



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas y Centro de Química-Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Químicas

**Investigación Computacional de la Interacción de Biomoléculas y Ligantes
de interés Farmacológico**

Tesis presentada para obtener el grado de:

Doctorado en Ciencias Químicas en el área de Físicoquímica.

Presenta: Lisset Noriega de los Santos

Director de Tesis: Dr. Francisco J. Meléndez Bustamante

Codirector de Tesis: Dr. José Manuel Pérez Aguilar

Febrero 2022

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 697889.



Los autores agradecen a la Vicerrectoría y Estudios de Posgrado (VIEP) a través del proyecto XX y XX.



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 los autores agradecen 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 publicaron los siguientes artículos:

▪ **Primer Autor**

- Inhibitory mechanism of 17 β -aminoestrogens in the formation of A β aggregates
- Theoretical study of the stability and NMR spectroscopic properties of vanadium(V) complexes
- Oxidovanadium(V) complexes as promising anticancer photosensitizers

▪ **Colaboraciones**

- Cyclo-tetranavanadate bridged copper complexes as potential double bullet pro-metallodrugs for cancer treatment
- Synthesis, Crystal Structure, and Computational Methods of Vanadium and Copper Compounds as Potential Drugs for Cancer Treatment
- 2-Aminopyrimidinium Decavanadate: Experimental and Theoretical Characterization, Molecular Docking, and Potential Antineoplastic Activity
- Ternary Copper Complex of L-Glutamine and Phenanthroline as Counterions of Cyclo-Tetranavanadate Anion: Experimental–Theoretical Characterization and Potential Antineoplastic Activity

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

- ❖ 2021 XIX Reunión Mexicana de Fisicoquímica teórica
- ❖ 2021 XXVI Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas
- ❖ 2021 LATINXCHEM 2021
- ❖ 2020 LATINXCHEM 2020
- ❖ 2019 XXIV Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas
- ❖ 2019 XVIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica teórica
- ❖ 2018 XVII Reunión Mexicana de Fisicoquímica teórica
- ❖ 2018 XXIII Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas
- ❖ 2018 XLIV Congreso Internacional de Químicos Teóricos de Expresión Latina (QUITEL)

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 que involucren nuevas sustancias como posibles fármacos. En este trabajo se estudiaron tres complejos de óxido-vanadio (V) con el fin de elucidar los mecanismos por los cuales actuarían como fotosensores en la fototerapia, así como conocer su posible actividad como anticancerígenos inhibiendo diferentes proteínas involucradas en la división celular y que al estar desreguladas están involucrada con la malignidad del cáncer de seno. La optimización de las geométricas, los espectros NMR y UV-Vis y así como el análisis poblacional fue llevado a cabo utilizando los funcionales de la densidad 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). 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. Al realizar estudios para dilucidar el tipo de reacción que llevarían a cabo como fotosensores se observó que el complejo V₁ podría actuar con los dos tipos de reacción en la fototerapia. El docking molecular fue realizado con el programa Autodock 4.2. y las energías de interacción entre los complejos y las diferentes proteínas fueron de entre -6 a -9 kcal/mol para los tres complejos y las interacciones observadas son por puentes de hidrógeno, así como interacciones hidrofóbicas.

Abstract

Breast cancer is the leading cancer detected among women worldwide, for that reason there are new therapeutic alternatives against cancer and vanadium complexes are highlighted due their therapeutic properties. In this study, three oxido-vanadium (V) complexes had been studied with the aim of elucidate their activity as photosensitizer and their anticancer activity by inhibiting different dysregulated proteins involved in the malignancy of breast cancer. The geometries optimization, NMR and UV-Vis spectra and population analysis were carried out with DFT functional M06-2X using 6-311++g(d,p) basis set for all atoms but vanadium, which LANL2DZ basis set where used for describing the valence and core electrons by a Pseudopotencial. All calculations were done in gas phase and in dissolution (water, Ethanol and dimethylsulfoxide). The maximum absorption of these complexes in aqueous solution was predicted to be approximately 460 nm presenting a ligand-to-metal charge transfer. Additionally, we describe the photodynamic type reaction that these complexes can undergo when considered as PS candidates. The molecular docking was carried out by Autodock 4. software. The interaction energies between the proteins and the three complexes were between -6 to -9 kcal/mol and the interactions observed are mainly hydrogen bond and hydrophobic interactions.

Abreviaturas

CSD	Cambridge Structural Database
DFT	Teoría de funcionales de la densidad
DMSO	Dimetilsulfoxido
IR	Infrarrojo
MEP	Mapa de potencial electrostático molecular
MO	Orbitales moleculares
RMN	Resonancia magnética nuclear
PDB	Protein Data Bank
PTD	Fotodinámica
ROS	Especies reactivas del oxígeno
UV-Vis	Ultravioleta -Visible
V(V)	Vanadio con número de oxidación +5

Lista de figuras

- 1.1 Estructura de la base de schiff y de los tres complejos de oxovanadio (V).
- 2.1 Diferentes tipos de coordenadas para la molécula de agua.
- 4.1 Numeración convencional para los complejos.
- 4.2 Complejos de oxido-vanadio(V) octahidratados en solvatación implícita con la aproximación SMD.
- 4.3 Energías electrónicas de los complejos V1--V3 (en 10^{-3} Hartrees) en gas y en diferentes modelos de solvatación.
- 4.4 Diferentes ángulos de visión para los complejos acoplados para ilustrar la posición de las moléculas de agua de la primera capa de solvatación explícita.
- 4.5 Correlación entre los datos experimentales y teóricos en DMSO.
- 5.1 Estructuras moleculares en 3D y 2D de los tres complejos de oxidovanadio estudiados en este capítulo.
- 5.2 Orbitales moleculares seleccionados para los complejos V1-V3 calculados en solución con etanol.
- 5.3 Diagrama de la energía E(2) (en kcal mol⁻¹) para los complejos V1-V3.
- 5.4 Orbitales NBO Donador-aceptor para los tres complejos de oxido-vanadio (V) calculados en etanol.
- 5.5 Energías de excitación vertical para los estados singulete y triplete en eV para los complejos V1-V3.
- 5.6 Afinidad electrónica vertical (VEA) para los complejos V1-V3.
- 6.1 Ciclo celular de la célula eucariótica
- 6.2 Enzima Cdc25B.
- 6.3 Interacciones entre los complejos de oxido-vanadio(V) y la enzima Cdc25B
- 6.4 Interacciones entre los complejos de oxido-vanadio(V) y la enzima AKT2
- 6.5 Estructura de la proteína SHP2
- 6.6 Interacción de la proteína SHP2 y los tres complejos de oxidovanadio

Lista de tablas

- 2.1 Funcionales DFT utilizados en esta tesis.
- 4.1 Parámetros seleccionados para los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8 + SMD$.
- 4.2 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de 1H de los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8$ con el método CBS-B3LYP en fase gas.
- 4.3 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de 1H de los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8 + SMD$ con el método CBS-B3LYP incluyendo solvatación implícita de H_2O con el modelo de solvatación SMD.
- 4.4 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{13}C de los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8$ con el método CBS-B3LYP en solución implícita de H_2O con el método SMD.
- 4.5 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{13}C de los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8$ con el método CBS-B3LYP en fase gas.
- 4.6 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{51}V de los complejos $(V_1-V_3)_{SMD}$ con el método CBS-B3LYP en solución implícita de H_2O con el método SMD.
- 4.7 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{51}V de los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8$ con el método CBS-B3LYP en fase gas.
- 4.8 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{51}V de los complejos $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8 + SMD$ con el método CBS-B3LYP incluyendo solvatación implícita de H_2O con el modelo de solvatación SMD.
- 4.9 Energías libres de solvatación (en $kcal\ mol^{-1}$) para los complejos V_1-V_3 con el nivel de teoría ONIOM (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31G).
- 4.10 Energías libres de solvatación (en $kcal\ mol^{-1}$) para los complejos **octahidratados** $(V_1-V_3) \cdot (H_2O)_8$ con el nivel de teoría ONIOM (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31G).
- 5.1 Energías y contribuciones de los orbitales moleculares para los complejos V_1-V_3 calculados en agua.
- 5.2 Energías y contribuciones de los orbitales moleculares para los complejos V_1-V_3 calculados en etanol.
- 5.3 Distribución de las cargas y población electrónica para los complejos V_1-V_3 calculados en agua y etanol.
- 5.4 Análisis NBO (donador→aceptor) para el complejo V_1 .
- 5.5 Análisis NBO (donador→aceptor) para el complejo V_2 .
- 5.6 Análisis NBO (donador→aceptor) para el complejo V_3 .
- 5.7 Absorciones verticales UV-Vis (λ_{max}), energía de excitación (E), transiciones con mayor contribución y fuerza de oscilador (f) para los complejos **V_1-V_3** .
- 5.8 Afinidades electrónicas adiabáticas (AEA), afinidades electrónicas verticales (VEA), y VEA utilizando la metodología OVGf para la molécula de oxígeno y los tres complejos **V_1-V_3** .
- 6.1 Interacciones entre la enzima Cdc25B y los tres complejos de oxido-vanadio (V).
- 6.2 Interacciones entre la enzima AKT2 y los tres complejos de oxido-vanadio (V)
- 6.3 Interacciones entre la enzima SHP2 y los tres complejos de oxido-vanadio (V).

Contenido

Capítulo 1. Introducción

- 1.1 Introducción
- 1.2 Hipótesis y objetivos
- 1.3 Antecedentes

Capítulo 2. Fundamentos teóricos

- 2.1 Ecuación de Schrödinger
- 2.2 Teoría de los funcionales de la densidad
- 2.3 Funciones base
- 2.4 Aplicaciones DFT
- 2.5 Efecto de solvatación
- 2.6 Docking molecular

Capítulo 3. Metodología

- 3.1 Estabilidad y estudio de las propiedades RMN de los complejos de vanadio
- 3.2 Estudio de la actividad de los complejos de oxido-vanadio (V) como fotosensores
- 3.3 Estudio de acoplamiento molecular entre los complejos de oxido-vanadio (V) y las proteínas Cdc25b, AKT2 y SPH2

Capítulo 4 Resultados y discusión de Estabilidad y estudio de las propiedades RMN de los complejos de vanadio

- 4.1 Modelos de solvatación en los complejos
- 4.2 Resultados de la RMN en los complejos octahidratados
- 4.3 Energías de solvatación

Capítulo 5. Resultados y discusión del Estudio de la actividad de los complejos de oxido-vanadio (V) como fotosensores

- 5.1 Distribución de las cargas
- 5.2 Análisis NBO
- 5.3 Espectro UV-Vis
- 5.4 Afinidad electrónica

Capítulo 6. Resultados y discusión del estudio de acoplamiento molecular entre los complejos de oxido-vanadio(V) y diferentes proteínas de interés en el cáncer de seno.

- 6.1 Cdc25B
- 6.2 AKT2
- 6.3 SHP2

Capítulo 7 Conclusiones

Referencias

Capítulo 1. Introducción, hipótesis, objetivos y antecedentes.

1.1 Introducción

A lo largo de la historia, se han desarrollado diferentes metodologías con el fin de explicar diversos fenómenos que suceden en la naturaleza, así como para encontrar posibles soluciones a diversos problemas, como aquellos que involucran a la salud pública. Muchas de estas metodologías están enfocadas en desarrollar nuevos fármacos que permitan curar diversas enfermedades, tratarlas o bien disminuir sus efectos secundarios [1,2]. El rápido desarrollo de las computadoras, los hardware y software, ha permitido que la química computacional tenga un rol fundamental en el desarrollo de nuevos fármacos, disminuyendo el tiempo y el costo de desarrollo. La combinación de la química cuántica y la mecánica computacional pueden ser usados para estudiar propiedades electrónicas, predecir y/o simular reacciones químicas, así como calcular espectros electrónicos, información que es útil para saber el posible mecanismo de acción de ciertos candidatos como fármacos [3]. El diseño y descubrimiento de nuevos fármacos es un proceso largo, costoso y complejo que involucra diferentes campos de la química. La química cuántica y el diseño de ligantes basados en su estructura en combinación con estructuras de rayos X y docking molecular, permite caracterizar diferentes moléculas como posibles candidatos a fármacos, como por ejemplo aquellos que buscan inhibir el crecimiento de los tumores [4]. A pesar de los grandes avances en el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas, el cáncer sigue teniendo una gran relevancia debido a que es una de las principales causas de muerte en el mundo, siendo en estados unidos la segunda causa de muerte, tan solo por debajo de enfermedades crónico-degenerativas como las enfermedades cardiovasculares [5]. En estados unidos, en donde cada año la sociedad Americana de cáncer realiza un estudio de la incidencia y pronóstico de esta patología, se proyectaron en el 2020 casi 2 millones de nuevos casos y más de medio millón de muertes ocasionadas por algún tipo de cáncer, de los cuales, el cáncer de próstata y seno en hombres y mujeres respectivamente, representan el tipo de cáncer con mayor incidencia, mientras que el cáncer de pulmón y bronquios representa la principal causa de muerte en ambos sexos [6]. En México los datos estadísticos más recientes relacionados con cáncer datan de 2017, en donde de acuerdo con la secretaría de salud, el cáncer es la tercera causa de muerte en este país, de los cuales, los tumores malignos más frecuentes son el cáncer de mama, seguido del de próstata y cervicouterino, así como el cáncer de colon y pulmón [7]. Si bien, las razones por las cuales los diferentes tipos de cáncer se desarrollan

no están del todo elucidadas, existe una guía que, de acuerdo con la asociación americana de cáncer, permitiría reducir el número de individuos diagnosticados con cáncer, la cual incluyen mantenimiento de peso saludable, un régimen de alimenticio saludable, ejercicio y disminución del consumo del alcohol, estos hábitos reducen los factores de riesgo en cáncer de seno y colorrectal entre otros [8]. En el 2011 Hanahan y Weinberg [9,10] destacaron seis mecanismos que suelen englobar a los distintos tipos de cáncer, estos mecanismos 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. Con esto en mente, muchas estrategias se han desarrollado para poder tratar diferentes tipos de cáncer en diferentes estados de éstos, sin embargo, a la fecha existe una constante búsqueda de estrategias entre ellas la búsqueda de nuevos compuestos químicos que permitan actuar sobre alguno de estos procesos. Entre las sustancias que son estudiadas por sus diversas actividades farmacológicas, destacan los compuestos de coordinación de vanadio (V), ya que estos tipos de compuestos han presentado diversas actividades farmacológicas *in vivo* e *in vitro* y han sido propuestos como fármacos prometedores en el tratamiento de la diabetes y el cáncer [11]. Por esta razón la presente tesis investiga a través de estudios mecano cuánticos y de docking molecular, la posibilidad de que tres compuestos de oxidovanadio (V) tengan la capacidad de ser estables en un medio acuoso, identificar como podrían actuar como fotosensores (una rama de la fototerapia que se basa en introducir al organismo una sustancia conocida como fotosensor a fin de generar especies reactivas del oxígeno (ROS) cuando está en las células cancerígenas lo que provocaría la muerte éstas), y así conocer cómo podrían interactuar con macromoléculas relacionadas con el cáncer.

Esta tesis se ha dividido en las siguientes secciones:

- Introducción: donde se contextualiza de manera breve el trabajo, así como el contenido de esta tesis.
- Objetivos e hipótesis: en esta sección se plantean los objetivos, general y particulares del trabajo, así como la hipótesis.
- Antecedentes: en donde se da un panorama de los estudios realizados previamente así como los fundamentos teóricos que presenta los conceptos básicos de los fundamentos de la química cuántica que se han implementados en los programas computacionales usados para ejecutar los cálculos para el estudio de los complejos.

- Metodología: describe las etapas en que se dividió el trabajo, así como los métodos empleados para lograr los objetivos.
- Resultados y discusión: en esta sección se presentan los resultados, así como la interpretación de éstos obtenidos en el estudio de los tres complejos.
- Conclusiones: En donde se presentan los argumentos y afirmación relativas a los resultados obtenidos en la investigación realizada.
- Referencias: en donde se enlistan la fuente bibliográfica utilizada en la tesis.

1.2 Hipótesis y objetivo

Hipótesis

Tres complejos de oxido-vanadio serán estudiados y se obtendrá evidencia suficiente para *i)* conocer el comportamiento químico de éstos al estar explícitamente solvatados, *ii)* el mecanismo por el cuál estos complejos podrían actuar como fotosensores y *iii)* cómo interactuarían con diferentes proteínas relevantes en el desarrollo de cáncer de seno.

Objetivo

Caracterizar diferentes complejos de vanadio con el fin de conocer su comportamiento químico al estar explícitamente solvatados, estudiar el mecanismo por el cual estos complejos actuarían como fotosensores, además de predecir como podrían interactuar con las células tumorales, por medio de estudios químico-cuánticos y de docking molecular.

1.3 Antecedentes

☞ Importancia de los compuestos con vanadio

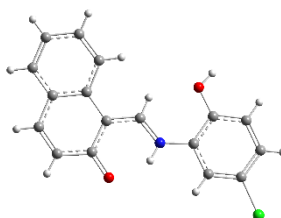
El vanadio, cuyo número atómico es 23, es un metal de transición del grupo 3d con una configuración electrónica de $[\text{Ar}]3d^3 4s^2$ teniendo dos isotopos naturales ^{51}V y ^{50}V . Conforman el 0.019% de la corteza terrestre, siendo el 21 elemento más abundante. Está presente en diferentes compuestos con números de oxidación $-II, -I, 0, II, III, IV, V$. En los humanos, la ingesta diaria es de 0.01-0.02 mg en la forma de compuestos de oxidovanadio (IV) y $-(V)$ o bien, en la forma más predominante como vanadato H_2VO_4^- . La excreción ocurre principalmente vía urinaria y fecal en la forma de hidróxidos $\text{VO}_2^{+}/3^+$. El principal transportador del ion VO_2^+ en la sangre es la transferrina y en algunas excepciones, la albumina también participa en su transportación [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 importancia 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]. El vanadio promueve una variedad de aspectos químicos, dependiendo de su estado de oxidación, la naturaleza electrónica y estérica de los ligandos de coordinación.

El potencial farmacológico de los compuestos de vanadio como metalofármacos se emplea formando compuestos de coordinación incorporando ligandos orgánicos que en muchos casos son sujetos a una degradación en condiciones fisiológicas con la formación de vanadatos y/u oxidovanadio(IV/V) un factor que puede ser responsable de la baja toxicidad de estos tipos de compuestos, razón por la cual el mayor interés recae sobre aquellos compuestos con número de oxidación IV y V ya que presentan además diversas actividades biológicas que van desde el metabolismo hasta propiedades insulino-miméticas [12,14,15].

Las principales aplicaciones de los compuestos de vanadio en la medicina están enfocadas en su capacidad de disminuir los valores elevados de glucosa (y lípidos) en el caso de la diabetes tipo II y en algunos casos incluso diabetes tipo I. También los compuestos de coordinación con vanadio han mostrado ser eficientes en el tratamiento de enfermedades infecciosas como tuberculosis y enfermedades causadas por protozoarios, virus y bacterias que son esencialmente nativos de las regiones tropicales (amibiasis, leishmaniasis, enfermedad de Chagas). La química del vanadio también ha presentado efectos anticancerígenos prometedores debido a la habilidad de inducir la activación de enzimas hepáticas, como la γ -glutamyltraspeptidasa que inhibe efectivamente la tirosina fosfatasa y activa la tirosina fosforilasa, además, estos compuestos son capaces de actuar inhibiendo la proliferación de las células cancerígenas, produciendo ROS y alterando la estructura celular [12-15].

Los compuestos de vanadio de interés en esta tesis, son complejos de vanadio V(V) que en 2015 fueron evaluados en la línea celular MCF7 que está relacionada con el cáncer de mama a fin de conocer la actividad anticancerígena de estos complejos [16]. Estos complejos, se encuentran unidos a una base de schiff, es decir, tienen una estructura general: $R_2C=NR'$ ($R' \neq H$). Los tres complejos que se sintetizaron 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) $[VO_2(L)][NH(Et)_3]$ (V_1), $[VO(L)(PrO)]$ (V_2) y $[VO(L)(BuO)]$ (V_3). El complejo V_1 triethylammonium-1-(((5-chloro-2-oxidophenyl)imino)methyl) naphthalen-2-olate-di-oxido-vanadate(V) es una sal formada por una parte aniónica (V_1^-) que comprende a la base de schiff unida con el vanadio 5+ y una parte catiónica formada por la trietilamina, el complejo V_2 1-(((5-chloro-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 V_3 1-(((5-chloro-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).



Ligando

[H₂L]

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

☞ **Cáncer de seno**

El cáncer de seno es el cáncer más común detectado en las mujeres. Se han identificado dos principales blancos moleculares en la patogénesis de este cáncer. Uno de ellos es el receptor de estrógeno alfa ($ER\alpha$), que está expresado en aproximadamente el 70% de cáncer de seno invasivo. $ER\alpha$ es un receptor de la hormona esteroide y un factor de transcripción que, cuando es activado por el estrógeno, activa las vías de señalización en las células cancerígenas. La expresión del receptor de la hormona progesterona (PR) también es considerado como un marcador de la señalización de $ER\alpha$. Los tumores con la expresión del receptor ER o PR en al menos el 1% de las células tumorales, son categorizadas como HR+. El uso de agentes endocrinos para regular las señalizaciones de ER es la primera terapia sistémica para los cáncer positivos a ER o PR [17].

El segundo blanco molecular es el factor epidérmico 2 (ERBB2, formalmente HER2 o HER2/neu), un receptor transmembranal de tirosina cinasa en la familia del receptor del factor de crecimiento

epidérmico que es sobreexpresado en aproximadamente el 20% de los casos detectados de cáncer de seno y es asociado a un bajo pronóstico en la ausencia de terapia sistémica. Los tumores con sobreexpresión o intensificación del gen ERBB2 son ERBB2+. Los pacientes con ERBB2-intensificado o -sobreexpresado se benefician de la terapia enfocada en ERBB2, incluidos los anticuerpos anti-ERBB2 (como tratuzumab y pertuzumab) y moléculas pequeñas de inhibidores de la tirosina cinasa (como lapatinib y neratinib) [17].

El cáncer de seno triple negativo, que representa aproximadamente el 15% de todos los tumores de seno, es caracterizado por la ausencia de la expresión de los blancos moleculares patógenos ER, PR o ERBB2. Los tumores triple negativo tienen un mayor riesgo de que el cáncer regrese en los primeros 3 a 5 años después del diagnóstico. La patofisiología molecular específica del cáncer triple negativo aún sigue sin elucidarse.

El cáncer triple negativo es detectado comúnmente en mujeres jóvenes, de raza negra o hispanas, mientras que los tumores HR+ son más comunes en mujeres más adultas [17].

☞ Farmacología del cáncer de seno

El cáncer de seno es clasificado en estadios que van del I al IV, en donde el estadio IV denota metástasis distante. El estadio I define anatómicamente un tumor de seno menor a 2 cm y sin implicación del nodo linfático y tiene 5 años de supervivencia al cáncer en al menos 99%, 94% y 85% para los subtipos HR+, ERBB2+ y triple negativo, respectivamente, el estadio II es caracterizado por presentar tumores pequeños, así como de 1 a 3 nódulos linfáticos, mientras que los estadios III y IV tienen una mediana de supervivencia de aproximadamente 5 años para HR+ o ERBB2+ mientras que, para el subtipo triple negativo, la supervivencia es estimada a 1 año [18].

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 [19].

Entre las terapias alternativas se encuentra la fotodinámica (PTD por sus siglas en inglés). La PDT es un tratamiento basado en la fotoquímica mínimamente invasivo que desencadena mecanismos

citotóxicos en las células cancerígenas, lo que permite tener un enfoque más directo al ser dirigido a las células tumorales. En general, la PDT requiere de tres componentes cruciales: un Fotosensor (PS), oxígeno molecular y luz[20]. Los mecanismos de la PDT están basados en varias reacciones fotocatalíticas que inducen la destrucción de las células cancerígenas y ha sido clínicamente utilizado para el tratamiento de cáncer por mas de una década, como por ejemplo en células del cáncer de glioma [21].

La PDT destruye las células cancerígenas mediante tres diferentes vías: 1. Daño a las células cancerígenas a lo largo del tiempo, 2. Daño a los tejidos vasculares que proveen oxígeno a las células y 3. Activando la respuesta inmune [21]. En estos procesos, dos mecanismos están involucrados:

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 desembocaran una cadena de reacción de radicales libres [22].

El proceso tipo II involucra la reacción directa del estado excitado del fotosensor en un estado triplete 3*C con el oxígeno molecular en su estado basal 3O_2 , por lo que una transición de espín permitida (del estado excitado del fotosensor al estado basal (triplete) del oxígeno molecular) toma lugar para entonces, formar al oxígeno singulete el cual al interactuar con diferentes sustratos 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 un fotosensor ideal debería tener para actuar de la mejor forma posible en la PDT son: 1) una absorción electromagnética preferentemente entre 400-800 nm, 2) ser generadores efectivos de ROS y oxígeno singlete, 3) tener una mínima toxicidad en la oscuridad y en ausencia de luz, 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 [22,23,24]. 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 Puja 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 PDT [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 y cual sería el mecanismo por el cual llevarían a cabo dicha acción.

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 polieletrónicos, 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 Ψ , 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 estacionario 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 α y β denotan a los núcleos y los índices i y j a los electrones. El término ∇_{α}^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_{α} representan a las coordenadas electrónicas y nucleares respectivamente. El Hamiltoniano de la ecuación 2.5 revela la complejidad que conlleva tratar de

(2.8)

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} :

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

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:

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

Como se puede observar en este apartado, el Hamiltoniano (2.12) 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 debería 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 los métodos de la mecánica molecular.

Los métodos Ab-initio utilizan 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 monoeléctrico y las integrales de los enlaces son parámetros ajustables. El método de los funcionales de la densidad calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular ρ . 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 oxido-vanadio (V) así como la mecánica molecular en el estudio de acoplamiento molecular o docking de estos complejos y diferentes proteínas alteradas en el cáncer, 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, por lo 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 resumidas cuentas 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, 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 ρ_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 ρ_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 ρ_0 y la E_o a partir de ρ_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

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

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 $\frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$ 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:

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

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:

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

así la ecuación (2.20) está expresada en 4 términos, de los cuales los tres primeros son fáciles de evaluar a partir de ρ 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 ρ se hace uso de la siguiente ecuación:

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

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 ρ 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 de aproximación 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:

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

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].

→ El método X_α : 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 α 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_α como:

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

este método fue originalmente propuesto por Slater para ser usado en el (2.30) 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 ρ varía muy poco respecto a la posición de los electrones, es decir que para E_{ci}^{LDA} es función solamente de ρ , y para E_{ci}^{LSDA} es solamente función de ρ^α y ρ^β , 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 ρ^α y ρ^β 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 1.

Tabla 2.1. 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]

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 χ_r que se usan para expresar los orbitales moleculares ϕ_i como [28]:

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

en principio, las funciones base χ_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 χ_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 poliatomicas (>3 átomos) los STO consumen mucho tiempo, por lo que, 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, α 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:

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

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 α . d_{ur} son los coeficientes de contracción, los cuales se mantienen fijos durante el cálculo. Entonces, de la ecuación 2.38, los χ_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 ζ (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, por lo 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 bases 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 utilizaron 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. Así como la funciones base cc-pVXZ (Bases de Correlación Consistente que contienen funciones de polarización [39]).

- 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, por lo general, es 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, en este tipo de coordenadas, para N átomos, se consideran $N-1$ distancias de enlace, $N-2$ ángulos de enlace y $N-3$ ángulos de torsión. Existen programas, como GaussView [43] (versión 5.0 utilizado en esta tesis) 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 poder visualizar a la molécula, por lo que se necesitan programas adicionales para convertirlos en documentos de estructura molecular que pueden ser leídos para una buena visualización, por ejemplo, en esta tesis, las estructuras de los tres complejos de oxo-vanadio (V) fueron obtenidos de la base de datos del Crystallographic Data Bank en donde los archivos en X-Ray no podían ser leídos directamente en algún tipo coordenada, por lo que se utilizó el programa Mercury 3.7 [44] para poder convertir el archivo en uno leíble.

Existe otro tipo de coordenadas que también es utilizado, sobre todo por el programa Gaussian que es conocido como coordenadas redundantes, éste se utiliza 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.

```

Coordenadas Cartesianas de H2O
O 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 H2O
O 1
O
H          1          B1
H          1          B2    2          A1

B1          0.96000000
B2          0.96000000
A1          109.50000006

Coordenadas redundantes de H2O
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.

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, los cuales 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, el cual 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].

- Análisis de poblaciones:

El análisis de poblaciones es una forma matemática de examen de las funciones de onda para poder 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 forman a los orbitales moleculares (OM) y donde los OM ocupados corresponderán 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, este método abarca un conjunto de algoritmos matemáticos que permiten 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, lo cual 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

(2.39)

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, el cual 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):

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

en donde \mathcal{G}_k es la frecuencia vibracional armónica para el k -ésimo modo normal y cada número cuántico vibracional ν_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 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 (es decir 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 TDHF que tiene el mismo principio que TDDFT, además se pueden utilizar otras metodologías como CIS (single-excitation states), el cual se calcula como una combinación de los estados excitados sencillos de las funciones de onda Hartree Fock. Igualmente puede utilizarse la metodología ZIndo, la cual 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 ya 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

$$(2.41)$$

de desplazamiento magnético, σ . El promedio isotrópico que es la constante magnética de desplazamiento σ_{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 δ entre dos núcleos en diferentes ambientes puede ser observada por:

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

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

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

donde α y β detonan la componente de x, y, z del vector correspondiente, y $\alpha\beta$ denotan 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 cual 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, por lo 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 ϵ del solvente [40].

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

▪ 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, los 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 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.

Capítulo 3. Metodología

En este trabajo se estudiaron tres complejos de oxido-vanadio (V), así como la parte aniónica V_1^- del complejo V_1 . Las 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 V_1 , V_2 y V_3 , respectivamente. Estas estructuras fueron utilizadas como punto de partida para el estudio mecano-cuántico de las diferentes propiedades de estos compuestos.

Para optimizar las moléculas, se utilizó el funcional DFT M06-2x [36] y el conjunto base 6-311++g(d,p) [41] para los átomos de C,H,O,N,Cl, mientras que el conjunto base LANL2DZ [42] fue utilizada para el átomo de vanadio. Todos los cálculos se realizaron en fase gas y en diferentes solventes como Etanol ($\epsilon=24.85$) y agua ($\epsilon=78.36$) utilizando el modelo PCM [52].

Además, se realizó un estudio de docking molecular entre los complejos y las proteínas Cdc25b, AKT2 y SHP2 [54] utilizando el programa Autodock 4.2. [53]

A continuación, se detalla la metodología utilizada en los diferentes estudios realizados en estos compuestos.

3.1 Estabilidad y estudio de las propiedades RMN de los complejos de vanadio. [55]

Las estructuras optimizadas y las frecuencias vibracionales fueron calculadas con la metodología ONIOM [56] con el fin de garantizar que las estructuras se encontraban en un estado de mínima energía. Esta metodología requiere de dos capas, en la primera, se utilizó el funcional M06-2X y el conjunto base cc-pVDZ [39] para los átomos de C, H, N, O y Cl, mientras que para el átomo de vanadio el conjunto base LanL2DZ fue utilizado. En la segunda capa, los cálculos incluyeron el efecto de solvatación explícita al añadir ocho moléculas de agua a los complejos, es decir, dos moléculas de agua por cada átomo de oxígeno en el ion $[VO_2]^+$ y en la base Schiff, utilizando la aproximación HF. También se utilizó la solvatación implícita en los complejos octahidratados (solvatación explícita e implícita) utilizando el modelo de solvatación basado en la densidad (SMD) [57].

Los cálculos de la espectroscopía de RMN fueron llevados a cabo a partir de las estructuras de ONIOM (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31G) utilizando el funcional B3LYP así como el método GIAO (*gauge-independent atomic orbital*) [58]. Para calcular el límite del conjunto base extrapolado

(CBS) para la solvatación explícita e implícita, se utilizaron los conjunto base cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ [39] y TZVP [59] para los átomos de C, H, O, N, Cl mientras que la base LanL2DZ fue utilizado para el átomo de vanadio. La molécula de tetrametilsilano (TSM) fue utilizada como referencia para las espectroscopias de ^1H y ^{13}C mientras que VOCl_3 para RMN de ^{51}V . La función para obtener el límite CBS [60] para los valores de los desplazamientos químicos de los complejos octahidratados: $(\text{V}_1^- - \text{V}_3) \cdot (\text{H}_2\text{O})_8$ así como las moléculas de referencia para calcular la espectroscopía RMN tiene la siguiente forma exponencial:

$$A(x) = A(\infty) + B e^{-(x-1)} + C e^{-(x-1)^2} \quad (3.1)$$

en donde x es el número cardinal correspondiente a los conjunto base utilizados (2,3,4, para DZ, TZ y QZ) y $A(\infty)$ es el límite CBS estimado para δ cuando $x \rightarrow \infty$.

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) en ppm fueron calculados utilizando la siguiente ecuación:

$$\delta \text{ (ppm)} = \sigma_{\text{ref}} - \sigma_i \quad (3.2)$$

En donde σ_{ref} es el desplazamiento magnético isotrópico de las referencias TMS y VOCl_3 y σ_i es el desplazamiento isotrópico magnético de los complejos en solvatación explícita, así como la solvatación explícita + implícita: $(\text{V}_1^- - \text{V}_3) \cdot (\text{H}_2\text{O})_8 + \text{SMD}$. Los valores para σ_{ref} y σ_i fueron obtenidos utilizando el límite de estimación CBS.

3.2. Estudio de la actividad de los complejos de oxido-vanadio (V) como fotosensores [61]

A partir de las estructuras optimizadas bajo la metodología mencionada al inicio de esta sección, se realizó el cálculo de la espectroscopía UV-Vis utilizando la metodología TD-DFT [62]. Todos los cálculos fueron llevados a cabo en fase gaseosa y utilizando el modelo de solvatación implícita del continuo polarizable (PCM). Los solventes utilizados fueron etanol ($\epsilon=24.85$) y agua ($\epsilon=78.36$). La afinidad electrónica (EA) puede ser asociada con diferentes actividades de las moléculas que actúan como fotosensores (PS) y pueden ser divididos en dos tipos: *i*) Afinidad electrónica vertical (VEA) y *ii*) Afinidad electrónica adiabática (AEA). Para los cálculos de VEA y AEA la siguiente ecuación fue utilizada:

$$A = E^N - E^{N+} \quad (3.3)$$

Por otro lado, la VEA puede ser calculado utilizando el método de la función de la valencia de Green's (OVGF) [63]. Para realizar todos los cálculos se utilizaron los programas de Gaussian 16 [64] y el programa Gausssum 3.0 [65] fue utilizado para analizar las contribuciones moleculares.

3.3 Estudio de acoplamiento molecular entre los complejos de oxido-vanadio (V) y las proteínas Cdc25b, AKT2 y SPH2

El análisis de docking molecular fue llevado a cabo utilizando la metodología semiflexible, en el cual la estructura de las proteínas Cdc25b[*pdb id:4wh7*], AKT2 [*pdb id: 3E8D*], y SPH2[*pdb id: 5EHR*] fueron consideradas como macromoléculas rígidas, mientras que la flexibilidad en los complejos fue totalmente permitida. El programa Autodock Tools 1.5.6 [53] fue utilizado para la preparación de la macromolécula y de los ligandos, es decir, la adición de los hidrógenos polares y las cargas atómicas de las partículas empíricas (método de Gasteiger-Marsili). Se utilizaron cajas de tamaño de 40x40x40 centrada en el ligante ubicada en los sitios de interés de cada una de las proteínas estudiadas. El espacio de la caja fue considerado con 0.375 Å, que es el valor por default. Se utilizó el algoritmo genético de Lamarckian para la búsqueda de las poses con mejor energía de enlace. Los parámetros para el átomo de vanadio considerados fueron los siguientes: la suma del radio de VDW de dos átomos similares (3.14Å), los valores de las energías distancia de VDW (0.016 kcal/mol), el volumen de solvatación (12.0 Å³), el parámetro de solvatación atómica (-0.00110), el radio de los enlaces de hidrógeno del heteroátomo en contacto con el hidrógeno (0.0Å), la distancia de los enlaces de hidrógeno (0.0 kcal/mol) y los diferentes números enteros que indican el tipo de los enlaces de hidrógeno y los índices de la generación del mapa de autogrid (0, -1, -1, 1, respectivamente).

Resultados y discusión

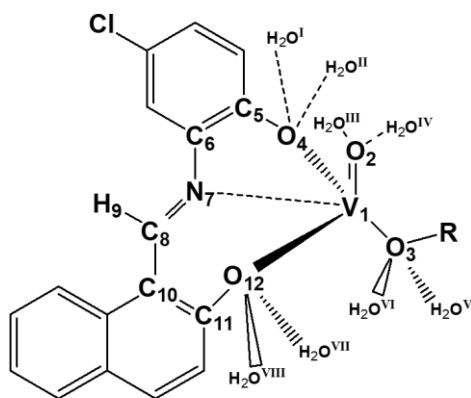
En esta sección se presentan los resultados de acuerdo con la metodología descrita. Estos resultados son discutidos en tres capítulos: Capítulo 4 correspondiente al análisis de la solvatación explícita e implícita de los complejos con moléculas de agua, el capítulo 5 que corresponde a la evaluación de los compuestos como fotosensores y el capítulo 6 correspondiente al estudio de docking molecular.

Capítulo 4. Estabilidad y estudio de las propiedades RMN de los complejos de vanadio [55].

Los complejos de oxido-vanadio fueron optimizados en fase gas y en disolución utilizando el solvente DMSO con el fin de comparar las estructuras optimizadas con las reportadas en rayos X. Los resultados obtenidos fueron consistentes en ambas fases con los datos experimentales. El funcional M06-2X fue utilizado debido a que se conoce por ser un método confiable para los estudios conformacionales, de estructura molecular y espectroscopía [38]. En este sentido, se predijo la estructura del complejo V_1^- utilizando este método.

▪ *4.1 Modelos de solvatación en los complejos*

Con el fin de evaluar el efecto de solvatación, el ion $[VO_2]^+$ en los complejos $V_1^- - V_3$ fue rodeado por 8 moléculas de agua en la capa de solvatación interna, añadiendo dos moléculas de agua por cada átomo de oxígeno en el ion a una distancia de 1.1Å. (Figura 4.1).



Complexes	R
V_1^-	---
V_1	$^+NH(CH_3CH_2)_3$
V_2	$CH_2CH_2CH_3$
V_3	$CH_2CH_2CH_2CH_3$

Figura 4.1 Numeración convencional para los complejos $V_1^-(H_2O)_8$, $V_1(H_2O)_8$, $V_2(H_2O)_8$, $V_3(H_2O)_8$

Todos los átomos de los cuatro complejos octahidratados: $V_1^-(H_2O)_8$, $V_1(H_2O)_8$, $V_2(H_2O)_8$, $V_3(H_2O)_8$, fueron optimizados sin ninguna restricción. Para la optimización de los complejos octahidratados en gas ($V_1^-V_3$)- $(H_2O)_8$ y la optimización considerando la solvatación implícita con el modelo de solvatación SMD ($V_1^-V_3$)- $(H_2O)_{8+SMD}$, se utilizó la aproximación ONIOM que consiste en considerar dos capas de optimización como se observa en la figura 4.2.

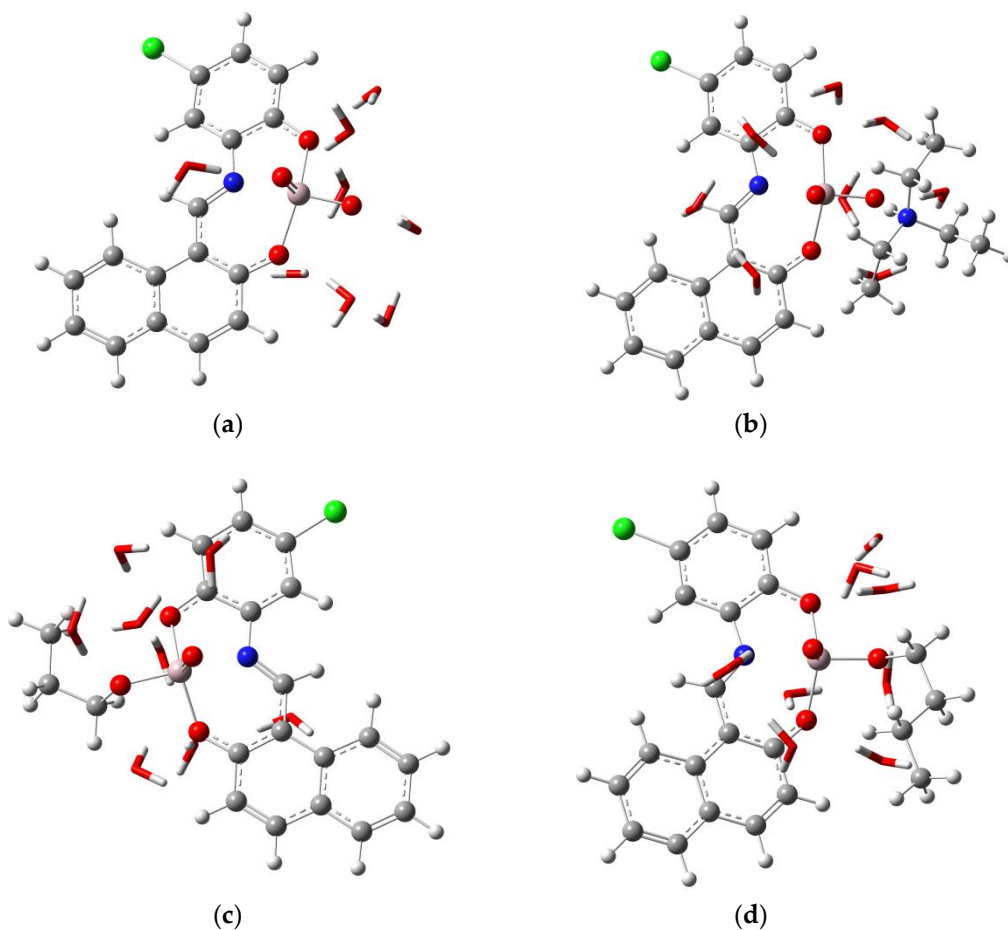


Figura 4.2 Complejos de oxido-vanadio(V) octahidratados en solvatación implícita con la aproximación SMD: (a) $V_1^-(H_2O)_8+SMD$, (b) $V_1^-(H_2O)_8+SMD$, (c) $V_2^-(H_2O)_8+SMD$, (d) $V_3^-(H_2O)_8$. Las esferas color gris representan a los átomos de C, las blancas a los H, las rojas a los O, las azules a los N, las verdes a los Cl y las esferas rosas a los V.

Con el fin de explorar las tendencias en las energías de los diferentes complejos en los diferentes modelos de solvatación, las energías electrónicas fueron comparadas entre los complejos (V_1^- - V_3) en fase gas, el modelo de solvatación implícita SMD (V_1^- - V_3)_{SMD}, la solvatación explícita en fase gas (V_1^- - V_3)·(H_2O)₈, y la solvatación explícita e implícita (V_1^- - V_3)·(H_2O)_{8+SMD}. Los resultados de esta comparación se muestran en la figura 4.3, en la cual, los valores de la menor energía corresponden a los complejos (V_1^- - V_3)·(H_2O)_{8+SMD}, cuyas diferencias de energía al ser comparados con los complejos (V_1^- - V_3)·(H_2O)₈ es de 72, 53, 45 y 35 kcal mol⁻¹ para V_1^- , V_1 , V_2 y V_3 respectivamente.

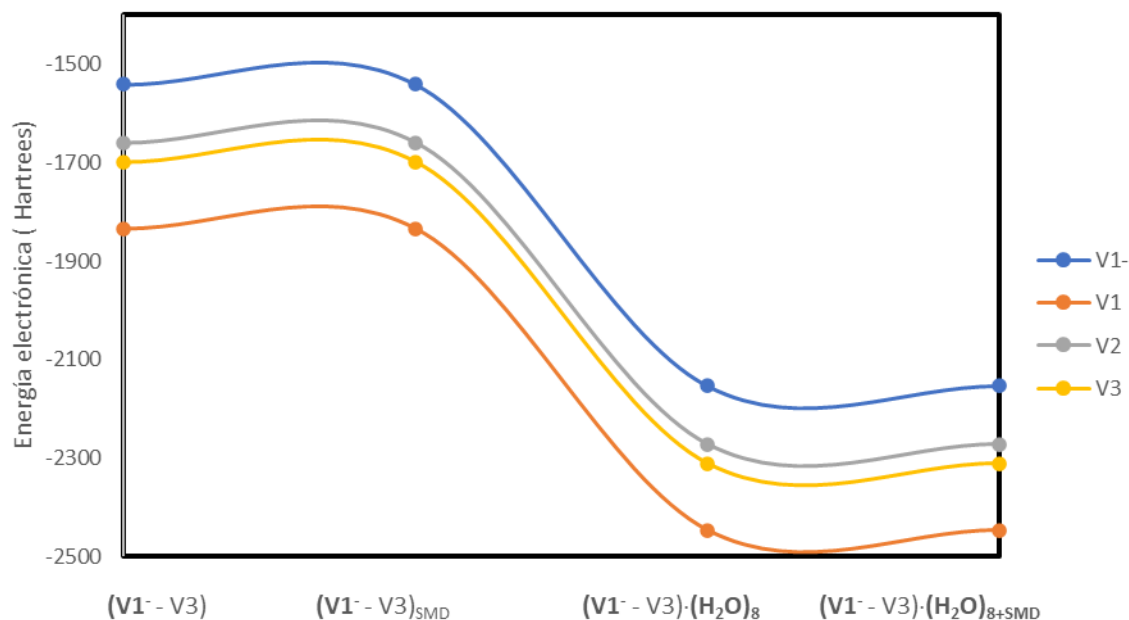


Figura 4.3 Energías electrónicas de los complejos V_1^- - V_3 (en 10-3 Hartrees) en gas y en diferentes modelos de solvatación.

Estos resultados indican que cuando se considera una solvatación explícita e implícita al mismo tiempo, todos los sistemas mejoran en sus energías de estabilidad. Sin embargo, la mejora más significativa se observa con la adición explícita de las moléculas de agua.

En la tabla 4.1 pueden observarse algunos parámetros seleccionados para las estructuras de los complejos $(V_1^- - V_3) \cdot (H_2O)_{8+SMD}$. La numeración que aparece en la tabla 4.1, es de acuerdo con la que se muestra en la figura 4.1. El átomo N13 hace referencia al átomo de N que corresponde al sustituyente del complejo $V_1^- - ^+NH(CH_3CH_2)_3$ y el átomo C13 hace referencia al primer átomo de C en los sustituyentes de V_2 y V_3 : $-CH_2CH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ respectivamente.

Tabla 4.1. Parámetros seleccionados para los complejos $(V_1^- - V_3) \cdot (H_2O)_{8+SMD}$ con la metodología ONIOM (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31G) y el modelo de solvatación SMD. Las longitudes de enlace en (Å) y los ángulos en ($^\circ$).

Parámetro	$V_1^- \cdot (H_2O)_{8+SMD}$	$V_1 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$	$V_2 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$	$V_3 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$
O4-C5	1.34	1.34	1.34	1.34
O12-C11	1.32	1.32	1.33	1.33
N7-C8	1.30	1.30	1.30	1.30
N7-C6	1.41	1.41	1.41	1.41
C1-C	1.75	1.75	1.75	1.75
V1-O4	1.94	1.94	1.89	1.89
V1-O12	1.92	1.92	1.87	1.86
V1-O3	1.61	1.63	1.76	1.75

V-O2	1.62	1.60	1.56	1.56
V1-N7	2.21	2.20	2.13	2.18
C10-C8-N7	124.3	124.4	124.39	123.51
C8-N7-C6	121.7	121.4	121.98	122.76
C10-C11-O12	123.9	123.1	122.22	122.36
C6-C5-O4	117.9	118.0	116.77	117.01
N7-C6-C5	111.8	111.9	111.40	111.33
C8-C10-C11	120.5	119.8	119.55	119.76
O2-V1-O3	108.8	108.1	107.55	105.76
O2-V1-O12	106.6	105.1	110.65	109.83
O2-V1-O4	106.6	105.8	108.25	108.96
O2-V1-N7	95.3	99.6	93.92	90.60
O3-V1-O4	92.9	94.0	92.39	92.47
O3-V1-O12	96.0	94.8	93.61	99.27
O12-V1-N7	80.5	79.6	81.40	80.11
O4-V1-N7	75.9	76.3	77.52	76.36
O12-V1-O4	140.6	143.4	136.6	134.36
O3-V1-N7	155.6	152.3	158.3	162.63
V1-O4-C5-C6	-15.9	-7.5	16.8	-14.08
V1-O12-C11-C10	29.3	36.4	-36.9	39.20
N7-C6-C5-C4	-178.6	-178.6	179.0	-179.19
N7-C8-C10-C11	-9.6	-12.2	13.9	-15.09
C6-N7-V1-O3	-77.4	-76.8	78.5	-62.80
N7-V1-O3-N13	-	-175.0	-	-
O3-N13-C14-C15	-	174.3	-	-
O2-V1-O3-N13	-	9.1	-	-
N7-V1-O3-C13	-	-	17.0	162.88
O3-C13-C14-C15	-	-	66.2	-66.02
O2-V1-O3-C13	-	-	-171.7	3.14
O4-H ₂ O I	2.0	2.09	3.9	2.10
O4-H ₂ O II	2.11	2.00	2.22	2.02
O2-H ₂ O III	1.98	2.01	3.20	2.23
O2-H ₂ O IV	2.01	3.56	2.22	2.31
O3-H ₂ O V	1.97	1.95	2.09	3.34
O3-H ₂ O VI	3.38	3.34	2.45	2.96
O12-H ₂ O VII	2.12	1.98	2.23	2.28
O12-H ₂ O VIII	2.14	3.81	2.32	3.92
(V1-H ₂ O) _{media}	4.05	4.25	4.25	4.20
(O-H ₂ O) _{media}	3.09	3.37	3.34	3.40

Al comparar estos parámetros con los de los complejos octahidratados $(V_1^- - V_3) \cdot (H_2O)_8$ se observan valores similares en las distancias de los ángulos, no obstante, dos ángulos de enlace entre O12-V1-O4 y O3-V1-N7, cambian significativamente en los compuestos octahidratados. Estos ángulos son importantes para el cálculo del parámetro τ , el cual, es un índice de los grados de distorsión de

los arreglos de la pirámide cuadrada del metal ($\tau=0$), conforme τ se aproxima a 1, la conformación de metal se aproxima a una estructura bipirámide trigonal. En los complejos $(V_2, V_3) \cdot (H_2O)_{8+SMD}$ la pirámide cuadrada está más distorsionada comparada con los complejos $(V_2, V_3) \cdot (H_2O)_8$, mientras que las estructuras de $(V_1, V_1) \cdot (H_2O)_{8+SMD}$ están menos distorsionadas cuando el efecto disolvente en SMD es aplicado a los complejos octahidratados.

Estos resultados pueden estar directamente relacionados con las diferencias electrostáticas de los complejos. Estas distorsiones también tienen influencia en otros ángulos de enlace como O2-V1-O4 y O2-V1-O4 en la parte de la pirámide cuadrada.

Las distancias entre los oxígenos y las moléculas de agua O-H₂O fueron colocadas inicialmente como punto de partida a una distancia de 1.4 Å, posterior a la optimización de los complejos y al considerar la solvatación SMD, la distancia obtenida fue de entre 1.95 y 3.91 Å. Los valores promedio para las distancias entre el átomo de vanadio y las moléculas de hidrógeno (el hidrógeno más cercano; $(V1-H_2O)_{media}$) son similares entre todos los complejos octahidratados calculados con SMD, es decir, valores entre 4.05 y 4.25 Å; estas distancias son similares a las obtenidas en los complejos octahidratados sin la solvatación implícita.

Por otro lado, debido a la flexibilidad conformacional del grupo alquilo en los complejos V2 y V3: -CH₂CH₂CH₃ y -CH₂CH₂CH₂CH₃ respectivamente, un cálculo de búsqueda conformacional fue llevada a cabo en el ángulo diedro de V1-O3-C13-C14 en ambos compuestos $V_2 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$ y $V_3 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$.

En la curva de energía potencial se encontraron dos puntos de mínima de energía en el complejo $V_2 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$, i.e. el punto mínimo global, que es considerado en este estudio y un mínimo local con una diferencia de energía de -4.22 kcal mol⁻¹. La diferencia estructural más significativa entre estos puntos de mínima energía está localizada en los ángulos de torsión formados entre los átomos V1-O3-C13-H16 y O3-C13-C14-C15 (radical propoxido). El valor de τ también experimenta pequeños cambios en ambos mínimos, 0.36 para el mínimo global y 0.23 en el mínimo local. Para el caso de $V_3 \cdot (H_2O)_{8+SMD}$ no se encontraron mínimos locales adicionales en la curva de energía potencial.

Los complejos fueron acoplados utilizando el programa VMD [66] con el fin de conocer la ubicación de las moléculas de agua optimizadas en los diferentes complejos. El código de color que se utiliza es el mismo que el de la imagen 4.3: V_1^- azul, V_1 anaranjado, V_2 purpura y V_3 rojo. La parte correspondiente a la base de Schiff fue omitida para claridad en la imagen 4.4.

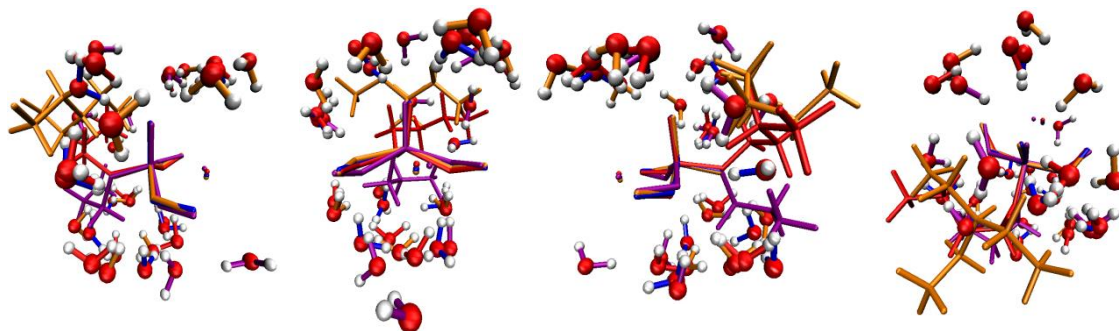


Figura 4.4 Diferentes ángulos de visión para los complejos acoplados para ilustrar la posición de las moléculas de agua de la primera capa de solvatación explícita. V_1^- está representado en color azul, V_1 en naranja, V_2 en purpura y V_3 en rojo.

Se puede observar que: *i*) Las moléculas de agua están principalmente rodeando al oxido-vanadato, particularmente el átomo O2. *ii*) Las moléculas de agua están localizadas en posiciones similares en los complejos V_1^- , V_1 y V_3 . En el caso de V_2 (purpura), la ubicación de las moléculas de agua es diferente comparada con los otros compuestos, aunque, las moléculas de agua siguen rodeando a la parte correspondiente del oxido-vanadato, y *iii*) Las pequeñas diferencias encontradas en la posición de las moléculas de agua en los complejos, es atribuida, como se esperaba, a los efectos estéricos de los diferentes sustituyentes.

■ 4.2 Resultados de la RMN en los complejos octahidratados

Los desplazamientos químicos (δ) para la RMN de ^1H utilizando el método CBS-B3LYP con diferentes conjunto base para los complejos V_1 - V_3 en disolución con DMSO fueron calculados con el fin de verificar la correlación con los valores experimentales reportados previamente [16]. Los factores de correlación para los complejos V_1 - V_3 fueron de $R^2 = 0.9409$, 0.9813 y 0.9919 para los complejos V_1 - V_3 en DMSO respectivamente (Figura 4.5).

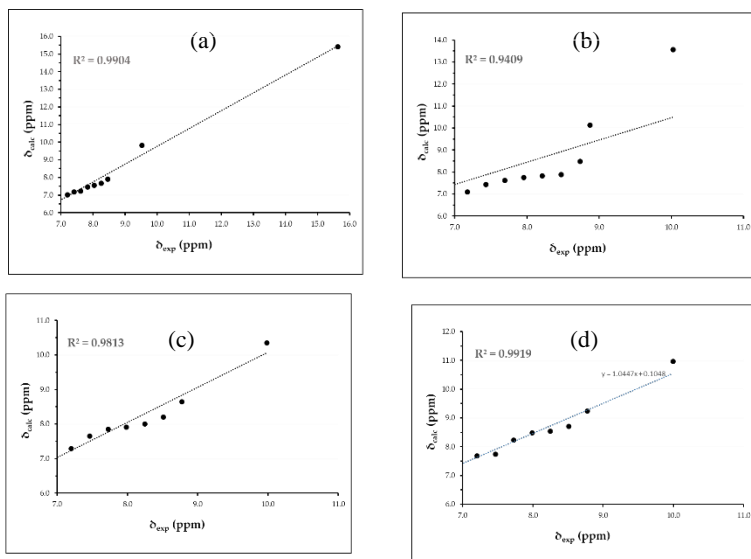


Figura 4.5. Correlación entre los datos experimentales y teóricos en DMSO con el nivel de teoría (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31)//CBS-B3LYP para los desplazamientos químicos de ^1H (a) H_2L , (b) V_1 , (c) V_2 y (d) V_3 .

Los parámetros de correlación entre los resultados teóricos y experimentales muestran una buena correlación con los datos de ^1H RMN en DMSO. Por lo que se justifica la metodología GIAO con (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31)//CBS-B3LYP utilizado para los demás análisis. Esta estimación fue utilizada para calcular los valores de CBS de los desplazamientos químicos δ_{calc} para los sistemas $(\text{V}_1$ - $\text{V}_3)$ - $(\text{H}_2\text{O})_8$ utilizando como molécula de referencia a $\sigma_{\text{TMS}} = 31.26 \text{ ppm}$. Se observó que los desplazamientos químicos de los complejos $(\text{V}_1$ - $\text{V}_3)$ - $(\text{H}_2\text{O})_8$ están desplazados campo arriba cuando son comparados con los complejos V_1 - V_3 en DMSO (Tabla 4.2). Este efecto es más evidente para el desplazamiento del protón $\text{H}_{\text{CH}=\text{N}}$ ya que los resultados de RMN son susceptibles a los cambios estructurales. Por lo tanto, se esperaban cambios significativos en el δ en este hidrógeno en particular cuando las moléculas de agua fueron consideradas explícitamente debido

a que este hidrógeno esta enlazado al átomo de carbono que a su vez se enlaza con el átomo de nitrógeno que es parte de la pirámide cuadrada distorsionada.

Tabla 4.2 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^1H de los complejos $(\text{V}_1\text{-V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ con el método CBS-B3LYP en fase gas.

$\text{V}_x\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	Asignación	δ	δ	δ	δ	δ	σ_{TMS}
		TZVP	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVQZ	CBS est.	CBS est.
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	H _{ring}	6.9-8.4	6.5-8.1	7.4-9.0	7.1-8.6	6.5-8.4	31.26
	H _{CH=N}	9.8	9.4	10.6	10.1	9.4	
	H _{ring}	6.7-8.2	6.3-7.9	6.7-8.4	6.8-8.4	6.4-8.0	
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	H _{CH=N}	9.5	9.1	9.7	9.8	9.3	31.26
	H _{NH}	14.2	14.1	14.7	14.9	14.4	
	H _{+NH(CH₃CH₂)₃}	1.0-5.0	1.0-4.8	1.0-5.0	1.1-5.0	1.0-4.8	
	H _{ring}	7.0-8.5	6.6-8.2	7.0-8.6	7.0-8.7	6.7-8.4	
$\text{V}_2\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	H _{CH=N}	9.5	9.2	9.7	9.8	9.4	31.26
	H _{(CH₂)₂CH₃}	0.5-5.3	0.4-5.0	0.6-5.2	0.6-5.2	0.5-5.0	
	H _{ring}	7.0-8.3	6.6-8.0	7.0-8.4	7.1-8.5	6.7-8.1	
$\text{V}_3\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	H _{CH=N}	9.5	9.2	9.7	9.8	9.4	31.26
	H _{(CH₂)₃CH₃}	1.0-6.1	0.9-6.0	1.0-6.2	1.0-6.2	1.0-6.1	

No obstante, los desplazamientos químicos para ^1H RMN en los complejos $(\text{V}_1\text{-V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$ se mueven ligeramente a campos bajos, aunque estos resultados parecen tener un comportamiento similar con los resultados obtenidos experimentalmente (Tabla 4.3).

Tabla 4.3 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^1H de los complejos $(\text{V}_1\text{-V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$ con el método CBS-B3LYP incluyendo solvatación implícita de H_2O con el modelo de solvatación SMD.

$\text{V}_x\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$	Asgnación	δ	δ	δ	δ	δ	σ_{TMS}
		TZVP	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVQZ	CBS est.	CBS est.
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$	H _{ring}	7.0-8.8	6.6-8.4	7.0-8.9	7.0-9.0	6.7-8.6	31.21
	H _{CH=N}	10.3	9.9	10.6	10.6	10.1	
	H _{ring}	7.0-8.8	6.6-8.3	7.0-8.9	7.1-9.0	6.7-8.5	
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$	H _{CH=N}	10.3	9.8	10.5	10.5	10.0	31.21
	H _{NH}	11.6	11.4	11.9	12.0	11.7	
	H _{+NH(CH₃CH₂)₃}	1.1-3.9	1.0-3.8	1.1-4.0	1.1-4.0	1.0-3.8	
	H _{ring}	7.1-8.9	6.7-8.5	7.1-9.1	7.2-9.1	6.8-8.7	
$\text{V}_2\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$	H _{CH=N}	10.5	10.1	10.7	10.8	10.3	31.21
	H _{(CH₂)₂CH₃}	1.1-5.4	0.9-5.1	1.1-5.4	1.0-5.3	0.9-5.1	
	H _{ring}	7.2-8.9	6.8-8.6	7.2-9.1	7.3-9.1	6.9-8.8	
$\text{V}_3\cdot(\text{H}_2\text{O})_{8+\text{SMD}}$	H _{CH=N}	10.6	10.2	10.7	10.8	10.4	31.21
	H _{(CH₂)₃CH₃}	1.0-6.3	0.9-6.1	1.0-6.3	1.0-6.3	0.9-6.2	

Con lo anterior, se sugiere que considerar una solvatación explícita e implícita permite obtener una mejor aproximación en el comportamiento químico de los complejos metálicos.

Las predicciones para los δ para las RMN de ^{13}C se muestran en las tablas 4.4 y 4.5.

Table 4.4. Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{13}C de los complejos $(\text{V}_1\text{-V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ con el método CBS-B3LYP en solución implícita de H_2O con el método SMD

$\text{V}_x\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	Asignación	δ	δ	δ	δ	δ_{H}	σ_{TMS}
		TZVP	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVQZ	CBS est.	CBS est.
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	C_{ring}	120.3-177.4	115.2-167.2	118.8-176.5	122.0-179.7	117.6-170.7	190.851
	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	157.0	149.4	157.3	160.6	153.0	
	C_{ring}	120.1-170.5	115.3-160.2	120.1-170.0	122.5-172.8	117.8-163.5	190.851
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	158.1	149.4	157.2	161.1	153.2	
	$\text{C}_{+\text{NH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3}$	5.7-53.0	7.0-52.7	5.9-53.7	6.3-54.9	7.2-54.0	
	C_{ring}	119.1-177.0	115.4-167.3	120.0-176.7	122.6-179.6	118.3-170.7	190.851
$\text{V}_2\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	159.5	151.0	159.0	162.5	154.6	
	$\text{C}_{(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3}$	15.8-88.3	16.7-85.3	16.1-87.6	16.5-88.8	17.1-86.3	
	C_{ring}	120.2-177.3	115.8-167.8	121.0-176.9	123.4-179.8	118.6-171.1	190.851
$\text{V}_3\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	157.7	149.1	157.1	160.5	152.6	
	$\text{C}_{(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3}$	16.3-101.5	17.8-96.9	17.1-100.7	17.6-102.0	18.3-98.1	

Tabla 4.5 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{13}C de los complejos $(\text{V}_1\text{-V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ con el método CBS-B3LYP en fase gas.

$\text{V}_x\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	Asignación	δ	δ	δ	δ	δ_{H}	σ_{TMS}
		TZVP	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVQZ	CBS est.	CBS est.
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	C_{ring}	115.5-176.01	111.0-167.1	118.9-174.9	118.7-179.0	113.0-170.8	189.57
	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	152.5	145.3	155.8	155.9	147.8	
$\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	C_{ring}	116.7-173.9	112.1-164.8	117.0-173.1	119.9-176.2	115.1-168.1	
	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	147.0	139.8	146.3	149.8	143.1	189.57
	$\text{C}_{+\text{NH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3}$	4.6-54.0	6.0-53.8	4.4-54.3	4.9-55.3	6.0-54.8	
$\text{V}_2\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	C_{ring}	118.6-177.0	113.7-167.6	118.6-176.1	121.6-178.9	116.6-170.8	
	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	155.4	147.8	154.8	158.2	151.1	189.57
	$\text{C}_{(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3}$	13.2-86.9	14.4-83.0	13.5-85.8	13.9-86.9	14.7-83.9	
$\text{V}_3\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	C_{ring}	116.8-177.6	112.4-168.7	117.1-176.6	120.0-179.6	115.4-171.7	
	$\text{C}_{\text{CH=N}}$	149.5	142.6	149.6	153.0	146.2	189.57
	$\text{C}_{(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3}$	16.0-102.1	17.7-97.5	16.8-101.5	17.1-102.8	18.1-98.8	

Para los complejos octahidratados $(\text{V}_1\text{-V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$, todos los valores de δ a partir de la estimación CBS en los átomos de carbono aromáticos, C_{ring} , se encuentran un rango de 115.4-171.7 ppm, mientras que los valores de δ para el carbono de grupo imina, $\text{C}_{\text{CH=N}}$, fueron de entre 143.1-151.1 ppm. Para los carbonos de los sustituyentes alifáticos $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ obtuvieron valores de 14.7 y 98.8 ppm para $\text{V}_2\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ y $\text{V}_3\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ respectivamente, mientras que para el sustituyente $+\text{NH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3$ del complejo $\text{V}_1\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ se predijo un valor de desplazamiento químico en un rango de 6.0-54.7 ppm. En solución acuosa, los valores de los desplazamientos teóricos δ_{calc} estuvieron desplazados campo abajo con valores de entre 5 y 10 ppm para los

carbonos C_{ring} y $C_{\text{CH=N}}$ respectivamente. Para los átomos de carbono de los sustituyentes, también mostraron ligeros desplazamientos campo abajo para $(V_1-V_3)\cdot(H_2O)_{8+SMD}$ con diferencias no mayores a 3.0 ppm. Los cambios observados en el complejo $V_1\cdot(H_2O)_8$ pueden ser atribuidos a las interacciones carga-carga encontradas en $^+NH(CH_3CH_2)_3$ y $-OVOL\cdot(H_2O)_8$ como se muestra en la tabla 4.5.

Por otro lado, los resultados obtenidos para la RMN de ^{51}V utilizando la estimación CBS, se muestran en las tablas 4.6-4.8. Los valores de los desplazamientos químicos predichos estuvieron en un rango de -458.3 y -532.2 ppm para el caso de los complejos $(V_1-V_3)_{SMD}$, mientras que cuando el efecto de solvatación considerando la solvatación explícita e implícita $(V_1-V_3)\cdot(H_2O)_{8+SMD}$ los valores cambian a un rango de entre -442.9 y 515.6 ppm.

Tabla 4.6 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{51}V de los complejos $(V_1-V_3)_{SMD}$ con el método CBS-B3LYP en solución implícita de H_2O con el método SMD.

V_x	δ TZVP	δ cc-pVDZ	δ cc-pVTZ	δ cc-pVQZ	δ CBS est.	σ_{VOC13} CBS est.
V_1^-	-591.2	-570.9	-553.4	-521.5	-532.2	
V_1	-595.8	-568.1	-557.3	-527.4	-531.5	-2952.64
V_2	-537.1	-499.8	-497.2	-472.3	-467.7	
V_3	-528.2	-490.7	-488.1	-462.9	-458.3	

Tabla 4.7 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{51}V de los complejos $(V_1-V_3)\cdot(H_2O)_8$ con el método CBS-B3LYP en fase gas.

$V_x\cdot(H_2O)_8$	δ TZVP	δ cc-pVDZ	δ cc-pVTZ	δ cc-pVQZ	δ CBS est.	σ_{VOC13} CBS est.
$V_1^-\cdot(H_2O)_8$	-573.6	-538.5	-505.2	-502.1	-510.3	
$V_1\cdot(H_2O)_8$	-579.5	-535.2	-533.7	-508.4	-501.0	-2925.17
$V_2\cdot(H_2O)_8$	-544.1	-495.2	-498.3	-474.5	-462.8	
$V_3\cdot(H_2O)_8$	-527.4	-475.22	-481.1	-460.9	-445.9	

Tabla 4.8 Desplazamientos químicos (δ) en ppm para RMN de ^{51}V de los complejos $(\text{V}_1^--\text{V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8+\text{SMD}$ con el método CBS-B3LYP incluyendo solvatación implícita de H_2O con el modelo de solvatación SMD.

$\text{V}_x\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$	δ	δ	δ	δ	δ	σ_{VOCl_3}
	TZVP	cc-pVDZ	cc-pVTZ	cc-pVQZ	CBS est.	CBS est.
$\text{V}_1^--(\text{H}_2\text{O})_8$	-577.2	-544.2	-534.9	-506.8	-508.0	
$\text{V}_1^-(\text{H}_2\text{O})_8$	-593.4	-551.8	-548.3	-520.4	-515.6	-2952.64
$\text{V}_2^-(\text{H}_2\text{O})_8$	-521.0	-472.9	-479.4	-456.3	-442.9	
$\text{V}_3^-(\text{H}_2\text{O})_8$	-527.1	-476.7	-485.1	-463.9	-448.3	

En la usencia del modelo implícito de agua, es decir para los complejos $(\text{V}_1^--\text{V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8$ los desplazamientos químicos son 20ppm menores comparados con los complejos $(\text{V}_1^--\text{V}_3)\cdot(\text{H}_2\text{O})_8+\text{SMD}$. Este cambio de desplazamiento químico a campos altos es causado por la inclusión del efecto implícito del disolvente. Con lo anterior, se puede concluir que la aproximación CBS permite estimar adecuadamente los desplazamientos de químicos de ^{51}V con las tres aproximaciones de solvatación, y, cuando se utiliza la aproximación CBS con la solvatación implícita e implícita los resultados son mejores, y, por lo tanto, adecuados para complejos con vanadio (V).

▪ 4.3 Energías de Solvatación

La energía libre de solvatación ΔG^{solv} que denota la transferencia del soluto a 298.15K de 1.0 molL^{-1} en la fase de gas ideal a 1 molL^{-1} de la fase de disolución diluida, es utilizada para tener un mejor entendimiento de los diferentes procesos relacionados con el equilibrio en las soluciones, en los procesos de partición biológicos y en la química medicinal [67,68]. En este sentido, la estimación teórica de la energía de solvatación es utilizada frecuentemente para completar las medidas experimentales debido a las dificultades relacionadas con la naturaleza de la caracterización experimental.

Table 4.9. Energías libres de solvatación (en kcal mol^{-1}) para los complejos V_1^--V_3 con el nivel de teoría ONIOM (M06-2X/cc-pVDZ:HF/6-31G).

V_x	$\Delta G^{\text{Solv-H}_2\text{O}}$	$\Delta G^{\text{Solv-DMISO}}$
V_1^--	-63.0	-54.93
V_1^-	-26.91	-24.75
V_2^-	-17.16	-16.84
V_3^-	-17.08	-16.55

$$\Delta G^{\text{Solv}}=(G_{\text{SMD}}-G_{\text{Gas phase}})$$

En este apartado, se muestran los resultados de los cálculos de las energías de solvatación para la base Schiff H₂L, y los complejos **V₁⁻-V₃** así como los complejos octahidratados (**V₁⁻-V₃**)·(**H₂O**)₈ utilizando el modelo SMD. Estos resultados pueden verse en la tabla 4.9 y 4.10.

Table 4.10. Energías libres de solvatación (en kcal mol⁻¹) para los complejos **octahidratados** (**V₁⁻-V₃**)·(**H₂O**)₈ con el nivel de teoría ONIOM (M06-2X/cc-PVDZ:HF/6-31G).

V_x⁻·(H₂O)₈	ΔG^{Solv-H₂O}
V₁⁻·(H₂O)₈	-79.27
V₁[·]·(H₂O)₈	-62.62
V₂[·]·(H₂O)₈	-55.55
V₃[·]·(H₂O)₈	-48.31

$\Delta G^{\text{Solv}} = (G_{\text{SMD}} - G_{\text{Gas phase}})$

En la tabla 4.10, se observa que los complejos **V₁⁻-V₃** son más estables en solución acuosa, mientras que el complejo **V₂** presenta una estabilidad similar en ambas fases de disolución. En la fase acuosa, los complejos muestran la siguiente tendencia de estabilidad **V₂[·]<V₃[·]<V₁[·]<V₁⁻**. Cuando la solvatación implícita es considerada, es decir, los complejos octahidratados (**V₁⁻-V₃**)·(**H₂O**)₈, una estabilización significativa es observada en la tabla 4.10 con valores de -48.31 a -79.27 kcal mol⁻¹, con una tendencia **V₃[·]·(H₂O)₈<V₂[·]·(H₂O)₈<V₁[·]·(H₂O)₈<V₁⁻·(H₂O)₈**. Esto sugiere que las interacciones intermoleculares como puentes de hidrógeno, proveen una estabilización significativa a los complejos.

En general se puede sugerir que los complejos octahidratados son más estables cuando están solvatados con una capa de moléculas de agua de forma explícita, como se ha observado en estudios previamente reportados [69].

En particular, los complejos **V₁⁻·(H₂O)₈** presentan una **ΔG^{solv}** más estable con respecto al complejo de referencia **V₁[·]·(H₂O)₈** lo que puede ser atribuido a la presencia de la carga neta de esta molécula. Con lo anterior, se puede sugerir a este complejo como un posible candidato para evaluaciones biológicas.

Capítulo 5. Estudio de la actividad de los complejos de oxido-vanadio (V) como fotosensores [61]

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos al investigar las propiedades fotoelectrónicas de los complejos **V1-V3** que se muestran en la imagen 5.1:

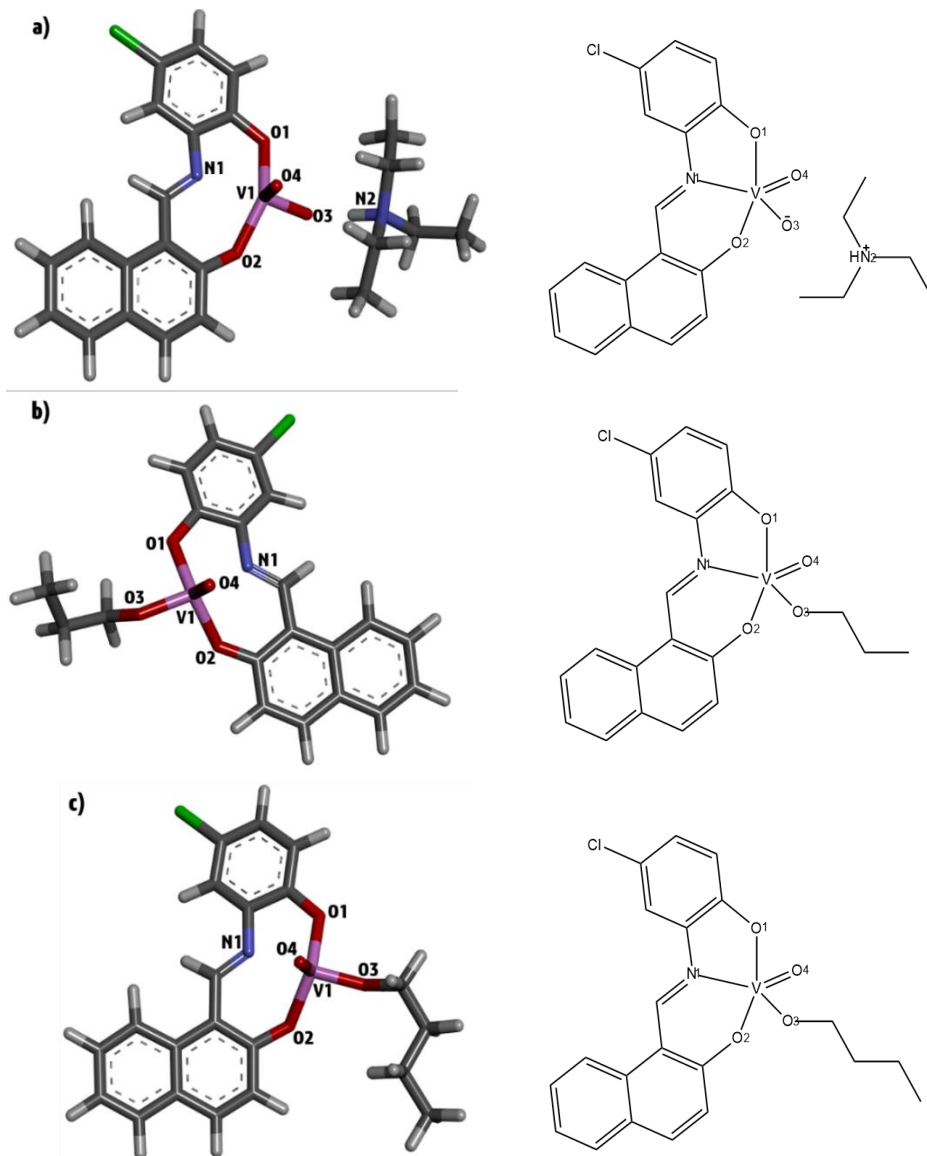


Figura 5.1. Estructuras moleculares en 3D y 2D de los tres complejos de oxidovanadio estudiados en este capítulo, optimizados en fase gas utilizando el conjunto base LANL2DZ para los átomos de vanadio y B3LYP/6-311++G(d,p) para los demás átomos. a) **V1**, b) **V2**, and c) **V3**.

■ 5.1 Distribución de las cargas

En la figura 5.2 se muestran los orbitales moleculares para los complejos **V1-V3** en etanol debido a que los datos experimentales para la espectroscopía UV-Vis y de conductancia molar están reportados en este medio de solvatación [16].

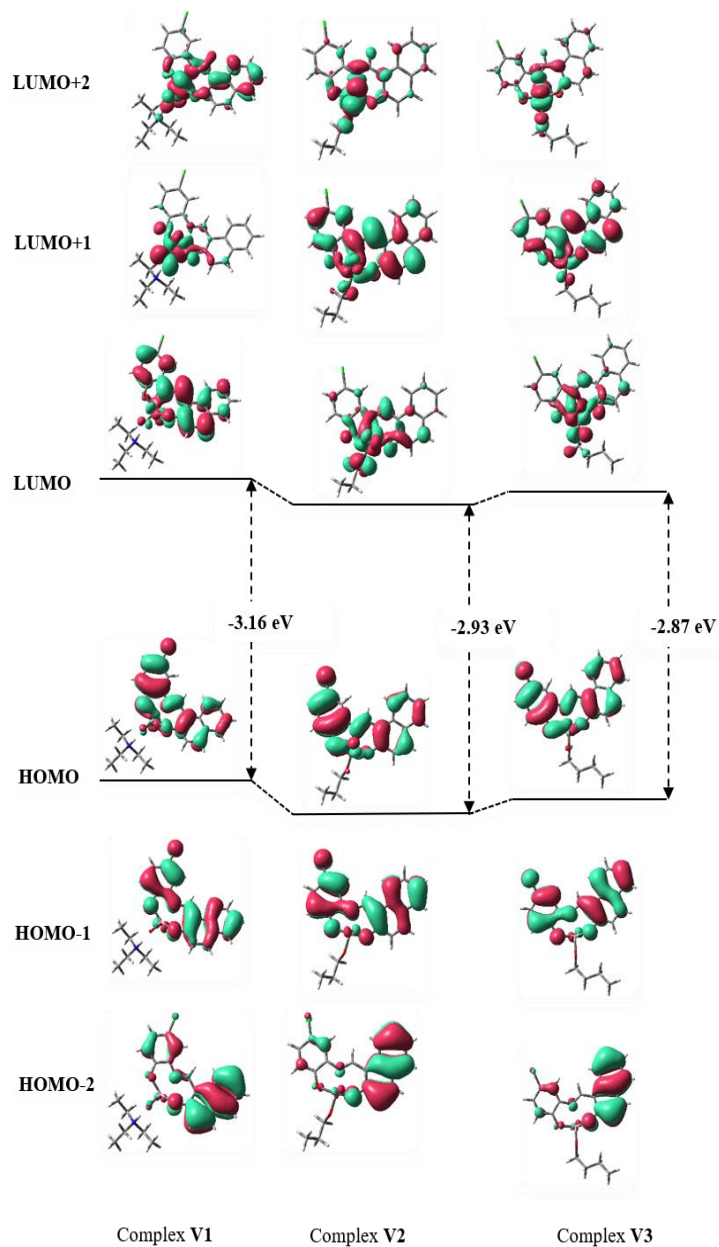


Figura 5.2. Orbitales moleculares seleccionados para los complejos **V1-V3** calculados en solución con etanol utilizando el conjunto base LANL2DZ para los átomos de vanadio y B3LYP/6-311++G(d,p) para los demás átomos. Este comportamiento es similar en solución con agua.

En la tabla 5.1 y 5.2 se muestran las energías de los orbitales moleculares y las contribuciones para cada uno de los complejos **V1-V3**, considerando la solvatación implícita del disolvente de agua y en etanol, los cuales no presentaron cambios significativos al compararlos.

Tabla 5.1. Energías y contribuciones de los orbitales moleculares para los complejos **V1-V3** calculados en agua, utilizando el conjunto base LANL2DZ para los átomos de vanadio y B3LYP/6-311++G(d,p) para los demás átomos. (Abreviaciones: V: vanadio, R: sustituyente, O: grupo -oxo, Li: ligante).

MO	E (ev)	V(%)	R(%)	O(%)	Li(%)
Complejo V₁					
L+4	-0.96	0	95	0	5
L+3	-1.01	65	1	19	15
L+2	-1.17	56	3	15	25
L+1	-1.44	66	2	20	12
L	-2.02	5	0	3	92
H	-5.2	1	0	3	95
H-1	-5.8	0	0	2	98
H-2	-6.36	0	0	1	99
H-3	-6.74	0	0	0	100
H-4	-7.02	2	3	61	35
Complejo V₂					
L+4	-1.55	5	1	2	93
L+3	-1.93	65	0	19	16
L+2	-2.34	64	4	17	16
L+1	-2.83	15	3	1	80
L	-3.14	61	13	3	23
H	-6.07	1	0	3	95
H-1	-6.61	0	0	1	98
H-2	-7.06	0	0	1	99
H-3	-7.45	0	0	0	100
H-4	-7.97	1	69	9	21
Complejo V₃					
L+4	-1.51	9	1	3	88
L+3	-2.03	65	0	18	17
L+2	-2.48	64	4	18	14
L+1	-2.76	17	3	3	77
L	-3.13	64	13	4	19
H	-6.0	2	0	3	95
H-1	-6.54	0	0	1	98
H-2	-7.01	0	0	1	99
H-3	-7.38	0	0	0	100
H-4	-7.94	1	56	3	40

Los orbitales moleculares son importante porque describen la estabilidad de las moléculas al considerar el gap entre los orbitales HOMO-LUMO. En los complejos, el orbital HOMO actúa como un electro donador y se encuentra principalmente localizado en el ligante, es decir, en la base de Schiff. Los orbitales LUMO actúa como un electro aceptor y se localiza principalmente en el átomo de vanadio y el ligante trietilamonio en el complejo **V**₁, y en los sustituyentes propoxi y butoxi en los complejos **V**₂ y **V**₃ respectivamente.

Tabla 5.2. Energías y contribuciones de los orbitales moleculares para los complejos **V**₁-**V**₃ calculados en etanol, utilizando el conjunto base LANL2DZ para los átomos de vanadio y B3LYP/6-311++G(d,p) para los demás átomos. (Abreviaciones: V: vanadio, R: sustituyente, O: grupo -oxo, Li: ligante).

MO	E (ev)	V(%)	R(%)	O(%)	Li(%)
Complejo V₁					
L+4	-0.95	0	94	0	6
L+3	-1.02	65	1	19	15
L+2	-1.19	57	3	15	25
L+1	-1.45	66	2	20	12
L	-2.05	5	0	3	92
H	-5.21	1	0	3	95
H-1	-5.81	0	0	2	98
H-2	-6.37	0	0	1	99
H-3	-6.75	0	0	0	100
H-4	-7.03	2	3	60	36
Complejo V₂					
L+4	-1.55	5	1	2	93
L+3	-1.92	65	0	19	15
L+2	-2.34	64	4	17	16
L+1	-2.82	15	3	1	81
L	-3.14	62	13	3	23
H	-6.07	1	0	3	95
H-1	-6.61	0	0	1	98
H-2	-7.06	0	0	1	99
H-3	-7.45	0	0	0	100
H-4	-7.97	1	69	9	21
Complejo V₃					
L+4	-1.51	9	1	3	88
L+3	-2.02	65	0	18	17
L+2	-2.48	64	4	18	14
L+1	-2.76	17	3	3	78
L	-3.13	64	13	4	19
H	-6.0	2	0	3	95
H-1	-6.54	0	0	1	98
H-2	-7.01	0	0	1	99
H-3	-7.38	0	0	0	100

Para el complejo **V**₂ y **V**₃, el valor obtenido en el gap HOMO-LUMO es de -2.93eV y -2.87eV, respectivamente, mientras que para el complejo **V**₁ el valor obtenido es de -3.16 eV. Debido a que valores más grandes de gap HOMO-LUMO se relaciona con una mayor estabilidad de la molécula, los resultados sugieren que el complejo **V**₁ es ligeramente más estable que los complejos **V**₂ y **V**₃. Además de los orbitales HOMO y LUMO, otros orbitales moleculares que también están involucrados en las propiedades electrónicas de estos complejos son los orbitales HOMO-1, HOMO-2, LUMO+1 Y LUMO +2, en el cual, las contribuciones principales en los orbitales HOMO-1 y HOMO-2, son atribuidas a la parte del ligante en el complejo **V**₁, estas contribuciones también se observan de manera similar en los complejos **V**₂ y **V**₃. Estas propiedades electrónicas se observan en disolución con etanol y agua.

▪ 5.2 Análisis NBO

El análisis de los orbitales de enlace natural (NBO) es un método que hace referencia a una serie de algoritmos matemáticos que nos permiten estudiar las funciones de onda electrónicas en función de los enlaces químicos de tipo Lewis [45]. Este análisis provee información importante relacionada con los enlaces intra e intermoleculares, permitiendo tener un panorama de la transferencia de cargas o interacciones aromáticas en sistemas conjugados. En la tabla 5.3 se presenta la información relacionada con la distribución de las cargas y la población electrónica en los diferentes compuestos, tanto en etanol como en agua. Los átomos de vanadio tienen una población electrónica similar en los tres complejos.

Tabla 5.3. Distribución de las cargas y población electrónica para los complejos **V**₁-**V**₃ calculados en agua y etanol utilizando el conjunto base LANL2DZ para los átomos de vanadio y B3LYP/6-311++G(d,p) para los demás átomos.

Átomo	Agua		Etanol	
	Población electrónica	Carga	Población electrónica	Carga
Complejo V ₁				
V	[core]3d(3.56)4p(0.33)5S(0.20)4d(0.05)	0.880	[core]3d(3.56)4p(0.33)5S(0.20)4d(0.05)	0.880
O1	[core]2S(1.64)2p(4.95)3p(0.01)	-0.607	[core]2S(1.64)2p(4.95)3p(0.01)	-0.607

O2	[core]2S(1.62)2p(4.96)4p(0.01)	-0.593	[core]2S(1.62)2p(4.96)4p(0.01)	-0.592
O3	[core]2S(1.79)2p(4.77)	-0.578	[core]2S(1.79)2p(4.77)	-0.577
O4	[core]2S(1.81)2p(4.64)	-0.461	[core]2S(1.81)2p(4.64)	-0.462
N1	[core]2S(1.30)2p(4.09)3d(0.01)4p(0.01)	-0.419	[core]2S(1.30)2p(4.09)3d(0.01)4p(0.01)	-0.410
N2	[core]2S(1.30)2p(4.19)3p(0.01)	-0.501	[core]2S(1.30)2p(4.19)3p(0.01)	-0.501
Complejo V2				
V	[core]4S(0.21)3d(3.50)4p(0.31)4d(0.05)	0.958	[core]4S(0.21)3d(3.50)4p(0.31)4d(0.05)	0.958
O1	[core]2S(1.64)2p(4.94)4p(0.01)	-0.588	[core]2S(1.64)2p(4.94)4p(0.01)	-0.588
O2	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	-0.564	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	-0.564
O3	[core]2S(1.65)2p(4.83)4p(0.01)	-0.495	[core]2S(1.65)2p(4.83)4p(0.01)	-0.495
O4	[core]2S(1.81)2p(4.48)	-0.300	[core]2S(1.81)2p(4.48)	-0.300
N1	[core]2S(1.28)2p(4.14)4p(0.01)	-0.445	[core]2S(1.28)2p(4.14)4p(0.01)	-0.444
Complejo V3				
V	[core]4S(0.21)3d(3.49)4p(0.31)4d(0.05)	0.966	[core]4S(0.21)3d(3.49)4p(0.31)4d(0.05)	0.966
O1	[core]2S(1.64)2p(4.92)4p(0.01)	-0.573	[core]2S(1.64)2p(4.92)4p(0.01)	-0.573
O2	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	-0.563	[core]2S(1.61)2p(4.93)4p(0.01)	-0.563
O3	[core]2S(1.64)2p(4.84)3p(0.01)4p(0.01)	-0.500	[core]2S(1.64)2p(4.84)3p(0.01)4p(0.01)	-0.499
O4	[core]2S(1.81)2p(4.48)	-0.301	[core]2S(1.81)2p(4.48)	-0.302
N1	[core]2S(1.29)2p(4.14)4p(0.01)	-0.456	[core]2S(1.29)2p(4.14)4p(0.01)	-0.456

Es de esperarse un orbital $3d^0$ en la configuración electrónica del vanadio en especies con vanadio (V), no obstante, en el análisis de poblaciones electrónicas, se observa que el orbital 3d tiene una ocupación de casi 4 y el orbital 4d de 0.05, lo cual es evidencia de la transferencia de electrones de los átomos donadores a los átomos de vanadio. Esta observación es confirmada con los valores de cargas NBO, en donde el átomo de vanadio(V) tiene una carga de 1+ en vez de tener cargas formales de 5+.

A partir del análisis NBO, también se puede obtener información de las propiedades moleculares en términos de los orbitales de enlace y antienlace, así como de los orbitales de Rydberg que son

orbitales de valencia extra. Los enlaces localizados son identificados como enlaces de tipo Lewis (tipo L) y representan la estructura punto electrón de Lewis formado por los electrones de enlace (BD) y los pares de electrones libres (LP). Por otro lado, los orbitales de antienlace (BD*, LP*) y los orbitales de Rydberg (Ry) corresponden a los orbitales no ocupados, es decir, a los orbitales non-Lewis (NL orbitales) [70, 71]. La densidad de deslocalización de la densidad electrónica entre estos orbitales (tipo L y NL) nos permiten evaluar la energía de estabilización entre el donador y aceptor de electrones por medio del segundo orden de la teoría de perturbaciones, la cual es estimada como:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_{ij} \frac{(F_{ij})^2}{(E_i - E_j)} \quad (5.1)$$

En donde q_{ij} es la ocupación del orbital donador, que básicamente debería estar cerca de la ocupación máxima del “par de electrones” ($q=2$) y son efectivamente localizados en un centro de LP o en dos centros de BD. E_i y E_j son los elementos diagonales y F_{ij} es la diagonal off de la matriz elemento de Fock.

Los valores de $E(2)$ que son muy grandes se relacionan con la intensidad de la interacción entre el átomo donador y aceptor y por lo tanto con la transferencia de carga o la conjugación de todo el sistema [72]. Las energías de estabilización $E(2)$ para los complejos metálicos estudiados fueron tomados de la mayor ocupación de los valores q de los orbitales LP de los átomos de N1 y O y los LP* de V.

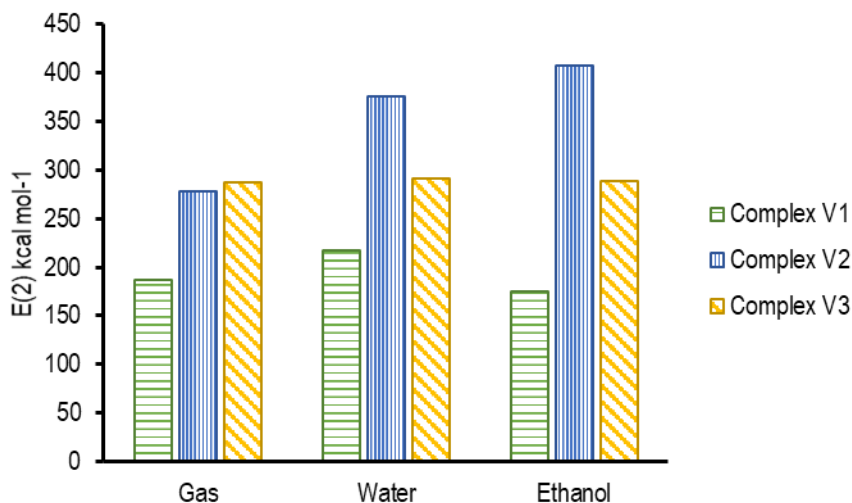


Figura 5.3. Diagrama de la energía $E(2)$ (en kcal mol^{-1}) para los complejos V_1 - V_3 utilizando el conjunto base LANL2DZ para los átomos de vanadio y B3LYP/6-311++G(d,p) para los demás átomos. El complejo V_1 está representado por líneas horizontales verdes, el complejo V_2 por líneas verticales en azul y el complejo V_3 por líneas diagonales en amarillo. Los valores de la $E(2)$ muestran una Buena estabilidad en estos compuestos, destacando la estabilización del complejo V_2 en etanol y agua.

En la figura 5.3 se presentan el diagrama de la suma de la $E(2)$ para los complejos V_1 - V_3 y las tablas 5.4- 5.6 contienen las deslocalizaciones explícitas de cada donador y aceptor de NBO. Como puede verse en la figura 5.3, la suma de las energías de estabilización de los complejos muestra que todos ellos son estables en fase gaseosa así como en agua y etanol. En fase gas, la suma de $E(2)$ tiene una tendencia $V_3 \cong V_2 > V_1$, mientras que en las fases de etanol y agua la tendencia cambia a $V_2 > V_3 > V_1$. Este resultado indica que el efecto disolvente tiene un rol en la energía de estabilización de los complejos V_2 y V_3 . Como se puede ver en la tabla 5.4, en el caso del complejo V_1 , las contribuciones más significativas en la energía de estabilización provienen de la transferencia de carga del átomo de N1 y O3 hacia el átomo de V1 con valores de energía de 22.04 y 36.12 kcal mol^{-1} respectivamente. Cuando la solvatación con agua es considerado, los cambios en la $E(2)$ mejoran a partir de la transferencia de carga (CT) de los átomo de O3 y O4 al átomo de V, estos oxígenos corresponden al grupo -oxo, con valores de 30.6 y 26.9 kcal mol^{-1} , respectivamente. En etanol, la energía de estabilización para la CT es atribuida principalmente a los átomos de N1 y O3 que actúan como donadores, con valores de 42.0 y 24.0 kcal mol^{-1} respectivamente.

Tabla 5.4. Análisis NBO (donador→aceptor) para el complejo V_1 calculado con B3LYP/6-311++G(d,p) y LANL2DZ para el átomo de V en gas y en solución con agua y etanol.

Donador NBO(i)→Aceptor NBO(j)	E ₂ (kcal mol ⁻¹)	E(j)-E(i) a.u	F(i,j) a.u
Gas			
112.LP (1) O 2→107.LP*(1) V 1	1.53	0.68	0.029
112.LP (1) O 2→108.LP*(2) V 1	6.48	0.79	0.064
112.LP (1) O 2→341.RY*(1) V 1	2.03	1.16	0.044
112.LP (1) O 2→342.RY*(2) V 1	0.62	1.15	0.024
113.LP (2) O 2→108.LP*(2) V 1	18.47	0.76	0.111
113.LP (2) O 2→341.RY*(1) V 1	0.83	1.13	0.029
114.LP (1) N 1→107.LP*(1) V 1	22.04	0.54	0.101
114.LP (1) N 1→108.LP*(2) V 1	21.48	0.65	0.110
114.LP (1) N 1→341.RY*(1) V 1	2.35	1.02	0.047
116.LP (1) O 1→107.LP*(1) V 1	0.59	0.72	0.019
116.LP (1) O 1→108.LP*(2) V 1	0.59	0.83	0.020
116.LP (1) O 1→341.RY*(1) V 1	0.81	1.20	0.028
116.LP (1) O 1→342.RY*(2) V 1	2.73	1.19	0.052
117.LP (2) O 1→108.LP*(2) V 1	4.67	0.59	0.049
121.LP (1) O 4→107.LP*(1) V 1	14.44	1.02	0.110
121.LP (1) O 4→341.RY*(1) V 1	1.01	1.50	0.035
121.LP (1) O 4→342.RY*(2) V 1	9.13	1.49	0.106
121.LP (1) O 4→108.LP*(2) V 1	19.57	1.13	0.134
121.LP (1) O 3→107.LP*(1) V 1	36.12	0.97	0.168
121.LP (1) O 3→108.LP*(2) V 1	2.29	1.08	0.044
121.LP (1) O 3→341.RY*(1) V 1	13.07	1.45	0.126
125.LP (2) O 3→107.LP*(1) V 1	0.85	0.46	0.019
125.LP (2) O 3→108.LP*(2) V 1	2.89	0.57	0.038
125.LP (2) O 3→342.RY*(2) V 1	0.62	0.93	0.023
125.LP (2) O 3→341.RY*(1) V 1	0.58	0.94	0.023
125.LP (2) O 3→342.RY*(2) V 1	0.62	0.93	0.023
Agua			
123.LP (1) O 4→106. LP*(1) V 1	24.90	1.47	0.179
123.LP (1) O 4→107. LP*(2) V 1	23.63	1.01	0.140
125.LP (1) O 3→106. LP*(1) V 1	20.14	1.44	0.159
125.LP (1) O 3→107. LP*(2) V 1	30.67	0.98	0.156
125.LP (1) O 3→342. RY*(1) V 1	15.81	1.49	0.140
126.LP (2) O 3→107. LP*(2) V 1	1.67	0.44	0.025
126.LP (2) O 3→343. RY*(2) V 1	1.05	0.92	0.030
113.LP (1) O 2→106. LP*(1) V 1	9.27	1.13	0.095
113.LP (1) O 2→107. LP*(2) V 1	0.75	0.67	0.020
113.LP (1) O 2→342. RY*(1) V 1	1.72	1.18	0.041
113.LP (1) O 2→343. RY*(2) V 1	1.12	1.15	0.033
114.LP (2) O 2→342. RY*(1) V 1	0.71	1.11	0.027
114.LP (2) O 2→343. RY*(2) V 1	0.74	1.08	0.027
114.LP (2) O 2→106. LP*(1) V 1	23.82	1.05	0.142
114.LP (2) O 2→107. LP*(2) V 1	0.41	0.60	0.014
116.LP (1) N 1→106. LP*(1) V 1	16.16	0.99	0.113
116.LP (1) N 1→107. LP*(2) V 1	21.69	0.53	0.099
116.LP (1) N 1→342. RY*(1) V 1	2.33	1.04	0.047
116.LP (1) N 1→343. RY*(2) V 1	1.28	1.01	0.035
118.LP (1) O 1→106. LP*(1) V 1	9.45	1.17	0.099
118.LP (1) O 1→107. LP*(2) V 1	1.52	0.71	0.030
118.LP (1) O 1→342. RY*(1) V 1	1.96	1.22	0.044
118.LP (1) O 1→343. RY*(2) V 1	1.71	1.19	0.041
119.LP (2) O 1→106. LP*(1) V 1	4.78	0.93	0.060
119.LP (2) O 1→107. LP*(2) V 1	0.29	0.48	0.011
119.LP (2) O 1→342. RY*(1) V 1	0.21	0.99	0.014
Etanol			
112.LP (1) O 2→107. LP*(1) V 1	1.75	0.67	0.031

112.LP (1) O 2→108. LP*(2) V 1	5.00	0.78	0.056
112.LP (1) O 2→341. RY*(1) V 1	2.13	1.18	0.046
113.LP (2) O 2→341. RY*(1) V 1	0.79	1.11	0.028
113.LP (2) O 2→108. LP*(2) V 1	18.64	0.71	0.107
114.LP (1) N 1→107. LP*(1) V 1	15.99	0.53	0.086
114.LP (1) N 1→108. LP*(2) V 1	24.38	0.64	0.117
114.LP (1) N 1→341. RY*(1) V 1	2.01	1.05	0.044
114.LP (1) N 1→342. RY*(2) V 1	1.07	0.97	0.031
114.LP (1) O 1→107. LP*(1) V 1	1.00	0.71	0.024
114.LP (1) O 1→108. LP*(2) V 1	0.77	0.82	0.023
114.LP (1) O 4→107. LP*(1) V 1	16.61	1.01	0.117
114.LP (1) O 4→108. LP*(2) V 1	15.95	1.12	0.121
114.LP (1) O 3→107. LP*(1) V 1	42.43	0.98	0.184
114.LP (1) O 3→108. LP*(2) V 1	1.09	1.09	0.031
114.LP (1) O 3→341. RY*(1) V 1	14.15	1.49	0.133
114.LP (2) O 3→107. LP*(1) V 1	5.70	0.44	0.047
114.LP (2) O 3→108. LP*(2) V 1	4.52	0.56	0.047
114.LP (2) O 3→342. RY*(2) V 1	0.98	0.88	0.029

Tabla 5.5. Análisis NBO (donador→aceptor) para el complejo V₂ calculado con B3LYP/6-311++G(d,p) y LANL2DZ para el átomo de V en gas y en solución con agua y etanol.

Donador NBO(i)→Aceptor NBO(j)	E ₂ (kcal mol ⁻¹)	E(j)-E(i) a.u	F(i,j) a.u
Gas			
99.LP (1) O 1→ 90. LP*(1) V 1	11.88	0.39	0.072
99.LP (1) O 1→ 91. LP*(2) V 1	2.52	0.41	0.033
99.LP (1) O 1→111. RY*(2) V 1	2.65	1.21	0.052
100.LP (2) O 1→ 90. LP*(1) V 1	0.06	2.86	0.014
100.LP (2) O 1→ 91. LP*(2) V 1	0.12	2.88	0.018
100.LP (2) O 1→110. RY*(1) V 1	1.21	3.79	0.064
100.LP (2) O 1→111. RY*(2) V 1	0.38	3.69	0.036
102.LP (1) O 2→ 90. LP*(1) V 1	16.91	0.37	0.083
102.LP (1) O 2→ 91. LP*(2) V 1	0.07	0.39	0.005
102.LP (1) O 2→110. RY*(1) V 1	0.09	1.29	0.010
102.LP (1) O 2→111. RY*(2) V 1	2.31	1.19	0.048
103.LP (2) O 2→ 90. LP*(1) V 1	4.97	0.21	0.032
103.LP (2) O 2→ 91. LP*(2) V 1	19.26	0.23	0.064
109.LP (1) N 1→ 90. LP*(1) V 1	69.62	0.22	0.120
109.LP (1) N 1→ 91. LP*(2) V 1	5.12	0.24	0.033
109.LP (1) N 1→110. RY*(1) V 1	3.80	1.14	0.064
109.LP (1) N 1→111. RY*(2) V 1	0.90	1.04	0.030
106.LP (1) O 3→ 90. LP*(1) V 1	31.25	0.36	0.111
106.LP (1) O 3→ 91. LP*(2) V 1	1.33	0.38	0.023
106.LP (1) O 3→110. RY*(1) V 1	4.78	1.28	0.072
106.LP (1) O 3→111. RY*(2) V 1	2.05	1.18	0.045
107.LP (2) O 3→ 90. LP*(1) V 1	67.40	0.25	0.126
107.LP (2) O 3→ 91. LP*(2) V 1	26.21	0.27	0.080
107.LP (2) O 3→110. RY*(1) V 1	1.97	1.17	0.047
107.LP (2) O 3→111. RY*(2) V 1	1.76	1.07	0.042
Agua			
106.LP (1) O 4→ 89. LP*(1) V 1	1.00	0.72	0.029
105.LP (1) O 4→111. RY*(1) V 1	2.20	1.65	0.055
105.LP (1) O 4→112. RY*(2) V 1	0.66	1.55	0.029
106.LP (2) O 4→ 89. LP*(1) V 1	172.56	0.11	0.132
106.LP (2) O 4→ 90. LP*(2) V 1	14.47	0.11	0.037
99.LP (1) O 1→ 89. LP*(1) V 1	0.07	0.41	0.006

99.LP (1) O 1→ 90. LP*(2) V 1	15.82	0.40	0.085
99.LP (1) O 1→112. RY*(2) V 1	2.55	1.23	0.051
100.LP (2) O 1→ 89. LP*(1) V 1	0.25	2.63	0.026
100.LP (2) O 1→ 90. LP*(2) V 1	0.43	2.63	0.034
100.LP (2) O 1→111. RY*(1) V 1	1.28	3.56	0.064
100.LP (2) O 1→112. RY*(2) V 1	2.11	3.46	0.082
102.LP (1) O 2→ 89. LP*(1) V 1	1.57	0.38	0.026
102.LP (1) O 2→ 90. LP*(2) V 1	17.41	0.37	0.085
102.LP (1) O 2→111. RY*(1) V 1	0.11	1.31	0.011
102.LP (1) O 2→112. RY*(2) V 1	1.34	1.20	0.037
103.LP (2) O 2→89. LP*(1) V 1	6.01	0.20	0.035
103.LP (2) O 2→90. LP*(2) V 1	1.20	0.19	0.015
103.LP (2) O 2→112. RY*(2) V 1	0.07	1.02	0.008
110.LP (1) N 1→89. LP*(1) V 1	3.35	0.21	0.026
110.LP (1) N 1→90. LP*(2) V 1	76.19	0.21	0.122
110.LP (1) N 1→111. RY*(1) V 1	4.53	1.14	0.071
110.LP (1) N 1→112. RY*(2) V 1	1.12	1.03	0.033
107.LP (1) O 3→111. RY*(1) V 1	5.48	1.31	0.078
107.LP (1) O 3→112. RY*(2) V 1	1.67	1.20	0.041
108.LP (2) O 3→89. LP*(1) V 1	21.22	0.61	0.113
108.LP (2) O 3→90. LP*(2) V 1	17.62	0.60	0.101
108.LP (2) O 3→111. RY*(1) V 1	3.46	1.53	0.071
Etanol			
105.LP (1) O 4→ 89. LP*(1) V 1	1.00	0.72	0.029
105.LP (1) O 4→111. RY*(1) V 1	2.24	1.65	0.055
105.LP (1) O 4→112. RY*(2) V 1	0.65	1.54	0.029
106.LP (2) O 4→ 89. LP*(1) V 1	174.22	0.11	0.132
106.LP (2) O 4→ 90. LP*(2) V 1	13.51	0.10	0.035
99.LP (1) O 1→ 89. LP*(1) V 1	0.07	0.41	0.006
99.LP (1) O 1→ 90. LP*(2) V 1	15.57	0.40	0.084
99.LP (1) O 1→112. RY*(2) V 1	2.46	1.23	0.050
100.LP (2) O 1→ 89. LP*(1) V 1	0.30	2.61	0.028
100.LP (2) O 1→ 90. LP*(2) V 1	0.39	2.61	0.032
100.LP (2) O 1→111. RY*(1) V 1	1.33	3.54	0.065
100.LP (2) O 1→112. RY*(2) V 1	2.49	3.43	0.088
102.LP (1) O 2→ 89. LP*(1) V 1	1.38	0.38	0.025
102.LP (1) O 2→ 90. LP*(2) V 1	17.37	0.37	0.085
102.LP (1) O 2→111. RY*(1) V 1	0.11	1.31	0.011
102.LP (1) O 2→112. RY*(2) V 1	1.25	1.20	0.036
103.LP (2) O 2→ 89. LP*(1) V 1	5.63	0.20	0.034
103.LP (2) O 2→ 90. LP*(2) V 1	1.33	0.19	0.016
103.LP (2) O 2→112. RY*(2) V 1	0.08	1.02	0.009
110.LP (1) N 1→ 89. LP*(1) V 1	3.00	0.21	0.025
110.LP (1) N 1→ 90. LP*(2) V 1	76.30	0.21	0.122
110.LP (1) N 1→111. RY*(1) V 1	4.52	1.14	0.070
110.LP (1) N 1→112. RY*(2) V 1	1.15	1.03	0.034
107.LP (1) O 1→ 89. LP*(1) V 1	3.36	0.38	0.038
107.LP (1) O 1→ 90. LP*(2) V 1	27.42	0.37	0.106
107.LP (1) O 1→111. RY*(1) V 1	5.42	1.30	0.077
107.LP (1) O 1→112. RY*(2) V 1	1.68	1.20	0.041
108.LP (2) O 1→ 89. LP*(1) V 1	22.00	0.59	0.113
108.LP (2) O 1→ 90. LP*(2) V 1	18.42	0.58	0.102
108.LP (2) O 1→111. RY*(1) V 1	3.49	1.51	0.071

Tabla 5.6. Análisis NBO (donador→aceptor) para el complejo V_3 calculado con B3LYP/6-311++G(d,p) y LANL2DZ para el átomo de V en gas y en solución con agua y etanol.

Donador NBO(i)→Aceptor NBO(j)	E ₂ (kcal mol ⁻¹)	E(j)-E(i) a.u	F(i,j) a.u
Gas			
112.LP (1) O 4→114. RY*(1) V 1	5.45	1.49	0.082
103.LP (1) O 1→ 94. LP*(1) V 1	16.34	0.38	0.084
103.LP (1) O 1→ 95. LP*(2) V 1	0.96	0.40	0.020
103.LP (1) O 1→114. RY*(1) V 1	1.96	1.18	0.044
103.LP (1) O 1→115. RY*(2) V 1	1.32	1.32	0.038
104.LP (2) O 1→ 94. LP*(1) V 1	2.02	0.13	0.016
104.LP (2) O 1→ 95. LP*(2) V 1	4.55	0.15	0.026
104.LP (2) O 1→114. RY*(1) V 1	0.05	0.93	0.007
106.LP (1) O 2→ 94. LP*(1) V 1	18.54	0.36	0.086
106.LP (1) O 2→ 95. LP*(2) V 1	0.34	0.38	0.012
106.LP (1) O 2→114. RY*(1) V 1	1.02	1.15	0.031
106.LP (1) O 2→115. RY*(2) V 1	1.46	1.30	0.040
107.LP (2) O 2→ 94. LP*(1) V 1	6.53	0.19	0.035
107.LP (2) O 2→ 95. LP*(2) V 1	17.00	0.21	0.058
107.LP (2) O 2→114. RY*(1) V 1	0.08	0.99	0.008
113.LP (1) N 1→ 94. LP*(1) V 1	71.64	0.20	0.118
113.LP (1) N 1→ 95. LP*(2) V 1	1.20	0.22	0.016
113.LP (1) N 1→114. RY*(1) V 1	0.57	0.99	0.023
113.LP (1) N 1→115. RY*(2) V 1	3.88	1.14	0.065
109.LP (1) O 3→ 94. LP*(1) V 1	18.36	0.35	0.084
109.LP (1) O 3→ 95. LP*(2) V 1	0.19	0.37	0.009
109.LP (1) O 3→114. RY*(1) V 1	0.11	1.15	0.011
109.LP (1) O 3→115. RY*(2) V 1	5.21	1.29	0.076
110.LP (2) O 3→ 94. LP*(1) V 1	88.24	0.25	0.146
110.LP (2) O 3→ 95. LP*(2) V 1	19.66	0.27	0.070
Agua			
112.LP (1) O 4→114. RY*(1) V 1	5.15	1.50	0.080
103.LP (1) O 1→ 94. LP*(1) V 1	16.37	0.38	0.085
103.LP (1) O 1→ 95. LP*(2) V 1	0.99	0.40	0.021
103.LP (1) O 1→114. RY*(1) V 1	2.58	1.19	0.051
103.LP (1) O 1→115. RY*(2) V 1	0.96	1.33	0.033
104.LP (2) O 1→ 94. LP*(1) V 1	1.03	0.12	0.011
104.LP (2) O 1→ 95. LP*(2) V 1	2.58	0.14	0.019
104.LP (2) O 1→114. RY*(1) V 1	0.09	0.93	0.009
106.LP (1) O 2→ 94. LP*(1) V 1	19.82	0.36	0.090
106.LP (1) O 2→ 95. LP*(2) V 1	0.68	0.38	0.016
106.LP (1) O 2→114. RY*(1) V 1	1.84	1.17	0.043
106.LP (1) O 2→115. RY*(2) V 1	1.20	1.32	0.037
107.LP (2) O 2→ 94. LP*(1) V 1	4.24	0.16	0.027
107.LP (2) O 2→ 95. LP*(2) V 1	14.53	0.19	0.051
113.LP (1) N 1→ 94. LP*(1) V 1	76.83	0.19	0.121
113.LP (1) N 1→ 95. LP*(2) V 1	0.82	0.22	0.013
113.LP (1) N 1→114. RY*(1) V 1	0.21	1.01	0.014
113.LP (1) N 1→115. RY*(2) V 1	4.30	1.15	0.068
109.LP (1) O 3→ 94. LP*(1) V 1	17.56	0.34	0.082
109.LP (1) O 3→114. RY*(1) V 1	0.43	1.16	0.021
109.LP (1) O 3→115. RY*(2) V 1	4.72	1.30	0.072
110.LP (2) O 3→ 94. LP*(1) V 1	92.40	0.26	0.153
110.LP (2) O 3→ 95. LP*(2) V 1	14.19	0.28	0.061
110.LP (2) O 3→114. RY*(1) V 1	0.08	1.07	0.009
110.LP (2) O 3→115. RY*(2) V 1	4.21	1.22	0.070
Etanol			
112.LP (1) O 4→114. RY*(1) V 1	5.15	1.50	0.080
103.LP (1) O 1→ 94. LP*(1) V 1	16.39	0.38	0.085
103.LP (1) O 1→ 95. LP*(2) V 1	1.00	0.40	0.021

103.LP (1) O 1→114. RY*(1) V 1	2.58	1.19	0.051
103.LP (1) O 1→115. RY*(2) V 1	0.98	1.33	0.033
104.LP (2) O 1→ 94. LP*(1) V 1	1.06	0.12	0.011
104.LP (2) O 1→ 95. LP*(2) V 1	2.59	0.14	0.019
104.LP (2) O 1→114. RY*(1) V 1	0.08	0.93	0.008
104.LP (2) O 1→116. RY*(3) V 1	1.22	0.88	0.031
106.LP (1) O 2→ 94. LP*(1) V 1	19.83	0.36	0.090
106.LP (1) O 2→ 95. LP*(2) V 1	0.67	0.38	0.016
106.LP (1) O 2→114. RY*(1) V 1	1.83	1.17	0.043
106.LP (1) O 2→115. RY*(2) V 1	1.21	1.32	0.037
107.LP (2) O 2→ 94. LP*(1) V 1	4.33	0.16	0.027
107.LP (2) O 2→ 95. LP*(2) V 1	14.59	0.19	0.051
113.LP (1) N 1→ 94. LP*(1) V 1	76.63	0.19	0.121
113.LP (1) N 1→ 95. LP*(2) V 1	0.85	0.22	0.013
113.LP (1) N 1→114. RY*(1) V 1	0.22	1.01	0.014
113.LP (1) N 1→115. RY*(2) V 1	4.29	1.15	0.068
109.LP (1) O 3→ 94. LP*(1) V 1	17.60	0.34	0.082
109.LP (1) O 3→114. RY*(1) V 1	0.42	1.16	0.020
109.LP (1) O 3→115. RY*(2) V 1	4.75	1.30	0.073
110.LP (2) O 3→ 94. LP*(1) V 1	92.35	0.26	0.153
110.LP (2) O 3→ 95. LP*(2) V 1	14.37	0.28	0.061
110.LP (2) O 3→114. RY*(1) V 1	0.09	1.07	0.009
110.LP (2) O 3→115. RY*(2) V 1	4.20	1.21	0.070

A partir de estos resultados, podemos observar que la energía de estabilización para los complejos de **V**₁ y **V**₂, en la fase gaseosa, los valores de $E(2)$ para la CT están atribuidos principalmente a los átomos de O1 y O3 con energías cercanas a las 70 kcal mol⁻¹. Cuando el agua y el etanol son considerados, la energía de estabilización del complejo **V**₂ incrementa a -174 kcal mol⁻¹ para la CT que proviene del átomo de O4 al átomo de V1. También se observa que la contribución de la $E(2)$ del N1 hacia el átomo de V1 es de aproximadamente 76 kcal mol⁻¹. Para este complejo en particular, cuando se consideran las fases en etanol y en agua, la energía de estabilización cambia atribuido esencialmente a los grupos oxígenos del grupo funcional -oxo (tabla 5.5). Finalmente, para el complejo **V**₃, tanto en gas, como en agua y etanol, los átomos donadores que están involucrados en la estabilización son los átomos de N1 y O3, con energía de alrededor de 72 a 92 kcal mol⁻¹ (tabla 5.6).

Para ilustrar la estabilidad de los complejos **V**₁-**V**₃, las superficies de NBO se muestran en la figura 5.4 para las geometrías más estables calculadas en etanol con el modelo PCM.

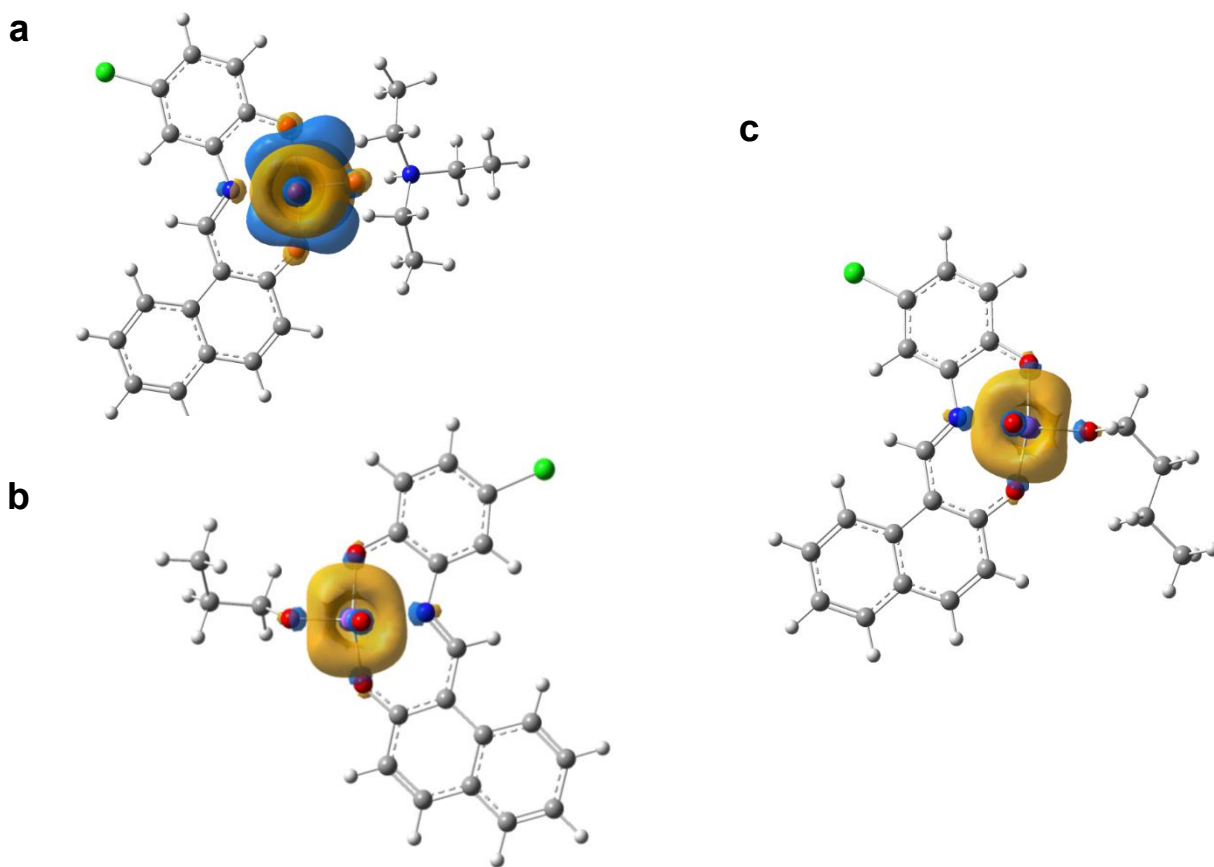


Figura 5.4. Orbitales NBO Donador–aceptor para los tres complejos de oxido-vanadio (V) calculados en etanol utilizando el funcional B3LYP/6-311++G(d,p) y LANL2DZ como conjunto base, a) **V1**, b) **V2**, and c) **V3**.

En esta figura, los donadores y aceptores de NBO de los tres complejos son mostrados. Es posible observar una sobreposición en la interacción donador-aceptor de los complejos **V2** y **V3**. Para el caso del complejo **V1**, la interacción donador-aceptor es relativamente baja, lo que es atribuido la naturaleza química del compuesto (una sal de amonio). Esta interacción poco sobrepuesta en las interacciones donador-aceptor se presenta en las tres fases: gas, agua y etanol.

▪ 5.3 Espectro UV-vis

Con el fin de explorar las propiedades fotofísicas de los complejos **V1**, **V2** y **V3** como fotosensores (PS), el estudio TD-DFT fue llevado a cabo en fase gas, en etanol y en agua, utilizando la solvatación implícita con el método PCM. Los resultados obtenidos en etanol fueron comparados

con los obtenidos experimentalmente. En los datos experimentales se observó que las bandas de longitudes de onda máxima (λ_{\max}) fueron de entre 461 y 464 nm en los tres complejos y en etanol [16], mientras que la λ_{\max} calculadas teóricamente para etanol fueron de entre 457 y 468 nm. En la tabla 5.7, se muestran las energías de excitación en nm, las principales transiciones, la energía de excitación en eV y la fuerza de oscilador (f) para los tres complejos en gas, etanol y agua.

Tabla 5.7. Absorciones verticales UV-Vis (λ_{\max}), energía de excitación (E), transiciones con mayor contribución y fuerza de oscilador (f) para los complejos **V1-V3** calculados con TD-B3LYP/6-311++G(d,p) y LANL2DZ para el átomo de V. La H representa los orbitales HOMO y la L los orbitales LUMO.

	λ_{\max} (nm)	Transiciones con mayor contribución	E (eV)	f	$^a\lambda_{\text{exp}}$
Complejo V1					
Gas					
Banda 1	482	H→L (75%)	2.575	0.116	
	444	H→L+1 (74%)	2.792	0.084	
	385	H→L+3 (28%)	3.222	0.022	
Banda 2	375	H→L+3 (63%)	3.308	0.135	
	336	H-2→L (86%)	3.688	0.070	
Banda 3	322	H-1→ L+1 (78%)	3.849	0.107	
Agua					
Banda 1	468	H→L (80%)	2.651	0.183	
	435	H→ L+1 (79%)	2.848	0.097	
	381	H→ L+3 (46%)	3.255	0.053	
Banda 2	375	H→ L+3 (44%)	3.304	0.147	
	342	H-2→ L (92%)	3.631	0.105	
Banda 3	325	H-1→L+2 (24%)	3.817	0.129	
	315	H-1→ L+3 (66%)	3.937	0.027	
Etanol					
Banda 1	468	H→L (81%)	2.650	0.193	461
	435	H→ L+1 (80%)	2.851	0.096	338
Banda 2	375	H→ L+3 (48%)	3.306	0.151	287
	341	H-1→L (92%)	3.636	0.107	
Band 3	325	H-1→L+2 (56%)	3.820	0.133	
	315	H-1→L+3 (64%)	3.942	0.028	
Complejo V2					
Gas					
Banda 1	447	H→L+1 (83%)	2.772	0.213	
	429	H→L+2 (89%)	2.893	0.035	
	382	H-1→L+1 (70%)	3.248	0.034	
	372	H→ L+3 (90%)	3.330	0.048	
	356	H-1→L+2 (71%)	3.482	0.020	
	339	H-2→ L+1 (73%)	3.660	0.096	
Agua					
Banda 1	465	H→L+1 (66%)	2.664	0.112	
Banda 2	448	H→L+2 (66%)	2.770	0.106	
	397	H→ L+3 (78%)	3.130	0.011	
	389	H-1→L+1 (76%)	3.185	0.099	
	373	H-1→ L+2 (80%)	3.334	0.026	
Banda 3	352	H-2→ L+1 (51%)	3.519	0.111	
Etanol					

Banda 1	463	H→L+1 (67%)	2.675	0.126	462
Banda 2	447	H→L+2 (89%)	2.776	0.111	339
Banda 3	396	H-1→L+1 (70%)	3.135	0.108	280
	388	H-1→L+1 (90%)	3.194	0.091	
	371	H-1→L+1 (10%)	3.340	0.028	
	352	H-2→L+1 (38%)	3.524	0.097	
Complejo V3					
Gas					
Banda 1	444	H→L+1 (73%)	2.191	0.144	
	384	H-2→L (44%)	3.234	0.098	
	383	H-2→L (44%)	3.240	0.052	
	371	H-1→L+2 (75%)	3.341	0.015	
	345	H-4→L (45%)	3.592	0.052	
	340	H-3→L (80%)	3.646	0.010	
Agua					
Banda 1	457	H→L+2 (57%)	2.712	0.115	
	405	H→L+3 (49%)	3.061	0.067	
	399	H→L+3 (30%)	3.108	0.205	
	378	H-1→L+2 (73%)	3.285	0.020	
	359	H-3→L (90%)	3.450	0.008	
	354	H-2→L+1 (66%)	3.504	0.087	
Etanol					
Banda 1	457	H→L+2 (55%)	2.715	0.126	
	413	H-2→L (95%)	3.004	0.010	
	404	H→L+3 (55%)	3.066	0.082	464
Banda 2	398	H-1→L+1 (50%)	3.114	0.187	353
Banda 3	377	H-1→L+2 (72%)	3.287	0.020	267
	358	H-3→L (88%)	3.459	0.010	
	353	H-2→L+1 (61%)	3.512	0.091	

^aLos valores experimentales fueron obtenidos de la referencia [16]

Para el complejo **V1** la λ_{\max} fue encontrada en 482 nm en gas, 468 nm en etanol y agua, en donde la transición HOMO→LUMO fue observada. Los orbitales HOMO y LUMO tienen una mayor contribución por parte de los ligantes, por lo que, la transición HOMO→LUMO corresponde a una transferencia de carga de ligante a ligante (LLCT). Otra banda de longitud fue encontrada a 375 nm involucrando una transición HOMO→LUMO+3 en gas, etanol y agua. Dado que el orbital LUMO+3 tiene una mayor contribución por parte del orbital d del átomo de vanadio, la transición HOMO→LUMO+3 es considerada como transferencia de carga de ligante a metal (LMCT).

El complejo **V2** presenta una λ_{\max} a 447, 463 y 465 nm en gas, etanol y agua respectivamente, en la que la transición HOMO→LUMO+1 corresponde a LLCT. En ambas fases, en etanol y agua, la segunda banda es observada en 447 y 448 nm respectivamente, y las transiciones HOMO→LUMO+2 involucran LMCT.

El complejo V_3 tiene una λ_{\max} a 444nm en fase gas y en agua y etanol se encuentra la λ_{\max} a 547 nm, en donde las transiciones HOMO \rightarrow LUMO+1 y HOMO \rightarrow LUMO+2 presentan transiciones LLCT y LMCT respectivamente.

Como puede observarse, los espectros de absorción son similares entre las fases en etanol y agua pero se observan diferencias cuando éstas se comparan con la fase en gas. Por lo tanto, se observa un desplazamiento batocrómico entre los complejos V_2 y V_3 mientras que el complejo V_1 , el cambio de desplazamiento es hipsocrómico.

Los resultados para las transiciones UV-Vis observadas en los tres complejos de oxidovanadio (V) que se encuentran en un rango de 447-448 nm lo que nos brinda evidencia de que estos compuestos pueden ser PS en medio acuoso.

Las reacciones descritas para la reacción tipo II de la fotodinámica, se describe como la habilidad del fotosensibilizador para transferir energía a una molécula de oxígeno triplete 3O_2 para posteriormente generar moléculas de oxígeno singulete 1O_2 que eventualmente generará especies reactivas del oxígeno (ROS) como se muestra en las ecuaciones 5.2 y 5.3; en donde el sustrato es una molécula orgánica:



De acuerdo con estas reacciones, las células cancerígenas podrían ser eliminadas cuando la energía del estado de transición T_1 sea mayor a 0.98 eV [73,74]. Los estudios *in vitro* mostraron que los complejos poseen una alta toxicidad en contra de las células cancerígenas. La toxicidad presentada fue principalmente atribuida a la generación de ROS [16], con lo anterior, el objetivo de este estudio fue elucidar si estos complejos pudieran estar actuando como PS, por lo que las energías de los estados singulete y triplete fueron calculados (Figura 5.5).

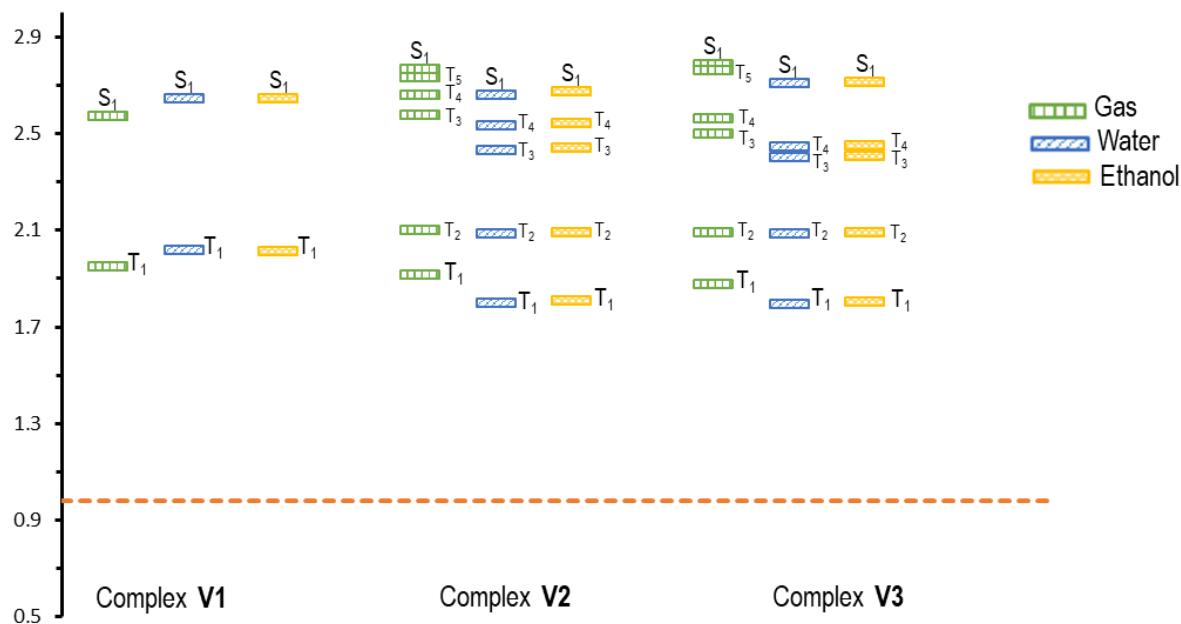


Figura 5.5. Energías de excitación vertical para los estados singlete y triplete en eV para los complejos **V1-V3** calculados con B3LYP/6-311++G(d,p) y LANL2DZ para el átomo de V. los valores en fase gas están representados en verde, en azul se representan a los valores en agua mientras que amarillo se representan los valores en etanol. Todos los valores están por arriba de 0.98 eV lo que nos indica que los fotosensores podrían actuar como PS mediante el tipo II de reacción en la PDT.

Es evidente que todos los estados triplete de los tres complejos están por arriba de los 0.98 eV en gas, agua y etanol, por lo que estos complejos podrían actuar como PS actuando en la reacción tipo II de la fotodinámica. En agua, la energía del estado T₁ es de 2.2 eV para el complejo **V1** y de 1.8 para los complejos **V2** y **V3**, estos valores son muy similares a los encontrados en etanol, mientras que, en gas, los valores son de aproximadamente 1.9 para los tres complejos.

La diferencia de energías entre los estados S₁ y T₁ es de 0.6, 0.8 y 0.9 eV para los complejos **V1**, **V2** y **V3**, respectivamente, en las tres fases (gas, agua y etanol), por lo tanto, la energía T₁ y las diferencias de energía entre los estados S₁ → T₁ no es significativamente afectado por el solvente.

▪ 5.4. Afinidad electrónica.

Dado que los resultados obtenidos del análisis de los espectros UV-Vis no fueron concluyentes para distinguir si los complejos **V1-V3** son en efecto, posibles candidatos como PS, las afinidades electrónicas verticales (VEA) y adiabáticas (AEA) fueron consideradas, ya que proveen

información complementaria relacionada con las propiedades fotoquímicas de estos complejos [75]. AEA y VEA pueden proporcionar información relacionada con la habilidad de los complejos para actuar como PS siguiendo la reacción tipo I de la PDT.

Adicionalmente, la VEA teórica fue calculada con el método de la función de valencia de Green (OVGF), lo cual no solo proporciona información relacionada con la energía relacionada para remover un electrón del orbital tipo HOMO, sino que también permite conocer los valores de la energía de ionización adecuadamente. Por lo tanto, este método ha sido utilizado para relacionar las diferentes asignaciones de los espectros fotoelectrónicos.

Además, debido a que la reacción tipo II del PDT involucra la excitación de los estados tripletes, los valores de VEA proporcionan una escala relativa de como las intensidades pueden ser atribuidas a las propiedades de oxidación de los complejos de oxidovanadio hacia las moléculas de oxígeno $^3\text{O}_2$. Así que, para considerar que una sustancia sea un candidato como PS que actúe como tal en una reacción de tipo I, los valores de VEA deberían de ser menores que los correspondientes a la molécula de oxígeno, lo cual, implicaría que la diferencia de los valores de VEA para el oxígeno y el PS, debería ser un valor positivo, es decir:

$$\text{VEA } (^3\text{O}_2) - \text{VEA (PS)} > 0 \quad (5.4)$$

En la figura 5.6, los valores para las VEA del oxígeno son comparadas con los valores correspondientes de los tres complejos. Se evaluó la confiabilidad de estos cálculos comparando los valores experimentales de la AEA para el oxígeno en el vacío cuyo valor es de 0.45 eV [76], con los valores de AEA en gases, 0.58 eV, lo cual es indicativo de que los resultados son confiables.

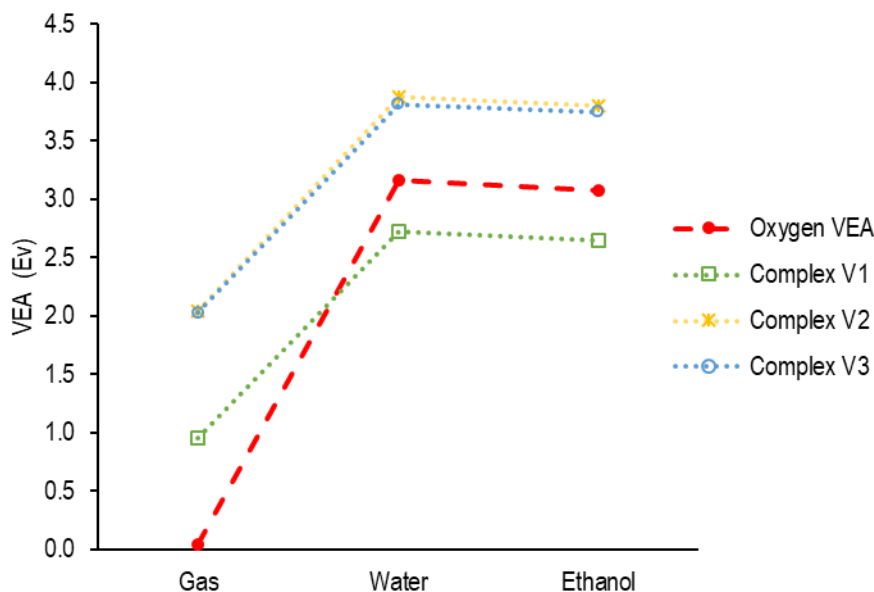


Figura 5.6. Afinidad electrónica vertical (VEA) para los complejos **V1-V3**. Los valores de la electroafinidad correspondiente al oxígeno triplete $^3\text{O}_2$ está representado por líneas rojas. Los valores de la electroafinidad por debajo de esta línea, pueden ser considerados como PS actuando en la reacción tipo I de la PDT. El complejo **V1** en agua y en etanol, es el complejo que puede ser considerado como un posible PS.

En la tabla 5.8 se resumen los datos obtenidos para las afinidades electrónicas (AE) calculadas para las moléculas de oxígeno y los complejos de vanadio utilizando el método PCM como modelo de solvatación para etanol y agua.

Tabla 5.8. Afinidades electrónicas adiabáticas (AEA), afinidades electrónicas verticales (VEA), y VEA utilizando la metodología OVGf para la molécula de oxígeno y los tres complejos **V1-V3** que fueron calculados con B3LYP-PCM/6-311++G(d,p) and HF-PCM/6-311++G(d,p) y LANL2DZ; los valores están presentados en eV.

Molecule	AEA	VEA	VEA (OVGF)	AEA	VEA	VEA (OVGF)
	Water			Ethanol		
Oxygen	3.682	3.159	2.102	3.595	3.072	2.062
V1	4.100	2.721	2.082	4.041	2.652	2.003
V2	4.563	3.872	3.334	4.490	3.803	3.124
V3	4.575	3.814	2.968	4.508	3.747	2.836

Como se muestra en la tabla 5.8 los valores de VEA calculados para el oxígeno fueron de 3.2 eV en etanol y de 3.1 eV en agua, mientras que los valores de la AEA fueron de 3.7 en agua y 3.6 en etanol. Los valores de VEA para oxígeno utilizando el método OVGf fue similar en los diferentes solventes. Para el caso de los complejos de vanadio, los valores de las afinidades electrónicas de los complejos **V1**, **V2** y **V3**, fueron también calculados para los diferentes solventes. En solución

acuosa, los valores de la AEA para los complejos metálicos fueron de entre 4.1 – 4.6 eV, mientras que estos valores utilizando la metodología OVGf fueron del rango de 2.1 – 3.9 eV.

Por otro lado, en etanol, los valores de AEA para los complejos V_1 - V_3 se encontraron en un rango de 4.1 – 4.5 eV mientras que los valores de la VEA y VEA utilizando OVGf fue de entre 2.0-3.8 eV. Como se puede ver en la figura 6, los valores mayores de VEA para los tres complejos obtenidos en agua y etanol, relativo con la fase en gas, sugiere una estabilización electrostática de los complejos en solventes polares.

A partir de los resultados de los valores calculados de VEA y AEA para los complejos de oxidovanadio V_1 - V_3 , se pueden sugerir como posibles candidatos de PS actuando en la reacción tipo I de la PDT. Es decir, los valores de las afinidades electrónicas son menores comparadas con las obtenidas en la molécula de oxígeno, por lo que estos complejos, de actuar como PS, llevarían a cabo un proceso bajo la reacción tipo I. Como puede observarse en la figura 6, este requerimiento es completamente cubierto solamente en el complejo V_1 .

Capítulo 6. Acoplamiento molecular entre los complejos de oxido-vanadio(V) y diferentes proteínas de interés en el cáncer de seno.

En este capítulo se exponen los resultados relacionados con el docking molecular entre tres diferentes proteínas involucradas en la regulación de la división celular y que a su vez se relaciona con diferentes tipos de cáncer como el de seno, estas proteínas son: Cdc25b[77], AKT2 [78], y SPH2[79].

Las proteínas estudiadas en esta sección están involucradas en el proceso del ciclo celular. Este ciclo consiste en 4 fases: La fase *G1* que se caracteriza por la diferenciación de las células y por el crecimiento de éstas. La fase *S* cuya principal función es la síntesis de proteína. La fase *G2* que es la fase previa a la división celular y finalmente la fase *M* que hace referencia a la mitosis o mitosis según sea el tipo de célula. Todas estas fases son reguladas por diferentes sustancias como factores de crecimiento y enzimas. En los procesos oncogénicos, muchas enzimas y/o proteínas se encuentran desreguladas, ya sea por una sobre activación de los oncogenes, es decir genes que codifican a proteínas que promueven la síntesis de ADN o bien, por la inhibición de los genes supresores de tumor, que codifican a proteínas que detienen el proceso de síntesis de ADN cuando éste está defectuoso. Las proteínas con las que se realizó el docking, están involucradas en la regulación de alguna de las fases del ciclo celular (figura 6.1).

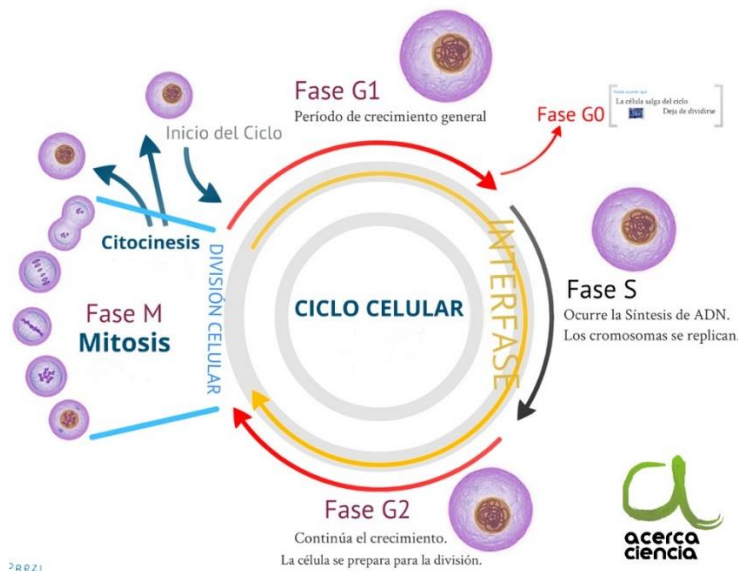


Figura 6.1 Ciclo celular de la célula eucariótica <https://www.acercaciencia.com/amp/2012/10/15/ciclo-celular/>

▪ 6.1 Cdc25B

Las proteínas del ciclo de la división celular Cdc25 (por sus siglas en inglés), es una familia de fosfatasas que son importante para el control del ciclo celular en condiciones normales de la célula y en respuesta al DNA dañado. Son enzimas doblemente específicas para las fosfatasas serina/tirosinas responsables de la activación de las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs). Esta familia consiste en tres isoenzimas: Cdc25A, Cdc25B y Cdc25C [80,81]. Cdc25A está implicada en el ciclo celular temprano, mientras que Cdc25B y Cdc25C son responsables de los puntos de control en la transición de G2/M.

Cdc25B promueve la transición de G2/M al remover dos grupos fosfatos inhibidores del loop de enlace de ATP en la CDK2 quinasa y, por ende, desregulando esta función resultando en mutaciones genéticas. En 2015, Lund et al, encontraron que la molécula 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile interactuaba con la proteína en un conjunto de residuos distantes al sitio de la Cdc25B 15Å de distancia del sitio activo. Demostrando que éste es un sitio importante para la función de la proteína debido a que están involucrados interacciones proteína-proteína del sustrato[77]. En la Figura 6.2 se puede observar la estructura de la enzima, en el que la zona gris oscuro representa al sitio activo. Las dos argininas R488 y R492 son aminoácidos involucrados en la interacción con el sustrato CDK2/ciclina. El sitio de interés en el que se une el ligante reportado por Lund et al está compuesto principalmente por Phe386, Leu398, Cys484, Arg488 y Met205 [77]

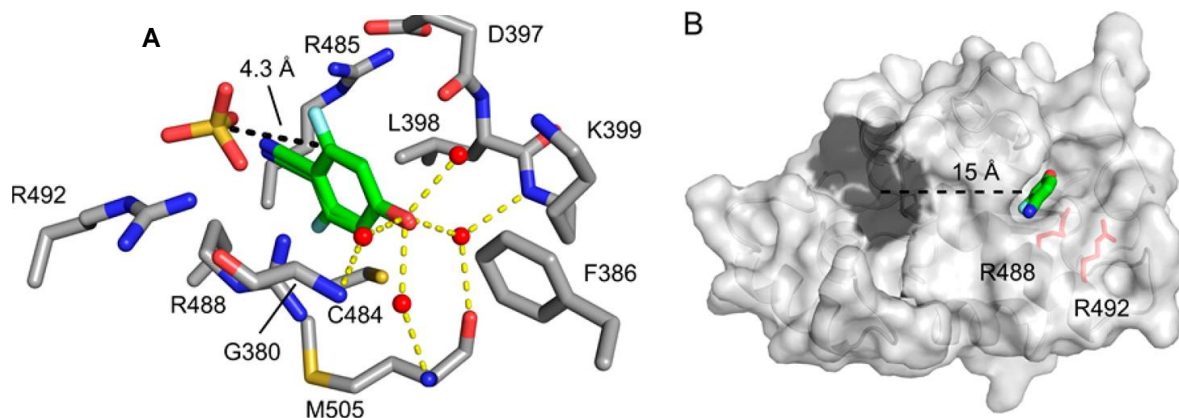
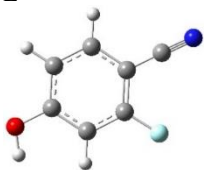


Figura 6.2. Enzima Cdc25B. **A.** Aminoácidos involucrados en el sitio de interés a 15Å del sitio activo de la enzima. **B.** Estructura cristalina de Cdc25B reportada en el código pdb 4wh7 [77].

En este sentido, para conocer si los complejos de oxido-vanadio tienen la capacidad de interactuar con la proteína en este sitio, se realizó un re-docking con el ligante 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile con el fin de comparar los resultados obtenidos entre las interacciones reportadas en la estructura de rayos X de la enzima en el sitio de interés a 15Å de distancia del sitio activo, para posteriormente, compararlo con los resultados obtenidos con los complejos. Las energías de interacción se presentan en la tabla 6.1.

Dado que el complejo V₁ es una sal, se esperaría que en medio acuoso se disocie en la parte aniónica V₁⁻ y en la parte catiónica correspondiente a ion amonio +NH(CH₃CH₂)₃, por lo que en este estudio se consideró a la parte aniónica de complejo, puesto que es la parte que contiene al átomo de vanadio.

Tabla 6.1. Interacciones entre la enzima Cdc25B y los tres complejos de oxido-vanadio (V). PDB id de enzima 4wh7[77]

Ligante	Energía de interacción (kcal/mol)	Aminoácidos con interacción.
L 	-5.05	<u>CYS484, LYS399, GLY380, PRO503, PHE386</u> <u>MET505, ASP397, LEU398</u>
V ₁	-8.64	<u>ARG488, MET505, PRO503</u> TYR382, ILE379, GLY380, CYS484, LEU398, <u>ARG485, GLU377</u>
V ₂	-7.55	<u>ARG488, ASP397, ARG485, CYS484, LEU398, TYR382, GLY380, ILE379, LEU378, LYS399, MET505</u>
V ₃	-7.73	<u>ARG492, ARG488, MET505, LYS399, GLU377, LEU378, TYR382, GLY380, CYS484, PHE386, ARG485</u>
L: 2-fluoro-4-hydroxybenzonitrile Colores: Verde: puentes de hidrógeno; Azul: interacciones de van der Waals; Naranja: interacciones π; cian: interacciones con halógenos.		

En la tabla 6.1 pueden observarse que las interacciones presentes son principalmente por puentes de hidrógeno, interacciones de tipo van der Waals e interacciones de tipo π -anión e interacciones π -alquilo. Como se muestra en la figura 6.3 los complejos tienen la capacidad de interactuar con los aminoácidos del sitio de interés en lo que la parte aniónica del complejo V_1^- es el que presenta la mejor energía de interacción con $-8.64 \text{ kcal mol}^{-1}$.

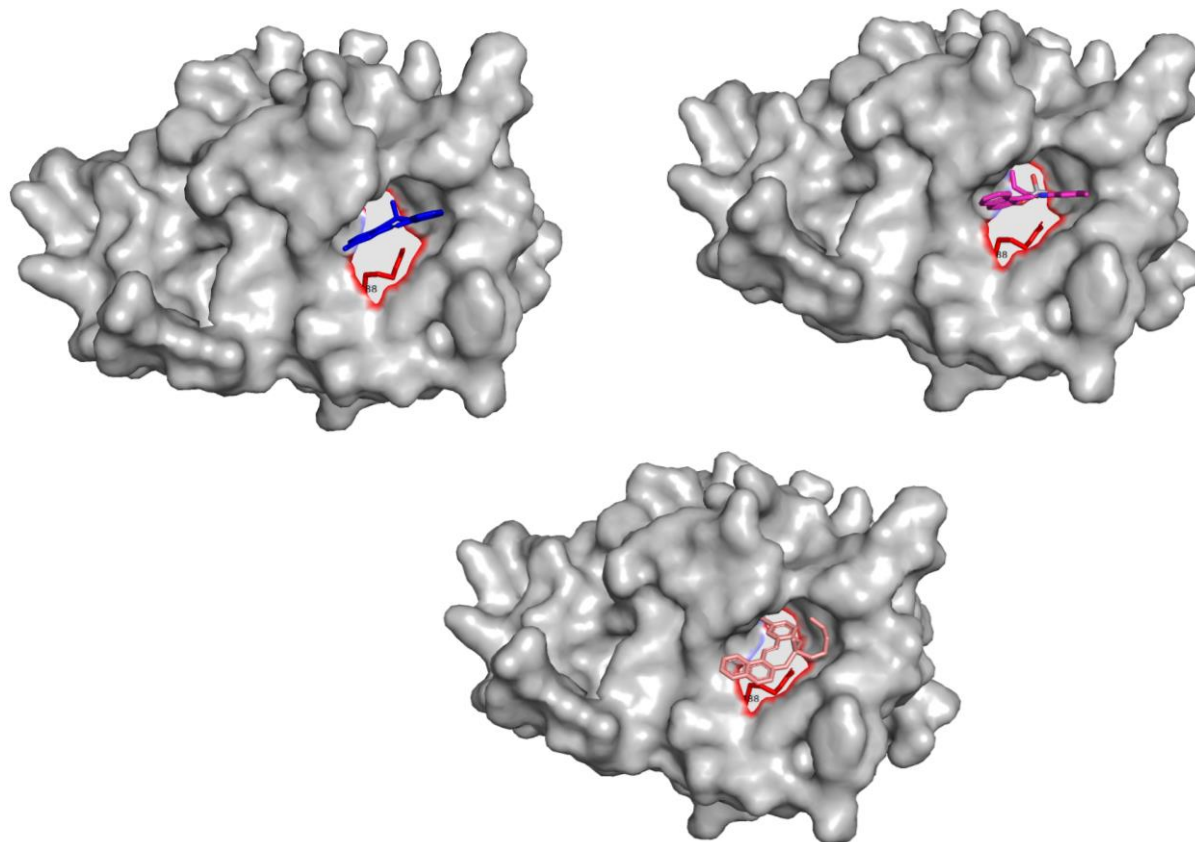


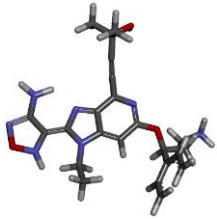
Figura 6.3. Interacciones entre los complejos de oxido-vanadio(V) y la enzima Cdc25B. **A.** Complejo V_1^- . **B.** Complejo V_2 . **C.** Complejo V_3 .

▪ AKT2

La proteína AKT, también conocida como proteína quinasa B, juega un papel importante en el crecimiento, diferenciación y división celular, y está activada en muchos tumores como en próstata, seno y ovarios.

La actividad de la AKT es mediada por los receptores de tirosina quinasa y la enzima fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) que incorpora a la AKT a la membrana plasmática. Posteriormente, la fosforilación de dos sitios de regulación (ser 473/thr308) genera la enzima activa, la cual funciona fosforilando varias proteínas río abajo. Existen diferentes isoformas de la AKT: AKT1, AKT2 y AKT3. De estas isoformas, la AKT2 se ha relacionado con la capacidad de promover la metástasis cuando está sobreexpresado lo que convierte a la AKT2 como un blanco terapéutico para cáncer de seno [82,83].

Tabla 6.2. Interacciones entre la enzima AKT2 y los tres complejos de oxido-vanadio (V). pdb id de enzima 3E8D[78]

Ligante	Energía de interacción (kcal/mol)	Aminoácidos con interacción.
L 	-12.59	GLY159, GLY161, GLY164, VAL166, ALA179, LYS181, GLU200, LEU204, THR213, PHE227, GLU230, TYR231, ALA232, ASN280, MET282, Met229, THR292, ASP293, PHE294, GLU236,
V ₁	-8.75	LEU158, VAL166, ALA179, LYS181, GLU200, GLU230, LEU204, THR213, MET229, TYR231, ALA232, MET282, THR292, ASP293, PHE439
V ₂	-9.09	MET282, ARG6, GLU279, MET229, PHE227, LEU204, ALA179, TYR231, ALA232, LEU158, PHE439, PHE443, GLU236, GLY159, LYS160, ASP293, LYS181, GLU200, PHE294, THR292, THR213
V ₃	-9.5	ASP293, LEU204, LYS181, MET229, TYR231, ALA232, PHE439, MET282, VAL166, ALA179, GLU279, GLY159, GLU236, GLU200, THR213, PHE294, GLU230, THR292
L: 4-[2-(4-amino-2,5-dihydro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-6-[[[(1S)-3-amino-1-phenylpropyl]oxy]-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl]-2-methylbut-3-yn-2-ol Colores: Verde: puentes de hidrógeno; Azul: interacciones de van der Waals; Naranja: interacciones π; cian: interacciones con halógenos.		

Se han realizado estudios con diferentes moléculas y se ha encontrado que éstas tienen la capacidad de inhibir a la proteína al interactuar con ella en sitio de unión a ATP, presentando puentes de hidrógeno con Ala232, así como el loop rico en glicina (residuos 158-165) así como Glu236. También se presentaron interacciones interesantes con el a.a Phe294 y Glu200.

Con lo anterior, el estudio docking se realizó con los tres complejos de oxido-vanadio para saber si podrían actuar como inhibidores competitivos de ATP. Los resultados se muestran en la tabla 6.2, en los que se realizó un re-docking considerando al inhibidor competitivo de ATP presente en la estructura de rayos X de la proteína AKT2.

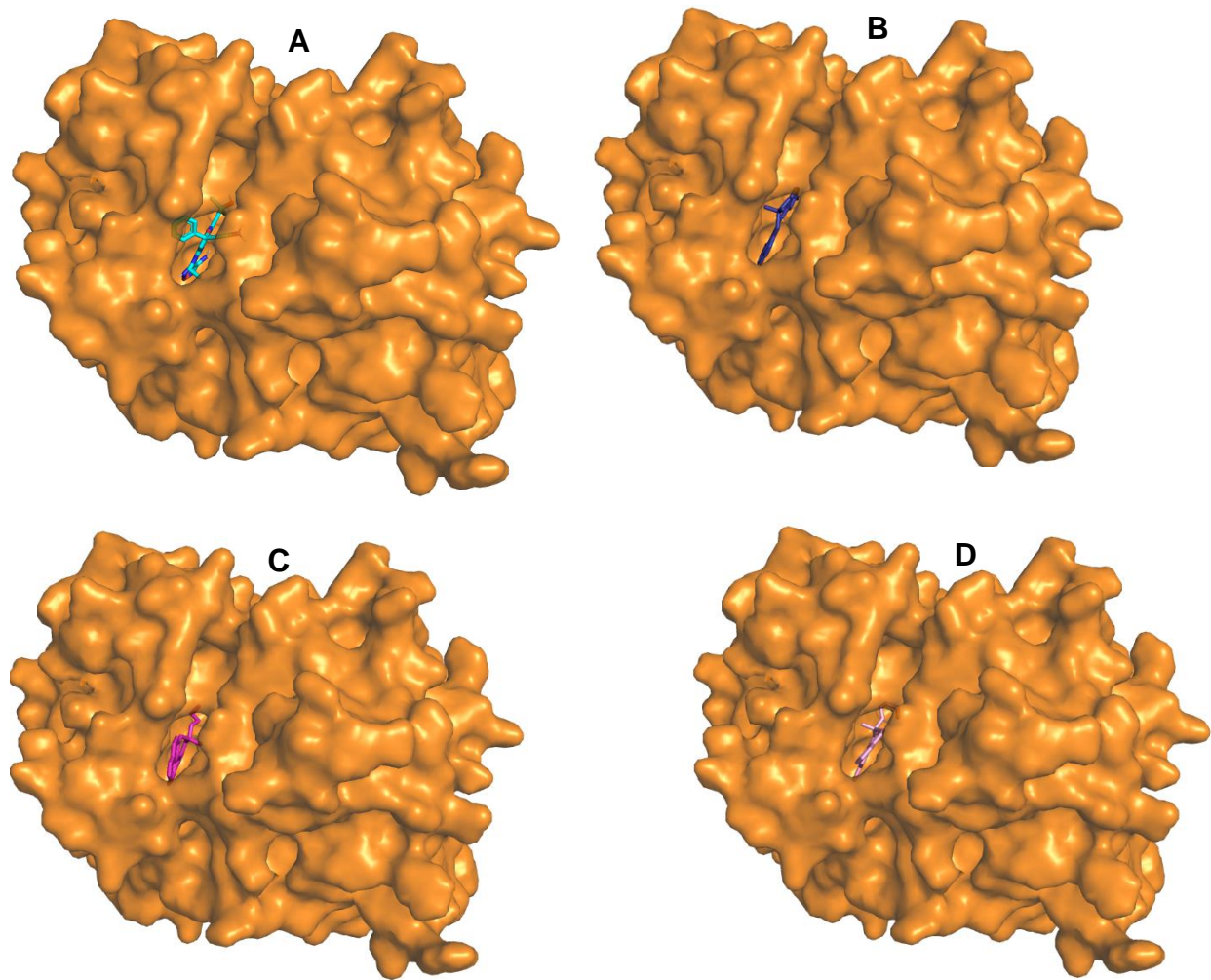


Figura 6.4. Interacciones entre los complejos de oxido-vanadio(V) y la enzima AKT2. **A.** Ligante L, **B.** Complejo V1. **C.** Complejo V2. **D.** Complejo V3.

Como puede observarse en la tabla 6.2, los a.a de importancia reportados experimentalmente que interactúan con el ligante **L**, también se conservan al realizar el docking, en donde se presentó una energía de interacción de -12.59 kcal/mol. Al observar las interacciones que se presentan en el complejo **V₁**, solo se presentan un puente de hidrógeno con Lys181, mientras que las demás interacciones son de tipo π e interacciones de van der Waals, lo cuál explicaría la razón por la que este complejo presenta la mayor energía de interacción de -8.75 kcal/mol. El complejo **V₂** y **V₃** presentan energías de interacción similares de -9.1 y -9.5 kcal/mol respectivamente, y la pequeña mejora presentada en el complejo **V₃** podría atribuirse al puente de hidrógeno que se presenta con ASP293, que además, es un a.a de interés. En la figura 6.4 se observa que los diferentes ligantes interactúan en el bolsillo de unión a ATP.

- SHP2

La proteína tirosina fosfatasa SHP2 (*Src homology-2-containing protein tyrosine phosphatase 2*) es una fosfatasa no receptora, codificada por *PTPN11*, y tiene un rol importante en la transmisión de señales río abajo a partir de los factores de crecimiento y fue la primera tirosina fosfatasa en ser reportada como oncogénica. La activación de las mutaciones de SHP2 han sido asociadas con el desarrollo de diversas patologías y tipos de cáncer, incluyendo leucemias, cáncer de pulmón y cáncer de seno. SHP2 regula la sobrevivencia celular, así como la proliferación a través de la activación de la señalización de RAS-ER, una de las cascadas de señalización frecuentemente afectadas en diferentes tipos de cáncer. También es un mediador en la programación de la muerte celular así como de los atenuadores de los linfocitos B y T. La reducción de la actividad de SHP2 detiene el crecimiento tumoral y es por lo tanto un blanco terapéutico para el cáncer [84-86].

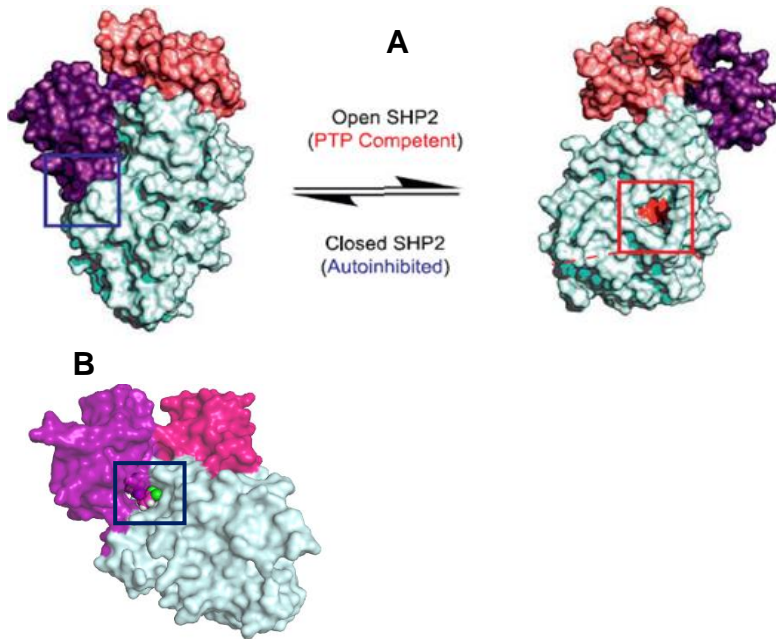


Figura 6.5. Estructura de la proteína SHP2. **A.** Representación en su estado activo e inactivo. **B.** Interacción del ligante SHP099 en el sitio alostérico de SHP2 que promueve la estabilidad de la proteína en su estado inactivo [86].

La proteína SHP2, consiste en dos dominios SH2 (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico de la proteína fosfatasa tirosina (PTP) y un dominio C-terminal con dos residuos de tirosina que cuando son fosforiladas se unen a GRB2 (Growth factor receptor bound protein 2). En su estado “cerrado”

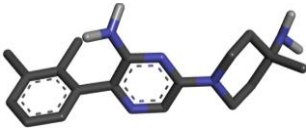
(inactivado), el dominio N-SH2 bloquea el dominio PTP, bloqueando el acceso del sustrato, mientras que el dominio PTP contorsiona el dominio N-SH2, lo que dificulta la unión de los péptidos fosfotirosil (pY). Por el contrario, los péptidos pY se unen cuando la proteína está en el estado “abierto” (figura 6.5).

De esta forma, los mecanismos de regulación del sitio alostérico proveen de nuevas oportunidades para el diseño de fármacos, de los cuales, 9 inhibidores de SHP2 ya sea enfocados en el sitio catalítico o en el sitio alostérico han tenido avances significativos en estudios clínicos.

La estructura de SHP2 que se utilizó para realizar el docking fue una estructura en su estado cerrado y por lo tanto inactivo. La estructura muestra a un ligante SHP099 cuya actividad es atribuida a la unión del sitio alostérico y estabilizando la conformación inactiva de la enzima. Las interacciones que se han reportado como importantes en el sitio alostérico incluyen puentes de hidrógeno con Arg11 y Phe113 localizados en el sitio que une a los dominios N-SH2 y C-SH2, así como con GLU250 del dominio PTP. Así como interacciones hidrofóbicas con Leu254, Gln257, Pro491, Gln495 del dominio PTP [79].

En este sentido, las interacciones que presentaron entre los complejos de óxido-vanadio y esta proteína se muestran en la tabla 6.3.

Tabla 6.3 Interacciones entre la enzima SHP2 y los tres complejos de óxido-vanadio (V). PDB id de la enzima 5EHR[77]

Ligante	Energía de interacción (kcal/mol)	Aminoácidos con interacción.
L 	-11.03	GLU250, THR108, PHE113, THR253, THR219, PRO491, HIS114, LEU254, Arg111, LYS492, GLN495, GLN257, THR218, GLU110, GLY115, SER109, GLU249, TYR511
V ₁ ⁻	-7.78	THR218, THR218, HIS114, GLU249, PRO491, LEU254, THR219, LEU233, GLY246, PHE113, LEU216, TRP112, THR253, GLU250
V ₂	-7.63	GLU250, ARG111, PHE113, LEU233, GLU249, GLY246, GLU232, ARG229, THR219, THR218, LEU216, THR253, ASN217, HIS114, GLU110, THR108, GLY115
V ₃	-6.94	HIS114, ARG111, LEU233, GLU250, GLU232, ARG229, GLU249, PHE113, GLY115, GLU110, THR253, THR108, SER109, THR219, THR218, ASN217
L: SHP099 Colores: Verde: puentes de hidrógeno; Azul: interacciones de van der Waals; Naranja: interacciones π; Cian: interacciones con halógenos		

Como se puede observar, entre los tres complejos de oxido-vanadio, el complejo $V1^-$ es el que tiene la mejor energía de interacción, lo cual puede ser atribuido a los puentes de hidrógeno que se forman, no obstante, al comparar esta interacción con la del ligante SHP099, vemos que las energías están por arriba del ligante y, por lo tanto, aunque es posible la interacción de este complejo con la enzima, no es equivalente a la del inhibidor competitivo que ha sido previamente reportado. En la figura 6.5 se pueden observar las interacciones de los complejos de vanadio y la enzima SHP2.

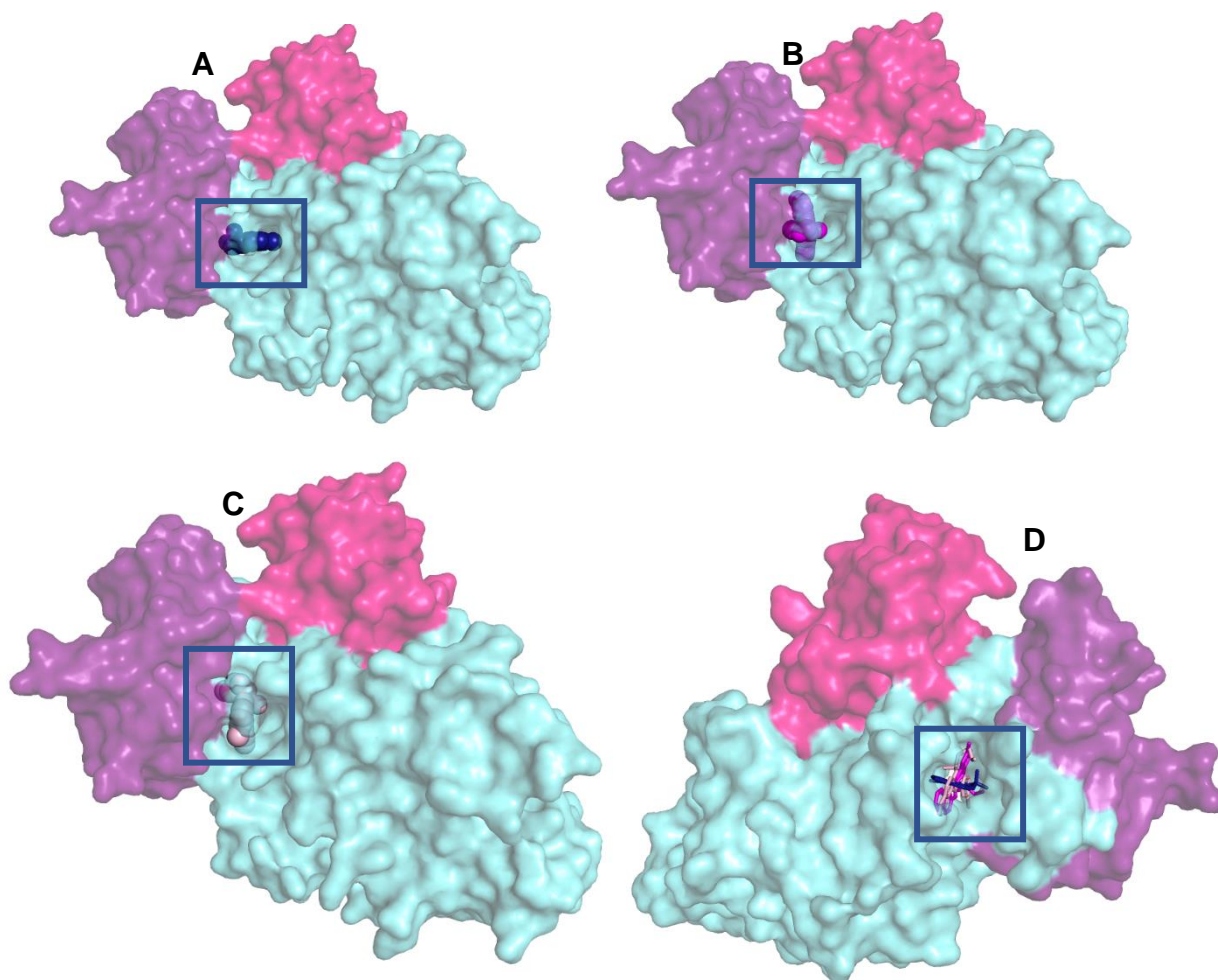


Figura 6.6. Interacción de la proteína SHP2 y los tres complejos de oxidovanadio. A. Complejo $V1^-$. B. Complejo $V2$. C. Complejo $V3$. D. Los tres complejos interactuando en el sitio alostérico visto desde el lado opuesto.

Capítulo 7. Conclusiones

- Estabilidad y estudio de las propiedades RMN de los complejos de vanadio

En este apartado del estudio se pudo conocer el rol de los diferentes modelos de solvatación (implícito, explícito o una combinación de ambos), evaluada particularmente en los iones $[\text{VO}_2]^+$. Se encontró que, al incluir la solvatación explícita e implícita, la estabilidad de todos los sistemas evaluados mejora. Además, la ubicación de las moléculas de agua en los complejos metálicos adoptó posiciones similares rodeando a la parte correspondiente al oxido-vanadato. Los desplazamientos químicos de ^1H , fueron calculados con la aproximación del límite CBS obteniendo resultados que permitieron predecir los desplazamientos químicos de ^{13}C y ^{51}V . Finalmente, el análisis de las energías de solvatación indicaron que la capa interna de solvatación es un factor importante en la estabilización de los complejos. Esto sugiere que las interacciones moleculares, principalmente los puentes de hidrógenos proveen una estabilización significativa a los complejos metálicos. Estos resultados sugieren que el protocolo implementado al introducir las moléculas de agua de manera explícita en la capa de solvatación interna junto con el límite CBS, es una metodología apropiada y confiable para el estudio de complejos metálicos y sus propiedades de espectroscopía de NMR.

- Estudio de la actividad de los complejos de oxido-vanadio (V) como fotosensores

Los métodos computacionales utilizados para estudiar a los tres complejos de oxidovanadio (V) permitieron considerar a los complejos como posibles fotosensores para la fototerapia. La metodología TD-DFT fue implementada para calcular la máxima absorción de los tres complejos, surgieron transferencias de carga de ligante a ligante (LLCT) y ligante a metal (LMCT). El cálculo de VEA y los estados de energía de los tripletes, permitió elucidar que el complejo V_1 es un candidato prometedor para actuar como PS mediante las reacciones tipo I y tipo II de la PTD.

- Acoplamiento molecular entre los complejos de oxido-vanadio(V) y diferentes proteínas de interés en el cáncer de seno

Se realizó el estudio de acoplamiento molecular entre las enzimas Cdc25b, AKT2 y SHP2 que han sido reportadas como enzimas importantes en la participación de la división celular. Al comparar las energías de interacción de los ligantes previamente reportados en la literatura, y los

complejos V_1 , V_2 , V_3 , en el cual, la energía de interacción es mejor en el complejo V_1 y la proteína Cdc25b con una energía de -8.64 kcal/mol, no obstante, estos mismos rangos de energía de interacción se presenta entre este complejo y las otras dos enzimas, lo que sugiere, que, este complejo puede interactuar con las tres enzimas, no obstante, no es específica. Los tipos de interacción que se observaron fueron puentes de hidrógenos e interacciones hidrofóbicas como las interacciones de tipo π .

Referencias

- [1] Yoshihiro Yamanishi, Michihiro Araki, Alex Gutteridge, Wataru Honda, Minoru Kanehisa, Prediction of drug–target interaction networks from the integration of chemical and genomic spaces, *Bioinformatics*, Volume 24, Issue 13, 1 July 2008, Pages i232–i240 <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn162>
- [2] Lin X, Li X, Lin X. A Review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design. *Molecules*. 2020 Mar 18;25(6):1375 <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>
- [3] Liu J., He X. (2020) QM Implementation in Drug Design: Does It Really Help?. In: Heifetz A. (eds) *Quantum Mechanics in Drug Discovery*. *Methods in Molecular Biology*, vol 2114. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0282-9_2
- [4] Yang SY. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug Discov Today*. 2010 Jun;15(11-12):444-50. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.03.013>
- [5] Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021;325(18):1829–1830. doi:10.1001/jama.2021.5469
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [7] Secretaria de Salud (08 de agosto de 2017). 318. *Cáncer, tercera causa de muerte en México*. <https://www.gob.mx/salud/prensa/318-cancer-tercera-causa-de-muerte-en-mexico>
- [8] Rock, C.L., Thomson, C., Gansler, T., Gapstur, S.M., McCullough, M.L., Patel, A.V., Andrews, K.S., Bandera, E.V., Spees, C.K., Robien, K., Hartman, S., Sullivan, K., Grant, B.L., Hamilton, K.K., Kushi, L.H., Caan, B.J., Kibbe, D., Black, J.D., Wiedt, T.L., McMahon, C., Sloan, K. and Doyle, C. (2020), American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA A Cancer J Clin*, 70: 245-271. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>
- [9] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [10] MacCarthy-Morrogh, L., & Martin, P. (2020). The hallmarks of cancer are also the hallmarks of wound healing. *Science Signaling*, 13(648). <https://doi.org/10.1126/scisignal.aay8690>
- [11] Sciortino, G., Ugone, V., Sanna, D., Lubinu, G., Ruggiu, S., Maréchal, J. D., & Garribba, E. (2020). Biospeciation of potential vanadium drugs of acetylacetonate in the presence of proteins. *Frontiers in Chemistry*, 8, 345. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00345>
- [12] Rehder, D. (2020). The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Inorganica Chimica Acta*, 504, 119445. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119445>
- [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. [Citado 31 agosto 2021] <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.010>
- [14] Joao Costa Pessoa, Susana Etcheverry, Dinorah Gambino. Vanadium Compounds in medicine. *Coordination chemistry reviews*. 2015, 301-302, 24-48. [Citado 11 junio 2021] <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.12.002>
- [15] Jao 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. [Citado 07 Abril 2021] <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.03.016>
- [16] Ebrahimipour, S. Y., Sheikhshoae, I., Kautz, A. C., Ameri, M., Pasban-Aliabadi, H., Rudbari, H. A., ... & Janiak, C. (2015). Mono-and dioxido-vanadium (V) complexes of a tridentate ONO Schiff base ligand: Synthesis, spectral

characterization, X-ray crystal structure, and anticancer activity. *Polyhedron*, 93, 99-105.. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.03.037>

- [17] Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288-300. <http://doi:10.1001/jama.2018.19323>
- [18] Ruiz, T. F. R., Colleta, S. J., de Campos Zuccari, D. A. P., Vilamaior, P. S. L., Leonel, E. C. R., & Taboga, S. R. (2021). Hormone receptor expression in aging mammary tissue and carcinoma from a rodent model after xenoestrogen disruption. *Life Sciences*, 120010. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120010>
- [19] Martín Granados García, Ángel Herrera Gómez. *Manual de Oncología, Procedimientos médico quirúrgicos*. 5ta edición. Mc Graw Hill. 2013.
- [20] Pucelik, B., Sułek, A., Barzowska, A., & Dąbrowski, J. M. (2020). Recent advances in strategies for overcoming hypoxia in photodynamic therapy of cancer. *Cancer Letters*, 492, 116-135. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.07.007>
- [21] Muniyandi, K., George, B., Parimelazhagan, T., & Abrahamse, H. (2020). Role of photoactive phytochemicals in photodynamic therapy of cancer. *Molecules*, 25(18), 4102. <https://doi.org/10.3390/molecules25184102>
- [22] 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. <https://doi.org/10.1134/S1990750810010129>
- [23] Josefsen, L. B., & Boyle, R. W. (2008). Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Metal-based drugs*, 2008.. <https://doi.org/10.1155/2008/276109>
- [24] Behm, K., & McIntosh, R. D. (2020). Application of Discrete First-Row Transition-Metal Complexes as Photosensitisers. *ChemPlusChem*, 85(12), 2611-2618. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000610>
- [25] Wang, T. H., Hsiao, C. H., Chen, S. H., Cheng, Y. T., & Chen, L. Y. (2015). DFT and TD-DFT study on structures, related energies, frontier molecular orbitals and UV-Vis spectra of [M (Tp)(PPh3)(Cl)(L)](M= Ru and Fe; L= C3H4N2 and C13H11N). *Polyhedron*, 102, 216-223.. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.09.046Get>
- [26] Prasad, P., Sasmal, P. K., Majumdar, R., Dighe, R. R., & Chakravarty, A. R. (2010). Photocytotoxicity and near-IR light DNA cleavage activity of oxovanadium (IV) Schiff base complexes having phenanthroline bases. *Inorganica Chimica Acta*, 363(12), 2743-2751.. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.03.016>
- [27] Born, M., & Oppenheimer, R. (1927). Zur quantentheorie der molekeln. *Annalen der physik*, 389(20), 457-484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>
- [28] Ira N. Levine. *Química Cuántica*. 5ta edición. Pearson Educación: Madrid. 2001
- [29] Hohenberg, P., & Kohn, W. J. P. R. (1964). Density functional theory (DFT). *Phys. Rev*, 136, B864.
- [30] Chermette, H. (1998). Density functional theory: a powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. *Coordination chemistry reviews*, 178, 699-721. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00179-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00179-9)
- [31] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- [32] Perdew, J. P. (1986). Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review B*, 33(12), 8822. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.33.8822>
- [33] Perdew, J. P., Ziesche, P., & Eschrig, H. (1991). Electronic structure of solids' 91.
- [34] Becke, A. D. (1992). Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of chemical physics*, 96(3), 2155-2160. <https://doi.org/10.1063/1.462066>
- [35] Gaussian website: <http://gaussian.com/df/>

- [36] Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). 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. *Theoretical chemistry accounts*, 120(1), 215-241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
- [37] Grimme, S. (2006). Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *Journal of computational chemistry*, 27(15), 1787-1799. <https://doi.org/10.1002/jcc.20495>
- [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] Dunning Jr, T. H. (1989). Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of chemical physics*, 90(2), 1007-1023. <https://doi.org/10.1063/1.456153>
- [40] Young, D. (2004). *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. John Wiley & Sons.
- [41] Frisch, M. J., Pople, J. A., & Binkley, J. S. (1984). Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. *The Journal of chemical physics*, 80(7), 3265-3269. 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. <https://doi.org/10.1063/1.447079>
- [42] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith and John Millam, Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [43] 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
- [44] Reed, A. E., Weinstock, R. B., & Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 83(2), 735-746. <https://doi.org/10.1063/1.449486>
- [45] Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2012). Natural bond orbital methods. *Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science*, 2(1), 1-42. <https://doi.org/10.1002/wcms.51>
- [46] Alecu, I. M., Zheng, J., Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2010). Computational thermochemistry: scale factor databases and scale factors for vibrational frequencies obtained from electronic model chemistries. *Journal of chemical theory and computation*, 6(9), 2872-2887. <https://doi.org/10.1021/ct100326h>
- [47] Adamo, C., & Jacquemin, D. (2013). The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chemical Society Reviews*, 42(3), 845-856. <https://doi.org/10.1039/C2CS35394F>
- [48] Bühl, M., & van Mourik, T. (2011). NMR spectroscopy: quantum-chemical calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1(4), 634-647. <https://doi.org/10.1002/wcms.63>
- [49] Raymond Chang. *Principios básicos de espectroscopía*. 1ra Ed. Editorial Madrid AC. 1983.
- [50] Foresman, J. B., & Frish, E. (1996). *Exploring Chemistry with Electronic Methods*, ; Gaussian. Inc.: Pittsburgh, PA.
- [51] Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R. (2005). Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical reviews*, 105(8), 2999-3094. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>
- [52] Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146-157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- [53] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>

- [54] Zafonte, B. T., Hult, J., Amanatullah, D. F., Albanese, C., Wang, C., Rosen, E., ... & Pestell, R. G. (2000). Cell-cycle dysregulation in breast cancer: breast cancer therapies targeting the cell cycle. *Front Biosci*, 5, D938-D961.
- [55] Noriega, L., Castro, M. E., Perez-Aguilar, J. M., Caballero, N. A., Scior, T., Ramírez, R. E., ... & Meléndez, F. J. (2019). Theoretical study of the stability and NMR spectroscopic properties of vanadium (V) complexes. *Theoretical Chemistry Accounts*, 138(11), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00214-019-2509-z>
- [56] Dapprich, S., Komáromi, I., Byun, K. S., Morokuma, K., & Frisch, M. J. (1999). A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 461, 1-21. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(98\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(98)00475-8)
- [57] Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009). Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(18), 6378-6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
- [58] Cheeseman, J. R., Trucks, G. W., Keith, T. A., & Frisch, M. J. (1996). A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. *The Journal of chemical physics*, 104(14), 5497-5509. <https://doi.org/10.1063/1.471789>
- [59] Schäfer, A., Horn, H., & Ahlrichs, R. (1992). Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. *The Journal of Chemical Physics*, 97(4), 2571-2577. <https://doi.org/10.1063/1.463096>
- [60] Benchmark calculations with correlated molecular wave functions. IV. The classical barrier height of the H+H2→H2+H reaction. <https://doi.org/10.1063/1.466884>
- [61] Noriega, L., Castro, M. E., Perez-Aguilar, J. M., Caballero, N. A., Sanchez-Gaytan, B. L., González-Vergara, E., & Melendez, F. J. (2020). Oxidovanadium (V) complexes as promising anticancer photosensitizers. *Journal of inorganic biochemistry*, 203, 110862. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110862>
- [62] Adamo, C., & Jacquemin, D. (2013). The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chemical Society Reviews*, 42(3), 845-856. <https://doi.org/10.1039/C2CS35394F>
- [63] Ortiz, J. V. (1988). Electron binding energies of anionic alkali metal atoms from partial fourth order electron propagator theory calculations. *The Journal of chemical physics*, 89(10), 6348-6352. <https://doi.org/10.1063/1.455401>
- [64] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J. (2016). *Gaussian 16*.
- [65] O'boyle, N. M., Tenderholt, A. L., & Langner, K. M. (2008). Cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *Journal of computational chemistry*, 29(5), 839-845. <https://doi.org/10.1002/jcc.20823>
- [66] Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
- [67] Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (1999). Implicit solvation models: equilibria, structure, spectra, and dynamics. *Chemical Reviews*, 99(8), 2161-2200. <https://doi.org/10.1021/cr960149m>
- [68] Guthrie, J. P. (2009). A blind challenge for computational solvation free energies: introduction and overview. <https://doi.org/10.1021/jp806724u>
- [69] Orvig, C., Caravan, P., Gelmini, L., Glover, N., Herring, F. G., Li, H., ... & Setyawati, I. A. (1995). Reaction chemistry of BMOV, bis (maltolato) oxovanadium (IV), a potent insulin mimetic agent. *Journal of the American Chemical Society*, 117(51), 12759-12770. <https://doi.org/10.1021/ja00156a013>
- [70] Gangadharan, R. P., & Krishnan, S. S. (2014). Natural Bond Orbital (NBO) Population Analysis of 1-Azanaphthalene-8-ol. *Acta Physica Polonica, A*, 125(1). <https://doi.org/10.12693/APhysPolA.125.18>

- [71] Prashanth, J., Ramesh, G., Naik, J. L., Ojha, J. K., & Reddy, B. V. (2016). Molecular geometry, NBO analysis, Hyperpolarizability and HOMO-LUMO energies of 2-azido-1-phenylethanone using Quantum chemical calculations. *Materials Today: Proceedings*, 3(10), 3761-3769. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2016.11.025>
- [72] Chamundeeswari, S. V., Samuel, E. J. J., & Sundaraganesan, N. (2011). Quantum mechanical and spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, ¹³C, ¹H and UV) investigations of antiepileptic drug Ethosuximide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 83(1), 478-489. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.08.069>
- [73] Liu, Y. T., Yin, X., Lai, X. Y., & Wang, X. (2018). Theoretical study on photophysical properties of three high water solubility polypyridyl complexes for two-photon photodynamic therapy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 20(26), 18074-18081. <https://doi.org/10.1039/C8CP01069B>
- [74] Alberto, M. E., De Simone, B. C., Mazzone, G., Marino, T., & Russo, N. (2015). Photophysical properties of free and metallated meso-substituted tetrabenzotriazaporphyrin from density functional theory investigation. *Dyes and Pigments*, 120, 335-339. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.04.032>
- [75] Wang, X., Bai, F. Q., Liu, Y., Wang, Y., Zhang, H. X., & Lin, Z. (2017). A computational way to achieve more effective candidates for photodynamic therapy. *Journal of chemical information and modeling*, 57(5), 1089-1100. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00142>
- [76] Travers, M. J., Cowles, D. C., & Ellison, G. B. (1989). Reinvestigation of the electron affinities of O₂ and NO. *Chemical physics letters*, 164(5), 449-455. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(89\)85237-6](https://doi.org/10.1016/0009-2614(89)85237-6)
- [77] Lund, G., Dudkin, S., Borkin, D., Ni, W., Grembecka, J., & Cierpicki, T. (2015). Inhibition of CDC25B phosphatase through disruption of protein-protein interaction. *ACS chemical biology*, 10(2), 390-394. <https://doi.org/10.1021/cb500883h>
- [78] Rouse, M. B., Seefeld, M. A., Leber, J. D., McNulty, K. C., Sun, L., Miller, W. H., ... & Heerding, D. A. (2009). Aminofurazans as potent inhibitors of AKT kinase. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(5), 1508-1511. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.002>
- [79] Chen, Y. N. P., LaMarche, M. J., Chan, H. M., Fekkes, P., Garcia-Fortanet, J., Acker, M. G., ... & Fortin, P. D. (2016). Allosteric inhibition of SHP2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases. *Nature*, 535(7610), 148-152. <https://doi.org/10.1038/nature18621>
- [80] Nagaoka, Y., Parvatkar, P., Hirai, G., & Ohkanda, J. (2021). Design, synthesis, and functional evaluation of triazine-based bivalent agents that simultaneously target the active site and hot spot of phosphatase Cdc25B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 48, 128265. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128265>
- [81] Aliotta, F., Nasso, R., Rullo, R., Arcucci, A., Avagliano, A., Simonetti, M., ... & Vendittis, E. D. (2020). Inhibition mechanism of naphthylphenylamine derivatives acting on the CDC25B dual phosphatase and analysis of the molecular processes involved in the high cytotoxicity exerted by one selected derivative in melanoma cells. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35(1), 1866-1878. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1819257>
- [82] Hinz, N., & Jücker, M. (2019). Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. *Cell Communication and Signaling*, 17(1), 1-29. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0450-3>
- [83] Chau, N. M., & Ashcroft, M. (2003). Akt2: a role in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Research*, 6(1), 1-3. <https://doi.org/10.1186/bcr739>
- [84] Song, Y., Zhao, M., Zhang, H., & Yu, B. (2021). Double-edged roles of protein tyrosine phosphatase SHP2 in cancer and its inhibitors in clinical trials. *Pharmacology & Therapeutics*, 107966. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107966>

- [85] Fedele, C., Li, S., Teng, K. W., Foster, C. J., Peng, D., Ran, H., ... & Neel, B. G. (2021). SHP2 inhibition diminishes KRASG12C cycling and promotes tumor microenvironment remodeling. *Journal of Experimental Medicine*, 218(1). <https://doi.org/10.1084/jem.20201414>
- [86] Kerr, D. L., Haderk, F., & Bivona, T. G. (2021). Allosteric SHP2 inhibitors in cancer: Targeting the intersection of RAS, resistance, and the immune microenvironment. *Current Opinion in Chemical Biology*, 62, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2020.11.007>