



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA DE MATERIALES
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

*ESTUDIO TEÓRICO SOBRE OBSERVACIONES EXPERIMENTALES DE FORMACIÓN DE
COMPLEJOS DE INCLUSIÓN ENTRE DERIVADOS DENDRÍTICOS DE β -CICLODEXTRINA
Y CURCUMINA*

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

P R E S E N T A:
ROJAS BENITO IXCHETL

T U T O R A P R I N C I P A L:
DRA. PATRICIA GUADARRAMA ACOSTA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

M I E M B R O S C O M I T É T U T O R:
DRA. ANGÉLICA ESTRELLA RAMOS PEÑA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

DR. JULIO CÉSAR AGUILAR CORDERO
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Instituto de Investigaciones en Materiales

Estudio teórico sobre observaciones experimentales de formación de complejos de inclusión entre derivados dendríticos de β -ciclodextrina y curcumina

T E S I S

que para optar por el grado de maestra en ciencia e ingeniería de materiales

P R E S E N T A:

Rojas Benito Ixchel

T U T O R A P R I N C I P A L:

Dra. Patricia Guadarrama Acosta

Instituto de Investigaciones en Materiales

C O M I T É T U T O R:

Dra. Angélica Estrella Ramos Peña

Instituto de Investigaciones en Materiales

Dr. Julio César Aguilar Cordero

Facultad de Química

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, mayo del 2022

Jurado asignado

Presidente: Dr. Roberto René Salcedo Pintos

Vocal: Dra. Patricia Guadarrama Acosta

Vocal: Dra. Jaqueline Quintana Hinojosa

Vocal: Dr. Francisco Miguel de Jesús Castro Martínez

Secretario: Dra. Bertha Molina Brito

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de investigaciones en materiales UNAM.

Asesora:

Dra. Patricia Guadarrama Acosta

Sustentante:

Fis. Bio. Ixchetyl Rojas Benito

“A veces el destino se parece a una pequeña tempestad de arena que cambia de dirección sin cesar. Tú cambias de rumbo intentando evitarla. Y entonces la tormenta también cambia de dirección, siguiéndote a ti. [...] Y cuando la tormenta de arena haya pasado, tú no comprenderás cómo has logrado cruzarla con vida. ¡No! Ni siquiera estarás seguro de que la tormenta haya cesado de verdad. Pero una cosa sí quedará clara. Y es que la persona que surja de la tormenta no será la misma persona que penetró en ella. Y ahí estriba el significado de la tormenta de arena.”

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM) por permitirme continuar con mi preparación académica.

A la Dra. Patricia Guadarrama Acosta, por darme la oportunidad de trabajar con ella y su grupo de investigación, así como por su apoyo constante, guía, motivación y la comprensión que me ha brindado durante el desarrollo de este proyecto.

A mi comité tutor por sus contribuciones en la planeación y desarrollo de este proyecto, en especial a la Dra. Estrella Ramos por su apoyo, confianza, tiempo y experiencia en todo momento,

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada con número de CVU: 971196, como apoyo para mis estudios de maestría.

Al jurado integrado por el Dr. Roberto René Salcedo Pintos del Instituto de Investigaciones en Materiales, a la Dra. Patricia Guadarrama Acosta del Instituto de Investigaciones en Materiales, a la Dra. Jaqueline Quintana Hinojosa del Instituto de Química, al Dr. Francisco Miguel de Jesús Castro Martínez de la Facultad de Química y a la Dra. Bertha Molina Brito de la Facultad de Ciencias por el tiempo dedicado en la revisión de este trabajo y sus valiosas observaciones.

Al Dr. Serguei Fomine, investigador titular del Instituto de Investigaciones en Materiales, por compartir su conocimiento y su tiempo aportado a este proyecto. Su colaboración fue de gran relevancia.

A mi familia y amigos, por estar siempre presentes para mí, por alentarme a continuar con mis metas, por creer en mí y escucharme cuando más lo necesitaba.

Contenido

Resumen.....	7
Introducción.....	8
Capítulo 1 Antecedentes	
Capítulo 1.1 Curcumina	10
1.1.1 Breve historia del estudio de la CUR	10
1.1.2 Estructura química de la CUR.....	12
1.1.3 Propiedades fisicoquímicas de la CUR.....	13
1.1.4 Diseño de acarreadores para la CUR.....	18
Capítulo 1.2 Ciclodextrinas	20
1.2.1 Características estructurales y propiedades de las CDs	21
1.2.2 Biocompatibilidad de las CDs.....	23
1.2.3 Derivados de CDs.....	24
1.2.4 Aplicaciones de las CDs y de sus derivados: <i>Complejos de inclusión (CI) de CDs en el área farmacéutica</i>	25
Capítulo 1.3 Formación de complejos de inclusión entre β CD y CUR	27
1.3.2 Cálculos computacionales de los CI entre CUR y β CD	28
1.3.3 CI de β CD monosustituida por un dendrón del tipo poliéster de segunda generación: <i>Estudio experimental previo</i>	31
Capítulo 1.4 Teoría de funcionales de la densidad (DFT)	36
1.4.1 Tipos de funcionales de la densidad	37
1.4.2 Funciones base	39
1.4.3 Funciones base para orbitales atómicos	39
1.4.4 Corrección de dispersión para los funcionales	42
1.4.5 Aproximaciones extras en la descripción de los sistemas	43
Capítulo 1.5 Interacciones Intermoleculares.....	44

1.5.1 Métodos de análisis de interacciones intermoleculares	45
1.5.2 Clasificación de Interacciones Intermoleculares.....	46
1.5.3 Análisis de Descomposición de Energía	49
1.5.4 Interacciones intermoleculares presentes en la molécula de CUR.....	51
Capítulo 2 Hipótesis.....	54
Capítulo 3 Objetivos.....	55
3.1 Objetivos particulares	55
Capítulo 4 Metodología	56
Capítulo 5 Resultados y Discusión	63
5.1 Búsqueda Conformacional	63
5.2 Optimización de Geometrías con DFT	63
5.3 Análisis de Descomposición de Energía (EDA).....	71
5.4 Caso de estudio	75
5.5 Correlación entre resultados teóricos y espectros UV-vis	77
Capítulo 6 Conclusiones.....	81
Apéndices	83
A.1 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD nativa 1:1	83
A.2 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD nativa 2:1	85
A.3 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD m2G, estequiometría 1:1	90
A.4 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD m2G, estequiometría 2:1	92
A.5 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH. Caso de estudio: CUR. β CD m2G, estequiometría 2:1 en medio agua.....	93
Bibliografía	94

Resumen

La curcumina (CUR) ha sido uno de los fitoquímicos de interés como agente terapéutico para una serie de desórdenes de la salud, debido a sus propiedades biológicas, principalmente su actividad como antioxidante. Esta actividad biológica de la CUR está relacionada con el equilibrio tautomérico ceto-enol que presenta su estructura. Sin embargo, esta molécula es poco soluble en medios acuosos, además de que factores como el pH, la temperatura, luz con la que se irradia, entre otros agentes químicos presentes en el medio, alteran su estabilidad.

Para el empleo de la CUR como agente terapéutico se han desarrollado estrategias que incorporan nuevas tecnologías como nanoestructuras de acarreo de compuestos químicos. Entre estas propuestas se encuentran las plataformas moleculares para mejorar las propiedades fisicoquímicas de CUR, mediante la formación de complejos de inclusión (CI). En este contexto, la β -ciclodextrina (β CD) ha resultado ser una plataforma versátil para la formación de complejos de inclusión con moléculas hidrofóbicas, tal como lo es la CUR.

Con la intención de mejorar el desempeño de la β CD se han propuesto diferentes derivaciones de esta plataforma entre las que se encuentran la mono o poli sustitución de la primera cara de la β CD por dendrones de distinta generación. Para el análisis de dichos CI, además de la caracterización experimental, las herramientas teóricas como simulaciones de los CI con mecánica cuántica y Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT), ha mostrado resultados valiosos sobre la preferencia estructural de las moléculas encapsuladas además de confirmar la tautomería y estequiometría presentada por dicha molécula huésped.

En este trabajo se estudia la formación de CI entre la molécula de CUR, en su tautómero diceto, y la β CD, así como con su derivado mono-sustituido por un dendrón de tipo poliéster, de segunda generación, a partir DFT. Los resultados de la optimización de geometría con DFT, muestran que la formación de los CI está dirigida por las interacciones no covalentes del tipo puentes de hidrogeno e interacciones no hidrofóbicas, formadas entre la molécula huésped (CUR) y el hospedero (β CD). Es notable en los resultados que, existe una mayor estabilización de la CUR y la β CD al estar en presencia del dendrón de segunda generación, además que se favorece una estequiometría 2:1 [huésped: hospedero]. Los resultados teóricos se comparan con los espectros de UV-vis de los mismos CI, obtenidos previamente por el equipo de investigación de manera experimental. Esto permitió dar explicación a las bandas de absorción de las estequiometrías 1:1 y 2:1 a partir de relacionar la conformación adoptada por las moléculas en los CI en los cálculos teóricos con las amplitudes de las bandas de absorción del espectro. Mostrando así que las simulaciones realizadas con DFT, como nivel de teoría para estos sistemas, resultó ser una herramienta eficiente para estudiar la estructura de los CI y las contribuciones energéticas que permiten su estabilización.

Introducción

En la actualidad se ha confirmado un incremento a nivel mundial de casos de enfermedades crónico-degenerativas tales como el cáncer, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Este incremento de casos ha potenciado la investigación de tratamientos más eficiente para este tipo de enfermedades, los cuales incorporan nuevas tecnologías como nanoestructuras de acarreo de compuestos fitoquímicos con un alto potencial terapéutico para dichas enfermedades.

El uso medicinal de extractos de plantas y fitoquímicos se remonta a tiempos ancestrales, y actualmente ocupan un lugar muy importante en la medicina moderna, debido a sus probadas potencialidades terapéuticas. Se han realizado diversos ensayos preclínicos y clínicos involucrando a estas moléculas. Los resultados de estos estudios dan constancia de sus efectos favorables en la salud humana (Sarker and Franks 2018).

Entre los fitoquímicos conocidos, la curcumina (CUR), extraída del rizoma de la planta perene *Cúrcuma Longa* de la familia del jengibre, posee una larga historia de uso en la medicina asiática tradicional, mostrando efectos terapéuticos para una serie de desórdenes de la salud (Menon and Sudheer 2007a).

Una característica estructural importante de la CUR es su equilibrio tautomérico ceto-enol, el cual controla la planaridad de esta molécula y, por lo tanto, la deslocalización electrónica directamente relacionada con su poder antioxidante capaz de “atrapar” diferentes formas de radicales libres dañinos para organismos vivos, tales como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS por sus siglas en inglés respectivamente) (Martínez-Guerra et al. 2016). Sin embargo, esta molécula es poco soluble en medios acuosos. Sumado a esto su estabilidad se ve comprometida por otros factores del ambiente en el que se encuentre, por ejemplo, el pH, la temperatura, agentes químicos y la luz con la que es irradiada (Manach et al. 2005).

Debido a esto, es necesario un vehículo que pueda conferir una mayor solubilidad en medios biológicos sin que pierdan sus propiedades de antioxidantes y además se pueda aumentar su biodisponibilidad. En este sentido, se han propuesto varias plataformas moleculares para mejorar las propiedades fisicoquímicas de CUR, mediante la formación de complejos de inclusión (CI). Los productos resultantes han sido probados en diferentes modelos biológicos, con distintos alcances hacia una aplicación real.

Entre las plataformas moleculares probadas, las ciclodextrinas nativas (CDs) (Crini 2014a) poseen ventajas importantes. Las CDs son oligómeros cíclicos de glucosa de origen natural que pueden formar CI solubles en agua con varias moléculas hidrofóbicas, en diferentes estequiometrías, gracias a su cavidad apolar (Suvarna, 2017). Adicionalmente, diversas evaluaciones han demostrado que las CDs son seguras al formar parte de formulaciones farmacéuticas (Irie and Uekama 1997). Considerando lo anterior, las CDs son un buen punto de partida para obtener diversos biomateriales mediante su derivación.

De las CDs, la β -CD con 7 unidades de glucosa es la más versátil, debido a las dimensiones de su cavidad (Zema et al. 2008); sin embargo, exhibe la solubilidad acuosa más baja, en comparación con la α -CD y γ -CD, ya que posee un “cinturón” intramolecular de puentes de hidrógeno que, al estar ahí comprometidos, interaccionan poco con la interfase del disolvente.

Con la intención de mejorar el desempeño de la β -CD, diversos grupos de trabajo han propuesto diferentes derivaciones de esta plataforma. Previo a este trabajo teórico, nuestro grupo de investigación ha reportado la obtención de derivados de β -ciclodextrina modificada en su cara primaria por dendrones de tipo poliéster, de primera a tercera generación, usando la química click como estrategia sintética (López-Méndez et al. 2020).

En el presente proyecto se plantea el estudio teórico de formación de CI entre los derivados dendríticos monosustituidos previamente sintetizados y la CUR, con la finalidad de dar explicación a la estequiometría y forma tautomérica preferencial de la CUR, así como del efecto del dendrón de segunda generación durante el proceso de complejación. Correlacionamos los resultados teóricos obtenidos con los resultados experimentales, reportados previamente por nuestro grupo de investigación, para alcanzar el propósito descrito.

Capítulo 1.1

Curcumina

La curcumina (CUR) es un fitoquímico que presenta una actividad biológica de gran interés en diversas áreas de la medicina. Se han publicado múltiples artículos sobre sus propiedades fisicoquímicas, sus aplicaciones diversas y, con gran relevancia, su actividad terapéutica. Para estudiar la actividad biológica de la CUR se han empleado tanto técnicas experimentales como herramientas computacionales, con las cuales se han propuesto distintas estrategias para potenciar una o varias de sus propiedades de interés. Esta sección está enfocada en describir estructuralmente a la CUR y poder trazar una línea de pensamiento para elegir las herramientas a utilizar.

1.1.1 Breve historia del estudio de la CUR

Desde hace más de dos siglos que se aisló por primera vez la molécula de CUR, pero su descripción estructural tuvo que esperar varias decenas de años para ser presentada. Los primeros reportes que se tienen de su uso proceden de las culturas de oriente, principalmente de la India. Todos los estudios que se han conservado presentan una noción empírica de sus beneficios, tanto por su consumo en la dieta básica, así como para remedios caseros en tratamientos cutáneos, dolencias digestivas, entre otros (Sarker and Franks 2018). Fue hasta 1913 que el químico alemán V. Lampe y colaboradores (Hewlings and Kalman 2017) describieron por primera vez, mediante técnicas de espectrometría, la estructura de la CUR, compuesta por dos fragmentos, una cadena central de 7 átomos de carbono conteniendo un grupo β -dicetona- α,β -insaturado, y 2 grupos fenólicos en los extremos.

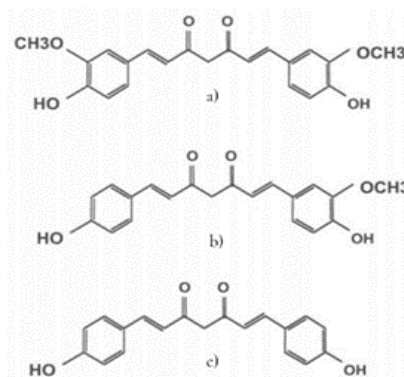


Figura 1.1.1 Estructura química de los curcuminoides. a) curcumina (CUR), b) Demetoxicurcumina, c) bisdemetoxicurcumina. Imagen tomada de referencia (Manach, 2005).

Ahora se reconoce a la CUR con el nombre sistemático 1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, y se sabe que exhibe un equilibrio tautomérico cetó-enólico. Posteriormente en los años 70's surgieron múltiples reportes de las propiedades biológicas que presenta la CUR (Menon and Sudheer 2007b). La fuente natural de CUR es la *Cúrcuma longa* L (planta de la familia Zingiberácea originaria del sudeste asiático), y se ha determinado que entre el 2 y 8% en peso corresponde a este compuesto (Martínez-Guerra et al. 2016). A causa del nombre de su fuente natural, la CUR, la demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina reciben el nombre de *curcuminoides*, siendo la CUR el más abundante de los 3 (Figura 1.1.1).

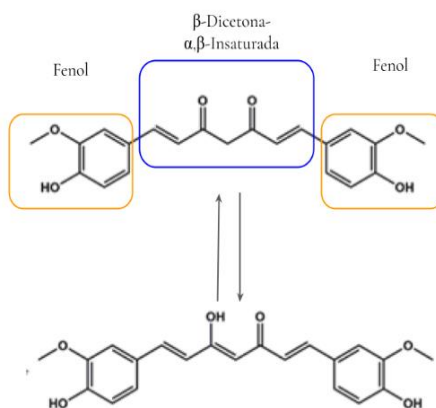


Figura 1.1.2 Estructura de la CUR y el tautomerismo diceto-enólico que presenta. Los grupos que conforman a la CUR se encuentran enmarcados en los recuadros de color anaranjado y azul.

1.1.2 Estructura química de la CUR

A partir de pruebas de degradación alcalina y reacciones de hidrogenación sobre la CUR se determinó su estructura, la cual está conformada por dos grupos hidroxilo fenólicos, una cadena de heptadieno y el residuo dicetona, Figura 1.1.2 (Manach et al. 2005); (González-Albadalejo et al. 2015).

Este residuo desempeña un papel muy relevante en las propiedades de la CUR, ya que es este el responsable de la transferencia del átomo de hidrógeno intramolecular que conduce al equilibrio tautomérico cetona-enol de esta molécula. Las formas tautoméricas pueden existir en conformaciones *cis* y *trans* (Priyadarsini, 2009) como se puede apreciar en la Figura 1.1.3.

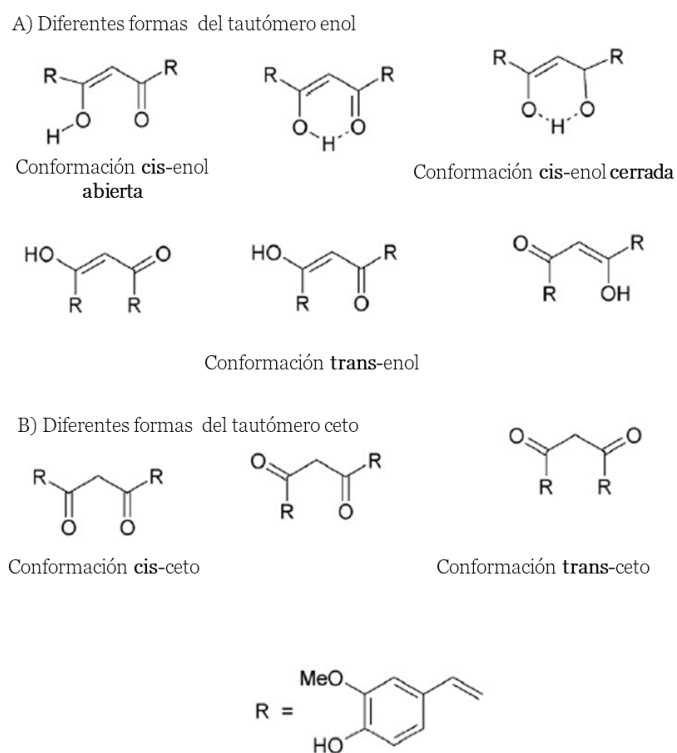


Figura 1.1.3 Posibles conformaciones *cis* y *trans* para los tautómeros diceto-enol de la CUR. Imagen obtenida de (Priyadarsini, 2009)

Mediante métodos de caracterización como UV-vis y fluorescencia se mostró la estabilidad de los tautómeros (Mondal, Ghosh, and Moulik 2016). La forma enólica se estabiliza mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, localizado simétricamente entre los dos átomos de oxígeno (Aggarwal and Harikumar 2009). A partir de estudios teóricos en los que se ha optimizado la geometría de la CUR mediante DFT (Kolev et al. 2005), se ha demostrado que su conformación enólica es completamente plana y es más estable, en comparación con la forma dicetónica, la cual presenta un doblamiento simétrico. Sumado a esto, al poseer un ángulo diedro de 180°, la forma enólica de la CUR presenta una resonancia entre los dos anillos fenólicos, distribuyéndose así la densidad electrónica a lo largo de la estructura. Se ha mostrado que la

energía de estabilización de este tautómero está entre las 5 y 8 kcal/mol, por encima de las otras posibles conformaciones (Dahl, McGowan, Shand, & Srinivasan, 1989);(Shen and Ji 2006). Es posible que se presente una u otra forma tautomérica de manera reversible, dependiendo de factores como temperatura, pH, cambios de polaridad, etc. (Tønnesen et al. 1987)

1.1.3 Propiedades fisicoquímicas de la CUR

1.1.3.1 Equilibrio tautomérico y su importancia en la actividad biológica de la CUR

La CUR puede ejercer una acción antioxidante o prooxidante sobre sistemas biológicos y esta bioactividad depende de su tautomerismo (Reddy et al. 2009). Se ha demostrado que la CUR en su forma cetónica actúa como antioxidante a causa de la donación de un átomo de H del grupo metileno (Wright 2002). Este grupo se encuentra en los dos anillos de metoxifenol, en los cuales los grupos carbonilos atraen electrones, tal como se muestra en la figura 1.1.4. Sumado a ello se ha reportado también la presencia de un producto metabólico formado entre el microbiota del intestino humano y CUR (enzima *CUR/dihidroCUR reductasa dependiente de NADPH*). Esta enzima actúa específicamente sobre el tautómero diceto produciendo tetrahidroCUR (THC) con una actividad también antioxidante (Hassaninasab et al. 2011), (Aggarwal and Harikumar 2009). Sin embargo, es importante resaltar que esta actividad, como antioxidante, solo tiene lugar cuando el grupo metileno se encuentra activo, es decir, cuando la reacción tiene lugar en un medio ácido o apolar.

La presencia de un grupo metoxilo, donador de electrones, en posición orto al grupo hidroxilo fenólico también contribuye a la actividad antioxidante de la molécula, aumentando la densidad de electrones en el grupo hidroxilo mediante un efecto inductivo. Esto es lo que vuelve a la CUR una "molécula captora de radicales libres". En consecuencia, cuando se encuentra en un medio básico o polar, quienes reaccionan son los grupos fenólicos, haciendo que el grupo metilo opte por tener una conformación enólica para estabilizarse.

Al adoptar una forma enólica, se ha reportado que la CUR actúa como una molécula prooxidante. El tautómero enol es de gran relevancia para el control de la enfermedad de Alzheimer al unirse preferentemente a los aglomerados de proteínas β -amiloides, lo cual supone una herramienta para terapia y/o diagnóstico de dicha enfermedad (Yanagisawa et al. 2010).

Partiendo de los primeros reportes de la CUR como agente bactericida, se ha encontrado que esta actividad biológica prooxidante es consecuencia de su fototoxicidad (K. Indira Priyadarsini 2009b). Al ser irradiada la CUR con una longitud de onda (alrededor de 420 nm), en combinación con O_2 , produce "fotoproductos" y radicales libres de oxígeno (como el superóxido, O_2^{-1} , y el oxígeno molecular en estado singlete), los cuales son responsables de la toxicidad ante sistemas biológicos, debido a que estos productos irrumpen con la estabilidad de la membrana celular que reviste a estos organismos biológicos (Balasubramanian 2006; Bhatia et al. 2016; K. Indira Priyadarsini 2009b)

Este tipo de interacción entre el O_2 y la CUR, colocan a esta última como un agente fotodinámico potencial para la terapia fotodinámica (Boruah, Saikia, and Dutta 2012; Mondal, Ghosh, and Moulik 2016). Las investigaciones realizadas hasta el momento sobre las propiedades biológicas de la CUR han concluido que su desempeño dependerá de las condiciones y del ambiente electrónico al que se someta, llegando así a la hipótesis en la cual se infiere una selectividad por parte de la CUR causada por la polaridad del medio.

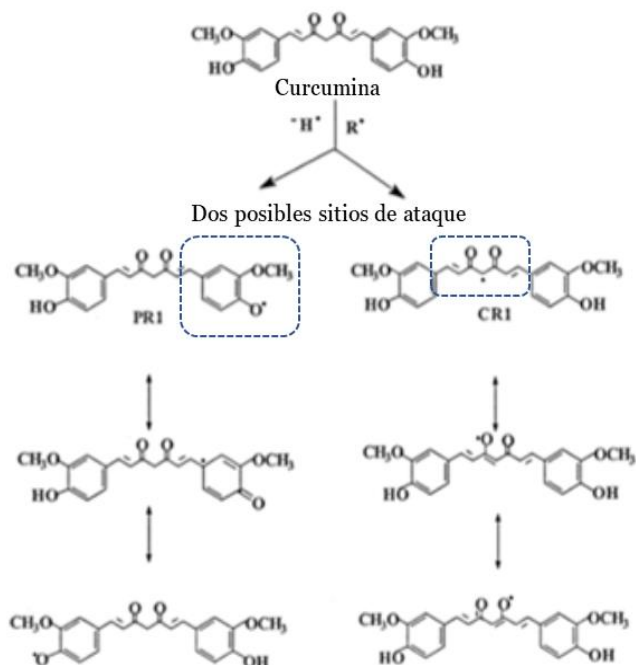


Figura 1.1.4 Sitios de ataque electrofílico en la estructura de la CUR. Imagen extraída de (Wright,2002)

1.1.3.2 Insolubilidad en medios acuosos

Considerando las características estructurales de CUR hasta ahora mencionadas, tanto su tautomería, así como su degradación, pueden ser controladas por el medio, por ejemplo, mediante la formación de puentes de hidrógeno en disolventes como DMF o DMSO, lo cual promueve cambios conformacionales que dan lugar a procesos específicos.

En medios polares, la ocurrencia del tautómero diceto predomina, estabilizándose mediante interacciones de tipo dipolo-dipolo. En contraste, en medios no-polares, la presencia del tautómero enol predomina, y se estabiliza mediante fuerzas de dispersión o fuerzas de London.

Al observar la estructura de la CUR podemos detectar que cuenta con tres protones ionizables, dos pertenecientes a los OH de los grupos fenólicos, y el otro correspondiente al protón enólico.

A estos tres sitios se les ha estimado sus respectivas constantes de acidez tanto en forma teórica como experimental.

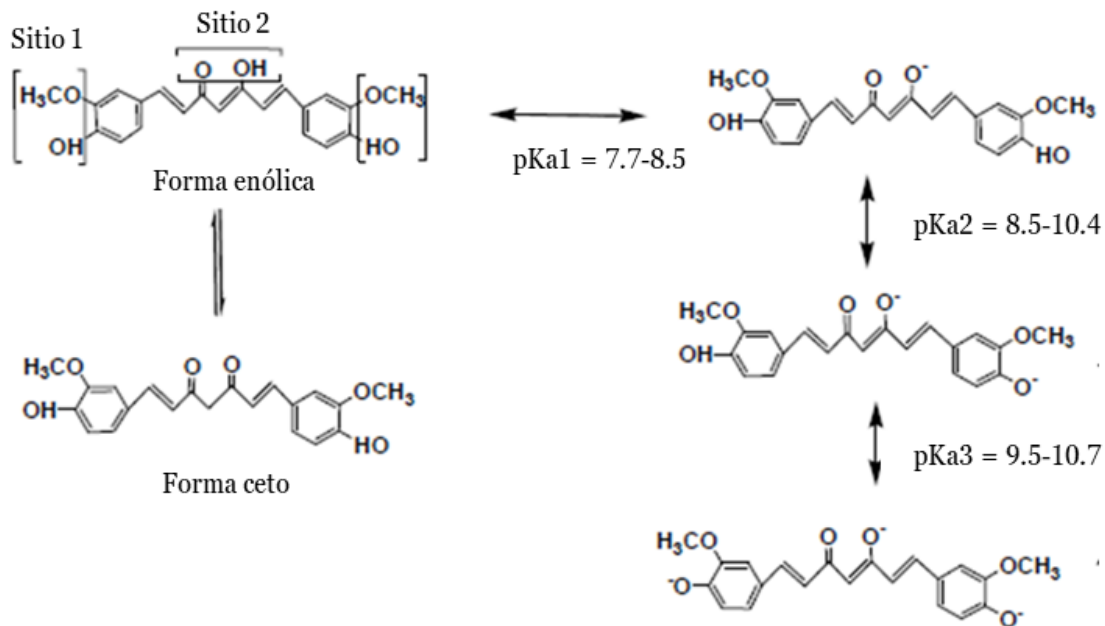


Figura 1.1.5 Rangos del valor de las constantes acides para cada uno de los sitios en los que la CUR pierde un protón. Tomado de (Kavirayani Indira Priyadarsini, 2014).

Se ha encontrado que los valores de pKa correspondientes a la deprotonación de los OH en la CUR se encuentran alrededor de 8.38, 9.88 y 10.51. Los primeros dos valores corresponden a la pérdida del protón en los grupos fenólicos y el último valor corresponde a la pérdida del protón enólico. En la figura 1.1.5 se indican los sitios de CUR proclives a perder un protón, y el rango de valores de pKa encontrado para cada deprotonación (Kavirayani Indira Priyadarsini 2014);(Yadav et al. 2018).

A través del análisis de espectros por UV-vis, fluorescencia y cálculos teóricos se ha demostrado que, en disolventes no polares, no solo se encontrará a la CUR en un tautomerismo cetónico, sino que en realidad se puede presentar un equilibrio diceto-enólico, es decir, en solución se encuentran las dos conformaciones en una proporción dependiente del medio (Mondal, Ghosh, and Moulik 2016); (Nardo et al. 2011).

La CUR presenta una absorción en la región del UV-vis con un máximo de absorción en el rango de 408 a 434 nm (Kolev et al. 2005). Se ha comprobado que la CUR en presencia de disolventes polares exhibe un máximo de absorción alrededor de 420 nm, sin embargo, si estos disolventes tienen una mayor capacidad de formar puentes de hidrógeno, este máximo se desplazará a valores menos energéticos (aproximadamente a 430 nm) (Shen and Ji 2006). Esta absorción corresponde a una transición electrónica de tipo $\pi-\pi^*$. Ahora bien, en medio básico en solución, los grupos fenólicos ácidos de la CUR se ionizan, tornándose en un color rojo brillante, cuyo máximo de absorción se sitúa en 463 nm.

1.1.3.3 Inestabilidad química

La degradación de la CUR en medio básico es causada por el ataque nucleofílico del ion hidroxilo (-OH) sobre la estructura de la CUR (indicado como sitio 1 en la figura 1.1.5). Como resultado de la hidrólisis en un medio alcalino se forman las moléculas de feruloil metano y el ácido ferúlico.

La formación de estas estructuras implica la ruptura de la heptadienona presente en CUR, tal ruptura trae como consecuencia la pérdida de su actividad antioxidante antes mencionada (Shen and Ji 2012);(Chignell et al. 1994), (Rege, Arya, and Momin 2019). Por otro lado, se ha propuesto que la degradación de la CUR en un medio no polar ocurre a través de la formación de radicales. En consecuencia, se forma vainillina y ácido ferúlico como productos finales, figura 1.1.6.

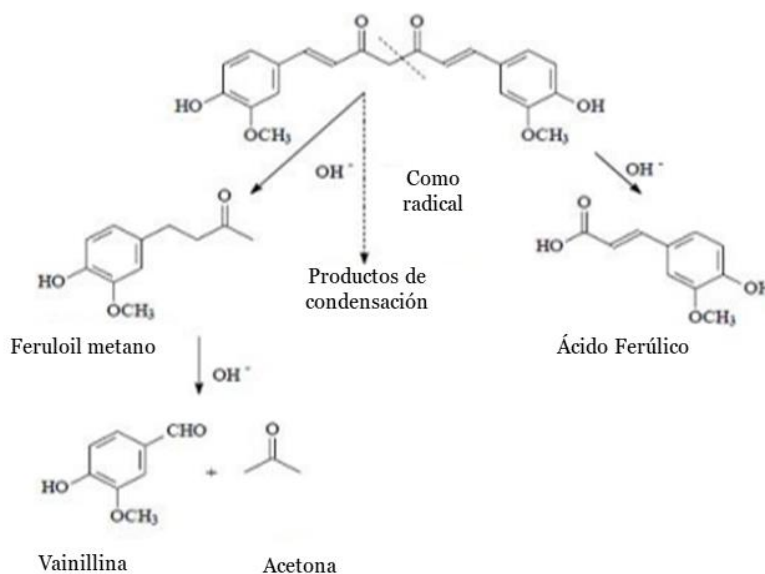


Figura 1.1.6 Productos de degradación de la CUR en medios básico tomado de (Shen & Ji, 2012)

Con respecto a la degradación de la CUR en su forma enólica, ocurre en medios polares y ácidos. Como se ilustra en la figura 1.1.7, en esta degradación se forman el radical de carbono I y el radical de carbono II pasando por el radical oxi I. Estos radicales al estar en contacto con oxígeno molecular reaccionan para formar dos tipos de radicales peroxilo que se ciclan en posiciones adyacentes. Estos intermediarios posteriormente se descomponen para formar productos estables al extraer el átomo de hidrógeno de compuestos que puedan donarlo (como proteínas, etc.) dando lugar a la formación de compuestos fenólicos: vainillina y ácido ferúlico como anteriormente se mencionó (Rege, Arya, and Momin 2019); (Santezi, Reina, and Dovigo 2018).

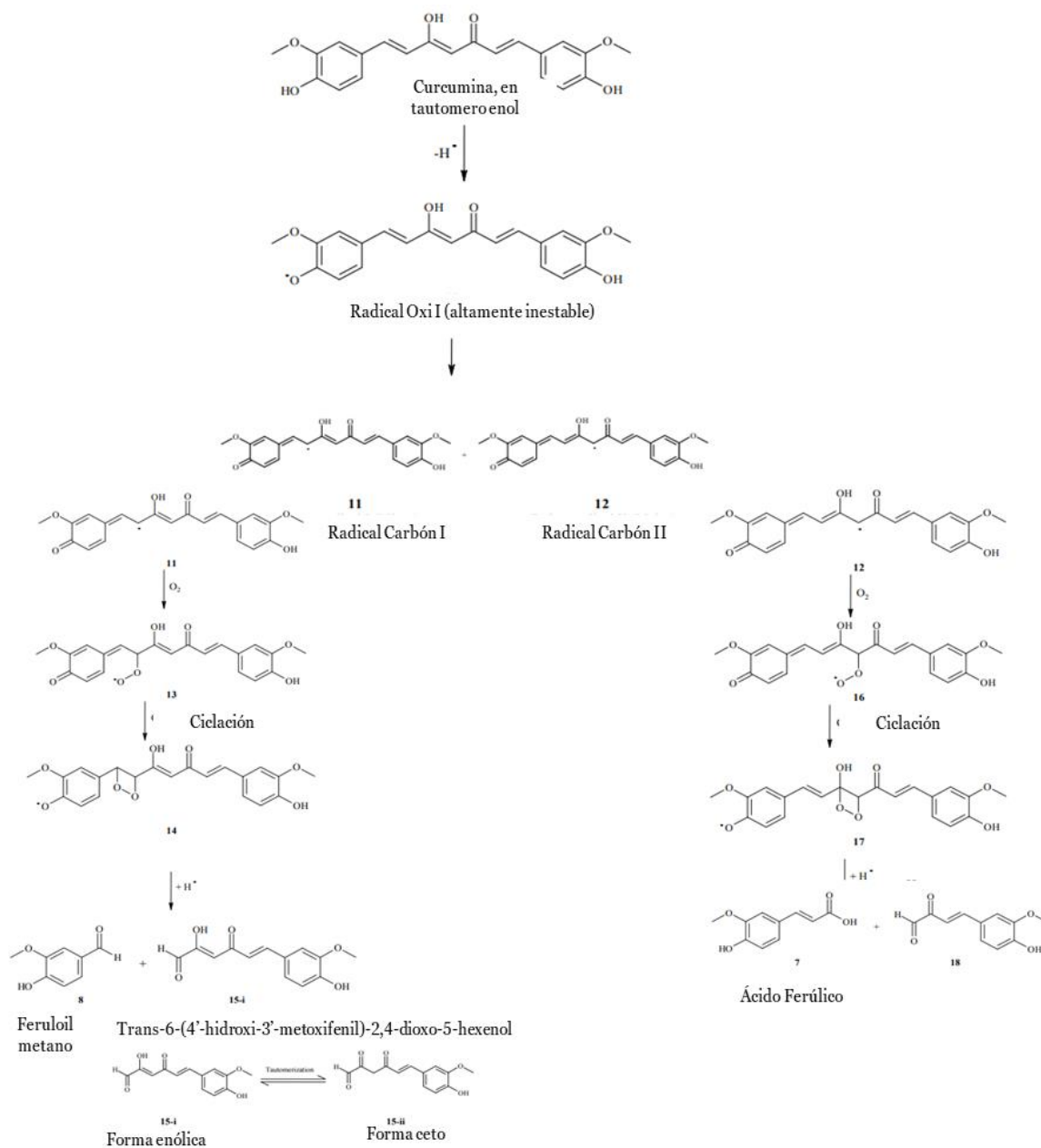


Figura 1.1.7 Ruta de degradación de la CUR en medios polares y ácidos. Tomados de (Rege, Arya, and Momin 2019)

Sumado a estos hechos, se ha demostrado que la exposición a la luz solar de las soluciones de CUR, presenta un incremento en su degradación, más que en la fotólisis por UV (Picco et al. 2019). En esta fotodegradación no solo se producen los compuestos fenólicos ya presentados, si no también se produce benzaldehído, cinamaldehído y flavanona (Zanotto-Filho et al. 2012).

En resumen, la actividad biológica de la CUR es dependiente de la naturaleza del medio y la exposición a fuentes de luz. Todo esto que hemos mencionado podemos resumirlo en el diagrama presentado en la figura 1.1.8.

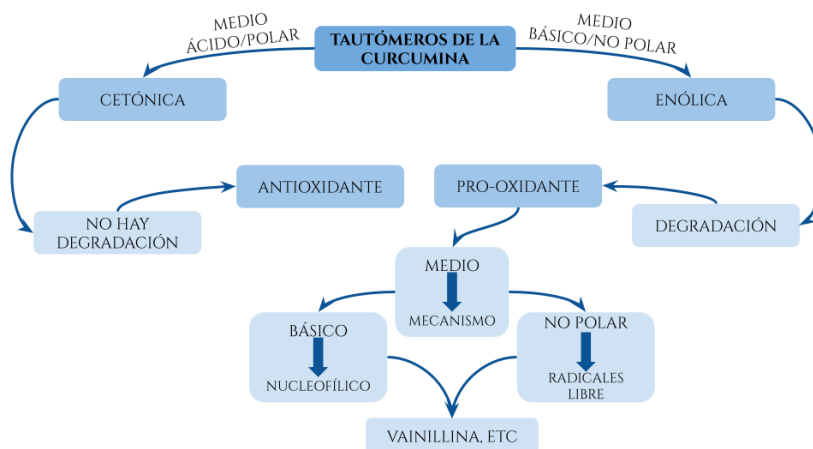


Figura 1.1.8 Esquemización de la actividad biológica de CUR dependiente del medio en el que se encuentre.

1.1.4 Diseño de acarreadores para la CUR

La sangre es un medio ligeramente alcalino, es decir que prioritariamente predominaría el tautómero enólico en la sangre. Sin embargo, como se abordó en secciones anteriores, la CUR, a causa de sus grupos reactivos se desprotona a pH casi neutro, generando así una degradación de la estructura bioactiva de la CUR. Esta degradación ocurre en cuestión de milisegundos, por lo tanto, es casi imposible que este principio activo llegue a su blanco (Zhu et al. 2017). El residuo de heptadienona de los curcuminoides debe protegerse de la degradación para aprovechar su bioactividad.

Como consecuencia de todo lo anterior, se ha desarrollado toda una línea de investigación, en la que se busca proponer nuevos sistemas de acarreo de CUR, que cumplan con las siguientes propiedades, principalmente:

- Que sean biocompatibles
- Que resistan al pH del medio biológico
- Que tengan una capacidad anfifílica para poder encapsular la CUR, por un lado, y por el otro ser solubles en el medio biológico.

-
- Que presenten una estructura y tamaño óptimos para contener la mayor carga posible de la CUR.
 - Que protejan a la CUR de su degradación ante los procesos metabólicos dentro del sistema biológico y potencialicen su actividad biológica.

Múltiples sistemas se han propuesto a lo largo de esta carrera de investigación, por ejemplo, se han adoptado dos enfoques para mejorar la solubilidad en agua de la CUR. En el primer enfoque, se han sintetizado nuevos derivados de CUR que tienen sustituyentes polares, mientras que en el segundo enfoque se investiga la incorporación de la CUR en diferentes huéspedes solubles en agua tales como micelas, ciclodextrinas, alcohol polivinílico, hidrogeles, albumina, nanopartículas metálicas, etc.

Todos estos sistemas presentan, en mayor o menor medida, las cinco propiedades antes enlistadas para ser considerados como un sistema de acarreo de la CUR. Sin embargo, las ciclodextrinas han sido uno de los principales campos de investigación por sus propiedades únicas, que las han llevado a su aplicación extensiva en el área farmacéutica (Shen and Ji 2012), participando en varias formulaciones patentadas.

1.1.4.1 Ciclodextrinas como hospederos

Las ciclodextrinas (CDs) son oligómeros cíclicos, cuya estructura adoptada asemeja a un cono truncado, que consta de una superficie hidrófila y una cavidad con un microambiente hidrófobo. Gracias a que la cavidad de las CDs puede contener selectivamente una diversidad de moléculas a través de interacciones supramoleculares huésped-anfitrión, se han considerado "contenedores moleculares de uso múltiple".

El proceso de complejación conduce a cambios significativos en las propiedades espectrales del huésped, reactividad, volatilidad, solubilidad y estabilidad; por lo tanto, otorgan a los CD un gran potencial para ser aplicados en una diversidad de campos tecnológicos (Rincón-López et al. 2021), siendo de particular importancia en tecnologías farmacéuticas. Las propiedades de las CDs y su desempeño como molécula hospedera se detallará en el siguiente capítulo, dejando ver el interés por estudiar a la β CD como acarreador de CUR.

Capítulo 1.2

Ciclodextrinas

Entre los polímeros naturales extraídos de fuentes vegetales se encuentran las ciclodextrinas (CDs). Estas estructuras cíclicas han sido ampliamente estudiadas en los últimos años a causa de su capacidad de formar complejos de inclusión con moléculas huésped, hidrofóbicas en su mayoría, consiguiendo su aplicación en distintos campos de la industria (Barse, Kaul, and Banerjee n.d.).

El primer reporte en el que se describen los antecedentes de las CDs data del año 1891, en el cual se menciona el descubrimiento de un producto cristalino de almidón con una conformación química de $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$ nombrado como *celulosina* por el científico francés A. Villiers. Este compuesto cristalino fue descrito como un producto con propiedades no reductoras y con una aparente oposición a la hidrólisis ácida (Cui et al. 2019).

Entre 1903 y 1904, el científico alemán Franz Schrödinger fue capaz de aislar los productos cristalinos de las dextrinas A y B de cepas de *Bacillus macerans*. De este hallazgo y de la posterior comparación de sus propiedades con la celulosina, Schrödinger fue capaz de identificar que el descubrimiento hecho por Villiers se trataba de oligosacáridos cíclicos y en su honor por varias décadas las CDs fueron conocidas como “dextrinas de Schrödinger”. Con el descubrimiento de la α y β CD, Schrödinger funda la investigación química de las CDs (Morin-Crini et al. 2020). Fue hasta 1948, que el químico alemán Pringsheim, a través de estudios de cristalografía de Rayos X, reveló la estructura de la γ -ciclodextrina. Durante ese mismo año y posteriores, el químico alemán Friedrich Cramer y colaboradores, estudian la capacidad de las CDs de formar complejos de inclusión con diversas moléculas de naturaleza hidrofóbica. (Kurkov and Loftsson 2013), (Crini 2014b).

La obtención de las CDs es a partir del almidón y sustratos de α -1,4-glucano, a través de una reacción de transglucosilación (lo que también se conoce como ciclación), para ello se hace uso de un enzima llamada ciclodextrina glucanotransferasa (CGTase) (Crini 2014b). Aunque la nomenclatura de estas estructuras fue primeramente propuesta por Cramer en 1958, fue hasta los años 90s que se reportaron y se aceptaron los nombres de las CDs como actualmente las conocemos, nombradas con las letras griegas α , β y γ (que en la actualidad nombramos *CDs*

nativas). En esta misma década, en 1996, Lichtenthaler e Immel a través de modelado molecular demostraron el reconocimiento de la superficie de las moléculas hidrófobas con los dominios hidrofóbicos de las CDs (Uekama, Hirayama, and Arima 2006).

Gracias a estos descubrimientos fue posible el desarrollo de los diferentes métodos de síntesis de estas CDs a escala de laboratorio. En las últimas décadas se ha incrementado la investigación de sus propiedades fisicoquímicas y en la generación de derivados, teniendo como finalidad su empleo como excipiente farmacéutico (Morin-Crini et al. 2020).

1.2.1 Características estructurales y propiedades de las CDs

La estructura tridimensional de las CDs asemeja a un cono truncado hueco conformado por una cara más ancha (cara secundaria) formada por grupos hidroxilo secundarios, mientras que la cara más angosta (cara primaria) está posee grupos hidroxilos primarios. En la figura 1.2.1 se presenta la estructura de cada una de las CDs α , β y γ , así como sus dimensiones. El tamaño de la cavidad hidrofóbica de las CDs depende del número de unidades de glucosa que la conforman. La estabilidad de esta estructura está dada por la formación *de los enlaces del tipo (1,4) glucosídico* entre las unidades de glucosa.

Podemos clasificar a las CDs por su naturaleza en dos categorías: las CDs naturales/*nativas* y las CDs sintéticamente modificadas. En la primera clasificación se encuentran tres tipos principales de CD, α , β y γ -CD que están compuestas por seis, siete y ocho unidades de glucosa, respectivamente, unidas con enlaces α -1,4 glicosídicos. Estas CDs se pueden producir mediante conversión enzimática, mientras que las CDs sintéticamente modificadas son derivaciones de las CDs *nativas*, a partir de la funcionalización o modificación de su estructura química. (Tan, Ang, and Zhao 2017);(Lee et al. 2020). Las características estructurales de las CDs *nativas* se presentan en la tabla 1.

Dada la reactividad de los grupos hidroxilos presentes en las CDs es posible sintetizar diversos derivados, los cuales mejoran las propiedades fisicoquímicas que se describen en los siguientes apartados. Una característica estructural relevante que diferencia en propiedades a la β CD de las otras CDs *nativas*, es la presencia de un anillo secundario completo enmarcado por los puentes de hidrógeno formados entre el grupo C2-OH en las unidades de glucopiranosas y el grupo vecino C3-OH de la unidad siguiente. Este hecho da lugar a una estructura inflexible con menor solubilidad en medios acuosos (Chen, Teng, and Wu 2006).

La estabilidad química de las CDs depende de los cambios de temperatura y de pH en el medio. En general el comportamiento térmico de las CDs y sus derivados es bastante similar, las diferencias que pueden presentarse están relacionadas con la cantidad de moléculas de agua que pueden retener, la temperatura de inicio de degradación térmica y los valores de pérdida de peso a temperaturas específicas (Morin-Crini et al. 2020) (Cramer, Saenger, and Spatz 2002).

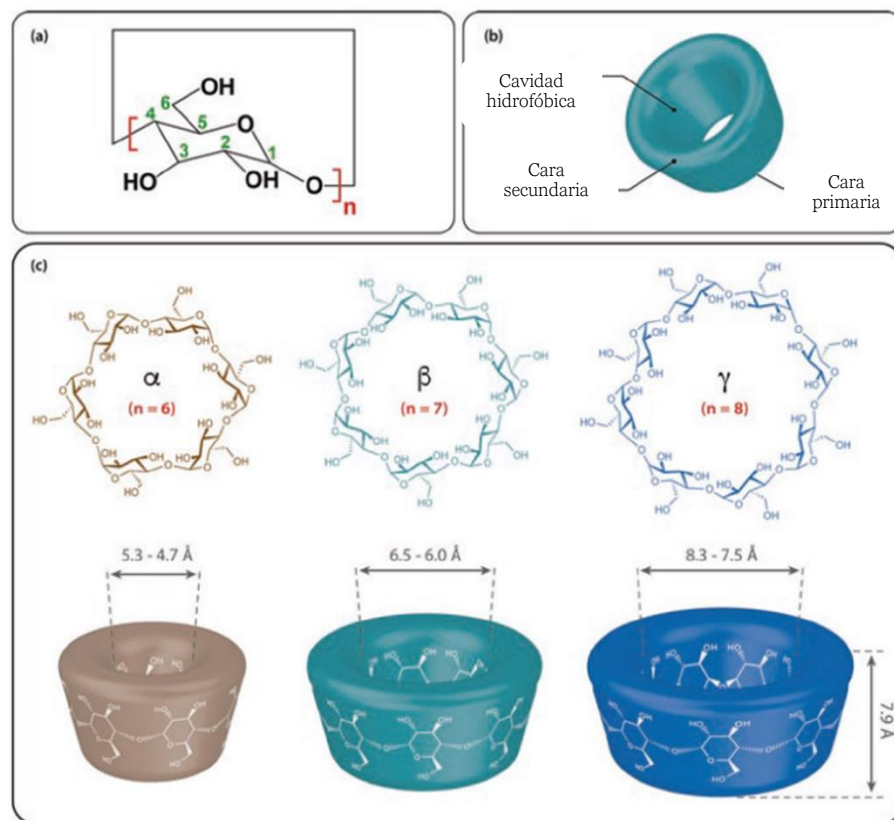


Figura 1.2.1 Estructuras de las CDs (CDs) naturales, α , β y γ . a) Se presentan la unidad de azúcar que componen a las CDs, b) el compartimento hidrofóbico delimitado por la cara de los primeros y segundos hidroxilos, además se muestran c) las dimensiones que presentan cada una de las CDs. Imagen tomada de (Lee et al. 2020)

Característica	α -CD	β CD	γ -CD
Unidades de glucopiranososa	6	7	8
Peso molecular (g/mol)	972	1135	1297
Diámetro interno (Å)	4.7 – 5.3	6.0 – 6.5	7.5-8.3
Diámetro externo (Å)	14.6	15.4	17.5
Altura del cono (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Volumen de la cavidad (Å ³)	174	262	427
Solubilidad de agua a 25°C (% w/w)	145	185	233
Volumen parcial en solución (ml·mol ⁻¹)	611.4	703.8	801.2
Estructura cristalina (en solución acuosa)	Hexagonal	Paralelogramos	Prismas cuadrados
Constante de difusión a 40°C	3.443	3.224	3.000
pK a 25°C (por potenciometría)	12.332	12.202	12.081
Tensión superficial (mN/m)	–	71	71
50% de hemólisis (mM)	-	5.3	8.5
Hidrolisis por α -amilasa	Despreciable	Hidrolisis lenta	Hidrolisis rápida

Tabla 1. Características y propiedades de las CDs naturales. Datos tomados de la referencia (Chen, Teng, and Wu 2006).

Según el orden de estabilidad térmica relativa, la β CD es la menos estable térmicamente, y con menor solubilidad en comparación con las otras CDs naturales. Sin embargo, es la más popular y ampliamente utilizada en la formación de complejos de inclusión para usos farmacéuticos debido a la versatilidad de tamaño que presenta, la cual le permite albergar una amplia gama de moléculas. Curiosamente, su comportamiento térmico es compatible con estas aplicaciones. La estructura de la β CD pierde las moléculas de agua enlazantes y no enlazantes a temperatura de 120°C, su degradación térmica tiene lugar alrededor de los 250-300°C y su ignición ocurre por encima de los 300°C en presencia de aire (Barman et al. 2018).

Podemos dar explicación a la pobre solubilidad de la β CD en términos de la rigidez molecular causada por los enlaces de hidrógeno intermoleculares. La formación de enlaces de hidrógeno entre los vecinos C2-OH y C3-OH en la molécula de β CD (tomar de referencia la numeración en la figura 1.2.1 a)), conduce al llamado *cinturón secundario* completo que da como resultado una estructura inflexible y una capacidad reducida de la molécula de β CD para formar enlaces de hidrógeno intermoleculares con las moléculas de agua circundantes (Szejtli 1998).

Las CDs son mucho más estables en medios básicos, aun así, suelen presentar una hidrólisis parcial, generando unidades de glucosa y de sacáridos de maltosa. Esta hidrólisis depende del cambio en la constante de velocidad de reacción de las CDs en función del cambio de acidez en el medio. Todas estas características y propiedades de las CDs naturales han sido mejoradas a través de la síntesis de derivados de CDs.

1.2.2 Biocompatibilidad de las CDs

Otra de las características de las CDs y sus derivados en general, es su alto perfil de biocompatibilidad con el cuerpo humano. Dependiendo de la forma de administración, la biodisponibilidad de las CDs suele ocurrir en un periodo de algunas horas (de 1.7 horas hasta 24 horas)(Jones et al. 2016) posterior a su administración en el sistema, que indica una rápida metabolización y absorción por parte del organismo. Las CDs son metabolizadas principalmente en el intestino delgado y se eliminan posteriormente por vía renal (Cutrignelli et al. 2014).

En general, los perfiles de toxicidad y seguridad de las CDs, tanto naturales como de sus derivados, muestran que son prácticamente inofensivas para el ser humano, sin embargo, existen reportes que mencionan que este hecho en realidad depende de la vía de administración. Aunque la mayoría de los perfiles toxicológicos muestran que las CDs administradas por vía oral y nasal son prácticamente no tóxicas, existen reportes de un posible daño renal asociado a las CDs por otros medios de administración, por ejemplo, por vía parenteral (Dhiman and Bhatia 2020). En contraste, el número de casos se encuentra muy por debajo de los reportados con otros excipientes y son comparablemente inferiores a los beneficios que presentan las CDs como acarreadores de fármacos poco solubles (Luke, David R and Tomaszewski, Konrad and Damle, Bharat and Schlamm 2010).

Derivados	Grupo Funcional
2-Hidroxipropil- β -ciclodextrina (2-HP- β CD)	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3 / -\text{H}$
Metil- β -ciclodextrina (M- β CD)	$-\text{CH}_3 / -\text{H}$
Trimetil- β -ciclodextrina (TM- β CD)	$-\text{CH}_3$
Hidroxil etil- β -ciclodextrina (HE- β CD)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} / -\text{H}$
Glucosil- β -ciclodextrina (G- β CD)	$-\text{glucosil} / -\text{H}$
Maltosil- β -ciclodextrina (M- β CD)	$-\text{maltosil} / -\text{H}$
B-ciclodextrina Acetilada (A- β CD)	$-\text{acetil} / -\text{H}$
3-hidropropil- β -ciclodextrina (3-HP- β CD)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} / -\text{H}$
2,3-Dihidroxipropil- β -ciclodextrina (3-HP- β CD)	$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH} / -\text{H}$

Tabla 2. Ejemplos de derivados de β CD presentados en el reporte de (Tang, Zou, Da, Cao, & Peng, 2020)

1.2.3 Derivados de CDs

Las CDs son químicamente versátiles y se pueden modificar para obtener derivados mono o polisustituidos, que pueden mejorar propiedades (como solubilidad y estabilidad) y modificar así sus capacidades de complejación.

Debido a esta versatilidad estructural y a sus propiedades, las CDs y sus derivados han sido aplicados como huéspedes de múltiples moléculas en el área de la bionanotecnología. En particular, la preparación de derivados de β CD ha adquirido relevancia ya que se puede lograr una mejora significativa de las propiedades fisicoquímicas, como por ejemplo un aumento en su solubilidad. La solubilidad de los derivados mejora en función del tipo y grado de sustitución. Además de esta mejora, las sustituciones han mostrado influir en la estabilidad de la β CD frente a la oxidación, degradación por exposición a fuentes de luz, y logran controlar y/o mejorar la actividad química de las moléculas huésped (Dhiman and Bhatia 2020).

Debido a la presencia de los grupos hidroxilos primarios y secundarios en las CDs, se han podido sintetizar distintos derivados de estas estructuras anfífilas a través de reacciones como esterificación, aminación, entre otros (Saokham et al. 2018). Cabe mencionar que las β CD y sus derivados con su serie de grupos hidroxilos los hacen propensos a ataques electrofílicos (Ishimaru et al. 2021). Ejemplos de estos derivados se presentan en la tabla 2.

1.2.4 Aplicaciones de las CDs y de sus derivados: *Complejos de inclusión (CI) de CDs en el área farmacéutica*

En la sección anterior se mencionó la posibilidad de obtener derivados de CDs, haciendo énfasis en aquellos formados a partir de β CD nativa. En esta sección hablaremos de algunas de sus aplicaciones y de su incremento de su empleo en el área de la farmacéutica.

CD / derivado de CD	Molécula Activa / fármaco	Actividad biológica del fármaco	Formulación
Hidroxipropil- β CD (HP- β CD)	Danazol	Incrementar el tamaño de la partícula y su estabilidad; Incrementar la biohabilidad oral.	Nanopartículas
β CD	Tolbutamida	Incremento de la biohabilidad oral	Dispersión de sólidos
HP- β CD	Itraconazol	Incremento de la biohabilidad oral	Cápsulas de pellets recubiertas
β CD	Gliclazida	Incrementar la tasa de solubilidad y de disolución	Dispersión sólida
β CD	Cilostazol	Incremento de biohabilidad oral	CI
HP- β CD	Diclofenaco	Incremento biohabilidad oral y de la tasa de disolución del fármaco	Tableta
β CD, 2-hidroxipropil- β CD y 6-monodesoxi-6-monoamino- β CD	Paclitaxel	Incremento de la biohabilidad oral	Nanopartículas
HP- β CD	Repaglinida	Incremento de biohabilidad oral	CI
β CD	Vinpocetina	Mejora de biohabilidad oral, reducción de tamaño de partícula	Acarreadores lipídicos nanoestructurados
β CD	Albendazol	Incremento de solubilidad y tasa de disolución	Matriz sólida usada en formulaciones orales
HP- β CD	Ácido ferúlico	Incremento de solubilidad y disolución, incremento de estabilidad térmica del ácido ferúlico	CI

Tabla 3. Ejemplos de formulaciones con CD y algunos derivados. Se presentan los fármacos con los que se acompleja la CD y la mejora que presentan estas formulaciones. Información tomada de referencia (Chen, Teng, and Wu 2006)

El empleo de las CDs para la formación de CI ha sido ampliamente explotado en ramas de la industria como la cosmética, la alimenticia y en la farmacéutica. Los CI de las CDs se han utilizado para enmascarar sabores y olores desagradables de algunos compuestos que

transportan. Por otro lado, son utilizadas para mejorar la estabilización fisicoquímica de los aceites volátiles y mejorar la eficacia de las sustancias odorantes (Rincón-López et al. 2021). Ejemplo de estas últimas aplicaciones, está el ácido ferúlico que es capaz de absorber radiación UV procedente del sol debido a su estructura de flavonoide. Como propuesta para mejorar su solubilidad se ha generado un CI con la β CD de tal manera que no afecte significativamente su espectro de absorción que es de interés para su aplicación como bloqueador solar (Morin-Crini et al. 2021)

Existe una variedad de vías de administración de fármacos en el organismo, como la vía oral, nasal, oftálmica, parenteral, entre otras. En todas estas vías de administración se ha desarrollado algún tipo de sistema de inclusión entre las CDs con fármacos poco solubles o con aquellos que se quiera incrementar la biodisponibilidad de la sustancia activa (Rincón-López et al. 2021).

También se ha observado la capacidad de los derivados de β CD para autoorganizarse en medios acuosos a varios pH biológicos (Saokham et al. 2018), formando estructuras supramoleculares mediante interacciones intramoleculares de tipo huésped-anfitrión. Las CDs se han utilizado como bloques de construcción para el desarrollo de estructuras supramoleculares, o los ya mencionados complejos de inclusión (CI) con moléculas lipofílicas huésped en soluciones acuosas, que han sido corroboradas a través de caracterizaciones con Rayos X (Das et al. 2020). La explicación del mecanismo de formación de estos CI se describe a continuación.

"La cavidad hidrofóbica de las CDs es ocupada primeramente por moléculas de agua. Las interacciones de estas moléculas son limitadas por fuerzas débiles y son energéticamente desfavorables. Por lo cual, al momento de estar en presencia de moléculas hidrofóbicas, las moléculas de agua son desplazadas de la cavidad de la CD y sustituidas por las moléculas huésped" (Sanghi and Rakesh 2014)

La formación de un CI depende fuertemente de la naturaleza hidrofóbica similar del huésped y el anfitrión, así como de la relación estequiométrica entre ambos. Algunos de los ejemplos de estos sistemas de inclusión en la rama de la farmacéutica y su-vía de administración se presentan en la tabla 3.

Dentro de las áreas de investigación en nuestro laboratorio, se han diseñado nuevas propuestas de derivados de CDs, involucrando la arquitectura dendrímica, ampliamente utilizada en la nanomedicina para mejorar diferentes propiedades fisicoquímicas.

La mono o polisustitución de las CDs por dendrones de tipo poliéster, ha resultado en una mejoría de las propiedades, específicamente de la β CD, como molécula hospedera (López-Méndez et al. 2018, 2020), además de que supone métodos de síntesis eficientes. En los trabajos de López-Méndez y colaboradores (López-Méndez et al. 2020), se presenta la mejora del sistema de acarreo de fármacos para las moléculas de albendazol a partir de la mono- y hepta- sustitución en la cara primaria de la β CD con dendrones de primera a tercera generación de poliéster. Para esta molécula huésped, se designa una sección en el siguiente capítulo donde se profundizará detalladas como acarreador de CUR.

Capítulo 1.3

Formación de complejos de inclusión entre β CD y CUR

Anteriormente, en el capítulo 1.1 se mencionaron algunos trabajos enfocados en la formación de complejos de inclusión (CI) entre la curcumina (CUR) y compuestos “hospederos”. Cada uno de estos trabajos enfatizan la necesidad de aumentar la solubilidad del compuesto fitoquímico, conservando sus propiedades biológicas de interés, tanto como antioxidante u oxidante (Allijn, Schiffelers, and Storm 2016)

Entre estos *hospederos* hemos resaltado el uso de la β -ciclodextrina (β CD) por sus atractivas propiedades químicas, las cuales se describieron en el capítulo anterior, así como de sus derivados como, hidroxipropil- β CD (HP β CD) (Pitha, Element, and Use 1988), metil- β CD (M β CD) (Uekama, Hirayama, and Arima 2006), sulfobutileter- β CD (SBE β CD) (Luke, David R and Tomaszewski, Konrad and Damle, Bharat and Schlamm 2010), por mencionar a algunos. Se puede encontrar en la literatura gran variedad de trabajos experimentales que hablan de este tipo de CI, entre CUR y β CD. La mayoría de estos trabajos se enfocan en su preparación, caracterización y evaluación, en aplicaciones farmacéuticas (Yanagisawa et al. 2010). Sin embargo, poco se enfatiza en el tipo de interacciones que estabilizan a estos CI, y la ventaja que provee generar predicciones teóricas acerca de las propiedades de nuevos sistemas huésped-hospedero más eficientes entre la CUR y β CD.

En este capítulo expondremos puntos relevantes de algunos de estos trabajos experimentales complementados con cálculos teóricos y la selección del nivel de teoría según el interés del estudio. Así mismo, al final del capítulo se presentará el trabajo experimental realizado por nuestro grupo de investigación, el cual precede el desarrollo de esta tesis.

1.3.1 Complejos de Inclusión entre CUR y β CD: *Casos experimentales*

Actualmente algunos compuestos hospederos con β CDs para encapsular CUR, han presentado un desempeño exitoso en cuanto al aumento de solubilidad de la CUR en medios biológicos, ver tabla 1.3.1. Sin embargo, la conformación adoptada por la CUR, así como su estequiometría, son parámetros que deben ser aún determinados. La importancia de estudiar la conformación de la CUR recae en la actividad biológica asociada a cada uno de sus tautómeros. A partir de los métodos de caracterización como RMN, Rayos-X y UV-vis es posible proponer la posible conformación que adoptan las moléculas de CUR en los CI (Allijn, Schiffelers, and Storm 2016; Menon and Sudheer 2007b)

A pesar de que existen experimentos más sofisticados de RMN que permiten elucidar las estructuras de CI, la corroboración y posterior predicción de la preferencia conformacional de CUR, y las posibles interacciones que promueven su estabilización en la molécula hospedero, solo han sido posibles de obtener a través de herramientas computacionales. El complementar ambos tipos de caracterizaciones son un gran atractivo para generar un estudio con mayor entendimiento de las propiedades fisicoquímicas de los CI entre CUR y β CD.

Hospedero	Constante de formación	Actividad biológica estudiada	Estequiometría presentada	Tautómero presentado	Referencia
Hidroxipropil- β CD (HP- β CD)	$2941.55M^{-1}$ (25°)	Antitumoral	No específica	No específica	(Li et al. 2018)
Sulfobutleter- β CD (SBE- β CD)	$1455 M^{-1}$ (25°C)	Anticancerígena, Antioxidante	[1:1]	No específica	(Cutrignelli et al. 2014)
Etilen diamina- β CD (EDA- β CD)	$4790 M^{-1}$ (32°C)	Antioxidante	No específica	No específica	(C. H. Liu et al. 2020)
Epíclorhidrina - β CD ()	$6186 M^{-1}$	Antiinflamatoria	No específica	No específica	(Fernández-Romero et al, 2021)

Tabla 1.3.1. Reportes de CI formados por derivados de β CD y CUR.

1.3.2 Cálculos computacionales de los CI entre CUR y β CD

La selección del nivel de teoría a emplear depende de factores como el tipo de sistema, su tamaño, el tipo de elementos que lo componen, el medio en el que se simulará y el tipo de información que esperamos obtener de él. Una vez identificados estos factores, se procede a analizar los alcances y limitantes de cada uno de los niveles de teoría disponibles. Este trabajo se enfoca en los CI formados entre un derivado de β CD y CUR, que son sistemas moleculares con un número

considerable de átomos, lo cual será un factor muy importante en la selección del método computacional.

Entre los diversos enfoques teóricos en el estudio de CI encontramos: mecánica molecular, dinámica molecular, métodos semiempíricos, mecánica cuántica, así como técnicas híbridas (Quantum-Mechan and Molecular Mechan, QM-MM) (Mazurek, Szeleszczuk, and Gubica 2021).

Uno de los principales cálculos teóricos aplicados para el estudio de CI de la β CD (y sus derivados) con la CUR ha sido el acoplamiento molecular (*molecular docking* en inglés). El acoplamiento molecular se ha utilizado ampliamente para el estudio del reconocimiento molecular, cuyo objetivo es predecir el modo de unión y la afinidad de unión de un complejo formado por dos o más moléculas constituyentes con estructuras conocidas (Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui 2011).

La mayoría de los programas con los que se realizan estudios por acoplamiento molecular tienen como base la mecánica molecular. Esto implica la descripción de un sistema poliatómico utilizando teorías de la física clásica, empleando parámetros empíricos, tomados de resultados experimentales como lo son cargas, ángulos de torsión etc. (Walker 2015). Brevemente, la metodología para los cálculos de acoplamiento molecular consiste en preparar el ligando/huésped y la macromolécula/hospedero y definir el tipo de acoplamiento que se presentaría (si es flexible o rígido). Se hace uso de campos de fuerza molecular que se representan matemáticamente como conjuntos de ecuaciones parametrizadas en función del sistema a describir (Moitessier et al. 2016). La mayoría de los campos de fuerza se basan en 5 términos, que son la energía potencial, términos de torsión, geometría de enlace, términos electrostáticos y potenciales de Lennard-Jones. Ejemplos de campos de fuerza prominentes son AMBER, GROMOS, MMFF94, CHARMM y campos de fuerza universal (UFF, por sus siglas en inglés) (Monticelli and Tieleman 2013). Una vez establecido esto, queda definida la estrategia de búsqueda conformacional del ligando/huésped.

Entre estos estudios encontramos el reportado por Mohammed Jafar y colaboradores (Jafar et al. 2020) quienes proponen la formación de CI entre CUR y β CD, tanto nativa como modificada con una cadena de polivinilpirrolidona (PVP). En el estudio se evalúan sus propiedades fisicoquímicas, su actividad como antioxidante *in vivo*, su desempeño como antiinflamatorio, y se complementa el estudio con modelado molecular. Usando acoplamiento molecular como nivel de teoría, se demostró que la cadena de PVP aumentó la estabilidad del CI al mejorar la interacción entre CUR y β CD estando en medio gas. En este ejemplo de trabajo de investigación se puede comprobar que, con el estudio teórico y los resultados de las evaluaciones experimentales hechas, el CI, en este caso de CUR- β CD-PVP, podría ser un sistema innovador para mejorar la solubilidad y la actividad *in vivo* de la CUR.

El alcance de este tipo de cálculo es el estudio de la conformación tautomérica de la CUR en interacción con la β CD (y/o derivados), la estabilidad de los CI de CUR- β CD, sin profundizar en la distribución de sus orbitales moleculares y predecir propiedades electrónicas como espectros de absorción. Para este último propósito se ha volteado la atención a métodos computacionales que se basan en *mecánica cuántica semiempírica y ab initio*.

A causa de la demanda de niveles de teoría más precisos para su aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos, los métodos semiempíricos como PM7 y PM8 (Bouhadiba et al. 2017; Lee et al. 2020), lo mismo que los métodos *ab initio* y DFT, han tenido un rápido desarrollo que los ha colocado como una opción viable, computacionalmente hablando. Métodos como HF y DFT, se

han utilizado de manera confiable para describir las interacciones entre huésped y hospedero de las CD con varias moléculas (Ferrero et al. 2021; Oqmhula et al. 2020; Stachowicz et al. 2011).

Patro y colaboradores en el 2013 (Patro et al., 2014) reportaron el uso de métodos como HF para investigar los efectos de encapsular a la CUR, formando CI, sobre su solubilidad y biodisponibilidad, utilizando los tres tipos de CD nativas (α -, β - y γ -CD). En este trabajo se reportó un mayor porcentaje de complejación entre la CUR y la β CD (82%), en comparación con la γ -CD (71%) y α -CD (65%). Sin embargo, en los resultados de la evaluación de solubilidad de la CUR, cálculo de la energía libre de Gibbs de formación y en los porcentajes de biodisponibilidad, se encontró que los CI entre CUR y la α CD presentan el mejor desempeño. La manera en que ellos corroboraron y dan explicación a estos resultados fue a partir de una optimización de geometrías con el método de HF.

Luego de construir las estructuras de cada componente de los CI, se minimizaron sus energías mediante el método de gradiente conjugado de Powell y el campo de fuerza de Tripos. Empleando el software GAUSSIAN 03 se llevó a cabo la optimización de los sistemas usando los conjuntos de bases 3-21+G* y 6-31+G*. Del cálculo correspondiente a las frecuencias de las estructuras optimizadas se pudo caracterizar cada punto estacionario como un estado mínimo o de transición y estimar las energías vibracionales del punto cero (*ZPE, Zero Point vibrational Energies*). Observando los resultados de estas energías vibracionales calculadas se corroboran los resultados experimentales en los que se favorece la formación de los CI de CUR- α CD, por debajo de 15.5 kcal/mol con respecto al CI de la CUR- β CD.

Una observación relevante que mencionan es que la variación de las energías de formación de los complejos depende de la base usada, siendo que con la base 3-21+G*, la formación del CI entre CUR- β CD es energéticamente menos favorable. Este tipo de consideraciones técnicas en los cálculos computacionales se explicará con más detalle en la siguiente sección.

En los trabajos basados en acoplamiento molecular, dinámica molecular y por método de HF, se limitó el estudio teórico a calcular las energías de formación y corroborar datos experimentales obtenidos durante la caracterización. Sin embargo, la caracterización de los CI a partir de simulaciones teóricas tiene más alcance, tales como proporcionar una descripción de las interacciones moleculares que dan lugar a la formación de los CI.

Métodos como DFT, con una base adecuada, han mostrado un alto potencial para proporcionar una explicación de la estabilización reportada en caracterizaciones experimentales, tal como se muestra en el artículo publicado por Nag y colaboradores, (Nag et al. 2018). En el reporte se complementa la caracterización de CI formados entre la CUR y β CD con estudios de DFT, encontrando que dicho CI se forma en una estequiometría 1:1 y 1:2 con la CUR, preferentemente en su tautómero diceto. Con ello predijeron la estructura de la CUR dentro de la cavidad hidrofóbica de la β CD. Explican en su reporte que, el residuo dicetónico permanece dentro de la cavidad de la β CD para la primera y segunda estequiometría, mientras que los anillos aromáticos de la CUR permanecen expuestos a los grupos hidroxilos secundarios de la β CD para la primera estequiometría. En el caso de la segunda estequiometría, estos hidroxilos se hospedan en la cavidad de la segunda β CD a partir de su estabilización por interacciones del tipo *punte de hidrógeno* con la cara secundaria de la β CD. Con estudios como este se confirma que al contar con cálculos teóricos de los CI se puede obtener información estructural exhaustiva, que complementa la caracterización con métodos estándar como lo son Rayos-X, FTIR y RMN.

Adicionalmente a la información estructural, la aplicación de cálculos teóricos puede aportar otros datos fisicoquímicos. En este caso, dado que la CUR es una molécula que responde a estímulos luminosos, es decir, es un cromóforo, los estudios teóricos han sido de gran ayuda para

poder predecir la estabilidad o alteración de esta propiedad electrónica al encontrarse hospedada en una macromolécula hospedera (Monti, Manet, and Marconi 2011).

Ya que la CUR posee anillos aromáticos en su estructura, además de tener un puente de metileno, presenta transiciones electrónicas en la región UV y/o visible, lo que permite su estudio con técnicas espectroscópicas como la absorción UV-vis, el dicroísmo circular y la fluorescencia. Por lo tanto, estas técnicas son herramientas atractivas para obtener información sobre CI que llega a formar, tal como la estequiometría y las constantes de asociación, asumiendo modelos de equilibrio adecuados (Banerjee and Chakravarty 2015; Zhang et al. 2013). En particular, la determinación de la fluorescencia, buscando posibles eventos de transferencia de energía de resonancia de Förster (FRET), puede proporcionar información sobre la posición y/u orientación más probable de la CUR dentro de la molécula hospedero (K. Indira Priyadarsini 2009b). No obstante, estas técnicas espectroscópicas por sí solas no proporcionan información geométrica detallada de los CI de moléculas orgánicas como los sistemas de nuestro particular interés. DFT en este ámbito se ha convertido en una herramienta valiosa para complementar la información que surge de los resultados espectroscópicos.

Aunque la cantidad de reportes empleando DFT como nivel de teoría para estudiar los CI formados entre la β CD y CUR han sido menos, en comparación con los trabajos reportados con otros niveles de teoría, el trabajar con DFT ha tenido más auge en la última década. Esto se ha debido a su capacidad para describir de manera precisa las propiedades electrónicas de la CUR y la predicción de su geometría al estar inmersa en la β CD, con un menor costo computacional. Dicha información es atractiva y de relevancia para este trabajo, como a continuación se explicará, al estudiar los resultados experimentales que preceden a nuestra investigación.

1.3.3 CI de β CD monosustituida por un dendrón del tipo poliéster de segunda generación: *Estudio experimental previo*

El interés que representa el estudio de la CUR como un agente terapéutico en potencia ha generado un extenso número de investigaciones encaminadas a mejorar su pobre solubilidad en medios acuosos. En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado CI diferentes estrategias para mejorar la solubilidad de CUR, y con ello lograr su aplicación médica.

Como parte de los esfuerzos por cumplir el propósito anterior, se optó por explorar plataformas moleculares con las cuales se pueda acarrear la CUR.

En la sección 1.2.4 se describieron algunos de los casos de derivados de CDs con potencial promisorio para aplicaciones farmacéuticas. En nuestro grupo de investigación se propuso la combinación de dos plataformas moleculares, β CD y dendrones (ver sección 1.2.4.1), dando lugar a nuevos materiales que demostraron ser superiores que la β CD nativa en rubros como la solubilidad acuosa y la capacidad de complejación. Así, se sintetizaron derivados de β CD con sustituyentes dendríticos con diferente número de generaciones, ya sea en una posición (mono-sustitución) o en las siete posiciones (hepta-sustitución) (López-Méndez et al. 2018, 2020).

Los sistemas monosustituidos con dendrones de tipo poliéster de primera, segunda y tercera generación (figura 1.3.3.2), sintetizados por Cabrera-Quñones (Cabrera-Quñones 2020), fueron evaluados como contenedores de CUR.

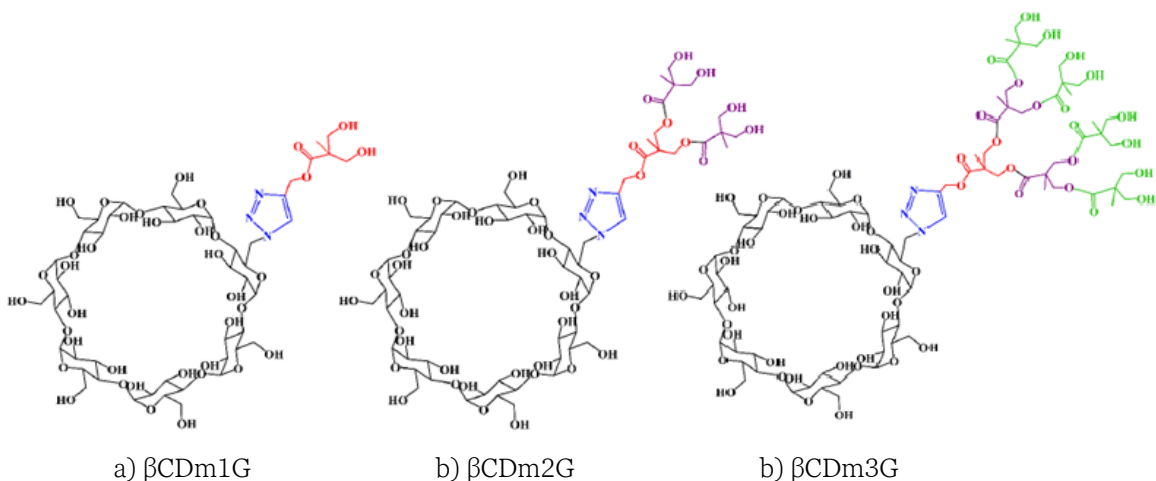


Figura 1.3.3.2 Esquema de β CD monosustituidos con dendrones del tipo poliéster de primera a tercera generación. Se ha resaltado con color azul el punto focal alquino, de color rojo, morado y verde, la primera, la segunda y la tercera generación, respectivamente. Diagramas tomados de (Cabrera-Quiñones 2020)

La metodología de síntesis mediante la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (reacción click), permitió obtener los derivados dendríticos de β CD con rendimientos de alrededor del 90%. Con la obtención de los diagramas de solubilidad de fases se demostró que la formación de CI con CUR ocurría en estequiometrías 1:1, 1:2 y 2:1, siendo la relación de 2:1 la que permite acceder a la mayor cantidad de CUR encapsulada. De la mano con la obtención de estos diagramas de solubilidad se logró calcular las constantes aparentes de formación, las cuales revelan un mejoramiento en el desempeño de los derivados dendríticos para complejar y solubilizar a la CUR frente a la β CD nativa, siendo el derivado dendrítico de tercera generación quien presenta una mayor capacidad de encapsulamiento de CUR.

La inclusión de la CUR en estos derivados dendríticos se corroboró mediante técnicas espectroscópicas como UV-vis y FT-IR, así como por calorimetría mediante DSC. Para el caso de CI entre CUR- β CD nativa se obtuvieron espectros de UV-vis en los que se observan desplazamientos hipsocrómicos evidentes (desplazamiento de las bandas de absorción a longitudes de onda cercanas al azul) que se asocian al desplazamiento tautomérico de la CUR hacia su forma diceto, y a la diferencia de polaridad dentro y fuera de la cavidad de los hospederos (figura 1.3.3.3).

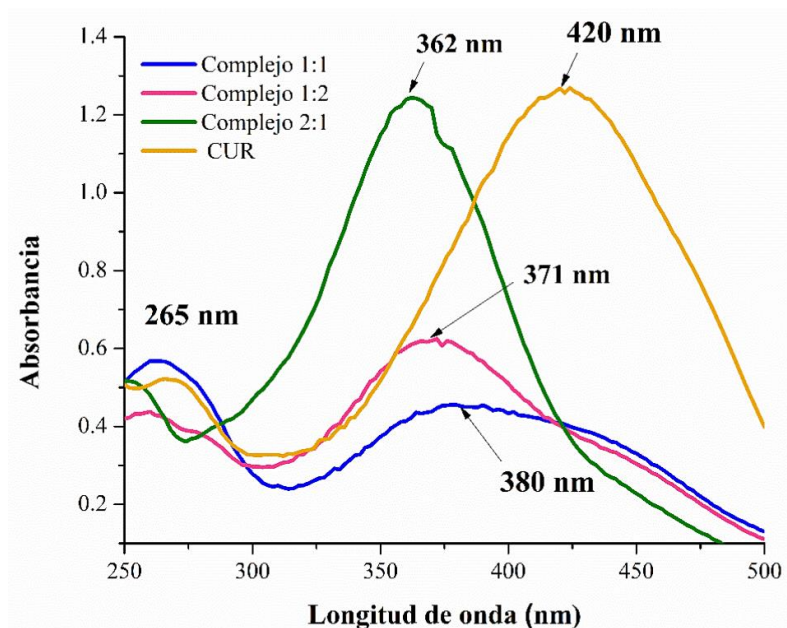


Figura 1.3.3.3: Espectros UV-vis en agua ultrapura de CUR (0.050 mM) y de los complejos de inclusión obtenidos en presencia de β CD nativa en diferentes estequiometrías [CUR- β CD] (1 M) mediante co-precipitación (solución liofilizada). Tomado de (Cabrera-Quiñones 2020)

La estequiometría 2:1, en la cual la amplitud de la banda de absorción correspondiente al tautómero dicetónico sobresale en amplitud, lo cual se relaciona con una mayor cantidad de la CUR en este tautómero, La presencia de esta estequiometría contrasta con lo sugerido en la gran mayoría de la literatura consultada, donde los CI entre CUR y β CD y/o derivados se suelen formar en una proporción 1:2 (chechar por ejemplo (Nag et al. 2018)).

Los experimentos con el CI CUR- β CDm2G en una estequiometría 2:1, no mostraron un mayor encapsulamiento de CUR, en comparación con los otros derivados, sin embargo, en los espectros de UV-vis se presenta el mismo corrimiento hipsocrómico en la banda de absorción de la CUR. El valor de dicha banda de absorción prominente corresponde al tautómero diceto (figura 1 3.3.4). En particular, lo mostrado por el espectro de UV-vis, sugiere que el hospedero con el dendrón de 2G promueve de manera selectiva la tautomería dicetónica.

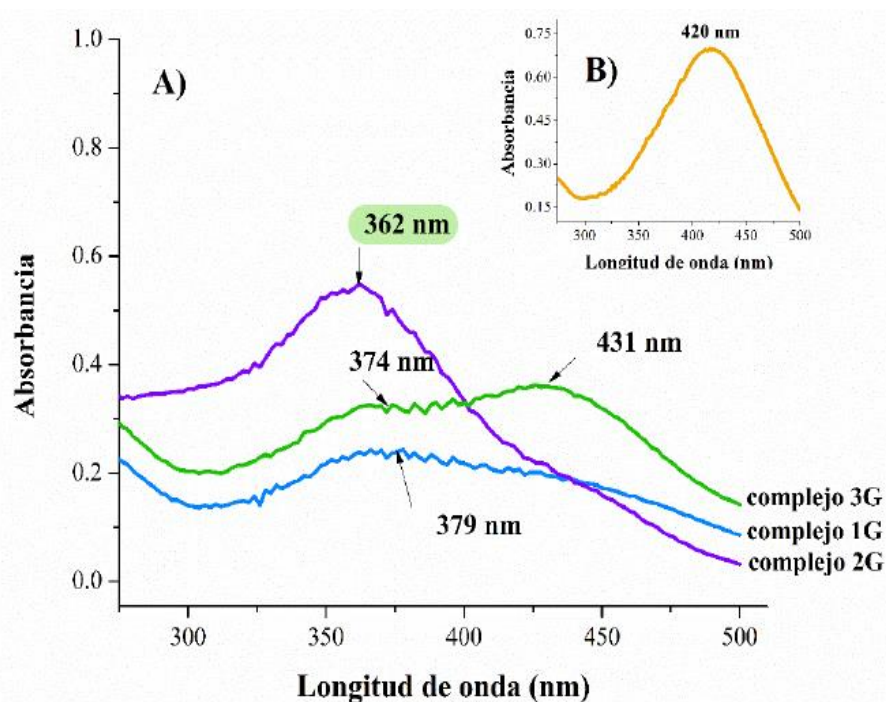


Figura 1.3.3.4: Espectros UV-vis en agua ultrapura de A) complejos en presencia de los derivados dendríticos de 1G (complejo 1G), 2G (complejo 2G) y 3G (complejo 3G) con estequiometría 2:1 [CUR-- β CD], obtenidos por co-precipitación y B) CUR (0.025 mM). Tomado de (Cabrera-Quiñones 2020)

Estos comportamientos llevaron al grupo de investigación al desarrollo de un estudio teórico preliminar para explorar la estructura que adoptan los componentes del contenedor y la CUR en su tautómero enol. Para ello se efectuaron simulaciones en el software Gaussian 16 con DFT como nivel de teoría, usando el funcional de intercambio y correlación híbrido de 3 parámetros B3LYP y la base de funciones 6-31G. Los resultados mostraron un comportamiento inesperado en el que el dendrón de segunda generación tiende a interactuar con ambas caras de la β CD, ver figura 1.3.3.5. Esta conformación genera una distorsión en el macrociclo, la cual se asoció con la baja complejación entre la β CDm2G y la CUR en su tautómero enol.

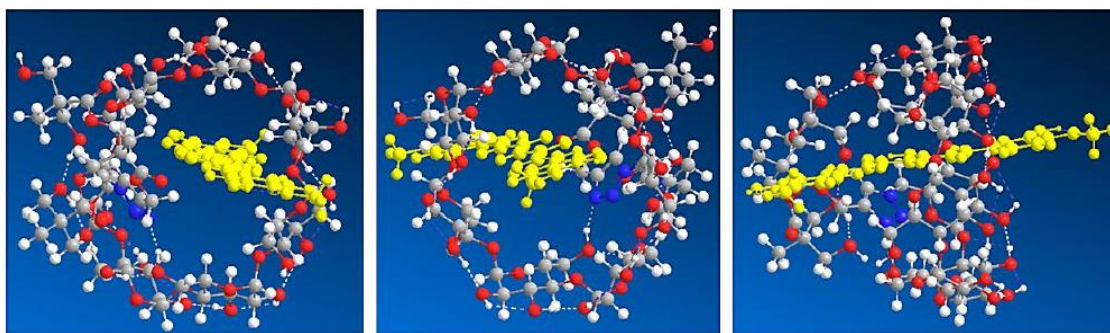


Figura 1.3.3.5. Interacciones en el complejo formado entre CUR (amarillo) y derivado dendrítico de β CD de 2G, a) cara primaria, b) cara secundaria y c) vista lateral. Tomado de (Cabrera-Quiñones 2020)

Basándose en las observaciones experimentales, y en los cálculos teóricos preliminares, se propuso el inicio de un nuevo estudio teórico que logre aclarar los efectos que tienen los derivados dendríticos de segunda generación sobre el tautomerismo de la CUR y su geometría. Esta propuesta se enfocaría en dar explicación a los resultados de los espectros de UV-vis, para las estequiometrías 1:1 y 2:1 en los complejos de CUR- β CD nativa y CUR- β CDm2G. Con este propósito es que surge el trabajo teórico que aquí se presenta, con el cual se busca obtener un análisis completo de estos sistemas de acarreo de CUR y determinar su potencial como excipiente farmacéutico.

Capítulo 1.4

Teoría de funcionales de la densidad (DFT)

El principal reto en química computacional en la actualidad es poder calcular la energía total de sistemas complejos (aquellos que cuentan con más de 1000 átomos) con una mayor precisión y en un menor tiempo de procesamiento. Una vez que se cuenta con esta información se abre una amplia gama de datos fisicoquímicos de interés de los sistemas de estudio, tales como longitudes y ángulos de enlace, energías de disociación, barreras energéticas de transición, etc.

Múltiples modelos teóricos se han generado para poder estudiar y predecir el comportamiento electrónico de sistemas moleculares. Algunos de estos modelos están basados en parámetros empíricos que son tomados de datos experimentales. La limitante de dichos modelos se exhibe al ser aplicados en sistemas que presentan un grado de complejidad superior. La solución intuitiva de añadir cada vez más parámetros empíricos se vuelve poco práctica, ya que la definición de un sistema molecular no aplicaría para otro que incluyera átomos distintos para los que fueron diseñados los modelos.

Derivado de esta problemática, ha sido de gran interés el surgimiento de modelos teóricos que consideren la menor cantidad de valores experimentales, y que en su lugar solo consideren constantes físicas fundamentales como la velocidad de la luz o la masa/carga del electrón. Esta es una de las características de los cálculos *ab initio*. El término *ab initio*, en su traducción literal, significa "*desde primeros principios*" (Baseden and Tye 2014).

Los métodos *ab initio*, introducidos por primera vez en los años 80s por Robert Parr y colaboradores, se basan en los principios de la mecánica cuántica, tales como la resolución de la ecuación de Schrödinger para obtener información útil que describa propiedades del sistema como su energía total, entre otras. Entre este tipo de cálculos se encuentran la aproximación de Hartree-Fock, la teoría de perturbaciones de Moller-Plesset de segundo orden, y la aproximación GW que es muy popular para el cálculo de estructuras de bandas en sólidos, donde G representa la función de Green de un solo cuerpo, y W, la interacción de Coulomb (Friedrich and Schindlmayr 2006). Una de las limitantes de estos métodos es el número restringido de átomos que se pueden considerar en el cálculo.

En la última década ha surgido el método de funcionales de la densidad (DFT) como una alternativa muy exitosa para tratar sistemas moleculares más grandes, con un rango de precisión de cálculo que dependerá del funcional utilizado. Los cálculos con DFT se han considerado como cálculos *ab initio* ya que se basan en las mismas aproximaciones. Sin embargo, en este método se incluyen parámetros derivados de valores empíricos para describir, por ejemplo, interacciones como la de intercambio-correlación. Por lo anterior, desde un enfoque muy riguroso algunos no categorizan a este nivel de teoría como un método *ab initio* al cien por ciento.

DFT considera que la energía mínima de una colección de electrones que están bajo la influencia de un campo electrónico externo es un funcional único de la densidad electrónica del sistema que se describe. Este nivel de teoría, aunque se basa en la aproximación de Hartree Fock, al incluir los teoremas de Hohenber-Kohn, tiene como peculiaridad que no solo contabiliza la energía de intercambio, sino que también considera la energía de correlación electrónica de los electrones del sistema. Es aquí donde empieza lo interesante de esta descripción teórica, ya que no se puede calcular de manera exacta el valor de esta energía de intercambio-correlación, por lo que se han desarrollado una amplia variedad de funcionales que aproximen a esta energía a los valores experimentales de los sistemas en estudio. Cada uno de estos funcionales aproximará de mejor o peor manera un determinado tipo de sistemas moleculares, ya que como anteriormente se mencionó, algunos contarán con parámetros empíricos, limitando así su área de aplicación, y otros sobreestimarán algunos valores de los sistemas por los mismos principios teóricos en los que se basan (Holthausen, 2001).

1.4.1 Tipos de funcionales de la densidad

Determinar un funcional de la densidad electrónica como una aproximación que describa apropiadamente la energía de intercambio-correlación (XC) en un sistema de varios electrones es la parte crucial en la teoría de funcionales de densidad de Kohn-Sham (KS). Los funcionales se pueden englobar en dos diferentes filosofías: *Funcionales empíricos y no-empíricos*.

Como el nombre lo infiere, los funcionales de densidad empíricos fueron construidos con parámetros extraídos de datos experimentales. Aunque este tipo de funcionales puede satisfacer varias condiciones de corrección en la teoría, y sean precisos dentro de un conjunto de sistemas, no son transferibles a sistemas que estén fuera del conjunto de parámetros con los que cuentan estos funcionales (Rappoport et al. 2009). Cabe resaltar que este tipo de funcionales son los más precisos al calcular los sistemas moleculares para los que fueron diseñados. Como ejemplos de ellos se tienen los funcionales, B3LYP, VS98, y τ -HCTH. La desventaja principal que presentan es que, al ignorar restricciones teóricas exactas, puede resultar en una descripción más vaga de los principios físicos que lo rigen, haciéndolos menos transferibles de un tipo de sistemas a otro (Shields and Mourik 2007).

Por otro lado, los funcionales no empíricos se han diseñado para satisfacer la mayor cantidad de correcciones exactas sin la necesidad de emplear ningún parámetro experimental. Esta característica les permite que sean transferibles y precisos uniformemente.

El hecho de que se tenga esta precisión uniforme en los funcionales no empíricos, hace que se elimine la necesidad de utilizar diferentes funcionales para la descripción de un solo sistema con

alto grado de complejidad y las dificultades que surgen cuando los funcionales se combinan (Rappoport et al. 2009). La pregunta que surge es ¿De qué manera es que pueden mejorar su desempeño estos funcionales? La estrategia es imponer más aproximaciones para corregir los resultados obtenidos. Sin hacer división entre funcionales empíricos o no empíricos, estas aproximaciones pueden ser ordenadas con base en la "escalera de Jacob". Esta "escalera" está compuesta por 3 niveles que se basan en el número de componentes locales que consideran los funcionales, como a continuación se describe.

Primeramente, encontramos la aproximación de densidad de espín local (LSD, por sus siglas en inglés), la cual solo utiliza las densidades locales $n_{\uparrow}(\mathbf{r})$ y $n_{\downarrow}(\mathbf{r})$.

El segundo "nivel" es ocupado por la aproximación de gradiente generalizado (GGA). Esta aproximación, como el nombre indica, hace uso no solo de las densidades locales, sino también de sus gradientes $\nabla n_{\uparrow}(\mathbf{r})$ y $\nabla n_{\downarrow}(\mathbf{r})$. Un funcional construido que cumple con las correcciones del segundo nivel es el propuesto por Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) (Perdew, Burke, and Ernzerhof 1996). Este tiene dos construcciones no empíricas basadas en propiedades exactas de huecos y energías de intercambio-correlación.

Finalmente, el último nivel de esta escalera es ocupado por los funcionales *meta-GGA* (Perdew et al. 2004), el cual hace uso de la energía cinética de la densidad $\tau_{\uparrow}(\mathbf{r})$ y $\tau_{\downarrow}(\mathbf{r})$, donde τ , la energía cinética de densidad de electrón con espín σ , ($\sigma = \uparrow, \downarrow$), se define con la ecuación siguiente:

$$\tau_{\sigma}(\mathbf{r}) = \sum_i^{\text{ocupado}} \frac{1}{2} |\nabla \psi_{i\sigma}(\mathbf{r})|^2$$

Como se puede apreciar, la energía cinética de densidad electrónica está definida, en términos de los orbitales ocupados de Kohn-Sham $\psi_{i\sigma}(\mathbf{r})$, como un funcional implícito de dicha densidad electrónica $n_{\sigma}(\mathbf{r})$. Los funcionales del tipo meta-GGA además de los gradientes, también emplea los Laplacianos de la densidad $\nabla^2 n_{\uparrow}(\mathbf{r})$ y $\nabla^2 n_{\downarrow}(\mathbf{r})$ como componentes.

Ejemplo de este último tipo de funcionales que incluyen estos componentes es el propuesto por Perdew, Kurth, Zupan y Blaha (PKZB) (Perdew, J. P., Kurth, S., Zupan, A., & Blaha 1999). La correlación de PKZB es no empírica y la parte de intercambio contiene un parámetro empírico para la energía de atomización. El uso de esta aproximación fue muy exitoso para sistemas en física de materia condensada, en termoquímica y la energía de atomización, sin embargo, falla en la predicción de la longitud de enlaces en moléculas, y especialmente en la descripción de propiedades de complejos unidos por puentes de hidrógeno. Dichas fallas se pueden asociar con su componente de intercambio, y solo se verán reflejadas en el comportamiento como grandes gradientes en la energía correspondiente al intercambio de PKZB. Otro ejemplo de estos funcionales meta-GGA se encuentra el desarrollado por Jianmin Tao, John P. Perdew, Viktor N. Staroverov, y Gustavo E. Scuseria nombrado como TPSS (Tao et al. 2003). Este funcional fue creado para que la energía de correlación e intercambio satisfaga las restricciones exactas sin parámetros empíricos como lo era aun en el funcional PKZB.

1.4.2 Funciones base

Hasta este punto hemos introducido y explicado una de las piezas claves para lograr una descripción teórica adecuada de los sistemas en estudio. Sin embargo, hay que mencionar otra pieza en esta descripción que no es menos importante que los funcionales de intercambio-correlación en este método mecano-cuántico, que es el conjunto de funciones base $\{\eta_\mu\}$. Con funciones base nos referimos a las expresiones matemáticas que representan a los Orbitales Moleculares (OM) como una combinación lineal de una base de orbitales atómicos.

Una de las primeras formas para resolver el problema de partículas independientes, de las ecuaciones de Kohn-Sham, es a través del uso de las ondas planas. Esta solución consiste en desarrollar las funciones de onda como series de Fourier, haciendo uso del *Teorema de Bloch*, para lo cual se aplican condiciones periódicas de frontera, haciendo que la función de onda del electrón que no interactúa con algún otro se exprese de la siguiente manera:

$$\eta^{PW}(\mathbf{r}) = e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} u_{\mathbf{k}}(\mathbf{r})$$

donde el vector \mathbf{k} está relacionado con el momento \mathbf{p} de la onda a través de $\mathbf{p} = \hbar\mathbf{k}$. Como se podría intuir con el uso del *teorema de Bloch* (el cual establece que los átomos de un sólido cristalino se encuentran posicionados en los puntos de la red de Bravais, y que a causa de este ordenamiento, el potencial del cristal es una función periódica de la posición), debemos mencionar que es un conjunto de bases que en realidad no cumplen con el esquema de la *combinación lineal de orbitales atómicos* (LCAO) y se emplea bajo ciertas circunstancias en los cálculos de DFT.

Las ondas planas no están centradas en los núcleos de los átomos, sino que se extienden por todo el espacio. Por lo anterior, tienen una gran popularidad en la física del estado sólido. Sin embargo, el uso de conjunto de bases de ondas planas es muy raro en la química cuántica molecular, debido a la falta de periodicidad en estos sistemas.

1.4.3 Funciones base para orbitales atómicos

Para el desarrollo de cálculos altamente precisos es necesario contar con funciones base con estructuras nodales complejas (como son las funciones de polarización), el inconveniente de ello es que conlleva a procedimientos costosos desde un punto de vista computacional. Sin embargo, considerando que DFT está basado en la teoría de Kohn-Sham, los orbitales electrónicos se describen de manera indirecta, como se expresa en la siguiente ecuación:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\varphi_i(\mathbf{r})|^2$$

Donde $\rho(\mathbf{r})$ representa a la densidad de probabilidad electrónica molecular y corresponde a la sumatoria de la probabilidad de la función de onda electrónica ($|\varphi_i(\mathbf{r})|^2$) de los N electrones

presentes en el sistema. Al emplear la densidad de probabilidad electrónica se reducen los requisitos a cumplir por el conjunto de base, en comparación con los basados en encontrar la función de onda exacta para cada electrón. El conjunto de bases que emplean funciones de onda hace uso de los llamados orbitales cartesianos del tipo gaussiano (GTO por sus siglas en inglés) para su descripción matemática de las funciones de onda, cuya forma general es la siguiente:

$$\eta^{GTO} = Nx^l y^m z^n e^{-\alpha r^2}$$

El uso de este tipo de funciones base GTO precede a las funciones de onda electrónicas que se emplean en métodos como HF, donde se emplean funciones de onda electrónicas para resolver la ecuación de Schrödinger correspondiente al sistema a simular. Sin embargo, para la descripción de la densidad electrónica de sistemas moleculares, el empleo de este tipo de bases GTO no resulta la mejor estrategia. Para resolver esta problemática se han desarrollado los orbitales de tipo Slater (STO) que consisten en exponenciales simples que imitan las eigenfunciones exactas del átomo de hidrógeno.

A diferencia de las funciones GTO, los STO exhiben el comportamiento correcto de cúspide en $r \rightarrow 0$ con una derivada discontinua (mientras que un GTO tiene una pendiente de cero en $r \rightarrow 0$) y el decaimiento exponencial deseado en las regiones de los extremos, cuando $r \rightarrow \infty$ (GTO decae demasiado rápido), ver figura 1.4.3. Un STO se expresa como:

$$\eta^{STO} = Nr^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \phi)$$

n en este caso corresponde el número cuántico principal, el exponente que caracteriza al orbital es representado por ϕ y Y_{lm} que corresponde a los armónicos esféricos que describen la parte angular de la función.

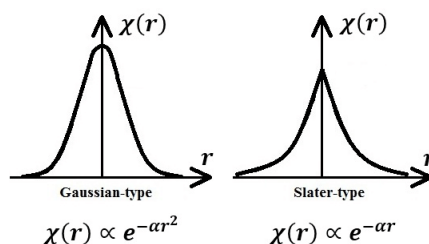


Figura 1.4.3 comportamiento presentado por las funciones tipo Gaussianas y tipo Slater.

A pesar de que se requiere de una cantidad menor de funciones de STO que de GTO para lograr una cierta presión, este tipo de funciones se emplean con menos frecuencia. Esto se debe a que, al ser utilizadas en sistemas de más de dos átomos, se vuelve bastante difícil calcular las integrales que las operan de manera analítica.

Considerando las desventajas de cada caso presentado, se propuso tomar lo mejor de ambos mundos, por lo que se generaron los llamados conjuntos de bases GTO contraídos, en los que varias funciones gaussianas primitivas (FGP), típicamente entre tres y seis, y solo rara vez más de diez, se combinan en una combinación lineal fija para dar una función gaussiana contraída (FGC), la cual se expresa en la ecuación siguiente:

$$\eta_{\tau}^{FGC} = \sum_a^A d_{a\tau} \eta_a^{GTO}$$

Las ventajas que presentan este tipo de funciones son la reducción de carga computacional, por un lado, a causa de la contracción de las primitivas, y por otro es que los coeficientes de contracción $d_{s\tau}$ se pueden elegir de tal manera que las FGC se asemejen lo más posible a una única función STO.

Este tipo de conjunto de funciones base son empleado en programas como TURBOMOLE y Gaussian, los cuales fueron originalmente diseñados para ser un código de producción en lugar de un código experimental. En el caso de TURBOMOLE se centra en métodos de estructura electrónica ampliamente aplicables con excelentes características de costo-rendimiento, y para obtener un escalado de bajo orden se emplean algoritmos directos integrales y métodos de transformada de Laplace, mientras que con métodos como *resolución de la identidad (RI)* proporcionan una aceleración adicional sustancial. Los esquemas de cuadratura y evaluación integral de TURBOMOLE están optimizados para conjuntos de bases FGC segmentados que se emplean para expandir los orbitales moleculares (Furche et al. 2014).

Los conjuntos de funciones base presentados hasta el momento han permitido generar ciertas categorías de conjuntos base que son capaces de aumentar la calidad de la representación de los orbitales atómicos.

En primera instancia encontramos la expresión más sencilla y que presenta menos precisión de los orbitales moleculares. Esta corresponde a los conjuntos de base mínima, los cuales utilizan solo una función base (o una función contraída en el caso de conjuntos FGC) para cada orbital atómico, incluyendo los orbitales de valencia. Un ejemplo popular es el conjunto de bases STO-3G, en el que tres funciones GTO primitivas se combinan en una FGC. Sin embargo, de este tipo de conjuntos de funciones base mínimos solo se pueden esperar resultados cualitativos, por lo que en la actualidad su uso es restringido.

El siguiente nivel de "sofisticación" de estos tipos de conjuntos base son los llamados doble Zeta. En este tipo de conjuntos hay dos funciones gaussianas para cada orbital. Aquí cabe hacer una observación relevante para simplificar este tipo de bases, esto es considerar a los orbitales de los electrones del núcleo químicamente inertes, es decir, que se traten como un conjunto de bases mínimo, mientras que los orbitales de valencia sean los únicos con un duplicado de funciones. La justificación de ello se basa en tomar en cuenta que son los electrones de valencia los que participan en procesos químicos. A este conjunto de funciones base se les nombra orbitales de valencia dividida (*split-valence set (SV)*). Sumado a la característica principal de este tipo de funciones, se tiene que en las SV los exponentes orbitales y coeficientes de contracción se obtienen variacionalmente de las energías de HF, y las FGC que se emplean para una función base, ya no se utilizan para las demás funciones con el mismo momento angular (l). Ejemplos de ello son los conjuntos de bases gaussianas desarrollados por Pople y colaboradores, 3-21G y 6-31G*.

En este punto vale la pena mencionar que, en la mayoría de las aplicaciones, a estos conjuntos bases se incorporan funciones de mayor momento angular que las necesarias para describir al átomo. A estas se les llama funciones de polarización. Por definición este tipo de funciones tiene más planos nodales angulares que los orbitales atómicos ocupados, lo cual asegura la representación de la distorsión que sufren los orbitales, causada por el entorno molecular del sistema a modelar.

Cabe mencionar que estos conjuntos de bases SV y/o doble zeta con funciones polarizables son el principal pilar de las aplicaciones químicas cuánticas por ofrecer tanto precisión como eficiencia.

Como es de esperar, la alternativa para mejorar los conjuntos base es su extensión al ir aumentando el número de funciones en las diversas categorías presentadas. En este esquema encontramos bases triple o cuádruple zeta (y así aumentando sucesivamente), las cuales se incrementan mediante varios conjuntos de funciones de polarización, incluidas funciones de momento angular aún mayor. Ejemplos representativos son las bases cc-pVQZ (para la cuádruple zeta de valencia polarizada consistente en correlación) y cc-pV5Z (el 5 significa quintuple zeta).

En este estudio hacemos uso de bases del tipo SV con FGC, contenidas en el conjunto de funciones base *def*-SV(*P*) propuesto por Ahlrichs y colaboradores, cuya calidad de cálculo es similar al conjunto de funciones base 6-31G*.

El termino *def*- se debe a la nomenclatura en la biblioteca de conjuntos de bases de TURBOMOLE, programa para la que esta base fue desarrollada. Las bases se denominan 'bases def' ('def' es una abreviatura de 'default') y se anexa en la nomenclatura si se trata de un conjunto de base doble zeta con cualidad más *pequeña / plus smaller* de funciones polarizables, designadas con la abreviación: (*p*). El set de base def-SV(*P*) ha sido desarrollado para elementos de la tabla periódica desde H hasta At, exceptuando a los lantánidos. El error de energías de atomización para los elementos que conforman a la molécula de CUR y al derivado de βCD es considerablemente aceptable (menos de 0.1 eV) (Weigend and Ahlrichs 2005), (Zheng, Xu, and Truhlar 2011).

1.4.4 Corrección de dispersión para los funcionales

Las correcciones de dispersión se han empleado para simular los efectos de dispersión de largo alcance que son interacciones débiles. Esto se debe principalmente a su dependencia de la densidad local en un punto dado en el espacio *r*, por lo cual no son capaces de representar los efectos de intercambio-correlación debidos a la presencia de electrones en partes remotas de una molécula. Entre los intentos para corregir este hecho, se encuentra la adición de un término relacionado con la energía de atracción de van der Waals entre los núcleos, a la energía potencial nuclear, esto desde un punto de vista de física clásica.

La corrección de dispersión para los cálculos de DFT (DFT-D) se expresa de la siguiente manera:

$$E_{DFT-D} = E_{DFT} + E_{disp}$$

donde E_{DFT-D} es la energía auto-consistente obtenida por el funcional de intercambio-correlación y E_{disp} es la corrección de la energía de dispersión, la cual está dada por la ecuación:

$$E_{disp} = -S_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dmp}(R_{ij})$$

N_{at} denota el número de pares de electrones en el sistema, C_6^{ij} es el coeficiente de dispersión para un par de átomos ij , (los cuales están definidos como la media geométrica de los coeficientes atómicos C_6 : $C_6^{ij} = \sqrt{C_6^i C_6^j}$, S_6 es un parámetro global de escalamiento y depende del funcional utilizado y R_6^{ij} es la distancia interatómica entre estos átomos. f_{damp} es un término de amortiguamiento el cual es utilizado para evitar la presencia de singularidades en distancias pequeñas:

$$f_{damp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{d(R_{ij}/R_r - 1)}}$$

En este caso R_r corresponde a la suma de los radios atómicos de van der Waals. Para más detalle de esta corrección por dispersión, se puede consultar la referencia (S. Grimme 2006).

1.4.5 Aproximaciones extras en la descripción de los sistemas

Resumiendo, las secciones anteriores, en la práctica la mayoría de los cálculos de DFT se realizan con conjuntos de bases finitas y cuadrículas de integración discretas para la evaluación numérica de las contribuciones de la energía de intercambio-correlación.

Además de la piedra angular que son las aproximaciones de intercambio-correlación, se emplean aproximaciones extras para reducir el costo computacional de los cálculos con DFT. Entre ellas encontramos con bastante relevancia, la aproximación de resolución de la identidad (RI) que actúa sobre la parte que representa la interacción colombiana (J). Esta aproximación también es nombrada aproximación de ajuste de densidad, actuando como una expansión de la densidad de electrones en un conjunto de bases auxiliares. Finalmente cabe remarcar que la precisión de las predicciones teóricas y sus respectivas incertidumbres se verán afectadas por todas las aproximaciones / correcciones que se consideren, de tal manera que un cálculo confiable de DFT se verá caracterizado en la siguiente relación: $Error(funcional) > Error(conjunto de bases) > Error(RI - J) > Error(cuadrícula)$ (Rappoport et al. 2009).

Capítulo 1.5

Interacciones Intermoleculares

Las interacciones intermoleculares, también llamadas no-covalentes, juegan un papel relevante en las propiedades fisicoquímicas de un sistema molecular. Durante varias décadas y en la actualidad, su análisis se ha abordado desde un punto de vista experimental y teórico.

Los estudios teóricos han ayudado a dilucidar la naturaleza de estas interacciones, y el análisis de descomposición de energía revela las contribuciones de las diversas fuerzas intermoleculares presentes en sistemas supramoleculares. Las interacciones intermoleculares están involucradas en la formación de complejos químicos con relevancia biológica tales como las estructuras de ADN y ARN, reconocimiento entre ligando-receptores en membranas biológicas, y se basan en el balance entre las fuerzas de repulsión electrostática y las fuerzas atractivas de dispersión (Szalewicz, Patkowski, and Jeziorski 2005).

Debido a la naturaleza de los CI a estudiar en este trabajo, se presenta a continuación una breve revisión de las distintas interacciones intermoleculares descritas en la literatura, así como la teoría detrás del método de análisis de descomposición de energía empleado para caracterizar las interacciones moleculares que participan en la formación de los CI.

1.5.1 Métodos de análisis de interacciones intermoleculares

Las interacciones intermoleculares no son directamente medibles a través de experimentos. Algunos métodos de caracterización experimental para determinar algunas contribuciones intermoleculares son: Experimentos de dispersión de luz, mediciones espectroscópicas (espectros rotacional-vibracional, por ejemplo), estudios termofísicos de gases y líquidos, estudios de propiedades cristalográficas, entre otros (Ilya G. Kaplan 2006).

Para hacer uso de la información recopilada experimentalmente, se ha seguido como estrategia la aplicación de modelos semiempíricos basados en potenciales interatómicos que incorporan los valores experimentales. En ellos se calculan dichos potenciales a partir de coeficientes experimentales, y la distancia entre los centros de masa de cada molécula. Ejemplo de ello es el potencial de Lennard-Jones (LJ) (Ilya G. Kaplan 2006). Sin embargo, estos métodos no describen el potencial interatómico adecuadamente para rangos de separación cortos.

Los métodos basados en la mecánica cuántica han sido ampliamente utilizados para describir las contribuciones de diferentes tipos de interacción intermolecular. Esto se debe a la naturaleza cuántica que presentan los movimientos electrónicos y nucleares, por lo que se convierte en un problema que solo se puede resolver a través de la ecuación de Schrödinger para un sistema con moléculas interactuando. La solución analítica de este problema es casi imposible, por lo que se han establecido algunas aproximaciones (tal como se presenta en el capítulo 1.4).

Entre estas aproximaciones sobresalen la aproximación adiabática, basada en la gran diferencia entre las masas de los electrones y el núcleo de los átomos. Dentro de esta aproximación se considera que el núcleo está “fijo”, mientras que los electrones están en movimiento. De esta manera se puede separar la ecuación de Schrödinger entre una ecuación para los electrones en movimiento con el núcleo fijo y otra ecuación para los núcleos en movimiento con la energía de electrón como un potencial energético. Dentro de esta aproximación adiabática se encuentra la aproximación de *Born-Oppenheimer o de núcleo fijo* en la que se desprecian los términos de acoplamiento entre los electrones y el núcleo ya que el movimiento del núcleo es despreciable en comparación con el movimiento de los electrones. El potencial interatómico obtenido mediante esta aproximación puede utilizarse para el estudio de la interacción entre moléculas a ciertas distancias y temperaturas, no obstante, tiene como desventaja su mala aproximación en sistemas donde los electrones de las moléculas se encuentran “a corta distancia”, lo mismo que para sistemas donde hay estados electrónicos degenerados. Para este tipo de casos los términos de interacción electrón-núcleo en las ecuaciones no pueden despreciarse (Ilya G. Kaplan 2006)

Las contribuciones energéticas a las interacciones intermoleculares pueden ser clasificadas con base en la distancia que existe entre las moléculas, a la cual alguna de estas contribución predominará sobre las demás (Stone 2013). Es notable que todas las interacciones intermoleculares tienen la misma naturaleza, el electromagnetismo.

1.5.2 Clasificación de Interacciones Intermoleculares

Generalmente se hace la distinción de interacciones intermoleculares de corto y largo alcance, sin embargo, se puede hacer una clasificación más fina como la propuesta por I. Kaplan (Ilya G. Kaplan 2006), donde se pueden distinguir 3 rangos, como se muestra en la figura 1.5.1.

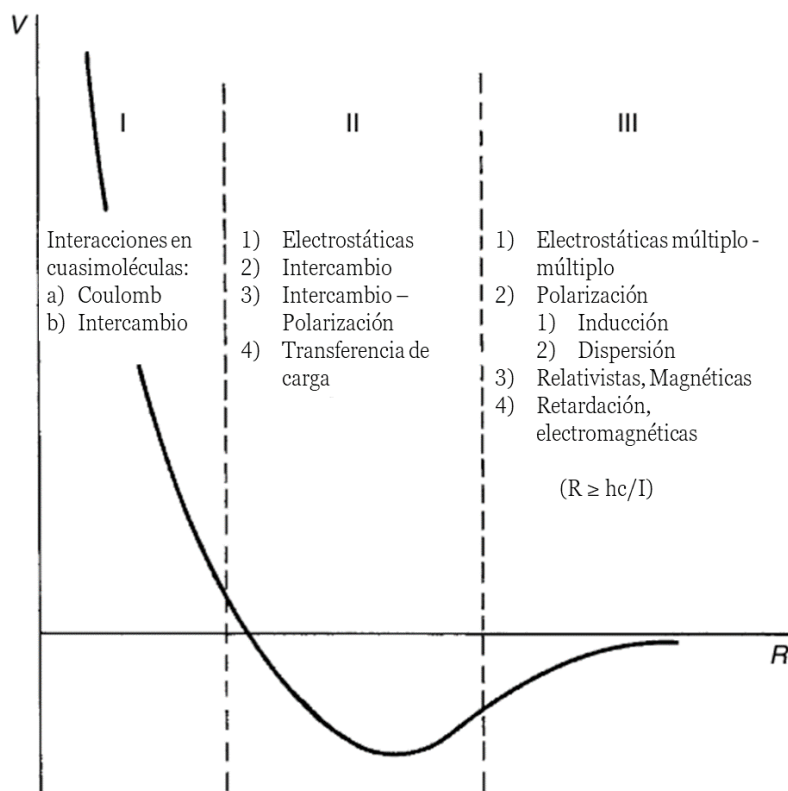


Figura 1.5.1 Clasificación de interacciones intermoleculares empleando la curva de Potencial de LJ. V: potencial intermolecular, R: separación interatómica, h: constante de Planck, c: velocidad de la luz, I: Primera Energía de Ionización. Tomado de (Ilya G. Kaplan 2006)

Región III (Rango de “distancia larga”): La contribución de intercambio electrónico puede ser despreciada en comparación de las demás contribuciones energéticas. En esta región las fuerzas intermoleculares son atractivas y pueden ser clasificadas según el estándar de la Teoría de Perturbación (TP) de Rayleigh-Schrödinger. A las distancias en las que ocurren estas interacciones es válido aplicar interpretaciones matemáticas como la expansión multipolar, y en este caso el primer término de la expansión $\epsilon_{el}^{(1)}$ corresponde a la **energía electrostática multipolo – multipolo** (Jeziorski, Moszynski, and Szalewicz 1994). La energía de interacción E_{int} se expresa como:

$$E_{int} = \varepsilon_{el}^{(1)} + \sum_{n=2}^{\infty} [\varepsilon_{ind}^{(n)} + \varepsilon_{disp}^{(n)}] + \sum_{n=3}^{\infty} \varepsilon_{ind-disp}^{(n)}$$

En la cual el segundo orden perturbativo corresponde a la energía de polarización que está compuesta por contribuciones energéticas del tipo inductivo $\varepsilon_{ind}^{(n)}$ y dispersivo $\varepsilon_{disp}^{(n)}$. A mayores ordenes de la expansión, se encuentran términos en los que ambas contribuciones energéticas se mezclan $\sum_{n=3}^{\infty} \varepsilon_{ind-disp}^{(n)}$

Estas interacciones electrostáticas pueden ser descritas desde un punto de vista de física clásica y se puede describir con la expresión de energía electrostática entre dipolos con momentos d_1 y d_2 , colocados a una distancia R .

$$E_{elec} = \frac{1}{R^5} [R^2(d_1 \cdot d_2) - 3(d_1 \cdot R)(d_2 \cdot R)]$$

Para moléculas, el momento dipolar debe ser calculado con las densidades electrónicas de las mismas. Su interpretación física se basa en la electrostática, donde se considera que los campos electrónicos generados en las moléculas tienen un comportamiento cuadrupolar. Este comportamiento está presente entre moléculas con momentos dipolares distintos de cero.

Las fuerzas debidas a la formación de momentos dipolares generados por la distorsión del campo eléctrico de una molécula en presencia de otra, se denominan **fuerzas de polarización**. Se describen mediante los términos de segundo y orden superior de la TP de Rayleigh-Schrödinger.

Por otro lado, la interpretación física de la **energía de inducción** es la misma que en la física clásica. La energía de inducción se define por el multipolo permanente de una molécula que interactúa con el momento dipolar inducido en otra molécula, la cual es no polar. La interacción de transferencia de carga a menudo se ve como un efecto separado, pero es mejor pensar en ella como parte de la energía de inducción (Cieplak et al. 2009).

En el caso de las **interacciones de dispersión**, es un fenómeno puramente mecánico-cuántico, que surge de las fluctuaciones de las densidades electrónicas de las moléculas. La energía de dispersión es de vital importancia en las interacciones de apilamiento en biomacromoléculas. Las interacciones hidrofóbicas representan la tendencia de los grupos no polares (especialmente los grupos hidrocarbonados) a asociarse en soluciones acuosas. Estas intenciones hidrofóbicas son consecuencia del fenómeno generado por la dispersión.

Al existir una redistribución de las densidades electrónicas, se promueve que, incluso las moléculas con momento dipolar permanente igual a cero presenten un momento dipolar instantáneo diferente a cero. El momento dipolar instantáneo induce un dipolo y un momento dipolar mayor en la molécula contigua con la que interacciona.

El termino de energía de dispersión desde TP es usualmente descrito con la siguiente expresión:

$$\varepsilon_{disp}^2 = - \sum_{n=6}^{\infty} \frac{C_n}{R^n}$$

C_n es conocido como el coeficiente de dispersión y para su cálculo se han desarrollado métodos mecánico-cuánticos sofisticados (para más descripción consultar Inna G. Kaplan & Rodimova, 1978).

Las interacciones intermoleculares electrostáticas, de dispersión e inducción dependen de la distancia como $\sim \frac{1}{R^5}$, $\sim \frac{1}{R^6}$ y $\sim \frac{1}{R^8}$ respectivamente. Cabe mencionar que en esta región también encontramos interacciones del tipo relativistas (interacciones espín-espín), las cuales van como $\sim \frac{\alpha}{R^3}$, donde α es la constante de estructura fina y equivale a 1/137. Este tipo de interacción magnética tiene un comportamiento del tipo dipolo-dipolo y es predominante conforme la distancia disminuye (West et al. 1963). Finalmente, para distancias en las que se cumple que $R \sim \hbar c/I$, es decir, donde la distancia a la cual el tiempo de propagación de las interacciones es del mismo orden que el promedio de tiempo en el que ocurren transiciones electrónicas cuya proporción está dada por \hbar/I (I = la primera energía de ionización), se presenta el fenómeno llamado de retardación. Este efecto es importante en la teoría de la coagulación de soluciones coloidales, donde se deben tener en cuenta las interacciones entre cuerpos macroscópicos (Ninham and Daicic 1998).

Región II (Rango de “distancias intermedias”): Estas interacciones están presentes en el mínimo llamado de van der Waals, que es el resultado del balance entre las fuerzas repulsivas y atractivas, lo cual produce la estabilidad del sistema. Debido a que la magnitud de la energía de interacción entre moléculas es considerablemente menor que la energía de auto-interacción (interacción intramolecular), TP puede ser empleada, a pesar de que el intercambio de electrones, que aparece como consecuencia de la antisimetría de la función de onda total, sigue siendo grande.

Entre las teorías más empleadas se encuentran la TP estándar de Rayleigh-Schrödinger y la TP de Brillouin-Wigner, las cuales se desarrollan para funciones de onda simétricas. Las dificultades que aparecen en la formulación de las teorías de perturbaciones simétricas surgen del hecho de que no puede haber un hamiltoniano Hermitiano de orden cero que tenga los productos antisimétricos como funciones propias, debido a su no ortogonalidad (Stone 2013).

Las teorías de perturbación que incorporan a la simetría como parámetro, evitan estas dificultades, tomando como funciones de expansión los productos hamiltonianos simples en los que algunos de los electrones se asignan a la molécula A y el resto a la molécula B. Estos enfoques desarrollados se denominaron Teorías de perturbación adaptadas a la simetría (SAPT) (Szalewicz 2012).

En el contexto de esta teoría, la energía de interacción E_{int} se puede descomponer en una serie de términos perturbativos, como se expresa a continuación:

$$E_{int} = \varepsilon_{el}^{(1)} + \varepsilon_{intercambio}^{(1)} + \sum_{n=2}^{\infty} \varepsilon_{inter-pol}^{(n)}$$

En esta expresión se contabiliza que, en lugar de tener contribuciones puntuales, el término de energía de interacción electrostática clásica entre dos (o más) sistemas de carga $\varepsilon_{el}^{(1)}$, contiene la densidad electrónica distribuida. $\varepsilon_{intercambio}^{(1)}$ corresponde a la energía de intercambio en el primer orden de la TP, cuyo origen se basa en el principio de exclusión de Pauli que expresa la antisimetría de las funciones de varios electrones. La desventaja que se presenta en la teoría es el

tercer término, que corresponde a la energía de intercambio-polarización $\sum_{n=2}^{\infty} \varepsilon_{inter-pol}^{(n)}$. Este término contiene no solo los efectos de intercambio, sino que también presenta la información correspondiente a los efectos de polarización, por lo que no se pueden separar las contribuciones.

Región I (Rango de “distancia corta”): El potencial tiene una naturaleza repulsiva y el intercambio electrónico domina por el solapamiento de los orbitales electrónicos. En esta región la TP no puede ser aplicada a causa de este solapamiento de orbitales electrónicos, (solapamiento de funciones de onda). Aquí la teoría de expansión multipolar falla, pero es posible usar un tratamiento de no expansión para no desestimar esta teoría.

Métodos variacionales, como lo es DFT, pueden ser empleados para calcular la energía total de interacción del sistema, el cual se puede considerar como una supermolécula, tal como se presenta en la siguiente ecuación:

$$E_{int} = E_{total} - \sum_{a=1}^n E_a$$

La energía de interacción E_{int} es la diferencia entre la energía total del sistema E_{total} y la suma de la energía de los subsistemas aislados (moléculas o átomos que componen la supermolécula). Aquí la energía de interacción se puede ver como la suma de la energía de intercambio y Coulómbica,

$$E_{int} = E_{intercambio} + E_{Coulombica}$$

1.5.3 Análisis de Descomposición de Energía

La implementación de métodos de análisis de descomposición de energía (EDA, por sus siglas en inglés) se realiza para analizar enlaces covalentes e interacciones intermoleculares. Se han logrado cálculos precisos de las interacciones intermoleculares en algunos sistemas químicamente interesantes que contienen unas pocas decenas de átomos mediante el uso de la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset de segundo orden (MP2) y métodos de grupos simples, dobles y triples no iterativos (CCSD(T)) (Hopffgarten and Frenking 2012).

El análisis SAPT también puede ayudar a comprender los efectos de los sustituyentes en las interacciones $\pi-\pi$. La energética de los dímeros de benceno en sándwich cara a cara no pueden entenderse únicamente en términos de efectos electrostáticos, especialmente para dímeros sustituidos múltiples, pero el análisis SAPT demuestra la importancia de las fuerzas de dispersión de London (Szalewicz, Patkowski, and Jeziorski 2005).

El EDA para la teoría de HF se aplica sobre el determinante único de funciones de onda base de capa cerrada restringida, de capa abierta restringida y de capa abierta no restringida (Su and Li 2009).

En el método de HF, la energía de interacción total del sistema en estudio se descompone en términos electrostáticos, de intercambio, de repulsión y de polarización. De manera análoga, el EDA permite dividir la energía de interacción de DFT en contribuciones físicamente

significativas, tales como la energía electrostática, energía de intercambio-repulsión, energía de relajación orbital y adicionalmente la interacción de correlación.

$$\Delta E_{HF} = \Delta E_{ele} + \Delta E_{inter-rep} + \Delta E_{orb}$$

$$\Delta E_{DFT} = \Delta E_{ele} + \Delta E_{inter-rep} + \Delta E_{orb} + \Delta E_{cor}$$

La energía de interacción entre moléculas se puede calcular con el enfoque supermolecular. En el programa TURBOMOLE, usado en este trabajo, se emplea esta estrategia para DFT (Phipps et al. 2015).

1.5.3.1 DFT con corrección de dispersión para cálculo de interacciones intermoleculares.

La descripción de las interacciones intermoleculares con DFT, usando el método de la supermolécula, ha mostrado ser una estrategia sencilla y eficiente computacionalmente hablando. Sin embargo, se tuvo reportes del fallo de dicha estrategia en varias aplicaciones como la reportada por (Xantheas and Sutcliffe 1995). En el trabajo se reporta la variación de la distancia de interacción entre los oxígenos de dímeros de agua de alrededor 1.1 Å, mientras que la variación de energía de interacción entre los dímeros va de 8.8 a 51.0 kJ/mol, dependiendo del funcional usado. Por otro lado, en el trabajo presentado por (Tsuzuki and Lüthi 2001) se reporta que los resultados obtenidos con DFT dan una pobre descripción de las energías relativas de las posibles estructuras del dímero de benceno.

La razón principal de tales deficiencias es la falla de DFT para describir la energía de dispersión incluso aproximadamente, para moléculas que no se superponen. Este fallo en la descripción de la energía de dispersión radica en la naturaleza de los funcionales en uso actual (Strømsheim et al. 2011). Por ejemplo, a pesar de que se dice que los funcionales GGA y basados en ellos, no son locales, en realidad todavía son de naturaleza realmente local, ya que son funcionales de la densidad y de su gradiente en un solo punto en el espacio.

Una de las primeras soluciones fue partir del modelo de dispersión de HF (HFD), complementando un cálculo ab initio de Campo Auto-Consistente (*self-consistent field (SCF)*) con una expresión empírica para la dispersión (Hepburn, Scoles, and Penco 1975). La desventaja de esta estrategia es que al usar el método SCF se omite la correlación intramolecular y se proporcionan distribuciones de carga y polarizaciones erróneas, lo cual hace que el modelo de HFD no sea útil para sistemas con moléculas polares, por lo que se ha dejado de emplear.

La siguiente solución al fallo de los funcionales empleados en DFT, fue aportada por (Langreth et al. 2009). Esta consiste en proponer un funcional que dependa de la densidad electrónica en dos puntos diferentes, es decir, un funcional no local. La razón de esto radica en que las interacciones de dispersión surgen de fluctuaciones correlacionadas en la densidad electrónica en dos puntos separados, generalmente en diferentes moléculas.

Lo anterior puede describirse matemáticamente pasando de la siguiente ecuación:

$$E[\rho] = \int K(\rho(r), \nabla\rho(r)) d^3 r$$

A la siguiente expresión donde la densidad electrónica depende de dos puntos distintos:

$$E[\rho] = \int \int K(\rho(r), \nabla\rho(r), \rho(r'), \nabla\rho(r')) d^3 r d^3 r'$$

Esta solución al problema sigue en estudio y aun no es de uso generalizado.

Por otro lado, la estrategia que consiste en la adición de un modelo que describa la energía de dispersión como parte de la energía obtenida con DFT, se ha empleado exitosamente en varios sistemas moleculares. La corrección de dispersión en la energía de DFT de la supermolécula provee una mayor precisión en la energía total del sistema y en consecuencia en la energía correspondiente a las interacciones intermoleculares.

El término corrección por dispersión puede ser obtenido a partir de la teoría de Møller–Plesset o a través de un término correctivo empírico designado como $\Delta C_n R^{-n}$ (Tkatchenko and Scheffler 2009). En el caso de la corrección a partir de la teoría de Møller–Plesset, se tiende a sobre estimar el valor de la energía de dispersión del sistema. El uso del término empírico ha resultado ser el procedimiento más utilizado y ha experimentado varias mejoras, entre ellas resalta la propuesta por Grimme (S. Grimme 2006) mediante el método llamado DFT-D3. El término correctivo de dispersión depende solo de la separación de los núcleos atómicos (tal como se mostró en la sección 1.4.4).

1.5.4 Interacciones intermoleculares presentes en la molécula de CUR

Se ha demostrado que la molécula de CUR al formar CI, presenta puentes de hidrógeno, apilamiento π - π e interacciones hidrofóbicas con las moléculas hospederas para lograr una conformación de mínima energía (Zhao, Qin, and Zhong 2021).

Como se describió en la sección 1.5.3, la componente correspondiente a las interacciones hidrofóbicas es del tipo dispersivo, en la que se llegan a formar momentos dipolares instantáneos entre las moléculas no polares. Para los casos de puentes de hidrógeno y apilamiento π - π se ha reportado que presentan contribuciones energéticas que se encuentran dentro de las primeras dos regiones en la curva de potencial intermolecular, es decir, interacciones electrostáticas, dispersivas, de intercambio etc.

○ Apilamiento π - π

Se conocen 3 conformaciones posibles en las que se presenta un dímero de benceno, figura (1.5.2). Estas conformaciones representan mínimos en la superficie de energía potencial de la molécula. A partir de métodos tanto semiempíricos como ab-initio ha sido posible corroborar que el mínimo global del dímero de benceno corresponde a la estructura en forma de T con monómeros ubicados en planos perpendiculares (Sinnokrot, Valeev, and Sherrill 2002).

Las interacciones entre anillos aromáticos (apilamiento π - π) o anillos aromáticos con iones, o formando puentes de hidrógeno, son de naturaleza electrostática, dispersiva, de intercambio e inductiva. Estas interacciones que hemos clasificado de “alcance intermedio” pueden ser descritas por desarrollo multipolar (ya que no hay una sobreposición entre los orbitales moleculares).

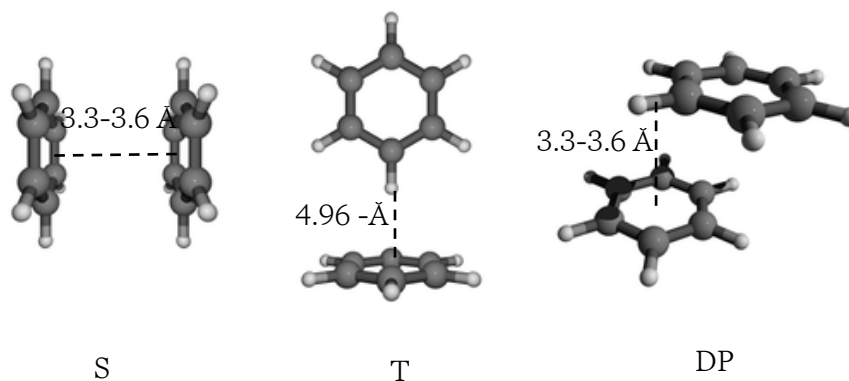


Figura 1.5.2 Conformaciones adoptadas por el dímero de benceno. S: Conformación tipo Sándwich; T: Conformación “T”; DP: Desplazamiento Paralelo. Tomado de (Sinnokrot, Valeev, & Sherrill, 2002)

Al considerar los términos del desarrollo multipolar, el término de energía cuadrupolo-cuadrupolo (tercer término) es repulsivo para la primera estructura, mientras que es atractivo para las últimas (Wheeler 2013).

Interacciones de Resonancia

El fenómeno de resonancia surge entre el estado de mínima energía (o estado fundamental) de una molécula y el estado excitado de otra, si la energía de transición a un estado excitado en ambas moléculas es igual. Esta situación siempre ocurre cuando moléculas idénticas interactúan entre sí (como anillos aromáticos). Al tratarse de interacciones a “largo alcance” (hasta rangos de $\frac{1}{R^6}$), este tipo de interacciones también se puede estudiar a partir de un desarrollo de expansión multipolar. En moléculas neutras, el primer término de la serie corresponde a una interacción del tipo dipolo-dipolo, por ello se dice que entre las moléculas no polares existe una interacción dipolo-dipolo de resonancia. Pero hay que considerar que, para la descripción de las interacciones de resonancia, la TP es inválida cuando las moléculas interaccionantes están lo bastante cerca.

○ Puentes de Hidrógeno (PH)

Los PH son enlaces “débiles” en comparación con los enlaces covalentes. Los PH pueden ser del tipo $X-H\cdots Y$, donde X es un átomo electronegativo e Y es el átomo de “contacto” con un exceso de electrones. Los PH más frecuentes son aquellos donde $X, Y = F, O$ y N . Aun así, es posible encontrar PH formados entre $C-H\cdots Y$ y $C-H\cdots$ sistemas π .

Los enlaces C-H...Y-H son mucho más débiles que los enlaces OH...Y o N-H...Y. Sin embargo, los enlaces C-H...H podrían desempeñar un papel importante en las estructuras biomoleculares debido a su gran número (Hobza, Zahradník, and Müller-Dethlefs 2006).

Es posible ponderar contribuciones del tipo electrostáticas, dispersivas, de asistencia por resonancia π , repulsión de Pauli en los puentes de hidrógeno formados entre la CUR y moléculas hospederas (van der Lubbe and Fonseca Guerra 2019).

Las interacciones de dispersión proporcionan una descripción correcta de las propiedades geométricas y energéticas de PH en sistemas grandes y voluminosos. Se ven afectadas por el tamaño, la forma y la distancia relativa entre las moléculas con las que se establecen. Cuando uno o más de estos factores son significativamente diferentes, la dispersión podría incluso determinar la tendencia en la fuerza de la interacción. Como ejemplo de este fenómeno, Hoja y colaboradores (Hoja, Sax, and Szalewicz 2014) estudiaron las interacciones entre los dímeros (XOH)₂ con X=H, Me, Et, n Pr, n Bu, i Pr y t Bu, ver figura 1.5.3. Descubrieron que la energía de interacción entre dos monómeros con PH se vuelve un 58 % más fuerte cuando se pasa del dímero más pequeño (H_2O)₂ al dímero más voluminoso ($tBuOH$)₂.

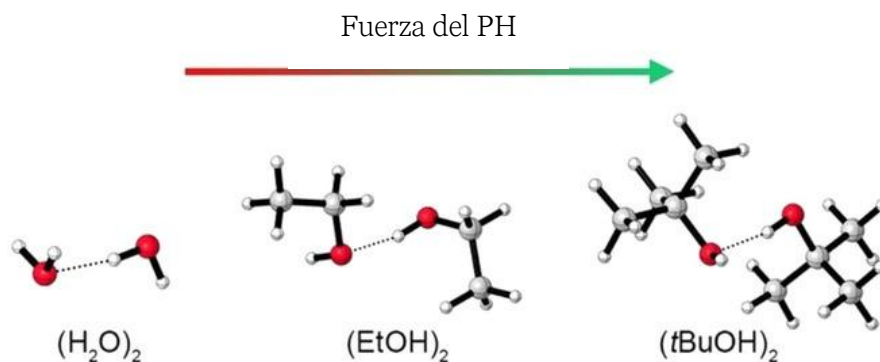


Figura 1.5.3 Interacción entre los dímeros (XOH)₂ con X=H, Me, Et, n Pr, n Bu, i Pr y t Bu. La energía de interacción de HB se vuelve más fuerte cuando se pasa a dímeros más voluminosos. (Hoja, Sax, and Szalewicz 2014)

Existe un modelo llamado Puente de Hidrógeno Asistido por Resonancia (PHAR), en el cual se propone que la interacción entre PH y sistemas π heteroconjugados puede fortalecer notablemente el propio PH. Este modelo sugiere que existe un refuerzo sinérgico entre la resonancia π y el PH. Una interpretación de este fenómeno es que la resonancia en el sistema de electrones π hace que el donante de PH tenga una carga más positiva y el átomo aceptor de PH tenga una carga más negativa, lo que da como resultado un refuerzo general de la fuerza de PH.

La repulsión de Pauli se define como las interacciones repulsivas entre los orbitales llenos del monómero. El principio de Pauli da como resultado un decremento de la densidad electrónica alrededor del átomo de hidrógeno, lo que explica el cambio de desplazamiento químico del H hacia campos bajos en RMN tras la formación del PH.

La repulsión de Pauli es crucial para una descripción correcta de las fuerzas y longitudes de PH. Adhikari y Scheiner (Adhikari and Scheiner 2012), estudiaron la dependencia angular de H3N...Z (Z=HOH, HOF, HF y HCl) distorsionando el ángulo N...H-D. Al usar SAPT, descubrieron que solo la repulsión de intercambio aumenta en energía cuando se distorsiona el ángulo, lo que implica que la repulsión de intercambio es en realidad la fuerza impulsora detrás de la direccionalidad de PH en estos sistemas.

Capítulo 2

Hipótesis

Partiendo de evidencias experimentales (espectros de absorción UV-vis), la mono-sustitución de la β CD, particularmente con estructuras ramificadas como dendrones de segunda generación, permite no solo aumentar su poder encapsulante frente a CUR como molécula huésped, sino que también promueve la presencia del tautómero diceto de esta molécula. Ante estas afirmaciones, el uso de herramientas computacionales nos permitirá proponer modelos de interacción entre el derivado dendronizado de β CD y CUR, que sean congruentes con la ubicación de máximos de absorción de los espectros obtenidos experimentalmente.

La exploración de modelos deberá incluir parámetros como la estequiometría de los complejos de inclusión, y la relación espacial que guardan las moléculas huésped y anfitrión.

En términos de interacciones intermoleculares, se prevé que, por la naturaleza química de las moléculas involucradas, prevalezcan interacciones de tipo π - π , así como puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas entre CUR-Dendrón y CUR-Cavidad de la β CD.

Capítulo 3

Objetivos

Estudiar teóricamente la estequiometría de formación de complejos de inclusión (CI) entre derivados dendríticos de β CD y CUR, considerando el tautómero diceto de la CUR, y comparar con el desempeño de β CD nativa.

3.1 Objetivos particulares

1. Construir los CI entre la molécula de CUR en su forma tautomérica diceto y la β CD nativa, así como los correspondientes entre CUR y la β CD monosustituida por el dendrón de segunda generación de tipo poliéster, considerando dos estequiometrías: 1:1 y 2:1 de CUR:Contenedor, y diferentes conformaciones de interacción.
2. Realizar una búsqueda conformacional con el método de Monte Carlo para cada una de las estructuras construidas.
3. Una vez obtenidas las estructuras de mínima energía de los CI, optimizar sus geometrías empleando DFT en vacío.
4. Realizar el análisis de descomposición de energía (EDA) para aquellos CI de mínima energía en cada escenario estequiométrico, con la finalidad de conocer la ponderación de contribuciones energéticas en estos sistemas moleculares.
5. Para un solo caso de estudio se realizó un cálculo de optimización de geometría con DFT, considerando la presencia de disolvente (agua) de manera no explícita (caja de potencial), con la finalidad de explorar el efecto del medio sobre la estabilización de los CI.
6. Contrastar la información extraída de los espectros de UV-vis experimentalmente obtenidos con los resultados teóricos generados.

Capítulo 4

Metodología

Los cálculos realizados en este trabajo se llevaron a cabo en tres etapas: 1) generación de archivo de entrada, 2) búsqueda conformacional, y 3) optimización de geometría.

Para los CI de mínima energía se llevaron a cabo adicionalmente cálculos de análisis de descomposición de energía (EDA).

Los cálculos se realizaron en fase gas y, como caso de estudio, se realizó un solo cálculo incluyendo el efecto de disolvente polar (agua) de manera no explícita para un CI elegido con criterios que se mencionarán más adelante.

En esta sección se describirá cada etapa y las condiciones del cálculo.

4.1 Primera etapa: Generación de archivos de entrada

Los archivos de entrada contienen los parámetros relacionados con el tipo de cálculo, la geometría del sistema descrita mediante coordenadas internas, incluyendo distancias de enlace, ángulos de enlace, ángulos diedros, etc., y la cantidad de procesadores. En nuestro caso, para la generación del archivo de entrada, se tomaron las estructuras de la CUR y β CD, de la base de datos del software Chem3D 16.0. Usando el mismo programa se construyó el derivado de β CD monosustituido por un dendrón de 2G de poliéster. Una vez construidos los hospederos (β CD o β CDm2G), se formaron los CI con CUR, tomando en cuenta las siguientes restricciones:

- Las orientaciones de CUR que podrían dar lugar a la formación de los CI se impondrían manualmente.
- La CUR permanecería en su forma tautomérica diceto en todos los cálculos.
- Las estequiometrías para explorar serían 1:1 y 2:1 [CUR: $-\beta$ CD o β CDm2G].
- Se analizarían los conformeros en fase gas.

Las restricciones referentes a la forma tautomérica de CUR, y las estequiometrías a considerar, encuentran justificación en la información experimental generada en nuestro grupo de trabajo, que antecede a este proyecto. Considerando las restricciones descritas se estimaron 4 posibles escenarios a estudiar: 1) CI entre CUR- β CD nativa con estequiometría 1:1, 2) 1) CI entre CUR- β CD nativa con estequiometría 2:1, 3) CI entre CUR: β CDm2G con estequiometría 1:1 y 4) CI entre CUR: β CDm2G con estequiometría 2:1.

4.1.1 CI CUR- β CD nativa

Los archivos de entrada correspondientes a los CI CUR- β CD nativa con estequiometría 1:1 se generaron basándose en dos de las posibles orientaciones por las que podría ingresar la CUR por la cara primaria de la β CD o por la cara secundaria la β CD, tal como se presenta en las figuras 4.1.

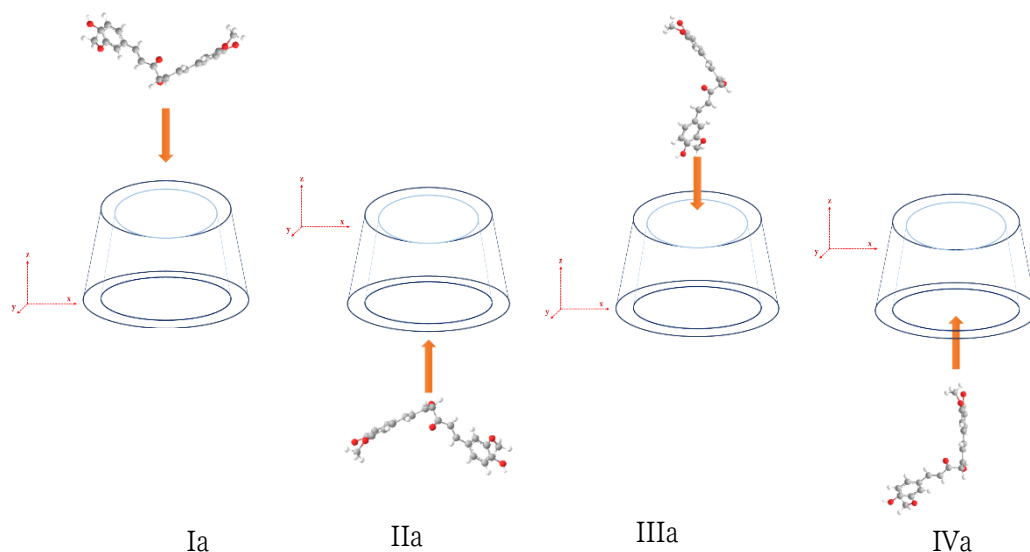


Figura 4.1 Conformación propuesta para los archivos de entrada del CI entre CUR- β CD nativa. Estequiometría 1:1

Se ha ocupado la numeración romana para nombrar a cada una de las conformaciones de los CI con β CD nativa, además de señalar con la letra “a” la estequiometría 1:1.

La diferencia entre los CI Ia, IVa y IIa, IIIa recae en la orientación de la molécula de CUR. En los CI Ia y IVa, se impuso que los grupos diceto de la molécula de CUR se contuvieran dentro de la cavidad de la β CD, mientras que en los CI IIa y IIIa, se impuso que la molécula de CUR permaneciera parcialmente contenida por uno de sus extremos, dejando así a uno de sus anillos aromáticos dentro de la cavidad hidrofóbica de la β CD.

En el caso de la estequiometría 2:1 para los CI CUR- β CD nativa se optó por 4 orientaciones, las cuales se basaron en dos consideraciones: 1) orientación de las moléculas de CUR con respecto a las caras de la β CD y 2) la orientación de las moléculas de CUR una con respecto a la otra. A estos CI se nombran con la letra "b" y números romanos como a continuación se ilustran.

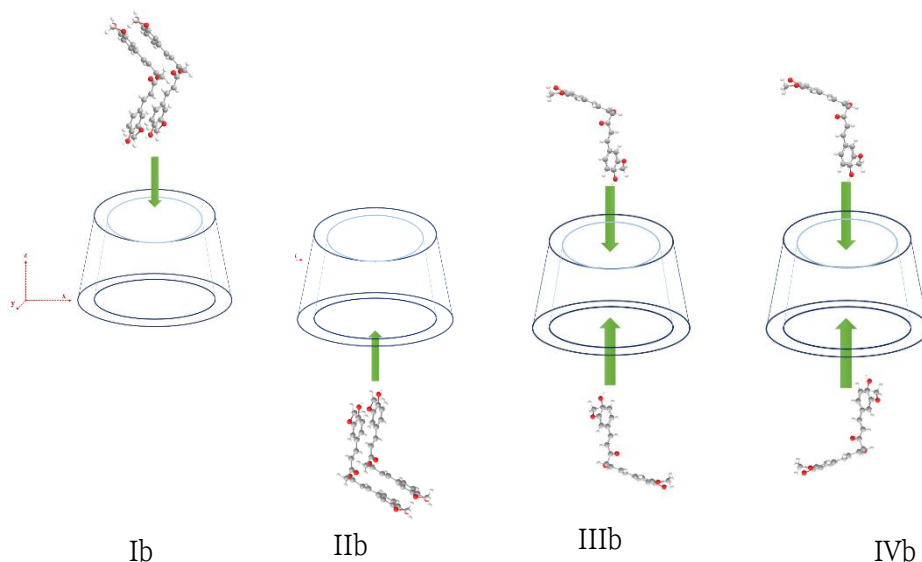


Figura 4.2 Conformación propuesta para los archivos de entrada del CI entre CUR- β CD nativa. Estequiometría 2:1

Las configuraciones Ib y IVb acceden por la segunda cara de la β CD, mientras que las configuraciones IIb y IIIb acceden por la cara primaria.

Con respecto a la segunda consideración, se posicionaron de manera paralela (configuraciones Ib y IIb) y antiparalela las moléculas de CUR una con respecto a la otra (configuraciones IIIb y IVb).

4.1.2 CI CUR:βCDm2G

Las estructuras generadas para los CI CUR-βCDm2G se nombraron usando numeración romana y con el uso de la letra “A” para aquellos con una estequiometría 1:1 y con la letra “B” a los CI con estequiometría 2:1. En la estequiometría 1:1 se propusieron 3 orientaciones, las cuales se ilustran en la figura 4.3.

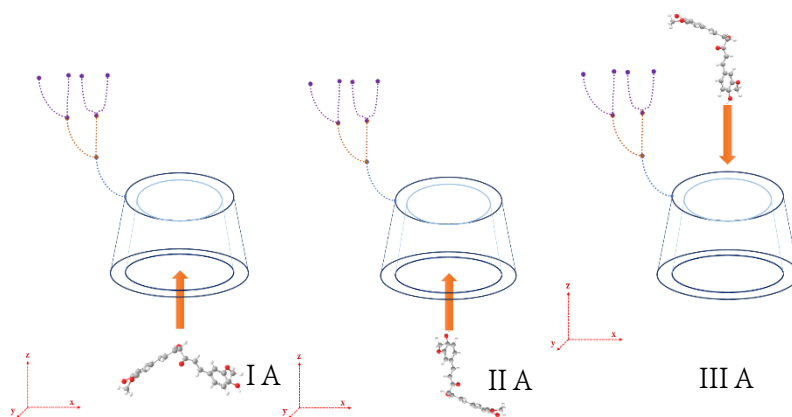


Figura 4.3 Conformación propuesta para los archivos de entrada del CI entre CUR- βCDm2G. Estequiometría 1:1

Por la presencia del dendrón y la segunda molécula de CUR, se limitan las posibles orientaciones que pueden tener en la formación de los CI, por lo que solo se tiene que las dos moléculas de CUR interactúen con la cara secundaria de la βCD (IB en la figura 4.4) o que una de las moléculas de CUR interactúe con la cara primaria de hidroxilos y con el dendrón, mientras que la segunda molécula de CUR interaccione con el segundo anillo de hidroxilos (II B en la figura 4.4).

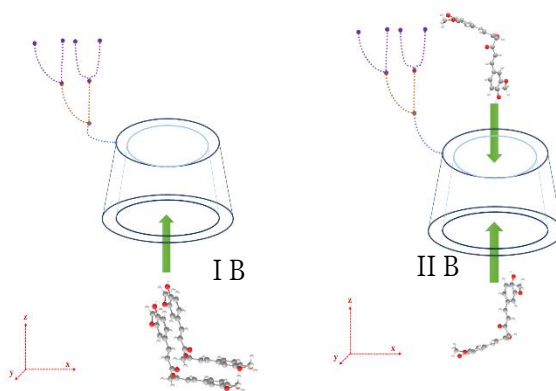


Figura 4.4 Conformación propuesta para los archivos de entrada del CI entre CUR- βCDm2G. Estequiometría 2:1

4.2 Segunda etapa: Búsqueda Conformacional

En relación con las estructuras moleculares, es importante asegurar que se analizarán las conformaciones de mínima energía, es decir, aquellas ubicadas en un mínimo global en la Superficie de Energía Potencial (SEP). Para moléculas complejas (como es el caso de las estudiadas en este trabajo) se emplea la *búsqueda conformacional*, ya que no es posible calcular estos estados de mínima energía a partir de técnicas analíticas de mecánica molecular (Walker 2015).

El método más eficiente para la búsqueda conformacional es el método de Monte Carlo. En este método, los enlaces de la molécula se rotan aleatoriamente para generar una nueva estructura, presumiblemente de menor energía. Repitiendo este proceso, ordenando y comparando todos los diferentes conformeros que se generan, es posible identificar aquéllos de mínima energía. (Paquet and Viktor 2015).

En nuestro caso se implementa la búsqueda conformacional en el software Spartan 14 con las siguientes condiciones:

- Inicialmente las moléculas se someten a una temperatura de 15,000 K y va en decremento hasta los 298.15 K, estado de mínima energía en condiciones estándar.
- Se realizaron alrededor de 15,000 iteraciones para encontrar el mínimo global.

Del archivo de entrada generados para cada CI descritos en la sección anterior, se les implementó una búsqueda conformacional para cada componente de los complejos (CUR, β CD y β CDm2G) seleccionando del archivo de entrada las coordenadas que correspondan a los átomos de cada molécula. Una vez obtenida esta información, se procede a realizar la búsqueda conformacional del CI con todos los componentes presentes. De estos cálculos se obtienen los archivos de salida con la información del mínimo global para los CI.

4.3 Tercer etapa: Optimización de Geometría

Los archivos de salida obtenidos de la búsqueda conformacional son los que se importan para realizar los cálculos de optimización de geometría con DFT. El funcional empleado para estos cálculos fue el TPSS (Kanai et al. 2006) con la base def-SV(P) que tiene implementado el software TURBOMOLE 75 con el cual se realizaron los cálculos. En todos los archivos de entrada se aplicó una corrección por dispersión del tipo empírico (DFT+D3) propuesta por Grimme (Stefan Grimme et al. 2010), junto con el uso de RI, para más información sobre esta corrección, consultar las secciones, 1.4.4 y 1.5.4 de este trabajo.

En el proceso de optimización de geometría, las moléculas del CI se van moviendo a lo largo de la SEP a través de iteraciones hasta que el programa detecte el mínimo global para el conformero. Para encontrar la conformación del mínimo global en la SEP de la estructura, se emplea el método auto-consistente. Una vez convergido el cálculo, se obtiene el archivo de salida con la información relacionada a la energía de la geometría optimizada.

4.4 Análisis de Descomposición de Energía

A las conformaciones de los CI con menor energía resultantes de la optimización de geometría, de cada escenario propuesto, se les aplicó un EDA. Para la implementación de este análisis fue empleado el método de supermolécula adaptado para DFT.

Se hizo uso del software TURBOMOLE 75 con el mismo funcional y base (TPSS y def-SV(P)) con la corrección del término de dispersión.

Explicando a grandes rasgos lo que efectúa de manera automática el programa: a partir de la idea del método de supermolécula, se seleccionaron de los archivos de salida, las coordenadas de los átomos correspondientes a cada submolécula: CUR, β CD nativa y β CDm2G. Se obtiene la energía de estas estructuras, así como de la supermolécula (CI entre CUR y β CD nativa o β CDm2G). Una vez que el programa calcula las energías, se efectúa la diferencia entre la energía de la supermolécula y las energías de las submoléculas.

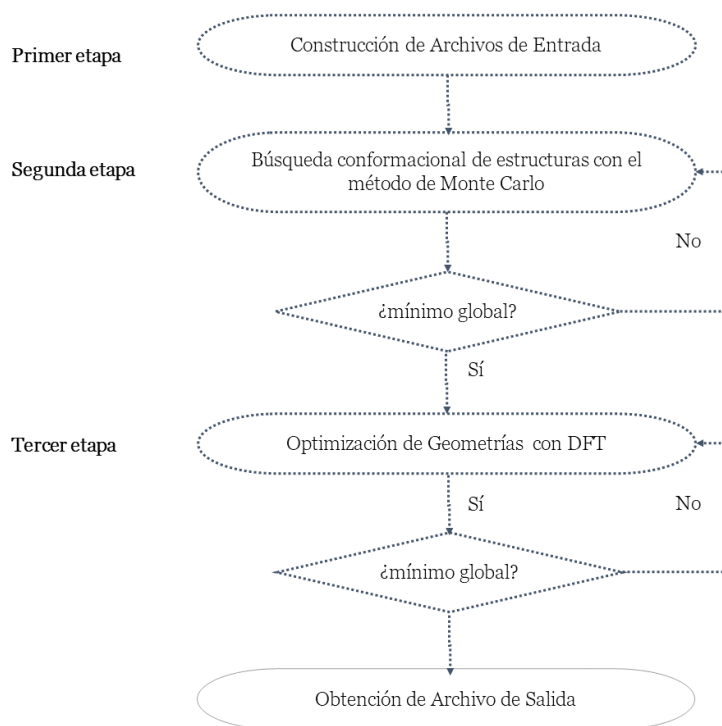


Figura 4.5. Proceso en el cálculo de optimización de geometrías y partición de energías de interacción.

El archivo de salida de este cálculo contendrá la energía "residual" de la diferencia de energías. Esta energía, que corresponde a la energía de interacción, será desglosada en las diferentes contribuciones energéticas que se presentan en el sistema (energía electrostática, de intercambio – repulsión, de correlación, de relajación orbital y de dispersión). En la figura 4.5 se ilustran en forma de diagrama las etapas descritas.

4.5 Cálculo de optimización de geometría incluyendo efecto de disolvente

Adicionalmente, se hizo el cálculo de optimización de geometría de un caso de estudio con efecto de disolvente. Se empleó para ello el archivo de entrada, posterior a la búsqueda conformacional, de la estructura con la conformación de menor energía en la optimización de geometría del CI entre CUR- β CDm2G en una estequiometría 2:1.

El cálculo se implementa en el software TURBOMOLE 75 con el funcional TPSS y la base def-SV(P). Para incorporar el efecto del disolvente se usa el método COSMO (conductor-like screening model) que introduce el efecto del disolvente (agua) de manera implícita con la constante dieléctrica del agua.

Capítulo 5

Resultados y Discusión

5.1 Búsqueda Conformacional

Una vez contruidos los CI, se llevó a cabo la búsqueda conformacional con el método de Monte Carlo considerando en promedio 10,000 estructuras para cada caso.

Vale la pena resaltar que los CI no sufrieron un desensamble durante el proceso de exploración de la SEP, lo cual indica la afinidad entre la CUR y el hospedero (β CD nativa o β CDm2G).

Las estructuras obtenidas en esta primera etapa fueron utilizadas como archivos de entrada para llevar a cabo los cálculos de optimización de geometría por DFT, ya que corresponden a conformaciones cercanas a los mínimos globales.

5.2 Optimización de Geometrías con DFT

5.2.1 CI CUR- β CD nativa

La optimización de geometrías de un conjunto de CI entre CUR y β CD nativa, en estequiometría 1:1, colocó a la estructura IIa, enmarcada en rojo en la figura 5.1, como la conformación de menor energía entre los CI propuestos. La conservación del número de átomos en cada caso nos permitió calcular energías relativas a IIa. En esta figura se presentan las energías relativas y sus correspondientes estructuras. Por facilidad de visualización, se ha seleccionado a la CUR en morado.

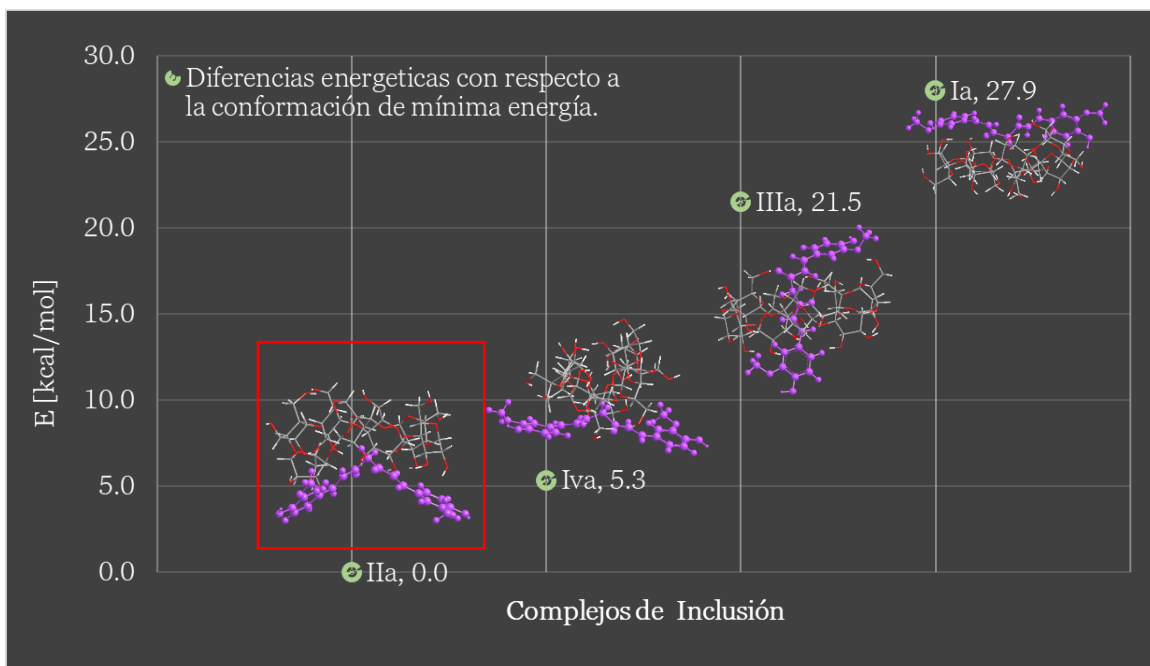


Figura 5.1 Energías relativas de las estructuras de CI optimizadas en cada conformación entre CUR- β CD nativa en una estequiometría 1:1. En color rojo se ha enmarcado la conformación IIa que representa la estructura de menor energía. La molécula de CUR ha sido seleccionada en morado.

Es posible observar en el gráfico que la diferencia energética entre los CI IIa y IVa es de 5.3 kcal/mol. Dicha diferencia podría suponer que ambas conformaciones se encuentran en “competencia”, sin embargo, el grado de deformación estructural de la β CD en el CI IVa parece ser desfavorable para complejar a CUR. Sí bien es cierto que la deformación de la β CD es necesaria para promover la formación de CI, como se ha reportado en la literatura (Bautista-Renedo et al. 2022), esta no debe comprometer la libre entrada de las moléculas huésped. En cuanto a las conformaciones adoptadas por CUR en cada caso, es interesante observar que, dado que la forma tautomérica fijada para CUR es la forma diceto, existe la posibilidad de torsión de la molécula, cuyo costo energético asociado puede no ser significativo. Así, en el CI IIa de menor energía, la CUR adopta esta estructura fuera del plano, que parece optimizar la interacción con la β CD.

Se ha reportado (Poulson et al. 2021) que durante el encapsulamiento de moléculas huésped en la cavidad hidrofóbica de la β CD, existe una rotación limitada en las unidades de glucopiranososa, asociada a la flexibilidad de ciertos ángulos característicos de la estructura cónica. Correlacionando este hecho con nuestros resultados, es notable ver que dicha deformación en la estructura de la β CD se complementa con la posible torsión de CUR al formar el CI. El promedio de variación angular de CUR en su forma dicetónica es de 7° .

Un punto adicional para resaltar es que la conformación IIIa, que corresponde a la interacción directa de CUR dentro de la cavidad de la β CD, no es la conformación de mínima energía. No obstante que en la literatura se reportan varios ejemplos de inclusión efectiva de la CUR en la

cavidad hidrofóbica de las ciclodextrinas, en este caso la forma tautomérica diceto parece promover sitios distintos de interacción preferente.

Las fuerzas que dirigen la formación de CI con la β CD son un balance de interacciones intermoleculares (L. Liu and Guo 2002) en las que suelen predominar las contribuciones de tipo hidrofóbico, clasificadas dentro de las interacciones de dispersión.

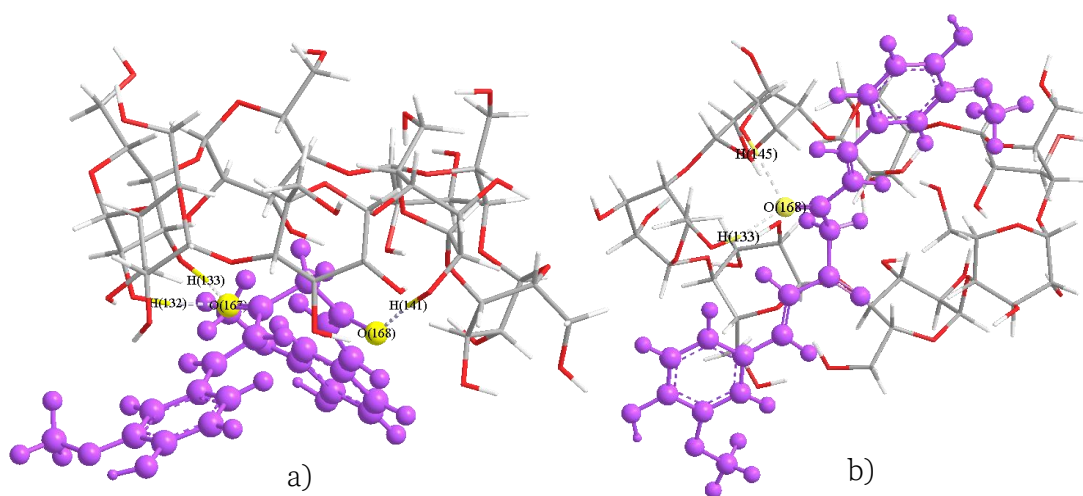


Figura 5.2 PH presentes en los CI. a) IIa; b) IVa. En color amarillo se han resaltado los átomos involucrados en la interacción.

En la figura 5.2 se presentan los PH formados entre las moléculas huésped-hospedero en los CI IIa (figura 5.2 a)) y IVa (figura 5.2 b)). En promedio, la distancia de interacción en los PH formados entre la CUR y la β CD es de 1.7 Å, (para consultar con más detalles esta información, ver el anexo 1). El número de PH entre los dos CI difiere únicamente por uno de ellos, por lo que se podría asumir que esta interacción es responsable de la diferencia energética entre estas dos conformaciones, (recordemos que la energía de un PH puede ir de entre 2-40 kcal/mol dependiendo de la geometría, el medio en el que se encuentran y la naturaleza de los átomos donares y aceptores (Frey 2013; van der Lubbe and Fonseca Guerra 2019)). Para ambos CI, los hidroxilos de la cara secundaria de la β CD estuvieron involucrados en esta interacción.

El siguiente grupo de CI analizados fueron los formados entre CUR y β CD nativa en estequiometría 2:1. Al igual que en el caso anterior, se determinaron las energías relativas a aquella conformación de mínima energía que, en este caso correspondió a la conformación IIb, enmarcada en rojo en la figura 5.3. Las diferencias energéticas con el resto de CI para una estequiometría 2:1 es mayor a las 10 kcal/mol, por lo que no suponen ser conformaciones que se encuentren en competencia con la de menor energía.

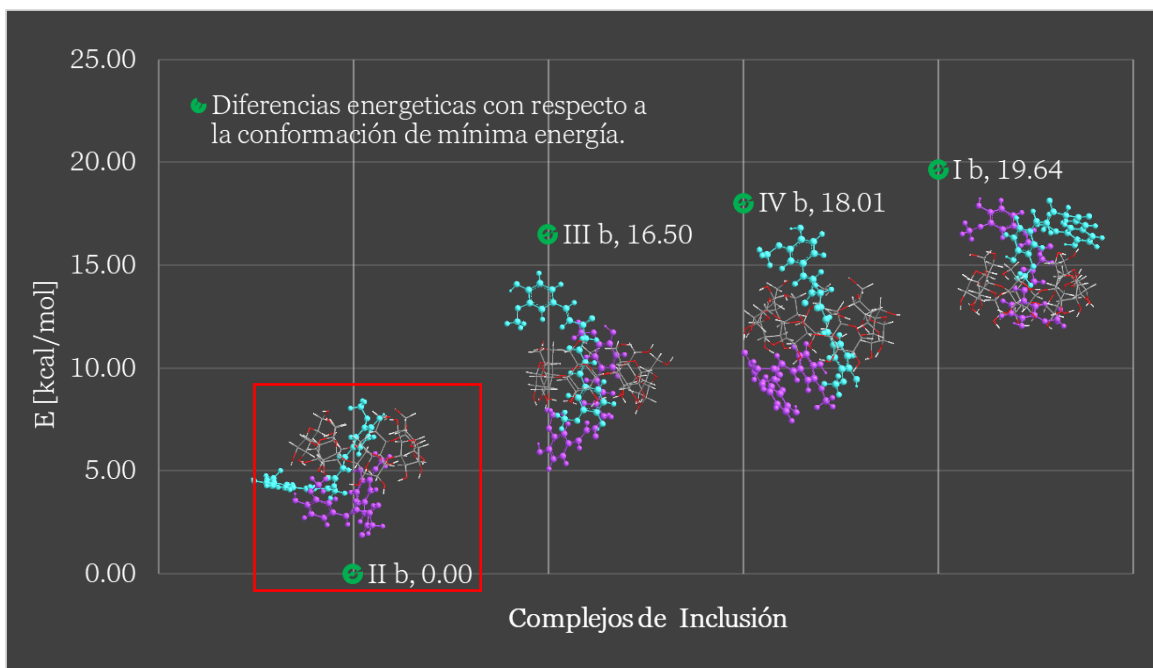


Figura 5.3 CI entre CUR- β CD nativa, en una estequiometría 2:1. Energías relativas a la conformación de mínima energía IIb, enmarcada en color rojo. En morado y azul se seleccionaron las dos moléculas de CUR involucradas en la interacción.

Los CI de mayor energía tienen como característica que la β CD presenta una deformación estructural mínima, sumado a ello, el ángulo diedro formado entre los carbonos del grupo dicetónico de las moléculas de CUR varía 72.3° , en promedio, con respecto a la estructura antes de la búsqueda conformacional (ver anexo 2 para más detalle en estas mediciones para cada CI). Este aumento en la angularidad, tiene como consecuencia una mayor rigidez en la CUR, disminuyendo sus grados de libertad. Las pocas deformaciones están relacionadas con el menor número de interacciones entre las moléculas de CUR y β CD, lo cual redundaría en conformaciones de mayor energía para los sistemas IIIb, IVb e Ib (ver anexo 2).

En la figura 5.4 se presenta la geometría optimizada del CI IIb, en la cual se han señalado los PH. La geometría adoptada por este CI es un sistema π -X, donde $X=\{O, H\}$ está dirigida tanto por la formación de PH, interacciones hidrofóbicas y por interacciones entre los hidroxilos de la segunda cara de la β CD con el anillo aromático de la CUR que ha quedado fuera de la cavidad de la β CD.

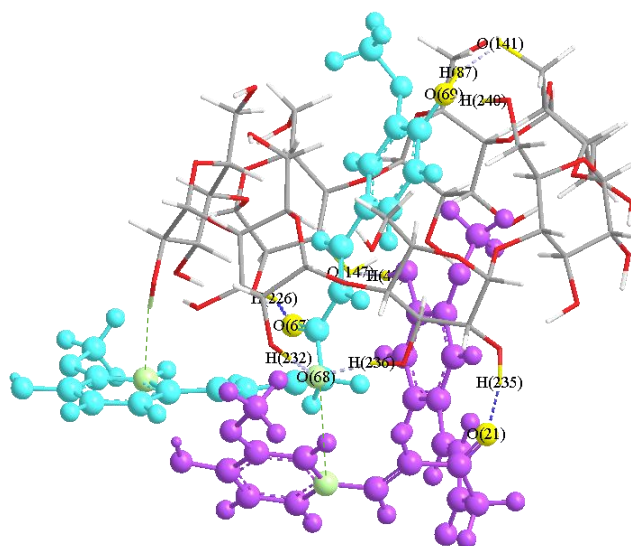


Figura 5.4. PH presentes en el CI Iib. En color amarillo se han resaltado los átomos involucrados además de que se han etiquetado con su símbolo y número en el archivo de salida.

Esta geometría ofrece sobre los demás CI un mayor número de PH establecidos entre los grupos fenólicos de CUR, así como los O del grupo dicetónico con los H de los hidroxilos de ambas caras de la β CD. La distancia en promedio de estos PH es de 1.7Å.

Además de los PH mencionados, la estabilidad de la geometría también depende de la formación de PH entre las moléculas de CUR. A diferencia de lo que se había esperado en la hipótesis, no se establecen interacciones del tipo π - π entre las moléculas de CUR. Sin embargo, se formaron interacciones entre sistemas π (anillos aromáticos de la molécula de CUR) con el H de los hidroxilos en la cara secundaria de la β CD y con un O del residuo diceto (CUR color azul) y el anillo aromático (CUR color morado). Este tipo de interacciones nombradas como PH- π y n- π^* , respectivamente en la literatura, (van der Lubbe and Fonseca Guerra 2019; Newberry and Raines 2017), en ambas interacciones ocurre una estabilidad electrónica al decremento de la brecha HOMO-LUMO del átomo X : H u O, causado por la resonancia del anillo aromático. La distancia entre estas interacciones es de 2.25 Å para PH π y 3.28 Å para n- π^* , ambas interacciones se han señalado con color verde en la figura 5.4.

Por otro lado, la complejación de uno de los anillos aromáticos de la molécula de CUR señalada con color azul, en la cavidad de la β CD es representativa de las interacciones de tipo hidrofóbica por la naturaleza de este residuo de la CUR y la cavidad de la β CD.

5.2.2 CI CUR- β CDm2G

Para el caso de los CI formados entre CUR y β CDm2G con estequiometría 1:1, se encontraron diferencias energéticas mayores a 20 kcal/mol entre los CI con respecto al CI IA, el cual resultó ser la geometría de menor energía. La figura 5.5 muestra las energías relativas a la energía del CI IA, además se han añadido las geometrías adoptadas por cada CI en este escenario. Para la fácil identificación del dendrón se optó por resaltarlo en color naranja.

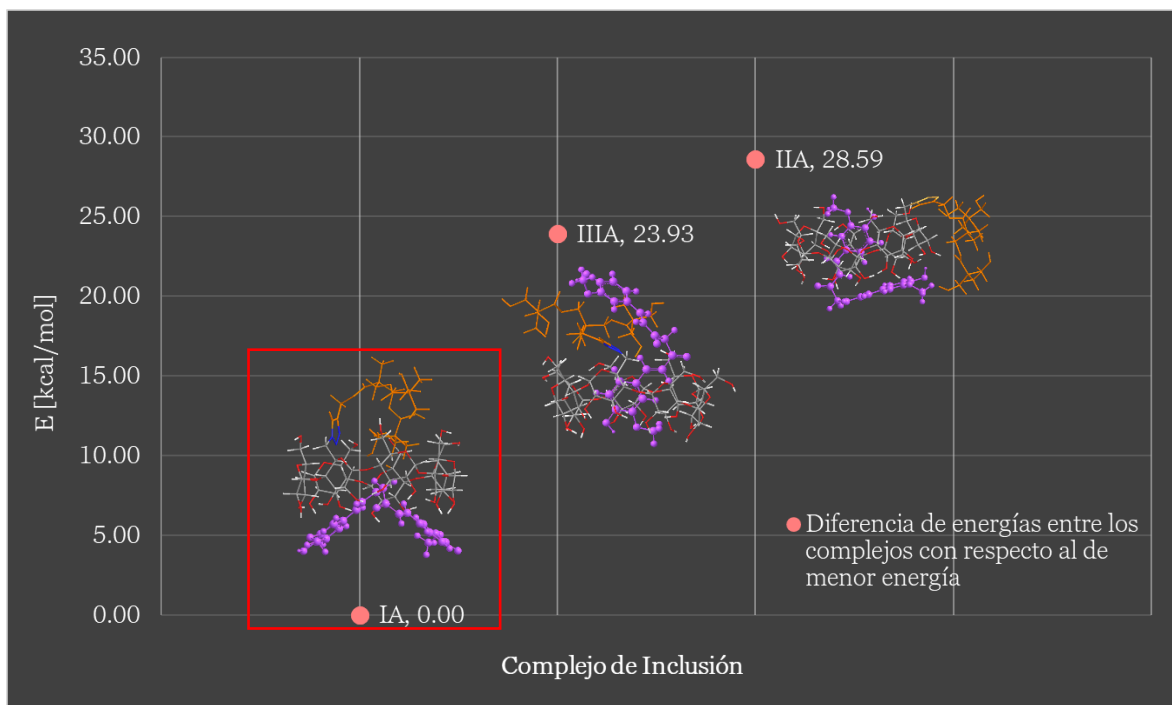


Figura 5.5 Energías relativas de las estructuras de CI optimizadas en cada conformación entre CUR- β CDm2G en una estequiometría 1:1. En color rojo se ha enmarcado la conformación IA que representa la estructura de menor energía. En morado y naranja, CUR y dendrón respectivamente.

El dendrón de tipo poliéster de segunda generación presenta una notable flexibilidad en cada CI optimizado. Dependiendo de las restricciones iniciales, se promueven ciertas interacciones entre el dendrón y una o ambas caras de la β CD. La geometría menos favorable, energéticamente hablando, es la adoptada por el CI IIA. En esta, el dendrón interacciona con ambas caras de la β CD y la molécula de CUR, para ser parcialmente encapsulada por la cavidad del hospedero. Se observa una disminución de 10° en el ángulo del residuo diceto. Por su parte la β CD no presenta una deformación notable. Estos hechos, en contraste con lo mencionado anteriormente, no favorecen la formación del CI.

En contraparte, en el CI IA, la estructura adoptada por la CUR al formar interacciones del tipo PH con la cara secundaria de la β CD asemeja a la obtenida para su análogo en estequiometría, pero formado con β CD nativa. La molécula de CUR se encuentra interaccionando principalmente con los hidroxilos de la cara secundaria de la β CD a partir de la formación de PH, (ver figura 5.6 a)), mientras que el residuo diceto se encuentra parcialmente encapsulado en la cavidad de la β CD. A estas interacciones entre CUR y β CD, se suma la presencia de una interacción PH- π con

uno de los anillos aromáticos de la CUR cuya longitud es de 2.29 Å (señalado con color verde en la figura 5.6 a)). El promedio de la longitud de los PH para este CI es de 1.81 Å. Para mayor detalle ver anexo 3.

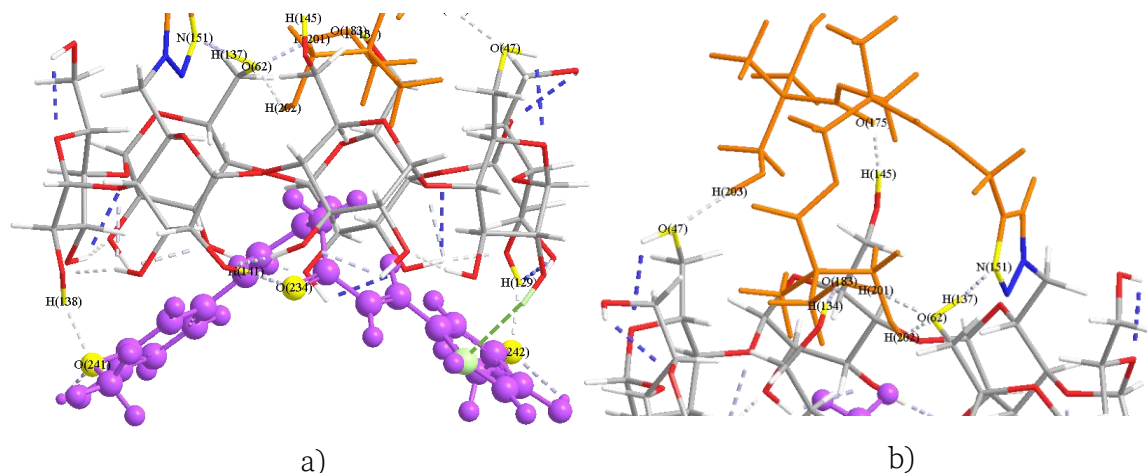


Figura 5.6 PH presentes en el CI IA; a) interacciones entre CUR y la cara secundaria de la β CD; b) Interacciones entre cara primaria de β CD y el dendrón. En color amarillo se han resaltado los átomos involucrados además de que se han etiquetado con su símbolo y número en el archivo de salida.

La brecha energética con los demás CI entre CUR y β CDm2G se correlaciona con la conformación adoptada por el dendrón de 2G. La flexibilidad del dendrón le permitió establecer interacciones de PH con la cara primaria de la β CD para el CI IA (figura 5.6, b)), las cuales contribuyeron a la estabilización necesaria para obtener esta conformación del CI. Este hecho demostró ser la diferencia más notable con el resto de CI, lo que nos permite comprobar parte de nuestra hipótesis en la que se menciona que el dendrón promueva la complejación de la CUR en su tautómero diceto a partir de interacciones del tipo PH y en este caso PH- π .

Los cálculos de optimización de geometría para los CI entre CUR y β CDm2G en una estequiometría 2:1 arrojaron dos conformaciones cuyo valor de energía difiere por 5.69 kcal/mol. Tal diferencia hace considerar que ambas estructuras se encuentran en competencia y que dependiendo de las condiciones en las que se dé la formación de los CI se adoptará una geometría sobre la otra. En la figura 5.7 se muestra la energía relativa del CI IB con respecto a la energía del CI IIB, el cual resultó ser el de menor energía.

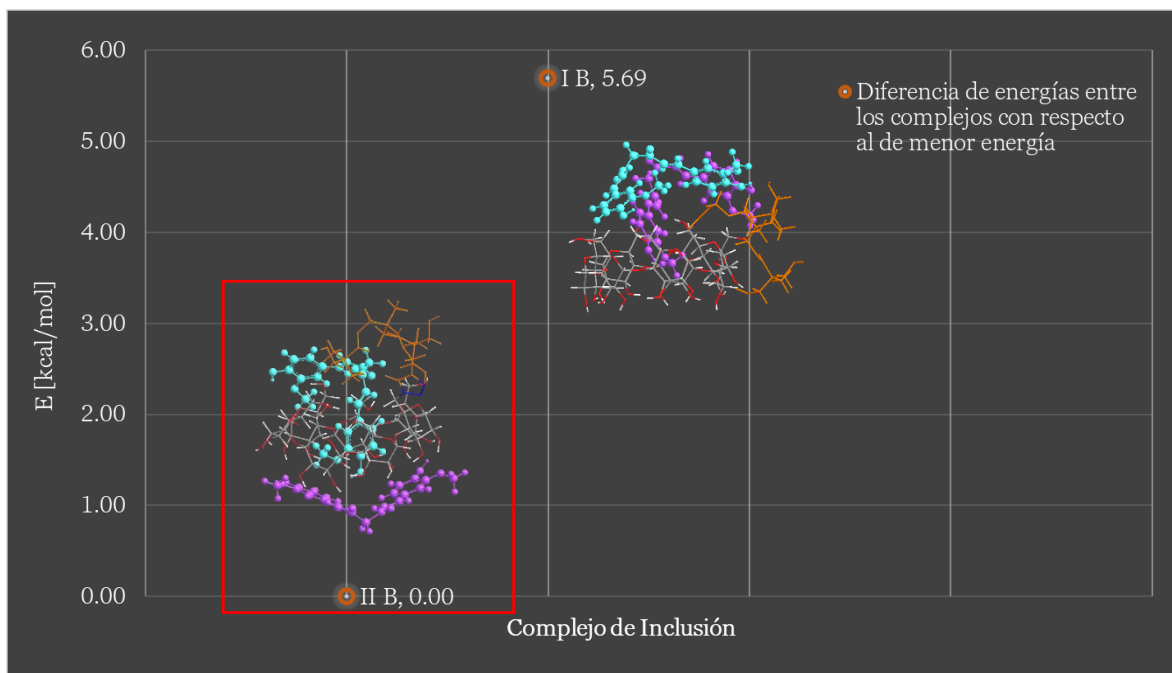


Figura 5.7 Energías relativas de las estructuras de CI optimizadas en cada conformación entre CUR- β CDm2G en una estequiometría 2:1. En color rojo se ha enmarcado la conformación IA que representa la estructura de menor energía

La figura 5.8 ilustra los PH formados entre las moléculas de CUR y la β CDm2G en los CI IA y IIA. Aunque se distingue un número mayor de PH en la estructura IA, la diferencia sobresaliente entre las geometrías es la posición del dendrón, y orientación en las que se forman las interacciones de las moléculas de CUR con la β CD.

En el CI IA (figura 5.6, a)) el dendrón forma PH, en su mayoría, con la cara secundaria de la β CD. Al adoptar el dendrón está conformación propicia que una de las moléculas de CUR quede pobremente complejada: la molécula de CUR señalada con color azul solo presenta una interacción con la cara primara de la β CD, y otra con la segunda molécula de CUR, señalada de color morado. Este hecho trae como consecuencia una probable disociación del CI si ambas moléculas de CUR tienden a interactuar con la cara primaria de la β CD.

Por otro lado, en el CI IIA (figura 5.6, b)), ambas moléculas de CUR forman múltiples interacciones con el hospedero β CDm2g. Además de los PH establecidos con la cara primaria de la β CD y con el dendrón, mostrados en la figura 5.6, b), es posible observar que la molécula de CUR señalada con color azul, se encuentra parcialmente contenida en la cavidad de la β CD, lo que indica la formación de interacciones hidrofóbicas. Con respecto a la molécula de CUR señalada en color morado, interacciona con la cara secundaria de la β CD vía PH. Por su parte, el dendrón interacciona únicamente con la cara primaria de la β CD, lo cual contribuye a la deformación del contenedor, favoreciendo las interacciones establecidas con la molécula de CUR más externa (color morado).

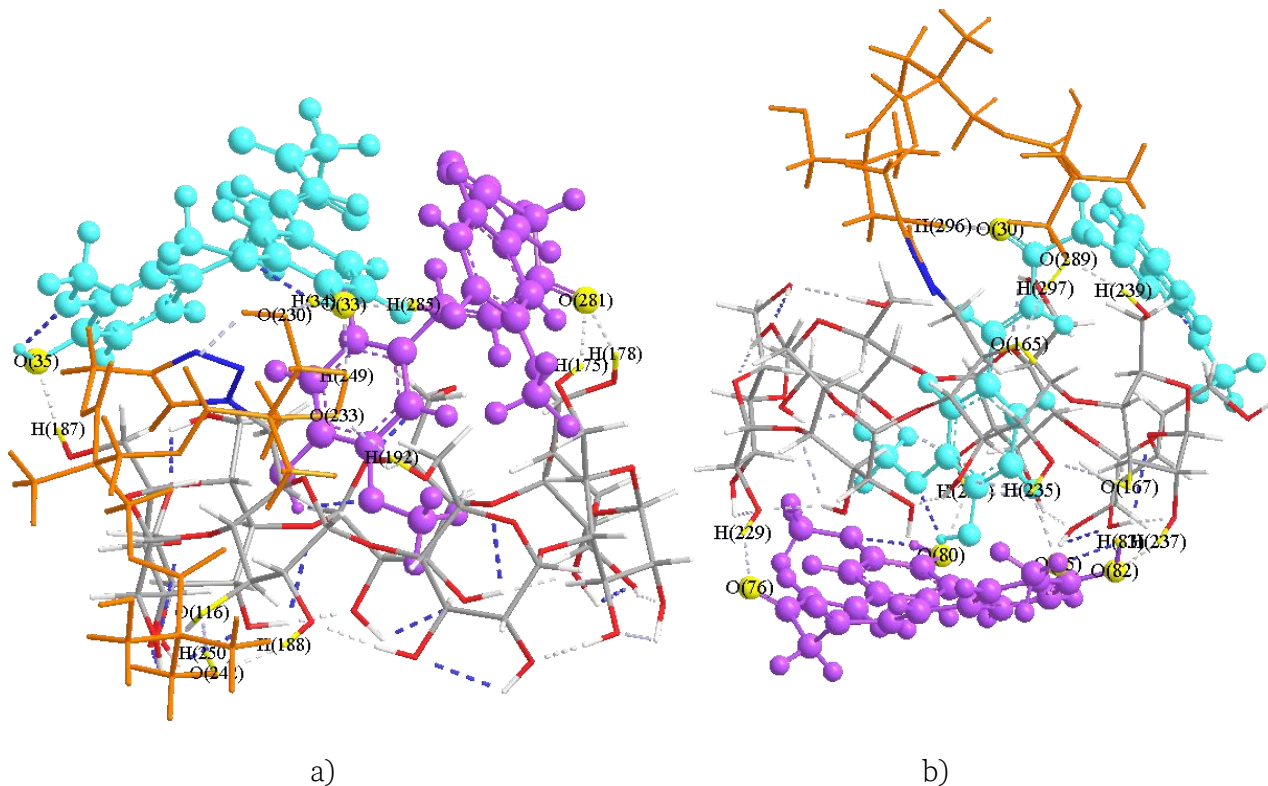


Figura 5.8 PH presentes en los CI IB, a) y IIB, b) En color amarillo se han resaltado los átomos involucrados además de que se han etiquetado con su símbolo y número en el archivo de salida.

La geometría de menor energía para esta estequiometría muestra una tendencia a que las moléculas de CUR en su tautómero diceto formen el CI al interactuar con ambas caras de la β CD, siendo el dendrón uno de los contribuyentes importantes para dirigir esta complejación. Con los resultados obtenidos demostramos que la flexibilidad de este elemento es relevante para promover el encapsulamiento parcial de más de una molécula de CUR.

5.3 Análisis de Descomposición de Energía (EDA)

Para corroborar la hipótesis planteada en este trabajo, se correlacionó el análisis de interacciones previamente mencionadas con el EDA realizado para cada CI de mínima energía. Se obtuvo la ponderación de las contribuciones energéticas de interacción electrostática, de intercambio-repulsión (separadas en interacciones de intercambio y de repulsión), de correlación y de dispersión.

Se ha dispuesto una gráfica para cada CI de menor energía para los 4 escenarios estudiados en este trabajo: CUR- β CD nativa en estequiometrías 1:1 (CI IIA) y 2:1 (CI IIB), CUR- β CDm2G en

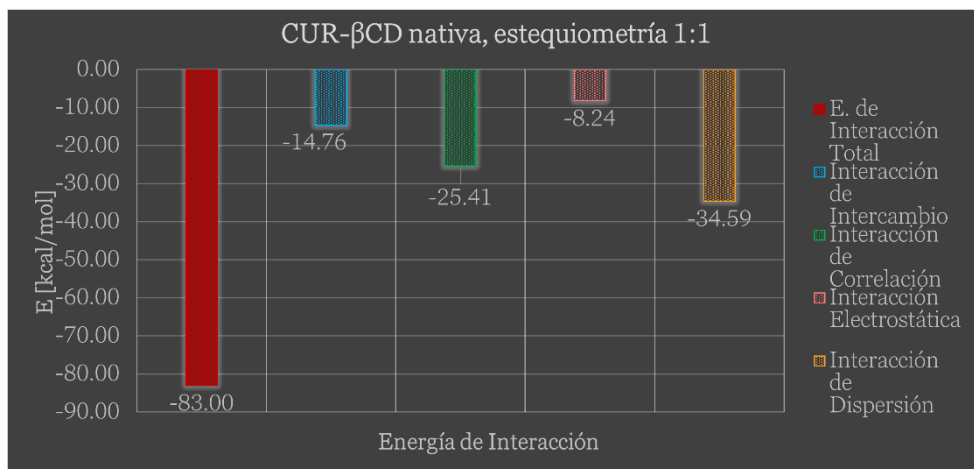
estequiometrías 1:1 (CI IA) y 2:1 (CI IIB). Las figuras 5.9 y 5.10, contienen los gráficos correspondientes a cada CI.

En todos los casos se aprecia una contribución nula de las interacciones de repulsión, por lo que nos centraremos en aquellas interacciones con mayor contribución en los CI: interacciones de dispersión, interacciones de correlación e interacciones electrostáticas.

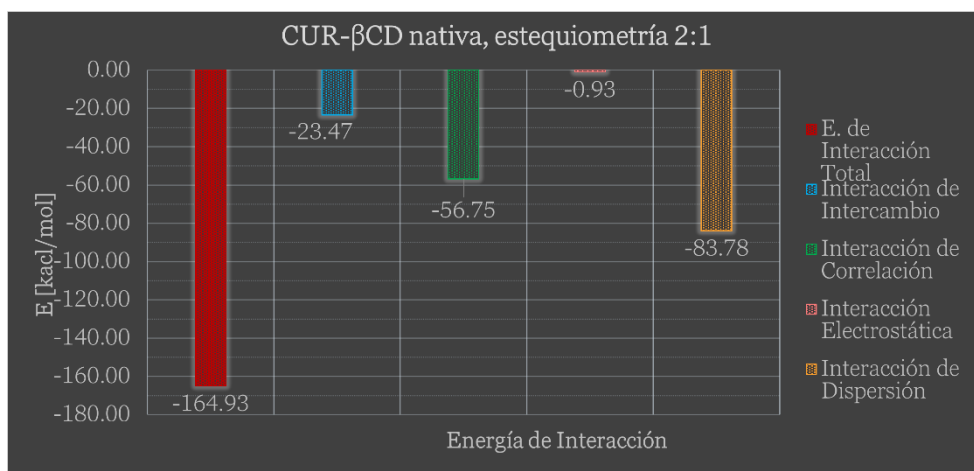
5.2.1 CI CUR- β CD nativa

Las interacciones de dispersión en la formación de CI resultan ser la principal contribución de energía para todas las configuraciones analizadas en este apartado. En relación con la información presentada en el capítulo 1.5, las interacciones hidrofóbicas por sus características son consideradas puramente como interacciones de dispersión (Tsuzuki and Lüthi 2001). Los CI Ia y Iib mantiene el ambiente hidrofóbico de la cavidad de la β CD, más aún, el CI muestra una visible complejación parcial de una de las moléculas de CUR en la cavidad. Estas observaciones son correlacionadas con la contribución mayoritaria de fuerzas de dispersión.

Otra característica que presentan ambos CI Iia y Iib es un mayor número de PH formados entre la CUR y los hidroxilos de la cara secundaria de la β CD, que como se mencionó, presentan un balance entre interacciones electrostáticas y fuerzas de dispersión. De acuerdo con nuestros resultados, los PH que estabilizan a los CI en este estudio, tienen una mayor contribución de las interacciones dispersivas, que de las electrostáticas. En las gráficas presentadas en la figura 5.9 se observa que la contribución electrostática para los CI Iia y Iib es de alrededor de un 10% y 1% de la energía de interacción total, respectivamente, mientras que las interacciones de dispersión resultan ser, en promedio, del 46% de la energía total de interacción para ambos CI.



a)



b)

Figura 5.9 Valores resultantes del EDA realizado al CI IIa, a) y al CI IIb, b).

Para el CI IIb, las interacciones de los anillos aromáticos de la molécula de CUR con la βCD favorecen las contribuciones por dispersión y también por correlación electrónica, como se aprecia en la imagen 5.9, b).

El término de intercambio electrónico corrige el movimiento fuertemente correlacionado de los electrones del mismo espín y elimina los términos de auto repulsión mecano-cuánticos en el término de interacciones electrostáticas (Baseden and Tye 2014).

Respecto a la interacción de correlación electrónica, esta resulta ser la segunda contribución de energía con mayor participación en la estabilización de los CI, correspondiendo, en promedio, al 32% de la energía de interacción total para ambos CI en este escenario.

Debido a la cercanía de las moléculas que integran a los CI, es factible estipular que se presentan efectos mecano-cuánticos, por el traslape de orbitales moleculares, en consecuencia, los efectos de intercambio electrónico y de correlación toman gran relevancia. Recordando que electrones en sistemas de interacción se repelen entre sí y tratarán de mantenerse alejados unos de otros (Baseden and Tye 2014), por tanto, su movimiento está correlacionado, y esta correlación reduce la energía del sistema porque reduce la repulsión electrón-electrón. Este hecho puede explicar la contribución notable de este término en la energía de interacción total.

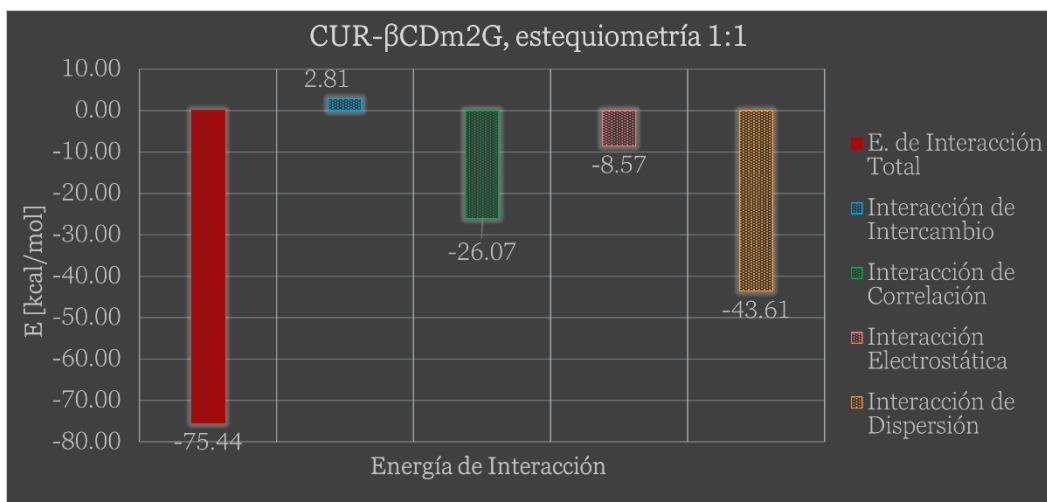
5.2.2 CI CUR- β CDm2G

Para los CI IA y IIB, predominan las interacciones de dispersión e interacciones de correlación. En ambas estequiometrías las interacciones por dispersión corresponden a alrededor del 58% de la energía de interacción total. En la figura 5.10 se muestran las contribuciones de las energías de interacción para los CI mencionados.

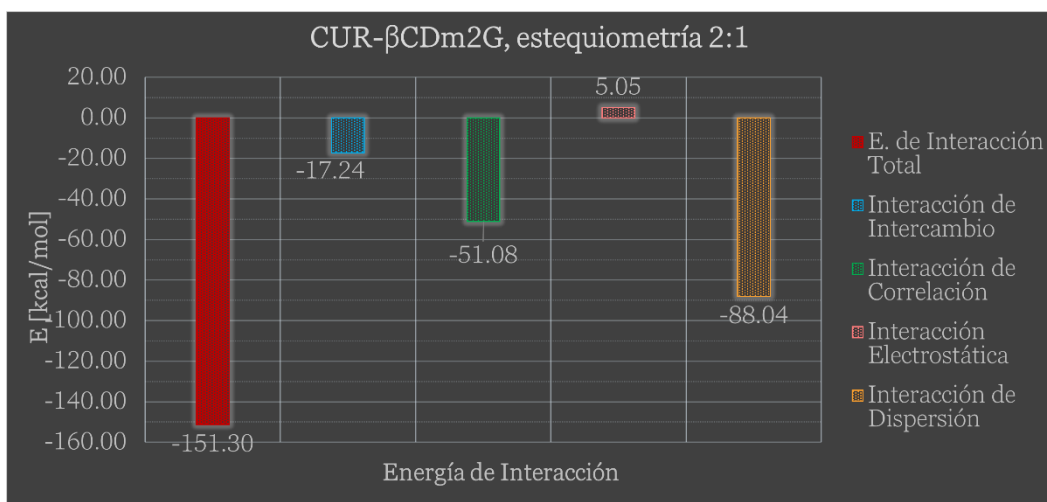
Lo llamativo de las gráficas presentadas son las contribuciones electrostáticas y de intercambio para los CI IA y IIB respectivamente.

En el primer caso, para el CI IA, el valor positivo en la contribución por interacciones de intercambio da a entender que estas interacciones son menos favorables energéticamente hablando, siendo el resto de las interacciones las que proporcionan la estabilidad al CI.

En el gráfico correspondiente a las energías de interacción del CI IIB, se tiene una situación similar para las interacciones electrostáticas. Su contribución es menos favorable energéticamente, tal que se puede interpretar como a una interacción repulsiva entre los componentes en el CI. Dicha repulsión puede estar compensada por el término de correlación electrónica ya que como se explicó, este tipo de fenómeno reduce la repulsión electrón-electrón.



a)



b)

Figura 5.10 Valores resultantes del EDA realizado al CI IA , a) y al CI IIB, b).

5.4 Caso de estudio

Partiendo de los resultados presentados para los CI entre CUR y β CDm2G en una estequiometría 2:1, se realizó el cálculo de optimización de geometría en medio acuoso (caja de potencial) con la finalidad de estudiar el efecto del disolvente sobre la estabilización del CI.

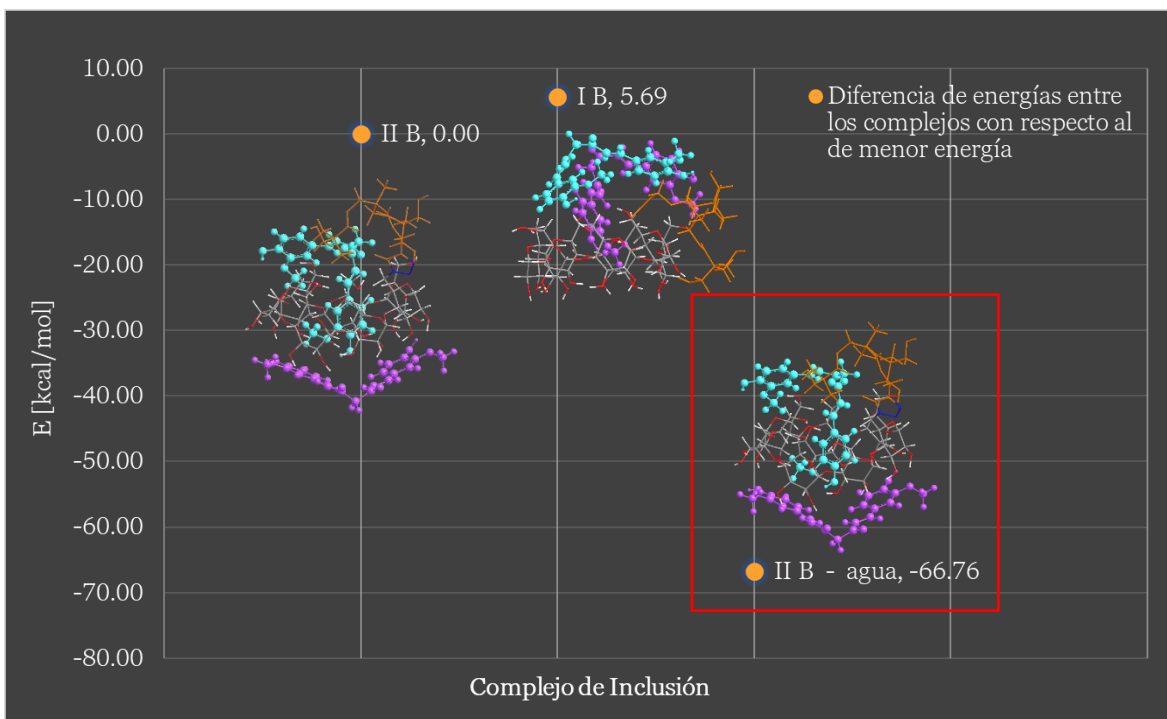


Figura 5.11 Energías relativas de las estructuras de CI optimizadas para los CI CUR- β CDm2G en una estequiometría 2:1. En color rojo se ha enmarcado la conformación IIB-agua. El resto de CI fueron calculados en fase gas.

De esta optimización, se encontró que la geometría de menor energía del CI en presencia del disolvente es bastante similar, en estructura, al CI IIB calculada en fase gas. En la figura 5.11 se presentan, en comparación, las estructuras de los CI en fase gas con el CI resultante del cálculo con efecto del disolvente (etiquetado como IIB-agua), así como las energías relativas al valor energético del CI IIB.

Es posible apreciar en la gráfica que la diferencia energética entre los CI IIB y IIB-agua es de 66.76 kcal/mol, siendo el último el que presenta una menor energía en la optimización de geometría. Considerando la presencia de varios grupos polares en el sistema en estudio, podría esperarse que, en un medio con constante dieléctrica alta, el sistema en su conjunto habría de estabilizarse; sin embargo es importante tener en cuenta que en presencia de moléculas explícitas de disolvente, en un medio acuoso real, dichas moléculas podrían competir por algunos sitios de interacción intermolecular.

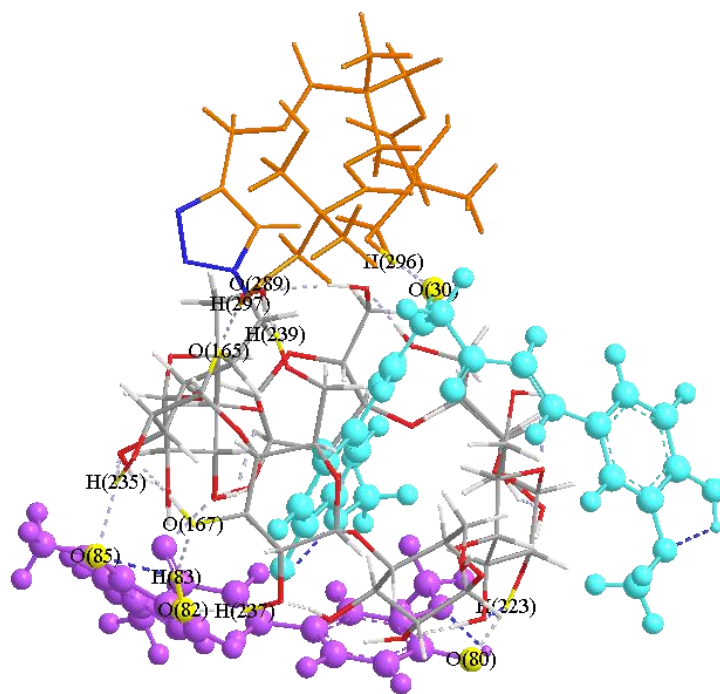


Figura 5.12 PH presentes en el CI IIB-agua. En color amarillo se han resaltado los átomos involucrados además de que se han etiquetado con su símbolo y número en el archivo de salida.

Las interacciones que se establecen en el CI IIB-agua resultaron ser las mismas que en su símil en fase gas, ver figura 5.12. Al comparar los PH formados entre ambos CI, se observa que las longitudes son similares.

Estos resultados dan lugar a considerar que el sistema CUR- CDm2G en presencia de agua como disolvente, favorece la estequiometría 2:1, cuya estructura es generada por interacciones del tipo PH e hidrofóbicas principalmente. Esto da como resultado que una de las moléculas de CUR se encuentre estable al permanecer parcialmente encapsulada por la β CD con ayuda del dendrón 2G, mientras que la segunda molécula de CUR permanezca “externa” interaccionado con la cara secundaria de la β CD.

5.5 Correlación entre resultados teóricos y espectros UV-vis

Una de las principales motivaciones del presente trabajo radicó en poder correlacionar información experimental (en este caso, espectros UV-vis) con aquellos resultados obtenidos mediante el uso de herramientas de química computacional, con la finalidad de lograr una descripción más certera de los sistemas supramoleculares en estudio.

En este sentido, en esta sección evocamos los espectros de absorción obtenidos experimentalmente para los CI de CUR formados, tanto en presencia de β CD nativa, así como

de los contenedores dendronizados, de los cuales nos hemos enfocado en CDM2G que resulta de la mono-sustitución de la β CD con dendrones de segunda generación.

En línea con la discusión precedente, el análisis se ceñirá a las estequiometrías 1:1 y 2:1. Iniciando con los CI entre CUR y β CD nativa, en la figura 5.13 a), se muestran los espectros de absorción, obtenidos en un medio etanol-agua, para diferentes estequiometrías.

Una primera observación es que, tomando en cuenta la intensidad de las bandas en cada caso, el CI en estequiometría 2:1 (línea verde) exhibe una mayor intensidad que está relacionada con una mayor solubilización de la CUR como cromóforo, en comparación con las otras estequiometrías, incluida la 1:1 estudiada teóricamente en este trabajo (línea azul).

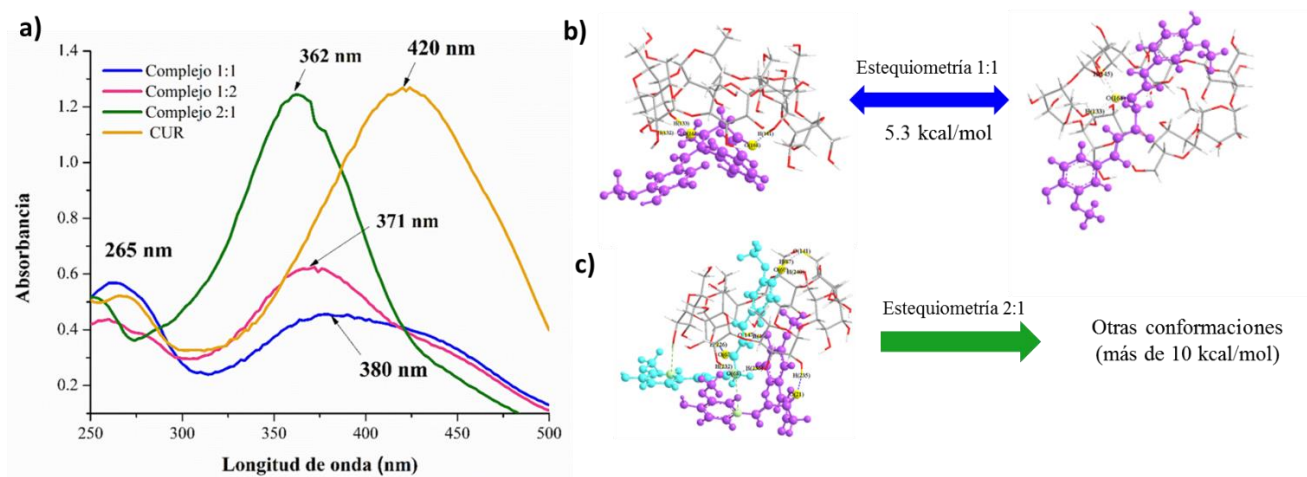


Figura 5.13 Relación entre espectros UV-vis y geometrías optimizadas de CI entre CUR- β CD nativa en estequiometrías 1:1, 2:1. a) Espectros UV-vis en agua ultrapura de CUR (0.050 mM), y de los complejos de inclusión con la β CD nativa en diferentes estequiometrías obtenidos mediante coprecipitación (solución liofilizada). Tomado de (Cabrera Quiñones, 2020), b) Estructuras de los CI en competencia de CUR- β CD nativa en estequiometría 1:1, c) CI CUR- β CD nativa en estequiometría 2:1.

La conformación del CI de mínima energía obtenida con estequiometría 1:1 (Figura 5.13, b)) posiciona a la CUR, con su naturaleza de cromóforo hidrofóbico, expuesta al medio polar, lo cual podría relacionarse con la baja intensidad de absorción en el espectro, relacionada a una pobre solubilización.

Por otro lado, la intensidad pronunciada de absorción para el caso de CUR encapsulada en una estequiometría 2:1 podría explicarse al ver la conformación del CI de mínima energía (Figura 5.13, c)), en donde el cromóforo logra aislarse del medio, mediante el encapsulamiento en un entorno hidrofóbico más favorable como lo es la cavidad de la β CD.

En cuanto al desplazamiento de los máximos de absorción, se ha reportado que el máximo de absorción de CUR oscila entre 331 a 389 nm cuando se encuentra en su forma tautomérica diceto, y entre 420 y 430 nm cuando exhibe su forma enólica (Shen and Ji 2012).

De acuerdo con el espectro obtenido experimentalmente para CUR (línea amarilla, figura 5.13, a), en este disolvente estaría predominando su forma enólica.

Al ocurrir la complejación de CUR, independientemente de la estequiometría, se observa un desplazamiento hipsocrómico hacia longitudes de onda más cortas. En el caso del espectro correspondiente a la estequiometría 1:1 (línea azul en figura 5.13, a)), la banda de absorción presenta poca definición en el valor de una banda de absorción en específico. La longitud de onda en la que se posiciona el máximo de este espectro es de 380 nm, valor que se encuentra entre la longitud de onda correspondiente a los tautómeros dicetonico y enólico. En contraparte, la banda de absorción correspondiente a la estequiometría 2:1 (línea verde en figura 5.13, a)) presenta una banda mucho más definida en 362 nm. La “definición” de esta banda en correlación con la conformación encontrado en los cálculos teóricos, nos deja ver que en esta estequiometría existe una mayor complejación de las moléculas de CUR en su tautómero dicetonico preferentemente.

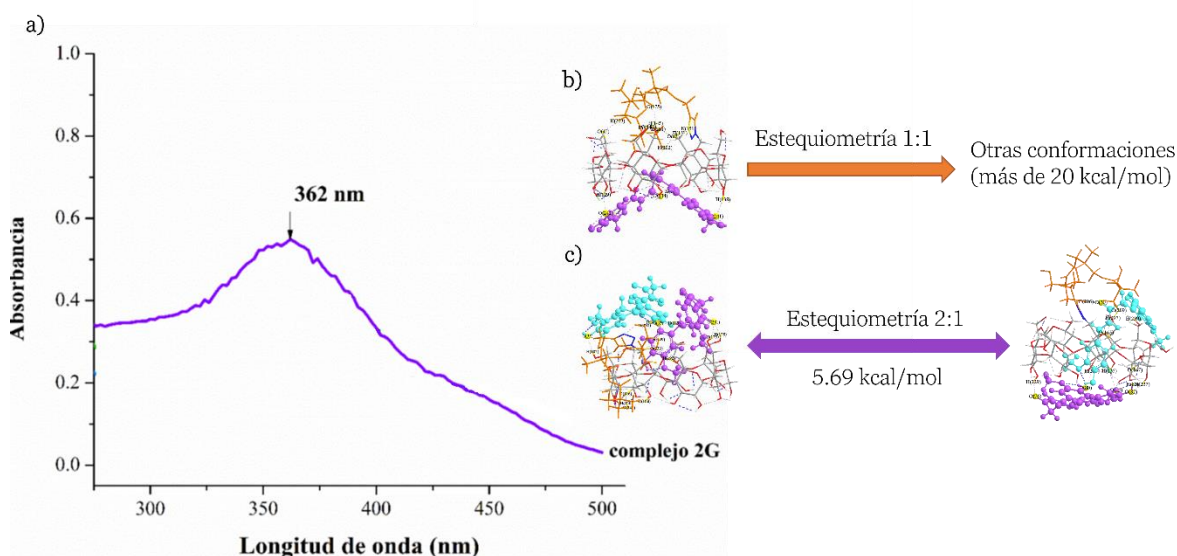


Figura 5.14 Relación entre espectros UV-vis y geometrías optimizadas de CI entre CUR-βCDm2G en estequiometrías 1:1, 2:1. a) Espectro UV-vis en agua ultrapura de los de CI entre CUR-βCDm2G en estequiometría 2:1, obtenidos por coprecipitación. Tomado de (Cabrera-Quiñones 2020), b) CI en competencia de CUR-βCD nativa en estequiometría 1:1, c) CI CUR-βCD nativa en estequiometría 2:1.

Con relación a los CI entre CUR y βCDm2G, en la figura 5.14 a) se presenta el espectro de absorción obtenido en medio-etanol-agua para la estequiometría 2:1. En este se aprecia una absorbancia no mayor de 0.6, lo que indica una menor solubilidad de la CUR en comparación con la βCD nativa en la misma estequiometría.

Al contrastar con la conformación del CI entre CUR-βCDm2G en estequiometría 1:1, es notorio que la CUR solo establece interacciones con la cara secundaria de la βCD, lo que provoca que la CUR quede expuesta al medio, lo que da lugar a que esta molécula tienda a sufrir alguna reacción química que la estabilice fácilmente.

El dendrón no promueve la formación de los CI en una estequiometría 1:1, sin embargo, en la estequiometría 2:1 la presencia del dendrón contribuye a la estabilización de ambas moléculas de CUR.

Recordemos que para la estequiometría 2:1 se presentan dos estructuras en competencias (figura 5.14, c)), en ambos casos se tiene como constante el encapsulamiento parcial de ambas

moléculas de CUR, lo que deja a una de ellas expuesta al medio, diferente al presentado dentro de la cavidad de la β CD, dando lugar a una mayor probabilidad de que estas moléculas sufran alguna reacción que desestabilice el CI. Contrastando este hecho con el espectro de absorción, es posible relacionar la absorbancia menor a 0.6 con la posición en la que se estabilizan las moléculas de CUR.

El espectro de absorción muestra de manera más definida la banda de absorción en el valor de 362 nm, que como se mencionó, se encuentra dentro del intervalo de absorción por parte del tautómero dicetónico de la CUR. La presencia de esta banda, junto a las geometrías encontradas en el cálculo teórico, permite especular que el dendrón de 2G, además de que promueve el encapsulamiento de la CUR en la β CD, favorecerá el tautómero diceto al formar los CI de menor energía.

Capítulo 6

Conclusiones

En este trabajo se logró obtener, a partir de cálculos computacionales con DFT, la geometría de mínima energía que presentan los CI formados entre CUR en su tautómero dicetónico, con β CD nativa y el derivado β CDm2G.

A partir de los resultados mostrados en la optimización de geometría, las conformaciones adoptadas por los CI son consecuencia de la formación de interacciones intermoleculares que mantienen a estos sistemas ensamblados.

De acuerdo con el análisis de distancias y ángulos, las principales interacciones intermoleculares en los CI corresponden a PH e interacciones hidrofóbicas.

Se encontró que entre mayor sea el número de PH entre huésped y hospedero(s), la geometría adoptada será la de menor energía, observándose preferentemente la interacción de CUR con la cara secundaria de la β CD.

A través del EDA se observó que las interacciones del tipo dispersión tienen una contribución muy significativa en la energía de interacción. Esto nos lleva a concluir que contribuyen mayoritariamente a la estabilización de los CI. Las interacciones de dispersión en los CI estudiados presumiblemente son el reflejo de las interacciones hidrofóbicas presentes en el encapsulamiento parcial de la CUR en la cavidad de la β CD.

El dendrón de segunda generación juega un papel importante en la estabilización de los CI contribuyendo con la formación de PH no solo con CUR, sino también con la β CD. La flexibilidad del dendrón permite que este sustituyente sea partícipe en el encapsulamiento de las moléculas de CUR en los complejos con estequiometrías 2:1. La optimización de geometría para estos CI mostró que la conformación de menor energía es aquella en la que una de las moléculas de CUR interacciona mayoritariamente con la cavidad de la β CD y su cara secundaria, mientras que la otra molécula de CUR establece PH con el dendrón de 2G y con la cara secundaria del contenedor.

Aunque en algunas conformaciones de los CI, la molécula de CUR en su tautómero diceto, disminuye su angularidad, aun así, es posible que interacciones con el hospedero. Este hecho nos

hace pensar que la CUR en presencia de los hospederos β CD y β CDm2G, tendería a adoptar preferencialmente un tautómero diceto para lograr la formación de los complejos de inclusión.

En adición, el caso de estudio de optimización de geometría, para el complejo CUR- β CDm2G, en una estequiometría 2:1 en fase agua, presentó una conformación muy similar a la obtenida en fase gas para el mismo complejo con la misma estequiometría.

En comparación con su símil en fase gas, el CI CUR- β CDm2G en fase agua muestra una estabilización adicional por 66.76 kcal/mol, lo que nos hace pensar que experimentalmente, la geometría obtenida en los cálculos teóricos sería la más probable que adopten las moléculas.

Al contraponer los espectros UV-vis de los CI CUR- β CD nativa, obtenidos experimentalmente, con las conformaciones calculadas en este trabajo, es posible dar explicación a las bandas de absorción de las estequiometrías 1:1 y 2:1. La baja solubilidad y presencia de la banda de absorción con valor de 380 nm del espectro de absorción en estequiometría 1:1, está relacionada con la exposición de la CUR fuera de la β CD.

Con respecto a la estequiometría 2:1, la intensidad de la banda definida en 362 nm correspondiente al tautómero dicetónico de la CUR, se correlacionó con la mayor complejación de las moléculas de CUR con la β CD, al establecer interacciones con la cavidad y la cara secundaria del hospedero. Debido a que, en este caso, los cálculos teóricos solo arrojaron una conformación de menor energía, sin alguna estructura en competencia, lo que nos lleva a la conclusión que en la estequiometría 2:1 del CI CUR- β CD nativa el tautómero dicetonico se favorezca al formar el CI.

Por otro lado, al contrastar el espectro de absorción del CI CUR- β CDm2G en estequiometría 2:1 obtenido experimentalmente, con las conformaciones en competencia calculadas, se observó que la disminución en la absorbancia de la banda de absorción presente en el espectro es derivada del encapsulamiento parcial de las moléculas de CUR en el hospedero. Sumado a ello, al comparar los resultados entre las estequiometrías 1:1 y 2:1, se encontró que el dendrón juega un papel importante en la estabilización de la CUR y que además promueve la presencia de la CUR en su tautómero dicetonico.

Finalmente, cabe mencionar que las simulaciones realizadas con DFT como nivel de teoría para estos sistemas resultó ser una herramienta eficiente para estudiar la estructura de los CI y las contribuciones energéticas que permiten su estabilización.

Apéndices

Se presenta a continuación, las distancias medidas para cada PH establecido en los CI, la medida del ángulo correspondiente al residuo diceto. En determinadas configuraciones se han marcado las interacciones entre los anillos aromáticos con H y O.

A.1 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD nativa 1:1

CI: Ia

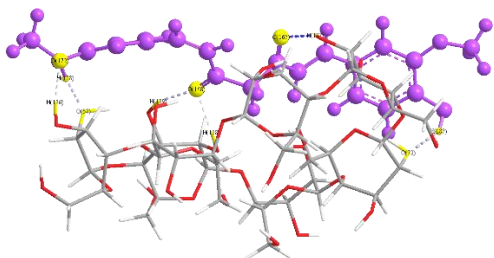


Tabla A1. Longitudes de PH en el CI: Ia

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
I a	O168-H139	1.91	
	O168-H138	1.91	
	O167-H127	2.02	
	O172-H136	1.8	
	O57-H188	1.63	
	O72-H187	1.94	

Tabla A2. Ángulo en el residuo diceto en el CI: Ia

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
Ia	Morada	156-157-160	115

CI : IIa

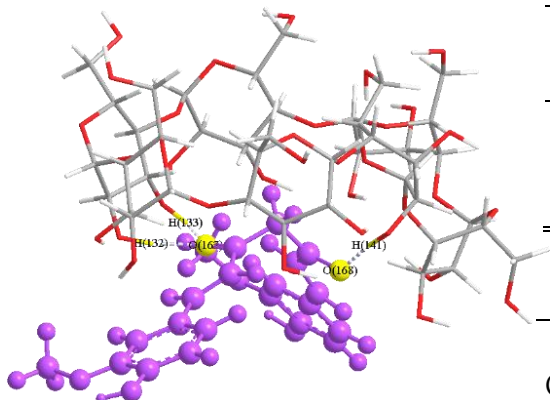


Tabla A3. Longitudes de PH en el CI: IIa

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
IIa	O167-H132	1.72	
	O167-H133	1.76	
	O168-H141	1.62	

Tabla A4. Angulo en el residuo diceto en el CI: IIa

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
IIa	Morada	156-157-158	107.3

CI IIIa

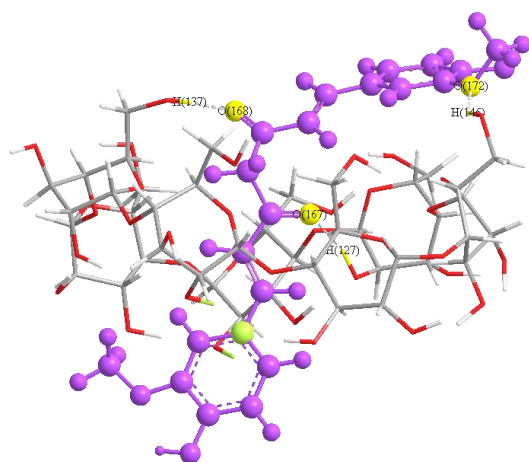


Tabla A5. Longitudes de PH en el CI: IIIa

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
III a	O168-H137	1.85	
	O167-H127	1.68	
	O172-H146	1.93	
	C161- H130		3.23
	C161-H138		3.28

Tabla A6. Angulo en el residuo diceto en el CI: IIIa

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
IIIa	Morada	156-157-159	116.5

CI Iva

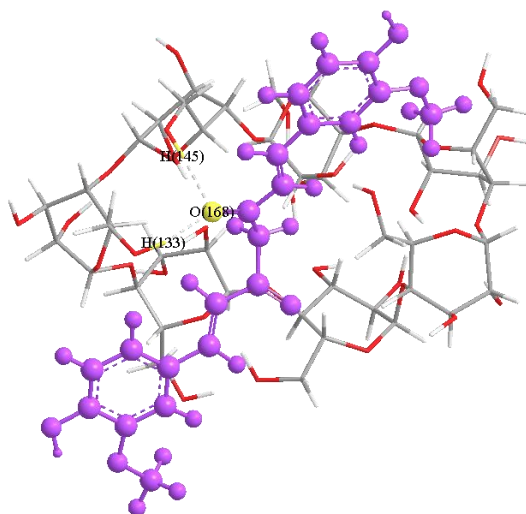


Tabla A7. Longitudes de PH en el CI: IVa

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
IVa	O168-H133	1.8	
	O168-H145	1.98	

Tabla A8. Angulo en el residuo diceto en el CI: IVa

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
IVa	Morada	156-157-158	117.3

A.2 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD nativa 2:1

CI Ib

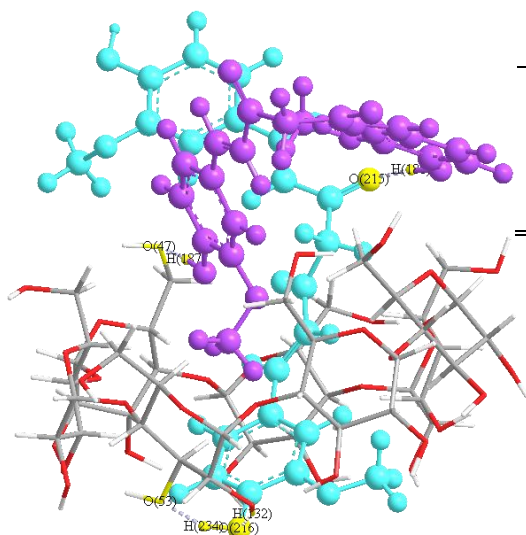


Tabla A9. Longitudes de PH en el CI: Ib

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
I B	O213-H188	1.73	
	O47-H187	1.67	
	O216-H132	1.79	
	O53-H234	1.61	

Tabla A10. Angulo en el residuo diceto en el CI: Ib

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
I b	Morada	56-57-58	109.9
	Azul	203-204-205	113.5

CI IIb

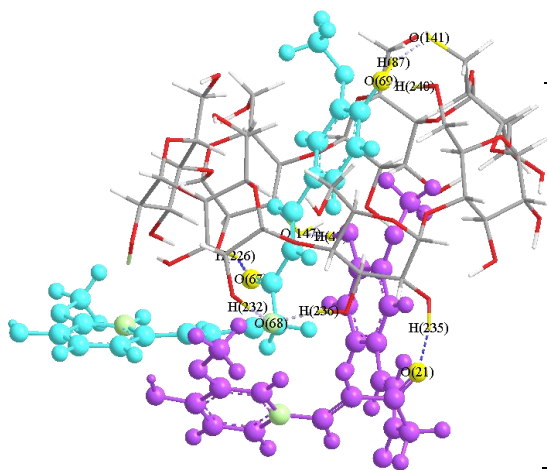


Tabla A11. Longitudes de PH en el CI: IIb

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
II b	O67-H226	1.7	
	O147-H40	1.67	
	O68-H236	1.73	
	O68-H232	1.74	
	O21-H235	1.71	
	O69-H240	1.9	
	O141-H87	1.62	
	sistema π -H229		2.25
	sistema π -O68		3.4

Tabla A12. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IIb

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
II b	Azul	156-157-158	116.3
	Morada	203-204-205	112.8

CI IIIb

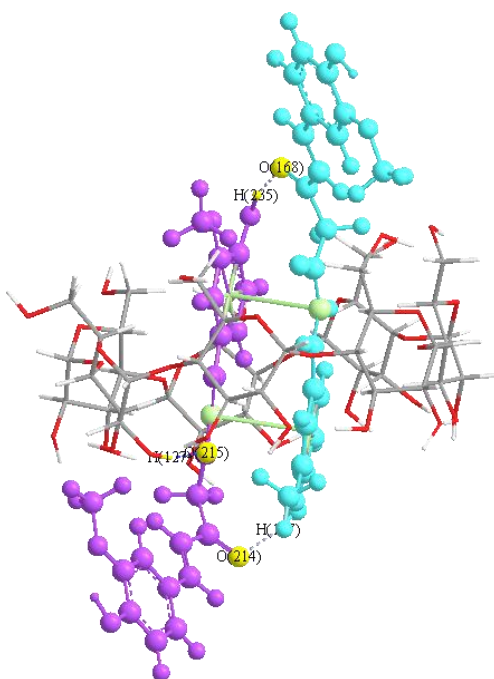


Tabla A13. Longitudes de PH en el CI: IIIb

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
III b	O215-H127	1.65	
	O168-H235	1.64	
	O214-H187	1.68	
	C202-centroide azul		3.14
	C159-centroide morado		3.2

Tabla A14. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IIIb

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
III b	Morada	156-157-158	115.4
	Azul	203-204-205	113.2

CI.IVb

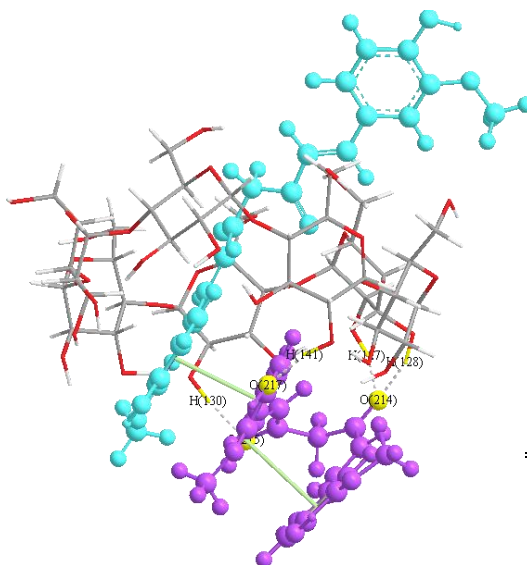


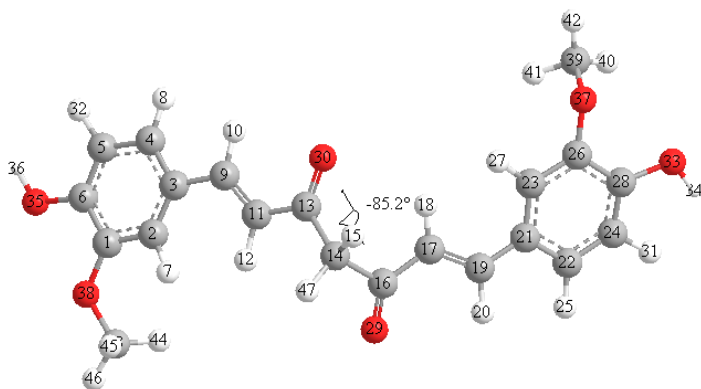
Tabla A15. Longitudes de PH en el CI: IVb

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
IV b	O217-H141	1.82	
	O215-H130	1.8	
	O214-H128	1.79	
	O214-H127	1.8	
	Centroide CUR azul		3.66
Centroide CUR morada		3.43	

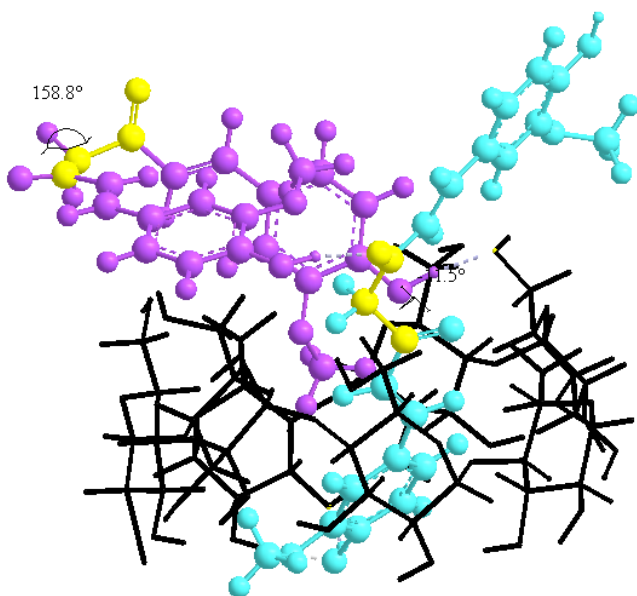
Tabla A16. Angulo en el residuo diceto en el CI: IVb

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
IV b	Morada	156-157-158	115.5
	Azul	203-204-205	115.1

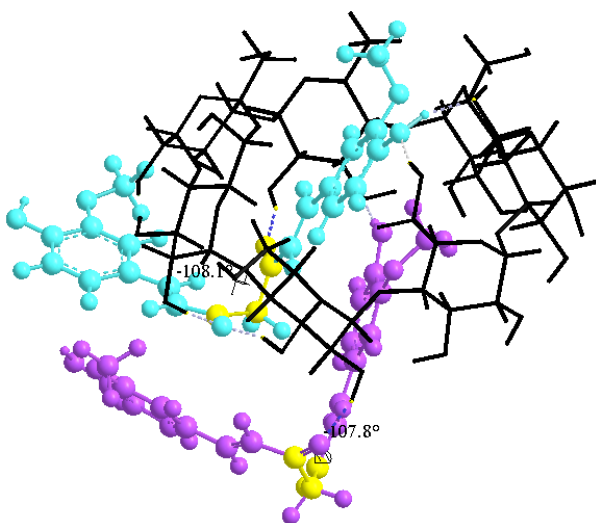
A.2.1 Ángulos diedrales en los CI CUR. β CD nativa 2:1



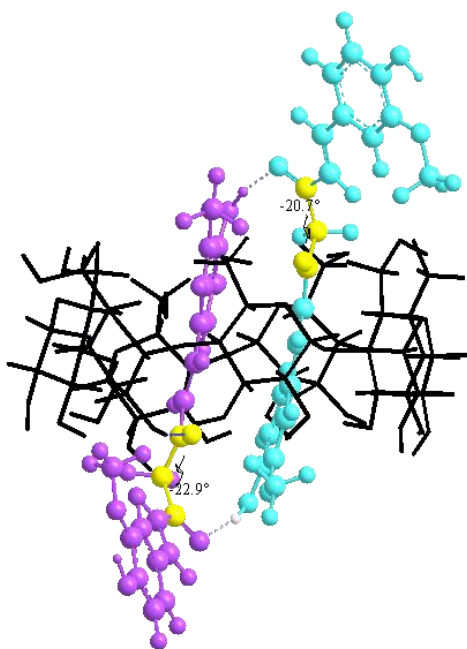
CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
Archivo de entrada	C(16)-C(14)-C(13)-O(30)	-85.228



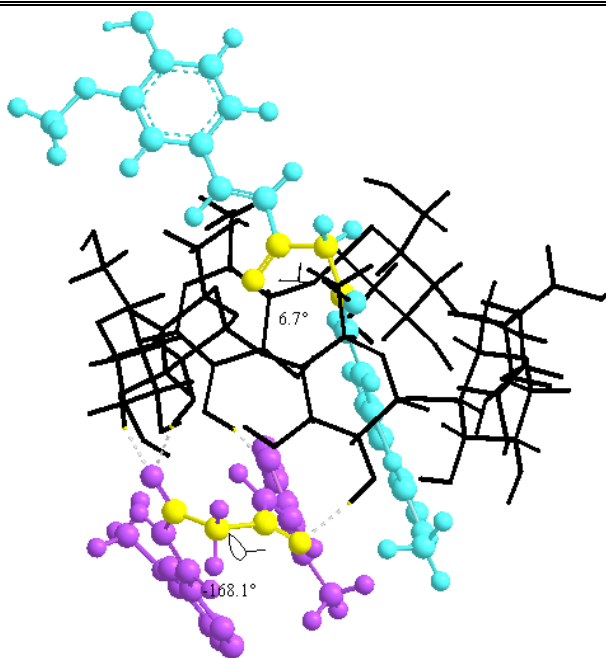
CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Angulo [°]
I b	Morada	C(158)-C(157)-C(156)-O(168)	158.817
	Azul	O(214)-C(205)-C(204)-C(203)	-11.46



CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Angulo [°]
II b	Morada	C(11)-C(10)-C(9)-O(21)	107.796
	Azul	O(67)-C(58)-C(57)-C(56)	108.119



CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
III b	Morado	C(205)-C(204)-C(203)-O(215)	-22.936
		O(167)-C(158)-C(157)-C(156)	-20.681



CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
IV b	Morado	C(205)-C(204)-C(203)-O(215)	168.099
	Azul	C(158)-C(157)-C(156)-O(168)	6.708

Para calcular la diferencia entre los ángulos diedrales de los CI con respecto al ángulo diedro de la CUR del archivo de entrada, se tomó la resta de los valores absolutos de del ángulo medido en los CI y el ángulo de referencia. Para la fácil identificación de los átomos implicados en los ángulos diedrales, se resaltaron en color amarillo.

A.3 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD m2G, estequiometría 1:1

CI I A

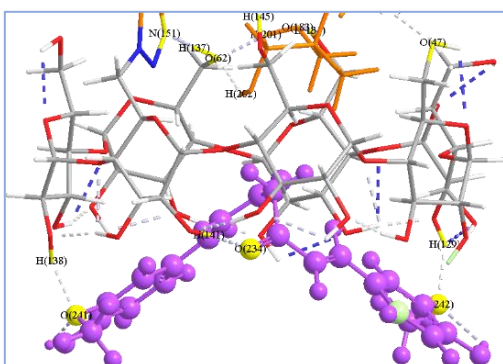
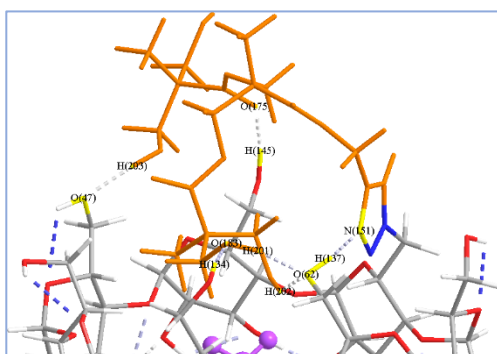


Tabla A17. Longitudes de PH en el CI: IA

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
I A	O242-H129	1.93	
	O234-H141	1.7	
	O241-H138	1.9	
	O62-H201	1.65	
	O62-H202	2.12	
	O47-H203	1.8	
	O183-H134	1.74	
	O175-H145	1.8	
	N151-H137	1.7	
	sistema π -H126		2.29

Tabla A18. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IA

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
I A	Morada	13-14-16	110.8

CI II A

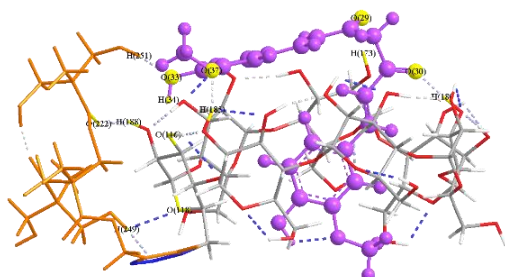


Tabla A19. Longitudes de PH en el CI: IA

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
IIA	O30-H180	1.63	
	O29-H173	1.91	
	O37-H185	1.77	
	O115-H34	1.53	
	O33-H251	1.73	
	O222-H188	1.78	
	O118-H249	2.43	

Tabla A20. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IIA

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
II A	Morada	13-14-16	107.3

CI III A

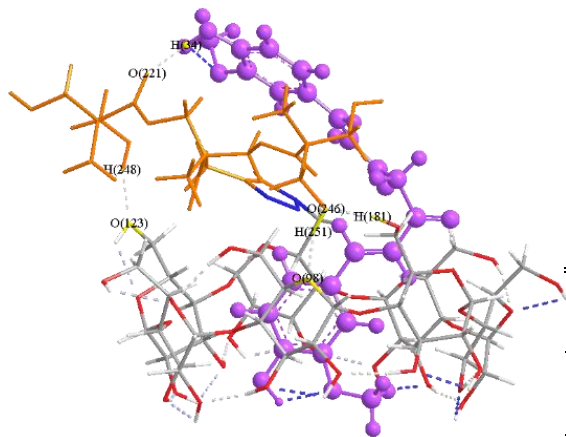


Tabla A21. Longitudes de PH en el CI: IIA

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
IIIA	O221-H34	1.76	
	O123-H248	1.92	
	O98-H251	1.75	
	O246-H181	1.73	

Tabla A22. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IIA

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
III A	Morada	13-14-16	110.4

A.4 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH CUR. β CD m2G, estequiometría 2:1

CI I B

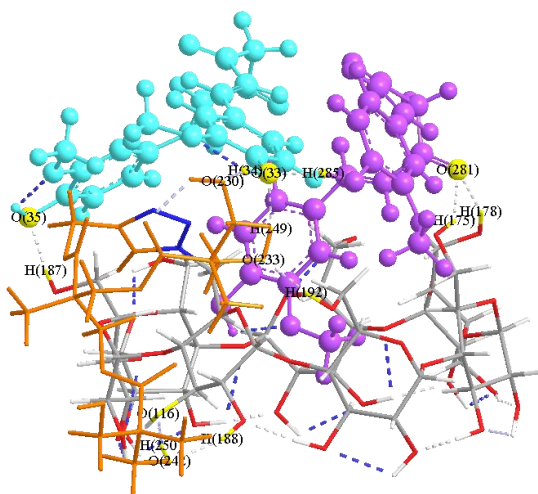


Tabla A23. Longitudes de PH en el CI: IB

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
I B	O35-H187	1.93	
	O116-H250	1.65	
	O242-H188	1.8	
	O233-H192	1.69	
	O230-H34	1.6	
	O33-H249	1.72	
	O33-H285	1.91	
	O281-H175	1.97	
	O281-H178	2.05	
	sistema π -O31		

Tabla A24. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IB

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
I B	Morada	264-265-267	120.3
	Azul	13-14-16	110.4

CI. II B

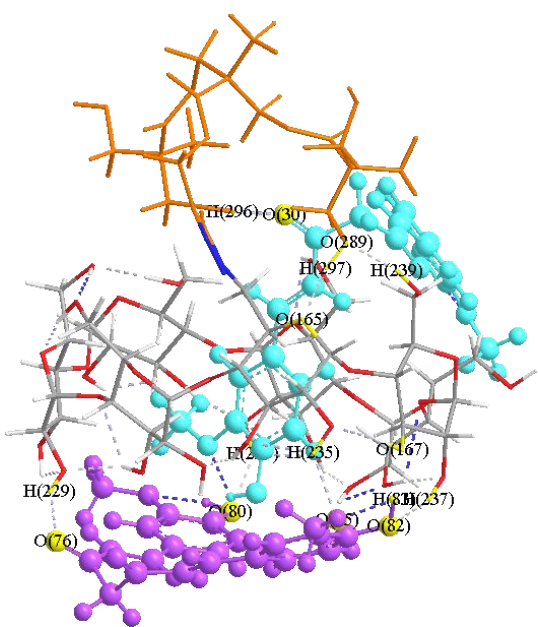


Tabla A25. Longitudes de PH en el CI: IIB

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
II B	O82-H237	1.82	
	O167-H83	1.56	
	O76-H229	1.74	
	O80-H223	1.89	
	O30-H296	1.72	
	O289-H239	1.81	
	O85-H235	2.15	
	O165-H297	1.78	

Tabla A26. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IIB

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
II B	Morada	13-14-16	111.4
	Azul	60-61-63	112.6

A.5 Ángulos de CUR en tautómero diceto y distancias de PH. Caso de estudio: CUR.
 β CD m2G, estequiometría 2:1 en medio agua

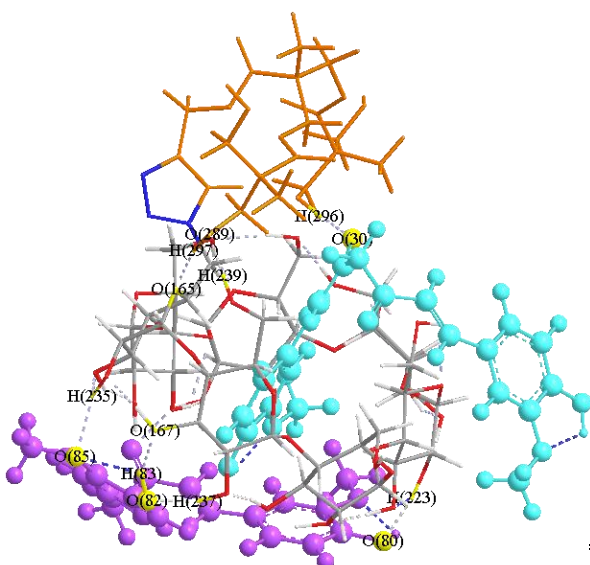


Tabla A25. Longitudes de PH en el CI: IIB

CI	Átomos en interacción	Longitud del PH [Å]	Longitud sistema π -X [Å]
II B	O289-H239	1.8	
AGUA	O167-H83	1.6	
	O82-H237	1.83	
	O85-H235	1.98	
	O76-H229	1.87	
	O30-H296	1.71	
	O80-H223	1.84	
	O165-H297	1.74	

Tabla A26. Ángulo en el residuo diceto en el CI: IIB

CI	CUR	# de serie de los átomos de C	Ángulo [°]
II B			
AGUA	Morada	13-14-16	112.6
	Azul	60-61-63	112.5

Bibliografía

- Adhikari, Upendra, and Steve Scheiner. 2012. "Sensitivity of Pnicogen, Chalcogen, Halogen and H-Bonds to Angular Distortions." *Chemical Physics Letters* 532: 31–35.
- Aggarwal, Bharat B., and Kuzhuvilil B. Harikumar. 2009. 41 *International Journal of Biochemistry and Cell Biology Potential Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-Inflammatory Agent, against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic Diseases.*
- Allijn, Iris E., Raymond M. Schiffelers, and Gert Storm. 2016. "Comparison of Pharmaceutical Nanoformulations for Curcumin: Enhancement of Aqueous Solubility and Carrier Retention." *International Journal of Pharmaceutics* 506(1–2): 407–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.070>.
- Balasubramanian, Krishnan. 2006. "Molecular Orbital Basis for Yellow Curry Spice Curcumin's Prevention of Alzheimer's Disease." *Journal of agricultural and food chemistry* 54(10): 3512–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19127718/> (January 11, 2022).
- Banerjee, Samya, and Akhil R. Chakravarty. 2015. "Metal Complexes of Curcumin for Cellular Imaging, Targeting, and Photoinduced Anticancer Activity." *Accounts of Chemical Research* 48(7): 2075–83.
- Barman, Biraj Kumar, Biplab Rajbanshi, Ananya Yasmin, and Mahendra Nath Roy. 2018. "Exploring Inclusion Complexes of Ionic Liquids with α - and β - Cyclodextrin by NMR, IR, Mass, Density, Viscosity, Surface Tension and Conductance Study." *Journal of Molecular Structure* 1159: 205–15.
- Barse, Brajesh, Praveen Kaul, and Anirban Banerjee. "Cyclodextrins : Emerging Applications."
- Baseden, Kyle A., and Jesse W. Tye. 2014. "Introduction to Density Functional Theory: Calculations by Hand on the Helium Atom." *Journal of Chemical Education* 91(12): 2116–23.
- Bautista-Renedo, Joanatan Michael et al. 2022. "Deformations of Cyclodextrins and Their Influence to Form Inclusion Compounds." *International Journal of Quantum Chemistry* 122(6): e26859. <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1002/qua.26859> (March 3, 2022).
- Bhatia, Nidhi K. et al. 2016. "Effect of PH and Temperature on Conformational Equilibria and Aggregation Behaviour of Curcumin in Aqueous Binary Mixtures of Ethanol." *RSC Advances* 6(105): 103275–88. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/ra/c6ra24256a> (January 11, 2022).
- Boruah, Bornali, Palash M. Saikia, and Robin K. Dutta. 2012. "Binding and Stabilization of Curcumin by Mixed Chitosan-Surfactant Systems: A Spectroscopic Study." *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 245: 18–27.
- Bouhadiba, Abdelaziz et al. 2017. "Host-Guest Interaction between Tyrosine and β -Cyclodextrin: Molecular Modeling and Nuclear Studies." *Journal of Molecular Liquids* 233: 358–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2017.03.029>.
- Cabrera-Quñones, Neyra Citlali. 2020. "Estudio de La Complejación de Curcumina (Antioxidante) En Presencia de Derivados Dendríticos de Beta-Ciclodextrina." UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
- Chen, Sicong, Qiwen Teng, and Shi Wu. 2006. "Theoretical Studies on the Binding Affinities of β -Cyclodextrin to Small Molecules and Monosaccharides." *Central European Journal of Chemistry* 4(2): 223–33. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2478/s11532-006-0013-5/html> (January 11, 2022).
- Chignell, Colin F. et al. 1994. "SPECTRAL AND PHOTOCHEMICAL PROPERTIES OF CURCUMIN."

-
- Photochemistry and Photobiology* 59(3): 295–302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8016208/> (January 11, 2022).
- Cieplak, Piotr, François-Yves Dupradeau, Yong Duan, and Junmei Wang. 2009. “Polarization Effects in Molecular Mechanical Force Fields.”
- Cramer, F., W. Saenger, and H. C.H. Spatz. 2002. “Inclusion Compounds. XIX.1a The Formation of Inclusion Compounds of α -Cyclodextrin in Aqueous Solutions. Thermodynamics and Kinetics.” *Journal of the American Chemical Society* 89(1): 14–20. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00977a003> (January 11, 2022).
- Crini, Grégorio. 2014a. “Review: A History of Cyclodextrins.” *Chemical Reviews* 114(21): 10940–75.
- Cui, Xuejun et al. 2019. “PH Sensitive Supramolecular Vesicles from Cyclodextrin Graft Copolymer and Benzimidazole Ended Block Copolymer as Dual Drug Carriers.” *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 68(12): 733–40. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1493686>.
- Cutrignelli, Annalisa et al. 2014. “A New Complex of Curcumin with Sulfobutylether- β -Cyclodextrin: Characterization Studies and in Vitro Evaluation of Cytotoxic and Antioxidant Activity on HepG-2 Cells.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103(12): 3932–40.
- Dahl, Thomas A., William M. McGowan, Mark A. Shand, and Vakula S. Srinivasan. 1989. “Photokilling of Bacteria by the Natural Dye Curcumin.” *Archives of Microbiology* 151:2 151(2): 183–85. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00414437> (January 11, 2022).
- Das, Sinjan, Surjatapa Nath, T. Sanjoy Singh, and Nitin Chattopadhyay. 2020. “Cavity Size Dependent Stoichiometry of Probe–Cyclodextrin Complexation: Experimental and Molecular Docking Demonstration.” *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 388.
- Dhiman, Priya, and Meenakshi Bhatia. 2020. “Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins and Their Derivatives.” *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 98(3–4): 171–86.
- Fernández-Romero, A. M., Maestrelli, F., García-Gil, S., Talero, E., Mura, P., Rabasco, A. M., & González-Rodríguez, M. L. 2021. “Preparation, Characterization and Evaluation of the Anti-Inflammatory Activity of Epichlorohydrin- β -Cyclodextrin/Curcumin Binary Systems Embedded in a Pluronic®/Hyaluronate Hydrogel.” *International Journal of Molecular Sciences* 22(24)(13566): 13566.
- Ferrero, Riccardo et al. 2021. “On the Interactions of Melatonin/ β -Cyclodextrin Inclusion Complex: A Novel Approach Combining Efficient Semiempirical Extended Tight-Binding (Xtb) Results with Ab Initio Methods.” *Molecules* 26(19).
- Frey, P. A. 2013. “Low-Barrier Hydrogen Bonds.” *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second Edition*: 756–59.
- Friedrich, Christoph, and Arno Schindlmayr. 2006. “Many-Body Perturbation Theory: The GW Approximation.” *Computing* 31: 335–55.
- Furche, Filipp et al. 2014. “Turbomole.” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 4(2): 91–100.
- González-Albadalejo, J et al. 2015. “Curcumin and Curcuminoids: Chemistry, Structural Studies and Biological Properties Title in Spanish: Curcumina y Curcuminoides: Química, Estudios Estructurales y Propiedades Biológicas ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA.” *An Real Acad Farm* 81: 278–310.
- Grimme, S. 2006. “Semiempirical GGA-type Density Functional Constructed with a Long-range Dispersion Correction.” *Journal of computational chemistry* 27(15): 1787–99.
- Grimme, Stefan, Jens Antony, Stephan Ehrlich, and Helge Krieg. 2010. “A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu.” *The Journal of Chemical Physics* 132(15): 154104. <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.3382344> (February 16, 2022).
- Hassaninasab, Azam, Yoshiteru Hashimoto, Kaori Tomita-Yokotani, and Michihiko Kobayashi. 2011.

- “Discovery of the Curcumin Metabolic Pathway Involving a Unique Enzyme in an Intestinal Microorganism.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108(16): 6615–20.
- Hepburn, J., G. Scoles, and R. Penco. 1975. “A Simple but Reliable Method for the Prediction of Intermolecular Potentials.” *Chemical Physics Letters* 36(4): 451–56.
- Hewlings, Susan J., and Douglas S. Kalman. 2017. “Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health.” *Foods (Basel, Switzerland)* 6(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065496/> (January 11, 2022).
- Hobza, Pavel, Rudolf Zahradník, and Klaus Müller-Dethlefs. 2006. “The World of Non-Covalent Interactions: 2006.” *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 71(4): 443–531.
- Hoja, Johannes, Alexander F. Sax, and Krzysztof Szalewicz. 2014. “Is Electrostatics Sufficient to Describe Hydrogen-Bonding Interactions?” *Chemistry – A European Journal* 20(8): 2292–2300. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/chem.201303528> (February 16, 2022).
- Holthausen., Wolfram Koch and Max C. 2001. 40 *Angewandte Chemie International Edition Book Review: A Chemist’s Guide to Density Functional Theory*.
- Hopffgarten, Moritz von, and Gernot Frenking. 2012. “Energy Decomposition Analysis.” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2(1): 43–62.
- Irie, Tetsumi, and Kaneto Uekama. 1997. “Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86(2): 147–62.
- Ishimaru, Yoshihiro et al. 2021. “Synthetic Assembly of Two β -Cyclodextrins through a Trehalose Moiety as a Linker1.” *Tetrahedron Letters* 78.
- Jafar, Mohammed et al. 2020. “Formulation of Curcumin- β -Cyclodextrin-Polyvinylpyrrolidone Supramolecular Inclusion Complex: Experimental, Molecular Docking, and Preclinical Anti-Inflammatory Assessment.” *Drug Development and Industrial Pharmacy* 46(9): 1524–34.
- Jeziorski, Bogumil, Robert Moszynski, and Krzysztof Szalewicz. 1994. “Perturbation Theory Approach to Intermolecular Potential Energy Surfaces of van Der Waals Complexes.” *Chemical Reviews* 94(7): 1887–1930. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr00031a008> (February 15, 2022).
- Jones, David S. et al. 2016. “Pharmacokinetics of Cyclodextrins and Drugs after Oral and Parenteral Administration of Drug/Cyclodextrin Complexes.” *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 68(5): 544–55. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jphp.12427> (January 19, 2022).
- Kanai, Yosuke, Xiaofei Wang, Annabella Selloni, and Roberto Car. 2006. “Testing the TPSS Meta-Generalized-Gradient-Approximation Exchange-Correlation Functional in Calculations of Transition States and Reaction Barriers.” *Journal of Chemical Physics* 125(23).
- Kaplan, Ilya G., and O. B. Rodimova. 1978. “Intermolecular Interactions.” *Soviet Physics - Uspekhi* 21(11): 918–43. <https://iopscience.iop.org/article/10.1070/PU1978v021n11ABEH005715> (February 15, 2022).
- Kaplan, Ilya G. 2006. *Intermolecular Interactions: Physical Picture, Computational Methods and Model Potentials*.
- Kolev, Tsonko M., Evelina A. Velcheva, Bistra A. Stamboliyska, and Michael Spiteller. 2005. “DFT and Experimental Studies of the Structure and Vibrational Spectra of Curcumin.” *International Journal of Quantum Chemistry* 102(6): 1069–79. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/qua.20469> (January 11, 2022).
- Kurkov, Sergey V., and Thorsteinn Loftsson. 2013. “Cyclodextrins.” *International Journal of Pharmaceutics* 453(1): 167–80.
- Langreth, D. C. et al. 2009. “A Density Functional for Sparse Matter.” *Journal of Physics: Condensed Matter* 21(8): 084203. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0953-8984/21/8/084203> (February 16, 2022).
- Lee, Jae Ung, Sung Sik Lee, Sungyul Lee, and Han Bin Oh. 2020. “Noncovalent Complexes of Cyclodextrin

- with Small Organic Molecules: Applications and Insights into Host–Guest Interactions in the Gas Phase and Condensed Phase.” *Molecules* 25(18).
- Li, Ning et al. 2018. “Preparation of Curcumin-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex by Cosolvency-Lyophilization Procedure to Enhance Oral Bioavailability of the Drug.” *Drug Development and Industrial Pharmacy* 44(12): 1966–74.
- Liu, Chi Hsien, Guan Wei Lee, Wei Chi Wu, and Chun Chao Wang. 2020. “Encapsulating Curcumin in Ethylene Diamine- β -Cyclodextrin Nanoparticle Improves Topical Cornea Delivery.” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 186(August 2019).
- Liu, Lei, and Qing Xiang Guo. 2002. “The Driving Forces in the Inclusion Complexation of Cyclodextrins.” *Journal of Inclusion Phenomena* 42(1–2): 1–14. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1014520830813> (March 3, 2022).
- López-Méndez, Luis José et al. 2018. “Synthesis of a Poly(Ester) Dendritic β -Cyclodextrin Derivative by ‘Click’ Chemistry: Combining the Best of Two Worlds for Complexation Enhancement.” *Carbohydrate Polymers* 184(December 2017): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.049>.
- López-Méndez, Luis José et al. 2020. “Convergent Click Synthesis of Macromolecular Dendritic β -Cyclodextrin Derivatives as Non-Conventional Drug Carriers: Albendazole as Guest Model.” *International Journal of Biological Macromolecules* 164: 1704–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.018>.
- van der Lubbe, Stephanie C.C., and Célia Fonseca Guerra. 2019. “The Nature of Hydrogen Bonds: A Delineation of the Role of Different Energy Components on Hydrogen Bond Strengths and Lengths.” *Chemistry – An Asian Journal* 14(16): 2760–69. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/asia.201900717> (January 28, 2022).
- Luke, David R and Tomaszewski, Konrad and Damle, Bharat and Schlamm, Haran T. 2010. “Review of the Basic and Clinical Pharmacology of Sulfobutylether- β -Cyclodextrin (SBECD).” *Journal of pharmaceutical sciences* 99: 3291--3301.
- Manach, Claudine et al. 2005. “Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans. I. Review of 97 Bioavailability Studies.” *The American journal of clinical nutrition* 81(1 Suppl). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640486/> (January 11, 2022).
- Martínez-Guerra, J et al. 2016. “New Insights on the Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Media at Different PH: Influence of the Experimental Conditions.” *International Journal of Electrochemical Science* 14(6): 5373–85. www.electrochemsci.org (January 11, 2022).
- Mazurek, Anna Helena, Łukasz Szeleszczuk, and Tomasz Gubica. 2021. “Application of Molecular Dynamics Simulations in the Analysis of Cyclodextrin Complexes.” *International Journal of Molecular Sciences* 22(17).
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. 2011. “Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. Current Computer-Aided Drug Design.” *Current Computer Aided Drug Design* 7 (2): 146–57. <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cad/2011/00000007/00000002/art00008%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
- Menon, Venugopal P., and Adluri Ram Sudheer. 2007a. “Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Curcumin.” *Advances in Experimental Medicine and Biology* 595: 105–25.
- Moitessier, Nicolas et al. 2016. “Medicinal Chemistry Projects Requiring Imaginative Structure-Based Drug Design Methods.” *Accounts of Chemical Research* 49(9): 1646–57.
- Mondal, Satyajit, Soumen Ghosh, and Satya P. Moulik. 2016. “Stability of Curcumin in Different Solvent and Solution Media: UV–Visible and Steady-State Fluorescence Spectral Study.” *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 158: 212–18.
- Monti, Sandra, Ilse Manet, and Giancarlo Marconi. 2011. “Combination of Spectroscopic and Computational Methods to Get an Understanding of Supramolecular Chemistry of Drugs: From Simple Host Systems to Biomolecules.” *Physical Chemistry Chemical Physics* 13(47): 20893–905.

- Monticelli, Luca, and D Peter Tieleman. 2013. "Force Fields for Classical Molecular Dynamics." *Biomolecular simulations*: 197–213.
- Morin-Crini, 2021. "130 Years of Cyclodextrin Discovery for Health, Food, Agriculture, and the Industry: A Review." *Environmental Chemistry Letters* 19(3): 2581–2617.
- Nag, Abhijit et al. 2018. "Bent Keto Form of Curcumin, Preferential Stabilization of Enol by Piperine, and Isomers of Curcumin/Cyclodextrin Complexes: Insights from Ion Mobility Mass Spectrometry." *Analytical Chemistry* 90(15): 8776–84.
- Nardo, Luca et al. 2011. "Studies on Curcumin and Curcuminoids. XXXIX. Photophysical Properties of Bisdemethoxycurcumin." *Journal of Fluorescence* 21(2): 627. /pmc/articles/PMC3104010/ (January 11, 2022).
- Newberry, Robert W, and Ronald T Raines. 2017. "The $N \rightarrow \pi^*$ Interaction." *Accounts of Chemical Research* 50(8): 1838–46.
- Ninham, B. W., and J. Daicic. 1998. "Lifshitz Theory of Casimir Forces at Finite Temperature." *Physical Review A* 57(3): 1870. <https://journals.aps.org/pr/abstract/10.1103/PhysRevA.57.1870> (February 15, 2022).
- Oqmhula, Kenji, Kenta Hongo, Ryo Maezono, and Tom Ichibha. 2020. "Ab Initio Evaluation of Complexation Energies for Cyclodextrin-Drug Inclusion Complexes." *ACS Omega* 5(31): 19371–76.
- Paquet, Eric, and Herna L. Viktor. 2015. "Molecular Dynamics, Monte Carlo Simulations, and Langevin Dynamics: A Computational Review." *BioMed Research International* 2015.
- Perdew, J. P., Kurth, S., Zupan, A., & Blaha, P. 1999. "Accurate Density Functional with Correct Formal Properties: A Step beyond the Generalized Gradient Approximation." *Physical review letters* 82(12): 2544.
- Perdew, John P., Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. 1996. "Generalized Gradient Approximation Made Simple." *Physical Review Letters* 77(18): 3865–68.
- Perdew, John P., Jianmin Tao, Viktor N. Staroverov, and Gustavo E. Scuseria. 2004. "Meta-Generalized Gradient Approximation: Explanation of a Realistic Nonempirical Density Functional." *Journal of Chemical Physics* 120(15): 6898–6911.
- Phipps, Maximillian J S, Thomas Fox, Christofer S Tautermann, and Chris-Kriton Skylaris. 2015. "Energy Decomposition Analysis Approaches and Their Evaluation on Prototypical Protein-Drug Interaction Patterns †." *Chem. Soc. Rev* 44: 3177. www.rsc.org/csr.
- Picco, Daniele de Cassia Rodrigues et al. 2019. "Effect of Curcumin-Mediated Photodynamic Therapy on Streptococcus Mutans and Candida Albicans: A Systematic Review of in Vitro Studies." *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 27: 455–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31352059/> (January 11, 2022).
- Pitha, Josef, Liquid Crystal Element, and Its Use. 1988. "United States Patent [19]."
- Poulson, Benjamin Gabriel et al. 2021. "Cyclodextrins: Structural, Chemical, and Physical Properties, and Applications." *Polysaccharides* 3(1): 1–31.
- Priyadarsini, K. Indira. 2009. "Photophysics, Photochemistry and Photobiology of Curcumin: Studies from Organic Solutions, Bio-Mimetics and Living Cells." *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 10(2): 81–95. <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-5143ce44-4416-33fb-88a0-df38908556f6> (January 11, 2022).
- Priyadarsini, Kavirayani Indira. 2014. "The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent." *Molecules* 19(12): 20091–112. <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/12/20091/htm> (January 11, 2022).
- Rappoport, Dmitriy, Nathan R M Crawford, Filipp Furche, and Kieron Burke. 2009. "Which Functional Should I Choose?" *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*: 159–172. <http://chem.ps.uci.edu/~kieron/dft/pubs/RCFB08.pdf%5Cnhttp://doi.wiley.com/10.1002/0470>

862106.ia615.

- Reddy, V. Prakash, Xiongwei Zhu, George Perry, and Mark A. Smith. 2009. "Oxidative Stress in Diabetes and Alzheimer's Disease." *Journal of Alzheimer's Disease* 16(4): 763–74.
- Rege, Sameera A., Megha Arya, and Shamim A. Momin. 2019. "Structure Activity Relationship of Tautomers of Curcumin: A Review." *Ukrainian Food Journal* 8(1): 45–60.
- Rincón-López, Juliana, Yara C. Almanza-Arjona, Alejandro P. Riascos, and Yareli Rojas-Aguirre. 2021. "Technological Evolution of Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field." *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 61(July 2020).
- Sanghi, DK, and Tiwle Rakesh. 2014. "Phase Solubility Study of Hydrophobic Drug Domperidone Using a Novel Technique Inclusion." *International Journal of Pharmaceutical Research and Analysis* 4(3): 157–62.
- Santezi, Carolina, Bárbara Donadon Reina, and Livia Nordi Dovigo. 2018. "Curcumin-Mediated Photodynamic Therapy for the Treatment of Oral Infections-A Review." *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 21: 409–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378256/> (January 11, 2022).
- Saokham, Phennapha, Chutimon Muankaew, Phatsawee Jansook, and Thorsteinn Loftsson. 2018. "Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes." *Molecules* 23(5): 1–15.
- Sarker, Marjana Rahman, and Susan F. Franks. 2018. "Efficacy of Curcumin for Age-Associated Cognitive Decline: A Narrative Review of Preclinical and Clinical Studies." *GeroScience* 40(2).
- Shen, Liang, and Hong Fang Ji. 2006. "Theoretical Study on Physicochemical Properties of Curcumin." *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 67(3–4): 619–23. <https://europepmc.org/article/med/16979936> (January 11, 2022).
- Shields, Ashley E, and Tanja Van Mourik. 2007. "Supporting Information Comparison of Ab Initio and DFT Electronic Structure Methods for Peptides Containing an Aromatic Ring : The Effect of Dispersion and BSSE." *Transition*: 2–7.
- Sinnokrot, Mutasem Omar, Edward F. Valeev, and C. David Sherrill. 2002. "Estimates of the Ab Initio Limit for π - π Interactions: The Benzene Dimer." *Journal of the American Chemical Society* 124(36): 10887–93. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja025896h> (February 16, 2022).
- Stachowicz, Anna et al. 2011. "DFT Studies of Cation Binding by β -Cyclodextrin." *Theoretical Chemistry Accounts* 130(4–6): 939–53.
- Stone, Anthony. 2013. 1 *The Theory of Intermolecular Forces*. 2nd ed. United Kingdom: oxford university press.
- Strømsheim, Marie D et al. 2011. "Dispersion Interactions in Density-Functional Theory: An Adiabatic-Connection Analysis." *Journal of Chemical Physics* 135(19): 194109. <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.3660357> (February 16, 2022).
- Su, Peifeng, and Hui Li. 2009. "Energy Decomposition Analysis of Covalent Bonds and Intermolecular Interactions." *Journal of Chemical Physics* 131(1).
- Suvarna, V, P Gujar, M Murahari - Biomedicine & Pharmacotherapy, and undefined 2017. "Complexation of Phytochemicals with Cyclodextrin Derivatives-An Insight." *Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332216315001> (February 22, 2022).
- Szalewicz, Krzysztof. 2012. "Symmetry-Adapted Perturbation Theory of Intermolecular Forces." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2(2): 254–72. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wcms.86> (February 13, 2022).
- Szalewicz, Krzysztof, Konrad Patkowski, and Bogumil Jeziorski. 2005. "Intermolecular Interactions via Perturbation Theory: From Diatoms to Biomolecules." *Structure and Bonding* 116(October): 43–117.
- Szejtli, József. 1998. "Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry." *Chemical Reviews* 98(5): 1743–53.

-
- Tan, S. Y., C. Y. Ang, and Y. Zhao. 2017. 5 Comprehensive Supramolecular Chemistry II *Smart Therapeutics Achieved via Host-Guest Assemblies*. Second Edi. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12575-2>.
- Tao, Jianmin, John P. Perdew, Viktor N. Staroverov, and Gustavo E. Scuseria. 2003. "Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids." *Physical Review Letters* 91(14): 146401. <https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.91.146401> (April 8, 2022).
- Tkatchenko, Alexandre, and Matthias Scheffler. 2009. "Accurate Molecular van Der Waals Interactions from Ground-State Electron Density and Free-Atom Reference Data." *Physical Review Letters* 102(7): 073005. <https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.102.073005> (February 16, 2022).
- Tønnesen, Hanne Hjorth, Henk De Vries, Jan Karlsen, and Gerard Beijersbergen Van Henegouwen. 1987. "Studies on Curcumin and Curcuminoids. IX: Investigation of the Photobiological Activity of Curcumin Using Bacterial Indicator Systems." *Journal of pharmaceutical sciences* 76(5): 371–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3309256/> (January 11, 2022).
- Tsuzuki, Seiji, and Hans P. Lüthi. 2001. "Interaction Energies of van Der Waals and Hydrogen Bonded Systems Calculated Using Density Functional Theory: Assessing the PW91 Model." *Journal of Chemical Physics* 114(9): 3949–57.
- Uekama, Kaneto, Fumitoshi Hirayama, and Hidetoshi Arima. 2006. Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications *Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins and Their Derivatives*.
- Walker, John M. 2015. *Molecular Modeling of Proteins Series Editor*.
- Weigend, Florian, and Reinhart Ahlrichs. 2005. "Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy." *Physical Chemistry Chemical Physics* 7(18): 3297–3305.
- West, Philip W et al. 1963. "Quantum Theory of Molecules and Solids. Volume 1, Electronic Structure of Molecules (Slater, John C.)." *Journal of Chemical Education* 40(11): 615. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed040p615.2> (February 15, 2022).
- Wheeler, Steven E. 2013. "Understanding Substituent Effects in Noncovalent Interactions Involving Aromatic Rings." *Accounts of Chemical Research* 46(4): 1029–38.
- Wright, James S. 2002. "Predicting the Antioxidant Activity of Curcumin and Curcuminoids." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 591(1–3): 207–17. https://www.researchgate.net/publication/223286521_Predicting_the_antioxidant_activity_of_curcumin_and_curcuminoids (January 11, 2022).
- Xantheas, Sotiris S., and Brian T. Sutcliffe. 1995. "The Hamiltonian for a Weakly Interacting Trimer of Polyatomic Monomers." *The Journal of Chemical Physics* 103(18): 8022–30.
- Yadav, Priya, Arghya Bandyopadhyay, Anindita Chakraborty, and Keka Sarkar. 2018. "Enhancement of Anticancer Activity and Drug Delivery of Chitosan-Curcumin Nanoparticle via Molecular Docking and Simulation Analysis." *Carbohydrate Polymers* 182(October 2017): 188–98. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.102>.
- Yanagisawa, Daijiro et al. 2010. "Relationship between the Tautomeric Structures of Curcumin Derivatives and Their A β -Binding Activities in the Context of Therapies for Alzheimer's Disease." *Biomaterials* 31(14): 4179–85.
- Zanotto-Filho, Alfeu et al. 2012. "The Curry Spice Curcumin Selectively Inhibits Cancer Cells Growth in Vitro and in Preclinical Model of Glioblastoma." *Journal of Nutritional Biochemistry* 23(6): 591–601.
- Zema, Lucia et al. 2008. "The Use of β -Cyclodextrin in the Manufacturing of Disintegrating Pellets with Improved Dissolution Performances." *AAPS PharmSciTech* 9(2): 708–17.
- Zhang, Xueli et al. 2013. "Design and Synthesis of Curcumin Analogues for in Vivo Fluorescence Imaging and Inhibiting Copper-Induced Cross-Linking of Amyloid Beta Species in Alzheimer's Disease."

-
- Journal of the American Chemical Society* 135(44): 16397–409.
- Zhao, Ruichen, Xiaoli Qin, and Jinfeng Zhong. 2021. “Interaction between Curcumin and β -Casein: Multi-Spectroscopic and Molecular Dynamics Simulation Methods.” *Molecules* 26(16).
- Zheng, Jingjing, Xuefei Xu, and Donald G. Truhlar. 2011. “Minimally Augmented Karlsruhe Basis Sets.” *Theoretical Chemistry Accounts* 128(3): 295–305.
- Zhu, Julia, Katherine Z. Sanidad, Elvira Sukamtoh, and Guodong Zhang. 2017. “Potential Roles of Chemical Degradation in the Biological Activities of Curcumin.” *Food & Function* 8(3): 907–14. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2017/fo/c6fo01770c> (January 11, 2022).