



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“ESTUDIO TEÓRICO DE LA INTERACCIÓN Cu(II)-PIROXICAM”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:

LYDIA GABRIELA LEDESMA OLVERA

ASESORA: DRA. ESTHER AGACINO VALDÉS

CO-ASESOR: DR. RODOLFO GÓMEZ BALDERAS

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Estudio Teórico de la interacción Cu(II)-Piroxicam.

Que presenta la pasante: Lydia Gabriela Ledesma Olvera

Con número de cuenta: 306244094 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura de Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Octubre de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
VOCAL	Dr. Ricardo Baltazar Ayala	
SECRETARIO	Dra. Esther Agacino Valdés	
1er. SUPLENTE	Dr. Alejandro Solano Peralta	
2do. SUPLENTE	Dra. Sandy María Pacheco Ortin	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la formación académica y humana durante mis estudios.

Agradezco de forma muy especial a mis padres por su amor y el apoyo incondicional que me han brindado durante todas las etapas de mi vida y por creer siempre en mí.

A mi hermana Alejandra y mi prima Paulina por su amor y su nobleza.

A mis amigos Betsaida, Rubén, Joyce, Sandra, Liliana y Pilar por los buenos ratos, los quiero y admiro mucho. Igualmente agradezco a mis compañeros de carrera y a quienes conocí en el camino.

A la Dra. Ana María Velázquez Sánchez y al Dr. Alejandro Solano Peralta por su amabilidad y comentarios que enriquecieron este trabajo.

Del mismo modo agradezco a la Dra. Claudia Briones Jurado y a la Dra. Esther Agacino Valdés por su pasión en el tema de la Química Cuántica, por transmitirme el gusto por esta disciplina.

Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, al Dr. Fernando Ortega Jiménez y a los compañeros que conforman su grupo de trabajo por sus atenciones.

Agradezco de forma muy especial a mi asesora la Dra. Esther Agacino Valdés quien fue una guía para mí en el desarrollo de esta tesis, y por las enseñanzas y conocimientos brindados.

A la Coordinación de Supercómputo de la DGTIC ubicada en la Universidad Nacional Autónoma de México por los recursos y el tiempo de cómputo otorgados para la realización de los cálculos de la presente tesis.

Al proyecto **PAPIIT IN222914** por el apoyo económico para la realización de este trabajo.

DEDICATORIAS

Con mucho amor a mis padres Abraham y Lydia.

A la memoria de mis abuelitas María de la Luz y Piedad y de mi tía Patricia.

<<Todo tiene su momento, y cada cosa su tiempo bajo el cielo. >>

Eclesiastés (siglo III a. de C.)

Esta tesis corresponde a una de las líneas del proyecto de investigación "IN222914" y fue realizado en el Centro de Investigaciones Teóricas (CIT) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM; parte de los resultados de presentaron en los carteles:

"Estudio DFT de complejos de Cu(II) con piroxicam y H₂O". XIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica 2014 del 5 al 8 de noviembre de 2014 en Morelia Michoacán, México.

"Estudio DFT de la interacción del ion cobre(II) con el fármaco antiinflamatorio no esteroideo piroxicam". En los congresos de la SQM: 50° Congreso Mexicano de Química, y el 34° Congreso Nacional de Educación Química, que se llevaron a cabo en el Centro Educativo y Cultural de Estado de Querétaro, Manuel Gómez Morin (CECEQ) del 7 al 10 de octubre de 2015. Cartel que recibió mención honorífica en el área de Química Teórica.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES	4
1.1. Importancia biológica del Cu	4
1.2. Fármacos Anti-Inflamatorios no Esteroides (AINEs)	6
1.3. Confórmeros del Piroxicam. Estructura y estabildades relativas	8
1.4. Interacciones Cu(II)-Fármacos	11
1.5. Interacción Cu(II)-Oxicams	14
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	17
2.1. Termodinámica de los procesos de complejación en disolución	17
2.1.1. Efecto quelato	20
2.2. Química teórica y computacional	20
2.2.1. Ecuación de Schrödinger	21
2.2.2. Principio variacional	23
2.2.3. Método de Hartree-Fock-Roothaan	24
2.2.4. Teoría de Funcionales de la Densidad	27
2.2.5. Método de Kohn-Sham-Hohenberg	28
2.2.6. La aproximación de densidad local (LDA) y de densidad de espín local (LSDA)	29
2.2.7. Funcionales de gradiente generalizado (GGA)	30
2.2.8. Teoría de Perturbaciones de Møller-Plesset (MP)	32
2.2.9. Funciones base	34
2.2.10. Modelo del continuo polarizable	38
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	40
CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA Y DETALLES COMPUTACIONALES	42

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	48
5.1. Evaluación del desempeño de los funcionales M06 y M06-L	48
5.2. Estudio de las conformaciones del piroxicam en fase gas	59
5.3. Estudio de la estabilidad de los complejos Cu(II)-H ₂ PIR en fase gas	62
5.4. Constantes de formación de los complejos Cu(II)-H ₂ PIR en solución acuosa y etanólica	66
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES	70
REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	71
ANEXO	79

RESUMEN

En la actualidad la Química Inorgánica Medicinal está ganando relevancia en el desarrollo de nuevos fármacos que posean una mejor actividad biológica y menor toxicidad; en este sentido, los complejos de metales de transición ofrecen nuevas posibilidades donde resalta el efecto sinérgico que presenta el metal con el ligante, que en este caso es el fármaco. En las últimas décadas se han estudiado los complejos del ion Cu(II) con diversos fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), entre los que destaca el piroxicam por ser uno de los más empleados en una gran variedad de enfermedades inflamatorias y reumáticas en humanos y que además es un compuesto químico interesante debido a que posee cuatro diferentes heteroátomos que son sitios accesibles para la interacción con iones metálicos.

Debido a que la estructura química y la geometría de estos complejos nos ayudan a comprender su acción farmacéutica en el humano, diversos grupos de investigación han desarrollado estudios experimentales de complejos de Cu(II) con piroxicam combinados con ligantes como dimetilformamida o alanina, proponiendo las geometrías octaédrica y tetraédrica, respectivamente. Con la finalidad de elucidar la geometría del complejo más estable de Cu(II) con piroxicam y simulando condiciones fisiológicas, en el presente trabajo, se realiza un estudio teórico a nivel SMD-RevTPSS/SVP para el complejo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})_y(\text{H}_2\text{O})_z]^q$ ($y = 1, 2$; $z = 0, 2, 4$ y $q = 1, 2$) en fase gas y con efecto del solvente (agua y etanol). Las constantes de formación, expresadas como $\log K$, fueron determinadas empleando un ciclo termodinámico a 298 K y 1 atm de presión. Debido a que las constantes experimentales reportadas en la literatura se determinaron en medio etanólico o metanólico, se incluyó el solvente etanol en los cálculos. Los resultados muestran que los conformeros enol-EZZ y ceto-ZZZ del piroxicam son los más estables. Los complejos Cu(II)-H₂PIR con geometría octaédrica presentan mayor estabilidad que aquellos con geometría cuadrada. Considerando efecto solvente, los resultados en medio acuoso muestran una preferencia hacia el equilibrio con una molécula de H₂PIR como ligante de conformación ceto-ZZZ y en medio etanólico se ve favorecido con una y dos moléculas de H₂PIR de conformación enol-EZZ, observándose que los resultados en medio etanólico son más cercanos a los experimentales.

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos actuales para el desarrollo de nuevos medicamentos es el descubrimiento de fármacos que posean una mejor actividad biológica y menor toxicidad. En este contexto, la Química Inorgánica Medicinal está ganando relevancia, ya que los complejos de metales de transición ofrecen nuevas posibilidades. Éstos poseen un amplio intervalo de números de coordinación y de geometrías, estados de oxidación variados, alta actividad intrínseca, presentan un comportamiento hidrofóbico e hidrofílico, permitiendo una mejor solubilidad en los fluidos biológicos y favoreciendo el proceso de transporte a través de las membranas celulares y además el metal presenta efecto sinérgico con el ligante.¹

En las últimas décadas ha surgido interés sobre los complejos del ion metálico Cu(II) con los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) puesto que comparados con los ligantes libres muestran una mayor actividad farmacéutica y una reducción los efectos toxicológicos, observando un efecto sinérgico del metal con dichos fármacos.² Entre los AINEs se encuentra la familia de los oxicams, la cual se emplea en una gran variedad de enfermedades inflamatorias y reumáticas en humanos. El piroxicam, líder en el mercado farmacéutico de esta familia, es un compuesto químico interesante debido a que posee cuatro diferentes heteroátomos que son sitios accesibles para la interacción con iones metálicos. Por otra parte, el potencial del cobre como agente terapéutico de enfermedades reumáticas se conoce desde hace mucho tiempo, y es además, un cofactor en más de 300 enzimas en los seres humanos, siendo los estados de oxidación Cu(I) y Cu(II) los que rigen su química en sistemas biológicos.³ Por tanto, este biometal es muy efectivo para formar complejos estables con moléculas orgánicas, de gran importancia en Química Medicinal.

Estudios experimentales de complejos de Cu(II) con piroxicam combinados con ligantes como dimetilformamida⁴ y alanina,⁵ revelan geometrías pseudo-octaédricas y tetraédricas, donde el piroxicam se encuentra en su forma aniónica o neutra, respectivamente, coordinándose al Cu(II) de forma bidentada a través del oxígeno del grupo amida y del nitrógeno piridínico.

Desde otra perspectiva, se conoce que la Química Teórica y Computacional constituyen una herramienta para el estudio de las propiedades electrónicas de un sistema, permitiendo explicar las evidencias experimentales encontradas y hacer predicciones del comportamiento químico en reacciones o interacciones químicas.

En el presente trabajo realizaremos un estudio teórico dentro del marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad, de la estabilidad de las posibles conformaciones y estructuras de los complejos del ion Cu(II) con el fármaco piroxicam para encontrar la geometría y coordinación favorecidas tanto en fase gas como en solución acuosa y etanólica. También, se realizará un estudio termodinámico del equilibrio entre los diferentes complejos posiblemente formados, ya que tanto la constante de formación del complejo como su estructura son importantes para determinar su acción biológica.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

1.1. Importancia biológica del Cu

El cobre (Cu) se formó en los inicios de nuestra galaxia, probablemente en una supernova o en el interior caliente de una estrella; es uno de los metales más importantes para el hombre, por su impacto en la salud y en la vida cotidiana. Sin embargo, su descubrimiento data del período prehistórico y su empleo data desde aproximadamente 10,000 años. Ya en el año 3000 a. c., los egipcios lo utilizaban como antiséptico para esterilizar el agua potable. Se encuentra entre los 25 elementos más abundantes de la corteza terrestre en forma de sulfóxidos, hidróxidos, óxidos y carbonatos, en una cantidad aproximada de 68 ppm y de 0.003 ppm en océanos.⁶

Presenta un rango de estados de oxidación de 0 a +4 y pese a que se han aislado compuestos de cobre cero-valentes y trivalentes aislados,⁷ la química del cobre con ligantes biológicamente relevantes es exclusivamente para los estados de oxidación Cu(I) y Cu(II), siendo el último el más estable tanto en sistemas biológicos como en agua.⁸ El ion Cu(I) puede presentar números de coordinación (N.C.) de dos, tres o cuatro, siendo sus geometrías más comunes la lineal, trigonal plana y tetraédrica; sin embargo, se han aislado complejos que presentan una geometría de bipirámide trigonal. En contraste, el ion Cu(II) forma compuestos con N.C. de cinco; no obstante, son bien conocidos los de cuatro y seis. Las geometrías que generalmente presentan estos complejos son bipirámide trigonal, octaédrica, tetraédrica y cuadrada plana.^{6,7}

Aunque la función biológica del cobre fue establecida alrededor de los años veinte, su relevancia biológica fue completamente reconocida a finales de los años setenta y ochenta cuando la Química Bioinorgánica de este elemento traza en el ser humano se desarrolló rápidamente. En la actualidad, el cobre es reconocido como un oligoelemento esencial para la fisiología celular y varias funciones biológicas como la respiración, transmisión neuronal, la maduración de tejidos, defensa del estrés oxidativo y en el metabolismo del hierro.⁹

La utilidad biológica del cobre deriva principalmente de su capacidad para alternar su forma oxidada y reducida; por ejemplo, en medio acuoso el par Cu(II)/Cu(I) presenta un bajo potencial de reducción (0.158 V, ENH), lo que explica su capacidad para intercambiar electrones con otros compuestos químicos,³ mostrando así una alta afinidad con diferentes

moléculas orgánicas y una amplia variedad de geometrías. Esta capacidad hace del cobre el tercer metal de transición más abundante en sistemas biológicos.¹⁰

Es por esta razón que el cobre es empleado por un gran número de enzimas, probablemente más de 300 en los seres humanos, donde lleva a cabo funciones como la transferencia de electrones y la unión o activación de pequeñas moléculas.^{3,11} Algunos ejemplos de estas proteínas son la lisil oxidasa, requerida para el tejido conectivo y para la reticulación de la elastina; la superóxidodismutasa (SOD), depuradora de radicales libres; la tirosinasa, requerida para el mecanismo de formación de pigmentos como la melanina; la citocromo oxidasa, transportadora de electrones; la ceruloplasmina, transportadora de cobre en la sangre y la dopamina β-monooxigenasa, enzima que convierte a la dopamina en el neurotransmisor noradrenalina.¹² También es sabido que influye en la expresión de un gen específico en las células mamíferas, en la mielinización del nervio y la acción de la endorfina.²

Como oligoelemento esencial, se recomienda una ingesta diaria de cobre en el ser humano de entre 1.5-3.0 mg por día.¹² El cuerpo humano normalmente contiene de 80-120 mg, del cual, la mayoría se encuentra en el esqueleto (46 mg), músculo esquelético (26 mg), hígado (10 mg), cerebro (8.8 mg) y sangre (6 mg).¹³ Cuando se encuentra libre dentro de la célula, es tóxico aún en bajas concentraciones, causando alteraciones gastrointestinales; esta toxicidad se evita restringiendo el movimiento de los iones mediante ciertos transportadores transmembrana, metalobuffers y metalochaperonas como la SOD, siendo la ceruloplasmina y la albúmina las principales proteínas transportadoras de cobre en el cuerpo humano.¹⁴

Además, el cobre posee un papel importante en el proceso de inflamación. La inflamación es una respuesta del sistema inmunológico a la invasión por agentes infecciosos, estimulación antigénica o lesiones físicas; en ella participan una gran cantidad de metabolitos y sustancias bioquímicas, tales como la histamina que pertenece al grupo de las aminas vasoactivas, la cual es uno de los compuestos causantes de la vasodilatación en la inflamación, los metabolitos del ácido araquidónico, principalmente las prostaglandinas PGE₂, PGI₂ y PGD₂ que también producen vasodilatación y las citosinas, las cuales fomentan la síntesis de prostaglandinas.¹⁵

El papel del cobre en la reducción de la inflamación se ha atribuido a su función como cofactor en los procesos metabólicos que afectan el tejido articular/conectivo y el sistema inmunológico, a su efecto en la síntesis de prostaglandinas (PG)¹² y a su actividad redox, ya que se ha demostrado que en enzimas como la SOD elimina el radical aniónico superóxido

($O_2^{\cdot-}$). Dicha enzima es empleada para el tratamiento de inflamación en animales. Por otro lado, se ha propuesto que existe un incremento en la demanda de cobre durante condiciones inflamatorias, mientras que una deficiencia tiene un efecto pro-inflamatorio.² Sin embargo, a través de la reacción tipo Fenton, se ha encontrado que tanto el ion Cu(II) que se encuentra, ya sea libre en el cuerpo o formando los complejos, puede contribuir a la producción de especies pro-inflamatorias como el radical hidróxilo (OH^{\cdot}) y el ion Cu(III), pero bajo condiciones fisiológicas, la cantidad de Cu(II) libre es insuficiente para catalizar las rutas pro-inflamatorias debido a que se encuentra unido a diversas proteínas; lo anterior ha llevado a postular que la naturaleza de un ligante unido al Cu(II) también puede determinar la naturaleza del efecto biológico observado, potenciando u ofreciendo una protección contra el daño provocado por el radical libre oxígeno inducido por el ion Cu(II) libre.²

De todo lo anterior podemos concluir, que la actividad biológica del cobre en el organismo humano es extremadamente compleja e importante, razón por la que sus niveles biológicos deben mantenerse perfectamente regulados y controlados. Y del mismo modo existen una variedad de fármacos, los cuales son empleados por el ser humano para la disminución de la inflamación.

1.2. Fármacos Anti-Inflamatorios no Esteroideos (AINEs)

Los fármacos Anti-Inflamatorios no Esteroideos (AINEs) comprenden a los derivados de salicilatos, ácidos fenilalcanóicos, ácidos antranílicos, sulfonaminas, furanonas y oxicams. Constituyen los medicamentos más prescritos, con múltiples usos terapéuticos como en la reducción de los síntomas de inflamación en la artritis y en condiciones post-operatorias. Y a pesar de que presentan como principales efectos secundarios la gastropatía y la toxicidad renal, son de gran interés en el desarrollo de fármacos alternativos. Tanto los efectos terapéuticos como su toxicidad se deben a la inhibición de las isoformas COX-I y/o COX-II de la ciclooxigenasa (COX o PGH sintasa), con una mayor o menor potencia y especificidad, bloqueando así la síntesis de las prostaglandinas. La inhibición de la isoforma COX-II se encuentra relacionada con los procesos inflamatorios, mientras que la inhibición de la COX-I se relaciona con la ulceración gastroduenal.²

Aunado a lo anterior, muchos AINEs exhiben efectos quimiosupresivos y quimiopreventivos en diferentes tipos de cáncer como el colorrectal¹⁶ y de pulmón¹⁷ e incluso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.¹⁸ A esto, se piensa que su efecto anticancerígeno ocurre mediante mecanismos dependientes e independientes de la COX y la posible interacción de los mismos con el ADN.¹⁹

Con la finalidad de reducir la toxicidad gastrointestinal de los AINEs, en los años ochenta, la farmacéutica Pfizer desarrolló los oxicams, fármacos mucho más selectivos en la inhibición de la COX-II,² donde sus propiedades farmacológicas son debidas a sustitución del grupo carboxilato presente en otros AINEs por el grupo enólico ácido. Esta característica se traduce en vidas medias más largas en el organismo, ya que poseen mayor lipofilicidad que los fármacos que presentan el grupo carboxilato como la aspirina y el naproxeno; esto origina, que la dosis suministrada sea menor a la de otros AINEs, observándose así, una menor frecuencia en los efectos secundarios como la ulceración gastrointestinal o insuficiencia renal. Del mismo modo se ha encontrado que poseen una potencia similar a la observada en el ketorolaco o la indometacina.²⁰

El piroxicam es uno de los oxicams más empleados clínicamente y de los más estudiados debido a su potencia farmacológica, puesto que es el inhibidor de la síntesis de prostaglandinas más potente de todos los AINEs y es probablemente “único” debido a que es un inhibidor reversible de la enzima ciclooxigenasa. En la Figura 1.2.1 se muestra la estructura química del piroxicam ($H_2PIR=4$ -hidroxi-2-metil-N-2-piridinil-1,1-dioxido-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida), este fármaco posee varios grupos funcionales; un anillo tiazina, el cual se encuentra sustituido por un grupo amida en la posición 3 y un hidroxilo en la posición 4, un anillo periférico izquierdo benceno y un grupo piridilo como sustituyente en el grupo amida. En solución, el piroxicam puede estar como especie catiónica univalente (H_3PIR^+) y como especie neutra (H_2PIR), donde puede encontrarse en su forma tautomérica enólica o zwitteriónica, o como especie aniónica univalente ($HPIR^-$). Los equilibrios entre dichas especies prototrópicas pueden manipularse variando el pH del medio, presentando valores de $pK_{a_1} = 1.86$ y $pK_{a_2} = 5.46$,²¹ por lo que, en principio, a pH neutro predomina la especie aniónica.²²

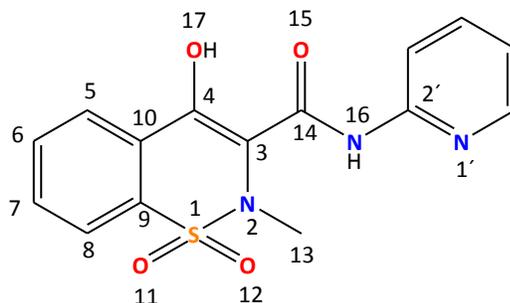


Figura 1.3.1. Estructura química del piroxicam.

La familia de los oxicams son de gran interés en la química de coordinación debido a que presentan cuatro heteroátomos diferentes adecuados para la coordinación; el nitrógeno de la piridina (Py) en posición 1' (N1') presente en el anillo piridil (piroxicam) o tiazolil (meloxicam) o isoxazoil (isoxicam), el oxígeno del grupo hidroxilo en posición 17 (O17), el nitrógeno del grupo amida en posición 16 (N16) y el oxígeno del grupo amida en posición 15 (O15).¹⁵

1.3. Confórmeros del Piroxicam. Estructura y estabilidades relativas

Se han estudiado de manera teórica y experimental múltiples confórmeros del piroxicam; siendo los confórmeros EZE y ZZZ los más estables.²³ Se ha encontrado que las formas tautoméricas de la especie neutra pueden adoptar predominantemente estas dos conformaciones; así el confórmero EZE, observado en el tautómero enol (Figura 1.3.1.a), también conocido como confórmero cerrado, presenta un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo y el carbonilo de la amida, mientras que el confórmero abierto o confórmero ZZZ, observado en el tautómero zwitterion (Figura 1.3.1.b), no presenta dicho puente de hidrógeno. Esta diferencia estructural se debe a las rotaciones internas de los enlaces C3-C14 y C14-N16.²⁴ Otra diferencia estructural existente entre el zwitterion y el enol es la transferencia del protón que se encuentra en el oxígeno en posición 17 (O17) al nitrógeno en posición 1' del anillo piridil (N1').^{25,26} Este equilibrio tautomérico puede alterarse modificando la polaridad del disolvente, ya que el tautómero zwitterion predomina en disolventes polares mientras que el enol en disolventes de menor polaridad.

Otro equilibrio tautomérico existente es el ceto-enol, el cual también puede alterarse al modificar la polaridad del medio. Respecto a este equilibrio, Souza, et al.,²⁷ realizaron un estudio experimental del equilibrio ceto-enol reportando que el tautómero enol-EZE predomina

en solventes no polares, lo cual facilita la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares otorgándole rigidez a la molécula, mientras que el tautómero ceto predomina en solventes polares. Del mismo modo reporta un estudio teórico conformacional en donde observaron que el tautómero enol es más estable que el ceto.

En el presente trabajo, analizaremos las estabildades relativas de las especies-confórmers; enol-EZZ (Figura 1.3.1.c), enol-ZZZ (Figura 1.3.1.d), ceto-EZZ (Figura 1.3.2.a), ceto-ZZZ (Figura 1.3.2.b) y anión-ZZZ (Figura 1.3.2.c). Como se verá más adelante, las conformaciones EZZ y ZZZ fueron las escogidas debido a que facilitan la formación del quelato.

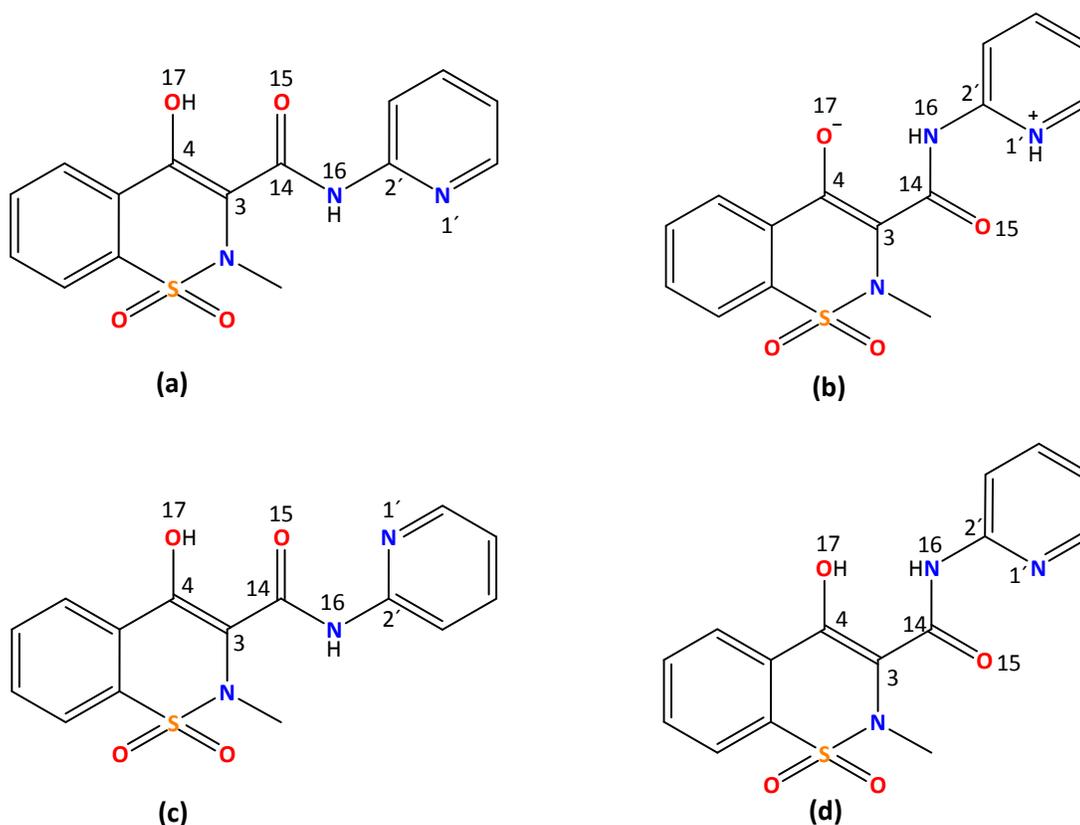


Figura 1.3.1. Estructuras de las dos variantes conformacionales de la especie neutra (H_2PIR)

(a) enol en conformación EZE, (b) tautómero zwitterion en configuración ZZZ, (c) enol en conformación EZZ y (d) enol en conformación ZZZ.

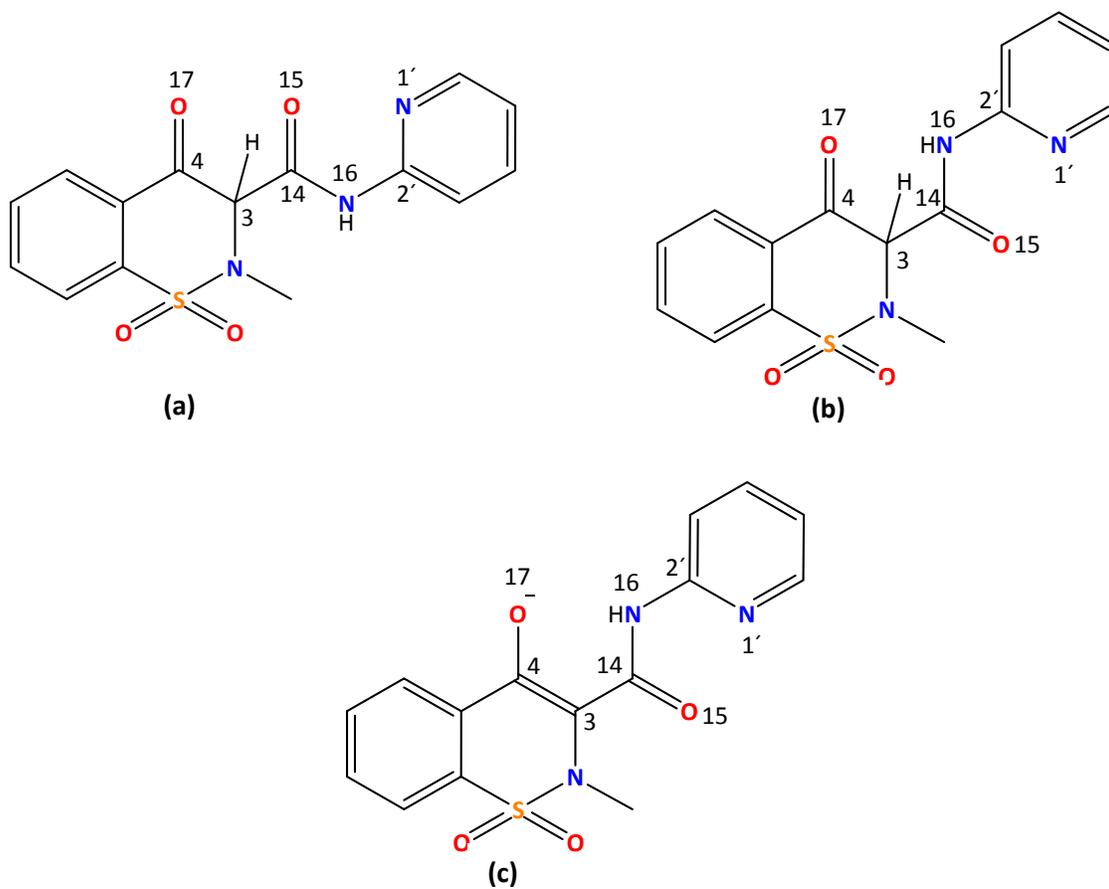


Figura 1.3.2. Estructuras químicas del (a) tautómero ceto en configuración EZZ, (b) el tautómero ceto en configuración ZZZ y por último (c) del anión en conformación ZZZ.

1.4. Interacciones Cu(II)-Fármacos

Desde hace más de cincuenta años se han reconocido y estudiado las funciones benéficas y efectos clínicos de los complejos Cu(II)-fármaco, en particular de los Cu(II)-AINEs;² sin embargo, hasta ahora se sabe poco acerca de su absorción y distribución en el tejido biológico, así como de sus constantes de formación.

A finales de los años 70s y 80s Walker y colaboradores²⁸ y por otro lado Sorenson^{29,30} reportaron que el modo de acción de los salicilatos y otros fármacos anti-inflamatorios podía implicar una quelación con iones metálicos bioactivos, tales como el Cu(II), facilitando así la transferencia del metal hacia o desde un sitio de inflamación o dolor. Como resultado de lo anterior, estos fármacos libres presentes en el organismo pueden competir con otras moléculas biológicas por los iones metálicos, cambiando su distribución en el plasma sanguíneo y en otros fluidos.¹⁹

Por otro lado, en 1978, E. Jackson, *et al.*,³¹ reportaron que el ion Cu(II) forma complejos neutros de bajo peso molecular en el organismo y debido a que presentan cierta lipofilicidad pueden atravesar la membrana celular facilitando su absorción en el tracto gastrointestinal y podrían ser distribuidos mediante la albúmina, la principal proteína vinculante de fármacos en el cuerpo.² Además, ha sido propuesta la formación de complejos de Cu(II)-quelato con las proteínas del plasma celular (por ejemplo, L-histidina), siendo estos complejos en el plasma celular los que podrían sustentar la acción farmacológica del fármaco aún acomplejado con el Cu(II).³² De todo lo anterior, ha surgido la hipótesis de que al administrar estos fármacos coordinados al ión Cu(II) podría evitar un posible desequilibrio de los niveles en el cuerpo humano de dicho metal.

Los descubrimientos de Sorenson^{29,30} acerca del potencial de los quelatos metálicos en medicina, demuestran una mayor capacidad y actividad anti-inflamatoria en los complejos Cu(II)-AINEs que la observada en sus componentes individuales y significativamente más activo que la mezcla de sus componentes haciendo notoria la actividad sinérgica del ion Cu(II) con los fármacos. También se observó, que diversos complejos de Cu(II) con agentes no anti-inflamatorios, presentan actividad anti-inflamatoria y que los complejos Cu(II)-AINEs exhiben una actividad análoga a la SOD, es decir, depuran los radicales libres en el organismo.²

Para la evaluación de la actividad biológica de estos compuestos existen ciertos parámetros, entre ellos se encuentra la actividad SOD (actividad antioxidante), el comportamiento redox, la lipofilidad, su estructura y las constantes de estabilidad.²

Con respecto a la estructura, se ha observado que en estado sólido, los complejos Cu(II)-AINEs son generalmente dinucleares o mononucleares.² Los complejos dinucleares presentan una geometría octaédrica típica, caracterizados por una estructura tipo acetato cúprico ($[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$), en donde los iones carboxilato actúan como ligantes puente, formando así una estructura conocida como *rueda de paletas* (Figura 1.4.1.).

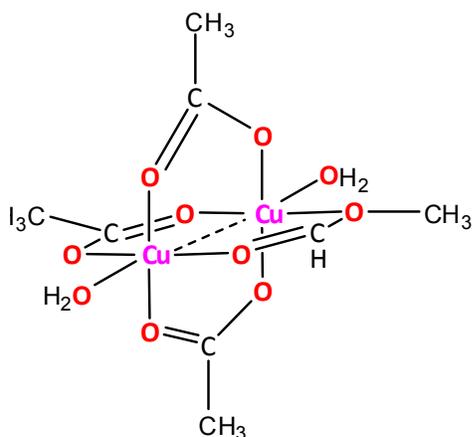


Figura 1.4.1. Estructura tipo *rueda de paletas* del acetato cúprico hidratado.

En contraste, los complejos mononucleares pueden existir como aductos *cis* o *trans*, donde el ligante puede encontrarse coordinado de forma mono o bidentada. Los ligantes que contienen más de un átomo donador que puede coordinarse al centro metálico son denominados polidentados. Estos ligantes se coordinan al metal formando un anillo quelato (la palabra quelato proviene del nombre griego para pinza de cangrejo) de 5 o 6 miembros. En la Figura 1.4.2.a se muestra una estructura general de un complejo mononuclear octaédrico, en el cual sus ligantes monodentados "A" se encuentran en posición *trans* mientras que "B" y "C" se encuentran posición *cis*. En la Figura 1.4.2.b se muestra un complejo con ligantes bidentados que presentan isomerización *trans*.

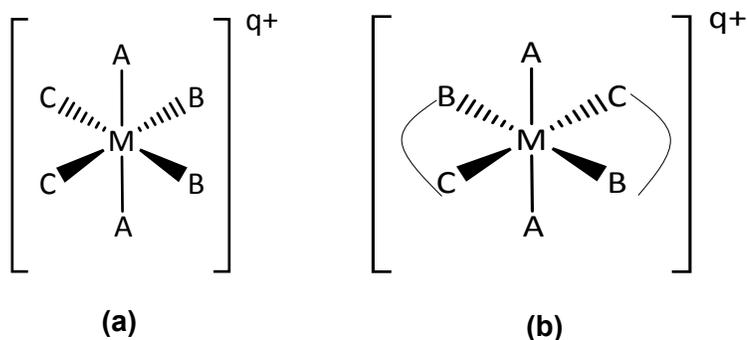


Figura 1.4.2. Estructura de complejos mononucleares octaédricos con ligantes **(a)** monodentados con isomerización *cis* y *trans* y **(b)** con ligantes *trans*-bidentados.

La presencia de ligantes N-donadores favorecen la formación de complejos mononucleares, mientras que la presencia de ligantes O-donadores, como H₂O o DMF (DMF=N,N-dimetilformamida), favorecen la formación del complejo dinuclear. Otro factor a destacar es el solvente, reportándose que la retención de la estructura dinuclear del complejo [Cu₂(DIPS)₄] (donde DISP=diisopropilsalicilato) se logra en un medio apolar, mientras que la estructura mononuclear [Cu(DIPS)₂] prevalece en solventes polares.³² El papel que juega el efecto estérico en estos sistemas carece de importancia.

Hasta la fecha, se han sintetizado y caracterizado un gran número de complejos de Cu(II) empleando AINEs como ligantes incluyendo el difunisal,³³ el ácido flufenámico,³⁴ la indometacina,³⁵ el naproxeno³⁶ y el diclofenaco,³⁶ etc. También han sido empleadas quinolonas, incluyendo la flumequina,³⁷ la enrofloxacin,³⁸ el esparfloxacin,³⁸ etc., observando en muchos casos, que la introducción de ligandos heterocíclicos N-donadores, mejora la actividad del complejo.^{36,39}

Todavía no se encuentran disponibles fármacos de Cu-AINEs para uso oral humano, aunque para el alivio tóxico temporal del dolor y la inflamación en humanos está disponible el gel Alcusal ® de base etanólica con Cu(II)-salicilato.²⁸ Al sureste de Asia y en Sudáfrica se encuentra disponible el complejo dinuclear [Cu₂(Indo)₄(DMF)₂] (Indo=indometacina) como fármaco anti-inflamatorio no esteroideo para uso veterinario,⁴⁰ el cual muestra una reducción en los efectos secundarios gastrointestinales adversos, indicando que algunos complejos pueden prevalecer intactos en el estómago y probablemente sean posteriormente absorbidos en el plasma.

El interés por la búsqueda de medicamentos que posean menores efectos secundarios ha llevado a realizar estudios más profundos de los complejos de metales de transición como el cobre con diversos fármacos como ligantes, siendo los AINEs unos de los principales ligantes estudiados debido a su acción anti-inflamatoria en enfermedades crónicas autoinmunes como la artritis reumatoide, donde las articulaciones pueden perder su rango de movimiento y volverse deformes. Recientemente, ha sido desarrollada una nueva clase de profármacos de AINEs, liberadores de monóxido de nitrógeno (NO) con el objetivo de disminuir la toxicidad gastrointestinal y renal de los AINEs.⁴¹

1.5. Interacción Cu(II)-Oxicams

Uno de los primeros estudios de complejos de Cu(II)-H₂PIR se llevó a cabo en 1990 por Cini, *et al.*,³ donde reportaron distancias de enlace, frecuencias vibracionales y parámetros de resonancia magnética nuclear del complejo *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMF)₂], el cual presenta una geometría pseudo-octaédrica donde dos piroxicam en su forma monoaniónica se coordinan al cobre(II) de forma bidentada a través del oxígeno del grupo amida y del nitrógeno piridínico. Las posiciones axiales se encuentran ocupadas por dos moléculas de DFM, coordinadas al metal a través del oxígeno del grupo amida. La formación de complejos de cobre neutros es de gran interés, dado que tales complejos son esenciales para la distribución eficaz de los agentes fármaco-activos y para mantener el equilibrio de cobre en el plasma sanguíneo.

En el 2004, Gehad y El-Gamel⁴² reportan el complejo *trans*-[Cu(H₂PIR)₂](AcO)₂ de geometría cuadrada plana, en donde AcO⁻ es el contraión acetato y H₂PIR se comporta como un ligante neutro bidentado coordinado al Cu(II) a través del oxígeno del grupo amida y del nitrógeno piridínico. Del mismo modo, reportaron sus frecuencias vibracionales y el logaritmo de su constante de estabilidad, $\log K = 6.96 \pm 0.47$, valor que es mucho mayor a la unidad y por lo tanto indica que el complejo es estable.

Un año después, en 2005, Mohamed Gehad⁴³ reportó las frecuencias vibracionales y momentos magnéticos del complejo tetraédrico [Cu(H₂PIR)(Ala)](AcO), donde Ala=DL-alanina se comporta como un ligante aniónico, coordinándose al metal de forma bidentada a través del oxígeno del grupo carboxilato y del nitrógeno del grupo amino, mientras que H₂PIR se comporta como ligante neutro coordinándose de forma bidentada vía el oxígeno del grupo amida y el nitrógeno piridínico.

En el 2006, Roy y colaboradores,¹⁹ reportaron que al acomplejar al Cu(II) con H₂PIR a un pH=6.7 (cercano al fisiológico en sangre, pH≈7.4 a 37°C) se tiene a la especie aniónica del piroxicam (HPIR⁻). Mediante un estudio espectroscópico y llevando a cabo una titulación del piroxicam con Cu(II) reportan que en solución existe un equilibrio entre dos especies; la especie aniónica del piroxicam y su complejo con Cu(II). En su reporte señalan que existe únicamente un tipo de complejo Cu(II)-piroxicam, donde la estequiometría de piroxicam:Cu(II) es 2:1 con una constante de asociación, $K = 9.8 \times 10^9 \text{ M}^{-2}$ determinada mediante Calorimetría de Titulación Isotérmica, la cual es comúnmente empleada para la determinación de constantes de unión entre ligantes y macromoléculas como las proteínas. El valor de la constante nos indica que el complejo formado es estable.

En el 2008, Cini, *et al.*,⁴⁴ sintetizaron el complejo *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMSO)₂], en donde DMSO es dimetilsulfóxido y el piroxicam se encuentra como especie aniónica. Dicho complejo se caracterizó mediante difracción de rayos-X encontrando el mismo comportamiento observado por Cini en 1990. Del mismo modo, realizaron un estudio teórico en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad con el funcional B3LYP, la base LanL2DZ para el ion Cu (II) y la base 6-31G** para los elementos C-H-N-O-S, del complejo *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMF)₂], donde el piroxicam se encuentra como especie aniónica.

En el 2010 Abu-Eittah y Zordok⁴⁵ realizaron un estudio teórico en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) empleando el funcional híbrido B3LYP y la función de base 6-31G**, donde describieron parámetros geométricos del complejo cuadrado plano *trans*-[Cu(H₂PIR)₂]²⁺, donde H₂PIR se encuentra en su conformación abierta ZZZ.

Posteriormente, en el 2012, Hadadzadeh, *et al.*,⁴⁶ sintetizaron el complejo octaédrico *trans*-[Cu(HPIR)₂(THF)₂], en donde THF es tetrahidrofurano. Este complejo fue caracterizado mediante rayos-X, observándose la misma geometría y el mismo modo de coordinación que Cini.⁴

También existen evidencias experimentales de diversos equipos de investigación donde se han confirmado complejos de Cu(II) con diversos oxicams como son el tenoxicam (HTENOX),⁴⁷ el isoxicam (HISO)⁴⁸ y meloxicam (HMEL),²³ entre otros.

Como se ha mencionado anteriormente el piroxicam es un ligante potencialmente tetradentado, sin embargo, se sabe que para reaccionar como un ligante monodentado, lo

hace a través del nitrógeno piridilo con Pt(II), como un ligante quelato bidentado a través del nitrógeno piridilo y el oxígeno de la amida con Cu(II) y Cd(II) y como un ligante tridentado aniónico, a través del oxígeno enólico, el nitrógeno piridilo y el de la amida con el Sn(IV). En el caso de los iones Fe(II), Co(II), Ni(II) y Zn(II) se considera que deben comportarse de manera similar al Cd(II) y al Cu(II).²³

Cabe señalar que al contrario de los AINEs carboxílicos, en donde siempre se observó la formación de complejos dinucleares en presencia de ligantes O-donadores, en el piroxicam, se han obtenido siempre complejos mononucleares, por lo que una hipótesis de este trabajo es que en presencia de moléculas de agua se debe obtener el complejo mononuclear $[\text{Cu}(\text{HPIR})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ con una estructura pseudo-octaédrica como la especie más estable.

Debido a los antecedentes encontrados sobre la importancia de los oxicams y el hecho de que los complejos Cu(II)-fármaco exhiben propiedades biológicas más pronunciadas en comparación con los fármacos libres, nos hemos visto en la tarea de estudiar de la interacción del ion Cu(II) con el fármaco piroxicam y de la estabilidad de las posibles conformaciones y estructuras de sus complejos mediante el empleo de la Teoría de los Funcionales de la Densidad para encontrar la geometría y coordinación más favorecida tanto en fase gas como en solución acuosa y etanólica. También se realizará un estudio termodinámico del equilibrio entre los diferentes complejos posiblemente formados, ya que tanto la constante de formación del complejo como su estructura son factores importantes en la determinación de su acción biológica.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. Termodinámica de los procesos de complejación en disolución

En el estudio de complejos de coordinación en solución, deben tenerse en cuenta dos clases de estabilidad, a saber, estabilidad termodinámica y estabilidad cinética. La estabilidad termodinámica de una especie química representa una medida de esta especie que se forma o que es transformada en otros compuestos, cuando el sistema ha alcanzado el estado de equilibrio. Mientras que la estabilidad cinética se refiere a la velocidad con la que proceden las transformaciones que llevan al equilibrio. En esta sección consideraremos la estabilidad termodinámica, es decir, la naturaleza de los equilibrios químicos, una vez que se han establecido.

La estabilidad termodinámica de los complejos de coordinación es relativamente fácil de determinar y nos provee una gran cantidad de datos, a partir de los cuales se han evaluado la importancia de efectos como campo-ligante, entre otros, sobre las propiedades de los complejos de metales de transición.

Una de las reacciones más importantes de los iones solvatados es el reemplazo de una o más moléculas de solvente por una molécula de ligante (L) o por iones para dar un complejo. Cada desplazamiento de una molécula de solvente por L tiene una constante de estabilidad, denominadas constantes por etapas o sucesivas, $K_1(n = 1)$, $K_2(n = 2)$, ..., K_n .

De manera general, el equilibrio 1 muestra la formación de un complejo (ML_n) y su estabilidad es expresada en términos de la constante de estabilidad (formación) sucesiva como se define en la ecuación (2.2.1).



$$K_n = \frac{[ML_n]}{[ML_{(n-1)}][L]} \quad (2.2.1)$$

La tendencia normal para las constantes de estabilidad sucesivas es que disminuyen a medida que n aumenta. Por otro lado, haciendo referencia a soluciones acuosas, el equilibrio 2 nos muestra el equilibrio de un ion metálico solvatado inicialmente con número de coordinación de seis.



Donde $[H_2O]$, que en sentido estricto es la actividad del agua, es igual a la unidad y no aparece en la expresión de K_n (ecuación 2.2.2).

$$K_n = \frac{[M(H_2O)_{5-n}L_n]}{[M(H_2O)_{6-n}L_n][L]} \quad (2.2.2)$$

Cabe destacar que un valor grande de la constante de estabilidad, indica una mayor estabilidad del complejo.

Otra forma de determinar la constante de formación de un complejo es considerar su formación global. El equilibrio 3 muestra la formación global del complejo ML_n mientras la ecuación (2.2.6) da la expresión de su constante de estabilidad global, β_n , la cual puede relacionarse con las constantes de estabilidad sucesivas al expresarse en términos del producto de varias constantes de estabilidad sucesivas (ecuación 2.2.4) o como la ecuación (2.2.5).



$$\beta_n = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} \quad (2.2.3)$$

$$\beta_n = K_1 K_2 \dots K_n \quad (2.2.4)$$

$$\log_{10} \beta_n = \sum_0^n \log_{10} K_n \quad (2.2.5)$$

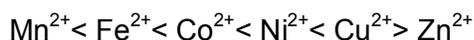
Para una reacción dada podemos relacionar la constante de equilibrio con el cambio de la energía libre de Gibbs mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K \quad (2.2.6)$$

A partir de esta ecuación, es evidente que un mayor valor de K resulta cuando ΔG es más negativo, lo que podía resultar si ΔH es muy negativo. En general el $\Delta H < 0$ producto de la interacción entre el catión metálico electroceptor y el ligante electrodonador, influyendo además los efectos de solvatación de ambos.

Desde hace tiempo los científicos dedicados a la química de coordinación han tenido conocimiento de ciertas tendencias en la estabilidad de los complejos metálicos. El

establecimiento de correlaciones entre la estabilidad de los complejos y los factores relacionados con las características del ion metálico y ligantes en cuestión no es un nuevo emprendimiento. Una de las primeras correlaciones establecidas fue la serie de estabilidad de Irving-Williams, la cual mostró que para un ligante dado la estabilidad de los complejos con iones $2+$ de la primera serie de metales de transición lleva el siguiente orden:



Este orden proviene, en parte de un decremento en el tamaño de los iones, con lo cual aumenta la energía de ionización y el carácter electroceptor. Los complejos de estos metales que contienen muchos otros tipos de ligantes muestran una tendencia similar en la estabilidad.⁴⁹

La estabilidad puede predecirse también a partir de la teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson (HSAB, por sus siglas en inglés), en la cual de acuerdo con Pearson, las bases blandas son donadores de electrones que poseen alta polarizabilidad, baja electronegatividad y un volumen grande, esta clasificación incluye a los grupos 15, 16 y 17 de la tabla periódica salvo N, O y F, algunos ejemplos son el ion tiocianato (SCN^-), el ion cianuro (CN^-), el monóxido de carbono (CO), las fosfinas (R_3P), los tioéteres (R_2S), los tiolatos (RS^-), hidruros (H^-) y yoruros (I^-). En tanto, las bases duras son entidades químicas poco polarizables que contienen uno o más átomos donadores de elevada electronegatividad y de poco volumen, como F, O y N, ejemplos de bases duras son amoníaco (NH_3), aminas (RNH_2), la hidracina (N_2H_4), el hidróxido (OH^-), el acetato (CH_3COO^-), etc.

Por otro lado, los ácidos duros son aquellos que poseen un estado de oxidación elevado, un tamaño pequeño y una baja polarizabilidad, esta clasificación incluye a los iones de los metales alcalinos, alcalinotérreos, al ion hidrógeno H^+ y a los metales de transición más ligeros en estados de oxidación más altos, como Ti^{4+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} y Co^{3+} . Mientras que los ácidos blandos son en general cationes con bajo estado de oxidación y de gran volumen, este grupo incluye a los iones metálicos Cu^+ , Ag^+ , Hg^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} , etc. Así, se ha encontrado que los ácidos duros reaccionan preferentemente con bases duras y los ácidos blandos interaccionan preferentemente con bases blandas compartiendo su densidad electrónica, lo que se favorece cuando las especies presentan alta polaridad.

Dentro de ésta teoría se ha establecido que el ion simétrico Cu(I), de configuración $[\text{Ar}] 3d^{10}$, es un ácido blando y por tanto prefiere ligantes con átomos donadores blandos como el azufre

en forma de sulfuro. En contraste, el ion Cu(II), con configuración [Ar] d^9 , es un ácido de comportamiento medio (entre duro y blando) y su química de coordinación es dominada por ligantes que poseen átomos donadores duros como el nitrógeno y el oxígeno, seguidos del azufre y el cloro.

2.1.1. Efecto quelato

Una observación general es que los complejos quelatos de ligantes polidentados son siempre termodinámicamente más estables que aquellos del mismo metal con un número equivalente de ligantes monodentados. Este incremento en la estabilidad del complejo se le conoce como *efecto quelato*. Del mismo modo, la formación de un sistema considerado que posea una aromaticidad considerable, otorgará una mayor estabilidad al complejo.

La termodinámica del efecto quelato es regida por los términos entrópico y el entálpico, de acuerdo a la ecuación de Gibbs Helmholtz señalada anteriormente en la ecuación (2.2.6).

En este caso, el efecto entrópico es favorable y domina; cuando un ligante monodentado entra a la esfera de coordinación una molécula de solvente es desplazada, por lo tanto hay un mismo número de moléculas libres antes y después de la formación del complejo y ΔS es aproximadamente cero. En cambio, cuando un ligante bidentado entra a la esfera de coordinación desplaza a dos moléculas de solvente. Hay un aumento en el número de moléculas libres, y el desorden del sistema (entropía) aumenta. Este valor positivo resulta en un valor más negativo de ΔG (mayor valor de K). Por lo tanto, el efecto quelato produce un ΔS positivo.⁵⁰

2.2. Química teórica y computacional^{51,52,53}

La química teórica tiene como objetivo la búsqueda de mejores teorías o modelos para explicar el comportamiento de las sustancias que observamos a nivel macroscópico, a partir de las interacciones fundamentales que ocurren entre los electrones y los núcleos. Permite el desarrollo de modelos empleando la física cuántica, la química cuántica, la mecánica cuántica y la mecánica estadística. Mientras que la química computacional pretende brindar tanto las técnicas operacionales para resolver los formalismos de los modelos teóricos como probar su

validez mediante la comparación simultánea con los datos experimentales y se encuentra orientada al diseño de moléculas asistido por computadora. En la actualidad, la vinculación de la química experimental y la química teórica es un hecho, debido a que las moléculas estudiadas experimentalmente ya son calculables a niveles elevados y confiables de teoría.

2.2.1. Ecuación de Schrödinger

La mecánica cuántica permite la descripción matemática correcta del comportamiento de los electrones en átomos y moléculas. La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para un sistema unidimensional de una partícula se puede expresar como:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (2.2.1)$$

donde Ψ es la función de onda, E es la energía y \hat{H} es el operador Hamiltoniano para un sistema de N electrones y M núcleos. La expresión de \hat{H} es:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_i} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2m_A} \sum_{A=1}^M \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2.2.2)$$

donde m_A es la masa del núcleo, Z_A es su número atómico, m_i es la masa del electrón y e es la carga del electrón. ∇_i^2 y ∇_A^2 son los laplacianos ($\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$) que operan respecto a las coordenadas del i -ésimo electrón y del A -ésimo núcleo, respectivamente. Los primeros dos términos corresponden a la energía cinética de los electrones y la energía cinética de los núcleos respectivamente, mientras que los últimos tres términos corresponden a la atracción coulombica entre electrones y núcleos, a la repulsión coulombica electrón-electrón y a la repulsión coulombica núcleo-núcleo respectivamente. r_{iA} es la distancia entre el i -ésimo electrón y del A -ésimo núcleo, r_{ij} es la distancia entre los electrones i -ésimo y j -ésimo y r_{AB} es la distancia entre el A -ésimo y B -ésimo núcleo. Un operador es una operación matemática que transforma una función propia en otra dada que es proporcional a la función original. A la función de proporcionalidad se le denomina valor propio. Así, al aplicar el operador \hat{H} en la función Ψ obtenemos como valor propio E y otra función Ψ (ecuación 2.2.1).

La solución de la ecuación de Schrödinger de una molécula es muy complicada, pero la clave para efectuarla se encuentra en las posibles aproximaciones que se le pueden hacer al

operador Hamiltoniano. La primera se conoce como la aproximación Born-Oppenheimer y se basa en el hecho de que la masa de los núcleos es mucho mayor que la de los electrones; por tanto el movimiento de los núcleos es lento con respecto a los electrones y es posible considerar que los electrones en una molécula se mueven en un campo donde los núcleos permanecen fijos. De esta manera se puede desprestigiar la energía cinética de los núcleos y se considera constante la repulsión electrostática entre ellos, trabajando con un Hamiltoniano puramente electrónico,

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{\hbar^2}{2M_i} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A e}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2.2.3)$$

$$\hat{H}_{elec} \Psi_{elec} = E_{elec} \Psi_{elec} \quad (2.2.4)$$

A partir del Hamiltoniano (2.2.3) se obtiene la energía E_{elec} y su solución es la función de onda electrónica Ψ_{elec} , la cual describe el movimiento de los electrones dependiendo de las coordenadas electrónicas. La energía total para una configuración fija de los núcleos debe incluir la repulsión nuclear, por lo que la ecuación queda:

$$E_{total} = E_{elec} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (2.2.5)$$

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo no se resuelve en forma exacta para los sistemas multielectrónicos debido a la presencia de términos bielectrónicos en la expresión \hat{H}_{elec} , por lo que para obtener resultados con cierta precisión es necesario usar aproximaciones. Una de las técnicas más importantes para su resolución se basan en el principio variacional.

2.2.2. Principio variacional

El principio variacional establece que, dado un sistema mecánico-cuántico cuyo operador Hamiltoniano \hat{H} es independiente del tiempo, si la función ϕ que lo describe es normalizada, bien comportada y satisface las condiciones límite del sistema, entonces:

$$\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau \geq E_1 \quad (2.2.6)$$

que es la integral variacional y donde E_1 es el menor de los valores propios de \hat{H} . Si la función ϕ está normalizada, la ecuación anterior tomaría la forma siguiente:

$$E[\phi] \leq \frac{\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau}{\int \phi^* \phi d\tau} \quad (2.2.7)$$

La finalidad de los métodos variacionales consiste en buscar siempre una función ϕ mediante la cual se minimice la integral

$$E = \int \phi^* \hat{H} \phi dV \quad (2.2.8)$$

lo cual garantiza obtener una mejor aproximación a valor propio real. Si definimos la función ϕ de una molécula, como una combinación lineal de funciones base que describen los orbitales atómicos de los átomos que la conforman, tendremos la siguiente ecuación:

$$\phi = \sum_{k=1}^{\infty} C_k \chi_k \quad (2.2.9)$$

donde χ_k son las *funciones base*, las cuales son linealmente independientes; en este caso el método se conoce como método variacional lineal, ya que los parámetros variacionales serán los coeficientes C_k de la combinación lineal.

Si se sustituye la ecuación (2.2.9) tanto en el denominador como en el numerador de la expresión (2.3.7), se obtiene, respectivamente:

$$\int \phi^* \phi d\tau = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n C_j C_k \int \chi_j \chi_k d\tau = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n C_j C_k S_{jk} \quad (2.2.10)$$

$$\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n C_j C_k \int \chi_j^* \hat{H} \chi_k d\tau \quad (2.2.11)$$

En esta última se define $H_{jk} = \int \chi_j^* \hat{H} \chi_k d\tau$ y por lo tanto, se obtiene la siguiente ecuación:

$$\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau = \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n C_j C_k H_{jk} \quad (2.3.12)$$

Por lo tanto, la variación de los coeficientes C_j para minimizar la integral variacional, conduce a la ecuación secular:

$$\sum_{k=1}^n [H_{ik} - ES_{ik}] C_k = 0 \quad (i = 1, 2, 3, \dots) \quad (2.2.13)$$

cuyas raíces limitarán las cotas superiores a los n valores propios de energía, los que a su vez permitirán calcular los coeficientes y obtener la función Ψ mejorada.

2.2.3. Método de Hartree-Fock-Roothaan

En 1928 el matemático y físico inglés Douglas Hartree propuso una forma de tratar un sistema multielectrónico empleando el método auto-consistente. Este método consiste en considerar que cada electrón no interactúa explícitamente con el resto de los electrones del sistema sino a través de un potencial promedio creado por ellos.

El método Hartree-Fock es un modelo de cuasi-partículas desarrollado para obtener una solución aproximada a la ecuación electrónica (2.2.4), permitiendo encontrar las mejores formas posibles para los orbitales moleculares de una molécula. La función de onda de Hartree-Fock está escrita como un producto antisimétrico de funciones (determinante de Slater) de espín-orbital y el método consiste en buscar los espín-orbitales χ_i que minimicen la energía del sistema según la ecuación:

$$\hat{F}(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i\chi_i(1) \quad (2.2.14)$$

Donde ε_i es la energía del orbital y $\hat{F}(1)$ es el operador Fock efectivo, que en unidades atómicas se define como:

$$\hat{F}(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum \frac{Z_\alpha}{r_{1\alpha}} + \sum^{N/2} [2\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)] \quad (2.2.15)$$

El primer término corresponde a la energía cinética para el electrón 1, el segundo es la energía potencial de la atracción entre el electrón 1 y los núcleos α y los términos restantes son el operador coulombico \hat{J}_j y el operador de intercambio \hat{K}_j . Estos dos últimos términos son definidos como

$$\hat{J}_j(1)\chi_i(1) = \chi_i(1) \int |\chi_j(2)|^2 \frac{1}{r_{12}} dx_2 \quad (2.2.16)$$

$$\hat{K}_j(1)\chi_i(1) = \chi_j(1) \int \frac{\chi_j^*(2)\chi_i(2)}{r_{12}} dx_2 \quad (2.2.17)$$

El operador coulombico describe la energía potencial de repulsión coulombiana entre el electrón 1 y una distribución de carga (nube electrónica), mientras que el operador de intercambio proviene del requerimiento de que la función que describe el movimiento de los electrones es asimétrica con respecto al intercambio de electrones y puede relacionarse con una energía de interacción electrostática en la región donde las nubes electrónicas asociadas con χ_j y χ_i se traslapan. El operador \hat{F} posee la peculiaridad de ser un operador unielectrónico y dependiente de sus funciones propias, que no son conocidas inicialmente; es por ello que las ecuaciones de Hartree-Fock se resuelven mediante un método iterativo en el que las funciones y las energías se van optimizando.

La complejidad de la obtención de las soluciones numéricas de la ecuación (2.2.14), condujo a Roothaan, en 1951⁵⁴ a realizar una contribución importante proponiendo la expansión de los orbitales moleculares (OM, ϕ_i) como combinación lineal de una serie de funciones base de un electrón llamadas χ_s , convirtiendo las ecuaciones diferenciales en matriciales, lo cual hizo más fácil la resolución de estas. Esto condujo a las llamadas ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan, aproximación que permite el tratamiento de sistemas moleculares.

$$\phi_i = \sum_{s=1}^b C_{si}\chi_s \quad (2.2.18)$$

Sustituyendo en las ecuaciones de HF, obtenemos, las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan,

$$\sum_{s=1}^b C_{si} \hat{F} \chi_s = \epsilon_i \sum_{s=1}^b C_{si} \chi_s \quad (2.2.19)$$

Multiplicando por χ_s^* e integrando se obtiene

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (\hat{F}_{rs} - \epsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (2.2.20)$$

donde

$$\hat{F}_{rs} = \langle \chi_r | \hat{F} | \chi_s \rangle \quad (2.2.21)$$

$$\hat{S}_{rs} = \langle \chi_r | \chi_s \rangle \quad (2.2.22)$$

Las etiquetas s , r designan a las funciones base atómicas χ_s (orbitales atómicos) y las letras i y j a los orbitales moleculares ϕ_i .

Las expresiones anteriores, conforman una serie de ecuaciones lineales y homogéneas[‡], cuyas raíces dan los valores de energía por una vía matricial mediante un cálculo SCF, siendo el objetivo de este proceso iterativo la obtención de un valor para las incógnitas C_{si} , estableciendo un parámetro de convergencia para indicar que se ha encontrado un valor que minimiza a la energía.

Las funciones de onda de Hartree-Fock-Roothaan juegan un papel muy importante en el estudio cuántico de las moléculas y pese a que constituyen una mejora, aún son una aproximación a la verdadera función de onda. Esta función asigna cada par de electrones a su propio orbital y los cálculos se realizan considerando las repulsiones interelectrónicas de una manera promediada. Sin embargo, los electrones no están exactamente moviéndose dentro de una distribución estadística de carga, sino que interactúan uno con otro

[‡] Una ecuación diferencial lineal tiene la forma:

$$A_n(x)y^{(n)} + A_{n-1}(x)y^{(n-1)} + \dots + A_1(x)y' + A_0(x)y = g(x)$$

donde A_i y g son funciones de x . Esta ecuación diferencial de n -ésimo orden contiene solamente las primeras potencias de la función "y" y de sus derivadas. Si $g(x) = 0$, se dice que la ecuación diferencial lineal es homogénea.

instantáneamente, y correlacionan sus posiciones para minimizar la repulsiones debidas a sus cargas negativas; debido a su repulsión evitan estar próximos, correlacionando sus movimientos e intercambiando sus posiciones para minimizar la energía del sistema (correlación electrónica). Este efecto no tiene un análogo clásico y debe ser descrito dentro del Hamiltoniano, lo cual se logró con otros métodos más allá de Hartree-Fock-Roothaan (post-HF). Del mismo modo han surgido otras alternativas para su solución y una de ellas es la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT).

2.2.4. Teoría de Funcionales de la Densidad

La teoría de los funcionales de la densidad, DFT (Density Functional Theory, por sus siglas en inglés), al igual que Hartree-Fock corresponde a un modelo cuasi-partícula que representa una alternativa de los métodos *ab initio* para resolver la ecuación de Schrödinger electrónica. De acuerdo con la DFT, la energía fundamental de un sistema polieletrónico puede expresarse a partir de la densidad electrónica $\rho(r)$; así la energía es un funcional de la densidad electrónica:

$$E_o = E[\rho_o] \quad (2.2.23)$$

Si se tiene un electrón descrito por la función de onda $\Psi_a(r)$, entonces la probabilidad de encontrarlo en el elemento de volumen dr es $|\Psi_a(r)|^2 dr$, donde la función de distribución de probabilidad, $|\Psi_a(r)|^2$, puede interpretarse como densidad de carga electrónica. Si consideramos una molécula con capa cerrada con dos electrones en cada orbital molecular, la densidad electrónica es

$$\rho(r) = 2 \sum_a^{N/2} |\Psi_a(r)|^2 \quad (2.2.24)$$

2.2.5. Método de Kohn-Sham-Hohenberg

En el Hamiltoniano de la expresión (2.2.1), la energía y la función de onda del estado base dependen de la configuración nuclear, la cual genera un potencial externo y del número de electrones; así las ecuaciones de HF dependen de las funciones ϕ_i . En 1964 Pierre Hohenberg y Walter Kohn propusieron resolver la ecuación de Schrödinger empleando la densidad electrónica y demostraron que la energía total obtenida variacionalmente se relaciona con la densidad electrónica.⁵⁵ Así, la energía electrónica del estado fundamental E_0 es un funcional (función de una función) de la densidad electrónica $E_0 = E_0[\rho(r)]$. Esto se resume en dos postulados:

- i. El potencial externo $v_{ext}(r)$ es un funcional de la densidad electrónica $\rho(r)$. Como $\rho(r)$ determina el número de electrones, entonces también determina el estado base de la función de onda y todas las propiedades del sistema; lo anterior significa que:

$$\rho(r) \Rightarrow \{N, V_{ext}\} \Rightarrow H \quad (2.2.25)$$

- ii. Para cualquier función de densidad electrónica de prueba, $\rho^t(r)$, la energía obtenida es una cota superior de la energía exacta del estado basal, o que nos permite calcular la energía del estado fundamental.

Partiendo del primer postulado, la energía puede expresarse como un funcional de la densidad electrónica del estado base,

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (2.2.26)$$

donde T_s es la energía cinética de un sistema donde los electrones no interactúan, V_{ne} la energía potencial generada por la interacción entre los núcleos y los electrones, V_{ee} es la energía potencial generada por interacciones electrón-electrón y $\phi_i(r)$ son los orbitales de Kohn-Sham (KS)

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(r) dr \quad (2.2.27)$$

$$V_{ne}[\rho] = \int v_{ext}(r) \rho(r) dr \quad (2.2.28)$$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(r)|^2 \quad (2.2.29)$$

El término interacción electrón-núcleo se denomina *potencial externo* (actuando sobre el electrón i).

$$v(r_i) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (2.3.30)$$

La parte de interacción electrón-electrón no clásica ($V_{ee} - V_{clas}$) es conocida como la energía de intercambio y correlación, E_{xc} . Mientras que la parte clásica corresponde a la repulsión coulombica, entonces:

$$V_{ee}[\rho] = V_{clas}[\rho] + E_{xc} \quad (2.2.31)$$

$$V_{clas}[\rho] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 \quad (2.2.32)$$

La forma explícita de T y E_{xc} , no es conocida, por lo que debe ser estimada, dando lugar a la diversidad de funcionales existentes. Una vez incluida, la energía total puede ser minimizada con respecto a la densidad, dando lugar a las ecuaciones de Kohn-Sham que pueden resolverse con el método auto-consistente.

2.2.6. La aproximación de densidad local (LDA) y de densidad de espín local (LSDA)

Es la aproximación más simple, en ella $E_{xc}[\rho(r)]$ es un funcional que depende exclusivamente de la densidad $\rho(r)$ en cada punto del espacio, por lo que se denomina funcional local. Consiste en utilizar la fórmula del gas de electrones de densidad homogénea para el funcional de intercambio y correlación.

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) E_{xc}(\rho) dr \quad (2.2.33)$$

Derivando el funcional energía se obtiene el potencial de intercambio y correlación v_{xc} en la aproximación densidad local.

$$v_{xc}^{LDA} = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}}{\delta \rho} = E_{xc}(\rho(r)) + \rho(r) \frac{\partial E_{xc}(\rho)}{\partial \rho} \quad (2.2.34)$$

E_{xc} puede ser escrito como la suma de las partes de intercambio y de correlación:

$$E_{xc}(\rho) = E_x(\rho) + E_c(\rho) \quad (2.2.35)$$

La aproximación LDA da buenos resultados cuando la densidad del sistema varía de modo extremadamente lento con respecto a la posición y para sistemas cerrados, los cuales poseen el mismo orbital espacial de Kohn-Sham (KS). Cuando se tiene un sistema de capa abierta LDA da pobres resultados por lo que es necesario considerar otras aproximaciones. En este caso se emplea la aproximación densidad spin local (LSDA), ya que permite que los electrones con spin opuesto, apareados entre sí, tengan diferentes orbitales espaciales de KS. De esta forma se asignan orbitales diferentes para electrones con diferentes espines, mejorando las propiedades calculadas para estos sistemas. Para ello se tratan separadamente las densidades electrónicas de los electrones con espines α y β ; por tanto, el funcional de la energía depende de ambas densidades electrónicas:

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho(r) E_{xc} \rho^\alpha \rho^\beta dr \quad (2.2.36)$$

LSDA trabaja bien para calcular geometrías de equilibrio molecular, frecuencias vibracionales y momentos dipolares, incluso de compuestos de los metales de transición. Sin embargo, no es suficiente en el cálculo de energías de atomización por lo que se requiere de funcionales mejorados. En el caso de capa cerrada, donde los espines están todos apareados se debe cumplir que $\rho^\alpha = \rho^\beta = \rho$.

2.2.7. Funcionales de gradiente generalizado (GGA)

La corrección a la variación de la densidad electrónica obtenida mediante LDA y LSDA, para sistemas donde ρ no varía lentamente con la posición es mediante funcionales donde se introduce el gradiente de la densidad. A esto se le llama corrección por gradiente. Las letras GGA significan aproximación de gradiente generalizado (por sus siglas en inglés).

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta) dr \quad (2.2.37)$$

donde f es una función de las densidades de espín y de gradiente.

Usualmente E_{xc}^{GGA} se divide en una parte de intercambio y otra de correlación como se muestra a continuación:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (2.2.38)$$

Algunos funcionales de intercambio de gradiente corregido, E_x , empleados son el funcional de Perdew y Wang de 1986, designado como PW86, el funcional de Becke de 1988, denotado como B88, y el funcional de Perdew y Wang 1991 (PW91). Ninguno de ellos tiene parámetros empíricos, lo cual los hace confiables.

Dentro de los funcionales de correlación de gradiente corregido E_c , usados, se tiene: el funcional de Lee-Yang-Parr (LYP), el funcional de correlación libre de parámetros Perdew-Wang 1991 (PW91), y el funcional de correlación de Becke llamado (B96).

Los métodos DFT no empíricos y semi-empíricos pueden asignarse a varios peldaños de la escalera de Jacob de acuerdo con el número y el tipo de los ingredientes en el funcional. El peldaño más bajo corresponde a la aproximación de densidad local de espín (LSDA), en la cual el funcional de la densidad depende sólo de la densidad, el segundo peldaño están los funcionales de la aproximación de gradiente generalizado (GGA), los cuales no sólo dependen de la densidad sino que también de la magnitud del gradiente de la densidad, el tercer escalón corresponde a meta-GGA, que adiciona además correcciones a la energía cinética (τ_r) y algunas veces segundos laplacianos ($\nabla^2\rho$), en este caso tenemos como ejemplo el funcional M05. En el cuarto peldaño está el híbrido-GGA, que emplea un porcentaje de intercambio no local exacto de la teoría de Hartree-Fock (ejemplo: PBE, B3LYP y MPW1K) y en el quinto peldaño se encuentran los funcionales híbridos meta-GGA, combina funcionales meta-GGA con un porcentaje de intercambio no local exacto HF (ejemplo: MPWB1K, MPW1B95, y TPSSh). Los peldaños cuarto y quinto son semi-empíricos y han tenido un gran éxito para la química.⁵⁶

En el presente trabajo empleamos los funcionales M06-L y M06, ambos elaborados por Yan Zhao y Donald G. Truhlar, el primero es un funcional local meta-GGA y el segundo es clasificado como un funcional híbrido meta-GGA. Ambos fueron desarrollados para aplicarlos en la química organometálica y en la inorgánica y para interacciones no covalentes.^{57,58}

También empleamos el funcional semi-local meta-GGA no empírico RevTPSS, el cual es una revisión del TPSS (Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria). Este funcional da buenos resultados

respecto a constantes de red para sólidos, energías superficiales y de atomización para metales.⁵⁹

La combinación del funcional de intercambio de gradiente corregido híbrido de Beck, con tres parámetros,⁶⁰ combinado con el funcional de correlación de gradiente corregido de Lee, Yang and Parr⁶¹ ha derivado en el funcional híbrido B3LYP.

Cualquier funcional de intercambio se puede combinar con cualquier funcional de correlación. Así la notación BLYP denota un cálculo efectuado con el funcional de intercambio de Becke de 1988 y el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr. Un funcional de intercambio y correlación como el de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) es un buen funcional en el sentido que sistemáticamente da resultados buenos lo que se puede relacionar con la ausencia de parámetros empíricos, a diferencia del funcional B3LYP el cual, aunque en general da buenos resultados, puede producir en algunos casos, resultados no adecuados. Ésta es la razón por la que es importante, siempre que se vaya a comenzar un estudio teórico, realizar una validación utilizando varios funcionales, para decidir cuál tiene mejor desempeño en los sistemas que se van a estudiar.

Los funcionales de gradiente corregido dan buenas geometrías de equilibrio, frecuencias vibraciones y momentos dipolares, si no también energías de atomización molecular precisas.

2.2.8. Teoría de Perturbaciones de Møller-Plesset (MP)

La teoría perturbativa de Møller-Plesset es uno de los métodos de aproximación *ab initio* post-Hartree-Fock muy utilizado para el cálculo de la energía de correlación en el campo de la Química Computacional. Mejora la solución Hartree-Fock considerando los efectos de la energía de correlación por medio de la teoría perturbativa de Rayleigh-Schrödinger (RS-PT).

Recordando, el método perturbativo de Rayleigh-Schrödinger, tenemos un sistema cuya función de onda no conocemos, y que la solución de la expresión (2.2.1) no se puede resolver. El Hamiltoniano exacto (\hat{H}) de este sistema es ligeramente diferente del Hamiltoniano \hat{H}_0 de otro sistema cuya ecuación de Schrödinger

$$\hat{H}_0 \Psi^{(0)} = E^{(0)} \Psi^{(0)} \quad (2.2.39)$$

sabemos resolver. Donde su energía y función de onda se obtiene usando el método Hartree-Fock. Esta ligera diferencia da lugar a una perturbación $\lambda H'$, donde λ es una constante, dando lugar al Hamiltoniano:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda H' \quad (2.2.40)$$

Los eigenvalores y las eigenfunciones del Hamiltoniano perturbado \hat{H} son W_i y ϕ_i respectivamente, ambas desconocidas. Entonces tenemos:

$$\hat{H}\phi_i = W_i\phi_i \quad (2.2.41)$$

Cuando $\lambda=0$, $\hat{H} = \hat{H}_0$, $\phi_i = \psi_i$ y $W_i = E_i$. Entonces al incrementar el valor de λ , cambian en un modo continuo, entonces para un estado dado i se tiene la siguiente expansión energética:

$$W_i = \lambda^0 W_i^{(0)} + \lambda^1 W_i^{(1)} + \lambda^2 W_i^{(2)} + \lambda^3 W_i^{(3)} \dots \quad (2.2.42)$$

Aquí debemos recordar que λ es una variable y $W_i^{(0)}$, $W_i^{(1)}$, etc. son constantes. El superíndice en paréntesis es simplemente una etiqueta que indica la potencia de λ , por lo tanto $\lambda^1 W_i^{(1)}$ es la corrección de primer orden de la energía, $\lambda^2 W_i^{(2)}$ es la corrección de segundo orden de la energía y así sucesivamente.

Desde que sabemos que $W_i = E_i$ cuando $\lambda=0$, podemos ver que en la expresión (2.2.42) $W_i^{(0)}$ es igual a la energía no perturbada, E_i , el problema es evaluar $W_i^{(1)}$, $W_i^{(2)}$, etc. En la mayoría de las aplicaciones simples de la teoría de perturbaciones, se hacen sólo unas pocas órdenes de corrección. Frecuentemente se emplean correcciones de la energía "al primer orden", o "segundo orden" o de ordenes mayores.

De la misma manera, se puede expandir la desconocida eigenfunción ϕ_i como una serie de potencias de λ :

$$\phi_i = \phi_i^{(0)} + \lambda\phi_i^{(1)} + \lambda^2\phi_i^{(2)} + \lambda^3\phi_i^{(3)} \dots \quad (2.2.43)$$

ϕ_i , $\phi_i^{(0)}$, $\phi_i^{(1)}$, etc., son funciones de las coordenadas de una partícula, pero no varían al cambiar λ . Una vez más, está claro que $\phi_i^{(0)} = \psi_i$, donde $\phi_i^{(0)}$ es la función no perturbada de orden cero.

Sustituyendo las ecuaciones (2.2.40), (2.2.42) y (2.2.43) en (2.2.41), se tiene la siguiente expresión donde la variable es λ :

$$\begin{aligned} & (\hat{H}_0 + \lambda H') (\phi_i^{(0)} + \lambda \phi_i^{(1)} + \lambda^2 \phi_i^{(2)} + \dots) \\ & = (W_i^{(0)} + \lambda W_i^{(1)} + \lambda^2 W_i^{(2)} + \dots) (\phi_i^{(0)} + \lambda \phi_i^{(1)} + \dots) \end{aligned} \quad (2.2.44)$$

Entonces, colectando los términos de la ecuación (2.2.44), para λ a la primera potencia tenemos:

$$\lambda (H' \phi_i^{(0)} + \hat{H}_0 \phi_i^{(1)} - W_i^{(0)} \phi_i^{(1)} - W_i^{(1)} \phi_i^{(0)}) = 0 \quad (2.2.45)$$

Recordando que $\phi_i^{(0)} = \psi_i$ y $W_i^{(0)} = E_i$, la ecuación de primer orden es:

$$(H' - W_i^{(1)}) \psi_i + (\hat{H}_0 - E_i) \phi_i^{(1)} = 0 \quad (2.2.46)$$

Multiplicando por ψ_i^* e integrando tenemos:

$$W_i^{(1)} = \int \psi_i^* H' \psi_i d\tau \quad (2.2.47)$$

Así hemos llegado a una expresión de la corrección de primer orden de la energía en términos de cantidades conocidas. Esto es el valor esperado para el operador de perturbación calculado mediante el uso de una función de onda de un sistema no perturbado.

2.2.9. Funciones base

El éxito de los cálculos en los métodos mecano-cuánticos depende fundamentalmente de la elección adecuada de la función base χ_r , que expresan a los OM como combinación lineal de una base de funciones como se formuló en la ecuación (2.2.18) y que generalmente modela los OA de los átomos que forman la molécula. Los criterios de selección de esta base dependen del sistema molecular, el nivel de la teoría a emplear y el problema a resolver.

Para moléculas diatómicas, las funciones base tomadas como orbitales atómicos generan OM que se puede representar como una combinación lineal de uno o más orbitales de tipo Slater (STO). Pero en moléculas poliatómicas la presencia de más de dos átomos causa problemas en la evaluación de las integrales necesarias debido al tiempo consumido, elevando el costo

de cómputo. Para 1950, Boys⁶², propuso usar funciones tipo gaussiana en los orbitales atómicos (GTO) en lugar de los STO y así optimizar el tiempo de evaluación de las integrales moleculares.

Una gaussiana cartesiana centrada en el átomo b se define como:

$$g_{ijk} = NX_b^i Y_b^j Z_b^k \cdot e^{-\alpha r_b^2} \quad (2.3.48)$$

Donde i, j y k son enteros no negativos, α es un exponente orbital positivo y $X_b, Y_b,$ y Z_b son coordenadas cartesianas con el origen en el núcleo b . La constante de normalización gaussiana cartesiana es

$$N = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \left[\frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{(2i)! (2j)! (2k)!}\right]^{1/2} \quad (2.3.49)$$

Las funciones tipo gaussianas se pueden clasificar en *tipo s*, cuando $i + j + k = 0$; *tipo p* cuando $i + j + k = 1$ y *tipo d* cuando $i + j + k = 2$. Dentro de las *tipo d*, se tienen seis funciones con los factores $X_b^2, Y_b^2, Z_b^2, X_b Y_b, X_b Z_b$ y $Y_b Z_b$, con las que se pueden formar combinaciones lineales y obtener los cinco OA 3d. De forma similar hay diez gaussianas *tipo f* que pueden combinarse y obtener el comportamiento angular de los siete OA 4f.

Para representar precisamente un OA, debemos usar una combinación lineal de varias gaussianas. La base mínima consta de un STO para cada OA de capa interna y de capa de valencia de cada átomo. La base doble zeta (DZ) sustituye cada STO de una base mínima por dos STO que difieren en sus exponentes orbitales, lo que da mejoras importantes. Ya que cada función base χ_r en la combinación lineal tiene sus coeficientes variacionales (ver ecuación 2.2.18) determinados independientemente, los cuales constituyen los parámetros variacionales en el algoritmo variacional, en una función de onda en una base doble zeta, el número de estos parámetros, será dos veces los de la función de onda en una base mínima. Para la base triple zeta (TZ) se reemplaza cada STO de una base mínima por tres STO que difieren en sus exponentes orbitales.

Las bases de valencia desdoblada (SV) aumentan la flexibilidad de los orbitales de valencia, manteniendo una representación mínima para los orbitales más internos. Estas bases usan dos o más STO para cada OA de valencia y un STO para cada OA de capa interna (core). Siendo mínima para los OA de capa interna y de acuerdo al número de STO empleados para

cada OA de valencia, la serie de valencia desdoblada se denomina doble z de valencia (VDZ), triple zeta de valencia (VTZ) y así sucesivamente.

En una base polarizada, se añaden STO a las funciones bases, cuyos números cuánticos son mayores que el ℓ máximo de la capa de valencia del estado fundamental del átomo, lo que permite la polarización de los OA que se distorsionan en su forma y tiene sus centros de carga desplazados consecuencia de la formación de la molécula.

Las funciones tipo gaussianas (GTF) que se obtienen de la combinación lineal de otras gaussianas, g_u , llamadas primitivas o cartesianas normalizadas, se denominan gaussianas contraídas (CGTF) y se formulan por la expresión: $\chi_r = \sum_u d_{ur} g_u$. En la ecuación anterior, las funciones g_u se encuentran centradas en el mismo átomo y con los mismos valores i, j, k que las otras, pero diferentes α . d_{ur} son los coeficientes de contracción, unas constantes que se mantiene fijas durante el cálculo. Las CGTF reducen el número de coeficientes variacionales a determinar, ahorrando tiempo de cálculo con poca pérdida de precisión si los coeficientes de contracción d_{ur} se eligen bien.

La clasificación de las bases CGTF es la misma que para las bases STO, reemplazando STO por CGTF en cada definición. Por lo que una base mínima gaussianas contraídas consta de una función gaussiana contraída para cada OA de capa interna y para cada OA de la capa de valencia. Una base DZ tiene dos CGTF para cada uno de OA, y una DZP añade gaussianas contraídas con valores de ℓ altos a la serie DZ, donde $\ell \equiv i + j + k$. Usando una base DZ, permitimos que los OA varíen de una molécula a otra.

Existen varios métodos para formar conjuntos de gaussianas contraídas, ajustando STO. Se comienza con una base mínima de un STO por OA, con los exponentes orbitales STO fijos en los valores que se han encontrado que funcionan bien en cálculos con moléculas pequeñas, así cada STO se aproxima por una combinación lineal de N funciones gaussianas, donde los coeficientes de la combinación lineal y los exponentes orbitales de las gaussianas se eligen para que proporcionen el mejor ajuste por mínimos cuadrados a los STO. Así en la serie de CGTF, tenemos por ejemplo las siguientes funciones, que describimos:

- STO-3G: definida para los átomos del H al Xe, es una combinación lineal de tres gaussianas.
- 3-21G: definida para los átomos comprendidos del H al Xe, cada OA de capa interna, se representa por una combinación lineal de dos gaussianas primitivas y una gaussiana

difusa simple. La capa de valencia se representa por una CGTF con dos primitivas y una gaussiana con una primitiva.

- 6-31G: definida para los átomos comprendidos del H al Zn, usa seis primitivas en cada CGTF de capa interna, y representa cada OA de la capa de valencia por una CGTF con tres primitivas y una gaussiana con una primitiva.
- 6-31G*: Es una base doble zeta polarizada que añade a la serie 6-31G seis funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo d a cada uno de los átomos desde el Li hasta el Ca, y diez funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo f para cada uno de los átomos desde el Sc hasta el Zn. La base 6-31 G** añade a la serie 6-31G* una serie de tres funciones de polarización gaussianas tipo p para cada átomo de hidrógeno y de helio.
- 3-21 +G y 6-31 +G: Se forman a partir de las bases 3-21G y 6-31G*, adicionando cuatro funciones altamente difusas (s , p_x , p_y , p_z) sobre cada átomo de hidrógeno (una función altamente difusa es una función con el exponente orbital muy pequeño). Dan resultados muy precisos en aniones, compuestos con pares solitarios, y dímeros con enlace de hidrogeno, los cuales presentan una gran densidad electrónica significativa a grandes distancias del núcleo.

Las familia de bases STO-3G, 3-21G, 3-21G*, 6-31G* y 6-31G** fueron desarrolladas por Pople y sus colaboradores, mientras que la familia cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ y cc-pV5Z, fueron desarrolladas por Dunning y sus colaboradores. El diseño de funciones base requiere de métodos estadísticos y computacionales sistemáticos para el ajuste de datos.

Por otro lado, el prefijo AUG- es empleado para añadir funciones difusas a las bases cc-pVxZ, por ejemplo, la base AUG-cc-pVTZ añade una función difusa tipo s , una difusa tipo p a los átomos de hidrógeno y una función difusa tipo d , una tipo p y una tipo f en átomos que van del boro al neón y del aluminio al argón.

La función de base de valencia dividida, SVP añade funciones de polarización a las bases SV para obtener valores confiables de los efectos de enlace en los cálculos SCF. Aquí uno describe los OA de las capas internas mediante una sola función CGTO, dos bases para la capa de valencia, aumentadas por un conjunto de funciones de polarización, un conjunto de funciones tipo d en los átomos pesados y otro conjunto de funciones tipo p en el átomo de hidrógeno.

2.2.10. Modelo del continuo polarizable

Los modelos de solvente continuos o implícitos basados en la incorporación de los efectos del solvente en los cálculos de la mecánica cuántica del soluto representan una alternativa práctica para representar modelos de solvente explícito. La simulación del efecto solvente se basa en la técnica del campo de reacción auto-consistente de Onsager (SCRF), la que supone que las moléculas de soluto están incrustadas en una cavidad de vacío mientras que el disolvente, tratado como un medio continuo que posee una constante dieléctrica (ϵ) y que corresponde a la reportada para el líquido, se incorpora en el Hamiltoniano del soluto como una perturbación. En este enfoque de campo de reacción, la distribución de carga (electrones y los núcleos) del soluto, dentro de la cavidad, polariza el continuo dieléctrico, el cual genera un campo eléctrico en el interior de la cavidad que a su vez polariza la distribución de carga de soluto.

La cavidad es un concepto básico en todos los modelos continuos. La forma y el tamaño de la cavidad se definen de manera diferente en las distintas versiones de los modelos continuos. Esta debe excluir el disolvente y contener dentro de sus límites la mayor parte posible de la distribución de carga de soluto y se define por una superposición de esferas centradas nucleares.

El modelo SMD es un modelo de solvatación universal, donde "universal" denota su aplicabilidad a cualquier soluto con o sin carga en cualquier disolvente o medio líquido, para lo cual se conocen unos descriptores clave (en particular, la constante dieléctrica, índice de refracción, la tensión superficial, la acidez y los parámetros de basicidad). Emplea un único conjunto de parámetros, radios atómicos coulómicos intrínsecos y coeficientes atómicos de tensión superficial. En las siglas SMD, la "D" es sinónimo de "densidad" para denotar que la completa densidad electrónica del soluto se utiliza sin definir cargas atómicas parciales, mientras que la "M" y la "S" significan modelo de solvatación, respectivamente. La característica de estos modelos de ser "continuos" indica que el disolvente no está representado explícitamente, sino más bien como un medio dieléctrico con tensión superficial en el límite soluto-disolvente.

El modelo separa la energía libre de solvatación observable en dos componentes principales, la contribución electrostática resultante de un tratamiento de campo auto-consistente de reacción que implica la solución de la ecuación de Poisson no homogéneo para la electrostática en términos del formalismo de la ecuación Integral del modelo continuo

polarizable (IEF-PCM). El segundo componente se denomina término estructura-solvente de cavidad-dispersión y corresponde a la contribución que surge de las interacciones presentes en la primera esfera de solvatación existentes entre las moléculas de soluto y solvente.⁶³

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Objetivo General

Realizar el estudio teórico, tanto en fase gas como en solución acuosa y etanólica, de la interacción Cu(II)-Piroxicam, donde piroxicam es 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-1,1-dióxido-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida, con la finalidad de determinar las estequiometrias más probables, las estabilidades relativas de los complejos formados y los parámetros termodinámicos asociados al equilibrio entre éstos.

Objetivos Particulares

- Determinar la combinación Funcional/Base más adecuada en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) para describir los complejos de Cu(II)-Piroxicam, evaluando el desempeño de los funcionales de Truhlar M06-L y M06 en comparación con los funcionales B3LYP y RevTPSS, mediante una validación en donde se emplearán ligantes y complejos de prueba.
- Determinar la especie y el conformero de mínima energía del piroxicam en fase gas y en medio acuoso y etanólico.
- Determinar las estructuras de mínima energía en fase gas y calcular los parámetros termodinámicos ΔH^* , ΔS^* y ΔG^* asociados a los complejos: $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})_y(\text{H}_2\text{O})_z]^{2+}$; para $y=1$ o 2 y $z=2$ o 4 , empleando dos geometrías: cuadrada y octaédrica, donde el número máximo de ligantes en el complejo es seis.
- Incorporar el efecto del disolvente en los cálculos del(los) complejo(s) $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})_y(\text{H}_2\text{O})_z]^{2+}$ para $y=1$ o 2 y $z=2$ o 4 , más estable(s) empleando el modelo de solvatación SMD, para obtener mediante un ciclo termodinámico, su constante de complejación en solución acuosa y etanólica considerando condiciones de temperatura de 25°C y 1 atmósfera de presión.

Hipótesis

El ion cobre(II) al interactuar con el piroxicam y con ligantes O-donadores, adquiere una geometría pseudo-octaédrica, entonces el cobre(II) puede formar complejos pseudo-octaédricos estables con el piroxicam, como sugieren algunos reportes experimentales, comportándose el piroxicam como un ligante bidentado situado en posición ecuatorial y con la presencia de moléculas de agua coordinadas en posición axial.

CAPÍTULO 4. METODOLOGÍA Y DETALLES COMPUTACIONALES

Los cálculos computacionales y la modelación de las estructuras se efectuaron mediante el empleo de la supercomputadora *MIZTLI*[†] y el paquete computacional *G09*⁶⁴ junto con el visualizador *Gauss View 5.0.8*.⁶⁵ Se trabajó dentro del marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), con los funcionales; M06-L,⁵⁷ M06,⁵⁸ RevTPSS⁵⁹ y B3LYP⁶¹ y el método *ab initio* MP2 y con las bases; SVP y aug-cc-pVTZ. Se efectuaron optimizaciones totales de geometrías y cálculos de frecuencia para comprobar la naturaleza de los estados estacionarios encontrados para las condiciones de vacío, mientras que al introducir el solvente al cálculo se realizó un cálculo de un solo punto de energía.

La metodología empleada consistió en cuatro etapas:

Etapas # 1. Evaluación del desempeño de los funcionales M06 y M06-L: En un estudio teórico es necesario seleccionar una ruta de trabajo, la cual consiste en un funcional o método y una función de base. Con la finalidad de seleccionar el nivel de teoría que describa mejor la estabilidad de los ligantes y los complejos de prueba a estudiar, en esta etapa se llevó a cabo un proceso de validación, en fase gas (condiciones de vacío); para ello fueron probados los funcionales M06-L, M06, RevTPSS, B3LYP y el método *ab initio* MP2 en combinación con la base SVP, y se incluyó además, la combinación MP2/aug-cc-pVTZ. El método MP2 fue considerado como referencia debido a que es uno de los métodos *ab initio* post Hartree-Fock que combina una probada exactitud con un costo computacional aceptable.

Esta etapa se efectuó en tres pasos:

Paso (a) En este paso validamos la función de base comparando las Energías de unión (E_U), los potenciales de ionización (PI) y los parámetros geométricos calculados con los valores experimentales reportados en la literatura⁶⁶ de las moléculas de agua (H_2O), piridina (C_5H_5N) y acetamida (CH_3CONH_2), denominadas *ligantes de prueba*, ya que estas

[†]Es un sistema sistema HP Cluster Platform 3000SL. Con una capacidad de procesamiento de 118 TFlop/s (118 billones de operaciones aritméticas por segundo). Cuenta con 5,312 núcleos de procesamiento Intel E5-2670, 16 tarjetas NVIDIA m2090, una memoria RAM total de 15,000 Gbytes y un sistema de almacenamiento masivo de 750 Terabytes.

moléculas son o contienen grupos funcionales similares a los que se presentan en el H₂PIR y que además son responsables de su interacción con el metal.

Las E_Us fueron determinadas mediante la siguiente ecuación:

$$E_U = E_T - \sum_{i=1}^N n_i E_i \quad (4.1)$$

donde el término E_T corresponde a la energía total de la molécula, E_i corresponde a la energía total del átomo i, N es el número total de átomos que conforman a la molécula y n_i es el número de átomos del tipo i.

Para establecer el grado de incertidumbre de cada parámetro calculado, fueron determinados los errores absolutos (EA) y los porcentajes de error (%E) y para cada nivel de teoría empleado el promedio del error absoluto (PROM EA). A continuación se muestran las ecuaciones empleadas para cada parámetro estadístico:

$$EA = |x^* - x| \quad (4.2)$$

$$\%E = \frac{|x^* - x|}{x} \times 100 \quad (4.3)$$

donde el término x corresponde al valor experimental y el término x* al valor calculado

$$PROM EA = \sum_{EA_1}^{EA_N} \frac{EA_i}{N} \quad (4.4)$$

donde el término EA_i corresponde al error absoluto de una molécula de prueba sobre un parámetro dado y el término EA_N es el error absoluto de un número N de moléculas calculadas a un nivel de teoría dado y sobre un parámetro dado.

Paso (b) El segundo paso de la validación consistió en la optimización y el cálculo de frecuencias de seis complejos octaédricos de Cu(II), los cuales contienen a los *ligantes de prueba*; dichos complejos son denominados *complejos de prueba* y poseen la fórmula general: [Cu(H₂O)_x(CH₃CONH₂)_y(Py)_z]²⁺, donde x=2, 3 o 4, y=1, 2 o 3, z=1, 2 o 3 y la sumatoria de “x”, “y” y “z” siempre es igual a seis. En este caso fueron comparadas las E_Us y las longitudes de enlace metal-ligante para evaluar el desempeño del funcional al

introducir el ion Cu(II). La E_U se determinó mediante la ecuación (4.5), la cual es similar a la ecuación (4.1).

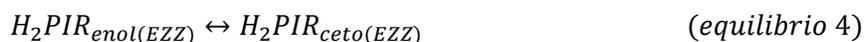
$$E_U = E_T - [(E_{Cu(II)} + n \cdot E_{H_2O} + n \cdot E_{CH_3CONH_2} + n \cdot E_{Py})] \quad (4.5)$$

El término E_T corresponde a la energía total del complejo, $E_{Cu(II)}$ corresponde a la energía total del ion Cu(II), E_{H_2O} corresponde a la energía total de la molécula de H₂O, $E_{CH_3CONH_2}$ corresponde a la energía total de la molécula de CH₃CONH₂, $E_{C_5H_5N}$ es la energía total de la molécula de piridina (Py) y el término n es la cantidad de moléculas o ligantes en cada complejo.

Paso (c) Como tercer paso de la validación, comparamos las frecuencias vibracionales calculadas a los niveles de teoría M06-L/SVP, RevTPSS/SVP y B3LYP/SVP contra los valores experimentales de tres complejos de Cu(II): el complejo *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMF)₂] reportado por Cini, *et al.*⁴ y el complejo tetraédrico [Cu(H₂PIR)(Ala)]⁺ reportado por Gehad.⁵ En este paso se obtuvo el factor de ajuste (F.A.) mediante una regresión lineal de las frecuencias vibracionales experimentales (ν_i) en función de las calculadas teóricamente (ω_i).

Etapas # 2. Estudio de las conformaciones del piroxicam en fase gas: En esta etapa efectuamos un estudio conformacional del piroxicam, donde se determinó la estabilidad relativa de las especies aniónica-ZZZ (HPIR⁻) y de los conformeros enol-EZZ, enol-ZZZ, ceto-EZZ, ceto-ZZZ y zwitterión-ZZZ correspondientes a la especie neutra (H₂PIR). El estudio se realizó en fase gas con el funcional RevTPSS y la base SVP. Se compararon las E_U s de cada conformero, determinadas mediante la ecuación (4.1), para definir los conformeros más estables.

Posteriormente, se llevó a cabo un cálculo del estado de transición en fase gas y en medio acuoso y etanólico de los equilibrios tautoméricos 4 y 5 de la especie neutra (H₂PIR), determinando la barrera energética para ambos. Ello con la finalidad de establecer cuál conformero será empleado para la siguiente etapa. A continuación se muestran los equilibrios 4 y 5:



Etapa # 3. Estudio de la estabilidad de los complejos Cu(II)-H₂PIR en fase gas: Una vez determinada la especie y el o los confórmeros de mínima energía del piroxicam, fueron optimizados en fase gas a nivel RevTPSS/SVP y B3LYP/SVP los complejos *trans*-[Cu(H₂PIR)_y(H₂O)_z]²⁺; donde y=1 o 2 y z=2 o 4, empleando las geometrías cuadrada y octaédrica. Se consideró a la especie de piroxicam como ligante bidentado, por existir una fuerte evidencia experimental de la formación de un quelato bidentado, como ya se describió en el Capítulo 1.

En esta etapa se eligió el complejo más estable en fase gas mediante la comparación de las E_{Us}, donde la E_U se determinó mediante una ecuación análoga a la ecuación (4.5). Del mismo modo, se optimizó el complejo [Cu(H₂O)₆]²⁺.

Etapa # 4. Constantes de formación de los complejos Cu(II)-H₂PIR en solución acuosa y etanólica: Con la finalidad de acercar el modelo a condiciones fisiológicas, se introdujo el efecto del solvente en el complejo de mínima energía y en [Cu(H₂O)₆]²⁺. Realizamos un cálculo de un sólo punto de las geometrías de los complejos obtenidas en condiciones de vacío al mismo nivel. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando el enfoque del campo de reacción auto-consistente (SCRF) con el modelo continuo polarizable de solvatación (SMD) de Thrular-Cramer⁶⁰ y el formalismo IEF-PCM en medio acuoso (ε=78.3553). Para poder comparar los valores de las constantes de formación calculadas de los complejos con las experimentales se consideró al etanol (ε=24.852) como disolvente, por ser el resultado disponible.

Se determinó la constante de formación a condiciones de temperatura de 298 K y a 1 atm de presión de los equilibrios 6 y 7 mediante el ciclo termodinámico que se muestra en la Figura 4.1. En este ciclo, la energía libre en solución de la reacción se obtiene como contribución de la energía libre de reacción en fase gas, calculada con el nivel de teoría propuesto y de la energía libre de solvatación de las especies involucradas en los equilibrios 6 y 7, esta última fue obtenida a partir de métodos de medio continuo.

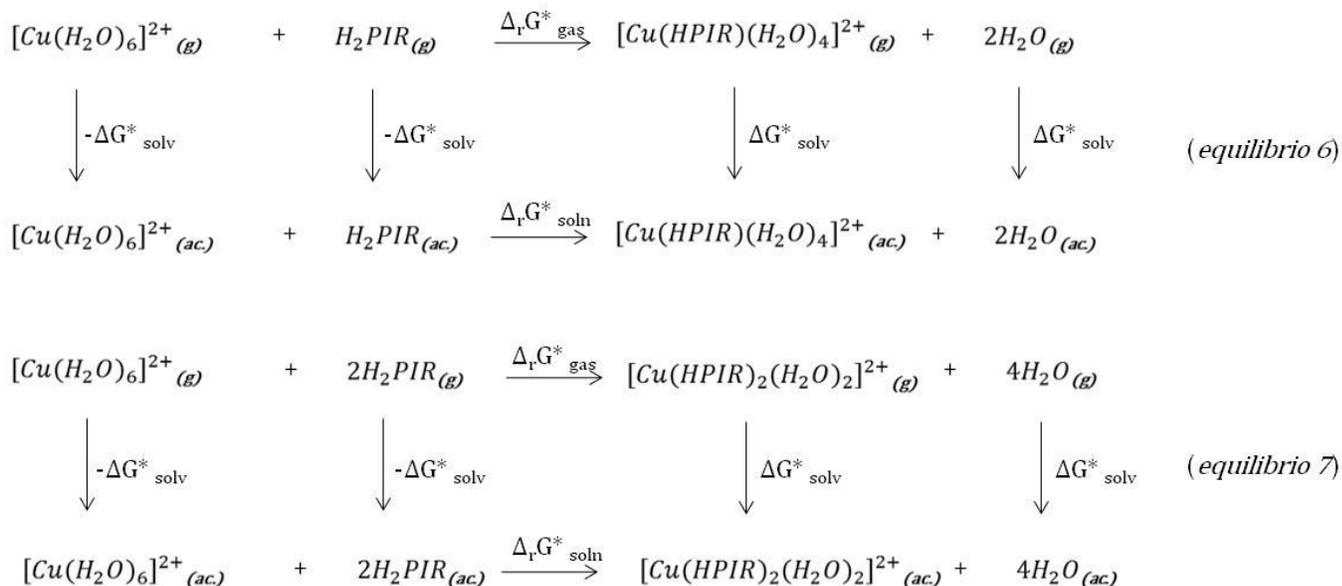


Figura 4.1. Ciclos termodinámicos generales para la formación de los complejos en los equilibrios 6 y 7.

La variación de la energía libre de Gibbs de solvatación y las energías de Gibbs en solución se determinaron mediante las ecuaciones (4.6) y (4.7):

$$\Delta G^*_{solv} = E_{SMD} - E_{gas} \quad (4.6)$$

$$G^*_{soln} = G^*_{gas} + \Delta G^*_{solv} \quad (4.7)$$

donde E_{SMD} y E_{gas} corresponden a los valores de las energías electrónicas de las especies individuales presentes en el ciclo termodinámico, con efecto de solvente y en fase gas respectivamente. Posteriormente se determinó el cambio de energía libre para ambos equilibrios mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta_r G^*_{soln} = \sum_{productos} \Delta G^*_{soln} - \sum_{reactivos} \Delta G^*_{soln} \quad (4.8)$$

Cuando dos moléculas se encuentran una con otra en solución, están rodeadas de moléculas de solvente, así que necesitan muchas colisiones para difundirse. A esto se le conoce como efecto de caja del solvente. Así que para evaluar los cambios en los valores termodinámicos en la fase líquida, consideramos la teoría de volumen libre,⁶⁷ la cual hace correcciones para el término entálpico y el entrópico debido al cambio de fase. A continuación se dan las

ecuaciones empleadas para la estimación de la diferencia de entropía y de la entalpía entre la fase gas y la solución del compuesto químico en estudio (disolventes agua y etanol), con las cuales realizamos la corrección de $\Delta_r G_{soln}^*$:

$$\Delta_r H_{soln}^* (corr) = \Delta_r H_{soln}^* - [RT(1 - n)] \quad (4.9)$$

$$\Delta_r S_{soln}^* (corr) = \Delta_r S_{soln}^* - \{RT[\ln(n10^{(2n-2)})]\} \quad (4.10)$$

$$\Delta_r G_{soln}^* (corr) = \Delta_r H_{soln}^* (corr) - T\Delta_r S_{soln}^* (corr) \quad (4.11)$$

sustituyendo las expresiones (4.9) y (4.10) en (4.11) tenemos:

$$\Delta_r G_{soln}^* (corr) = \Delta_r G_{soln}^* - \{RT[\ln(n10^{(2n-2)}) - (n - 1)]\} \quad (4.12)$$

donde n es la molecularidad del equilibrio. Finalmente, las constantes de formación se calcularon mediante la siguiente ecuación:

$$\log K = -\frac{\Delta_r G_{soln}^* (corr)}{RT \cdot 2.303} \quad (4.13)$$

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Evaluación del desempeño de los funcionales M06 y M06-L

En las Tablas 5.1.1 y 5.1.2 se muestran los datos experimentales de potenciales de ionización, longitudes y ángulos de enlace,⁶⁶ los cuales se tomaron como referencias en las Tablas 5.1.3 y 5.1.5 para determinar la incertidumbre de los valores calculados para los *ligantes de prueba* con los funcionales DFT y adicionalmente se realizaron cálculos a nivel MP2 como referencia, los cuales tomaron en consideración optimización total de la geometría con las bases SVP y aug-cc-pVTZ.

Tabla 5.1.1. Valores de PI experimentales de los *ligantes de prueba*.

Molécula	PI (eV)
H ₂ O	12.62
C ₅ H ₅ N	9.26±0.01
CH ₃ CONH ₂	9.69±0.07

Tabla 5.1.2. Valores experimentales de los parámetros geométricos de los *ligantes de prueba*.

Molécula	Longitudes de enlace(Å)		Ángulos de enlace (°)	
H ₂ O	HO	0.958	HOH	104.5
	CN	1.34	HCC	120.7
C ₅ H ₅ N	C1,4C2,5	1.39	C1N6C5	116.7
	C2,4C3	1.40	C1,5C2,4N6	124.0
			C2C3C4	118.6
			C3C4,2C5,1	118.1
CH ₃ CONH ₂	CO	1.220	CCO	122.9
	CC	1.519	NCO	122.0
	CN	1.380	CCN	115.1
	CH	1.124	HCC	109.8
	NH	1.022		

En la Tabla 5.1.3 se presentan los porcentajes de error de cada funcional respecto a los valores experimentales de potenciales de ionización para las tres moléculas analizadas; en la última fila son mostrados los promedios de errores absolutos por funcional. Los errores absolutos se presentan en la Tabla A5.1.3 que se encuentra en el Anexo.

Tabla 5.1.3. Valores de los %E y el PROM EA (eV) de los PI correspondientes a los *ligantes de prueba* en función de los funcionales DFT y el método MP2.

Ligantes	% E						
	Funcionales				Método		
	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2*	MP2/aug-cc-pVTZ
H ₂ O	2.78	1.67	4.70	2.79	3.96	3.95	1.19
C ₅ H ₅ N	3.70	1.73	5.11	3.06	5.64	6.57	9.73
CH ₃ CONH ₂	3.31	5.30	5.45	3.38	1.51	1.42	3.35
PROM EA	0.34	0.29	0.53	0.32	0.39	0.41	0.46

*Cálculo de un solo punto MP2/SVP//M06/SVP.

En primera instancia, al comparar los valores del promedio del error absoluto (PROM EA) de los funcionales DFT podemos observar que sobresalen en primer lugar M06/SVP, B3LYP/SVP y M06-L/SVP con valores de 0.29 eV (6.7 kcal·mol⁻¹), 0.32 eV (7.4 kcal·mol⁻¹) y 0.34 eV (7.8 kcal·mol⁻¹), respectivamente, del mismo modo el nivel MP2/SVP presenta un valor pequeño de PROM EA (0.39 eV, 9 kcal·mol⁻¹), el funcional RevTPSS presenta un valor de 0.53 eV (12.22 kcal·mol⁻¹), seguido de MP2/aug-cc-pVTZ con 0.46 eV (10.61 kcal·mol⁻¹). Considerando que el funcional M06 presentó un menor valor de PROM EA, se escogieron las geometrías optimizadas mediante este funcional y se realizó un cálculo de un solo punto a nivel MP2/SVP, por lo tanto nuestro método se denota MP2/SVP//M06/SVP, el cual presenta un valor de PROM EA de 0.41 eV (9.45 kcal·mol⁻¹). El cálculo de un solo punto se realizó con la finalidad de hacer una mejora en la energía total de nuestros sistemas.

Con respecto al porcentaje de error (%E), se observa que los cálculos a nivel MP2/aug-cc-pVTZ presentan el mayor porcentaje registrado en la tabla, con un valor de casi el 10% para C₅H₅N, seguido de MP2/SVP y MP2/SVP//M06/SVP con porcentajes también elevados de 5.64% y 6.57% respectivamente, lo que nos lleva a señalar que al menos para las 3 moléculas consideradas los resultados no son satisfactorios. Con respecto a los cuatro funcionales DFT

considerados debe destacarse el desempeño de los funcionales M06-L y B3LYP con porcentajes de error menores al 4%, mientras que los funcionales RevTPSS y M06 muestran porcentajes de error mayores al 5%. Lo anterior permite concluir que el desempeño de los funcionales M06 y M06-L es similar al obtenido mediante B3LYP y mejor que todos los cálculos al nivel MP2, lo cual nos permite justificar el uso de uno de los dos funcionales de Truhlar en nuestros sistemas donde se encuentra presente el metal de transición cobre.

En la Tabla 5.1.4 se presentan los valores de E_u s de los *ligantes de prueba*.

Tabla 5.1.4. Valores de E_u s ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de los *ligantes de prueba* determinados mediante los funcionales DFT y el método MP2.

Ligante	Funcionales				Método		
	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2 _(Geom=M06) *	MP2/aug-cc-pVTZ
H ₂ O	-221.541	-226.856	-216.890	-222.789	-214.790	-214.780	-232.214
C ₅ H ₅ N	-1264.496	-1253.311	-1258.198	-1249.320	-1215.810	-1215.581	-1243.699
CH ₃ CONH ₂	-876.369	-878.319	-872.242	-872.389	-835.467	-835.222	-864.837

*Cálculo de un solo punto MP2/SVP//M06/SVP.

Como se observa en la Tabla 5.1.4 los resultados obtenidos mediante MP2 indican que no hay mucha diferencia entre las energías de unión al realizar la optimización a nivel MP2/SVP y al realizar el cálculo de un solo punto MP2/SVP//M06/SVP. Debido a esto, descartamos el cálculo de un solo punto de nuestra metodología.

Por otra parte, se observa que la base influye de forma importante, por ejemplo, para la molécula de H₂O la E_u obtenida con la base aug-cc-pVTZ es más estable por 17.4 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ que la energía obtenida mediante la base SVP. En segundo lugar, se observa que las energías de unión obtenidas con los otros 4 funcionales DFT variarían entre 6.8 y 48.9 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respecto a los cálculos MP2/SVP. Por ejemplo, para el H₂O, todos quedaron en el intervalo de 12.1 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, para C₅H₅N el intervalo fue mayor de 48.9 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y para CH₃CONH₂ fue de 42.9 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. En el caso particular del funcional M06-L, las diferencias respecto al cálculo MP2/SVP fueron de 6.8 (H₂O), 48.9 (C₅H₅N) y 40.9 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (CH₃CONH₂) y para el funcional M06 fueron de 12.1 (H₂O), 37.5 (C₅H₅N) y 42.9 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (CH₃CONH₂). Mientras que para los funcionales RevTPSS y B3LYP se observaron diferencias de 2.1 y 8.0

kcal·mol⁻¹ para el agua, 42.4 y 33.5 kcal·mol⁻¹ para la piridina y finalmente 36.8 y 36.9 kcal·mol⁻¹ para la acetamida, respectivamente. Nótese que las menores divergencias entre los cuatro funcionales, las cuales son menores a 10 kcal·mol⁻¹, se dan en el H₂O, mientras que para C₅H₅N y CH₃CONH₂ son menores a 15 kcal·mol⁻¹. Lo anterior indica que los cambios son muy parecidos, por lo que no existe un funcional que destaque en exactitud respecto el cálculo MP2/SVP sobre los demás.

En la Tabla 5.1.5 se presentan los %E obtenidos para cada funcional respecto a los valores experimentales de los parámetros geométricos correspondientes a los *ligantes de prueba*; debajo de los porcentajes de cada ligante se presentan los valores del PROM EA para las moléculas C₅H₅N y CH₃CONH₂ por cada funcional y los EA para la molécula de agua. Los valores de EA para las moléculas de C₅H₅N y CH₃CONH₂ pueden apreciarse en la Tabla A5.1.5 que se encuentra en el Anexo.

Respecto a las longitudes de enlace se observa que los funcionales y métodos empleados muestran una buena reproducción de los valores experimentales para los tres ligantes de prueba. Observando que para la molécula de H₂O todos los funcionales y los métodos empleados presentan porcentajes de error menores del 1%, a excepción del funcional RevTPPS, cuyo porcentaje es mayor. Mientras que para la molécula de C₅H₅N los cuatro funcionales DFT y ambos métodos MP2 presentan porcentajes de error menores del 1%. Respecto a la molécula de CH₃CONH₂ observamos que los cuatro funcionales y los dos niveles MP2 presentan un porcentaje mayor del 1% para la distancia C-H, los dos funcionales de Truhlar presentan un porcentaje mayor del 1% para la distancia C-N y para la distancia N-H son el funcional M06-L y los niveles de teoría MP2/SVP y MP2/aug-cc-pVTZ los que presentan un porcentaje mayor del 1%. Sin embargo; se observa un buen desempeño de los niveles de teoría empleados.

Respecto a los ángulos de enlace, se observan porcentajes de error menores del 1% para las moléculas de C₅H₅N y CH₃CONH₂, donde todos los niveles de teoría se desempeñan adecuadamente. Sin embargo, el ángulo de enlace de la molécula de H₂O presenta porcentajes de error y valores del PROM EA mayores a la unidad, a excepción del obtenido con el nivel de teoría MP2/aug-cc-pVTZ. Este comportamiento puede deberse a que experimentalmente la molécula forma puentes de hidrógeno propiciando una apertura del ángulo, mientras que en el cálculo, se encuentra en condiciones de vacío. Sin embargo, la longitud de enlace calculada mediante los métodos empleados es muy cerca a la experimental.

Tabla 5.1.5. Valores de %E y PROM EA de los parámetros geométricos de los *ligantes de prueba* en función de los funcionales DFT y el método MP2.

		%E					
Ligante	Longitud de enlace	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2/aug-cc-pVTZ
H ₂ O	OH	0.46	0.48	1.85	0.91	0.47	0.35
	EA	0.004	0.005	0.018	0.009	0.005	0.003
	CN	0.54	0.77	0.23	0.33	0.01	0.04
C ₅ H ₅ N	C1,4C2,5	0.40	0.34	0.92	0.67	0.73	0.21
	C2,4C3	0.51	0.59	0.06	0.24	0.16	0.62
	PROM EA	0.007	0.008	0.006	0.006	0.004	0.004
	CO	0.41	0.70	0.46	0.34	0.08	0.19
	CC	0.66	0.63	0.47	0.26	0.12	0.59
CH ₃ CONH ₂	CN	1.07	1.11	0.60	0.86	0.68	1.09
	CH	2.38	2.13	1.73	2.10	2.33	3.22
	NH	1.13	0.96	0.36	0.99	1.11	1.78
	PROM EA	0.014	0.013	0.009	0.011	0.010	0.016
Ligante	Ángulos de enlace	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2/aug-cc-pVTZ
H ₂ O	HOH	1.75	1.16	2.25	1.33	1.95	0.35
	EA	1.832	1.214	2.348	1.387	2.040	0.368
	HCC	0.03	0.004	0.05	0.04	0.14	0.12
	C1N6C5	0.68	0.90	0.43	0.88	0.61	0.20
C ₅ H ₅ N	C1,5C2,4N6	0.30	0.38	0.21	0.42	0.37	0.27
	C2C3C4	0.07	0.01	0.11	0.07	0.29	0.24
	C3C4,2C5,1	0.22	0.16	0.28	0.25	0.45	0.52
	PROM EA	0.308	0.346	0.258	0.394	0.443	0.321
	CCO	0.36	0.22	0.48	0.30	0.32	0.29
CH ₃ CONH ₂	NCO	0.30	0.30	0.29	0.28	0.38	0.07
	CCN	0.06	0.09	0.20	0.01	0.76	0.24
	HCC	0.95	0.57	0.38	0.46	0.16	0.18
	PROM EA	0.480	0.345	0.397	0.305	0.478	0.231

En general se obtuvo una buena descripción de los parámetros geométricos de los ligantes de prueba mediante los niveles de teoría empleados. Esta aproximación a lo experimental nos hace concluir que la geometría no es muy dependiente del nivel de teoría implementado.

Posteriormente, con el objetivo de analizar cómo se desempeñan estos cuatro funcionales y los dos métodos MP2 en presencia del ion Cu(II). Como paso previo al cálculo de los complejos Cu-piroxicam, se modelaron seis complejos de Cu(II) octaédricos donde los ligantes corresponden a las tres moléculas analizadas anteriormente, dichos complejos son denominados *complejos de prueba* de fórmula $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{acetamida})_y(\text{Py})_z]^{2+}$, donde $x=2, 3$ o 4 , $y=1, 2$ o 3 , $z=1, 2$ o 3 y se presentan en la Figura 5.1.1.

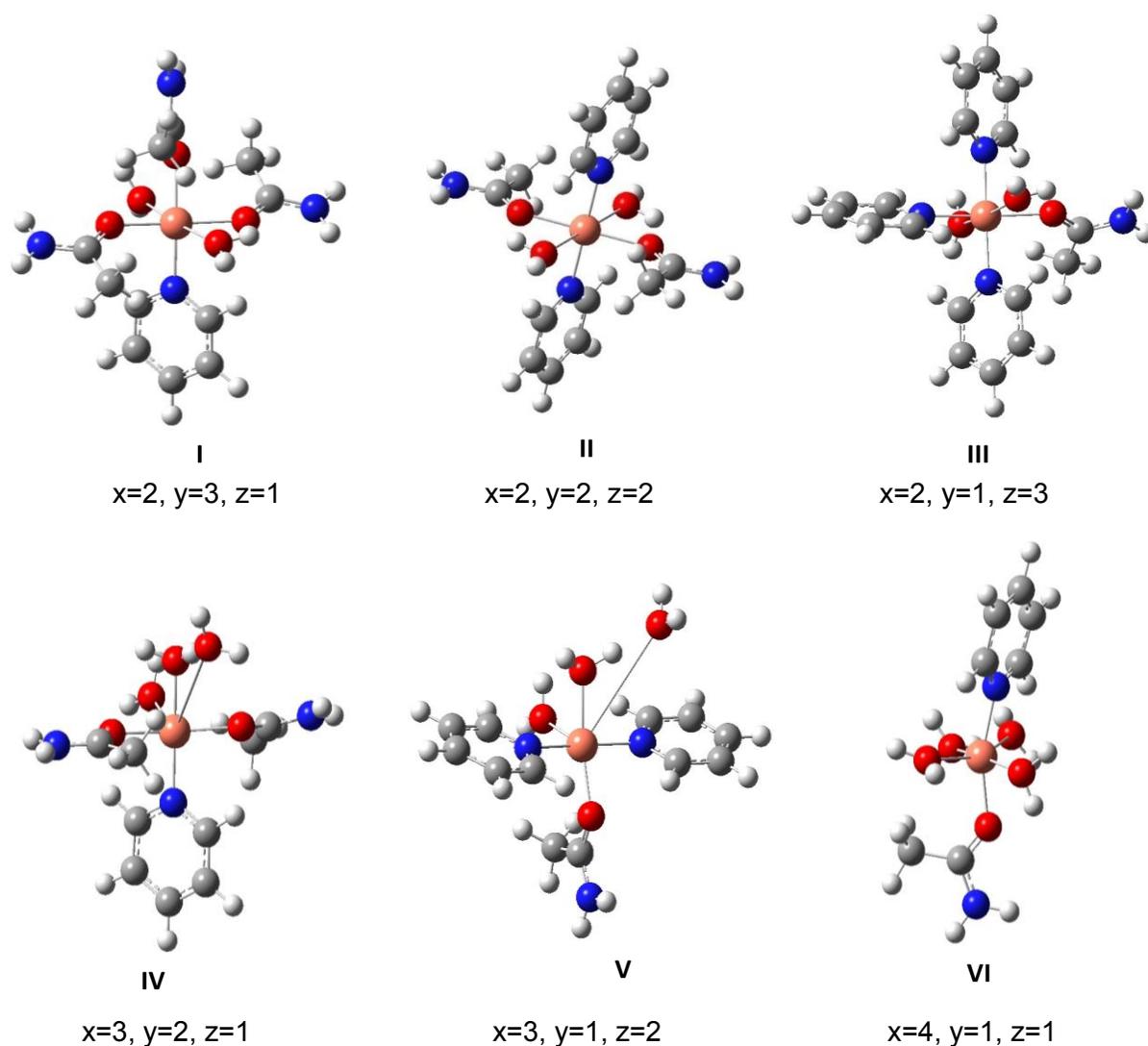


Figura 5.1.1. Complejos octaédricos de prueba $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_x(\text{acetamida})_y(\text{Py})_z]^{2+}$.

En la Tabla 5.1.6 se presentan los valores de E_{UJ} ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y longitudes de enlace (\AA) de los complejos de prueba. Como se observa, no fueron incluidos los cálculos a nivel MP2 debido a que en todos los casos hubo problemas de convergencia, tanto en la optimización como en el cálculo de un solo punto.

Tabla 5.1.6. Valores de E_{UJ} ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y longitudes de enlace (\AA) de los *complejos de prueba*.

Complejo	Índices	Funcionales			
		M06-L	M06*	RevTPSS	B3LYP
I	r (Cu-N)	2.02	-	2.02	2.04
	r Cu-O (O=C)	2.01/2.04/2.05	-	2.02/2.00/2.05	2.00/2.01/2.05
	r Cu-O (H ₂ O)	2.30/2.39	-	2.46/2.41	2.34/2.80
	E_U	-472.240	-	-479.251	-468.762
II	r (Cu-N)	2.03/2.04	-	2.05/2.05	2.05/2.06
	r Cu-O (O=C)	2.06/2.06	-	2.04/2.04	2.03/2.03
	r Cu-O (H ₂ O)	2.36/2.36	-	2.62/2.62	2.73/2.73
	E_U	-476.702	-	-480.491	-468.211
III	r (Cu-N)	2.05/2.06/2.04	2.03/2.04/2.04	2.04/2.05/2.05	2.06/2.06/2.06
	r Cu-O (O=C)	2.06	2.05	2.06	2.05
	r Cu-O (H ₂ O)	2.34/2.52	2.52/2.40	2.60/2.40	2.38/3.56
	E_U	-477.691	-480.286	-480.419	-466.959
IV	r (Cu-N)	2.00	-	2.00	2.02
	r Cu-O (O=C)	2.03/2.01	-	1.99/2.01	2.00/2.02
	r Cu-O (H ₂ O)	2.38/2.08/2.33	-	3.94/2.03/2.27	2.03/2.28/3.98
	E_U	-462.480	-	-473.403	-462.081
V	r (Cu-N)	2.03/2.03	2.02/2.01	2.02/2.03	2.04/2.05
	r Cu-O (O=C)	2.02	2.03	2.00	2.00
	r Cu-O (H ₂ O)	3.11/2.06/2.24	2.28/2.11/2.44	2.31/2.06/4.05	2.05/2.33/4.11
	E_U	-462.211	-464.269	-474.041	-461.918
VI	r (Cu-N)	2.00	1.98	2.00	2.01
	r Cu-O (O=C)	1.98	1.97	1.98	1.97
	r Cu-O (H ₂ O)	2.12/2.22/2.2/2.34	2.09/2.24/2.11/2.30	2.07/2.24/2.02/3.86	2.00/2.04/2.35/4.05
	E_U	-444.432	-447.281	-459.379	-448.186

*El funcional M06 presentó 3 complejos con frecuencias imaginarias: I, II y IV.

A pesar de que en los cálculos de optimización con MP2 se partió de geometrías previamente optimizadas y por otro lado se realizaron cálculos de un solo punto con geometrías previamente optimizadas, el método presentó problemas de convergencia tanto en los ciclos de optimización como en los de SCF (campo auto-consistente). Fue por ello que se consideró conveniente utilizar como referencia el funcional B3LYP, el cual ha sido empleado con mucha frecuencia y de forma exitosa en sistemas semejantes.^{44,45} Por otro lado, nótese que en los *complejos de prueba*, el funcional M06 tuvo dificultades con la convergencia ya que algunas frecuencias imaginarias no se lograron eliminar.

En el complejo (I), las diferencias energéticas de los funcionales M06-L y RevTPSS respecto al cálculo B3LYP/SVP fueron 3.5 y 10.5 kcal·mol⁻¹, en el complejo (II) fueron 8.5 y 12.3 kcal·mol⁻¹, en el complejo (III) fueron 10.7 y 13.5 kcal·mol⁻¹, en el complejo (IV) fueron 0.4 y 11.3 kcal·mol⁻¹, en el complejo (V) fueron 0.3 y 12.1 kcal·mol⁻¹ y por último en el complejo (VI) fueron 3.8 y 11.2 kcal·mol⁻¹. En comparación con los cálculos de referencia (B3LYP/SVP) los funcionales M06-L y RevTPSS presentaron una variación en la E₀ de los complejos de prueba de 10.4 y 3.0 kcal·mol⁻¹ respectivamente, lo que nos indica que el desempeño del funcional RevTPSS es más estable.

Por otro lado, las longitudes de enlace metal-ligante calculadas van de 2.00 a 4.11 Å. Los complejos del (IV) al (VI) optimizados mediante RevTPSS y B3LYP, presentan una molécula de agua alejada, la cual forma un puente de hidrógeno con otra molécula de agua localizada en la primera esfera de coordinación a una distancia de ~4 Å. En contraste dichos complejos optimizados mediante M06-L y M06 muestran una ligera elongación de dos moléculas de agua; sin embargo, no hay formación de una segunda esfera de coordinación.

La última prueba de desempeño del funcional, se realizó tomando como referencia los datos experimentales de los espectros de infrarrojo (IR) disponibles para los complejos de [Cu(H₂PIR)(Ala)]⁺ (Figura 5.1.2) reportado por Gehad⁵ y *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMF)₂] reportado por Cini,⁴ (Figura 5.1.3), los cuales llamaremos A y B, respectivamente. Cabe destacar que los complejos reportados se encuentran en estado sólido. Se llevó a cabo la optimización y el cálculo de frecuencias de estos complejos (A y B) mediante los funcionales M06-L, RevTPSS y B3LYP.

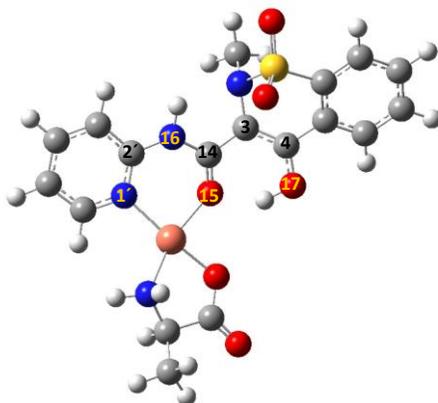


Figura 5.1.2. Estructura del complejo tetraédrico **A** optimizado a nivel RevTPSS/SVP

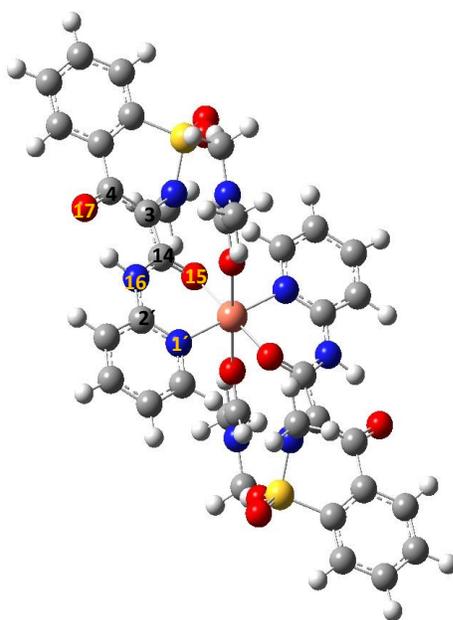


Figura 5.1.3. Estructura del complejo octaédrico **B** optimizado a nivel RevTPSS/SVP.

Debido a la mayor cantidad de datos experimentales en el complejo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})(\text{Ala})]^+$, este fue utilizado para obtener el factor de ajuste correspondiente a cada funcional. Como se ha mencionado en el Capítulo 4, el factor de ajuste fue determinado mediante una regresión lineal de las frecuencias vibracionales experimentales (ν_i) en función de las calculadas teóricamente (ω_i); el factor de ajuste con valor más bajo fue obtenido para el funcional M06-L (0.901), mientras que los más altos y cercanos entre sí correspondieron a los funcionales RevTPSS y B3LYP (0.929 y 0.934, respectivamente). Cabe mencionar que un factor de ajuste cercano a la

unidad indica una buena reproducción del experimento. Por tanto en esta etapa, seleccionamos al funcional RevTPSS, por ser el más cercano a la unidad y al valor obtenido mediante la referencia. En la Tabla 5.1.7 se reportan las frecuencias vibracionales experimentales y corregidas del complejo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})(\text{Ala})]^+$ optimizado al nivel RevTPSS/SVP. La corrección de las frecuencias calculadas se realizó multiplicando el factor de ajuste por la frecuencia calculada.

Tabla 5.1.7. Frecuencias vibracionales experimentales y teóricas corregidas y del complejo A optimizado al nivel RevTPSS/SVP.

Frecuencia asignada*	No.	EXP	RevTPSS
$\nu(\text{COHN})$	1	1619	1504.05
$\nu(\text{C=N}) \text{ H}_2\text{PIR}$	2	1558	1447.38
$\gamma(\text{Py})$ en el plano	3	638	592.70
$\gamma(\text{Py})$ fuera del plano	4	424	393.90
$\nu_a(\text{SO}_2)$	5	1331	1236.50
$\nu_s(\text{SO}_2)$	6	1028	955.010
$\nu_a(\text{COO})$	7	1570	1458.53
$\nu_s(\text{CCO})$	8	1391	-
$\delta(\text{NH}_2)$	9	1497	1390.71
$\nu(\text{M-O}) \text{ H}_2\text{PIR}$	10	586	544.39
$\nu(\text{M-O}) \text{ Ala}$	11	560	520.24
$\nu(\text{M-N})$	12	474	440.35
$\nu(\text{M-N})$	13	438	406.90

* Asignada experimentalmente^b

De esta manera asignamos la frecuencia No.1 a un modo de vibración de tensión (stretching) asimétrico, ν_a , correspondiente al grupo carboxilato de la alanina. La frecuencia No.2 corresponde al modo ν_a del anillo piridilo, el cual se encuentra acoplado a un modo de tensión simétrico, ν_s , correspondiente a los dos carbonilos presentes en H_2PIR , la No.3 es asignada al modo de vibración de deformación o flexión en el plano (γ), mientras que la No.4 fue asignada al modo de flexión fuera del plano, ambos presentes en el anillo de la piridina. La frecuencia No.5 corresponde al modo ν_a del SO_2 , mientras que la No.6 al modo ν_s del mismo grupo

funcional. La No.7 corresponde al modo ν_a del grupo carboxilato de la alanina, mientras que la frecuencia 8 no pudo ser asignada. La No.9 corresponde al modo de deformación en tijera (scissoring) en el plano (δ_s) presente en el grupo amina de la alanina, la frecuencia No.10 pertenece al modo ν_a del enlace $O_{(Ala)}-M-O_{(H_2PIR)}$, en el cual un oxígeno corresponde al grupo carboxilato de la alanina y el otro al carbonilo del H_2PIR , mientras que la frecuencia No.11 pertenece al modo ν_s del mismo enlace. La frecuencia No. 12 corresponde al modo ν_s del enlace $N_{(Py)}-M-O_{(H_2PIR)}$ y se encuentra acoplado al modo δ_s del enlace C14-C3-C4, mientras que la frecuencia 13 corresponde al modo ν_s del enlace $NH_2-M-O_{(Ala)}$ y se encuentra acoplado al modo δ_s del enlace NH_2-C-CH_3 .

Posteriormente se aplicó el factor de ajuste a las frecuencias vibracionales calculadas, mediante el mismo nivel de teoría mencionado anteriormente, para el complejo *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMF)₂]. Las frecuencias corregidas se muestran a continuación.

Tabla 5.1.8. Frecuencias vibracionales experimentales y teóricas corregidas del complejo B optimizado al nivel RevTPSS/SVP.

Frecuencia asignada	No.	EXP	RevTPSS
ν (C=O) Amida I	1	1610	1576.35
ν_a (SO ₂) H ₂ PIR	2	1380	1351.16

En la Tabla 5.1.8 podemos apreciar que la frecuencia No.1 corresponde al modo ν_a del enlace C-C=O y se encuentra acoplado al modo ν_a del anillo de benceno y de la piridina. Esta frecuencia presenta más acoplamientos, dificultando su asignación. Por otro lado, la frecuencia No.2 corresponde al modo ν_a del grupo SO₂. En este caso podemos observar diferencias de entre las frecuencias experimentales y las calculadas de 33.65 y 28.84 cm⁻¹ para la frecuencia 1 y 2 respectivamente, indicando una descripción fiable.

De lo anterior podemos concluir que el funcional RevTPSS en conjunto con la función de base SVP reprodujeron todos los parámetros evaluados en esta sección. Es por ello que los siguientes estudios se realizaron a ese nivel de teoría.

5.2. Estudio de las conformaciones del piroxicam en fase gas

Se han encontrado estudios sobre complejos de Cu(II) con el piroxicam donde se menciona que la especie del fármaco que conforma los complejos es neutra,^{42,45,5} mientras que otros dicen que es la especie aniónica;^{4,30,46} sin embargo, existe una concordancia: el oxígeno de la carboxamida y el nitrógeno del anillo piridil son los que interaccionan con el metal. Considerando la formación del quelato, se estudiaron las estabilidades de las siguientes especies-confórmeros: enol-EZZ, enol-ZZZ, ceto-EZZ, ceto-ZZZ y el anión-ZZZ.

Tabla 5.2.1. $E_{U,S}$ (kcal·mol⁻¹) de las especies estudiadas del H₂PIR optimizados al nivel RevTPSS/SVP en fase gas.

Especie-confórmero	E_U
enol-EZZ	-4107.831
enol-ZZZ	-4090.757
ceto-EZZ	-4096.983
ceto-ZZZ	-4098.799
anión-ZZZ	-4086.482

Los resultados muestran que la especie aniónica muestra un valor menos negativo de E_U , por lo tanto es la menos estable, mientras que los tautómeros de la especie neutra muestran una mayor estabilidad, siendo el sistema enol-EZZ el más estable.

También se analizaron las estabilidades relativas de estos confórmeros en los medios etanólico y acuoso. En la Tabla 5.2.2 se reportan sus energías libre de Gibbs de solución (ΔG_{soln}^*). Para cada confórmero el cálculo de ΔG_{soln}^* se realizó mediante un ciclo termodinámico y las ecuaciones que se encuentran en el Capítulo 4. A continuación se muestra el equilibrio correspondiente al cambio de fase del confórmero enol-EZZ. Este ciclo se efectuó para cada confórmero de H₂PIR.

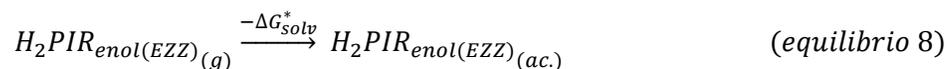


Tabla 5.2.2. Valor del ΔG_{soln}^* (kcal·mol⁻¹) correspondientes a las especies estudiadas del H₂PIR optimizados al nivel SMD-RevTPSS/SVP en solución acuosa y etanólica.

Especie- confórmero	H ₂ O	CH ₃ CH ₂ OH
enol-EZZ	-904474.440	-904477.284
enol-ZZZ	-904464.671	-904467.048
ceto-EZZ	-904831.915	-904471.857
ceto-ZZZ	-904469.398	-904471.533
anión-ZZZ	-904189.099	-904189.048

Los resultados obtenidos en medio acuoso, indican que el tautómero ceto-EZZ es el más estable puesto que posee un valor de ΔG_{soln}^* más negativo; seguido del tautómero enol-EZZ y por último del ceto-ZZZ. En contraparte, en medio etanólico, el tautómero enol-EZZ es el más estable, seguido del ceto-EZZ y de ceto-ZZZ. En ambos casos la especie aniónica fue la menos estable. El comportamiento observado en ambos solventes es distinto al observado en fase gas; sin embargo, la diferencia de unidades entre estos tautómeros para el medio acuoso es de aproximadamente 362.5 kcal·mol⁻¹ y para el etanólico es de 5.75 kcal·mol⁻¹. Como puede observarse la diferencia energética que existe entre los confórmeros en medio acuoso es mayor; sin embargo los valores energéticos de los confórmeros son similares a los observados en medio etanólico, a excepción del confórmero ceto-EZZ, el cual los es más estable en medio acuoso. Debido a que la diferencia energética existente entre los tautómeros ceto-enol fue pequeña, a excepción del tautómero ceto-EZZ en medio acuoso, realizamos un estudio sobre la posibilidad de interconversión entre estas especies, por lo que fueron obtenidos los estados de transición en fase gas correspondientes a los equilibrios 4 y 5, equilibrios que se muestran en el Capítulo 4. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 5.2.3.

Tabla 5.2.3. Valor del ΔG^* (kcal·mol⁻¹) de los equilibrios 4 y 5.

Equilibrio	ΔG^*
4	53.68
5	1.08

Como se observa en la Tabla 5.2.2, tanto el equilibrio 4 (ceto-enol EZZ) como el equilibrio 5 (ceto-enol ZZZ) presentan un valor de barrera energética mayor a $0.59 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, que es el término RT , donde $R=0.00199 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $T=298.15 \text{ K}$. Por tanto, al existir una barrera superior a la energía térmica de las moléculas a 298.15 K , fueron seleccionadas únicamente, las especies más estables de ambos equilibrios, enol-EZZ y el ceto-ZZZ (Figura 5.2.1) para introducirlas como ligantes a los complejos de $\text{Cu(II)-H}_2\text{PIR}$, debido a que son las más estables y probables en fase gas. Cabe señalar que a pesar de que la especie ceto-ZZZ es la segunda más estable presenta pérdida de la planaridad.

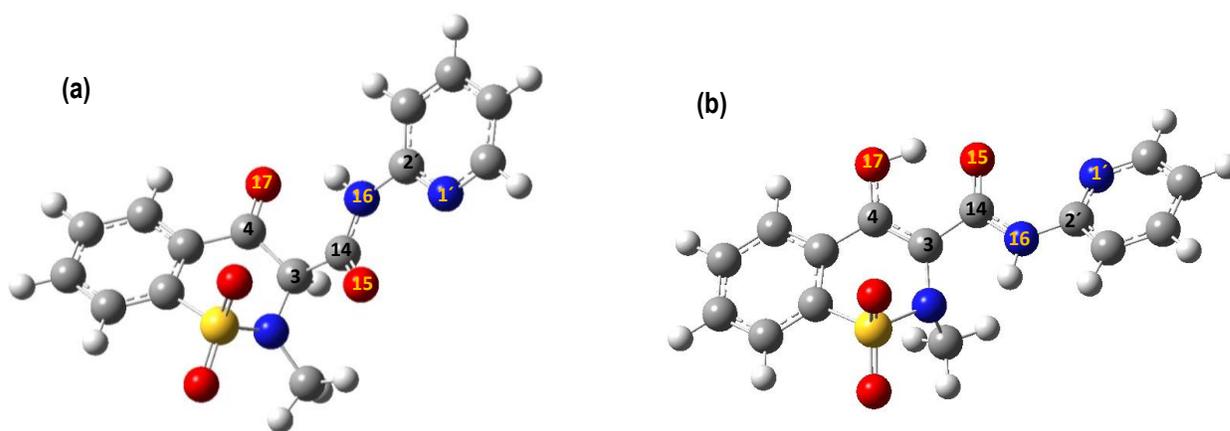


Figura 5.2.1. Estructuras optimizadas mediante RevTPSS/SVP de los sistemas **(a)** ceto-ZZZ y **(b)** enol-EZZ del H_2PIR .

5.3. Estudio de la estabilidad de los complejos Cu(II)-H₂PIR en fase gas

En esta sección analizamos la estabilidad de los complejos de Cu(II)-H₂PIR con geometría cuadrada y octaédrica, los cuales se muestran en la Figura 5.3.1. En dichos complejos el piroxicam se encuentra como especie enólica con conformación EZZ y como especie ceto con conformación ZZZ; se consideró además, la entrada de uno y dos ligandos bidentados de H₂PIR. Fueron calculadas ocho estructuras en total, además del complejo [Cu(H₂O)₆]²⁺ (Figura 5.3.2), producto de que como se verá más adelante, la estructura más estable resultó ser una de las octaédricas.

Se llevó a cabo la determinación de los valores de E_{US}, mediante una ecuación análoga a la (4.5), la cual se muestra en el Capítulo 4, ello con la finalidad de establecer la estabilidad de los complejos y poder definir los equilibrios de formación. En la Tabla 5.3.1 se muestran los valores de estas energías para los complejos del (a) al (h).

Tabla 5.3.1. Valores de E_{US} (kcal·mol⁻¹) de los complejos Cu(II)-H₂PIR en estudio, optimizados al nivel de teoría RevTPSS/SVP.

Especie-Conformero	Estructura	Complejo	E _U
ceto-ZZZ	Cuadrado	a	-444.611
		c	-408.521
	Octaédrico	e	-480.560
		g	-462.245
enol-EZZ	Cuadrado	b	-436.366
		d	-406.124
	Octaédrico	f	-472.229
		h	-459.262

Como se observa, los complejos octaédricos (e), (f), (g) y (h) poseen una mayor estabilidad, con valores que van de -480.56 a -459.26 kcal·mol⁻¹; siendo más estables aquellos que se encuentran coordinados a dos moléculas de H₂PIR de conformación ceto-ZZZ.

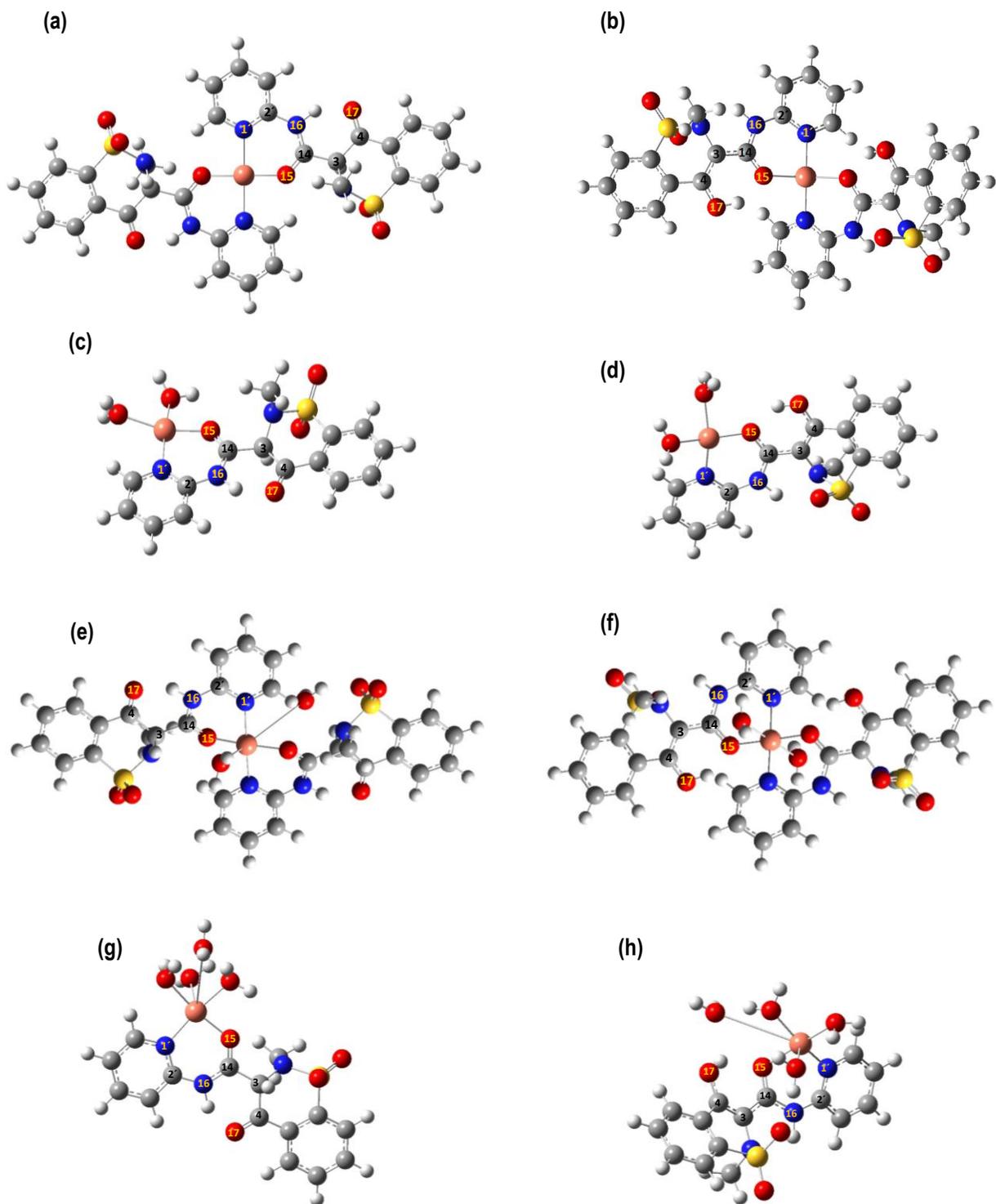


Figura 5.3.1. Estructuras de los complejos en estudio. Complejos cuadrados: $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})_2]^{2+}$ (a) ceto-ZZZ y (b) enol-EZZ, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (c) ceto-ZZZ y (d) enol-EZZ. Complejos Octaédricos: $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (e) ceto-ZZZ y (f) enol-EZZ, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ (g) ceto-ZZZ y (h) enol-EZZ.

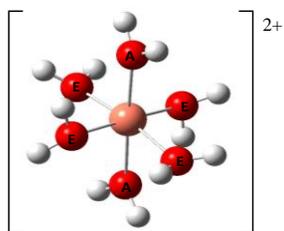


Figura 5.3.2. Estructura del complejo ion hexaacuocobre(II).

Posteriormente, analizamos los parámetros geométricos de los complejos más estables. En la Tabla 5.3.2 se reportan las longitudes de enlace M-O(H₂O) de los complejos (**e**) al (**h**). Mientras que en la Tabla 5.3.3 se presentan los parámetros geométricos experimentales obtenidos mediante rayos-X del complejo pseudo-octaédrico *trans*-[Cu(HPIR)₂(DMSO)₂],⁴⁴ los valores teóricos determinados a nivel B3LYP/6-31G* del complejo cuadrado *trans*-[Cu(H₂PIR)₂]²⁺⁴⁵ y los valores teóricos determinados a nivel RevTPSS/SVP de los complejos más estables encontrados en el presente trabajo (complejos **e** al **h**).

Tabla 5.3.2. Longitudes de enlace M-O(H₂O) (Å) de los complejos de [Cu(H₂PIR)_y(H₂O)_z]²⁺ donde y =1 o 2 y z=2 o 4 calculadas a nivel RevTPSS/SVP.

Especie-Confórmero	Complejo	Longitudes de enlace
ceto-ZZZ	e	2.299 / 3.712
	g	2.309 / 2.052 / 2.044 / 3.730
enol-EZZ	f	2.361 / 2.361
	h	2.294 / 2.052 / 2.005 / 3.835

Se observa que los complejos (**e**), (**g**) y (**h**) presentan un enlace M-O(H₂O) más elongado que los demás, produciendo una distorsión respecto de las geometrías iniciales. La distancia en los tres complejos octaédricos distorsionados es mayor a 3.5 Å, indicando que la presencia de esa molécula de agua no favorece la retención de la geometría original. Sólo el complejo (**f**) conservó la simetría octaédrica. Son estos cuatro complejos los que poseen una mayor estabilidad y por ello fueron empleados para el cálculo de sus constantes de formación en los medios acuoso y etanólico.

Tabla 5.3.3. Parámetros geométricos de los complejos Cu(II)-H₂PIR más estables.

Parámetro	Cu(II)-HPIR ⁴⁴	Cu(II)-H ₂ PIR ⁴⁵	Complejos en estudio			
			e	f	g	h
Longitud de enlace (Å)						
MO15	1.94	1.82	1.96 / 1.97	2.03	1.95	1.99
MN1'	2.05	1.88	2.05 / 2.06	2.04	2.01	1.98
Ángulos de enlace (°)						
N1'aMO15a	90.02	94.33	88.60	87.49	91.90	88.72
N1'aMO15b	89.98	94.32	90.11	92.51	-	-
N1'bMO15a	91.19	94.64	92.14	92.51	-	-
N1'bMO15b	88.81	93.68	88.07	87.49	-	-
Ángulos diedros (°)						
O15aMN1'aC2'a	-	22.59	-16.93	31.77	-1.67	-37.65
O15bMN1'aC2'a	-	-149.17	155.12	-148.23	-	-
O15aMN1'bC2'b	-	-147.74	-166.42	148.24	-	-
O15bMN1'bC2'b	-	23.7	21.63	-31.76	-	-
O15aN1'aMOc	-	-	-103.22	94.03	109.17	-36.00
O15bN1'bMOc	-	-	112.65	85.97	-	-
O15bN1'bMOd	-	-	-85.39	-85.97	-	-
O15aN1'aMOd	-	-	-102.52	-94.03	-66.89	-83.03
O15aN1'aMOe	-	-	-	-	-172.88	90.82
O15aN1'aMOf	-	-	-	-	-137.44	169.17

Las letras “a” y “b” presentes en los parámetros geométricos se han empleado para diferenciar a las dos moléculas de piroxicam presentes en los complejos (e) y (f). Y en el caso de las moléculas de agua se emplearon las letras “c”, “d”, “e” y “f” para su diferenciación.

Respecto a las longitudes de enlace, observamos que los valores correspondientes a los complejos estudiados en el presente trabajo son similares a los valores reportados en la literatura, para otros complejos de cobre a pesar de que los ligantes no son los mismos.

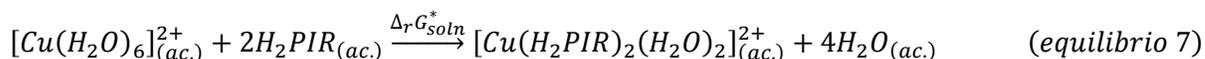
Los ángulos planos de enlace entre el ion metálico y los sitios de coordinación del piroxicam; N1'aMO15a, N1'aMO15b, N1'bMO15a y N1'bMO15b varían entre 87.49 y 92.51°, los cuales comparados con los valores del complejo pseudo-octaédrico y del complejo cuadrado, presentan una ligera distorsión.

Los valores de los ángulos diedros alrededor de ion Cu(II), por ejemplo, O15aMN1'aC2'a, O15bMN1'aC2'a, O15aMN1'bC2'b y O15bMN1'bC2'b están lejos de 0 o 180°, lo que indica que el ion Cu(II) no se encuentra en el mismo plano de los sitios donadores. Por otro lado, los ángulos diedros que involucran las moléculas de agua, muestran una mayor distorsión en los complejos que tienen presente al piroxicam ceto-ZZZ. Del mismo modo podemos notar que los complejos que presentan cuatro moléculas de H₂O son más distorsionados que aquellos que poseen sólo dos. En general, observamos distorsión de la geometría inicial (octaédrica) en los cuatro complejos más estables.

5.4. Constantes de formación de los complejos Cu(II)-H₂PIR en solución acuosa y etanólica

En este apartado se introdujo el efecto de solvente. Debido a que nuestro interés se centra en la reproducción de condiciones cercanas a las fisiológicas escogimos como disolvente al agua, sin embargo incluimos al etanol como segundo disolvente, ya que las constantes de formación de esta clase de complejos se han determinado experimentalmente en soluciones etanólicas o metanólicas debido a la baja solubilidad que presenta el piroxicam.

Las constantes de formación de los equilibrios 6 y 7 fueron determinadas mediante los correspondientes ciclos termodinámicos los cuales se mostraron en la Etapa # 4 de la metodología (Capítulo 4).



En la Tabla 5.4.1 se muestran los valores obtenidos para la energía libre en solución corregida ($\Delta G_{soln}^*(corr)$) y de los logaritmos base 10 de las constantes ($\log K$) relacionados con la formación de los complejos $[Cu(H_2PIR)_2(H_2O)_2]^{2+}$ y $[Cu(H_2PIR)(H_2O)_4]^{2+}$ para las dos conformaciones más estables del H₂PIR.

Tabla 5.4.1. Valores del $\log K$ y $\Delta G_{soln}^* (corr)$ ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) calculados a nivel SMD-RevTPSS/SVP de los equilibrios 6 y 7 en los medios acuoso y etanólico.

Especie- Conformero	Equilibrio	H ₂ O		CH ₃ CH ₂ OH	
		$\Delta_r G_{soln}^* (corr)$	$\log K$	$\Delta G_{soln}^* (corr)$	$\log K$
enol-EZZ	6	-5.696	4.17	-12.889	9.45
	7	-3.276	2.40	-17.469	12.80
ceto-ZZZ	6	-13.256	9.72	-19.420	14.23
	7	-7.387	5.41	-21.839	16.01

En medio etanólico, los valores del $\log K$ aumentan cuando pasamos del equilibrio 6 al 7, mientras que en medio acuoso los valores del $\log K$ disminuyen. Para comprender el fundamento de ésta tendencia, evaluamos los parámetros termodinámicos $\Delta_r S^*$ y $\Delta_r H^*$, los cuales se relacionan con dos efectos que compiten e influyen en la formación de los complejos: el *efecto quelato* y el *efecto estérico*. El primero, tiende a aumentar el $\log K$ cuando pasamos del equilibrio 6 al 7 y se refleja en el término entrópico; el segundo tiende a disminuirlo y se relaciona con la entalpía. Los resultados se muestran en la Tabla 5.4.2.

Tabla 5.4.2. Valores de los parámetros termodinámicos $\Delta_r S^*$ y $\Delta_r H^*$ ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) calculados a nivel SMD-RevTPSS/SVP de los equilibrios 6 y 7 en los medios acuoso y etanólico.

Especie (Conformero)	Equilibrio	H ₂ O		CH ₃ CH ₂ OH	
		$\Delta_r S^*$	$\Delta_r H^*$	$\Delta_r S^*$	$\Delta_r H^*$
HPIR (enol-EZZ)	6	16.732	11.400	16.92	-3.950
	7	21.847	29.435	39.062	-0.079
HPIR (ceto-ZZZ)	6	2.616	4.179	1.823	-10.971
	7	11.919	25.158	12.032	-5.417

Como se observa en la Tabla 5.4.2, los términos entrópicos fueron positivos en todos los equilibrios estudiados en ambos medios, presentando valores más grandes en el equilibrio 7 para ambos confórmers y en ambos solventes.

En medio etanólico, los equilibrios presentan valores de los términos entrópicos positivos, siendo mayores al entrar las dos moléculas de H₂PIR (equilibrio 7), lo cual indica que el efecto quelato otorga estabilidad a los complejos. Por otro lado, los valores de los factores entálpicos son negativos, denotando procesos favorables y que el efecto estérico no tiene una contribución importante. Cabe señalar que experimentalmente se prefiere trabajar en medio etanólico, ello puede ser debido a que el complejo posee una mayor solubilidad en un medio etanólico o metanólico que en uno acuoso. En medio acuoso, del mismo modo que en medio etanólico, los equilibrios presentan valores de términos entrópicos positivos, siendo mayores al entrar las dos moléculas de H₂PIR (equilibrio 7), indicando que el efecto quelato otorga estabilidad al complejo; sin embargo, los factores entálpicos son positivos, lo que denota procesos poco favorables por la existencia de un efecto estérico y la baja solubilidad de piroxicam en este medio.

Se han encontrado pocos valores experimentales de constantes de formación de complejos Cu(II)-H₂PIR. Respecto a ello, tenemos a Roy, *et al.*,¹⁹ quienes reportan una constante de formación de $K = 9.8 \times 10^9 \text{M}^{-2}$ ($\log K = 9.99$) en medio etanólico con un pH=6.7, para un complejo [Cu(HPIR)₂] con una estequiometría metal:fármaco de 1:2 y donde el piroxicam se encuentra en su forma aniónica. Gehad, *et al.*,⁴² reportan un valor de $\log K = 6.96 \pm 0.47$ para el complejo *trans*-[Cu(H₂PIR)₂](AcO)₂, donde el piroxicam se encuentra como especie neutra, pero aquí los ligantes cambian sustancialmente. El-Maali, *et al.*⁶⁸ reportaron para el complejo [Cu(H₂PIR)₂]²⁺ un $\log K = 10.1$ bajo condiciones de fuerza iónica de 0.15 M impuesta con NaClO₄, regulador de fosfatos 1 mM y metanol al 3%.

En la siguiente tabla, se presentan los valores de EA del $\log K$ obtenido en el presente trabajo para los equilibrios 6 y 7 (los cuales se muestran en la Tabla 5.4.1) respecto a los valores de $\log K$ reportados en la literatura.

Tabla 5.4.3. Valores de EA del $\log K$ para los equilibrios 6 y 7 en medio acuoso y etanólico.

Especie-Confórmero	Equilibrios	EA					
		H ₂ O			CH ₃ CH ₂ OH		
enol-EZZ	6	5.82 ^a	2.79 ^b	5.93 ^c	0.54^a	2.49^b	0.65^c
	7	7.59	4.56	7.7	2.81	5.84	2.7
ceto-ZZZ	6	0.27	2.76	0.38	4.24	7.27	4.13
	7	4.58	1.55	4.69	6.02	9.05	5.91

^a Ref. 19, ^b Ref. 42 y ^c Ref. 68

Como se observa en la Tabla 5.4.3, en medio etanólico los equilibrios 6 y 7 del confórmero enol-EZZ presentan valores de EA de 0.54 a 2.81. Siendo más puntuales, el equilibrio 6 presenta un menor valor de EA. En contraste, en medio acuoso, los menores valores de EA se observan en los equilibrios 6 y 7 del confórmero ceto-ZZZ (de 0.38 a 2.76). Siendo el equilibrio 6 el que presenta un menor valor de EA respecto a las referencias 19 y 68, mientras que respecto a la referencia 42 es el equilibrio 7.

En general, considerando que los valores experimentales del $\log K$ en medio semi-etanólico o semi-metanólico están alrededor de 10, podemos establecer que las constantes calculadas más cercanas a los valores experimentales corresponden a los equilibrios 6 y 7 del confórmero enol-EZZ en medio etanólico, mientras que en medio acuoso es la constante correspondiente al equilibrio 6 del confórmero ceto-ZZZ.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

- Durante la etapa de validación, el funcional RevTPSS en conjunto con la base SVP presentó un comportamiento adecuado en la descripción de las propiedades de los *ligantes de prueba*, los *complejos de prueba* y de los complejos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{PIR})(\text{Ala})]^+$ y $[\text{Cu}(\text{HPIR})_2(\text{DMF})_2]$, ya que pudo simular de manera satisfactoria y con un bajo costo computacional (aproximadamente dos días para el complejo con DMF) los parámetros experimentales referenciados.
- Se determinó que la especie neutra es el sistema de mínima energía del piroxicam, y que en el nivel de teoría empleado, las dos conformaciones más estables son la ceto-ZZZ y la enol-EZZ.
- Por otro lado, se encontró que las estructuras de mínima energía en fase gas para los complejos $\text{Cu}(\text{II})\text{-H}_2\text{PIR}$ corresponden a las estructuras octaédricas; de estas estructuras solo la enólica con dos ligantes H_2PIR mantuvieron la geometría octaédrica inicial; las otras tres experimentaron una distorsión probablemente para minimizar los efectos estéricos.
- Al incorporar el efecto de solvente empleando, las constantes de formación de los complejos a condiciones de temperatura de 25°C y 1 atm de presión en medio acuoso muestran una preferencia hacia el equilibrio donde sólo una molécula de H_2PIR es la que se acompleja (equilibrio 6); esto puede deberse a la baja solubilidad del piroxicam en medio acuoso. En medio etanólico se ve favorecido el equilibrio en el que dos moléculas de H_2PIR se acomplejan (equilibrio 7).
- Con respecto a los confórmeros del H_2PIR observamos que, tanto en medio acuoso como etanólico el confórmero ceto-ZZZ forma complejos más estables que el enol-EZZ, a pesar de que este último presenta una menor distorsión. Las constantes de formación obtenidas para el confórmero enol-EZZ en medio etanólico, tanto en el equilibrio 6 como en el 7, son las más cercanas a los valores experimentales, mientras que en medio acuoso la constante de formación correspondiente al equilibrio 6 del confórmero ceto-ZZZ da un valor cercano a los valores experimentales.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cini, R. (2000). Comments on Inorganic Chemistry: A Journal of Critical Discussion of the Current Literature. *Comments Inorg. Chem.*, **22**(3-4), 151-186.
- ² Weder, J. E.; Dillon, C. T.; Hambley, T. W.; Kennedy, B. J.; Lay, P. A.; Biffin, J. R.; Regtop, H. L. & Davies, N. M. (2002). Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized, *Coordin. Chem. Rev.*, **232**, 95-126.
- ³ Crisponi, G.; Nurchi, V. M.; Fanni, D.; Gerosab, C.; Nemolatob, S. & Faa, G. (2010). Copper-related diseases: From chemistry to molecular pathology. *Coordin. Chem. Rev.*, **254**, 876–889.
- ⁴ Cini, R.; Giorgi, G.; Cinquantini, A.; Rossi, C. & Sabat, M. (1990). Metal Complexes of the Antiinflammatory Drug Piroxicam. *Inorg. Chem.*, **29**(5), 197-5200.
- ⁵ Gehad, G. M. (2005). Structural and thermal characterization of ternary complexes of piroxicam and alanine with transition metals: Uranyl binary and ternary complexes of piroxicam Spectroscopic characterization and properties of metal complexes. *Spectrochim. Acta A*, **62**, 1165-1171.
- ⁶ Conry, R. R. & Karlin, K. D. (1994). Copper: Inorganic & Coordination Chemistry. En King, R. B. (Ed.), *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, (Vol. 2, pp. 829-840). West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- ⁷ Hathaway, B. J. (Ed.). (1987). *Comprehensive Coordination Chemistry* (Vol. 5, pp. 533-774). Oxford: Pergamon Press.
- ⁸ Karlin, K. D. & Tyéklar, Z. (1993). *Bioinorganic Chemistry of Copper* (p. 506). New York: Chapman and Hall.
- ⁹ Hart, E.B.; Steenbock, H.; Waddell, J. & Elvehjem, C.A. (1928). Iron in nutrition: VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. *J. Biol. Chem.*, **77**, 797-833.

-
- ¹⁰ Hathaway, B. J. (1987). The Synthesis, Reaction, Properties & Application of Coordination Compounds. En G. Wilkinson, R. D. Gillard, and J. A. McCleverty (Eds.) *Comprehensive Coordination Chemistry* (Vol. 5, pp. 634). Oxford: Pergamon Press.
- ¹¹ Kaim, W. & Rall, J. (1996). Copper –a “modern” bioelement. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 43-60.
- ¹² Cox, D.W. (1999). Disorders of copper transport. *Br. Med. Bull.*, **55**(3), 544-555.
- ¹³ Linder, M.C.; Wooten, L.; Cerveza, P.; Cotton, S.; Shulze, R. & Lomeli, N. (1998). Copper transport. *Am. J. Clin. Nutr.*, **67**, 965S-971S.
- ¹⁴ Linder, M. C., & Hazegh-Azam, M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr.*, **63**, 797S-811S.
- ¹⁵ Franco, J. M. A. (2012). *Estudio Teórico de los equilibrios en solución de fármacos de la familia de los oxicams*. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Edo. De México.
- ¹⁶ Dubois, R. N. (2000). Review article: cyclooxygenase-a target for colon cancer prevention. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **14**, 64-67.
- ¹⁷ Hida, T.; Leyton, J.; Makheja, A. N.; Benavot, P.; Hla, T.; Martinez, A.; Mulshine, J.; Malkani, S.; Chung, P. & Moody, T.W. (1998). Non-small cell lung cancer cyclooxygenase activity and proliferation are inhibited by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Anticancer Res.*, **18**(2A), 775-82.
- ¹⁸ Sugaya, K.; Uz, T. & Manev, H. (2000). New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease. *Jpn. J. Pharmacol.*, **82**(2), 85-94.
- ¹⁹ Roy, S.; Banerjee, R. & Sarkar, M. (2006). Direct binding of Cu(II)-complexes of oxicam NSAIDs with DNA backbone. *J. Inorg. Chem.*, **100**, 1320-1331.

-
- ²⁰ Patiño, N. M. (2008). *Farmacología médica* (p. 296). México: Editorial Médica Panamericana.
- ²¹ Franco-Pérez, J. M. A.; Reyes-García, L. I.; Moya-Hernández, R. & Gómez-Balderas, R. (2012). UV–Visible Properties of Oxicams in Solution: A TD-DFT and Experimental Study. *Int. J. Quantum Chem.*, **112**(22), 3637–3645.
- ²² Banerjee, R.; Chakraborty, H. & Sarkar, M. (2003). Photophysical studies of oxicom group of NSAIDs: piroxicam, meloxicam and tenoxicam. *Spectrochim. Acta A.*, **59**, 1213-1222.
- ²³ Christofis, P.; Katsarou, M.; Papakyriakou, A.; Sanakis, Y.; Katsaros, N. & Psomas, G. (2005). Mononuclear metal complexes with Piroxicam: Synthesis, structure and biological activity. *J. Inorg. Biochem.*, **99**, 2197–2210.
- ²⁴ Banerjee, R. & Sarkar, M. (2002). Spectroscopic studies of microenvironment dictated structural forms of piroxicam and meloxicam. *J. Lumin.*, **99**, 255–263.
- ²⁵ Kojić-Prodić & Živa Ružić-Toroš. (1982). Structure of the Anti-inflammatory Drug 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1λ⁶,2-benzothiazine-3-carboxamide1,1-Dioxide (Piroxicam). *Acta Cryst.*, **B38**, 2948-2951.
- ²⁶ Bordner, J.; Richards, J. A.; Weeks, P. & Whipple, E. B. (1984). Piroxicam* Monohydrate: a Zwitterionic Form, C₁₅H₁₃N₃O₄S·H₂O. *Acta Cryst.*, **C40**, 989-990.
- ²⁷ Ferreira de Souza, K.; Martins, J. A.; Pessine, F. B. T. & Custodio, R. (2010). A theoretical and spectroscopic study of conformational structures of piroxicam. *Spectrochim. Acta A*, **75**, 901–907.
- ²⁸ Walker, W. R.; Beveridge, S. J. & Whitehouse, M. W. (1980). Anti-inflammatory activity of a dermally applied copper salicylate preparation (Alcusal). *Agents Action*, **10**(1 Pt 2), 38-47.

-
- ²⁹ Sorenson, J. R. J. (1976). Copper chelates as possible active forms of the anti-arthritic agents. *J. Med. Chem.*, **19**(1), 135-148.
- ³⁰ Sorenson, J. R. J. (Ed.). (1987). *Biology of Copper Complexes* (p. 3). Clifton, New Jersey: Humana Press.
- ³¹ Jackson, G. E.; May P. M. & Williams, D. R. (1978). Metal-ligand complexes involved in Rheumatoid Arthritis-I: Justification for copper administration. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**(6), 1189-1194.
- ³² Greenaway, F. T.; Hahn, J. J.; Xi, N. & Sorenson, J. R. J. (1998). Interaction of Cu(II) 3,5-diisopropylsalicylate. *BioMetals*, **11**(1), 21-26.
- ³³ Fountoulaki, S.; Perdih, F.; Turel, I.; Kessissoglou, D. P. & Psomas, G. (2011). Non-steroidal anti-inflammatory drug diflunisal interacting with Cu(II). Structure and biological features. *J. Inorg. Biochem.*, **105**, 1645–1655.
- ³⁴ Tolia, C.; Papadopoulos, A. N.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Garino, C.; Salassa, L. & Psomas, G. (2013). Copper(II) interacting with the non-steroidal antiinflammatory drug flufenamic acid: Structure, antioxidant activity and binding to DNA and albumins. *J. Inorg. Biochem.*, **123**, 53–65.
- ³⁵ Tarushi, A.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Kessissoglou, D. P.; Papadopoulos, A. N. & Psomas, G. (2014). Structure and biological perspectives of Cu(II)-indomethacin complexes. *J. Inorg. Biochem.*, **140**, 185–198.
- ³⁶ Dimiza, F.; Perdih, F.; Tangoulis, V., Turel, I.; Kessissoglou, D. P. & Psomas G. (2011). Interaction of copper(II) with the non-steroidal anti-inflammatory drugs naproxen and diclofenac: Synthesis, structure, DNA- and albumin-binding. *J. Inorg. Biochem.*, **105**, 476–489.
- ³⁷ Chalkidou, E.; Perdih, F.; Turel, I.; Kessissoglou, D. P. & Psomas, G. (2012). Copper(II) complexes with antimicrobial drug flumequine: Structure and biological evaluation. *J. Inorg. Biochem.*, **113**, 55–65.

-
- ³⁸ Efthimiadou, E. K.; Sanakis, Y.; Katsarou, M.; Raptopoulou, C. P.; Karaliota, A.; Katsaros, N. & Psomas, G. (2006). Neutral and cationic mononuclear copper(II) complexes with enrofloxacin: Structure and biological activity. *J. Inorg. Biochem.*, **100**, 1378–1388.
- ³⁹ Katsarou, M. E.; Efthimiadou, E. K.; Psomas, G.; Karaliota, A. & Vourloumis, D. (2008). Novel Copper(II) Complex of N-propyl-norfloxacin and 1,10-Phenanthroline with Enhanced Antileukemic and DNA Nuclease Activities. *J. Med. Chem.*, **51**, 470-478.
- ⁴⁰ Biffin, J.R. (2000). Safe Administration of Copper Indomethacin to Dogs. Personal Communication.
- ⁴¹ Borhade, N.; Pathan, A. R.; Halder, S.; Karwa, M.; Dhiman, M.; Pamidiboina, V.; Gund, M.; Deshattiwar, J. J.; et al. (2012). NO-NSAIDs. Part 3: Nitric Oxide-Releasing Prodrugs of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Chem. Pharm. Bull.*, **60**(4), 465–481.
- ⁴² Gehad, G. M. & El-Gamel, N. E. A. (2004). Preparation and spectroscopic characterization of metal complexes of piroxicam. *Vib. Spectrosc.*, **36**, 97–104.
- ⁴³ Gehad, G. M. (2005). Structural and thermal characterization of ternary complexes of piroxicam and alanine with transition metals: Uranyl binary and ternary complexes of piroxicam Spectroscopic characterization and properties of metal complexes. *Spectrochim. Acta A*, **62**, 1165-1171.
- ⁴⁴ Tamasi, G.; Serinelli, F.; Consumi, M.; Magnani, A.; Casolaro, M. & Cini, R. (2008). Release studies from smart hydrogels as carriers for piroxicam and copper(II)–oxicam complexes as anti-inflammatory and anti-cancer drugs. X-ray structures of new copper(II)–piroxicam and –isoxicam complex molecules. *J. Inorg. Biochem.*, **102**, 1862–1873.
- ⁴⁵ Abu-Eittah, R. H. & Zordok, W. A. (2010). A molecular orbital treatment of piroxicam and its M^{2+} -complexes: The change of the drug configuration in a time of bond formation. *J. Mol. Struc.-THEOCHEM*, **951**, 14-20.

⁴⁶ Hadadzadeh, H.; Salimi, M.; Weil, M.; Jannesari, Z.; Darabi, F.; Abdi, K.; Khalaji, A. D.; Sardari, S. & Ahangari, R. (2012). The piroxicam complex of copper(II), trans-[Cu(Pir)₂(THF)₂], and its interaction with DNA. *J. Mol. Struct.*, **1022**, 172–180.

⁴⁷ Moya-Hernández, M. R.; Mederos, A., Domínguez, S.; Orlandini, A.; Ghilardi, C. A.; Cecconi, F.; González-Vergara, E. & Rojas-Hernández, A. (2003). Speciation study of the anti-inflammatory drug tenoxicam (Htenox) with Cu(II): X-ray crystal structure of [Cu(tenox)₂(py)₂] EtOH. *J. Inorg. Biochem.*, **95**, 131–140.

⁴⁸ Cini, R.; Tamasi, G.; Defazio, S. & Hursthouse, M. B. (2007). Unusual coordinating behavior by three non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam family towards copper(II). Synthesis, X-ray structure for copper(II)–isoxicam, –meloxicam and –cinnoxicam-derivative complexes, and cytotoxic activity for a copper(II)–piroxicam complex. *J. Inorg. Biochem.*, **101**, 1140–1152.

⁴⁹ House, J. E. (2008). Cap. 19.5 Factors affecting the stability of complexes. En *Inorganic Chemistry* (685-691) Canadá: Academic Press is an imprint of Elsevier.

⁵⁰ Gerlochh, M. & Constable, E. C. (1994). Cap. 8 Complex Stability and Energetics. En *Transition Metal Chemistry. The Valence Shell in d-Block Chemistry* (145-149). Weinheim:VCH.

⁵¹ Cuevas, G. & Cortés, F. (2003). Introducción a la química computacional, (pp. 51-55). México, D.F.:Fondo de Cultura Económica.

⁵² Levine, I. N. (2001). *Química cuántica*. (5^a ed.). Madrid:Prentice Hall.

⁵³ Lowe, J. P. & Peterson, K. A. (2006). *Quantum Chemistry*. (3^a ed.) Londres:Elsevier Inc.

⁵⁴ Roothaan, C. C. J. (1951). "New Developments in Molecular Orbital Theory". *Reviews of Modern Physics*, **23**: 69–89.

⁵⁵ Hohenberg, P. & Kohn, W. W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, **136**, B864-B871.

⁵⁶ Schultz, N. E.; Zhao, Y. & Truhlar, D. G. (2005). Databases for Transition Element Bonding: Metal-Metal Bond Energies and Bond Lengths and Their Use To Test Hybrid, Hybrid Meta, and Meta Density Functionals and Generalized Gradient Approximations. *J. Phys. Chem. A*, **109**, 4388-4403.

⁵⁷ Zhao, Y. & Truhlar, D. G. (2006). A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys.*, **125**, 194101-1 194101-18.

⁵⁸ 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. *Theor. Chem. Account.*, **120**, 215-241.

⁵⁹ Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G. I.; Constantin, L. A. & Sun, J. (2009). Workhorse Semilocal Density Functional for Condensed Matter Physics and Quantum Chemistry. *Phys. Rev. Lett.*, **103**, 026403-1 026403-4.

⁶⁰ Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648-52.

⁶¹ Lee, C.; Yang, W. & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, **37**, 785-789.

⁶² Boys, S. F. (1950). Electronic wave functions. I. A general method of calculation for stationary states of any molecular system. *Proc. R. Soc. London Ser. A*, **200**, 542-554.

⁶³ 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. *J. Phys. Chem. B.*, **113**(18), 6378-6396.

⁶⁴ Gaussian 09, Revision D.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

⁶⁵ GaussView, Version 5, Dennington, Roy; Keith, Todd; Millam, John. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.

⁶⁶ NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database Number 101 Release 16a, August 2013, Editor: Russell D. Johnson III (<http://cccbdb.nist.gov/>).

⁶⁷ Stanger, A.; Ashkenazi, N.; Boese, R.; Blaser, D. & Stellberg, P. (1997). Hexabromotricyclobutabenzene and Hexabromohexaradialene: Their Nickel-Mediated One-Pot Syntheses and Crystal Structures. *Chem. Eur. J.*, **3**(2), 208-218.

⁶⁸ El Maali, N. A.; Vire, J-C.; Patriarche, G. J. & Ghandour, M. A. (1989). Copper (II), lead (II) and cadmium (II) complexes with the antiinflammatory drugs piroxicam and tenoxicam. *Anal. Letters.*, **22**(15), 3025-3039.

ANEXO

Tabla A5.1.3. Valores de EA de los PI correspondientes a los *ligantes de prueba* en función de los funcionales DFT y el método MP2.

Ligantes	EA						
	Funcionales				Método		
	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2 _(Geom=M06) *	MP2/aug-cc-pVTZ
H ₂ O	0.35	0.21	0.59	0.35	0.50	0.50	0.15
C ₅ H ₅ N	0.34	0.16	0.47	0.28	0.52	0.61	0.90
CH ₃ CONH ₂	0.32	0.51	0.53	0.33	0.15	0.14	0.32

Tabla A5.1.5. Valores de EA de los parámetros geométricos de los *ligantes de prueba* en función de los funcionales DFT y el método MP2.

		EA					
Ligante	Longitud de enlace	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2/aug-cc-pVTZ
C ₅ H ₅ N	CN	0.007	0.010	0.003	0.004	0.0002	0.001
	C1,4C2,5	0.006	0.005	0.013	0.009	0.010	0.003
	C2,4C3	0.007	0.008	0.001	0.003	0.002	0.009
CH ₃ CONH ₂	CO	0.005	0.008	0.006	0.004	0.001	0.002
	CC	0.010	0.010	0.007	0.004	0.002	0.009
	CN	0.015	0.015	0.008	0.012	0.009	0.015
	CH	0.027	0.024	0.019	0.024	0.026	0.036
	NH	0.012	0.010	0.004	0.010	0.011	0.018
Ligante	Ángulos de enlace	M06-L	M06	RevTPSS	B3LYP	MP2	MP2/aug-cc-pVTZ
C ₅ H ₅ N	HCC	0.040	0.005	0.066	0.044	0.172	0.145
	C1N6C5	0.788	1.056	0.500	1.021	0.713	0.230
	C1,5C2,4N6	0.370	0.472	0.263	0.517	0.462	0.332
	C2C3C4	0.080	0.011	0.132	0.088	0.343	0.289
	C3C4,2C5,1	0.265	0.189	0.329	0.300	0.527	0.612
CH ₃ CONH ₂	CCO	0.440	0.275	0.587	0.365	0.394	0.362
	NCO	0.366	0.367	0.358	0.341	0.466	0.085
	CCN	0.074	0.108	0.228	0.007	0.875	0.275
	HCC	1.040	0.630	0.417	0.508	0.176	0.200