



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**  
**Facultad de Ciencias Químicas y Centro de Química-Instituto de**  
**Ciencias**

**Posgrado en Ciencias Químicas**

**Complejos de Vanadio en el tratamiento del Cáncer de Seno. Un**  
**estudio teórico basado en primeros principios.**

**Tesis presentada para obtener el grado de:**  
**Maestría en Ciencias Químicas en el área de Fisicoquímica.**

**Presenta: Lisset Noriega de los Santos**

**Director de Tesis: Francisco J. Meléndez Bustamante**

**Septiembre 2017**

La realización de esta Tesis de maestría fue posible gracias al apoyo recibido por el consejo nacional de ciencia y tecnología, CONACYT, con el número becario **581659**.



Los autores agradecen a la Vicerrectoría y Estudios de Posgrado (VIEP) a través del proyecto VIEP-MEBF-NAT-17G y VIEP-CAME-NAT-171.



La realización de esta tesis también fue posible gracias a los recursos de cómputo, la experiencia técnica y el apoyo brindados por el Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) de la red CONACYT de laboratorios nacionales, así también se agradece al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa para la realización de los cálculos empleados en la presente tesis.

**Durante la realización de esta tesis se tuvo participación en los siguientes congresos:**

- ❖ XV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica.  
Participación en modalidad de cartel con el nombre: “Complejos de vanadio en el tratamiento de cáncer de seno. Un estudio teórico a primeros principios”, llevado a cabo en Mérida Yucatán, del 17-19 de noviembre de 2016.
  
- ❖ XXI Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas  
Participación en modalidad oral con el nombre: “Complejos de Vanadio en el tratamiento del cáncer de seno. Un estudio teórico basado en primeros principios”, lleado a cabo en Puebla, México del 24 al 28 de octubre de 2016.
  
- ❖ XX Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas  
Participacion en modalidad cartel con el nombre: “Complejos de Vanadio en el tratamiento del cáncer de seno. Un estudio teórico basado en primeros principios”, llevado a cabo en Puebla, México del 12 al 15 de octubre de 2016.
  
- ❖ El trabajo de esta tesis fue realizado con el fin de escribir el artículo titulado: “Vanadium Complexes against breast cancer. A theoretical study” de los autores: Lisset Noriega, Norma A. Caballero, Ramsés E. Ramírez, Enrique González-Vergara, Thomas Scior y Francisco J. Meléndez, actualmente en revisión para ser enviado al Journal Inorganica Chemical Acta.

## Resumen

El cáncer de seno es el principal cáncer detectado entre las mujeres a nivel mundial, por lo que existe una búsqueda de alternativas terapéuticas como la fotodinámica, que consiste en la combinación adecuada de un fotosensor y una longitud de onda. A fin de elucidar la actividad como fotosensores y anticancerígenos inhibiendo a la proteína PTP1B la cual está involucrada con la malignidad del cáncer de seno, en este trabajo se estudiaron tres complejos de oxovanadio (V). La optimización de las geométricas, los espectros IR, NMR y UV-Vis y el análisis poblacional fue llevado a cabo utilizando la teoría de los funcionales de la densidad (DFT), empleando los funcionales B3LYP, B97D y M06-2X y las bases LanL2DZ para describir los electrones de valencia y de core a través de un pseudo potencial para el átomo de vanadio y la base 6-311++G (d,p) para los demás átomos. Todos los cálculos fueron llevados a cabo en gas y en disolución (Agua, Etanol y Dimetilsulfóxido). M06-2X fue el funcional que mejor describió las geometrías de los complejos, así como el espectro UV-Vis, mientras que el funcional B97D describió mejor el espectro IR. Las bandas de absorción no mostraron cambios significativos atribuidos al disolvente, las absorciones observadas fueron entre 430-460nm, por lo que los complejos pueden actuar como fotosensores. La energía de interacción entre los complejos y la proteína PTP1B obtenidas en el docking molecular fue de  $\pm -6.20$  Kcal/mol para los tres complejos observando interacciones hidrofóbicas con los aminoácidos Cys215, Asp181 y Asp48, los cuales están relacionados con la actividad cancerígena de esta proteína.

## Abstract

Breast cancer is the leading cancer detected among women worldwide. For that reason there are new therapeutic alternatives against cancer such photodynamic which mainly needs of two basic elements for acting in the best way possible: a photosensitizer and an appropriate wavelength. In the searching of new photosensitizer and anticancer agents, vanadium complexes are highlighted. Three oxo-vanadium (V) complexes had been studied in this research project with the aim of elucidate their activity as photosensitizer and their anticancer activity (PTP1B protein inhibition). All calculations were done in gas phase and in dissolution (Water, Ethanol and Dimethylsulfoxide) using DFT functional such B3LYP, B97D and M06-2X and 6-311++g(d,p) basis set for all atoms but vanadium, which LANL2DZ basis set was used. M06-2X was yhe better functional to describe the complexes geometries and the UV-Vis spectra, while B97D better to describe IR spectra. The absorption band of the complexes were observed between 430-460 nm thus they might act as photosensitizer. The absorption did not show significantly changes with different solvents. The molecular docking interaction energies from PTP1B protein and the three complexes were near to -6.20 kcal/mol and the interactions observed were mainly hydrophobic interactions between Cys215, Asp181 and Asp48 amino acids which are related whit the cancerogenic activity of the PTP1B protein.

## Abreviaturas

CSD	Cambridge Structural Database
c-Src	Proteína tirosina quinasa c-Src
DFT	Teoría de funcionales de la densidad
DMSO	Dimetilsulfoxido
EGF-R	Receptor de crecimiento epidérmico
HP	Hematoporfirina
IR	Infrarrojo
MEP	Mapa de potencial electrostático molecular
MO	Orbitales moleculares
RMN	Resonancia magnética nuclear
PDB	Protein Data Bank
PTD	Fotodinámica
PTP1B	Proteína tirosina fosfatasa 1B
Re	Receptores de estrógeno
ROS	Especies reactivas del oxígeno
UV-Vis	Ultravioleta -Visible
V(V)	Vanadio con número de oxidación +5

## Lista de figuras

- 1.1 Estructura los tres complejos de oxovanadio (V)
- 1.2 Estructura y regulación de la proteína PTP1B
- 2.1 Diferentes tipos de coordenadas para la molécula de agua
- 3.1 Aniones (a) vanadato y (b) fosfato
- 4.1 Estructuras optimizadas de los tres complejos de oxo-vanadio (V) con el funcional M06-2X en fase gas. a) Complejo **V1**, b) Complejo **V2** y c) Complejo **V3**
- 4.2 MEP de los tres complejos en fase gas con el funcional M06-2X
- 4.3 Orbitales moleculares de frontera del complejo **V1** con el funcional M06-2X en disolución con etanol.
- 4.4 Orbitales moleculares de frontera del complejo **V2** con el funcional M06-2X en disolución con etanol.
- 4.5 Orbitales moleculares de frontera del complejo **V3** con el funcional M06-2X en disolución con etanol.
- 4.6 Gap calculado entre los orbitales Homo-Lumo de los tres complejos en etanol con el método M06-2X.
- 4.7 Espectros obtenidos con B97D en fase gas para a) complejo **V1**, b) complejo **V2**, c) complejo **V3**.
- 4.8 Espectros teóricos UV-Vis para los complejos **V1**, **V2**, **V3**, con el método M06-2X
- 4.9 Visualización de las interacciones entre PTP1B y los tres complejos

## Lista de tablas

- 2.1 Funcionales DFT utilizados en esta tesis.
- 2.2 Programas utilizados para el estudio docking.
- 3.1 Factores escala utilizados para el cálculo de frecuencias.
- 4.1 Longitudes de enlace (Å) y ángulos de valencia (°) para algunos parámetros seleccionados de **V1**.
- 4.2 Longitudes de enlace (Å) y ángulos de valencia (°) para algunos parámetros seleccionados de **V2**.
- 4.3 Longitudes de enlace (Å) y ángulos de valencia (°) para algunos parámetros seleccionados de **V3**.
- 4.4 Población electrónica y carga de los átomos centrales de los tres complejos en fase gas con el funcional M062X.
- 4.5 Energía de los orbitales moleculares y contribución de los orbitales atómicos para los tres complejos.
- 4.6 Frecuencias vibracionales obtenidas con el factor de escala del método B97D para los tres complejos en gas y en diferentes disolventes.
- 4.7 Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  (en ppm) para los tres complejos calculados con los conjunto base B3LYP/6-311++g(d,p) y LANL2DZ.
- 4.8 Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  en ppm calculada para los complejos con el funcional B3LYP y el conjunto base 6311++g(d, p) y LanL2Dz.
- 4.9 Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm en  $^{51}\text{V}$  RMN calculada para los complejos con el funcional B3LYP y el conjunto base 6311++g(d,p) y LanL2Dz.
- 4.10 Absorción UV-Vis calculada para los tres complejos.
- 4.11 Interacciones entre la proteína PTP1B y los tres complejos de oxo-vanadio (V).
- 4.12 Energías en kcal/mol obtenidas con AD4 y ADVina en la interacción PTP1B y los tres complejos de oxo-vanadio (V).

Contenido	
Capítulo 1. Introducción, hipótesis y objetivos.....	1
1.1 Introducción .....	1
1.2 Hipótesis y objetivo general .....	4
1.3 Antecedentes.....	5
Capítulo 2. Fundamentos Teóricos.....	12
2.1 Ecuación de Schrödinger .....	12
2.2 Teoría de los funcionales de la densidad .....	16
2.3 Funciones Base .....	22
2.4. Aplicaciones DFT .....	26
2.5. Efecto de solvatación.....	32
2.6 Docking Molecular .....	34
3. Metodología.....	37
3.1 Estudio mecano-cuántico.....	37
3.1.1 Optimización de las estructuras en fase gas y en diferentes solventes.....	37
3.1.2 Análisis de poblaciones.....	38
3.1.3 Espectro IR.....	38
3.1.3 Espectro RMN.....	38
3.1.4 Espectro UV-Vis .....	39
3.2 Docking molecular.....	39
4. Resultados y discusión .....	41
4.1 Estructura molecular .....	41
4.2 Análisis de población electrónica .....	46
4.3 Espectroscopía IR .....	52
4.4 Espectroscopía RMN .....	55
4.5 Espectroscopía UV-Vis.....	57
4.6. Docking molecular.....	62
5. Conclusiones.....	65
6. Referencias .....	66
Apéndice A.....	70
Apéndice B.....	71
Apéndice C .....	77

Apéndice D.....81

## **Capítulo 1. Introducción, hipótesis y objetivos.**

### *1.1 Introducción*

El cáncer ha tenido una gran relevancia en los últimos años debido a que es una de las principales razones de defunción en el mundo, por ejemplo, en estados unidos es la segunda causa de muerte, tan solo por debajo de enfermedades crónico degenerativas como las enfermedades cardiovasculares [1]. Cuando las personas son diagnosticadas con cáncer, son expuestas a un sufrimiento físico y emocional en la que se ven involucrados el paciente y las personas que le rodean, es entonces cuando en algún momento surge el planteamiento de la pregunta: ¿existirá alguna vez la cura para el cáncer? La respuesta evidentemente no es fácil, ya que en el cáncer están involucrados muchas alteraciones fisiológicas, que van desde el metabolismo celular hasta la inducción de angiogénesis [2].

En el 2011 Hanahan y Weinberg [3] propusieron seis características esenciales y distintivas del cáncer, las cuales incluyen la proliferación de señales, la evasión de los supresores de crecimiento, la resistencia a la muerte celular, la inducción de la angiogénesis y la activación de la invasión y metástasis. Y en cada una de estas características existe toda una serie de procesos involucrados, por eso, hoy en día existe una búsqueda constante por nuevos compuestos químicos que permitan actuar sobre alguno de estos procesos y así, atacar el cáncer de una mejor manera. En estados unidos cada año se realiza un estudio de la incidencia y pronósticos del cáncer, para 2017 se estiman 1,688,780 nuevos casos y muertes ocasionadas por algún tipo de cáncer, de los cuales, 852,630 casos corresponden a las mujeres de donde 252,710 de todos los casos serán debido al cáncer de mama que representa el 30%, seguido del cáncer de pulmón/bronquios y el de colon/recto con un 12 y 8 %, respectivamente [4].

En México, los datos estadísticos más recientes relacionados con cáncer se remontan a 2014, en donde de acuerdo con la secretaría de gobernación [5], el cáncer de seno ha desplazado al cervicouterino desde 2006 como la principal causa de muerte por un tumor maligno en la mujer con una estimación de más de 11,000 casos nuevos anuales. A partir de ese reporte, se creó el “programa de acción específico prevención y control del cáncer de la mujer 2013-2018”, que pretende principalmente promover la detección oportuna de esta neoplasia. No obstante, la

búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas es de gran importancia para poder garantizar un tratamiento adecuado que principalmente disminuya los efectos secundarios. Una de las terapias que pretende maximizar la actividad terapéutica y minimizar los efectos colaterales es la fotodinámica (Ver capítulo 1.3) [6], la cual es una rama de la fototerapia que se basa en introducir al organismo una sustancia conocida como fotosensibilizador, que tiene la capacidad de llegar con una gran afinidad a las células cancerígenas, y una vez ahí, ser activadas con una radiación electromagnética a fin de generar especies reactivas del oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) que provoquen la muerte de las células cancerígenas [7].

Entre las sustancias que han tenido un auge como anticancerígenos son las moléculas que contienen en su estructura algún metal, teniendo relevancia aquellos que contengan metales de transición como el vanadio, ya que se ha encontrado que este tipo de compuestos han tenido actividad anticancerígena [8]. Sería por lo tanto interesante saber, si algún compuesto organometálico con vanadio tiene la capacidad de tener actividad anticancerígena contra células de cáncer de mama, y si además podrían ser candidatos para ser fotosensibilizadores y actuar en la fotodinámica. Por esta razón en la presente tesis, se estudia la posibilidad teórica de que tres compuestos de oxovanadio (V) interactúen contra las células de cáncer de mama a través de estudios *in silico* los cuales involucran análisis mecano-cuánticos y de docking molecular.

Este escrito se ha dividido en los siguientes capítulos:

- Capítulo 1. Introducción, hipótesis y objetivo: En este capítulo se contextualiza de manera breve el trabajo, así como el contenido de esta tesis se plantean tanto el objetivo general como la hipótesis del trabajo. En los antecedentes, se proporciona un panorama de los estudios realizados previamente.
- Capítulo 2. Fundamentos teóricos: Se contextualizan los conceptos básicos de la química cuántica que se han implementados en los programas computacionales usados para ejecutar los cálculos para el estudio de los complejos.
- Capítulo 3. Metodología: Se describen las etapas en que se dividió el trabajo, así como los métodos empleados para lograr los objetivos.
- Capítulo 4. Resultados y discusión: En esta sección se presentan los resultados, así como la interpretación de los datos obtenidos en el estudio de los tres complejos.

- Capítulo 5. Conclusiones: Es donde se presentan los argumentos y afirmación relativos a los resultados obtenidos en la investigación realizada.
- Capítulo 6. Referencias: Se enlistan la fuente bibliográfica utilizada en la tesis.

## *1.2 Hipótesis y objetivo general*

### *Hipótesis*

Los tres complejos de oxo-vanadio estudiados tendrán la capacidad de actuar como fotosensores, y, además, tendrán la capacidad de interactuar con la proteína PTP1B que está relacionada con el cáncer de mama. Por lo tanto, con este estudio se propondrán dos mecanismos de acción de estos complejos como anticancerígenos.

### *Objetivo general*

Caracterizar diferentes complejos de vanadio con el fin de conocer cuáles tendrán un mejor comportamiento como fotosensores. Además, predecir cómo podrían interactuar con las células tumorales por medio de estudios químico-cuánticos y docking molecular.

### 1.3 Antecedentes

#### **Compuestos de Vanadio**

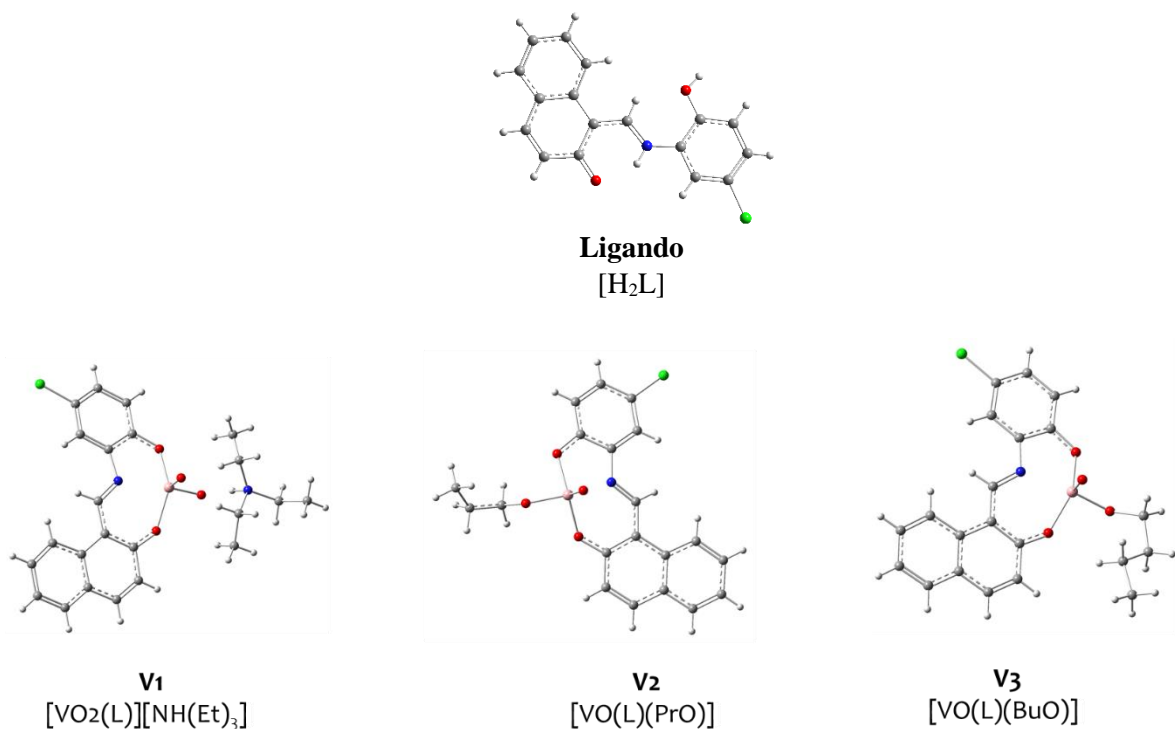
El vanadio, cuyo número atómico es 23, es un metal de transición del grupo  $3d$  con una configuración electrónica de  $[\text{Ar}]3d^3 4s^2$  teniendo dos isotopos naturales  $^{51}\text{V}$  y  $^{50}\text{V}$ . Está presente en diferentes compuestos con números de oxidación  $-II$ ,  $-I$ ,  $0$ ,  $II$ ,  $III$ ,  $IV$  y  $V$ , sin embargo, el mayor interés recae sobre aquellos compuestos con número de oxidación  $IV$  y  $V$ , ya que presentan una mayor actividad biológica y menor toxicidad a sistemas biológicos [9]. En el cuerpo humano el vanadio es un micronutriente y actúa como un cofactor inorgánico, promoviendo la bioactividad celular que va desde el metabolismo hasta propiedades insulino-miméticas [9].

Los compuestos de vanadio a través de los últimos años han ganado relevancia debido a que exhiben efectos significativos inhibiendo la función en un gran rango de enzimas como son: gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa, lipasa lipoproteína, tirosina fosfatasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, entre otras [10]. El potencial farmacológico de los compuestos de vanadio como metalofármacos, fue inicialmente orientado al tratamiento de la diabetes mellitus, pero recientemente se han considerado como agentes anticancerígenos y a pesar de que no se conoce de manera exacta su mecanismo de acción, estos compuestos son capaces de actuar inhibiendo la proliferación de las células cancerígenas produciendo ROS y alterando la estructura celular [11,12].

La química del vanadio abarca *i*) varios estados de oxidación para el ión metálico, *ii*) la similitud química de vanadatos de  $V(V)$  con la proteína fosfatasa, *iii*) la habilidad del vanadio de formar poli-oxovanadatos, *iv*) la capacidad del vanadio de formar complejos con numerosas moléculas de significancia biológica, como ATP, ribosa y aminoácidos, promoviendo la coordinación a través de diferentes interacciones que involucran átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, y *v*) la flexibilidad del vanadio para conseguir una variedad de geometrías de coordinación sobre el sustrato enlazado [13,14]. El vanadio promueve una variedad de aspectos químicos dependiendo de su estado de oxidación, la naturaleza electrónica y estérica de los ligandos de coordinación.

En el 2015 el grupo de investigación de S. Yousef Ebrahimipour et. al., sintetizó complejos de vanadio  $V(V)$  que fueron evaluados en la línea celular MCF-7 a fin de conocer la actividad

anticancerígena en cáncer de mama de estos complejos [15]. Estos tres complejos tienen como ligando a la base de schiff: 1-(((5-cloro-2-oxidophenyl)imino)methyl)naphthalen-2-olate [ $L^{-2}$ ], para formar a los complejos de oxovanadio (V)  $[VO_2(L)][NH(Et)_3]$  (**V1**),  $[VO(L)(PrO)]$  (**V2**) y  $[VO(L)(BuO)]$  (**V3**). El complejo **V1** triethylammonium-1-(((5-cloro-2-oxidophenyl)imino)methyl)naphthalen-2-olate-di-oxido-vanadate (V) es una sal formada por una parte aniónica que comprende a la base de schiff unida con el vanadio 5+ y una parte catiónica formada por la trietilamina, por otro lado, el complejo **V2** 1-(((5-cloro-2-oxidophenyl)imino)methyl)-naphthalen-2-olate-propoxido-oxido-vanadium (V) está compuesto por la base de schiff ligada al vanadio 5+ y un radical oxopropano, mientras que el complejo **V3** 1-(((5-cloro-2-oxidophenyl)imino)methyl)-naphthalen-2-olate-butoxido-oxidovanadium (V) está formado por la base de schiff ligada al vanadio y el radical butóxido (figura 1).



**Figura 1.1.** Estructura de la base de schiff y de los tres complejos de oxovanadio (V).

Estos complejos presentaron una buena actividad anticancerígena, sin embargo, en este estudio no se pudo concluir cuál podría ser la forma específica en la que estos complejos estarían llevando a cabo su acción en contra del cáncer de mama.

### **Neoplasias y tumores malignos**

Las neoplasias son nuevos crecimientos de células que son parte de algún tipo de tejido, la oncología se encarga de estudiar estas neoplasias o tumores. Los tumores son clonales, es decir que provienen de células correspondientes al mismo tejido y con la misma información genética. Los tumores pueden ser benignos cuando el crecimiento es localizado, no se disemina y por lo general pueden extirparse quirúrgicamente y tienen el sufijo -oma a la célula de origen, por ejemplo, las neoplasias benignas originadas en las glándulas se conocen como adenomas, en la neoplasia epitelial benigna que son verrugosas se denominan papilomas, o las que forman grandes masas quísticas, como en el ovario, se conocen como cistoadenoma [2].

Los tumores que son malignos en conjunto se les conoce como cáncer, que viene de la palabra cangrejo que quiere decir que se adhiere a cualquier parte, esto implica que estos tumores tienen la capacidad de invadir y destruir estructuras adyacentes y diseminarse ( metástasis) e incluso provocar la muerte, la nomenclatura de estos tumores es esencialmente el mismo esquema utilizado para las neoplasias benignas, por ejemplo a los tumores malignos que se originan en las glándulas se conoce como adenocarcinoma, o el que se origina en las células epiteliales se les llaman carcinomas [2].

El cáncer de mama es un carcinoma que se origina principalmente en las mujeres y es una enfermedad heterogénea en la que para determinar el pronóstico de la enfermedad se considera 1) el tamaño del tumor, 2) los receptores hormonales y 3) la histología.

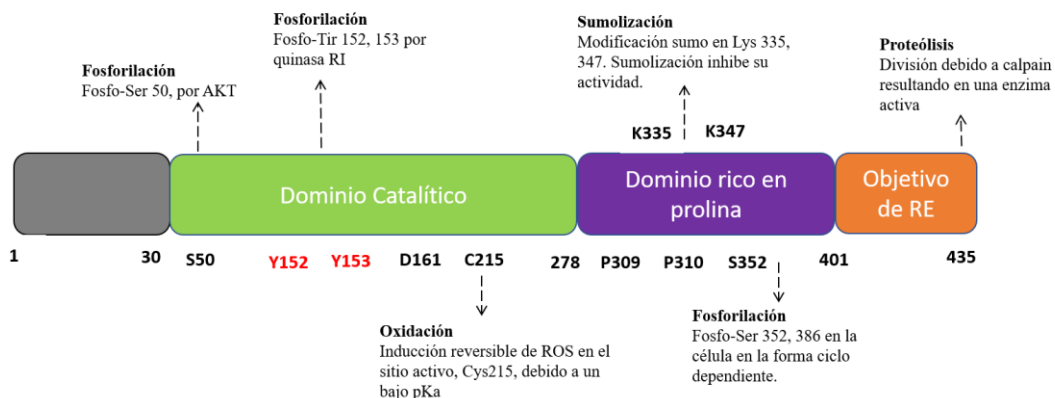
Los blancos terapéuticos actuales están enfocados en los receptores de estrógeno y progesterona. Los receptores de estrógeno pueden ser alfa o beta ( $Re\alpha$  y  $Re\beta$  respectivamente). En el cáncer de mama abundan los  $Re\alpha$  y se asocia con la proliferación del cáncer. En un principio se utilizó como terapia la ovariectomía, luego los estrógenos y actualmente se utiliza el Tamoxifeno, el cual es un modulador selectivo de receptores de estrógeno [16].

Her2 y EGF-R también están asociados con el crecimiento rápido y agresivo del cáncer de mama y hoy se utiliza hercamptin/trastuzumab para bloquear estos receptores en combinación quimioterapéutica con lapatimib que también ataca a EGF-R [16].

En años recientes (2014), se han hecho muchas investigaciones para conocer más acerca del cáncer de mama y como poder atacarlo desde el punto de vista molecular, en donde ha ido ganando terreno la participación de la proteína PTP1B como un promotor en la agresividad del cáncer de mama [17].

### 🚦 PTP1B

En el año 2003 se identificó a la proteína tirosina fosfatasa 1-B (PTP1B, por sus siglas en inglés), como uno de los promotores en la metástasis del cáncer de mama [18]. La proteína PTP1B es una proteína no transmembranal que se encuentra principalmente sobre el retículo endoplásmico rugoso. Esta proteína fue inicialmente purificada de la placenta humana y ha sido relacionada como un regulador de múltiples vías de señalización que involucran las enfermedades como la diabetes, obesidad y recientemente ha tenido gran interés por ser un factor positivo en la tumorigénesis [19]. La PTP1B es codificada por el gen PTPN1, tiene un dominio catalítico N-terminal que abarca los residuos 1-300, dos secuencias ricas en prolina y una región hidrofóbica C-terminal. Esta proteína se regula por los procesos de fosforilación, oxidación, sumolización y proteólisis (Figura 2) [19].



**Figura 1.2.** Estructura y regulación de la proteína PTP1B [19].

La proteína PTP1B es un regulador de la metástasis en el cáncer de seno, no obstante el mecanismo exacto de la participación de esta proteína en dicho proceso sigue siendo incierto, aunque se ha demostrado que la PTP1B participa en la activación de la proteína c-Src [20].

La proteína tirosina quinasa c-Src se encuentra elevada en diferentes tipos de cáncer humano. La c-Src es una tirosina quinasa membrana-asociada no-receptor que juega un papel importante en la señalización. Cuando c-Src está activa es capaz de fosforilar una variedad de substratos, afectando la división celular, la diferenciación celular y la movilidad. Generalmente c-Src se mantiene inactiva gracias a las quinasas CSK y CSK-homólogos que fosforilan la Tyr 530 de c-Src [21]. C-Src se activa como resultado de una interrupción negativa regulatoria de interacción. Estos procesos incluyen la unión de los dominios de c-Src (SH2 o SH3) como un factor de receptor de crecimiento o una proteína rica en una secuencia de prolina, la fosforilación de residuos dentro de c-Src y la desfosforilación del sitio regulador negativo del carboxilo terminal. La elevación de la actividad de la proteína c-Src ha sido encontrada en diferentes tipos de cáncer, particularmente en el cáncer de colon y de mama [18].

Se ha demostrado que la proteína PTP1B tiene el potencial de activar c-Src por medio de la desfosforilación del sitio regulador negativo de c-Src, por lo que podrían estar involucrados los aminoácidos D48 (ácido aspártico) así como R47 (Arginina) de la PTP1B [22]. Es por ello que será interesante saber si los complejos de oxovanadio (V) **V1**, **V2**, y **V3**, tienen la capacidad de interactuar con esta proteína a fin de inhibirla y por lo tanto, ser un posible mecanismo de acción de estos complejos.

### **Farmacología del cáncer de mama**

La farmacología del cáncer de mama puede ser dividido en etapas o estadios, de acuerdo con el tamaño y/o diseminación del tumor, el estadio I se caracteriza por tumores primarios pequeños y nódulos linfáticos axilares negativos a la exploración, el estadio II es caracterizado por presentar tumores pequeños, así como de 1 a 3 nódulos linfáticos, mientras que los estadios III y IV se caracterizan principalmente por presencia de metástasis. El tratamiento del cáncer en el estadio I y II puede ser abordado con cirugía mientras que en los estadios II, III y IV, se utilizan las terapias neoadyuvantes como la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia, que como es bien sabido va acompañada de diversos efectos secundarios [2].

Entre las terapias alternativas se encuentra la fotodinámica la cual es un tratamiento que requiere la combinación de la luz a una longitud de onda específica. La dosis de esta luz es regulada de tal manera que la cantidad de energía liberada permite activar al fotosensor, que es una sustancia química que se activa con la luz y, con la presencia de oxígeno molecular en los tejidos, desencadena la muerte celular por medio de un daño oxidativo [23].

La luz ha sido utilizada como tratamiento desde hace más de 3000 años, en donde combinada con extractos de plantas fue usada para el tratamiento de enfermedades como soriasis, el vitiligo y cáncer de piel en la antigua Egipto, India y China. Posteriormente, hace aproximadamente 100 años, se descubrió que las combinaciones de la luz con determinados compuestos químicos pueden inducir la muerte celular. Estudios posteriores demostraron que el oxígeno era un requerimiento para la reacción de la fotodinámica, así en la segunda mitad del siglo XIX la hematorporfirina (HP) fue utilizada como fotosensor y en los años 60s se desarrolló el primer fotosensor derivado de la hematorporfirina (HPD) que tenía una mayor habilidad de llegar a los tumores que la HP [24].

La fotodinámica (PTD) está asociada a la selectividad prolongada de los fotosensores hacia las células tumorales. Existen dos mecanismos de acción de los fotosensores para llevar a cabo su función en la PTD.

El mecanismo tipo I puede esquematizarse de la siguiente manera:

1.  $C+h\nu=*C$
2.  $*C+RH=*CH+*R$
3.  $*CH+O_2=C+HO_2$
4.  $*R+O_2=*RO_2$

En donde el fotosensor C interactúa con una longitud de onda con energía  $h\nu$  para dar origen al fotosensor en su estado excitado  $*C$ , el cual tendrá la capacidad de actuar con una molécula que contenga un átomo de hidrógeno para así formar un radical libre  $*R$ , mientras tanto la forma hidratada del fotosensor excitado  $*CH$  en presencia de oxígeno se oxidará para regresar a su estado original C. Por otro lado, en presencia de oxígeno molecular, el radical libre  $*R$  formará otros sustratos tales como peróxidos, iones superóxidos y radicales hidroxilos, los cuales desembocarán una cadena de reacción de radicales libres [24].

El oxígeno molecular en su estado basal se encuentra en un estado triplete ( $^3\text{O}_2$ ), cuando  $^3\text{O}_2$  interactúa con el fotosensor, éste es excitado en un estado triplete ( $^3^*\text{C}$ ) por lo que nos referimos al proceso tipo II, en donde la transición de espín permitida (del estado excitado del fotosensor al estado basal (triplete) del oxígeno molecular), formará al oxígeno singulete ( $^1\text{O}_2$ ) el cual al interactuar con diferentes substratos actuará en contra de las células oxidando la membrana plasmática lipídica, residuos de aminoácidos de las proteínas y otras moléculas celulares [23].

1.  $^3^*\text{C} + ^3\text{O}_2 = ^1\text{C} + ^1\text{O}_2$
2.  $^1\text{O}_2 + \text{RH} = \text{Daño oxidativo}$

Las propiedades que debe tener un fotosensor ideal para actuar de la mejor forma posible en la PTD son: 1) una absorción electromagnética preferentemente entre 400-800 nm, 2) ser generadores efectivos de ROS y oxígeno singulete, 3) tener una mínima toxicidad en la oscuridad (ausencia de luz visible), 4) exhibir gran retención en los tejidos tumorales, 5) presentar una rápida depuración del cuerpo, 6) ser compuestos bien caracterizados, estables y con una composición conocida [23,24]. También se han realizado estudios teóricos en complejos con metales de transición a fin de conocer sus propiedades como fotosensores, siendo los funcionales DFT como B3LYP y M06 utilizados por su buena precisión [25].

Estudios realizados por Pujá Prasad et. al. En 2010, han demostrado que algunos complejos de oxovanadio (IV) ligados a bases de schiff tienen la posibilidad de actuar en la PTD [26], por lo cual existe el interés por saber si los complejos de oxovanadio (V) **V1**, **V2**, y **V3** podrían tener la capacidad de actuar como fotosensores o no.

## Capítulo 2. Fundamentos Teóricos

### 2.1 Ecuación de Schrödinger

La química teórica tiene su fundamento en la obtención de la función de onda que forma parte de la ecuación de Schrödinger, esta ecuación es resuelta fácilmente para sistemas con un electrón, no obstante, la vida en su mayoría consta de sistemas polielectrónicos, por lo que resolver la ecuación de Schrödinger necesita de diversas aproximaciones. Debido a que estas aproximaciones podrían llevar mucho tiempo en ser resueltas, se hace uso de algoritmos computacionales que permitan obtener la función de onda en un menor tiempo y con una buena aproximación.

Para predecir el estado de un sistema, en mecanocuántica se usa una función de onda o de estado  $\Psi$ , la cual describe a las partículas en función de su posición y del tiempo  $\Psi = \Psi(q, t)$ , donde  $q$  representa cualquier coordenada espacial. La ecuación de Schrödinger se puede escribir como:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(q, t)}{\partial t} = \hat{H} \Psi(q, t) \quad (2.1)$$

En donde  $i = \sqrt{-1}$ ,  $\hbar$  (h-barra) es definida como

$$\hbar \equiv \frac{h}{2\pi} \quad (2.2)$$

y  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano mecanocuántico (o energía) que se define como la suma de dos operadores, el operador de energía cinética  $\hat{T}$  y el operador de energía potencial  $\hat{V}$ . El  $\hat{H}$  para la posición en coordenadas cartesianas es expresado como:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = \frac{\hbar^2}{2m} \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + V(x, y, z) \quad (2.3)$$

Para poder resolver la ecuación 2.1 se propone a la función de onda como el producto de dos funciones, una temporal y otra espacial:  $\Psi(q, t) = \varphi(q)\varphi(t)$  por lo que la ecuación de Schrödinger puede resolverse por medio del método de separación de variables, en una ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo y otra independiente del tiempo. La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo describe a los estados estacionarios en donde la densidad de probabilidad  $|\Psi(q, t)|^2$  se mantiene constante, pero no así la partícula. Por lo

general, en química cuántica se estudian a los estados estacionarios, por lo que la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para la posición de la partícula en coordenadas cartesianas se expresa como:

$$\hat{H}\varphi(r) = E\varphi(r) \quad (2.4)$$

En donde  $\varphi(r)$  es la función de onda en coordenadas cartesianas, E es la energía y es un valor propio del Hamiltoniano. Un valor propio es aquel valor que se obtiene al aplicar un operador sobre una determinada función a fin de obtener la misma función multiplicada por una constante, en el caso de la ecuación 2.4 el valor constante es E.

El Hamiltoniano de la ecuación 2.3 es válido para sistemas atómicos, sin embargo, en los sistemas moleculares es necesario considerar un Hamiltoniano más completo y por lo tanto más complejo. El Hamiltoniano molecular en unidades atómicas sin considerar entre otras, la interacción spin-órbita se expresa como:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} + \sum_i \sum_{j > i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2.5)$$

en donde los índices  $\alpha$  y  $\beta$  denotan a los núcleos y los índices  $i$  y  $j$  a los electrones. El término  $\nabla_{\alpha}^2$  es el operador laplaciano que se define para coordenadas cartesianas como:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2.6)$$

Los dos primeros términos de la ecuación 2.5 corresponden a los operadores de energía cinética de los núcleos y de los electrones, mientras que los últimos tres términos corresponden a los términos del operador de la energía potencial; el tercer término corresponde a las interacciones coulombianas entre núcleos y electrones, el cuarto término representa las interacciones repulsivas entre los núcleos y el quinto término corresponde a las interacciones repulsivas entre los electrones.

Entonces, las funciones de onda y las energías de una molécula son obtenidas al utilizar la ecuación:

$$\hat{H}\varphi(r_i, r_{\alpha}) = E\varphi(r_i, r_{\alpha}) \quad (2.7)$$

donde  $r_i$  y  $r_\alpha$  representan a las coordenadas electrónicas y nucleares respectivamente. El Hamiltoniano de la ecuación 2.5 revela la complejidad que conlleva tratar de resolverlo para una molécula y conforme el sistema aumenta, el Hamiltoniano pueden llegar a ser impresionante y difícil si no es que imposible de resolver. Afortunadamente, se han propuesto aproximaciones precisas que permiten simplificar el Hamiltoniano. Una de estas aproximaciones que es básica en la química cuántica es la que propusieron Born y Oppenheimer en 1927 [27], en el que se considera el hecho de que los núcleos son mucho más pesados que los electrones y, por lo tanto, éstos últimos se mueven más rápido que los núcleos lo que permite considerar a los núcleos de manera fija mientras que los electrones llevan a cabo su movimiento. De esta forma, considerando a los núcleos fijos, se pueden omitir los términos de energía cinética nuclear y reordenando podemos obtener el Hamiltoniano puramente electrónico  $\hat{H}_{el}$  :

$$\hat{H}_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2.8)$$

Por lo tanto, cuando se utiliza el Hamiltoniano de la ecuación 2.8 se obtiene la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}_{el} \varphi_{el} = E_{el} \varphi_{el} \quad (2.9)$$

donde  $E_{el}$  es la energía puramente electrónica.

La ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear es:

$$\hat{H}_N \varphi_N = E \varphi_N \quad (2.10)$$

En donde el Hamiltoniano nuclear  $\hat{H}_N$  es:

$$\hat{H}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_\alpha \frac{1}{m_\alpha} \nabla_\alpha^2 + U(q_\alpha) \quad (2.11)$$

siendo  $U(q_\alpha)$  la energía potencial para el movimiento nuclear. En la ecuación 2.10 la energía no depende de ninguna coordenada ya que es un valor propio del Hamiltoniano nuclear.

Así la aproximación de Born-Oppenheimer desde el punto de vista matemático indica que la verdadera función de onda molecular se aproxima adecuadamente mediante:

$$\varphi(q_i, q_\alpha) = \varphi_{el}(q_i; q_\alpha)\varphi_N(q_\alpha) \quad (2.12)$$

Como se puede observar en este apartado, el Hamiltoniano molecular no es tan sencillo de resolver, incluso utilizando la aproximación de Born-Oppenheimer, por lo que es necesario utilizar otras aproximaciones para poder resolver la ecuación de Schrödinger a fin de poder describir sistemas más grandes.

Por lo tanto, calcular la ecuación de Schrödinger es más pesado en moléculas poliatómicas, que a diferencia de las moléculas diatómicas que solo dependen de un parámetro que es la distancia internuclear. Las moléculas poliatómicas dependen de muchos parámetros tales como las distancias de enlace, los ángulos de enlace, los ángulos diedros, por lo que para tener un cálculo que sea completo, se deberá calcular la función de onda electrónica para un intervalo específico de cada parámetro.

Existen cuatro aproximaciones para poder calcular las propiedades moleculares: los métodos Ab-initio, los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad, métodos semi-empíricos, y métodos de la mecánica molecular.

Los métodos Ab-initio utiliza un Hamiltoniano correcto y los cálculos se basan solamente en constantes físicas fundamentales. Por otra parte, los métodos semi-empíricos utilizan un Hamiltoniano más simple que el Hamiltoniano correcto, consideran un Hamiltoniano monoelectrónico y las integrales de los enlaces son parámetros ajustables. El método de los funcionales de la densidad calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular  $\rho$ . La mecánica molecular no es un método mecanocuántico, por lo que no utiliza un Hamiltoniano o una función de onda, si no que visualiza a las moléculas como un conjunto de átomos unidos por enlaces y la energía es expresada considerando las constantes de fuerza para la flexión y tensión de enlace [28].

En esta tesis se utilizó el método de funcionales de la densidad para el estudio de las propiedades moleculares de los complejos de oxo-vanadio (V), así como la mecánica molecular en el estudio de acoplamiento molecular o docking de estos complejos y la proteína PTP1B, por lo que en los próximos apartados se profundizará particularmente en estos dos métodos de aproximación.

## 2.2 Teoría de los funcionales de la densidad

La función de onda de una molécula de  $n$ -electrones necesita de  $3n$  coordenadas espaciales y  $n$  coordenadas de espín para ser descrita. El Hamiltoniano solo depende de las coordenadas espaciales de uno y dos electrones, así que solamente se necesitan 6 coordenadas espaciales para obtener la energía molecular, por lo tanto, la función de onda de una molécula polielectrónica contiene información extra de la necesaria y le falta un significado físico directo, lo que conlleva a la búsqueda de funciones que, con menos variables que las que necesita la función de onda, se puedan calcular la energía y otras propiedades moleculares [28].

En 1964 Pierre Hohenberg y Walter Kohn propusieron que en el estado fundamental no degenerado, la función de onda y todas las demás propiedades moleculares podían ser determinadas por la densidad de probabilidad electrónica correspondiente a dicho estado  $\rho(x, y, z)$ , la cual solo depende de tres variables [29]. Por lo tanto, se puede expresar al estado fundamental como una función de  $\rho(x, y, z)$ :  $E_0 = E_0[\rho]$  en donde los corchetes representan la relación funcional. Consecuentemente la teoría de funcionales de la densidad (DFT) se basa en que el estado fundamental de un sistema es solo un funcional de la densidad electrónica y, en principio, solo se necesita el conocimiento de la densidad para calcular todas las propiedades de este sistema [30].

Si bien el potencial  $v(\mathbf{r}_i)$  en la ecuación de Schrödinger electrónica solo depende de la posición vectorial de los electrones en  $x_i, y_i, z_i$  mientras que la posición de los núcleos se mantiene fijas y por lo tanto también sus coordenadas, entonces en DFT,  $v(\mathbf{r}_i)$  se denomina potencial externo que actúa sobre el electrón  $i$ , ya que está producido por las cargas externas al sistema de electrones.

La energía electrónica del estado fundamental  $E_0$  es un funcional de la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0(\mathbf{r})$  por lo que podemos escribir a la  $E_0 = E_v[\rho_0]$ , donde el subíndice  $v$  indica la dependencia de la  $E_0$  del potencial externo  $v(\mathbf{r})$  que difiere de distintas moléculas.

Como hemos visto en la sección anterior, el Hamiltoniano puramente electrónico consta de tres términos: la energía cinética electrónica, la atracción núcleo-electrón y la repulsión electrón-electrón; entonces, si consideramos los promedios de este Hamiltoniano y además consideramos

que es una propiedad molecular que es determinada por la función de onda electrónica del estado fundamental que a su vez es determinada por  $\rho_0(\mathbf{r})$  tenemos que:

$$E_o = E_v[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (2.13)$$

en donde  $\bar{V}_{Ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r})r(\mathbf{r})d\mathbf{r}$  y por lo tanto es conocido, pero los funcionales  $\bar{T}[\rho_0]$  y  $\bar{V}_{ee}[\rho_0]$  no lo son, así, la ecuación 2.13 puede reescribirse como:

$$E_o = E_v[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r})r(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r})r(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (2.14)$$

siendo el funcional  $F[\rho_0] \equiv \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0]$  independiente del potencial externo. Sin embargo, la ecuación 2.14 no proporciona una vía práctica para resolver la  $E_o$  a partir de la  $\rho_0$  debido a que  $F[\rho_0]$  es desconocido, por lo tanto, es necesario para que sea más práctica su resolución emplear el teorema variacional de Hohenberg-Kohn y el método de aproximación Kohn-Sham.

El teorema variacional de Hohenberg-Kohn establece que para toda función de prueba  $\rho_{pr}(\mathbf{r})$  que satisface  $\int \rho_{pr}(\mathbf{r}) = n$  y  $\rho_{pr}(\mathbf{r}) \geq 0$  para todo  $\mathbf{r}$ , es válida que  $E_o = E_v[\rho_0]$  en donde  $\rho_0$  es la verdadera densidad electrónica del estado fundamental que minimiza el funcional energía  $E_v[\rho_{pr}]$ .

El método de Kohn-Sham propuesto en 1965 permite obtener la  $\rho_0$  y la  $E_o$  a partir de  $\rho_0$ . En principio este método es capaz de obtener resultados exactos, no obstante, su resolución contiene funcionales desconocidos que deben aproximarse, por lo que el método Kohn-Sham genera resultados aproximados.

El método consiste en considerar un sistema de referencia ficticio ( $s$ ) de  $n$ -electrones no interactuantes que experimentan todos ellos la misma función de energía potencial  $v_s(\mathbf{r}_i)$ , donde  $v_s(\mathbf{r}_i)$  es tal que hace que la densidad de probabilidad del estado fundamental del sistema de referencia  $\rho_s(\mathbf{r})$  sea igual a la del estado fundamental exacta  $\rho_0(\mathbf{r})$  de la molécula en la que estamos interesados. El Hamiltoniano electrónico de Kohn-Sham es:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n \hat{h}_i^{KS} \text{ con } \hat{h}_i^{KS} \equiv -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \quad (2.15)$$

en donde  $\hat{h}_i^{KS}$  es el Hamiltoniano de un electrón de Kohn-Sham. Kohn y Sham reescribieron la ecuación de Hohenberg-Kohn (2.14) con las siguientes definiciones:

$$\Delta\bar{T} \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \quad (2.16)$$

donde  $\Delta\bar{T}$  es la diferencia de energía cinética electrónica media del estado fundamental y el sistema de referencia de electrones no interactuantes con una densidad electrónica igual al de la molécula. Además

$$\Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \equiv \bar{V}_{ee} - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.17)$$

donde  $r_{12}$  es la distancia entre los puntos de coordenadas  $x_1, y_1, z_1$  y  $x_2, y_2, z_2$  y el término  $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$  es la expresión de la energía de repulsión electrostática inter-electrónica.

Así, utilizando las definiciones (2.15) y (2.16), (2.14) se convierte en:

$$E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (2.18)$$

En esta ecuación los funcionales  $\Delta\bar{T}$  y  $\Delta\bar{V}_{ee}$  son desconocidos, por lo que es necesario definir el funcional de la energía de correlación de intercambio como:

$$E_{ci}[\rho] \equiv \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (2.19)$$

por lo que la ecuación (2.18) queda expresada como:

$$E_0 = E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{ci}[\rho] \quad (2.20)$$

así la ecuación (2.20) está expresada en 4 términos, de los cuales los tres primeros son fáciles de evaluar a partir de  $\rho$  y que incluyen las principales contribuciones a la energía del estado fundamental. El cuarto término,  $E_{ci}$ , no es fácil de evaluar con precisión, será un valor relativamente pequeño, pero no despreciable.  $E_{ci}$  contiene componentes de energía cinética de correlación  $\Delta\bar{T}$ , la energía de correlación de intercambio, la energía de correlación coulombiana y una corrección de auto interacción (SIC), y el cálculo de  $E_{ci}$  es el primer paso para describir un sistema electrónico. Para conocer  $E_{ci}$  se utilizan los orbitales de Kohn-Sham, los cuales para el estado fundamental se describen como:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_1^2 + v_s(1)\right]\theta_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) \quad (2.21)$$

$$\hat{h}_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) \quad (2.22)$$

Por lo que para obtener la  $E_0$  a partir de  $\rho$  se hace uso de la siguiente ecuación:

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r_{1\alpha}} d\mathbf{r}_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{ci}[\rho] \quad (2.23)$$

Una vez que se conoce  $E_{ci}$  se puede obtener fácilmente su derivada funcional conocida como potencial de correlación de intercambio:

$$v_{ci}(\mathbf{r}) \equiv \frac{\delta E_{ci}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.24)$$

$v_{ci}(\mathbf{r})$  es la forma de describir el hecho de que cada electrón trata por una parte de maximizar la atracción de los núcleos y por otra, minimizar la repulsión de los otros electrones durante el movimiento generado en la molécula. La clave para efectuar un cálculo con precisión Kohn-Sham en DFT de propiedades moleculares es tener una buena aproximación para  $E_{ci}$ , el cual debería ser universal y conocido, sin embargo, no lo es, por lo que para ser calculado son utilizadas diferentes aproximaciones como las que son presentadas a continuación.

→ Aproximación densidad local (LDA) y aproximación densidad de espín local (LSDA):  
Hohenberg y Kohn mostraron que  $E_{ci}[\rho]$  cuando  $\rho$  varía de manera muy lenta respecto a la posición, puede ser expresada con precisión como:

$$E_{ci}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_{ci}(\rho) d\mathbf{r} \quad (2.25)$$

y tomando la derivada funcional  $E_{ci}^{LDA}$  se obtiene el potencial de correlación de intercambio:

$$v_{ci}^{LDA} = \frac{\delta E_{ci}^{LDA}}{\delta \rho} = \epsilon_{ci}(\rho(\mathbf{r})) + \rho(\mathbf{r}) \frac{\partial \epsilon_{ci}}{\partial \rho} \quad (2.26)$$

Kohn y Sham sugirieron el uso de las ecuaciones 2.25 y 2.26 para el cálculo aproximado de  $E_{ci}$  y  $v_{ci}$  en la ecuación (2.23), por lo que a este proceso se le conoce como aproximación densidad local (LDA).

Para poder desarrollar funcionales aproximados para usar la teoría DFT con los orbitales KS, el funcional  $E_{ci}$  se escribe como la suma de la energía de intercambio,  $E_i$ , y un funcional de la energía de correlación,  $E_c$ :

$$E_{ci} = E_i + E_c \quad (2.27)$$

por lo que, en una molécula de capa cerrada, es decir, en donde todos los electrones apareados de espín opuesto comparten los mismo orbitales, tenemos:

$$E_i \equiv -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) \theta_i^{KS}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{KS}(1) \theta_j^{KS}(2) \rangle \quad (2.28)$$

y el funcional de energía de correlación  $E_c$ , se define como la diferencia entre  $E_{ci}$  y  $E_i$ . Por otra parte, cuando se quieren estudiar moléculas de capa abierta y de geometrías moleculares próximas a la disociación, se hace uso de la aproximación densidad de spin local (LSDA), en el cual, los electrones con espín opuesto apareados entre sí tienen diferentes orbitales espaciales KS,  $\theta_{i\alpha}^{KS}$  y  $\theta_{i\beta}^{KS}$ , lo cual permite mejorar las propiedades calculadas para especies de capa abierta y cercanas a la disociación. LSDA permite obtener buenos resultados para calcular geometrías de equilibrio molecular, frecuencias vibracionales e incluso de compuestos de metales de transición [28].

## ✚ Métodos de aproximación

→ El método  $X_\alpha$ : Este método se llama así debido a la X de exchange en inglés, que significa intercambio, puesto que en este método no se considera el funcional de la correlación en  $E_{ci}$  ya que es considerada como una magnitud muy pequeña comparada con la contribución de intercambio, la cual en este método es considerada como:

$$E_{ci} \approx E_i^{X_\alpha} = -\frac{9}{8} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \alpha \int [\rho(\mathbf{r})]^{1/4} d\mathbf{r} \quad (2.29)$$

en donde  $\alpha$  es un parámetro cuyos valores han sido considerados de entre 2/3 a 1. La derivación del funcional nos proporciona el potencial de intercambio  $X_\alpha$  como:

$$v_i^{X_\alpha} = -\left(\frac{3\alpha}{2}\right)\left(\frac{3\rho}{\pi}\right)^{1/3} \quad (2.30)$$

este método fue originalmente propuesto por Slater para ser usado en el método Hartree-Fock incluso antes de las contribuciones de Hohenberg, Kohn y Sham, pero ha sido mejor considerado como un caso especial de DFT. Este método ya casi no es usado debido a que proporciona datos erráticos y se opta por otras aproximaciones de  $E_{ci}$ .

→ Funcionales de gradiente corregido e híbridos: Como veíamos anteriormente las aproximaciones LDA y LSDA son válidas cuando consideramos que  $\rho$  varía muy poco respecto a la posición de los electrones, es decir que para  $E_{ci}^{LDA}$  es función solamente de  $\rho$ , y para  $E_{ci}^{LDSA}$  es solamente función de  $\rho^\alpha$  y  $\rho^\beta$ , cuando se quiere ver más allá de los objetivos de estas aproximaciones, se considera a la densidad electrónica como una variación de la posición, lo cual se logra, considerando los gradientes de  $\rho^\alpha$  y  $\rho^\beta$  en el integrando de la ecuación (2.25) :

$$E_{ci}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\mathbf{r}), \rho^\beta(\mathbf{r}), \nabla\rho^\alpha(\mathbf{r}), \nabla\rho^\beta(\mathbf{r}))d\mathbf{r} \quad (2.31)$$

aquí  $f$  denota una función de las densidades de espín y sus gradientes. Las letras GGA significan aproximación del gradiente generalizado o funcional del gradiente corregido. En esta aproximación  $E_{ci}^{GGA}$  generalmente se considera a la parte de intercambio y correlación de formas separadas:

$$E_{ci}^{GGA} = E_i^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (2.32)$$

Los funcionales de correlación de gradiente corregido comúnmente empleados,  $E_c$ , son entre otros funcionales de Lee-Yang-Parr (LYP) [31], el funcional de correlación de Perdew 1986 (P86 o Pc86) [32], el funcional de correlación libre de parámetros Perdew-Wang 1991 (PW91 o PWc91) [33].

Cualquier funcional de intercambio se puede combinar con cualquier funcional de correlación. Un funcional híbrido mezcla la ecuación 2.28 para  $E_i$ , con las fórmulas para  $E_i$  y  $E_c$  del gradiente corregido, así como un intercambio tipo Hartree-Fock calculada

para los orbitales. Por ejemplo, el funcional híbrido B3LYP (o Becke3LYP) [34] en donde el tres indica un funcional con tres parámetros viene definido como:

$$E_{ci}^{B3LYP} = (1 - a_o - a_i)E_i^{LSDA} + a_o E_i^{HF} + a_i E_i^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (2.33)$$

Otros funcionales híbridos que se utilizan comúnmente son PBE, los funcionales híbridos de Truhlar y Zhao M06, M06HF, M062X y funcionales corregidos de largo alcance (LC, Longe-Correction) [35].

Los funcionales utilizados en esta tesis se muestran en la tabla 2.1.

<b>Tabla 2.1.</b> Funcionales DFT utilizados en esta tesis				
Funcional	Clasificación	% intercambio HF	Año	Ref.
B3LYP	Híbrido/Semi-empírico	20	1988	[34]
M06-2X	Híbrido/ Meta GGA	54	2009	[36]
B97D	Puro/GGA	0	2006	[37]

Para poder realizar un estudio mecanocuántico adecuado es necesario elegir una buena combinación de un funcional y de un conjunto funciones base, los cuales, se aproximarán lo mejor posible a la resolución de la ecuación de Schrödinger. En esta sección ya se habló de los funcionales de la teoría de la densidad, por lo que en la siguiente sección hablaremos de las funciones base.

### 2.3 Funciones Base

Cuando los orbitales moleculares (OM) son descritos matemáticamente como una combinación lineal de funciones, éstas reciben el nombre de conjunto de funciones base. Así en 1951 Roothaan propuso expresar las funciones base  $\chi_r$  que se usan para expresar los orbitales moleculares  $\phi_i$  como [28]:

$$\phi_i = \sum_i c_{ri} \chi_i \quad (2.34)$$

En principio, las funciones base  $\chi_r$  deberían tener una serie infinita, sin embargo, en la práctica debemos utilizar un número finito de funciones bases, las cuales cuando son suficientemente grandes pueden tener buenas aproximaciones de los orbitales moleculares.

En moléculas diatómicas, las funciones base son expresadas generalmente como orbitales atómicos, en donde cada OM es representado como una combinación lineal de uno o más orbitales tipo Slater (STO). Un STO centrado sobre el átomo  $a$  tiene la forma:

$$Nr_a^{n-1}e^{-\zeta r_a}Y_l^m(\theta_a\phi_a) \quad (2.35)$$

en donde  $Y_l^m(\theta_a\phi_a)$  son los armónicos esféricos. Así, en la ecuación 2.35 el término  $\chi_r$  estará expresado como la ecuación 2.35 cuando se utilizan los STO. Esta función base es eficaz para moléculas con pocos átomos (1 ó 2) pero para moléculas poliatómicas (>3 átomos) los STO consumen mucho tiempo. Para acelerar la evaluación de los OM, Boys, en 1950, propuso utilizar otro tipo de funciones, las llamadas funciones tipo gaussianas (GTF). Una función gaussiana cartesiana centrada en el átomo  $b$  se expresa como:

$$g_{ijk} = N x_b^i y_b^j z_b^k e^{-\alpha r_b^2} \quad (2.36)$$

donde  $i,j,k$ , son enteros no negativos,  $\alpha$  es un exponente orbital positivo y  $x_i, y_i, z_i$ , son las coordenadas cartesianas con el origen en el núcleo  $b$ . La  $N$  representa una constante de normalización gaussiana cartesiana que tiene la forma:

$$N = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)! (2j)! (2k)!}\right]^{1/2} \quad (2.37)$$

Cuando  $i+j+k=0$ , la GTF se denomina gaussiana tipo s; cuando  $i+j+k=1$  tenemos la gaussiana tipo p, y cuando  $i+j+k=2$  obtenemos la gaussiana de tipo d y así sucesivamente.

Ahora bien, en la práctica en vez de utilizar la ecuación 2.36 que usa funciones base como funciones gaussianas individuales, se utilizan funciones base como una combinación lineal normalizada de unas cuantas gaussianas:

$$\chi_r \equiv \sum_u d_{ur} g_u \quad (2.38)$$

siendo  $g_u$  las gaussianas cartesianas normalizadas centradas en el mismo átomo y con los mismos valores de  $i,j,k$  que las otras, pero diferente valor  $\alpha$ .  $d_{ur}$  son los coeficientes de

contracción, los cuales se mantienen fijos durante el cálculo. Entonces, de la ecuación 2.38, los  $\chi_r$  se les conoce como función tipo gaussiana contraída (CGTF) y las  $g_u$  como gaussianas primitivas [28].

✚ Tipos de funciones base:

- Base mínima: contiene el número de funciones base STO mínimo para describir los electrones de un átomo.
- Base doble zeta (DZ): se obtiene reemplazando cada STO de una mínima por dos STO que difieren en sus exponentes orbitales  $\zeta$  (zeta).
- Base triple zeta (TZ): se reemplaza cada STO de una base mínima por tres STO que difieren de sus exponentes orbitales.
- Base de valencia desdoblada (SV): Usa dos o más STO por cada OA de valencia, pero solamente un STO para cada OA de capa interna (core).
- Base polarizada: Cuando los átomos se unen para formar a las moléculas, sus orbitales atómicos tienden a perder su forma original y por lo tanto sus centros de carga se encontrarán desplazados, así, para poder describir mejor este efecto, se añaden STO mayores a las funciones base en los que el número cuántico  $l$  de la capa de valencia del estado fundamental.

Por ejemplo, una base polarizada añade funciones tipo d a los átomos de carbono y funciones tipo p a los átomos de hidrogeno. Algunos ejemplos de bases polarizadas son 6-31g(d) y las 6-311G(d,p).

- Bases difusas: los aniones, compuestos con pares solitarios, los dímeros con enlace de hidrogeno, estado excitados, entre otros; tienen densidad electrónica significativa a grandes distancias del núcleo, así que para mejores precisiones en la descripción de estos compuestos, se añaden las bases difusas que están representadas por los signos “+” y “++”.

Algunos ejemplos de funciones base son 3-21G(d), 6-31G(d) y 6-31G(d, p) las cuales fueron desarrolladas por Pople y colaboradores [38], también podemos encontrar las funciones base desarrolladas por Dunning y colaboradores [39] que al igual que las de Pople son ampliamente

utilizadas, por ejemplo, cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, que en conjunto se conocen como cc-pVXZ.

Conforme las funciones base contemplan un aumento en el conjunto de funciones (polarización y difusión), la descripción de las moléculas mejora, pero el costo computacional también, y si una molécula contiene átomos pesados como por ejemplo los que tienen electrones en los orbitales tipo d, los cálculos pueden tardar mucho tiempo de CPU, por lo que para disminuir el costo computacional en este tipo de átomos “pesados”, es necesario reemplazar los electrones tipo core y sus funciones base, por un término de potencial en el Hamiltoniano. Estos potenciales son llamados potenciales de core, potenciales efectivos de core (ECP) o efecto relativista de potenciales de core (RECP). La energía obtenida de un cálculo obtenido usando una función base ECP es llamada energía de valencia. Existen varias funciones base tipo ECP, como CREN, LANL2MB, LANL2D [40].

En este proyecto se emplearon dos conjuntos de funciones base: 6-311++G(d,p) [41](valencia desdoblada triple zeta+ difusa extendida + polarizada) utilizada en los átomos de C,H,O,N, Cl y la base LANL2DZ [42] (los átomos valencia desdoblada doble zeta) para el átomo de vanadio.

## 2.4. Aplicaciones DFT

- Estructura molecular

Conocer la geometría molecular adecuada de una molécula es una de las funciones básicas de la química computacional. Esto consiste, en un primer paso, especificar el espacio y/o posición de los átomos de la molécula. La especificación puede ser representada por diferentes formas. Una de ellas es determinando las coordenadas cartesianas de la molécula, esto es en función de la posición de cada uno de sus átomos en  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , la cuales están referidas a un punto de origen, el cual, siendo generalmente el centro de masas de la molécula.

Otra forma de expresar la posición de los átomos de una molécula es utilizar la denominada Matriz-Z. Para  $N$  átomos en este tipo de coordenadas se consideran  $N-1$  distancias de enlace,  $N-2$  ángulos de enlace y  $N-3$  ángulos de torsión. Existen programas, como GaussView [43] que tienen la capacidad de generar una interfaz gráfica de las coordenadas cartesianas o bien de la matriz Z.

A veces, la geometría de las moléculas se encuentran en formatos que no pueden ser leídos adecuadamente para visualizar a la molécula, por lo que se necesitan programas adicionales como el programa Mercury 3.7 [44] (Ver Apéndice A) para convertirlos en documentos de estructura molecular que pueden ser leídos para una buena visualización.

Existe otro tipo de coordenadas que también es utilizado, sobre todo por el programa Gaussian que es conocido como coordenadas redundantes, estas coordenadas se utilizan generalmente para facilitar el proceso de optimización. En la figura 2.1 se muestran estos tres tipos de coordenadas expuestos para la molécula de agua.

Un proceso de optimización consta en ajustar la geometría inicial de la molécula (cartesianas o matriz-z) hasta encontrar un punto estacionario en la superficie de potencial, el cual es el mínimo local o global de energía.

Existen una variedad de algoritmos para encontrar estos puntos que son llamados algoritmos de optimización. Cuando la energía y el gradiente de energía pueden ser calculados, uno de los algoritmos de optimización más eficientes es el quasi-Newton que asume la superficie de potencial de forma cuadrática. El más eficiente de ellos es el algoritmo Berny, que es el algoritmo por default utilizado en Gaussian que construye internamente una segunda derivada de la matriz del Hessiano (matriz que organiza todas las derivadas parciales de segundo orden de una función multivariable) [40].

Coordenadas Cartesianas de H<sub>2</sub>O

0 1			
O	0.25216139	0.08645533	0.00000000
H	1.21216139	0.08645533	0.00000000
H	-0.06829319	0.99139116	0.00000000

Matriz-Z de H<sub>2</sub>O

0 1				
O				
H	1	B1		
H	1	B2	2	A1
B1	0.96000000			
B2	0.96000000			
A1	109.50000006			

Coordenadas redundantes de H<sub>2</sub>O

R1	R(1,2)	0.96
R2	R(1,3)	0.96
A1	A(2,1,3)	109.5

**Figura 2.1.** Diferentes tipos de coordenadas para la molécula de agua.

- Análisis de poblaciones:

El análisis de poblaciones es una forma matemática de examinar de las funciones de onda para estudiar la densidad electrónica de la molécula, las cargas y el orden de enlace, entre otras. Los métodos para el estudio de la densidad electrónica de un sistema molecular pueden ser dividido en tres grupos: *i*) los que se basan en la función de onda (análisis de población Mulliken, análisis de población natural), *ii*) basados en el potencial electrostático molecular (Chelpg, MK), *iii*) métodos basados en la densidad de probabilidad (Átomos en Moléculas).

Mulliken fue uno de los primeros investigadores que introdujo el estudio de análisis de poblaciones, en dicho estudio se plantean una serie de funciones base que dan origen a los orbitales moleculares (OM) y donde los OM ocupados corresponden a la población neta de Mulliken que sumada con la población de solapamiento será igual al número de electrones de una molécula. El **análisis de poblaciones de Mulliken** es el método más utilizado por su simplicidad, pero es también el que más errores proporciona debido a que dependen del conjunto base utilizado además de proporcionar valores no razonables [45].

El **análisis natural del orden de enlace (NBO)**, es el nombre de una serie de técnicas de análisis que abarca un conjunto de algoritmos matemáticos para analizar las funciones de onda electrónica en términos de enlaces químicos tipo Lewis. También se hace uso en el análisis de población natural (NPA) para obtener las ocupaciones, es decir, cuántos electrones están asignados a cada átomo y sus cargas. En general un estudio NBO nos permite entender entre otros conceptos de enlace aquellos asociados con cargas atómicas, estructuras de Lewis, tipos y orden de enlace [46].

Las **cargas electrostáticas** permiten conocer las cargas parciales al núcleo, que puede ser reflejado en la forma en que la distribución de la densidad electrónica de una molécula interactúa con otras moléculas. Las cargas electrostáticas también son llamadas cargas electrostáticas del potencial (**ESP**) que son calculadas a partir del potencial electrostático. El potencial electrostático es evaluado como una serie de puntos, usualmente en la superficie de van der Waals alrededor de la molécula. Los métodos basados en el **potencial electrostático molecular (MEP)** son usados para el análisis de procesos basados en el reconocimiento de las propiedades físicas como puede ser la

densidad electrónica de una molécula y es importante para conocer el reconocimiento molecular tales como las interacciones enzimas-sustrato y receptor-fármaco [40].

- Frecuencias Vibracionales:

El cálculo de las frecuencias vibracionales proporciona información sobre el espectro infrarrojo, tener una estimación mecano-cuántica precisa de las diferencias de energía en las moléculas en el punto cero,  $E_{ZPE}$ , así como clasificar un punto estacionario encontrado por algún método de optimización de la geometría como un mínimo local (todas las frecuencias vibracionales reales) o como punto silla de  $n$ -ésimo orden ( $n$  frecuencias imaginarias). Para poder realizar el cálculo de las frecuencias vibracionales se hace uso de la aproximación del oscilador armónico, que describe a las moléculas de manera clásica como átomos unidos por un resorte que tiene la capacidad de estirarse y encogerse entorno a la posición de equilibrio. En esta aproximación, la energía vibracional de una molécula de  $N$ -átomos es la suma de las energías vibracionales de los  $3N-6$  modos normales ( $3N-5$  para una molécula lineal):

$$E_{vib} \approx \sum_{k=1}^{3N-6} \left( \nu_k + \frac{1}{2} \right) h \mathcal{G}_k \quad (2.39)$$

en donde  $\mathcal{G}_k$  es la frecuencia vibracional armónica para el  $k$ -ésimo modo normal y cada número cuántico vibracional  $\nu_k$  tiene los posibles valores  $0,1,2,\dots$ . Para calcular las frecuencias armónicas de una molécula primero se resuelve la ecuación de Schrödinger electrónica para varias geometrías moleculares, posteriormente se calculan las segundas derivadas de la energía electrónica molecular respecto a las  $3N$  coordenadas cartesianas nucleares centradas en el centro de masas, estas derivadas (elementos de la matriz hesiana) se evalúan en la geometría de equilibrio. Finalmente se forman los elementos de matriz de la constante de fuerza ponderada por la masa (o hesiana ponderado con la masa), en donde se obtiene un determinante, que, desarrollado, genera un polinomio que contiene una delta de Kronecker que proporcionará 6 valores iguales a cero por lo que las  $3N-6$  frecuencias vibracionales restantes son las frecuencias vibracionales armónicas moleculares. Es importante resaltar que el cálculo de frecuencias debe ir precedido por una optimización de la geometría, usando el mismo método y el mismo conjunto de

funciones base para el cálculo de las frecuencias. Además, para que las frecuencias obtenidas sean comparadas con las experimentales, es importante utilizar factores de escala, que a veces se describen como correcciones anarmónicas [47].

- Espectroscopía UV-Vis:

Si bien el estudio del estado mínimo de energía (en donde todos los electrones están en una determinada configuración y cuya energía es la mínima posible), proporciona información de suma importancia para un determinado sistema molecular. El estudio de los estados electrónicos excitados en el que al menos un electrón no se encuentra en un orbital de una estructura de mínima energía es importante para conocer muchos procesos químicos, incluyendo la fotoquímica y la espectroscopía electrónica.

Para tratar con los estados electrónicamente excitados, que usualmente resulta de la interacción del sistema molecular con la luz, la teoría DFT debe ser extendida de tal manera que la naturaleza de las ondas electromagnéticas sean dependientes del tiempo, lo que conlleva a la teoría de los funcionales de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT), que es una solución exacta de la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo y en la que se considera una perturbación (la radiación electromagnética) que es dependiente del tiempo.

Las diferencias relativas del estado electrónico excitado (EES) y el estado de menor energía (GS) determinadas en la misma geometría del GS, corresponden a una absorción vertical obtenida por la siguiente ecuación:

$$E^{vert\_abso} = E^{EES}(R^{GS}) - E^{GS}(R^{GS}) \quad (2.40)$$

La energía necesaria para poder excitar al menos un electrón ocurre en las regiones ultravioleta y visible, esto es entre los 200-800 nm. Es importante mencionar que TDDFT no es la única forma de analizar los estados excitados, también se puede utilizar Hartree Fock dependiente del tiempo (TDHF) que tiene el mismo principio que TDDFT. Además, se pueden utilizar otras metodologías como CIS (single-excitation states), que se calcula como una combinación de los estados excitados sencillos de las funciones de onda Hartree Fock. Igualmente puede utilizarse la metodología ZIndo, que no requiere

de un conjunto de funciones base para llevarse a cabo [40,48]. En esta tesis se utilizó la metodología TDDFT.

- Espectroscopía NMR:

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear NMR por sus siglas en inglés, es un método ampliamente utilizado que permite obtener información acerca de la estructura atómica y electrónica de los sistemas moleculares estudiados. Esta espectroscopia mide la respuesta del sistema a un campo magnético externo mediante la detección de energía de transición relacionadas con la reorientación del momento magnético nuclear. La cantidad fundamental para describir los desplazamientos químicos son los tensores de desplazamiento magnético,  $\sigma$ . El promedio isotrópico que es la constante magnética de desplazamiento  $\sigma_{iso}$ , representa el desplazamiento del núcleo de una sustancia respecto a el núcleo puro en el vacío. Aunque esta propiedad no puede ser observada directamente, la diferencia de los desplazamientos conocida como desplazamiento químico  $\delta$  entre dos núcleos en diferentes ambientes puede ser observada por:

$$\delta = \delta_{iso} = \sigma_{iso}(estándar) - \sigma_{iso}(muestra)$$

y donde  $\sigma_{iso}(standard)$  es el desplazamiento isotrópico del núcleo de (2.41)

interés en la referencia del compuesto. En los compuestos orgánicos (CH) el compuesto que se utiliza como referencia es el TMS, para otros compuestos como por ejemplo aquellos que contienen vanadio, se utiliza  $\text{VOCl}_3$  como referencia.

El tensor del desplazamiento del núcleo, es obtenido a partir de la segunda derivada de la energía total mecano-cuántica del sistema respecto al campo magnético externo  $\mathbf{B}$  y al momento magnético del núcleo  $\mu$ :

$$\sigma_{I\alpha\beta} = \left. \frac{\partial^2 E}{\partial \mu \partial B_\beta} \right|_{\partial \mu, \partial B=0} \quad (2.42)$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  denotan la componente de  $x, y, z$  del vector correspondiente, y  $\alpha\beta$  denota las componentes  $xx, xy, xz$ , etc. de la matriz correspondiente. En la práctica, la segunda derivada es evaluada por medio de la teoría de la doble perturbación. Para evadir el llamado problema *gauge*, el cual es un problema que no depende de la física en el momento de calcular los resultados en la posición de la molécula en las coordenadas correspondientes, una serie de orígenes distribuidos estimados, *gauge*, son usualmente

utilizados para la perturbación magnética. Esta técnica puede ser aplicada ya sea a nivel de los orbitales moleculares (método IGLO (*individual gauge for localized orbitals*)), o bien a nivel del conjunto base atómico en el método *gauge-including atomic orbitals* (GIAO), el cuál es el más utilizado y el método que se tiene por default en Gaussian, este es el método que se utilizó en esta tesis para el cálculo NMR [49,50].

## 2.5. Efecto de solvatación

Las aplicaciones discutidas en las secciones anteriores están basadas en el modelo del comportamiento molecular en fase gas, en el que se asume que no hay interacciones con otras moléculas. Sin embargo, muchos procesos químicos se llevan a cabo en solución, en donde la interacción entre las especies de interés y el solvente es significativa. Por lo tanto, se han creado diferentes tipos de simulación para estudiar a las moléculas en solución.

Existe una energía de interacción entre el soluto y el solvente, así que las propiedades del soluto que dependen de la energía, como el caso de la geometría, las frecuencias vibracionales, la energía total y el espectro electrónico entre otros, dependen del solvente. La energía de solvatación puede ser expresada en términos en los que el volumen del solvente y sus demás términos son específicamente asociados con la primera capa de solvatación. Esta energía puede representarse en su forma más simple como:

$$E = \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (2.43)$$

en donde se incluye a la interacción electrostática  $q_i q_j$  y la constante dieléctrica  $\epsilon$  del solvente [40].

Entre los diversos modelos que existen para estudiar el efecto de solvatación destacan los llamados Self-consistent Reaction Field (SCRF), estos métodos consideran al solvente como un continuo de una constante dieléctrico uniforme  $\epsilon$ : *reaction field* (campo de reacción). En la aproximación SCRF el soluto se coloca dentro de una cavidad

con el solvente, de este modo la forma en como es considerada esta cavidad da origen a las variantes de este método:

- Onsager: En este método el soluto ocupa una cavidad esférica aproximada al radio  $a_0$  con el campo del solvente. El dipolo de la molécula inducirá un dipolo en el medio, el campo eléctrico aplicado por el dipolo del disolvente interactuará de uno en uno con el dipolo molecular, permitiendo una estabilización neta [51].
- PCM: Polarized Continuum Model, desarrollado por Tomasi y colaboradores, usa una integración numérica sobre la densidad de carga del soluto. Este método define la cavidad como la unión de una serie de esferas atómicas conectadas [52].
- IPCM: Cuando se utiliza una cavidad definida por una iso-superficie de la densidad electrónica, se habla del método IPCM [52].
- SCI-PCM: En este modelo son necesariamente acopladas la cavidad que es definida como una iso-superficie y la densidad electrónica, el cual es implementado en el procedimiento SCF [50].

En Gaussian se utiliza el método PCM por default, mismo que ha sido utilizado en el desarrollo de esta tesis.

## 2.6 Docking Molecular

El docking proteína-ligando o proteína-proteína es una herramienta computacional que permite predecir la orientación de un ligando cuando está unido a un receptor o a una enzima. El docking molecular puede ser usado como un modelo de interacción entre el ligando y la proteína a un nivel atómico, lo que permite caracterizar el comportamiento de estas en el sitio de enlace y elucidar diversos procesos bioquímicos. El estudio docking puede realizarse manteniendo tanto el ligando como la proteína rígidos, manteniendo solamente a la proteína rígida y al ligando flexible o bien manteniendo tanto al ligando como a la proteína flexibles [53].

El proceso de realizar docking consiste en dos pasos básicos, el primero de ellos es la predicción de la conformación del ligando y la orientación de los sitios de unión que es evaluado por los métodos de optimización y el segundo paso es la predicción de la energía de afinidad de enlace calculada con los esquemas de “*scoring*” [53].

- Métodos de optimización

Como se pudo ver anteriormente, una molécula cuenta con  $3N$  grados de libertad, que incluyen los movimientos de rotación y traslación, existen un gran número posible de modos de enlace entre dos moléculas, por lo que tratar de describir cada una de las conformaciones que se presentan en la interacción del ligando con un receptor (más de 200 átomos) sería muy complicado. Debido a esto, diferentes algoritmos de optimización han sido desarrollados ampliamente y usados en los programas de docking, entre ellos destacan:

- *Matching algorithms* (MA): este algoritmo está basado en un mapeo de la forma del ligando en el sitio activo de la proteína, la puntuación es basada en términos de la conformación de los átomos del ligando e información química como los enlaces de hidrógenos aceptores o donadores.
- *Incremental construction* (CI): este método pone al ligando dentro del sitio activo en una forma fragmentada e incrementada. El ligando es dividido en diferentes fragmentos y luego uno de estos es seleccionado para interactuar en el sitio activo de la proteína. Los demás fragmentos pueden ser añadidos paulatinamente.

→ *Genetic algorithms (GA)*: es considerado como un método estocástico, es decir, un método que busca la conformación espacial aleatoriamente modificando la conformación o la población del ligando. La idea de GA se inspiró en la selección natural y sobrevivencia del mundo biológico. Este algoritmo consiste en considerar en forma binaria los grados de libertad del ligando, lo cuales estarán formando a los “genes” que a su vez darán origen a los “cromosomas”, es decir a las diferentes poses del ligando. Dos “cromosomas” pueden experimentar mutaciones o intercambios entre ellos, generando “genes” alterados y por lo tanto nuevas poses del ligando, cada nueva pose o estructura es evaluada con una función de score y aquellas conformaciones que sobreviven pasan a la siguiente generación y así sucesivamente, hasta encontrar la conformación del ligando más óptima.

→ *Iterated Local Search Global optimizer (ILSGO)*: es un algoritmo estocástico que se basa en la sucesión de una serie de pasos que consiste en una mutación y una optimización local. Este método considera como variables independientes las distancias de enlace, los ángulos de torsión y de enlace.

El segundo paso para un estudio docking es utilizar una función de score y cuyo propósito es separar las poses correctas de las incorrectas. Este tipo de funciones estiman la afinidad de enlace entre el ligando y la proteína. Las funciones de score se pueden dividir en:

→ *Basadas en el campo de fuerzas*: este tipo de funciones consideran las contribuciones de los puentes de hidrogeno, la solvatación y la entropía.

→ *Funciones score empíricas*: en estas funciones la energía de enlace se separa en diferentes componentes de energía, como puentes de hidrogeno, interacciones iónicas, efectos hidrofóbicos y entropía del enlace. Cada componente es multiplicado por un coeficiente y luego sumado para dar una puntuación final.

→ *Funciones score Knowledge-based*: usan un análisis estadístico del complejo ligando-proteína en estructuras cristalinas para obtener las frecuencias de ocurrencia de los contactos interatómicos y/o las distancias entre el ligando

y la proteína. Están basados en el supuesto de que entre más favorable es una interacción, más grande será la frecuencia de ocurrencia.

→ *Consensus scoring*: es una estrategia que combina diferentes scores para evaluar la conformación del docking.

Los programas computacionales utilizados en esta tesis para el estudio de docking entre los tres complejos de oxo-vanadio (V) que fueron considerados como flexibles y la proteína PTP1B considerada como rígida, se pueden ver en la tabla 2.

<b>Tabla 2.2.</b> Programas utilizados para el estudio de docking.			
Programa	Función score	Método optimización	Ref
Autodock 4.2	Basada en campos de fuerza	Lamarckian GA	[54]
Autodock Vina	knowledge based + empirical	ILSGO	[55]

### 3. Metodología

En este trabajo se estudiaron tres complejos de oxo-vanadio (V) cuyas estructuras moleculares en rayos x se encuentran disponibles en la base de datos de Cambridge Structural Database (CSD) con los números 1032429, 1028790 y 1052671 para los complejos V1, V2 y V3, respectivamente. Estas estructuras fueron utilizadas como punto de partida para el estudio mecano-cuántico de las diferentes propiedades de estos compuestos. Se utilizaron tres funcionales DFT: B97D, B3LYP y M06-2x y los conjunto base 6-311++g(d,p) para los átomos de C,H,O,N,Cl, mientras que el conjunto base LANL2DZ fue utilizada para el átomo de vanadio. Todos los cálculos se realizaron en fase gas y en diferentes solventes: Dimetil sulfoxido (DMSO,  $\epsilon=46.83$ ), Etanol ( $\epsilon=24.85$ ) y agua ( $\epsilon=78.36$ ) utilizando el modelo PCM.

Además, se realizó un estudio de docking molecular entre los complejos y la proteína PTP1B utilizando los programas Autodock 4.2 y Autodock vina.

La parte 1 corresponde al estudio mecano-cuántico y la parte 2 al estudio de docking. De esta forma a continuación se despliega la metodología utilizada. En el apéndice B, se pueden encontrar las rutas de trabajo utilizadas.

#### *3.1 Estudio mecano-cuántico*

##### *3.1.1 Optimización de las estructuras en fase gas y en diferentes solventes*

Una vez obtenidas las estructuras del CSD, se utilizó el programa Mercury 3.7 para obtener las estructuras en un formato apropiado para Gaussian09, se optó por el formato name.mol2. Estas estructuras fueron utilizadas como punto de inicio para la optimización en fase gas. El cálculo de optimización fue acompañado con un cálculo de frecuencias para asegurar que la estructura optimizada estaba en un mínimo local, presentando por lo tanto todas las frecuencias reales (positivas).

Las estructuras optimizadas en gas fueron utilizadas como punto de partida para su optimización en los disolventes Agua, Etanol y DMSO, adicionalmente se calcularon las frecuencias con el fin de asegurar que las moléculas se encontraban en un mínimo. Obtenidas las estructuras optimizadas en fase gas y en los diferentes disolventes, se realizó una comparación entre estas estructuras optimizadas y las estructura en Rayos X, esto con la idea de conocer cuánto diferían entre ellas por medio del cálculo de la raíz del error cuadrático medio:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum(x_{teo} - x_{exp})^2}{n}}$$

en donde  $x$  representa el parámetro comparado (longitud de enlace, ángulo de valencia o ángulo diedro). En este trabajo se consideraron valores de  $n$  igual a 36, 31 y 31 para V1, V2 y V3, respectivamente y así obtener  $\sigma_{le}$  (longitud de enlace), mientras que  $n$  igual a 14 en los tres complejos para obtener  $\sigma_{av}$  (ángulo de valencia) y  $\sigma_{ad}$  (ángulo diedro).

### 3.1.2 Análisis de poblaciones

Se realizó el cálculo NBO a fin de poder obtener las cargas y configuraciones atómicas de los tres complejos, así como para poder visualizar los orbitales moleculares en fase gas y con los diferentes disolventes.

También se realizó un cálculo del mapa de potencial electrostático molecular para conocer las zonas reactivas de cada complejo, tanto en fase gas y en disolución.

### 3.1.3 Espectro IR

El análisis de los espectros IR se obtuvo a partir del cálculo de frecuencias en fase gas y con los tres diferentes disolventes. Se utilizaron factores de escala diferentes para cada funcional a fin de corregir las frecuencias obtenidas, los factores escala utilizados se listan en la tabla 3.1.

Tabla 3.1. Factores de escala utilizados en el cálculo de frecuencias [56]		
Funcional	Frecuencias <1000cm <sup>-1</sup>	Frecuencias >1000cm <sup>-1</sup>
B97D	1.020	0.9904
B3LYP	0.9808	0.9654
M06-2X	0.9603	0.9541

### 3.1.3 Espectro RMN

El cálculo de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizó con la metodología GIAO, en gas y en solución. Para obtener los desplazamientos químicos se realizó el cálculo RMN de las referencias con los mismos métodos y el mismo conjunto de funciones base utilizados en los complejos a fin de obtener las constantes apantallamiento. Las referencias utilizadas fueron TMS para conocer los desplazamientos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y VOCl<sub>3</sub> para <sup>51</sup>V, en

donde también fueron utilizados el pseudo potencial y conjunto de funciones la base LANL2DZ para el átomo de vanadio.

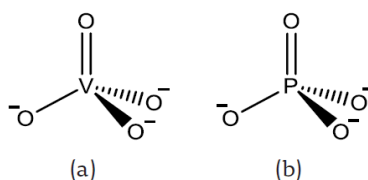
### 3.1.4 Espectro UV-Vis

La metodología utilizada para obtener el espectro electrónico fue TDDFT, en gas y en los tres diferentes disolventes (Agua, Etanol y DMSO). Las absorciones fueron absorciones verticales y se utilizó adicionalmente el programa Gausssum [57] para poder conocer las contribuciones de cada orbital molecular involucrado en las transiciones electrónicas.

### 3.2 Docking molecular

La segunda parte de este proyecto de investigación fue estudiar la posible interacción entre cada complejo de oxo-vanadio (V) y la proteína PTP1B.

Primero se consideraron las estructuras de los complejos obtenidas en M06-2X debido a que fue el funcional que mejor describió la geometría de estos compuestos. Posteriormente se sustituyó al átomo de vanadio por el átomo de fósforo, esto debido a que los programas Autodock 4.2 (AD4) y Autodock Vina no están parametrizados para el átomo de vanadio. La elección de sustituir al V por P es debido a que el anión vanadato y el anión fosfato son iso-estructurales (Figura 3.1) por lo que muchas enzimas no diferencian una estructura de otra introduciendo a ambos de igual manera a los procesos metabólicos del cuerpo [58].



**Figura 3.1.** Aniones (a) vanadato y (b) fosfato

El segundo paso fue obtener la estructura de la proteína PTP1B, que se obtuvo de la base de datos Protein Data Bank (PDB) con el código 2BGE [59] que tiene una resolución de 1.08Å y ha sido utilizada en estudios previos de Docking [60,61]. Esta estructura se encuentra cristalizada con un ligando, el cual fue removido utilizando el programa Chimera [62]. El sitio activo de esta proteína es bien conocido, no obstante, se realizó el docking a lo largo y ancho de esta proteína usando un total de 7 cajas, lo anterior con la intención de asegurar que no existía algún otro sitio diferente al sitio activo donde existiera una mayor interacción. Además, se

realizó un docking ciego, que consistió en utilizar una caja lo suficientemente grande para abarcar a toda la proteína. Se consideraron las primeras tres interacciones de mejor energía, en donde se encuentra al centro activo de ésta. En el apéndice C se pueden observar las localizaciones de las cajas.

La posición de la caja en donde se obtuvo la mejor energía de interacción fue en 53.893Å, 26.909Å y 42.425Å en los ejes X, Y y Z respectivamente. Se realizó un Docking molecular con el método semiflexible, es decir, la proteína fue tratada como un cuerpo rígido, mientras que las rotaciones de enlace sencillos así como la rotación y traslación del ligando dentro de la caja fueron permitidas. Para el caso particular del complejo **V1**, la parte aniónica de este complejo fue utilizado para el estudio docking, debido a que es donde se encuentra el vanadio ligado al ligando y el cual fue sustituido por el fosforo (Figura 3.2). Se preparó el ligando y la proteína con Autodock Tools 1.5.6 [63], en cuyo programa se involucra la adición de átomos de hidrógenos polares y la adición de cargas atómicas parciales usando el método Gasteiger-Marsili. En AD4 se utilizó la caja con dimensiones de 40x40x40Å<sup>3</sup> sobre los ejes X, Y y Z con espacio de 0.375Å que es el valor por defecto. En Autodock Vina se realizaron los acoplamientos con cajas posicionadas cerca del sitio activo con las medidas utilizadas en AD4 y con tamaños de 30x30x30 Å<sup>3</sup> y 22x22x22 Å<sup>3</sup>, siendo este último tamaño el recomendado para una óptima búsqueda de energías de interacción [64]. La visualización de los resultados en AD4 se realizaron con el programa Discovery Studio 2016 [65]. Cabe mencionar que todos los programas utilizados en el estudio de docking molecular son de libre acceso.

#### **4. Resultados y discusión**

En esta sección se presentan los resultados de acuerdo con la metodología descrita. Estos resultados son discutidos en dos partes: la correspondiente al análisis mecano-cuántico y la parte correspondiente a estudio del docking molecular.

##### *4.1 Estructura molecular*

La elección del conjunto de funciones base es muy importante para predecir y describir de manera adecuada las propiedades de los complejos que contienen el átomo de vanadio. En estudios anteriores se ha usado el conjunto base LanL2DZ para el cálculo de las geometrías y espectros IR de complejos de vanadio [65] obteniéndose buenos resultados comparados con los datos experimentales existentes.

La optimización de las estructuras moleculares de los complejos **V1**, **V2** y **V3** en fase gas y en disolución fue llevado a cabo con el fin de obtener la conformación más estable del estado fundamental. Estos cálculos se realizaron partiendo de las estructuras cristalográficas y se utilizaron los funcionales B3LYP, B97D y M06-2X debido a que se ha demostrado que la teoría DFT es muy confiable para estudiar complejos con metales de transición [67].

En las tablas (4.1-4.3) se pueden observar los resultados obtenidos de las distancias de enlace y de los ángulos de valencia y diedros de algunos átomos seleccionados tanto en fase gas como en los tres disolventes (agua, etanol y DMSO) para los complejos **V1**, **V2** y **V3**, respectivamente.

Tabla 4.1. Longitudes de enlace (Å) y ángulos de valencia (°) para algunos parámetros seleccionados de V1													
Parámetro	Experimental	B3LYP				B97D				M062X			
		Gas	DMSO	Etanol	Agua	Gas	DMSO	Etanol	Agua	Gas	DMSO	Etanol	Agua
V1-O1	1.920	1.975	1.955	1.955	1.955	1.947	1.955	1.955	1.955	1.936	1.931	1.931	1.931
V1-O2	1.904	1.910	1.928	1.928	1.926	1.921	1.928	1.928	1.928	1.915	1.923	1.923	1.923
V1-O3	1.638	1.658	1.662	1.662	1.664	1.672	1.662	1.662	1.662	1.633	1.621	1.621	1.621
V1-O4	1.630	1.606	1.622	1.622	1.620	1.616	1.622	1.622	1.622	1.580	1.588	1.588	1.588
V1-N1	2.189	2.225	2.242	2.242	2.242	2.235	2.242	2.242	2.242	2.195	2.215	2.215	2.215
O1-C2	1.333	1.323	1.329	1.328	1.329	1.326	1.329	1.328	1.329	1.319	1.322	1.322	1.322
O2-C9	1.311	1.305	1.317	1.316	1.317	1.312	1.317	1.316	1.317	1.296	1.302	1.301	1.302
N1-C1	1.425	1.404	1.401	1.401	1.401	1.400	1.401	1.401	1.401	1.411	1.411	1.411	1.411
N1-C7	1.289	1.302	1.312	1.312	1.312	1.311	1.312	1.312	1.316	1.295	1.294	1.294	1.294
N2-O3	2.989	2.586	2.699	2.694	2.701	2.569	2.699	2.694	2.701	2.576	2.751	2.744	2.754
$\sigma_{\text{enlace}}$		0.122				0.117				0.109			
O4-V1-O3	106.19	106.958	108.336	108.323	108.344	107.586	108.336	108.323	108.344	107.026	107.120	107.105	107.122
O4-V1-O2	106.99	105.515	104.658	104.696	104.655	105.137	104.658	104.696	104.655	104.858	105.543	105.543	105.524
O4-V1-O1	108.24	105.365	105.948	105.930	105.963	105.490	105.948	105.930	105.693	103.220	104.903	104.861	104.929
O4-V1-N1	96.39	99.272	96.818	96.870	96.776	97.818	96.818	96.870	96.776	102.973	99.221	99.313	99.173
O3-V1-O1	94.03	92.924	93.047	93.013	93.064	92.588	93.047	93.013	93.964	925.53	93.482	93.457	93.510
O3-V1-O2	94.24	97.083	97.097	97.113	97.095	97.445	97.097	97.113	97.095	96.396	96.198	96.208	96.188
O2-V1-N1	80.59	79.603	80.083	80.081	80.080	80.110	80.083	80.081	80.080	80.026	79.930	79.929	79.929
O1-V1-N1	76.86	75.786	75.613	75.608	75.615	75.671	75.613	75.608	75.615	76.116	75.919	75.920	75.920
O2-V1-O1	139.79	143.012	142.702	142.698	142.678	143.026	142.702	142.698	142.678	146.468	143.592	143.649	143.575
O3-V1-N1	157.34	153.425	154.496	154.451	154.532	154.137	154.496	154.451	154.532	149.660	153.402	153.321	153.425
V1-O3-N2	101.998	114.406	110.199	110.188	110.198	110.897	110.199	110.188	110.268	108.344	105.300	105.395	105.239
$\sigma_{\text{ángulos de valencia}}$		5.822				5.281				5.787			
O4-V1-O2-C9	65.422	60.463	58.962	58.931	58.956	55.564	54.153	54.214	54.097	67.038	65.723	65.88	65.583
O4-V1-N1-C1	91.653	95.178	94.795	94.752	94.841	97.053	96.831	96.862	96.807	93.985	90.673	90.695	90.717
O4-V1-N1-C7	84.682	76.556	78.007	78.023	77.956	72.622	73.346	73.258	73.39	77.5	83.078	82.051	82.002
O3-V1-O1-C2	174.772	166.616	167.872	168.032	167.761	166.585	167.694	167.609	167.772	160.483	170.531	170.357	170.57
O3-V1-O2-C9	173.772	170.311	169.511	169.46	169.519	166.113	165.268	165.33	165.219	176.584	175.45	175.596	175.305
O2-V1-N1-C1	162.133	160.61	161.091	161.08	161.084	158.847	159.411	159.35	159.433	162.914	165.033	165.024	165.002
O1-V1-N1-C1	15.64	8.449	9.483	9.563	9.422	7.02	7.943	7.881	7.992	6.664	12.501	12.415	12.494
O2-V1-O1-C2	73.326	60.772	62.072	62.221	61.957	60.582	61.788	61.725	61.857	54.87	65.18	65	65.203
O3-V1-N1-C1	83.749	75.57	78.486	78.484	78.481	72.179	73.724	73.615	73.769	77.304	81.334	81.273	81.347
$\sigma_{\text{ángulos dihedros}}$		5.949				7.660				8.314			

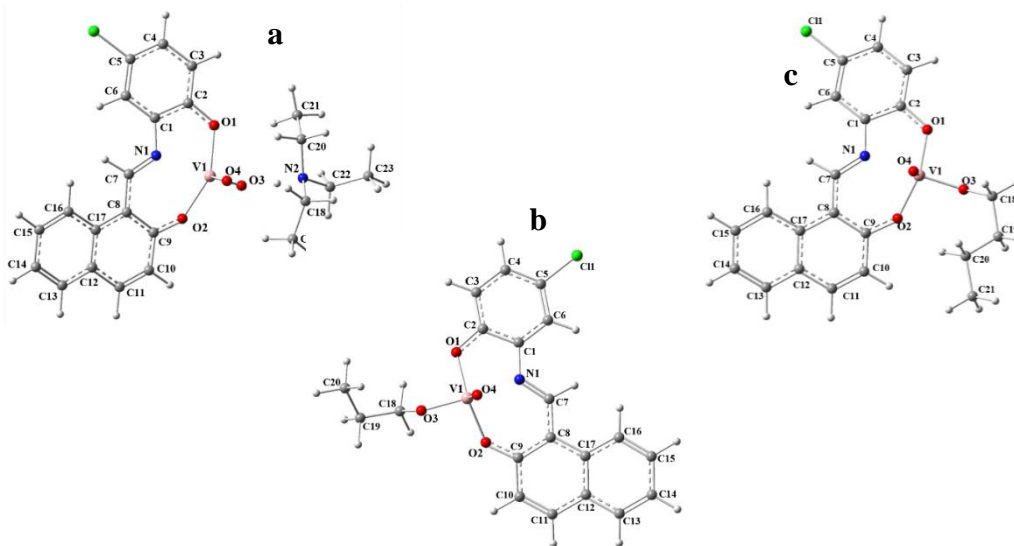
<b>Tabla 4.2.</b> Longitud de enlace (Å) y ángulos de valencia (°) para algunos parámetros seleccionados de <b>V2</b> .													
Parámetro	Experi mental	B3LYP				B97D				M062X			
		Gas	DMSO	Etanol	Agua	Gas	DMSO	Etanol	Agua	Gas	DMSO	Etanol	Agua
V1-O1	1.882	1.891	1.891	1.891	1.891	1.916	1.913	1.914	1.913	1.881	1.887	1.887	1.887
V1-O2	1.851	1.870	1.865	1.870	1.865	1.885	1.882	1.883	1.882	1.869	1.861	1.861	1.860
V1-O3	1.771	1.761	1.766	1.765	1.766	1.775	1.780	1.780	1.780	1.747	1.750	1.750	1.750
V1-O4	1.5835	1.576	1.586	1.585	1.586	1.588	1.598	1.597	1.598	1.544	1.552	1.552	1.552
V1-N1	2.122	2.149	2.138	2.138	2.138	2.163	2.153	2.154	2.153	2.144	2.130	2.130	2.129
O1-C2	1.340	1.332	1.335	1.335	1.335	1.333	1.336	1.336	1.336	1.329	1.331	1.331	1.331
O2-C9	1.329	1.314	1.318	1.318	1.318	1.320	1.324	1.324	1.324	1.309	1.314	1.314	1.314
N1-C1	1.423	1.410	1.408	1.408	1.408	1.400	1.403	1.403	1.403	1.408	1.410	1.410	1.410
N1-C7	1.302	1.304	1.306	1.306	1.306	1.314	1.316	1.315	1.316	1.294	1.296	1.296	1.296
$\sigma_{\text{enlace}}$		0.032				0.037				0.032			
O4-V1-O3	105.73	107.496	106.804	106.849	106.782	107.663	107.004	107.049	106.982	107.708	106.854	106.886	106.833
O4-V1-O2	108.21	107.361	105.989	106.070	105.947	106.657	105.487	105.583	105.437	108.142	105.728	105.835	105.684
O4-V1-O1	110.33	110.992	108.774	108.917	108.702	111.415	109.647	109.801	109.566	111.367	109.855	110.005	109.781
O4-V1-N1	95.60	94.059	95.142	95.099	96.165	93.801	94.725	94.659	94.766	94.982	95.283	95.287	95.304
O3-V1-O1	90.02	89.577	89.788	89.781	89.790	89.146	89.570	89.544	89.580	90.184	89.269	89.259	89.273
O3-V1-O2	95.62	97.711	97.730	97.705	97.742	98.293	98.137	98.126	98.142	95.887	97.824	97.798	97.839
O2-V1-N1	82.36	80.951	81.520	81.478	81.542	81.246	81.592	81.568	81.606	80.916	81.572	81.516	81.592
O1-V1-N1	77.47	76.898	77.245	77.231	77.252	76.640	76.989	76.967	76.999	76.999	77.264	77.237	77.270
O2-V1-O1	137.80	136.606	140.476	140.244	140.594	136.776	139.938	139.681	140.074	135.915	139.840	139.580	139.959
O3-V1-N1	158.04	157.643	157.244	157.250	157.239	157.552	157.382	157.401	157.363	156.851	157.032	157.006	157.028
$\sigma_{\text{ángulos de Valencia}}$		2.537				2.523				1.584			
O4-V1-O1-C2	77.3010	75.7060	79.64	79.51	79.702	78.1020	82.581	82.356	82.699	76.9370	81.181	81.263	81.194
O4-V1-O2-C9	57.4040	49.4540	53.378	53.049	53.55	45.8760	48.18	47.871	48.365	49.5460	50.576	50.119	50.758
O4-V1-O3-C18	171.843	160.054	162.991	162.917	163.02	157.798	162.404	162.136	162.513	169.709	162.142	168.132	162.099
V1-O1-C2-C3	169.181	167.725	169.539	169.494	169.559	169.849	172.297	172.224	172.331	168.000	170.905	171.026	170.872
V1-O2-C9-C10	153.831	151.292	152.422	152.306	152.485	150.168	150.642	150.479	150.739	150.914	150.87	150.62	150.919
V1-O3-C18-C19	172.446	165.474	169.328	169.044	169.477	142.183	150.92	150.535	151.094	171.547	151.003	150.6	151.138
O3-V1-N1-C1	70.1910	65.5400	66.283	66.223	66.316	60.3900	60.725	60.633	60.782	69.0870	63.391	63.196	63.469
O2-V1-N1-C1	156.190	153.820	156.06	155.833	156.178	150.933	151.714	151.534	151.818	152.786	153.567	153.176	153.73
O2-C9-C8-C7	4.8910	7.25400	6.333	6.417	6.291	8.897	8.547	8.569	8.529	8.56700	8.065	8.22	7.968
$\sigma_{\text{ángulos dihedro}}$		6.961				14.12				5.276			

**Tabla 4.3.** Longitud de enlace (Å) y ángulos de valencia (°) para algunos parámetros seleccionados de V3.

Parámetro	Experi- mental	B3LYP				B97D				M062X			
		Gas	DMSO	Etanol	Agua	Gas	DMSO	Etanol	Agua	Gas	DMSO	Etanol	Agua
V1-O1	1.8777	1.878	1.889	1.889	1.890	1.893	1.906	1.906	1.906	1.865	1.874	1.874	1.874
V1-O2	1.8592	1.868	1.863	1.863	1.863	1.886	1.884	1.883	1.884	1.867	1.860	1.860	1.860
V1-O3	1.7609	1.752	1.754	1.754	1.754	1.768	1.771	1.771	1.771	1.739	1.744	1.743	1.744
V1-O4	1.5931	1.575	1.581	1.581	1.582	1.586	1.592	1.592	1.592	1.545	1.549	1.549	1.549
V1-N1	2.1502	2.201	2.184	2.185	2.184	2.225	2.207	2.208	2.206	2.193	2.182	2.182	2.182
O1-C2	1.337	1.331	1.335	1.335	1.335	1.334	1.337	1.337	1.337	1.329	1.333	1.333	1.333
O2-C9	1.322	1.316	1.320	1.320	1.320	1.322	1.326	1.325	1.326	1.311	1.316	1.315	1.316
N1-C1	1.303	1.403	1.406	1.405	1.406	1.397	1.401	1.400	1.401	1.406	1.408	1.408	1.408
N1-C7	1.421	1.301	1.304	1.303	1.304	1.310	1.312	1.312	1.312	1.291	1.293	1.293	1.293
$\sigma_{\text{enlace}}$		0.019				0.019				0.014			
O4-V1-O3	105.36	105.950	106.036	106.052	106.027	105.666	106.126	106.104	106.134	105.286	105.138	105.152	105.132
O4-V1-O2	107.36	107.638	106.078	106.148	106.045	107.372	105.488	105.619	105.428	107.676	107.270	107.289	107.260
O4-V1-O1	105.90	107.860	106.645	106.702	106.619	108.826	107.192	107.245	107.166	108.548	107.822	107.853	107.806
O4-V1-N1	95.53	93.753	94.491	94.471	94.500	92.631	93.918	93.856	93.948	93.515	93.475	93.477	93.475
O3-V1-O1	94.51	93.506	92.875	92.878	92.875	94.938	94.068	94.094	94.058	94.651	94.204	94.215	94.198
O3-V1-O2	94.47	97.611	97.863	97.860	97.864	97.287	97.400	97.395	97.402	96.781	96.956	96.951	96.959
O2-V1-N1	80.82	79.863	80.443	80.409	80.458	79.669	80.220	80.202	80.227	79.778	80.318	80.294	80.330
O1-V1-N1	77.65	76.190	76.504	76.492	76.510	75.903	76.251	76.230	76.261	76.350	76.588	76.579	76.592
O2-V1-O1	141.72	138.031	141.048	140.913	141.111	136.790	140.630	140.439	140.719	137.382	138.745	138.685	138.775
O3-V1-N1	159.03	159.871	15.8955	158.962	158.955	161.456	159.644	159.726	159.607	160.991	161.088	161.077	161.093
$\sigma_{\text{ángulos de Valencia}}$		2.035				2.124				1.698			
O4-V1-O1-C2	78.055	75.32	78.667	78.588	78.701	75.462	81.155	80.719	81.359	75.129	75.034	80.719	75.028
O4-V1-O2-C9	59.946	51.409	52.57	52.431	52.639	45.185	46.588	46.695	46.538	49.234	51.183	46.695	51.251
O4-V1-O3-C18	1.903	10.32	9.287	9.471	9.19	2.342	3.088	2.948	3.151	1.76	1.208	2.948	1.198
V1-O1-C2-C3	167.468	167.113	168.835	168.802	168.849	168.243	171.397	171.089	171.542	167.186	166.83	171.089	166.821
V1-O2-C9-C10	154.624	152	151.279	151.274	151.283	148.278	147.435	147.622	147.35	150.161	150.838	147.622	150.85
V1-O3-C18-C19	99.571	136.508	138.909	138.899	138.924	99.024	96.467	96.839	96.307	106.267	104.089	96.839	104.067
O3-V1-N1-C1	82.019	72.36	70.958	70.938	70.972	71.704	69.504	69.713	69.409	74.802	74.355	69.713	74.358
O3-V1-N1-C7	100.01	112.555	114.517	114.595	114.472	114.67	116.976	116.763	117.072	109.831	109.434	116.763	109.395
$\sigma_{\text{ángulos dihedros}}$		12.283				8.349				6.244			

De la tabla (4.1) puede observarse que los funcionales que describen mejor al complejo **V1** son M06-2x y B97D al presentar las menores desviaciones estándar de enlaces, ángulos de valencia y ángulos diedros, los cuales son comparados con los datos experimentales respecto a los obtenidos en fase gas. En cuanto al complejo **V2** y **V3** cuyos datos se observan en la tabla (4.2) y (4.3), se obtienen menores desviaciones estándar de las distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros con el funcional M06-2x. Se observa un ligero efecto solvente en las estructuras de los complejos, en donde la diferencia de las distancias de enlace en gas respecto a la de las obtenidas en solución difieren por no más  $0.05\text{\AA}$ , de igual forma los ángulos de enlace y diedros se diferencian cuatro grados. Las distancias de enlace se mantienen casi invariables entre los tres disolventes observándose ligeras diferencias entre ellos en los ángulos. Las estructuras moleculares optimizadas con el funcional M06-2X de los complejos **V1**, **V2** y **V3** en fase gas son mostradas en la Figura (4.1).

Los datos obtenidos teóricamente con los funcionales empleados son consistentes con los datos reportados experimentalmente debido a que no existen ciertas diferencias significativas, así que para una buena descripción de los ángulos y longitudes de enlace en estos complejos se recomiendan los funcionales M06-2x y B3LYP seguido de B97D.



**Figura 4.1.** Estructuras moleculares optimizadas de los complejos de oxo-vanadio (V) con el funcional M06-2X en fase gas. a) Complejo **V1**, b) Complejo **V2** y c) Complejo **V3**.

## 4.2 Análisis de población electrónica

El análisis de población electrónica se realizó utilizando los tres funcionales en fase gas y usando agua como solvente. Debido a que no se presentaron diferencias significativas en los resultados obtenidos con los diferentes funcionales, en este apartado solo se presentan los resultados obtenidos con el funcional M06-2X. Los resultados omitidos en este apartado, pueden ser observados en el apéndice C.

El mapa del potencial electrostático molecular, MEP, que se utiliza para conocer las regiones nucleofólicas y electrofílicas de una molécula y por lo tanto, tener información acerca de la reactividad química de las mismas [68], se muestra con el funcional M06-2X debido a que este funcional describió en general mejor las geometrías de los complejos. El cálculo del MEP se realizó en fase gas y con los disolventes DMSO, Etanol y Agua, sin embargo, cabe hacer notar que no se apreciaron cambios atribuidos al efecto disolvente, de esta forma, en la figura (4.2) se muestran los MEP de los tres complejos en fase gas.

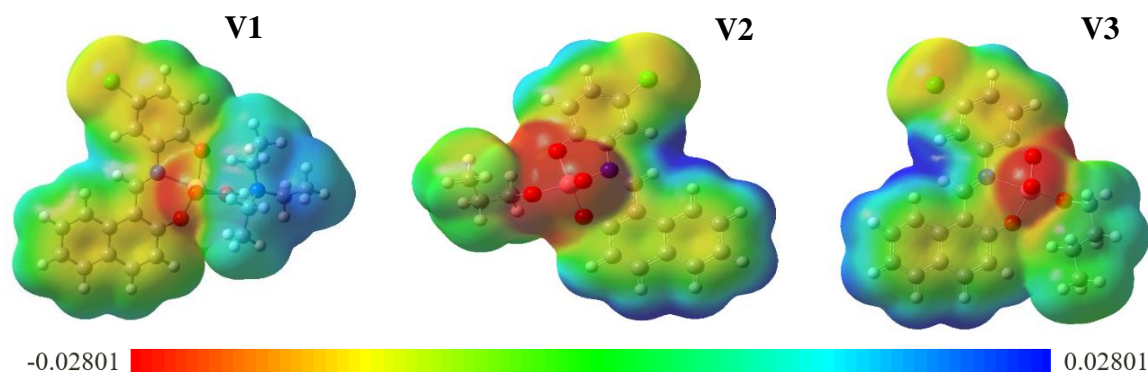


Figura 4.2. MEP de los tres complejos en fase gas con el funcional M06-2X

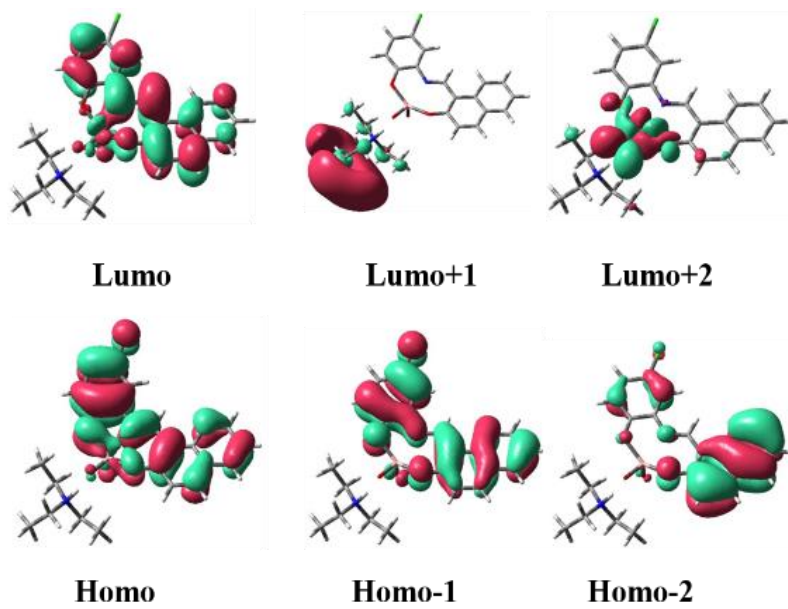
En la figura 4.2, las zonas con mayor densidad electrónica están representadas por el color rojo, mientras que en azul las zonas deficientes de densidad electrónica. En los tres complejos los átomos de oxígeno contienen una gran densidad electrónica en comparación con los demás átomos.

La población electrónica cuyos datos pueden observarse en la tabla (4.4) no mostraron algún cambio significativo al utilizar los diferentes disolventes y funcionales, pero algo importante a resaltar es que el átomo de vanadio conserva materialmente la misma población electrónica en los tres complejos estudiados.

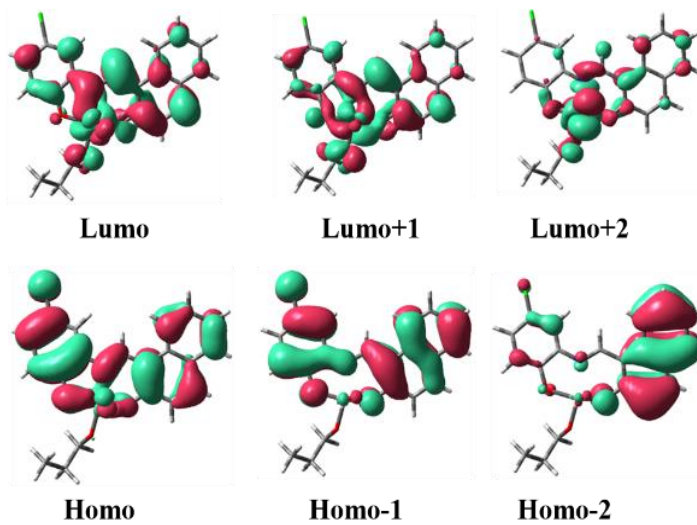
Tabla 4.4. Población electrónica y carga de los átomos centrales de los tres complejos en fase gas el funcional M06-2X						
V1			V2		V3	
	Población electrónica	Carga	Población electrónica	Carga	Población electrónica	Carga
V	[core]3d(3.44)4p(0.35) 5S(0.21)4d( 0.07)	0.969	[core]4S(0.21)3d(3.37) 4p(0.31)4d( 0.06)	1.080	[core]3d(3.37)4p(0.33) 5S(0.21)4d( 0.06)	1.071
O1	[core]2S(1.62)2p( 5.02)	-0.668	[core]2S(1.63)2p(4.99) 4p(0.01)	-0.629	[core]2S(1.62)2p(4.97) 4p(0.01)	-0.606
O2	[core]2S(1.60)2p(5.00) 4p(0.01)	-0.622	[core]2S(1.61)2p(4.98) 4p(0.01)	-0.610	[core]2S(1.61)2p(4.99) 4p(0.01)	-0.609
O3	[core]2S(1.78)2p( 4.80)	-0.581	[core]2S(1.64)2p(4.86) 4p(0.01)	-0.524	[core]2S(1.63)2p(4.88) 4p(0.01)	-0.526
O4	[core]2S(1.79)2p( 4.65)	-0.455	[core]2S(1.79)2p( 4.48)	-0.287	[core]2S(1.79)2p( 4.48)	-0.290
N1	[core]2S(1.29)2p(4.13) 3d(0.01)4p( 0.01)	-0.449	[core]2S(1.28)2p(4.17) 4p(0.01)	-0.472	[core]2S(1.29)2p(4.17) 4p(0.01)	-0.481
N2	[core]2S(1.29)2p(4.23) 3p(0.01)	-0.533	-	-	-	-

Era de esperarse que los orbitales *d* para el átomo de vanadio no tuviesen población electrónica, no obstante, la población electrónica en estos orbitales es de casi 4 para el orbital 3d y 0.06 para el orbital 4d, atribuible a la posible transferencia electrónica de los átomos donadores, es decir, los átomos de oxígeno y nitrógeno enlazados directamente con el vanadio. Esto se confirma al observar las cargas atómicas NBO de los átomos centrales, en donde el V (V) tiene una carga atómica de casi +1 mientras que la carga formal esperada sería de +5, mientras que las cargas de los átomos de oxígeno y nitrógeno se encuentran menos negativas debido a dicha transferencia de carga.

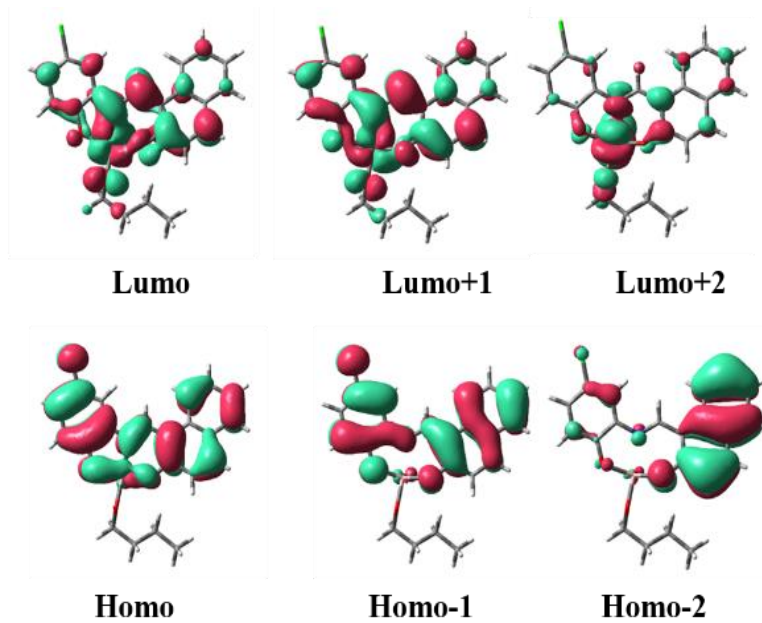
Los orbitales moleculares de los tres complejos se muestran en las figuras (4.3-4.5). los orbitales frontera mostrados en dichas figuras corresponden a las estructuras en solvatación con Etanol ya que los datos experimentales uv-vis están reportados este disolvente. En la tabla (4.5) se muestra la contribución de los orbitales moleculares de los complejos en etanol y con el método M06-2X, donde se observa que los orbitales tipo Homo de los tres complejos tienen una mayor contribución por parte del ligando formado por la base de schiff, mientras que los orbitales tipo Lumo tienen contribuciones de los radicales (trietilamina en **V1**, propoxi en **V2** y butoxi en **V3**) y del átomo de vanadio.



**Figura 4.3.** Orbitales moleculares de frontera del complejo **V1** con el funcional M06-2X en disolución con etanol.



**Figura 4.4.** Orbitales moleculares de frontera del complejo **V2** con el funcional M06-2X en disolución con etanol.



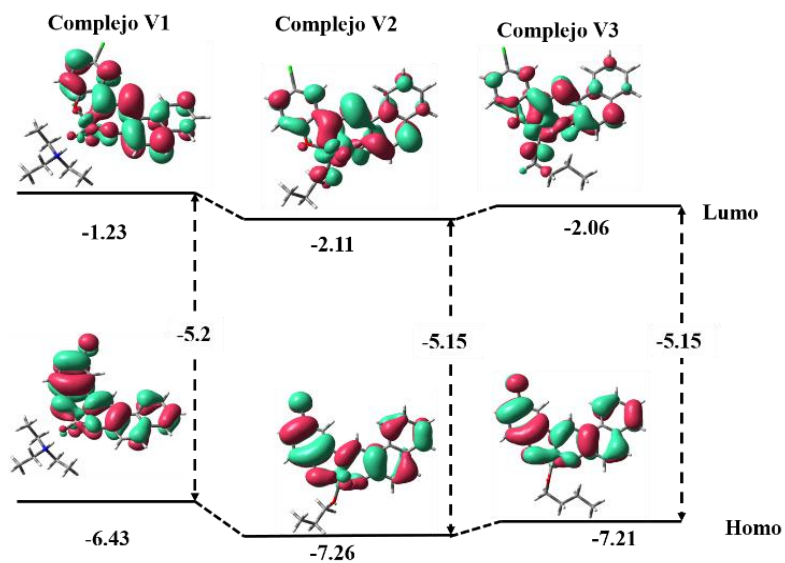
**Figura 4.5.** Orbitales moleculares de frontera del complejo V3 con el funcional M06-2X en disolución con etanol.

**Tabla 4.5.** Energía de los orbitales moleculares y contribución de los orbitales atómicos para los tres complejos.  
(V: vanadio, R: radical, O: grupo oxo, Li: ligando)

MO	E (ev)	V(%)	R(%)	O (%)	Li (%)
<i>Complejo V1</i>					
L+4	-0.17	21	60	4	15
L+3	-0.22	40	22	6	32
L+2	-0.36	64	12	17	7
L+1	-0.63	2	97	0	1
L	-1.23	4	0	2	94
H	-6.43	1	0	2	96
H-1	-7.09	1	0	1	98
H-2	-7.66	0	0	0	99
H-3	-8.18	0	0	0	100
H-4	-8.9	0	1	21	78
<i>Complejo V2</i>					
L+4	-0.63	8	1	2	90
L+3	-0.85	66	0	19	15
L+2	-1.31	64	3	16	17
L+1	-1.85	49	9	0	42
L	-2.11	30	5	2	63
H	-7.26	1	0	2	96
H-1	-7.85	0	0	1	99
H-2	-8.32	0	0	0	99
H-3	-8.82	0	0	0	100
H-4	-9.68	1	71	5	23
<i>Complejo V3</i>					
L+4	-0.62	10	1	3	86
L+3	-0.92	67	0	18	15
L+2	-1.47	66	3	17	13
L+1	-1.84	34	6	1	58
L	-2.06	46	9	3	42
H	-7.21	2	0	2	96
H-1	-7.79	1	0	91	99
H-2	-8.28	0	0	0	99
H-3	-8.77	0	0	0	100
H-4	-9.59	1	58	1	41

Observando la tabla 4.5, los orbitales Homo (H) tienen una mayor contribución por el ligando (Li) formado por la base de Schiff, mientras que los orbitales Lumo (L) tienen una mayor contribución del átomo de vanadio (V) así como del grupo oxo (O) y los radicales (R)  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ , PrO y BuO para el complejo **V1**, **V2** y **V3**, respectivamente. Los orbitales Homo y Lumo son considerados como parte de la reactividad química de las moléculas. La energía del orbital Homo se caracteriza por la habilidad de donar electrones mientras que el orbital Lumo por aceptarlos y el espacio entre los orbitales Homo y Lumo caracteriza la estabilidad química molecular [69,70]. En este sentido, se puede observar que el espacio energético  $\text{H} \rightarrow \text{L}$  ( $E_{\text{H}} - E_{\text{L}}$ ) (Figura 4.6) para los complejos **V2** y **V3** es de -5.15 eV y de -5.2 eV en el complejo **V1**. Puesto que una mayor energía gap implica mayor estabilidad, los

complejos **V2** y **V3** son ligeramente más estables que el complejo **V1** y puede deberse a que la estructura de este complejo corresponde a una sal.



**Figura 4.6.** Gap calculado entre los orbitales HOMO-LUMO de los tres complejos en etanol con el método M06-2X.

### 4.3 Espectroscopía IR

Se realizó el cálculo de frecuencias para los tres complejos con los tres funcionales (M06-2X, B3LYP, B97D), y si bien los tres funcionales describen adecuadamente las vibraciones de los complejos, B97D fue el funcional que los describe mejor, sobre todo aquellas vibraciones que involucran al vanadio y que se encuentran al obtener porcentajes de error menores al 4% comparado con los resultados experimentales y los obtenidos en fase gas. Los resultados obtenidos para los espectros IR en fase gas y en los disolventes DMSO, etanol y agua fueron reportados y analizados en el intervalo entre los 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  y se presentan en la tabla (4.6), en donde se utilizó el funcional B97D con un factor de escala de 0.9904 para las frecuencias  $>1000 \text{ cm}^{-1}$  y de 1.02 para las frecuencias  $<1000 \text{ cm}^{-1}$  [47,56].

**Tabla 4.6.** Frecuencias vibracionales obtenidas con el factor de escala<sup>a</sup> del método B97D para los tres complejos en gas y en diferentes disolventes.

Modo	Exp.	% Error  <sup>b</sup>	Gas	DMSO	Etoh	Agua
Complejo V1						
$\nu_s(\text{N-H})$	3001	31	2070	2671	2658	2678
$\nu_s(\text{C=N})$	1616	2	1580	1578	1578	1578
$\nu_s(\text{C=C}_{\text{ani}})$	1534	2	1563	1560	1560	1560
$\nu_s(\text{C-O})$	1296	2	1284	1259	1259	1258
$\nu_s(\text{V=O})$	989	2	1002	949	960	960
$\nu_s(\text{C-Cl})$	684	1	676	671	671	671
$\nu_s(\text{V-O})$	574	1	567	564	564	573
$\nu_s(\text{V-N})$	476	1	473	471	472	471
$\nu_s(\text{V-O})$	-	-	862	880	881	880
Complejo V2						
$\nu_s(\text{C=N})$	1599	3	1574	1569	1569	1569
$\nu_s(\text{C=C}_{\text{ani}})$	1534	2	1561	1557	1557	1556
$\nu_s(\text{C-O})$	1297	3	1259	1252	1252	1252
$\nu_s(\text{V=O})$	999	4	1029	992	993	991
$\nu_s(\text{C-Cl})$	685	1	680	676	676	676
$\nu_s(\text{V-O})$	566	1	580	578	578	578
$\nu_s(\text{V-N})$	478	1	481	480	480	480
$\nu_s(\text{C-O})$	-	-	955	963	965	963
Complejo V3						
$\nu_s(\text{C=N})$	1598	3	1579	1573	1573	1573
$\nu_s(\text{C=C}_{\text{ani}})$	1535	2	1562	1557	1557	1557
$\nu_s(\text{C-O})$	1289	2	1278	1274	1274	1571
$\nu_s(\text{V=O})$	981	4	1026	999	1000	999
$\nu_s(\text{C-Cl})$	683	1	680	675	675	675
$\nu_s(\text{V-O})$	571	1	581	577	577	577
$\nu_s(\text{V-N})$	464	0	475	473	473	473
$\nu_s(\text{C-O})$	-	-	1020	1005	1006	1005

<sup>a</sup>Factor: vibraciones  $>1000$ : 0.9904; Vibraciones  $<1000$ : 1.02

<sup>b</sup>Porcentaje de error comparado con los datos obtenidos en fase gas.

En la tabla (4.6) se puede observar que las frecuencias obtenidas difieren con los resultados experimentales en un 2% aproximadamente, a excepción de la vibración  $\nu_s(\text{N-H})$  en el

complejo **V1** en donde se presentan discrepancias de un 31%. También puede observarse que las vibraciones en solución casi no varían en los diferentes disolventes.

En el complejo **V1** la vibración  $\nu_s(\text{N-H})$  es la que tiene un mayor porcentaje de error, el cual también se obtuvo con los otros dos funcionales, en donde M06-2X fue el funcional que presentó un menor porcentaje de error al ser comparados los datos experimentales y los obtenidos en fase gas solamente en esta vibración (ver apéndice C), la cual experimenta mayores cambios al estar presente en diferentes disolventes, lo que podría ser un indicio de una interacción por puente de hidrogeno por resonancia asistida (RAHB) entre N(2)-H-O(3) [71], el cual también se verá reflejado en el desplazamiento del protón NH en RMN de  $^1\text{H}$ .

Al observar el espectro IR de este complejo en la figura (4.7) se observa una señal intensa a los  $2070\text{cm}^{-1}$  correspondiente a  $\nu_s(\text{N-H})$  de la parte catiónica del complejo, las otras tres señales a  $1580\text{cm}^{-1}$ ,  $1284\text{cm}^{-1}$  y  $1002\text{cm}^{-1}$  corresponden a las vibraciones del  $\nu_s(\text{C=N})$ ,  $\nu_s(\text{C-O})$  y  $\nu_s(\text{V=O})$ , respectivamente. Se observa además una señal cerca de  $862\text{cm}^{-1}$ , que es atribuida al  $\nu_s(\text{V-O(1)})$  y  $(\text{V-O(2)})$  así como  $\nu_s$  observada a  $567\text{cm}^{-1}$  que corresponden, corresponde a  $\nu_s(\text{V-O(3)})$  de este complejo.

El complejo **V2** y **V3** mantienen las vibraciones en el mismo rango aun con los diferentes disolventes. Estos complejos muestran las vibraciones de  $\nu_s(\text{C-O})$  a  $1259\text{cm}^{-1}$  y  $1278\text{cm}^{-1}$  respectivamente, también se observa la vibración  $\nu_s(\text{V=O})$  con valores de  $1029\text{cm}^{-1}$  y  $1026\text{cm}^{-1}$  para los complejos **V2** y **V3**. Los picos observados entre los  $2800\text{-}3200\text{cm}^{-1}$  son característicos de las vibraciones  $\nu_s(\text{C-H})$  del grupo propóxido y butóxido de estos complejos. Además puede observarse al igual que en **V1**, un stretching a  $955\text{cm}^{-1}$  en **V2** y  $1020\text{cm}^{-1}$  en **V3**, que corresponde al stretching entre C(18) y O(3), que difiere de los observados aproximadamente a  $1250\text{cm}^{-1}$  que corresponden a los stretching de los O(1) y O(2) con el C(1) y C(9) del ligando.

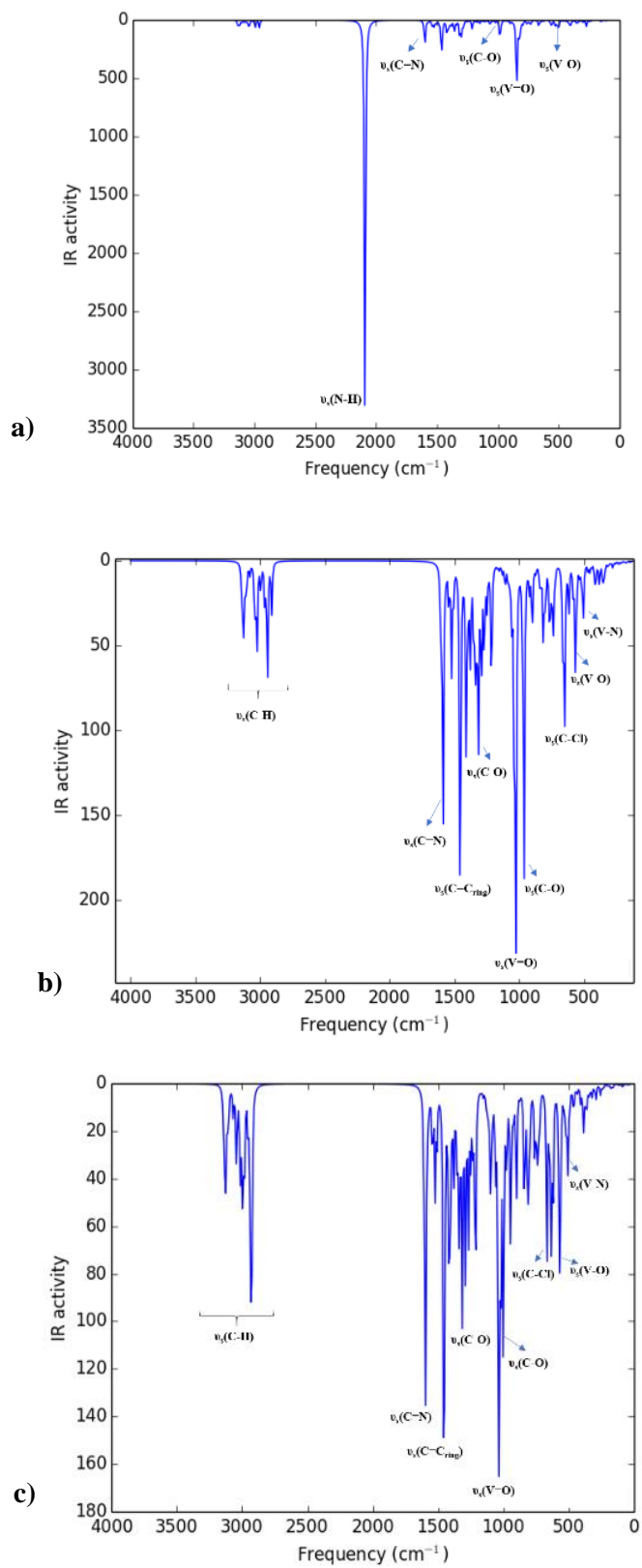


Figura 4.7. Espectros obtenidos con B97D en fase gas para a) complejo V1, b) complejo V2, c) complejo V3.

#### 4.4 Espectroscopía RMN

El método GIAO fue utilizado para calcular  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{51}\text{V}$  RMN. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando los funcionales B3LYP, B97D y M06-2x con el conjunto de funciones base 6-311++g(d,p) y LANL2DZ, utilizando TMS como compuesto de referencia para los espectros RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y  $\text{VOCl}_3$  para el espectro RMN de  $^{51}\text{V}$  calculados al mismo nivel de teoría computacional.

**Tabla 4.7.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  (en ppm) para los tres complejos calculados con los conjuntos base B3LYP/6-311++g(d,p) y LanL2DZ.

Átomos	$\delta_{\text{gas}}$	$\delta_{\text{agua}}$	$\delta_{\text{etanol}}$	$\delta_{\text{DMSO}}$	$\delta_{\text{exp}}$ (ppm) <sup>a</sup>	
V1	H <sub>ring</sub>	6.765-8.55	6.93-8.8035	6.925-8.788	6.928-8.799	H <sub>ring</sub> 6.65-8.73
	H <sub>CH=N</sub>	10.1473	10.3414	10.3348	10.3401	H <sub>CH=N</sub> 10.02
	H <sub>NH</sub>	18.4517	13.4809	13.7177	13.5634	H <sub>NH</sub> 8.87
	H <sub>CH2</sub>	3.146-5.242	3.4004-4.6517	3.4-4.685	3.402-4.659	H <sub>CH2</sub> 3.08
	H <sub>CH3</sub>	1.374-3.211	1.3378-2.2229	1.3332-2.257	1.392-2.233	H <sub>CH3</sub> 1.15
V2	H <sub>ring</sub>	7.064-8.616	7.123-8.857	7.129- 8.8464	7.127- 8.8548	H <sub>ring</sub> 6.67-8.77
	H <sub>CH=N</sub>	10.2031	10.4483	10.437	10.4448	H <sub>CH=N</sub> 9.98
	H <sub>CH2</sub>	1.540-5.337	1.6964-5.5361	1.6856-5.5274	1.693-5.5332	H <sub>CH2</sub> 1.89-5.61
	H <sub>CH3</sub>	1.015-1.935	1.048- 1.623	1.046- 1.6465	1.0471-1.6309	H <sub>CH3</sub> 1.01
V3	H <sub>ring</sub>	7.048-8.655	7.1157-8.9191	7.1154-8.9051	7.1157-8.9147	H <sub>ring</sub> 6.68-8.77
	H <sub>CH=N</sub>	10.2642	10.5148	10.5022	10.5108	H <sub>CH=N</sub> 9.99
	H <sub>CH2</sub>	1.597-6.498	1.7602-6.4958	1.75-6.4961	1.757-6.4959	H <sub>CH2</sub> 1.81-5.58
	H <sub>CH3</sub>	1.077-1.467	1.0457-1.4604	1.0482-1.4602	1.0466-1.4605	H <sub>CH3</sub> 1.01

<sup>a</sup>Valores obtenidos en DMSO

El efecto disolvente fue investigado utilizando el método PCM. En la tabla (4.7) se muestra los desplazamientos obtenidos teóricamente y experimentalmente para el RMN de  $^1\text{H}$ , que es la única resonancia con valores experimentales reportados. Los resultados de la tabla (4.7) se calcularon con el funcional B3LYP debido a que los resultados obtenidos con este funcional presentaron buena relación con los reportados experimentalmente y debido a que ha sido el funcional que más se ha utilizado para estudios de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{51}\text{V}$ , mostrando por lo general, pequeñas sobreestimaciones respecto a los valores experimentales en compuestos de oxo-vanadio V [72,73]. Como puede verse en la tabla (4.7), los valores que presentan menores diferencias respecto a los valores experimentales son los obtenidos con los disolventes, tal como se ha reportado en estudios DFT previos [66]. Además, de la misma tabla (4.7) la mayor diferencia observada entre los desplazamientos teóricos y los experimentales es vista en el protón H<sub>NH</sub> para el complejo V1, el cual posiblemente es atribuido a que este protón podría estar formando un puente de hidrogeno N(2)-H---O(3) por

resonancia asistida, en la cual se han reportado desplazamientos  $\delta_{\text{NH}}$  para este tipo de interacción de entre 9 y 15 ppm [71].

En general, se observa que no existen diferencias mayores 10 ppm entre los desplazamientos calculados y los experimentales, por lo que en la tabla 4.8 y 4.9 se presentan los desplazamientos predichos de  $^{13}\text{C}$  y  $^{51}\text{V}$  para los tres complejos usando el funcional B3LYP y el conjunto de funciones base base 6-311++g(d,p) y LanL2Dz. De la tabla 4.8 se observa que los desplazamientos del  $^{13}\text{C}$  no se ven afectados por el disolvente ya que la diferencia es de aproximadamente 3ppm entre los valores obtenidos en fase gas y los diferentes disolventes En el complejo **V1** se obtienen desplazamientos en un rango de 5-178 ppm, en donde los valores menores a 15ppm corresponden a los C que forman la parte catiónica del complejo (trietilamina). En cuanto a los complejos **V2** y **V3** los desplazamientos están en un rango de 13-179 ppm.

**Tabla 4.8.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  en ppm calculada para los complejos con el funcional B3LYP y el conjunto base 6311++g(d, p) y LanL2Dz.

	Átomo	Gas	Agua	Etanol	DMSO
V1	C <sub>ring</sub>	117.95-177.97	119.56-178.33	119.54-178.35	119.56-178.33
	C <sub>CH=N</sub>	151.32	154.64	154.42	154.57
	C <sub>CH2</sub>	40.72-54.00	43.1448-55.15	43.04-55.03	43.12-55.11
	C <sub>CH3</sub>	5.73-12.36	6.1454-13.22	6.13-13.19	6.14-13.21
V2	C <sub>ring</sub>	118.39-178.62	120.15-179.05	118.39-178.62	120.15-179.06
	C <sub>CH=N</sub>	151.76	156.16	151.77	156.07
	C <sub>CH2</sub>	31.41,88.60	31.45,90.34	31.46,90.22	31.46-90.30
	C <sub>CH3</sub>	13.36	13.78	13.75	13.77
	C <sub>CH2-O</sub>	88.6043	90.34	90.2216	90.3015
V3	C <sub>ring</sub>	118.44-178.29	120.07-179.06	120.07-179.08	120.07-179.07
	C <sub>CH=N</sub>	151.63	155.82	155.56	155.74
	C <sub>CH2</sub>	27.36-97.38	28.17-100.10	28.12-99.95	28.16-100.05
	C <sub>CH3</sub>	17.19	17.22	17.22	17.22
	C <sub>CH2-O</sub>	97.3745	100.1032	99.9467	100.0529

La espectroscopía RMN de  $^{51}\text{V}$  para estos complejos predicen un desplazamiento químico entre -558 a 662 ppm, de la tabla 4.9 se puede observar que los desplazamientos químicos obtenidos en disolución difieren con el desplazamiento químico obtenido en fase gas, en donde se nota que el desplazamiento químico del  $^{51}\text{V}$  tiende a desplazarse a campos altos conforme disminuye la constante dieléctrica de los disolventes utilizados. El complejo **V1** es

el que presenta una mayor diferencia entre los desplazamientos químicos obtenidos en fase gas y los desplazamientos químicos obtenidos en los diferentes disolventes, siendo por lo tanto este complejo ligeramente más susceptible a la solvatación que los complejos **V2** y **V3**.

**Tabla 4.9.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm en  $^{51}\text{V}$  RMN calculada para los complejos con el funcional B3LYP y el conjunto base 6311++g(d,p) y LanL2Dz.

Complejo	$\delta_{\text{gas}}$	$\delta_{\text{agua}}$	$\delta_{\text{etanol}}$	$\delta_{\text{DMSO}}$
<b>V1</b>	-616.8789	-605.7226	-659.1355	-662.9626
<b>V2</b>	-605.5243	-588.5038	-642.4322	-645.9029
<b>V3</b>	-606.0304	-593.3924	-647.112	-650.7435

#### 4.5 Espectroscopía UV-Vis

Como ya se mencionó en el apartado de antecedentes, existe el interés de conocer el carácter de fotosensores de los complejos estudiados con el fin de conocer si pueden ser utilizados en la PDT, en donde los fotosensores deben ser excitados y generar electrones en la región visible (380-750 nm) [25,74]. Con el fin de conocer las propiedades electrónicas de los complejos **V1**, **V2** y **V3** como fotosensores, se realizó un estudio del espectro UV-Vis en fase gas y con los disolventes agua y etanol, los cuales fueron calculados usando el método TDDFT con el funcional M06-2x y el conjunto de funciones base LANL2DZ para el vanadio y 6-311++g(d,p) para los demás átomos. El modelo PCM fue utilizado para los cálculos en los dos disolventes. Las bandas de absorción UV-Vis experimentales que fueron llevadas a cabo en etanol para los tres complejos, se encuentran en el rango de 461-464 nm, mientras que las obtenidas teóricamente se encuentran en el rango de 474-393 nm en gas, etanol y agua. En la tabla 4.10 se muestran las longitudes de onda de absorción (en nm), las transiciones con mayor porcentaje, la energía de excitación y la fuerza de oscilador para los tres complejos en gas, etanol y agua.

**Tabla 4.10.** Absorción UV-Vis calculada para los tres complejos

$\lambda$ (nm)	Mayor transición	E (eV)	Fuerza de oscilador	$\lambda^a$ (nm)	$\lambda$ (nm)	Mayor transición	E (eV)	Fuerza de oscilador	$\lambda^a$ (nm)	$\lambda$ (nm)	Mayor transición	E (eV)	Fuerza de oscilador	$\lambda^a$ (nm)			
Complejo V1					Complejo V2					Complejo V3							
<i>En gas</i>					<i>En gas</i>					<i>En gas</i>							
Band 1	403	H $\rightarrow$ L (89%)	3.0775	0.2701	Band 1	451	H $\rightarrow$ L (64%)	2.7516	0.0125	Band 1	460	H $\rightarrow$ L (73%)	2.6966	0.0079			
Band 2	363	H $\rightarrow$ L+1 (82%)	3.4133	0.0210		379	H $\rightarrow$ L+1 (59%)	3.2722	0.3249		385	H $\rightarrow$ L+1 (53%)	3.2208	0.1791			
	327	H-1 $\rightarrow$ L (72%)	3.7868	0.0233	Band 2	355	H $\rightarrow$ L+2 (67%)	3.4912	0.0198		370	H $\rightarrow$ L+2 (68%)	3.3550	0.1177			
	317	H $\rightarrow$ L+4 (59%)	3.9106	0.0987		350	H-1 $\rightarrow$ L (51%)	3.5454	0.0056	Band 2	353	H-1 $\rightarrow$ L (72%)	3.5091	0.0065			
	313	H $\rightarrow$ L+3 (51%)	3.9672	0.0492		325	H-5 $\rightarrow$ L (17%)	3.8154	0.0083		329	H-1 $\rightarrow$ L+3 (70%)	3.7729	0.0714			
Band 3	296	H-5 $\rightarrow$ L+1 (29%)	4.1842	0.0103		320	H-1 $\rightarrow$ L+1 (54%)	3.8805	0.0301		321	H-4 $\rightarrow$ L (16%)	3.8689	0.0282			
	290	H-1 $\rightarrow$ L+1 (74%)	4.2750	0.0017		312	H $\rightarrow$ L+3 (71%)	3.9784	0.0264		319	H-1 $\rightarrow$ L+1 (45%)	3.8892	0.0054			
	286	H-2 $\rightarrow$ L (79%)	4.3307	0.1402	Band 3	293	H-2 $\rightarrow$ L (37%)	4.2267	0.0184	Band 3	304	H-1 $\rightarrow$ L+2 (74%)	4.0855	0.0541			
	277	H-1 $\rightarrow$ L+3 (25%)	4.4840	0.0144		290	H-1 $\rightarrow$ L+2 (47%)	4.2729	0.2016		291	H-2 $\rightarrow$ L (53%)	4.2639	0.1141			
	273	H-4 $\rightarrow$ L (14%)	4.5425	0.0112		279	H-4 $\rightarrow$ L (22%)	4.4455	0.0782		281	H $\rightarrow$ L+4 (17%)	4.4135	0.1387			
<i>En etanol</i>					<i>En etanol</i>					<i>En etanol</i>							
Band 1	394	H $\rightarrow$ L (92%)	3.1442	0.3933	461	Band 1	473	H $\rightarrow$ L (84%)	2.6242	0.0146	462	Band 1	474	H $\rightarrow$ L (85%)	2.6174	0.0073	464
Band 2	351	H $\rightarrow$ L+1 (80%)	3.5364	0.0153			386	H $\rightarrow$ L+1 (75%)	3.2099	0.3419	339		392	H $\rightarrow$ L+1 (63%)	3.1594	0.1509	
	322	H-1 $\rightarrow$ L (56%)	3.8462	0.0066		Band 2	367	H $\rightarrow$ L+2 (58%)	3.3817	0.0401			374	H $\rightarrow$ L+2 (67%)	3.3139	0.1870	
	313	H $\rightarrow$ L+3 (63%)	3.9621	0.1180	338		364	H-1 $\rightarrow$ L (55%)	3.4031	0.0086			364	H-1 $\rightarrow$ L (79%)	3.4032	0.0124	
	312	H $\rightarrow$ L+2 (56%)	3.9729	0.0943			332	H $\rightarrow$ L+3 (75%)	3.7300	0.1016	280	Band 2	336	H $\rightarrow$ L+3 (76%)	3.6824	0.1321	
Band 3	288	H-2 $\rightarrow$ L (82%)	4.3077	0.1782			329	H-4 $\rightarrow$ L (32%)	3.7713	0.0092			324	H-4 $\rightarrow$ L (29%)	3.8243	0.0324	353
	296	H-5 $\rightarrow$ L+1 (25%)	4.1881	0.0155			317	H-1 $\rightarrow$ L+1 (68%)	3.9077	0.0440			322	H-1 $\rightarrow$ L+1 (61%)	3.8548	0.0064	
	283	H-1 $\rightarrow$ L+1 (80%)	4.3830	0.0014	287	Band 3	301	H-2 $\rightarrow$ L (44%)	4.1161	0.0429		Band 3	307	H-1 $\rightarrow$ L+2 (67%)	4.0333	0.0950	
	276	H-1 $\rightarrow$ L+2 (17%)	4.4980	0.0070			300	H-1 $\rightarrow$ L+2 (63%)	4.1385	0.1811			297	H-2 $\rightarrow$ L (50%)	4.1690	0.1264	267
	274	H-1 $\rightarrow$ L+2 (19%)	4.5312	0.0666			287	H-2 $\rightarrow$ L+1 (24%)	4.3290	0.1102			286	H-4 $\rightarrow$ L (20%)	4.3322	0.1472	
<i>En agua</i>					<i>En agua</i>					<i>En agua</i>							
Band 1	393	H $\rightarrow$ L (92%)	3.1525	0.3873	Band 1	474	H $\rightarrow$ L (84%)	2.6158	0.0137	Band 1	475	H $\rightarrow$ L (85%)	2.6117	0.0069			
Band 2	351	H $\rightarrow$ L+1 (80%)	3.5373	0.0155			387	H $\rightarrow$ L+1 (74%)	3.2067	0.3237			393	H $\rightarrow$ L+1 (62%)	3.1566	0.1398	
	322	H-1 $\rightarrow$ L (53%)	3.8479	0.0053			368	H $\rightarrow$ L+2 (52%)	3.3759	0.0406			374	H $\rightarrow$ L+2 (66%)	3.3142	0.1857	
	313	H $\rightarrow$ L+3 (66%)	3.9626	0.1168			365	H $\rightarrow$ L (50%)	3.3936	0.0105	Band 2	365	H-1 $\rightarrow$ L (79%)	3.3962	0.0129		
	312	H $\rightarrow$ L+2 (56%)	3.9727	0.0932	Band 2	333	H $\rightarrow$ L+3 (76%)	3.7209	0.1098			337	H $\rightarrow$ L+3 (75%)	3.6788	0.1353		
Band 3	296	H-5 $\rightarrow$ L+1 (24%)	4.1869	0.0152			329	H-4 $\rightarrow$ L (33%)	3.7705	0.0090	Band 3	324	H-4 $\rightarrow$ L (30%)	3.8221	0.0321		
	288	H-2 $\rightarrow$ L (82%)	4.3070	0.1736			318	H-1 $\rightarrow$ L+1 (68%)	3.9056	0.0412			322	H-1 $\rightarrow$ L+1 (61%)	3.8517	0.0061	
	283	H-1 $\rightarrow$ L+1 (80%)	4.3824	0.0014	Band 3	302	H-2 $\rightarrow$ L (44%)	4.1114	0.0367			307	H-1 $\rightarrow$ L+2 (66%)	4.0330	0.0928		
	276	H-4 $\rightarrow$ L+1 (17%)	4.4984	0.0059			300	H-1 $\rightarrow$ L+2 (61%)	4.1325	0.1802			298	H-2 $\rightarrow$ L (51%)	4.1652	0.1204	
	274	H-1 $\rightarrow$ L+2 (21%)	4.5324	0.0710			287	H-2 $\rightarrow$ L+1 (25%)	4.3208	0.1096			287	H-4 $\rightarrow$ L (19%)	4.3268	0.1410	

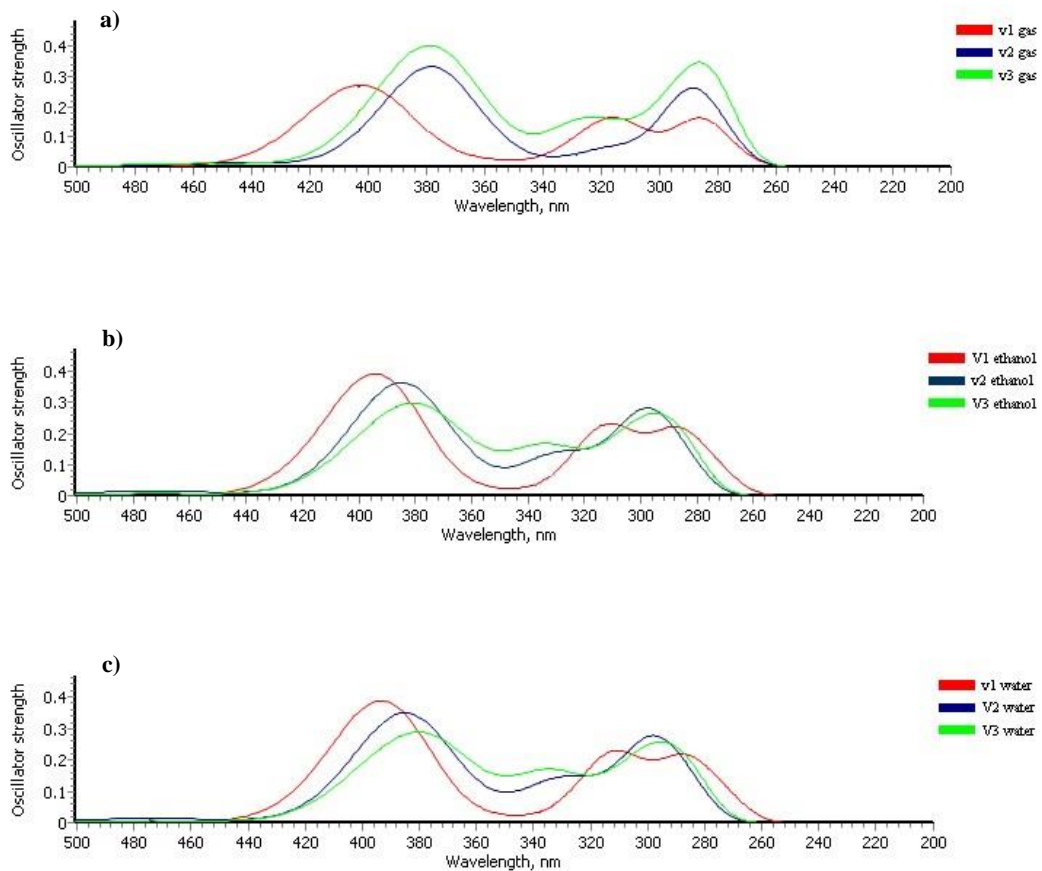
En el complejo **V1** se obtienen tres bandas, la primera de ellas a una  $\lambda = 403, 394$  y  $393$  nm en gas, etanol y agua, respectivamente, con una transición tipo H-L. Se puede observar que los orbitales moleculares Homo y Lumo tienen una mayor contribución del ligando (Ver tabla 4.5), en donde la transición H-L se atribuye a una transferencia de carga intraligando (LLCT). En la segunda banda, la transición más intensa es la que ocurre a  $317$  nm con una transición tipo  $H \rightarrow L+4$  en fase gas y a  $313$  nm con una transición tipo  $H \rightarrow L+3$  en etanol y agua. El orbital  $L+3$  y  $L+4$  tiene una mayor contribución de orbitales  $d$  del vanadio, por lo que las transiciones tipo  $H \rightarrow L+3$  y  $H \rightarrow L+4$  corresponden a una transferencia de carga ligando-metal (LMCT). En la tercera banda, la absorción más intensa se obtiene a  $\lambda = 286$  nm en gas y a  $\lambda = 288$  nm en etanol y agua con una transición tipo  $H-2 \rightarrow L$  en las tres fases, el orbital  $H-2$  tiene una mayor contribución de orbitales del ligando por lo que la transición  $H-2 \rightarrow L$  corresponde a LLCT.

En el complejo **V2** también se obtienen tres bandas, la primera de ellas corresponde a dos absorciones, una absorción débil a  $\lambda = 451, 473$  y  $474$  nm para la fase gas, etanol y agua, respectivamente, las cuales tienen una transición de tipo  $H \rightarrow L$  correspondiente a LMCT debido a que el orbital H y L tienen mayor contribución del ligando. La otra absorción que es más intensa que la anterior, se obtiene a  $\lambda = 379, 386$  y  $387$  nm para gas, etanol y agua, respectivamente y en donde la transición ocurre entre los orbitales  $H \rightarrow L+1$  en las tres fases. Además, el orbital  $L+1$  tiene contribuciones de los orbitales  $d$  del vanadio así como de los orbitales del ligando, así que la transición del tipo  $H \rightarrow L+1$  corresponde a una transferencia de carga ligando-metal-ligando (LLCT/LMCT). En la segunda banda, la absorción más intensa ocurre a  $\lambda = 320, 332$  y  $333$  en gas, etanol y agua, respectivamente. La transición en gas ocurre entre los orbitales  $H-1 \rightarrow L+1$  que corresponde a LLCT/LMCT ya que  $H-1$  tiene mayor contribución de orbitales del ligando. Por otro lado, en etanol y agua la transición ocurre entre los orbitales  $H \rightarrow L+3$ , dado que  $L+3$  está formado en su mayoría por la contribución de orbitales del metal, esta transición corresponde a una transferencia de carga metal-ligando (MLCT).

La tercera y última banda con la absorción más intensa se presenta a  $\lambda = 290$  nm en gas y a  $\lambda = 300$  nm en los dos disolventes. Esta absorción ocurre con una transición  $H-1 \rightarrow L+2$ , la cual corresponde a MLCT debido a que  $L+2$  tiene contribuciones mayoritarias del vanadio.

En el complejo **V3** también se observan tres bandas, en la primera de ellas con una longitud de onda débil de  $\lambda = 460, 474$  y  $475$  nm para gas, etanol y agua, respectivamente, con una transición tipo H-L para las tres fases. En este complejo el orbital Homo está formado por una mayor contribución del ligando mientras que el orbital Lumo tiene la participación tanto de los orbitales de vanadio como del ligando, por lo que la transición H-L es del tipo LLCT/LMCT. Otra absorción intensa en la banda uno se observa a  $\lambda = 385$  nm en gas con una transición  $H \rightarrow L+1$  y a  $\lambda = 374$  nm con una transición  $H \rightarrow L+2$  para etanol y agua. El orbital L+1 está formado en su mayoría por el ligando mientras que L+2 por el metal, así, la transición tipo  $H \rightarrow L+1$  corresponde a una transferencia LLCT y la transición  $H \rightarrow L+2$  corresponde a transferencia LMCT. La segunda banda contiene una absorción intensa a  $\lambda = 321, 336$  y  $337$  nm para gas, etanol y agua, respectivamente. En gas la transición ocurre entre  $H-4 \rightarrow L$ . En el orbital H-4 participan de orbitales del radical BuO y del ligando, por lo tanto, la transición corresponde a una combinación de LMCT. En disolución la participación es de  $H-L+3$  correspondiente a LMCT debido a la contribución mayoritaria del vanadio en el orbital L+3. En la banda tres se observa que la longitud de onda más intensa ocurre a  $\lambda = 281$  nm con una transición  $H \rightarrow L+4$  correspondiente a LLCT ya que L+4 tiene una mayor contribución del ligando en fase gas. Para los disolvente etanol y agua, ocurre una absorción a  $\lambda = 286$  y  $287$  nm, respectivamente y en ambos la transición ocurre entre  $H-4 \rightarrow L$  generando una transición LMCT. Los espectros teóricos UV-Vis se presentan en las figuras 4.7. La figura 4.7(a) muestra los espectros de los tres complejos en la fase gas, en la figura 4.7(b) en etanol y en la figura 4.7(c) en agua, como puede observarse junto con la tabla 4.10, las absorciones y los espectros casi no varían entre el agua y el etanol, no obstante al comparar estos con la fase gas se observa que hay un desplazamiento hipsocromico en los complejos **V2** y **V3** y un desplazamiento batocromico en el complejo **V1**.

Los tres complejos absorben en la región UV-Vis, por lo que pueden ser calificados como posibles fotosensores. En las transiciones electrónicas se observan transiciones LMCT, las cuales pueden ser consideradas análogas a la reacción interna redox [75], lo que sugiere que el átomo de vanadio podría estar reduciéndose de V(V) a V(IV) en el estado excitado. Esta reducción podría ser uno de los mecanismos por los cuales estos complejos reaccionan contra las células cancerígenas.



**Figura 4.8.** Espectros teóricos UV-Vis para los complejos V1, V2 y V3, con el método M06-2X.

#### 4.6. Docking molecular

La segunda parte del estudio de esta tesis fue el docking molecular utilizando los parámetros del átomo de fósforo en cada uno de los complejos de oxo-vanadio (V) con el fin de conocer las energías de interacción con la proteína PTP1B.

Como puede observarse en los MEP's de los complejos de oxovanadio (V) de la figura 4.2, los tres complejos tienen una deficiencia de electrones en los hidrógenos correspondientes a los anillos aromáticos del ligando, esto debido a la deslocalización de carga ocasionada por la aromaticidad de éstos, mientras que la zona rica en electrones corresponde a los átomos centrales que incluyen a el átomo de vanadio y a los átomos de oxígeno ligados a éste.

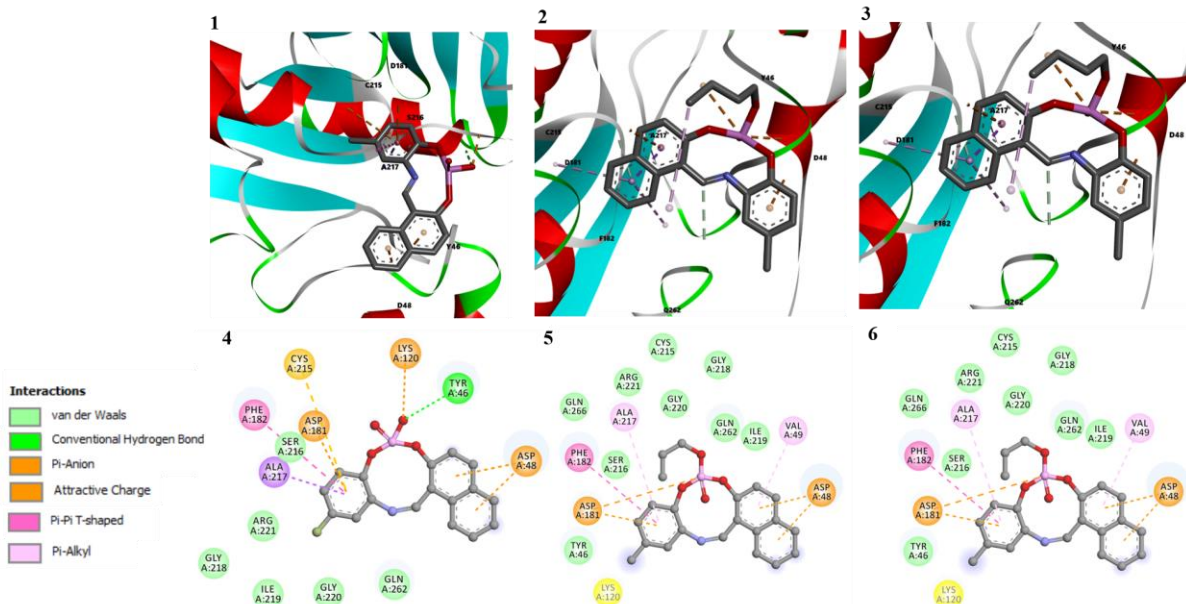
**Tabla 4.11.** Interacciones entre la proteína PTP1B y los tres complejos de oxo-vanadio (V).

Complejo	Interacciones hidrofóbicas			
	Puente de H	Interacción $\pi$	Cargas atractivas	Van der Waals
PTP1B-V1*	Tyr46	Phe182, Ala217, Cys215	Asp48, Asp181, Lys120	Ser216, Arg221, Gly218, Ile219, Gly220, Gln262
PTP1B-V2		Val49, Ala217, Phe182	Asp48, Asp181	Tyr46, Lys120, Ser216, Gln266, Arg221, Gly220, Gln262, Ile219, Gly218, Cys215
PTP1B-V3		Ala217, Phe182, Ile219, Cys215	Asp48, Tyr46, Asp181	Gly220, Gly218, Arg221, Ser216, Lys120, Val49

\*Parte aniónica del complejo VI

Por lo tanto, se esperaría que los aminoácidos (a.a) con pares de electrones libres (Cys, Met) interactúen con las zonas deficientes de densidad electrónica de los complejos, y, de igual forma, los a.a con deficiencia electrónica (Lys, Arg) tendrán mayor probabilidad de interactuar en la zona rica en electrones de los complejos.

En la figura 4.9 se muestran las interacciones entre los complejos y PTP1B y en la tabla 4.11 se enlistan los a.a con los cuales dichos complejos interaccionan con la proteína.



**Figura 4.9.** Visualización de las interacciones entre PTP1B y los tres complejos. 1. Interacción en 3D PTP1B-V1. 2. Interacción en 3D PTP1B-V2. 3. Interacción en 3D PTP1B-V2. 4. Interacción en 2D PTP1B-V1. 5. Interacción en 2D PTP1B-V2. 6. Interacción en 2D PTP1B-V2.

Los a.a que participan en la interacción de los complejos de oxo-vanadio y PTP1B destacan Cys215, Asp181 y Tyr46 los cuales junto con Arg257 están involucrados en la actividad cancerígena de PTP1B, ya que estos a.a participan en el mecanismo de desfosforilación de la proteína c-Src [76], también se observa la interacción de los tres complejos con el a.a Asp48 el cual junto con Lys41 y Arg47 están relacionados con la inhibición selectiva de PTP1B por medio de interacciones de van der Waals y contactos iónicos [77], así como interacción con Phe181 tipo  $\pi$  el cual también está relacionado con la inhibición de PTP1B [61]. Las interacciones entre Asp48 y Asp181 en los tres complejos es por medio de “cargas atractivas”, en donde participan los anillos aromáticos deficientes de electrones como se esperaba a partir del MEP ya que Asp es ácido y por lo tanto tiene carga negativa. En el complejo **V1** y **V3** se observan interacciones tipo  $\pi$  con Cys215, mientras que en el complejo **V2** la interacción con este a.a es por medio de interacciones de van der Waals. Además, en el complejo **V1** se observa un puente de hidrogeno entre el oxígeno (3) y Tyr46 de PTP1B.

En la tabla 4.12 puede observarse que la diferencia energética entre AD4 y ADVina para un mismo compuesto es de un promedio de 0.33 kcal/mol. La energía de interacción observada en los tres complejos es de más de -6.3 kcal/mol, esto significa que existe una afinidad entre los complejos estudiados y la proteína PTP1B. Estas interacciones involucran a.a de importancia para inhibir la actividad de PTP1B.

ya que están implicados con la actividad cancerígena de PTP1B al cuando ésta participa en la activación de la proteína c-Src. Por lo tanto, uno de los mecanismos de acción de estos complejos en contra de las células de cáncer de seno es la inhibición de la PTP1B.

**Tabla 4.12.** Energías en kcal/mol obtenidas con AD4 y ADVina en la interacción PTP1B y los tres complejos de oxo-vanadio (V)

Complejo	$E_{AD4}$	$E_{Vina}$
PTP1B-V1*	-6.48	-6.9
PTP1B-V2	-6.72	-6.5
PTP1B-V3	-6.34	-6.7

\*Parte aniónica del complejo V1

## 5. Conclusiones

En este trabajo de investigación se estudiaron tres complejos de oxo-vanadio (V) a fin de conocer cómo podrían estar llevando a cabo su actividad como anticancerígenos. Se utilizó la teoría de funcionales de la densidad para poder describir estos complejos, en donde el funcional que mejor describió la estructura molecular fue M06-2X, del análisis de población se obtuvo el MEP que permitió conocer las zonas más ricas en electrones que se encontraban en los átomos ligados al átomo de vanadio que a su vez están transfiriendo carga electrónica a este último. Además, por medio del estudio NBO, se concluye que el complejo V1 es ligeramente menos estable que los complejos V2 y V3.

Por otro lado, el espectro IR fue mejor descrito por el funcional B97D, y no se observaron cambios significativos atribuidos al efecto disolvente, la espectroscopía RMN fue mejor descrita por el funcional B3LYP y se predijo un desplazamiento químico para el átomo de vanadio entre -580 a -650 ppm. La espectroscopía UV-Vis fue mejor descrita por el funcional M06-2X, donde no se apreciaron cambios significativos al utilizar diferentes solventes. Con la ayuda de esta espectroscopía se encontró que estos complejos presentan transferencia de carga de tipo LMCT, LLCT y MLCT y las absorciones se encuentran entre los 250–470 nm, por lo que califican para ser posibles fotosensores, no obstante, la absorción debería ser mayor a 500 nm para poder ser fotosensores ideales. Las transiciones en estos complejos fueron del tipo singulete, por lo que el mecanismo de acción como fotosensores es por medio del tipo I (es decir que el fotosensor es excitado a través de una longitud de onda para generar ROS).

Por último, se puede concluir que los tres complejos tienen la posibilidad de interactuar con PTP1B en su sitio catalítico, por lo tanto, la inhibición de esta proteína también podría ser un mecanismo de acción de estos complejos.

## 6. Referencias

- [1] Melonie Heron. Deaths: Leading causes for 2013. National Vital Statistics Reports. 2016, 65, 1-95.
- [2] Martin Granados García, Angel Herrera Gómez. Manual de Oncología, Procedimientos médico quirúrgicos. 5ta edición. Mc Graw Hill. 2013.
- [3] Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg. Hallmarks of Cancer: The next generation. Cell. 2011, 144, 646-674.
- [4] Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017, 67, 7-30.
- [5] Secretaria de salud de México websites:  
[http://cnegrs.salud.gob.mx/contenidos/Programas\\_de\\_Accion/CancerdeLaMujer/InfEstad.html](http://cnegrs.salud.gob.mx/contenidos/Programas_de_Accion/CancerdeLaMujer/InfEstad.html);  
<http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-mama-introduccion>
- [6] Zheng Huang. A review of progress in clinical photodynamic therapy. Technology in cancer research & treatment. 2005, 4, 283-293.
- [7] L.M. Davis, B. Kleemann. Combating melanoma: The use of photodynamic therapy as a novel, adjuvant therapeutic tool. Cancer Treatment Reviews. 2011, 37, 465-475.
- [8] O. Yu. Abakumova, O. V. Podobed, N.F. Belayeva, A.I. Tochilkin. Anticancer Activity of oxovanadium compounds. Biochemistry supplement series B: Biomedical Chemistry. 2012, 6, 164-170.
- [9] Joao Costa Pessoa, Susana Etcheverry, Dinorah Gambino. Vanadium Compounds in medicine. Coordination chemistry reviews. 2015, 301-302, 24-48.
- [10] Joao costa Pessoa, Eugenio Garribba, Marino F.A. Santos, Teresa Santos-Silva. Vanadium and proteins: uptake, transport, structure, activity and function. Coordination chemistry reviews. 2015, 301-302, 49-86.
- [11] Angelos M. Evangelou. Vanadium in cancer treatment. Critical reviews in oncology/hematology. 2002, 42, 249-265.
- [12] I.E. Leon, N. Butenko, A.L. Di Virgilio, C.J. Muglia, E.J. Baran, I. Cavaco, S.B. Etcheverry. Vanadium and cáncer treatment: Antitumoral mechanisms of three oxidovanadium (IV) complexes on a human osteosarcoma cell line. Journal of inorganic biochemistry. 2014, 134, 106-117.
- [13] Efrosini Kioseoglou, Savvas Petanidis, Catherine Gabriel, Athanasios Salifoglou. The chemistry and biology of vanadium compounds in cancer therapeutics. Coordination Chemistry Reviews. 2015, 301-302, 87-105.
- [14] Crans D.C., Tracey A.S. The chemistry of vanadium in aqueous and nonaqueous solution. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1998.
- [15] S. Yousef Ebrahimipour, Iran Sheikshoae, Anna Christin Kautz, Mojgan Ameri, Hamzeh Pasban-Aliabadi, Hadi Amiri Rudbari, Giuseppe Bruno, Christoph Janiak. Mono- and dioxido-vanadium(V) complexes of a tridentate ONO Schiff base ligand: Synthesis, spectral characterization, X-ray crystal structure, and anticancer activity. Polyhedron. 2015, 93, 99-105.
- [16] Pisarev, M.A., Calandra R.S., G.J. Juvenal. Fisiopatología endocrina: Bioquímica y métodos diagnósticos. Separata 2010. Vol 18, No. 61, pp 3-26.
- [17] Rong-jun HE, Zhi-hong YU, Ruo-yu Zhang, Zhong Zhang. Protein tyrosine phosphatases as potential therapeutic targets. Acta pharmacologica sinica. 2014, 35, 1227-1.
- [18] Justin M. Summy, Gary E. Gallick. Src family kinases in tumor progression and metastasis. Cancer and metastasis reviews. 2003, 22, 337-358.
- [19] Shu-Chin Yip, Sayanti Saha, Jonathan Chernoff. PTP1B: a double agent in metabolism and oncogenesis. Trends in biochemical sciences. 2010, 35, 442-449.

- [20] Jeffrey D. Bjorge, Andrew Pang, Donald J. Fujita. Identification of protein-tyrosine phosphatase 1B as the major tyrosine phosphatase activity capable of dephosphorylating and activating c-Src in several human breast cancer cell lines. *Journal of biological chemistry*. 2000, 275, 41439-41446.
- [21] Beatrix Elsberger. Translational evidence on the role of Src Kinase and activated Src kinase in invasive breast cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014, 89, 343-351.
- [22] XiangQian Li, LiJun Wang, Dayong Shi. The design strategy of selective PTP1B inhibitor over TCTP. *Bioorganic & Medicinal chemistry*. 2016, 24, 3343-3352.
- [23] Leanne B. Josefsen, Ross W. Boyle. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Metal-based drugs*. 2008, 2008, 1-24.
- [24] N.V. Kudinova, T.T Berezov. Photodynamic therapy of cancer: search for ideal photosensitizer. *Biochemistry (Moscow) supplement Series B: Biomedical chemistry*. 2010, 4, 95-103.
- [25] Tsang-Hsiu Wang, Ching-Hsiang Hsiao, Shih-Hsiung Chen, Yi-Tung Cheng, Li-Yun Chen. DFT and TD-DFT study on structures, related energies, frontier molecular orbitals and uv-vis spectra of  $[M(Tp)(PPh_3)(Cl)(L)]$  ( $M = Ru$  and  $Fe$ ;  $L = C_3H_4N_2$  and  $C_{13}H_{11}N$ ) *Polyhedron*, 2015, 102, 216-223.
- [26] Puja Prasad, Pijus K. Sasmal, Ritankar Majumdar, Rajan R. Dighe, Akhil R. Chakravarty. Photocytotoxicity and near-IR light DNA cleavage activity of oxovanadium (IV) Schiff base complexes having phenanthroline bases. *Inorganica Chimica Acta*. 2010, 363, 2743-2751.
- [27] Born, M., Oppenheimer, R. Zur quantentheorie der molekeln. *Annalen der Physik*, 1927, 389(20), 457-484.
- [28] Ira N. Levine. *Química Cuántica*. 5ta edición. Pearson Educación: Madrid. 2001
- [29] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. A* 136 (1964) 864.
- [30] H. Chermette. Density functional theory. A powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*. 1998, 178-180, 699-721.
- [31] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density," *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785-89
- [32] J. P. Perdew, "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas," *Phys. Rev. B*, 33 (1986) 8822-24.
- [33] J. P. Perdew, in *Electronic Structure of Solids '91*, Ed. P. Ziesche and H. Eschrig (Akademie Verlag, Berlin, 1991) 11.
- [34] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange," *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648-52.
- [35] Gaussian website: <http://gaussian.com/dft/>
- [36] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals," *Theor. Chem. Acc.*, 120 (2008) 215-41
- [37] S. Grimme, "Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction," *J. Comp. Chem.*, 27 (2006) 1787-99.
- [38] P. C. Hariharan and J. A. Pople, "Accuracy of AH equilibrium geometries by single determinant molecular-orbital theory," *Mol. Phys.*, 27 (1974) 209-14
- [39] T. H. Dunning Jr., "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen," *J. Chem. Phys.*, 90 (1989) 1007-23

- [40] David C. Young. Computational Chemistry. A practical Guide for applying techniques to real-world problems. Wiley Interscience: John Wiley. 2001
- [41] M. J. Frisch, J. A. Pople, and J. S. Binkley, "Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 25. Supplementary Functions for Gaussian Basis Sets," *J. Chem. Phys.*, 80 (1984) 3265-69.
- [42] P. J. Hay and W. R. Wadt, "Ab initio effective core potentials for molecular calculations – potentials for the transition-metal atoms Sc to Hg," *J. Chem. Phys.*, 82 (1985) 270-83.
- [43] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [44] Mercury CSD 2.0 - New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek and P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, 41, 466-470, 2008
- [45] Alan E. Reed, Robert B. Weinstock, Frank Weinhold. Natural population analysis. *Journal of chemical physics*. 1985, 83, 735-746.
- [46] Eric D. Glendening, Clark R. Landis, Frank Weinhold. Natural bond orbital methods. *WIREs Comput Mol Sci*. 2012, 2, 1-42.
- [47] Alecu, I.M., Zheng J., Zhao Y., Truhlar D.G. Computational Thermochemistry: Scale Factor Databases and Scale Factors for Vibrational Frequencies Obtained from Electronic Model Chemistries. *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6, 2872-2887.
- [48] Carlo Adamo, Denis Jacquemin. The calculations of excited-state properties with time-dependent density functional theory. *Chem Soc Rev*. 2013, 42, 845-856.
- [49] Michael Bühl, Tanja van Mourik. NMR spectroscopy: quantum-chemical calculations. *WIREs Computational Molecular Science*. 2011, 1, 634-647.
- [50] Raymond Chang. Principios básicos de espectroscopía. 1ra Ed. Editorial Madrid AC. 1983.
- [51] James B. Foresman, Aleen Frish. Exploring chemistry with electronic structure methods. 2da edición. Gaussian Inc. : Pittsburgh, PA. 1923.
- [52] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, "Quantum mechanical continuum solvation models," *Chem. Rev.*, 105 (2005) 2999-3093.
- [53] Xuan-Yun Meng, Hong-Xing Zhang, Mihaly Mezei, Meng Cui. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2011, 7(2), 146-157.
- [54] Garrett M. Morris, Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, Arthur J. Olson. Autodock4 and AutodockTools4: Automated Docking with selective receptor flexibility. *J. Comput Chem*. 2009. 30(16), 2785-2791.
- [55] Oleg Trott, Arthur J. Olson. Autodock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational Chemistry*. 2010, 31(2), 455-461.
- [56] Marie L. Laury, Matthew J. Carlson, and Angela K Wilson. Vibrational Frequency Scale Factors for Density Functional Theory and the Polarization Consistent Basis Sets. *Journal of Computational Chemistry*. 2012, 33, 2380-2387.
- [57] O'Boyle N.M., Tenderholt A.L., Langner K.M. cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms. *J. Comp. Chem*. 2008, 29, 839-845.
- [58] Michibata, H., Vanadium: Biochemical and Molecular Biological Approaches. Dordrecht: Springer, 2012; 228 p

- [59] Black E.; Breed J.; Breeze A. L.; Embrey K.; Garcia R.; Gero TW.; Godfrey L.; Kenny PW.; Morley AD.; Minshull CA.; Pannifer AD.; Read J.; Rees A.; Russell DJ.; Toader D.; Tucker J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 2503-2507.
- [60] Chandra S.; Pandey J.; Tamrakar AK.; Siddiqi MI. *J. Mol. Graphics Modell.* 2017, 71, 242-256.
- [61] Goel A.; Nag P.; Rahuja N.; Srivastava R.; Chaurasia S.; Gautam S.; Chandra S.; Siddiqi MI.; Srivastava AK. *Mol. Cell Endocrinol.* 2014, 394, 1-12.
- [62] UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. *J Comput Chem.* 2004 Oct;25(13):1605-1612.
- [63] Sanner MF. *J. Mol. Graphics Mod.* 1999, Vol 17, 57-61
- [64] Ermakova E. *Comput. Biol. Chem.* 2016, 64, 281-269.
- [65] Dassault Systèmes BIOVIA, Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017, San Diego: Dassault Systèmes, 2016.
- [66] Francisco J. Melendez, Abdiel Degollado, Maria Eugenia Castro, Norma A. Caballero, J. Antonio Guevara-García, Thomas Scior. Theoretical study of the structure, IR and NMR of the bis-peroxo-oxovanadate species containing-histidine peptides. *Inorganica Chimica Acta.* 2014, 420, 149-158.
- [67] Christopher J. Cramer, Donald G. Truhlar. Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry. *Physical Chemistry Chemical Physics.* 2009. 11, 10757-10816.
- [68] E. Scrocco, J. Tomasi, The electrostatic molecular potential as a tool for the interpretation of molecular properties, *Curr. Chem.* 42 (1973) 95-170.
- [69] Tsang-Hsiu Wang, Ching-Hsiang Hsiao, Shih-Hsiung Chen, Yi-Tung Cheng, Li-Yun Chen. DFT and TD-DFT study on structures, related energies, frontier molecular orbitals and UV-Vis spectra of [M(Tp)(PPh<sub>3</sub>)(Cl)(L)] (M=Ru and Fe; L=C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub> and C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N). *Polyhedron*, 2016, 102, 216-223.
- [70] Abdullah Mohamed Asiri, Mehmet Karabacak, Mustafa Kurt, Khalid A. Alamry. Synthesis, molecular conformation, vibrational and electronic transition, isometric chemical shift, polarizability and hyperpolarizability analysis of 3-(3-Methoxy-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-acrylonitrile: A combined experimental and theoretical analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2011, 82, 444-455.
- [71] Paola Gilli, Valerio Bertolasi, Valeria Ferretti, Gastone Gilli. Evidence for intramolecular N-H--O Resonance-Assisted hydrogen bonding in  $\beta$ -enamiones and related heterodienes. A combined crystal-structural, IR and NMR spectroscopic, and quantummechanical investigation. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 10405-10417.
- [72] Michael Bühl, Fred A. Hamprecht. Theoretical investigation of NMR chemical shifts and reactivities of oxovanadium(V) compounds. *J. Comp. Chem.* 1998, 19, 113-122.
- [73] Michael Bühl, Martin Kaupp, Olga L. Malkina, Vladimir G. Malkin. The DFT Route to NMR Chemical Shifts. *J. Comp. Chem.* 1999, 20, 91-105.
- [74] Szacilowski, K.; Macyk, W.; Drzewiecka-Matuszek, D.; Brinell, M.; Stochel, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2647-2694.
- [75] Cox, P.A. *Inorganic Chemistry*; Bios Scientific Publishers, 2da ed.; Chantham, Kent, UK, 2004; pp 231-234.
- [76] Roskoski R. Jr. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 331, 1-14.
- [77] Zhang S.; Zhang Z. *Drug Discovery Today.* **2007**, 12, 373-381

## Apéndice A

### Códigos de los aminoácidos

#### Código (1 Letra)

A  
R  
N  
D  
C  
Q  
E  
G  
H  
I  
L  
K  
M  
F  
P  
S  
T  
W  
Y  
V

#### Código (3 Letras)

Ala  
Arg  
Asn  
Asp  
Cys  
Gln  
Glu  
Gly  
His  
Ile  
Leu  
Lys  
Met  
Phe  
Pro  
Ser  
Thr  
Trp  
Tyr  
Val

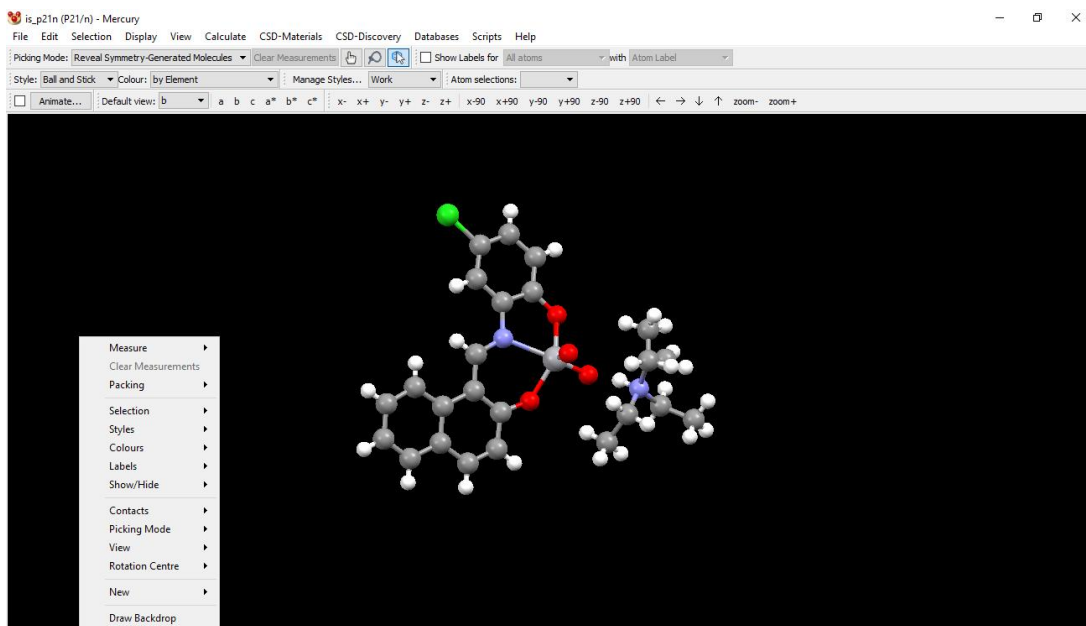
#### Aminoácido

Alanina  
Arginina  
Asparagina  
Aspartato  
Cisteína  
Glutamina  
Ácido glutámico  
Glicina  
Histidina  
Isoleucina  
Leucina  
Lisina  
Metionina  
Fenilalanina  
Prolina  
Serina  
Treonina  
Triptófano  
Tirosina  
Valina

## Apéndice B

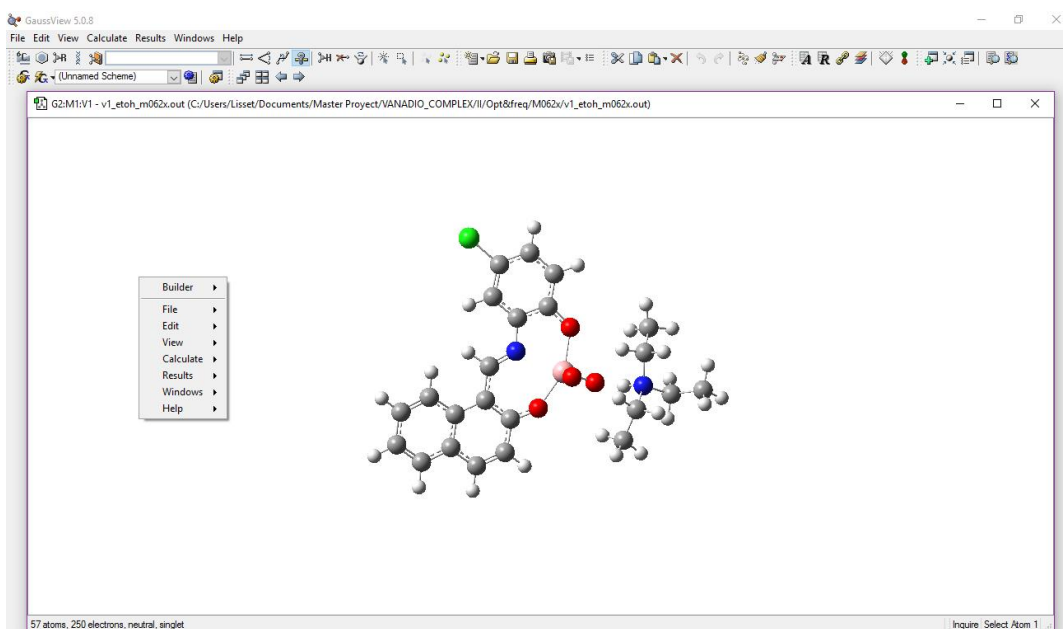
En este apéndice se presentan los programas utilizados y el link para descargarlos (aquellos de libre acceso) que fueron utilizados para el estudio de los complejos.

*Mercury 3.7*: Utilizado para poder convertir los archivos depositados en CIF en el CSD en name.mol2 para poder ser visualizado en GaussView. La versión actualizada es la 3.9.

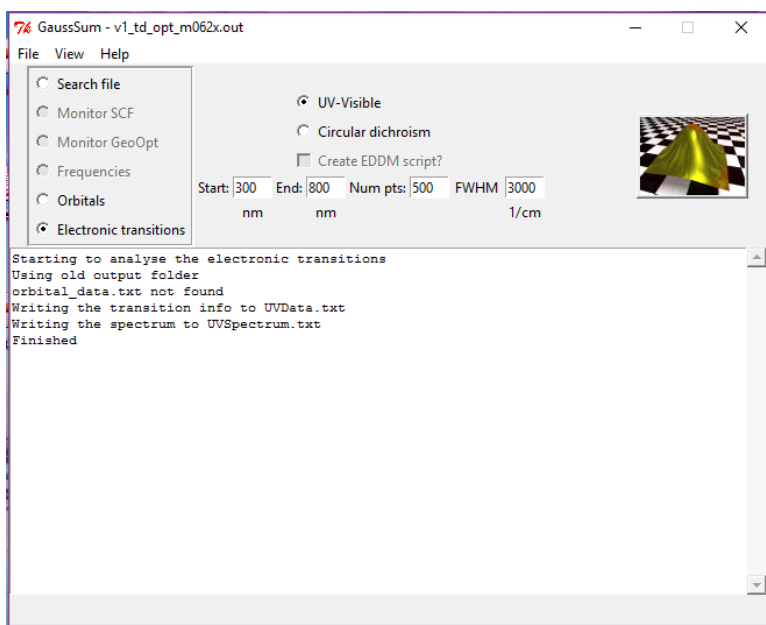


<https://www.ccdc.cam.ac.uk/support-and-resources/Downloads/>

*GaussView 5.0*: Utilizado para la visualización de resultados obtenidos en los diferentes cálculos con Gaussian 09. La versión actualizada es 6.0



*GaussSum 3.0*: Utilizado para conocer las contribuciones de los orbitales moleculares implicados en las transiciones electrónicas.



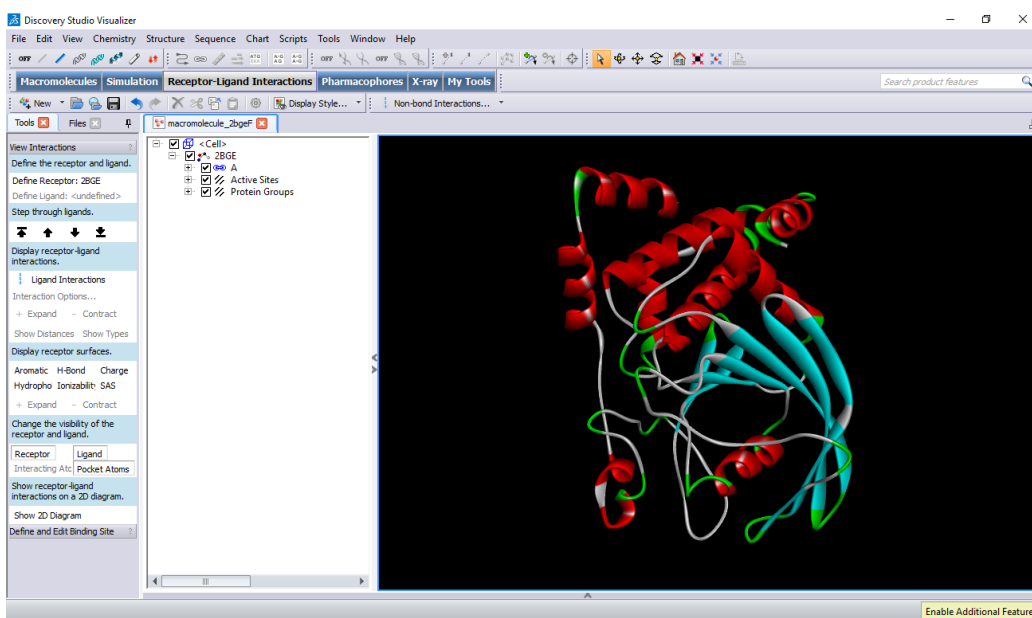
<http://gausssum.sourceforge.net/DocBook/ch01.html>

*Chimera 1.10.2*: Utilizado para preparar a la macromolécula (eliminación de moléculas de agua, ligando, etc.) y así realizar el estudio docking. Última versión 1.11.2.



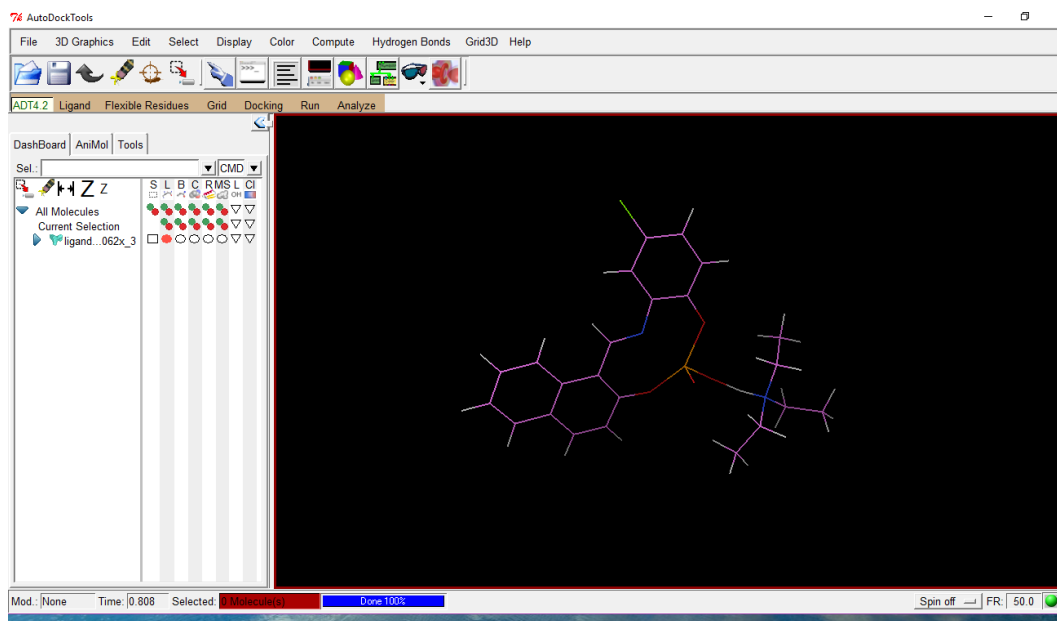
<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/download.html>

*Discovery Studio 2016*: Utilizado para la visualización de los resultados obtenidos en el docking molecular. La versión actual es la 2017.



<http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization-download.php>

*Autodock tools 1.5.6*: Utilizado para modelar, ejecutar y analizar los docking de Autodock.



<http://mgltools.scripps.edu/downloads>

## Apéndice C

En este apéndice se presentan las rutas de trabajo utilizadas para cada cálculo empleadas en el programa Gaussian09. Se ejemplifica con el funcional B3LYP, pero las mismas rutas fueron utilizadas para los otros dos funcionales (B97D y M06-2X).

### 1. Optimización + Frecuencias (gas)

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Opt Freq Test
```

Comentarios

0 1

Estructura de rayos-X

```
C H O N Cl O  
6-311++G(d,p)  
****
```

```
V O  
LANL2DZ  
****
```

```
V O  
LANL2DZ
```

### 2. Optimización + Frecuencias (solventes)

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Geom=Check Guess=Read Opt Freq SCRF=(Solvent=water) Test
```

Comentarios

0 1

```
C H O N Cl O  
6-311++G(d,p)  
****
```

```
V O  
LANL2DZ  
****
```

```
V O  
LANL2DZ
```

### 3. *Análisis de poblaciones*

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Geom=Check Guess=Read pop=(full,MK,ReadRadii,NBO)  
iop(3/33=1,6/33=-1) Test
```

Comentarios

0 1

```
C H O N C I O  
6-311++G(d,p)  
****
```

```
V O  
LANL2DZ  
****
```

```
V O  
LANL2DZ
```

23 2.05

**Nota:** Los cálculos para el análisis de poblaciones fueron cálculos puntuales, es decir, que el name.chk correspondía a la estructura optimizada en gas y en los diferentes disolventes, así como para cada uno de los funcionales.

### 4. *NMR (gas)*

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Geom=Check Guess=Read NMR Test
```

Comentarios

0 1

```
C H O N C I O  
6-311++G(d,p)  
****
```

```
V O  
LANL2DZ  
****
```

V O

LANL2DZ

## 5. NMR (solventes)

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Geom=Check Guess=Read NMR SCRF(Solvent=Water) Test
```

Comentarios

0 1

```
C H O N C l O  
6-311++G(d,p)  
****  
V O  
LANL2DZ  
****
```

```
V O  
LANL2DZ
```

## 6. UV-Vis (gas)

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Geom=Check Guess=Read TD(50-50, Root=1, NStates=10) Test
```

Comentarios

0 1

```
C H O N C l O  
6-311++G(d,p)  
****  
V O  
LANL2DZ  
****
```

```
V O  
LANL2DZ
```

## 7. UV-Vis (Solventes)

```
%chk= name.chk  
%mem=50GB  
%nproc=20  
#B3LYP/Gen Pseudo=Read Geom=Check Guess=Read TD(50-50, Root=1, NStates=10)  
SCRF=(Solvent=Water) Test
```

Comentarios

0 1

C H O N C I O  
6-311++G(d,p)  
\*\*\*\*

V O  
LANL2DZ  
\*\*\*\*

V O  
LANL2DZ

## **Apéndice D**

En este apéndice se muestran los resultados omitidos en la discusión de los resultados. El apartado C.1 corresponde a los resultados del estudio mecano-cuántico mientras que el apartado C.2 hace referencia a los resultados en el docking molecular.

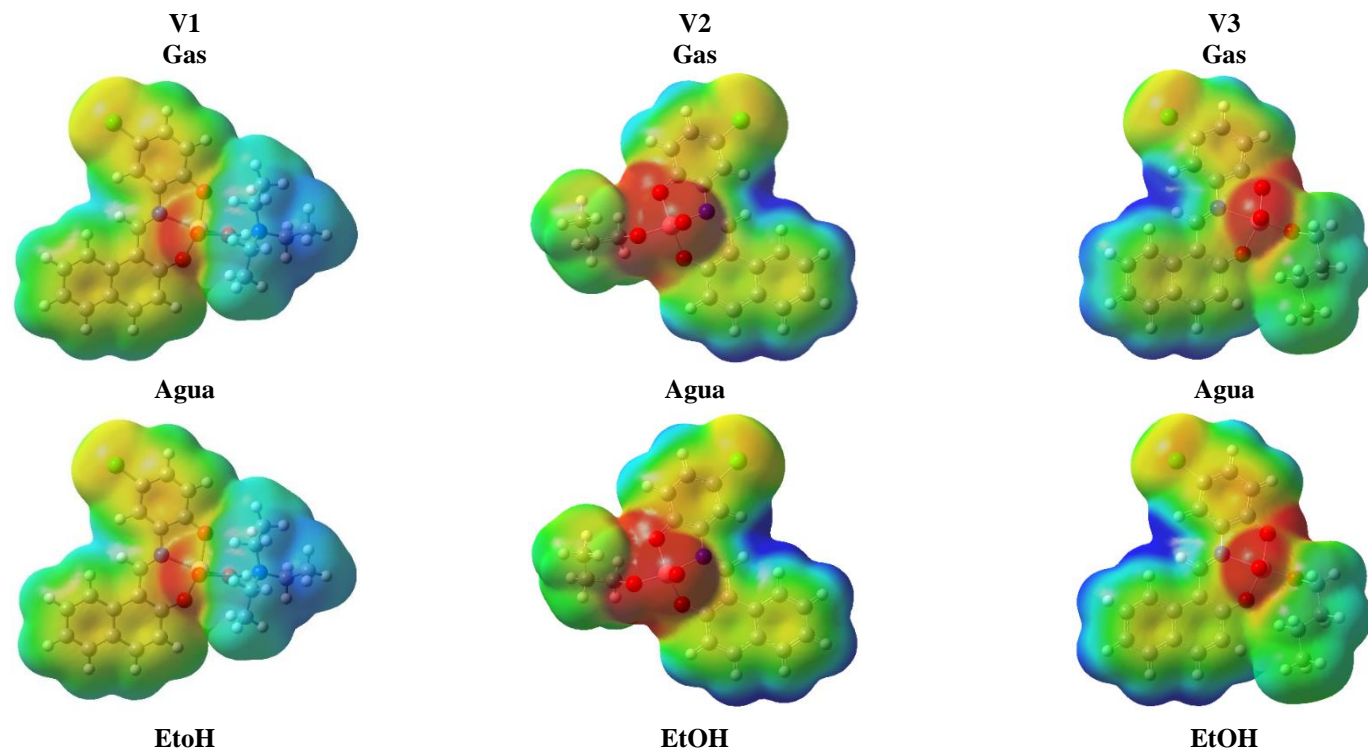
### Configuración electrónica

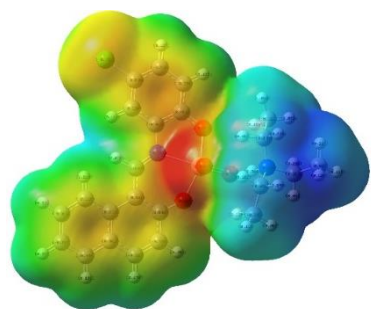
Tabla C1							
Complejo V1	V	O1	O2	O3	O4	N1	N2
B3LYP							
Gas	[core]3d( 3.55)4p( 0.34)5S( 0.20)4d( 0.06)	[core]2S( 1.63)2p( 4.96)3p( 0.01)	[core]2S( 1.61)2p( 4.95)4p( 0.01)	[core]2S( 1.79)2p( 4.78)	[core]2S( 1.80)2p( 4.64)	[core]2S( 1.30)2p( 4.11)4S( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.30)2p( 4.19)3p( 0.01)
Agua	[core]3d( 3.56)4p( 0.33)5S( 0.20)4d( 0.05)	[core]2S( 1.64)2p( 4.95)3p( 0.01)	[core]2S( 1.62)2p( 4.96)4p( 0.01)	[core]2S( 1.79)2p( 4.77)	[core]2S( 1.81)2p( 4.64)	[core]2S( 1.30)2p( 4.09)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.30)2p( 4.19)3p( 0.01)
Etanol	[core]3d( 3.56)4p( 0.33)5S( 0.20)4d( 0.05)	[core]2S( 1.64)2p( 4.95)3p( 0.01)	[core]2S( 1.62)2p( 4.96)4p( 0.01)	[core]2S( 1.79)2p( 4.77)	[core]2S( 1.81)2p( 4.64)	[core]2S( 1.30)2p( 4.09)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.30)2p( 4.19)3p( 0.01)
B97D							
Gas	[core]3d( 3.68)4p( 0.33)5S( 0.20)4d( 0.05)	[core]2S( 1.64)2p( 4.91)3p( 0.01)	[core]2S( 1.62)2p( 4.90)4p( 0.01)	[core]2S( 1.79)2p( 4.74)	[core]2S( 1.81)2p( 4.60)	[core]2S( 1.30)2p( 4.07)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.31)2p( 4.18)3p( 0.01)
Agua	[core]3d( 3.69)4p( 0.33)5S( 0.20)4d( 0.05)	[core]2S( 1.65)2p( 4.91)3p( 0.01)	[core]2S( 1.63)2p( 4.90)4p( 0.01)	[core]2S( 1.81)2p( 4.61)	[core]2S( 1.81)2p( 4.61)	[core]2S( 1.31)2p( 4.07)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.31)2p( 4.18)3p( 0.01)
Etanol	[core]3d( 3.69)4p( 0.33)5S( 0.20)4d( 0.05)	[core]2S( 1.65)2p( 4.91)3p( 0.01)	[core]2S( 1.63)2p( 4.90)4p( 0.01)	[core]2S( 1.80)2p( 4.72)	[core]2S( 1.81)2p( 4.61)	[core]2S( 1.31)2p( 4.07)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.31)2p( 4.18)3p( 0.01)
M06-2x							
Gas	[core]3d( 3.44)4p( 0.35)5S( 0.21)4d( 0.07)	[core]2S( 1.62)2p( 5.02)	[core]2S( 1.60)2p( 5.00)4p( 0.01)	[core]2S( 1.78)2p( 4.80)	[core]2S( 1.79)2p( 4.65)	[core]2S( 1.29)2p( 4.13)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.29)2p( 4.23)3p( 0.01)
Agua	[core]3d( 3.45)4p( 0.35)5S( 0.20)4d( 0.07)	[core]2S( 1.63)2p( 5.01)3p(0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.61)2p( 5.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.79)2p( 4.76)	[core]2S( 1.79)2p( 4.69)	[core]2S( 1.30)2p( 4.13)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.29)2p( 4.22)3p( 0.01)
Etanol	[core]3d( 3.45)4p( 0.35)5S( 0.20)4d( 0.07)	[core]2S( 1.63)2p( 5.01)3p( 0.01)4p(0.01)	[core]2S( 1.61)2p( 5.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.79)2p( 4.76)	[core]2S( 1.79)2p( 4.69)	[core]2S( 1.30)2p( 4.13)3d( 0.01)4p( 0.01)	[core]2S( 1.29)2p( 4.22)3p( 0.01)

<b>Tabla C2</b>							
<b>Complejo V2</b>	V	O1	O2	O3	O4	N1	N2
<b>B3LYP</b>							
Gas	[core]4S(0.21)3d(3.50)4p(0.31)4d(0.05)	[core]2S(1.63)2p(4.94)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.83)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.49)	[core]2S(1.28)2p(4.14)4p(0.01)	-
Agua	[core]4S(0.21)3d(3.50)4p(0.31)4d(0.05)	[core]2S(1.64)2p(4.94)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	[core]2S(1.65)2p(4.83)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.48)	[core]2S(1.28)2p(4.14)4p(0.01)	-
Etanol	[core]4S(0.21)3d(3.50)4p(0.31)4d(0.05)	[core]2S(1.64)2p(4.94)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	[core]2S(1.65)2p(4.83)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.48)	[core]2S(1.28)2p(4.14)4p(0.01)	-
<b>B97D</b>							
Gas	[core]4S(0.21)3d(3.63)4p(0.30)4d(0.04)	[core]2S(1.65)2p(4.89)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)3p(0.01)4p(0.01)	[core]2S(1.66)2p(4.79)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.45)	[core]2S(1.29)2p(4.11)4p(0.01)	-
Agua	[core]4S(0.21)3d(3.64)4p(0.30)4d(0.04)	[core]2S(1.65)2p(4.89)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)3p(0.01)4p(0.01)	[core]2S(1.66)2p(4.78)4p(0.01)	[core]2S(1.82)2p(4.44)	[core]2S(1.29)2p(4.11)4p(0.01)	-
Etanol	[core]4S(0.21)3d(3.64)4p(0.30)4d(0.04)	[core]2S(1.65)2p(4.89)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)3p(0.01)4p(0.01)	[core]2S(1.66)2p(4.78)4p(0.01)	[core]2S(1.82)2p(4.44)	[core]2S(1.29)2p(4.11)4p(0.01)	-
<b>M06-2x</b>							
Gas	[core]4S(0.21)3d(3.37)4p(0.31)4d(0.06)	[core]2S(1.63)2p(4.99)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.98)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.86)4p(0.01)	[core]2S(1.79)2p(4.48)	[core]2S(1.28)2p(4.17)4p(0.01)	-
Agua	[core]4S(0.21)3d(3.38)4p(0.31)4d(0.06)	[core]2S(1.63)2p(4.99)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.98)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.87)4p(0.01)	[core]2S(1.80)2p(4.48)	[core]2S(1.28)2p(4.17)4p(0.01)	-
Etanol	[core]4S(0.21)3d(3.38)4p(0.31)4d(0.06)	[core]2S(1.63)2p(4.99)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.98)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.87)4p(0.01)	[core]2S(1.80)2p(4.48)	[core]2S(1.28)2p(4.17)4p(0.01)	-

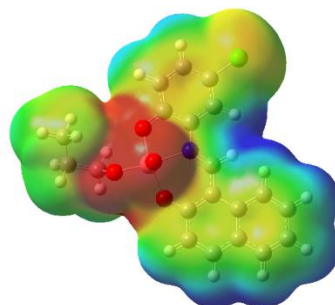
<b>Tabla C3</b>							
<b>Complejo V3</b>	V	O1	O2	O3	O4	N1	N2
<b>B3LYP</b>							
Gas	[core]4S(0.21)3d(3.49)4p(0.31)4d(0.05)	[core]2S(1.63)2p(4.92)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.84)3p(0.01)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.49)	[core]2S(1.29)2p(4.14)4p(0.01)	-
Agua	[core]4S(0.21)3d(3.49)4p(0.31)4d(0.05)	[core]2S(1.64)2p(4.92)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.84)3p(0.01)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.48)	[core]2S(1.29)2p(4.14)4p(0.01)	-
Etanol	[core]4S(0.21)3d(3.49)4p(0.31)4d(0.05)	[core]2S(1.64)2p(4.92)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	[core]2S(1.64)2p(4.84)3p(0.01)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.48)	[core]2S(1.29)2p(4.14)4p(0.01)	-
<b>B97D</b>							
Gas	[core]3d(3.62)4p(0.31)5S(0.21)4d(0.04)	[core]2S(1.64)2p(4.87)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.89)4p(0.01)	[core]2S(1.65)2p(4.79)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.45)	[core]2S(1.30)2p(4.12)4p(0.01)	-
Agua	[core]3d(3.63)4p(0.31)5S(0.21)4d(0.04)	[core]2S(1.65)2p(4.87)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)4p(0.01)	[core]2S(1.66)2p(4.79)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.44)	[core]2S(1.30)2p(4.11)4p(0.01)	-
Etanol	[core]3d(3.63)4p(0.31)5S(0.21)4d(0.04)	[core]2S(1.65)2p(4.87)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)4p(0.01)	[core]2S(1.66)2p(4.79)4p(0.01)	[core]2S(1.81)2p(4.44)	[core]2S(1.30)2p(4.11)4p(0.01)	-
<b>M06-2x</b>							
Gas	[core]3d(3.37)4p(0.33)5S(0.21)4d(0.06)	[core]2S(1.62)2p(4.97)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.99)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)4p(0.01)	[core]2S(1.79)2p(4.48)	[core]2S(1.29)2p(4.17)4p(0.01)	-
Agua	[core]3d(3.37)4p(0.33)5S(0.21)4d(0.06)	[core]2S(1.63)2p(4.97)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.98)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)4p(0.01)	[core]2S(1.79)2p(4.48)	[core]2S(1.29)2p(4.17)4p(0.01)	
Etanol	[core]3d(3.37)4p(0.33)5S(0.21)4d(0.06)	[core]2S(1.63)2p(4.97)4p(0.01)	[core]2S(1.61)2p(4.98)4p(0.01)	[core]2S(1.63)2p(4.88)4p(0.01)	[core]2S(1.79)2p(4.48)	[core]2S(1.29)2p(4.17)4p(0.01)	

MEP en diferentes disolventes con el funcional M06-2x

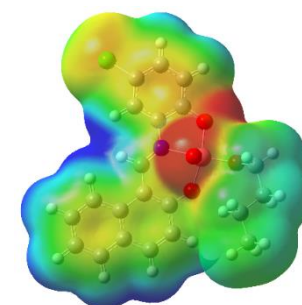




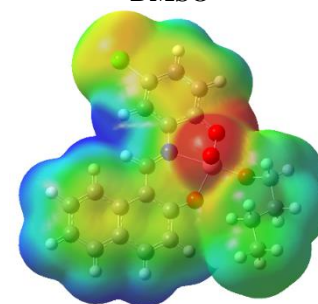
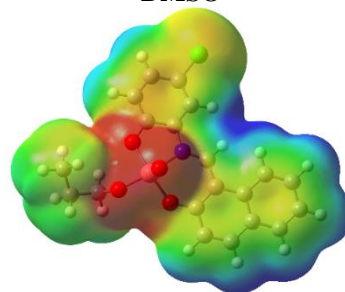
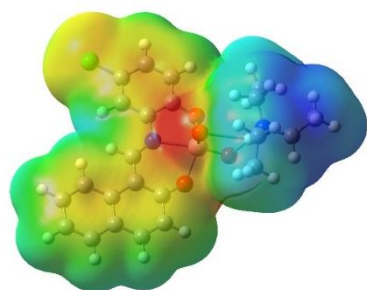
**DMSO**



**DMSO**



**DMSO**



## Espectroscopía IR

**Tabla C4.** Frecuencias vibracionales obtenidas con el factor de escala<sup>a</sup> del método B3LYP para los tres complejos en gas y en diferentes disolventes.

Modo	Exp.	% Error  <sup>b</sup>	Gas	DMSO	Etoh	Agua
Complejo V1						
ν <sub>s</sub> (N-H)	3001	27	2177	2727	2714	2733
ν <sub>s</sub> (C=N)	1616	2	1586	1579	1579	1579
ν <sub>s</sub> (C=C <sub>ani</sub> )	1534	0	1539	1538	1538	1538
ν <sub>s</sub> (C-O)	1296	2	1269	1261	1261	1260
ν <sub>s</sub> (V=O)	989	1	984	968	968	968
ν <sub>s</sub> (C-Cl)	684	2	673	668	668	668
ν <sub>s</sub> (V-O)	574	2	562	558	558	557
ν <sub>s</sub> (V-N)	476	6	503	498	498	498
Complejo V2						
ν <sub>s</sub> (C=N)	1599	2	1581	1566	1574	1574
ν <sub>s</sub> (C=C <sub>ani</sub> )	1534	1	1514	1508	1508	1508
ν <sub>s</sub> (C-O)	1297	3	1261	1253	1253	1253
ν <sub>s</sub> (V=O)	999	6	1051	1010	1012	1009
ν <sub>s</sub> (C-Cl)	685	1	678	675	675	674
ν <sub>s</sub> (V-O)	566	1	579	566	566	566
ν <sub>s</sub> (V-N)	478	1	471	471	471	471
Complejo V3						
ν <sub>s</sub> (C=N)	1598	2	1584	1575	1576	1576
ν <sub>s</sub> (C=C <sub>ani</sub> )	1535	1	1514	1508	1509	1508
ν <sub>s</sub> (C-O)	1289	3	1259	1252	1252	1252
ν <sub>s</sub> (V=O)	981	5	1041	997	1031	997
ν <sub>s</sub> (C-Cl)	683	1	679	675	674	674
ν <sub>s</sub> (V-O)	571	1	570	566	566	566
ν <sub>s</sub> (V-N)	464	3	461	459	459	459

<sup>a</sup>Factor: vibraciones >1000: 0.9654; Vibraciones <1000: 98.08

<sup>b</sup>Porcentaje de error comparado con los datos obtenidos en fase gas.

**Tabla C5.** Frecuencias vibracionales obtenidas con el factor de escala<sup>a</sup> del método M06-2X para los tres complejos en gas y en diferentes disolventes.

Modo	Exp.	% Error  <sup>b</sup>	Gas	DMSO	Etoh	Agua
Complejo V1						
ν <sub>s</sub> (N-H)	3001	25	2240	2884	2868	2891
ν <sub>s</sub> (C=N)	1616	0	1612	1607	1608	1607
ν <sub>s</sub> (C=C <sub>ani</sub> )	1534	8	1410	1405	1403	1405
ν <sub>s</sub> (C-O)	1296	0	1292	1278	1279	1278
ν <sub>s</sub> (V=O)	989	4	1027	998	999	998
ν <sub>s</sub> (C-Cl)	684	2	667	665	665	665
ν <sub>s</sub> (V-O)	574	4	552	547	547	547
ν <sub>s</sub> (V-N)	476	4	455	451	451	452
Complejo V2						
ν <sub>s</sub> (C=N)	1599	0.2	1612	1602	1602	1602
ν <sub>s</sub> (C=C <sub>ani</sub> )	1534	4	1588	1582	1573	1592
ν <sub>s</sub> (C-O)	1297	2	1269	1262	1262	1262
ν <sub>s</sub> (V=O)	999	12	1109	1066	1071	1050
ν <sub>s</sub> (C-Cl)	685	2	673	667	667	667
ν <sub>s</sub> (V-O)	566	3	559	556	556	556
ν <sub>s</sub> (V-N)	478	3	462	462	463	462
Complejo V3						
ν <sub>s</sub> (C=N)	1598	0.06	1615	1609	1609	1609
ν <sub>s</sub> (C=C <sub>ani</sub> )	1535	4	1588	1584	1584	1583
ν <sub>s</sub> (C-O)	1289	2	1268	1259	1260	1259
ν <sub>s</sub> (V=O)	981	12	1107	1075	1075	1076
ν <sub>s</sub> (C-Cl)	683	1	676	671	671	671
ν <sub>s</sub> (V-O)	571	2	561	557	557	556
ν <sub>s</sub> (V-N)	464	4	456	455	455	455

<sup>a</sup>Factor: vibraciones >1000: 0.9541; Vibraciones <1000: 96.03

<sup>b</sup>Porcentaje de error comparado con los datos obtenidos en fase gas.

## Espectroscopía NMR

**Tabla C6.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  NMR en ppm para el complejo **V1**

$^1\text{H}$ NMR	Gas	Agua	Etanol	DMSO	$\delta_{\text{exp}}$ (ppm)	
B97D	H <sub>ring</sub>	7.61-9.38	6.8121-8.6182	6.7942-8.5889	6.8097-8.6125	
	H <sub>CH=N</sub>	9.7705	10.0296	9.9969	10.0227	
	H <sub>NH</sub>	18.4656	13.9777	14.1469	14.0401	H <sub>ring</sub> 6.65-8.73
	H <sub>CH2</sub>	3.04-4.70	3.3782-4.2725	3.3439-4.2787	3.3712-4.2685	H <sub>CH=N</sub> 10.02
	H <sub>CH3</sub>	1.08-2.9244	1.2153-2.5093	1.2332-2.5527	2.5275-1.2142	H <sub>NH</sub> 8.87 H <sub>CH2</sub> 3.08 H <sub>CH3</sub> 1.15
M062X	H <sub>ring</sub>	7.37-9.1298	7.6486-9.3236	7.6296-9.3016	7.6426-9.316	
	H <sub>CH=N</sub>	10.5747	10.6355	10.6176	10.6302	
	H <sub>NH</sub>	21.7598	16.3966	16.6425	16.4727	
	H <sub>CH2</sub>	3.37-5.2917	3.6532-4.6473	3.647-4.5671	3.695-4.6575	
	H <sub>CH3</sub>	1.37-2.924	1.6053-3.64	1.4582-2.7053	1.4623-3.6554	

**Tabla C7.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  NMR en ppm para el complejo **V2**

$^1\text{H}$ NMR	Gas	Agua	Etanol	DMSO	$\delta_{\text{exp}}$ (ppm)	
B97D	H <sub>ring</sub>	6.83- 8.4492	6.910-8.17	6.9-8.146	6.9107-8.6905	
	H <sub>CH=N</sub>	9.8158	10.0297	10.01	10.0273	
	H <sub>CH2</sub>	1,588,1.999,	1.774,1.9544,	1.75,1.945,5.5	1.771,1.955,5.	H <sub>ring</sub> 6.67-8.77
		5.446,5.703	5.5962,5.718	81,5.703	595,5.717	H <sub>CH=N</sub> 9.98
H <sub>CH3</sub>	1.104-1.899	1.092-1.572	1.0758-1.5827	1.091-1.579	H <sub>CH2</sub> 5.61, 3.43,1.89 H <sub>CH3</sub> 1.01	
M062X	H <sub>ring</sub>	7.582- 9.330	7.726- 9.688	7.7258- 9.666	7.7264-9.6814	
	H <sub>CH=N</sub>	10.5792	10.8756	10.8578	10.8708	
	H <sub>CH2</sub>	1.451,1.825	1.5213,1.842,	1.5098,1.845,	1.5175,1.8431	
		4.852,5.029	5.1324,5.1405	5.1195,5.134	5.1281,5.139	
H <sub>CH3</sub>	0.924- 1.992	1.088- 1.91	1.0869-1.9324	1.0877-1.9162		

**Tabla C8.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  NMR en ppm para el complejo **V3**

$^1\text{H}$ NMR	Gas	Agua	Etanol	DMSO	$\delta_{\text{exp}}$ (ppm)	
B97D	H <sub>ring</sub>	6.796-8.495	6.829-8.714	6.8242-8.0184	6.8317-8.7101	
	H <sub>CH=N</sub>	10.0241	10.1683	10.1552	10.1681	
	H <sub>CH2</sub>	1.706-6.352	1.701-6.354	1.694-6.3489	1.7023-6.3564	H <sub>ring</sub> 6.68-8.77
	H <sub>CH3</sub>	1.035-1.350	1.078-1.38	1.0612-1.368	1.0762-1.3799	H <sub>CH=N</sub> 9.99
M062X	H <sub>ring</sub>	7.6986-9.2525	7.7585-9.5378	7.7601-9.5153	7.7591-9.5307	H <sub>CH2</sub> 5.58, 3.38,1.81
	H <sub>CH=N</sub>	10.9296	11.1272	11.1177	11.1242	H <sub>CH3</sub> 1.01
	H <sub>CH2</sub>	1.749-7.4588	1.8583-7.4313	1.8515-7.4359	1.8561-7.4328	
	H <sub>CH3</sub>	1.2268-1.5457	1.2504-1.5745	1.2476-1.5724	1.2495-1.5739	

**Tabla C9.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  NMR en ppm para el complejo **V1**

$^{13}\text{C}$ NMR	Gas	Agua	Etanol	DMSO	
B97D	C <sub>ring</sub>	111.73-169.99	113.30-170.87	113.09-170.81	113.26-170.88
	C <sub>CH=N</sub>	140.13	143.2146	142.96	143.16
	C <sub>CH2</sub>	40.19-52.94	42.85-54.46	42.62-54.28	42.80-54.43
	C <sub>CH3</sub>	5.45-12.41	5.89-13.29	5.76-13.12	5.88-13.27
M062X	C <sub>ring</sub>	127.95-191.50	128.39-192.05	128.30-192.04	128.35-192.04
	C <sub>CH=N</sub>	170.04	172.98	172.76	172.91
	C <sub>CH2</sub>	39.58-54.45	43.42-56.74	43.23-56.67	43.35-56.71
	C <sub>CH3</sub>	5.70-14.02	5.93-14.31	5.89-14.28	5.91-14.30

**Tabla C10.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  NMR en ppm para el complejo **V2**

$^{13}\text{C}$ NMR		Gas	Agua	Etanol	DMSO
B97D	C <sub>ring</sub>	112.11-170.77	114.32-171.92	114.09-171.84	114.27-171.93
	C <sub>CH=N</sub>	139.85	143.77	143.45	143.69
	C <sub>CH2</sub>	32.79,88.90	32.51,90.81	32.45-90.60	32.52-90.77
	C <sub>CH3</sub>	14.17	14.54	14.41	14.53
	C <sub>CH2-O</sub>	88.9035	90.8104	90.595	90.7656
M062X	C <sub>ring</sub>	130.14-193.42	130.64-194.68	130.70-194.81	130.65-194.73
	C <sub>CH=N</sub>	170.0	174.03	173.73	173.92
	C <sub>CH2</sub>	28.84,84.51	30.39,89.53	30.42,89.32	30.39,89.46
	C <sub>CH3</sub>	12.71	12.53	12.47	12.52
	C <sub>CH2-O</sub>	84.5064	89.5342	89.316	89.4595

**Tabla C11.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^{13}\text{C}$  NMR en ppm para el complejo **V3**

$^{13}\text{C}$ NMR		Gas	Agua	Etanol	DMSO
B97D	C <sub>ring</sub>	112.54-168.71	114.41-169.86	114.34-169.65	114.41-169.81
	C <sub>CH=N</sub>	140.04	143.93	143.65	143.87
	C <sub>CH2</sub>	28.29-98.26	29.14-101.07	29.04-100.89	29.13-101.03
	C <sub>CH3</sub>	17.31	17.36	17.289	17.36
	C <sub>CH2-O</sub>	98.2644	101.0605	100.8917	101.0333
M062X	C <sub>ring</sub>	129.63-191.65	130.15-191.89	130.13-191.90	130.13-191.89
	C <sub>CH=N</sub>	170.71	175.73	175.43	175.63
	C <sub>CH2</sub>	25.91-100.65	26.65-103.38	26.62-103.26	26.64-103.34
	C <sub>CH3</sub>	16.89	17.39	17.36	17.38
	C <sub>CH2-O</sub>	100.6454	103.3833	103.2606	103.3444

**Tabla C12.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de  $^{51}\text{V}$  NMR en ppm para los complejos

$^{51}\text{V}$ NMR	Gas	Agua	Etanol	DMSO
<b>Complejo V1</b>				
B3LYP	-616.8789	-605.7226	-659.1355	-662.9626
B97D	-447.147	-479.7851	-477.5178	-478.5793
M062x	-950.0427	16.5471	27.083	24.3595
<b>Complejo V2</b>				
B3LYP	-605.5243	-588.5038	-642.4322	-645.9029
B97D	-401.8028	-415.8737	-414.8912	-415.1337
M062x	-963.4339	-38.3807	-26.4434	-30.0509
<b>Complejo V3</b>				
B3LYP	-606.0304	-593.3924	-647.112	-650.7435
B97D	-390.611	-407.0255	-405.362	-406.0966
M062x	-967.5074	-19.82	-9.2025	-11.9402

## Espectroscopía UV-Vis

<b>Tabla C13.</b> Abosorcion uv-vis calculada para los tres complejos con el funcional B3LYP									
Transición	V1 Gas			$\lambda$ (nm)	Transición	V2 Gas			
	Contribución	E (eV)	Fuerza de oscilador			Contribución	E (eV)	Fuerza de oscilador	$\lambda$ (nm)
H→L	75%	2.5746	0.1164	482	H→L	94%	2.0565	0.0055	603
H→L+1	74%	2.7924	0.0841	444	H→L+1	83%	2.7722	0.2132	447
H-1→L	53%	3.1410	0.0083	395	H→Lumo+2	89%	2.8926	0.0348	429
H→L+3	28%	3.2223	0.0218	385	H-1→L+1	70%	3.2480	0.0336	382
H→L+3	63%	3.3084	0.1350	375	H-2→L	74%	3.2801	0.0083	378
H-1→L+1	87%	3.4642	0.0090	358	H→L+3	90%	3.3297	0.0481	372
H-2→L	86%	3.6876	0.0701	336	H-1→L+2	71%	3.4820	0.0203	356
H-1→L+2	78%	3.8489	0.1066	322	H-4→L	46%	3.5220	0.0240	352
H-4→L+1	41%	3.8992	0.0037	318	H-2→L+1	73%	3.6599	0.0964	338
<u>V1 EtoH</u>									
H→L	81%	2.6501	0.1925	468	H→L	96%	1.9159	0.0058	647
H→L+1	80%	2.8514	0.0958	435	H-1→L	95%	2.5064	0.0044	495
H→L+2	53%	3.1732	0.0065	391	H→L+1	67%	2.6754	0.1258	463
H→L+3	43%	3.2574	0.0498	381	H→L+2	67%	2.7762	0.1106	447
H→L+3	48%	3.3064	0.1513	375	H-2→L+1	96%	2.9996	0.0059	413
H-1→L+1	89%	3.4951	0.0065	355	H→L+3	81%	3.1346	0.1077	396
H-1→L	92%	3.6361	0.1066	341	H-1→L+1	78%	3.1937	0.0905	388
H-1→L+2	92%	3.8198	0.1327	325	H-1→L+1	10%	3.3403	0.0280	371
H-4→L+1	38%	3.9027	0.0033	318	H-3→L	87%	3.4477	0.0071	360
H-1→L+3	64%	3.9423	0.0284	315	H-2→L+1	38%	3.5244	0.0974	352
<u>V1 Agua</u>									
H→L	80%	2.651	0.1829	467.68	H→L	96%	1.9056	0.0055	651
H→L+1	79%	2.8481	0.0969	435.32	H-1→L	95%	2.4946	0.0043	498
H→L+2	54%	3.1722	0.0064	390.85	H→L+1	66%	2.6642	0.1124	465
H→L+3	46%	3.2548	0.0528	380.92	H→L+2	66%	2.7695	0.1061	448
H→L+3	44%	3.3035	0.1474	375.31	H-2→L	96%	2.9841	0.0058	416
H-1→L+1	88%	3.4891	0.0069	355.34	H→L+3	78%	3.1257	0.1097	397
H-2→L	92%	3.6305	0.1045	341.51	H-1→L+1	76%	3.1853	0.0985	389
H-1→L+2	92%	3.8167	0.1289	324.85	H-1→L+2	80%	3.3342	0.0256	373
H-4→L+1	36%	3.8996	0.0037	317.94	H-3→Lumo	90%	3.2360	0.0057	361
H-1→L+3	66%	3.9367	0.0269	314.95	H-2→L+1	51%	3.5194	0.1110	352
<u>V3 Gas</u>									
H→L	95%	2.0048	0.0041	618	H→L+1	8%	2.4940	0.0090	497
H→L+1	35%	2.6684	0.0363	472	H→L+1	57%	2.5521	0.0304	486
H→L+2	35%	2.6684	0.0363	465	H→L+2	57%	2.7107	0.1153	457
H→L+1	46%	2.7913	0.1437	444	H-2→L	95%	2.9916	0.0091	414
H→L+3	54%	3.1806	0.0098	390	H→L+3	49%	3.0606	0.0674	405
H-2→L	44%	3.2334	0.0977	384	H→L+3	30%	3.1078	0.2049	399
H-2→L	44%	3.2395	0.0514	383	H-1→L+2	73%	3.2846	0.0197	378
H-1→L+2	75%	3.3410	0.015	371	H-3→L	90%	3.4497	0.0084	359
H-4→L	45%	3.5924	0.0515	345	H-2→L+1	66%	3.5043	0.0866	353
H-3→L	80%	3.6458	0.0097	340					
<u>V3 EtoH</u>									
H→L	96%	1.9046	0.0051	651					
H-1→L	82%	0.0093	2.5023	495					
H→L+1	55%	0.0319	2.5601	484					
H→L+2	55%	2.7153	0.1255	457					
H-2→L	95%	3.0044	0.0099	413					
H→L+3	55%	3.0662	0.0823	404					
H-1→L+1	50%	3.1136	0.1866	398					
H-1→L+2	72%	3.2867	0.0202	377					
H-3→L	88%	3.4590	0.0099	358					
H-2→L+1	61%	3.5118	0.0912	353					

\*Absorción experimental en Etanol: V1: 461,338,287. V2: 461,339,280. V3: 464,353,267.

**Tabla C14.** Absorción uv-vis calculada para los tres complejos con el funcional B97D

Transición	V1 Gas			$\lambda$ (nm)	Transición	V2 Gas			$\lambda$ (nm)
	Contribución	E (eV)	Fuerza de oscilador			Contribución	E (eV)	Fuerza de oscilador	
H→L	69%	2.0336	0.0353	610	H→L	99%	1.5396	0.0055	805
H→L+1	65%	2.2656	0.0769	547	H-1→L	97%	2.0165	0.0004	615
H-1→L	60%	2.5520	0.0022	486	H→L+1	71%	2.2988	0.1144	539
H→L+2	70%	2.5844	0.0173	480	H→L+2	79%	2.3547	0.0366	527
H→L+3	42%	2.6914	0.0640	461	H-2→L+1	99%	2.4515	0.0015	506
H-1→L+1	48%	2.8613	0.0949	433	H→L+3	75%	2.6932	0.0019	460
H-2→L	75%	3.0418	0.0171	408	H-3→L	97%	2.7632	0.0025	449
H-1→L+2	50%	3.0884	0.0182	402	H-1→L+2	54%	2.7881	0.0151	445
H-1→L+2	34%	3.1532	0.0430	393	H-1→L+2	38%	2.83	0.1338	438
H-1→L+3	60%	3.1962	0.0017	388	H-2→L+1	66%	3.1275	0.0726	396
<u>V1 EtoH</u>					<u>V2 EtoH</u>				
H→L	70%	2.1218	0.0622	584	H→L	99%	1.4398	0.0076	861
H→L+1	67%	2.3194	0.1041	535	H-1→L	99%	1.8690	0.0029	663
H-1→L	59%	2.5914	0.0004	478	H→L+2	64%	2.1922	0.0255	566
H→L+3	54%	2.6353	0.0406	471	H-2→L	98%	2.2266	0.0020	557
H→L+2	39%	2.7098	0.1031	458	H→L+1	54%	2.2743	0.1116	545
H-1→L+1	56%	2.8589	0.0826	434	H→L+3	56%	2.5366	0.0229	489
H-2→L	81%	3.0152	0.0344	411	H-3→L	93%	2.5892	0.0026	479
H-1→L+2	88%	3.1090	0.0525	399	H-1→L+2	69%	2.6402	0.1135	470
H-1→L+3	84%	3.1546	0.0135	393	H-1→L+1	63%	2.7408	0.1063	452
H-2→L+1	70%	3.2107	0.1002	386	H-2→L+2	55%	2.9401	0.0069	422
<u>V1 Agua</u>					<u>V2 Agua</u>				
H→L	69%	2.1230	0.0588	584	H→L	99%	1.4309	0.0074	867
H→L+1	66%	2.3220	0.1027	534	H-1→L	99%	1.8587	0.0029	667
H-1→L	60%	2.5892	0.0004	479	H→L+2	60%	2.1798	0.0236	569
H→L+3	53%	2.6335	0.0408	471	H-2→L	98%	2.2125	0.0021	560
H→L+2	34%	2.7078	0.1018	458	H-1→L+1	50%	2.2649	0.0999	547
H-1→L+1	56%	2.8583	0.0827	434	H→L+3	52%	2.5253	0.0226	491
H-2→L	80%	3.0093	0.0326	412	H-3→L	93%	2.5771	0.0023	481
H-1→L+2	89%	3.1048	0.0537	399	H-1→L+2	66%	2.6303	0.1179	471
H-1→L+3	84%	3.1493	0.0110	394	H-1→L+1	59%	2.7340	0.1068	454
H-2→L+1	68%	3.2057	0.1002	387	H-2→L+2	52%	2.9237	0.0066	424
<u>V3 Gas</u>					<u>V3 Agua</u>				
H→L	99%	1.5096	0.0027	821	H→L	99%	1.4029	0.0042	884
H-1→L	99%	1.9729	0.0008	629	H-1→L	99%	1.8441	0.0023	672
H→L+1	83%	2.3261	0.0116	533	H→L+1	94%	1.9706	0.0131	629
H→L+2	65%	2.3261	0.0866	533	H-2→L	93%	2.19650	0.009	565
H-2→L	98%	2.4165	0.0022	513	H→L+2	69%	2.2228	0.0537	558
H-1→L+1	66%	2.5153	0.0232	493	H-1→L+1	87%	2.3597	0.0060	525
H→L+3	60%	2.6419	0.0729	469	H→L+3	41%	2.5392	0.1218	488
H-3→L	97%	2.7229	0.0029	455	H-3→L	70%	2.5706	0.0614	482
H-1→L+2	52%	2.8048	0.0973	442	H-2→L+1	61%	2.6968	0.0355	460
H-2→L+1	78%	2.9402	0.0119	422	H-1→L+2	37%	2.7388	0.0919	453
<u>V3 EtoH</u>									
H→L	99%	1.4093	0.0041	880					
H-1→L	99%	1.8511	0.0022	670					
H→L+1	94%	1.9772	0.0135	627					
H-2→L	92%	2.2074	0.0013	562					
H→L+2	68%	2.2310	0.0579	556					
H-1→L+1	87%	2.3673	0.0068	524					
H→L+3	45%	2.5447	0.1358	487					
H-3→L	76%	2.5782	0.0526	481					
H-2→L+1	54%	2.7046	0.0422	458					
H-2→L+1	41%	2.7468	0.0818	451					

\*Absorción experimental en Etanol: V1: 461,338,287. V2: 461,339,280. V3: 464,353,267.

## Posición de las cajas

