., Golino, M., Zoccai, G. B., Zimatore, F. R., & Vecchia, L. A. D. (2025). Lifestyle and Pharmacological Interventions to Prevent Anthracycline-Related Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal Of Cardiovascular Development And Disease*, 12(6), 212. <https://doi.org/10.3390/jcdd12060212>
- Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., & Frisch, M. J. (1994). Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *The Journal Of Physical Chemistry*, 98(45), 11623–11627. <https://doi.org/10.1021/j100096a001>
- Stergiopoulos, C., Tsopeles, F., & Valko, K. (2021). Prediction of hERG inhibition of drug discovery compounds using biomimetic HPLC measurements. *ADMET & DMPK*, 9(3), 191-207. <https://doi.org/10.5599/admet.995>
- Stewart, J. J. P. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal Of Molecular Modeling*, 13(12), 1173–1213. <https://doi.org/10.1007/s00894-007-0233-4>
- Tandon, V. K., Verma, M. K., Maurya, H. K., & Kumar, S. (2014). Micelles catalyzed one pot regio- and chemoselective synthesis of benzo[a]phenazines and naphtho[2,3-d]imidazoles 'in H₂O.' *Tetrahedron Letters*, 55(46), 6331–6334. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.09.103>.
- Terefe, E. M., & Ghosh, A. (2022). Molecular Docking, Validation, Dynamics Simulations, and Pharmacokinetic Prediction of Phytochemicals Isolated From *Croton dichogamus* Against the HIV-1 Reverse Transcriptase. *Bioinformatics And Biology Insights*, 16, 11779322221125605. <https://doi.org/10.1177/11779322221125605>

- Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (2008). Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *Journal Of Chemical Theory And Computation*, 4(2), 297-306. <https://doi.org/10.1021/ct700248k>
- Trott, O., & Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal Of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- Turner, J. M., & Messenger, A. (1986). Occurrence, biochemistry and physiology of phenazine pigment production. In *Advances in microbial physiology* (pp. 211–275). [https://doi.org/10.1016/s0065-2911\(08\)60306-9](https://doi.org/10.1016/s0065-2911(08)60306-9).
- Tuyun, A. F., Bayrak, N., Yıldırım, H., Onul, N., Kara, E. M., & Celik, B. O. (2015). Synthesis and In Vitro Biological Evaluation of Aminonaphthoquinones and Benzo[b]phenazine-6,11-dione Derivatives as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds. *Journal Of Chemistry*, 2015, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2015/645902>.
- Valles-Sánchez, A., Rosales-Marines, L., Serrato-Villegas, L. & Farias-Cepeda, L. (2014). Métodos Y Usos De La Química Computacional. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*, 6(11), 16–21.
- VanAllan, J. A., Reynolds, G. A., & Adel, R. E. (1963). Polynuclear Heterocycles. IV. The Synthesis of Some New Heterocyclic Quinones¹. *The Journal Of Organic Chemistry*, 28(2), 524-527. <https://doi.org/10.1021/jo01037a066>
- Wade, L. G. (2011). *Química orgánica. Volumen 2*. Pearson Educación.
- Willand, A., Kvashnin, Y. O., Genovese, L., Vázquez-Mayagoitia, Á., Deb, A. K., Sadeghi, A., Deutsch, T., & Goedecker, S. (2013). Norm-conserving pseudopotentials with chemical accuracy compared to all-electron calculations. *The Journal Of Chemical Physics*, 138(10). <https://doi.org/10.1063/1.4793260>.
- Wohl, A., & Aue, W. (1901). Ueber die Einwirkung von Nitrobenzol auf Anilin bei Gegenwart von Alkali. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34(2), 2442–2450. <https://doi.org/10.1002/cber.190103402183>

- Xie, L., & Xie, L. (2019). Pathway-Centric Structure-Based Multi-Target compound screening for Anti-Virulence drug repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3504. <https://doi.org/10.3390/ijms20143504>
- Yu, J., Su, N. Q., & Yang, W. (2022). Describing Chemical Reactivity with Frontier Molecular Orbitals. *JACS Au*, 2(6), 1383–1394. <https://doi.org/10.1021/jacsau.2c00085>
- Zamora, P., Bieger, K., Cuchillo, A., Tello, A., & Muena, J. (2020). Theoretical determination of a reaction intermediate: Fukui function analysis, dual reactivity descriptor and activation energy. *Journal Of Molecular Structure*, 1227, 129369. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129369>
- Zhang, I. Y., Wu, J., & Xu, X. (2010). Extending the reliability and applicability of B3LYP. *Chemical Communications*, 46(18), 3057. <https://doi.org/10.1039/c000677g>