



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

INVESTIGACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE FLURBIPROFENO, DIFLUNISAL Y  
LUMIRACOXIB CON ZN (II) EN FASE GAS Y DISOLUCIÓN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO

P R E S E N T A:  
LEÓN DANIEL PONCE PÉREZ

ASESORES  
DR. RODOLFO GÓMEZ BALDERAS  
DR. JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ MAGADÁN

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023



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

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**



ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**UNAM  
CUAUTITLÁN**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**DEPARTAMENTO  
DE TITULACIÓN**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERAMON BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

**Investigación de los complejos de Flurbiprofeno. Diflunisal y Lumiracoxib con Zn (II) en fase gas y disolución.**

Que presenta el pasante: **León Daniel Ponce Pérez**

Con número de cuenta: **418060977** para obtener el título de: **Licenciado en Química**

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

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Enero de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u>	
<b>VOCAL</b>	<u>Q. José Guadalupe García Estrada</u>	
<b>SECRETARIO</b>	<u>Dra. María Inés Nicolás Vázquez</u>	
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>Dr. Ricardo Baltazar Ayala</u>	
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>M. en C. Emir Alejandro Galván García</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga\*

*A mi querida familia: Dani, mi Ma' y mi Pa'.*

*Mis más grandes modelos de amor, esfuerzo y dedicación, por siempre haber  
confiado en mí, por orientarme hasta aquí, por darle luz a mi vida...*

*Gracias por todo, los amo.*

*"Me di cuenta a pesar de todo que, en medio del invierno, había dentro de mí un verano invencible. Y eso me hace feliz, porque no importa lo duro que el mundo empuje en mi contra, dentro de mí, hay algo más fuerte, algo mejor, empujando de vuelta".*

*El verano, 1953 — Albert Camus,*

Se agradece al proyecto Fármacos antiinflamatorios, interacciones fisicoquímicas responsables de su actividad, con clave PAPIIT IN221621, por la beca para titulación otorgada, con folio número 336122.

Se agradece a la Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la UNAM por el tiempo de cómputo a través del proyecto Modelado Molecular de Especies Químicas con Actividad Terapéutica, clave LANCAD-UNAM-DGTIC-058.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por brindarme el espacio y los medios para desarrollarme durante mis estudios profesionales; así como por ser el lugar maravilloso donde tuve la oportunidad de conocer gente muy linda y amable, que hoy por hoy componen una parte esencial en mi vida, ya que con ellos compartí momentos muy bonitos e inolvidables, muchas gracias UNAM.

A mi asesor, Dr. Rodolfo Gómez Balderas, no me queda duda que, sin ti, sin tus enseñanzas, sin la mano bondadosa que me ofreciste, nada de esto hubiera sucedido. No paso por alto el gran maestro que eres y reitero que tu trabajo, tu dedicación y tu corazón generoso siempre estarán vivos y presentes en mí. Te abrazo con todas mis fuerzas.

A mi otro asesor, Dr. José Manuel Martínez Magadán, y a mis sinodales por las observaciones, consejos y por el tiempo dedicado a revisar este trabajo.

A mi fiel escudero Balán López de Gyves, hermano de otra madre, por tu compañía en esta aventura y por todas las veces que me apoyaste en este trayecto, caminaste a mi lado a través de este tiempo a pesar de muchas dificultades y nunca me dejaste solo, ¡por eso y mucho más... te quiero! Vamos a triunfar, hermano, vas a ver que lo vamos a lograr.

¡A todas las lindas almas que conocí en la FES, que me abrazaron, que me ayudaron, que me besaron o me regalaron un momento inigualable en la universidad e hicieron de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán el lugar especial y maravilloso que es, muchas gracias a todos, los quiero!

*Tabla de contenido*

<b>I.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>8</b>
<b>II.</b>	<b><i>OBJETIVOS</i></b> .....	<b>10</b>
<b>1.</b>	<b>Objetivo general</b> .....	<b>10</b>
<b>2.</b>	<b>Objetivos particulares</b> .....	<b>10</b>
<b>III.</b>	<b><i>ALCANCES</i></b> .....	<b>11</b>
<b>IV.</b>	<b><i>ANTECEDENTES</i></b> .....	<b>11</b>
<b>1.</b>	<b>ARTRITIS REUMATOIDE</b> .....	<b>11</b>
<b>2.</b>	<b>ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEREOIDALES</b> .....	<b>12</b>
<b>a.</b>	<b>FLURBIPROFENO</b> .....	<b>14</b>
<b>b.</b>	<b>DIFLUNISAL</b> .....	<b>14</b>
<b>c.</b>	<b>LUMIRACOXIB</b> .....	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>ZINC Y SUS IONES EN SISTEMAS BIOLÓGICOS</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL</b> .....	<b>16</b>
<b>a.</b>	<b>SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL</b> .....	<b>17</b>
<b>b.</b>	<b>OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍA</b> .....	<b>18</b>
<b>c.</b>	<b>TEORÍA DE LOS FUNCIONALES DE LA DENSIDAD</b> .....	<b>20</b>
<b>d.</b>	<b>LOS FUNCIONALES DE TRUHLAR</b> .....	<b>21</b>
<b>e.</b>	<b>CONJUNTOS BASE</b> .....	<b>22</b>
<b>f.</b>	<b>EFFECTO DEL DISOLVENTE</b> .....	<b>23</b>
<b>V.</b>	<b><i>METODOLOGÍA</i></b> .....	<b>24</b>
<b>VI.</b>	<b><i>RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</i></b> .....	<b>30</b>
<b>VII.</b>	<b><i>CONCLUSIONES</i></b> .....	<b>107</b>
<b>VIII.</b>	<b><i>PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN</i></b> .....	<b>108</b>
<b>IX.</b>	<b><i>ANEXO 1: ENERGÍAS ATÓMICAS</i></b> .....	<b>109</b>
<b>X.</b>	<b><i>ANEXO 2: ARCHIVOS DE GAUSSIAN CON LAS ESTRUCTURAS MOLECULARES DE MÍNIMA ENERGÍA</i></b> .....	<b>110</b>
<b>XI.</b>	<b><i>ANEXO 3: TERMODINÁMICA ESTADÍSTICA</i></b> .....	<b>117</b>
<b>XII.</b>	<b><i>REFERENCIAS</i></b> .....	<b>120</b>



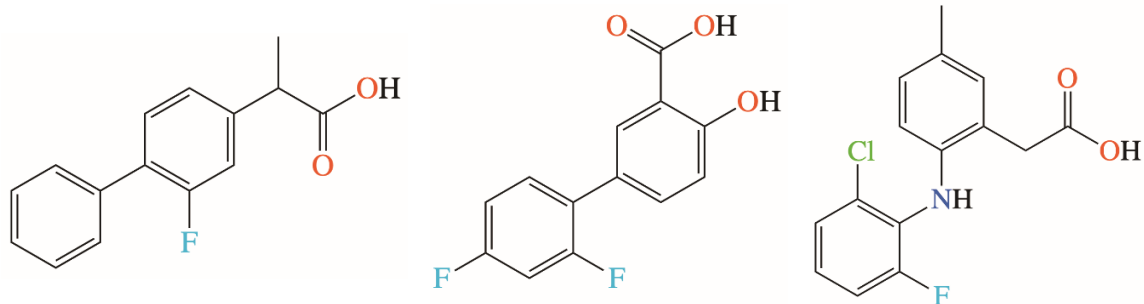
## I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas abarcan un importante grupo de condiciones clínicas que afectan a la población mexicana, se presentan en un rango que va del 0.5 al 1.5 por cada 100,000 habitantes (Pelaez-Ballestas et al., 2011).

El tipo más común de artritis autoinmune es la artritis reumatoide (AR), una enfermedad inflamatoria que perjudica las articulaciones y causa daño progresivo a los tejidos circundantes de manera crónica, provocando rigidez, dolor e hinchazón. Este padecimiento induce una considerable carga económica y social para el individuo afectado y para los sistemas de salud. Produce discapacidad funcional y está asociada a disminución en la esperanza de vida de mujeres y hombres (Mikuls & Saag, 2001).

Estas afecciones representan un área de estudios de interés humano relacionado con el bienestar y la calidad de vida de las personas, ésta incluye dos objetivos principales: primero, el alivio del dolor que con frecuencia constituye el síntoma de presentación y la principal queja del enfermo y, segundo, la suspensión del proceso lesivo tisular. Recientemente se ha estudiado el decremento de los efectos secundarios y el aumento de la efectividad terapéutica de los fármacos en su forma complejada con agentes metálicos (Sorenson, 1989) (Hinz & Brune, 2002). Sin embargo es posible que estos efectos sean rebasados al interior del sistema biológico debido a la quelación competitiva, es decir, que la biodisponibilidad de los iones metálicos se vea comprometida y dejen de fungir como cofactores enzimáticos (Jardínez et al., 2013). Hasta el momento, aún no es claro qué características fisicoquímicas o estructurales son responsables del incremento de la actividad biológica de estos metalofármacos.

El análisis de propiedades termodinámicas, estequiométricas, moleculares y electrónicas contribuirá a la explicación del aumento de la actividad terapéutica específica de los fármacos y metalofármacos con sus sitios activos (Tagliati et al., 1999). En este proyecto se aborda el estudio estructural y la naturaleza de las interacciones entre los fármacos flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, Figura 1, y el ión Zn (II), en medio gaseoso y acuoso.



**Figura 1:** Estructura molecular de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, respectivamente.

Como se puede notar, los tres fármacos tienen en común anillos aromáticos halogenados y el grupo funcional ácido carboxílico; además las rotaciones libres alrededor de los enlaces simples permiten la existencia de varios conformeros estables para cada especie molecular.

## II. OBJETIVOS

### 1. Objetivo general

Describir las características de la estructura molecular y electrónica de los complejos de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib con Zn (II) en fase gas y en disolución aplicando métodos de la química cuántica.

### 2. Objetivos particulares

Modelar la estructura de los fármacos flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, al igual sus complejos con los iones metálicos Zn (II).

Analizar, comparativamente, descriptores de estructura electrónica, tales como energía HOMO y LUMO, así como los mapas de potencial electrostático (MPE).

Determinar la relación entre los parámetros geométricos y electrónicos de las diferentes estructuras con las diversas propiedades biológicas atribuidas a estos compuestos.

### III. ALCANCES

Caracterizar las estructuras de mínima energía de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib y sus complejos con Zn (II) permitirá conocer el tipo de interacciones que estabilizan las moléculas identificadas experimentalmente. Esta investigación puede apoyar el diseño de nuevos fármacos con una mejor capacidad terapéutica.

### IV. ANTECEDENTES

#### 1. ARTRITIS REUMATOIDE

Por lo regular la inflamación se divide en tres fases: la primera fase involucra la inflamación crónica. La inflamación aguda constituye la respuesta inicial a la lesión tisular, está mediada por la descarga de autacoides y suele preceder al desarrollo de la respuesta inmunitaria. La respuesta inmunitaria se origina cuando las células inmunitariamente competitivas se activan en respuesta a microorganismos o sustancias extrañas, liberadas durante la respuesta inflamatoria. Para el huésped el resultado de la respuesta inmunitaria puede resultar benéfico, como cuando origina que los microorganismos extraños se neutralicen. En contraste, si ocasiona inflamación crónica sin resolución del proceso lesivo de fondo, el proceso resulta contraproducente. Uno de los padecimientos en los que toman mayor relevancia los autacoides es la artritis reumatoide, en la cual la inflamación produce hinchazón, dolor y destrucción del cartílago o hueso, situación que genera incapacidad grave, por alteraciones sistémicas que pueden reducir la esperanza de vida (Katzung, 2013).

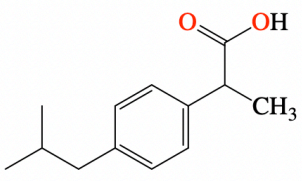
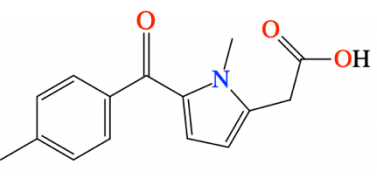
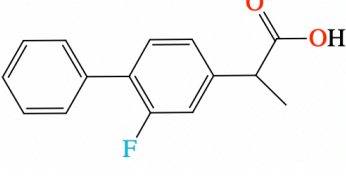
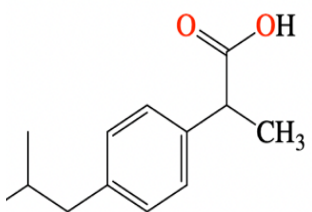
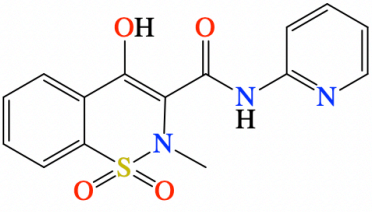
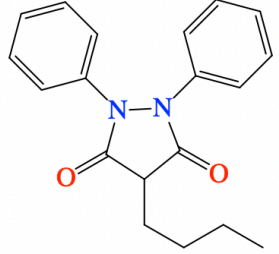
El daño celular aunado con la inflamación crónica actúa sobre las membranas celulares, ocasionando que los leucocitos liberen enzimas lisosómicas, el ácido araquidónico se libera entonces a partir de compuestos precursores y se sintetizan varios eicosanoides. En este sentido la vía de las ciclooxigenasas (COX) del metabolismo del ácido araquidónico produce prostaglandinas, las cuales tienen una variedad de efectos en vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas, y células implicadas en inflamación (Vane, 1971). A partir del descubrimiento de las isoformas de COX (COX-1 y COX-2) se identificó que la isoforma constitutiva COX-1 posee una función homeostática, mientras que COX-2 es inducida durante la inflamación y tiende a facilitar la respuesta inflamatoria (Lohinai et al., 2001).

Sobre estas bases los inhibidores de COX-2 altamente selectivos se desarrollaron y comercializaron con la aseveración de que dichos inhibidores selectivos son más seguros que los inhibidores COX-1 no selectivos (McGeer et al., 1996; Sugaya et al., 2000).

## 2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEREOIDALES

La reducción de la inflamación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a menudo genera alivio del dolor durante periodos significativos. Estos fármacos utilizados para tratar las enfermedades reumáticas, comparten la propiedad de suprimir signos y síntomas de la inflamación, también poseen efectos antipiréticos y analgésicos, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los vuelven útiles para el control de trastornos en los cuales el dolor se relaciona con la intensidad de los procesos inflamatorios (Vane & Botting, 1998). Debido a los efectos adversos de la aspirina, el AINE original, otros AINE se desarrollaron en un intento por mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad de la aspirina (Sandler et al., 1998). Los AINE se agrupan en varias clases, dependiendo del comportamiento padre del que derivan (Ver tabla 1), esta diversidad química genera un intervalo amplio de características farmacocinéticas. La mayor parte de estos fármacos se absorben bien y no hay cambios en su biodisponibilidad (Meek et al., 2010). La actividad antiinflamatoria de los AINE es mediada principalmente por la inhibición de la biosíntesis de la prostaglandina. La selectividad para COX-1 contra la COX-2 es variable y su importancia se investiga en la actualidad (Ong et al., 2007). En seguida se describen los AINE analizados:

**Tabla 1.** Estructuras químicas de algunos AINE

Derivado del ácido propiónico	Derivado del ácido pirroalecanoico	Derivado del ácido fenilalcanoico
 Ibuprofeno	 Tolmetina	 Flurbiprofeno
Derivado del Indol	Oxicam	Derivado de pirazolona
 Indometacina	 Piroxicam	 Fenilbutazona

#### a. FLURBIPROFENO

Es un AINE de la familia de los ácidos arilalcanoicos, derivado del ácido fenilalcanoico, este AINE tiene un  $pK_a$  que oscila entre 4.14 — 4.50 según diferentes estudios (Berkhout & Ram HN, 2019; Chen et al., 2015; Schug & McNair, 2002; Somasundaram et al., 1997). Este fármaco es particularmente específico para la isoforma COX-1 y ensayos enantioméricos reportan que el flurbiprofeno S(+) es farmacológicamente más activo en la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, mostrando una potencia 100 veces mayor que su enantiómero R(-) (Cryer & Feldman, 1998; van Sorge et al., 1999).

#### b. DIFLUNISAL

El diflunisal es un derivado del ácido salicílico, que tiene un  $pK_a$  reportado que va de 2.9 a 3.3 (Evanson, 2007; Mandal et al., 2010), este AINE es un inhibidor selectivo de la isoforma COX-2 sobre la isoforma COX-1. Se ha informado que el diflunisal y sus derivados poseen diversos efectos biológicos, incluso actividad contra el cáncer (Coşkun et al., 2018).

#### c. LUMIRACOXIB

Es un derivado del ácido fenilacético, este AINE inhibe de manera selectiva a la isoforma COX-2, se desarrolló para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y el dolor agudo. Al igual que los AINEs anteriores, posee un grupo ácido carboxílico lo que lo vuelve débilmente ácido, su  $pK_a$  se reporta entre 4.3 — 4.7 (G. Scott et al., 2004; Smith, 2011).

La estructura de estos antiinflamatorios no esteroideos se presenta en la Figura 1.

### 3. ZINC Y SUS IONES EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

A pesar de las investigaciones experimentales sobre las funciones bioquímicas de los metales, hoy en día aún existe una gran necesidad de conocimiento sobre la biodisponibilidad de los metales esenciales, necesarios para el crecimiento de plantas y la salud de animales (Dhar, 1973).

El zinc (Zn) se encuentra en el puesto 26 en el índice de los elementos más comunes que constituyen hasta un 0,01 % de la corteza terrestre. La fuente clave de Zn es la esfalerita (ZnS). Otros minerales importantes son la smithonita ( $\text{ZnCO}_3$ ), la willemita ( $\text{Zn}_2\text{SiO}_4$ ) y la zincita (ZnO). El catión de este metal es indispensable para todas las formas de vida y se requiere como constituyente esencial de numerosas proteínas y enzimas, desempeña papeles diversos entre los cuales destacan: funciones catalíticas, estructurales y reguladoras (Sigel et al., 2005). La anhidrasa carbónica, las carboxipeptidasas, la fosfatasa alcalina y la betalactamasa son algunas enzimas en las que el papel catalítico del Zn es necesario para su función biológica (Devi et al., 2014). En el cuerpo humano, este oligoelemento no se sintetiza y tiene que ser ingerido para mantener unos valores adecuados (Maxfield et al., 2022), es esencial para la proliferación y la diferenciación celular. Influye en las enzimas metabólicas, los factores de transcripción y las proteínas de señalización celular (Stefanidou et al., 2006). Por otro lado, el ión Zn (II) es el segundo ión de metal de transición más abundante en el cuerpo humano, juega un papel clave en la función catalítica de muchas enzimas y en la transcripción de genes. La mayoría de los iones de zinc en los sistemas biológicos están estrechamente ligados a las proteínas. Sin embargo, los iones de zinc débilmente unidos también se encuentran en varios tejidos humanos, como en el cerebro. Se sabe que la falla en la homeostasis de los iones de zinc libres está estrechamente relacionada con enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson, el accidente cerebrovascular isquémico y la epilepsia (Kim, 2017).



#### 4. QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL

La química teórica y computacional es el área más moderna de la química. De manera específica podemos decir que la química teórica permite el desarrollo de modelos matemáticos para describir cualquier sistema químico independientemente de su complejidad, entorno a la mecánica cuántica, mecánica estadística y la química cuántica, mientras que la química computacional pretende simular de manera sistemática y numérica dichos sistemas, a través de interfaces gráficas. De manera general la química teórica proporciona los algoritmos susceptibles a programar en química computacional (Cuevas & Cortés, 2003). Por otra parte, el objetivo primordial del modelado molecular, mediante la química teórica computacional, es entender las propiedades físicas y químicas a partir de la posición atómica y de las interacciones de la molécula en estudio. El tamaño y complejidad de los sistemas puede ser variable, entonces, para que pueda darse una descripción adecuada del sistema habrá que calcular todas las distancias y los ángulos de enlaces. No obstante, es fundamental tener en cuenta que las moléculas están en constante movimiento; además, se deben considerar las rotaciones, vibraciones y traslaciones moleculares, esto propicia que sea necesario el uso de aproximaciones lógicas y funciones empíricas para la descripción de dichas interacciones (Andrés & Beltrán, 2013).

### a. SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL

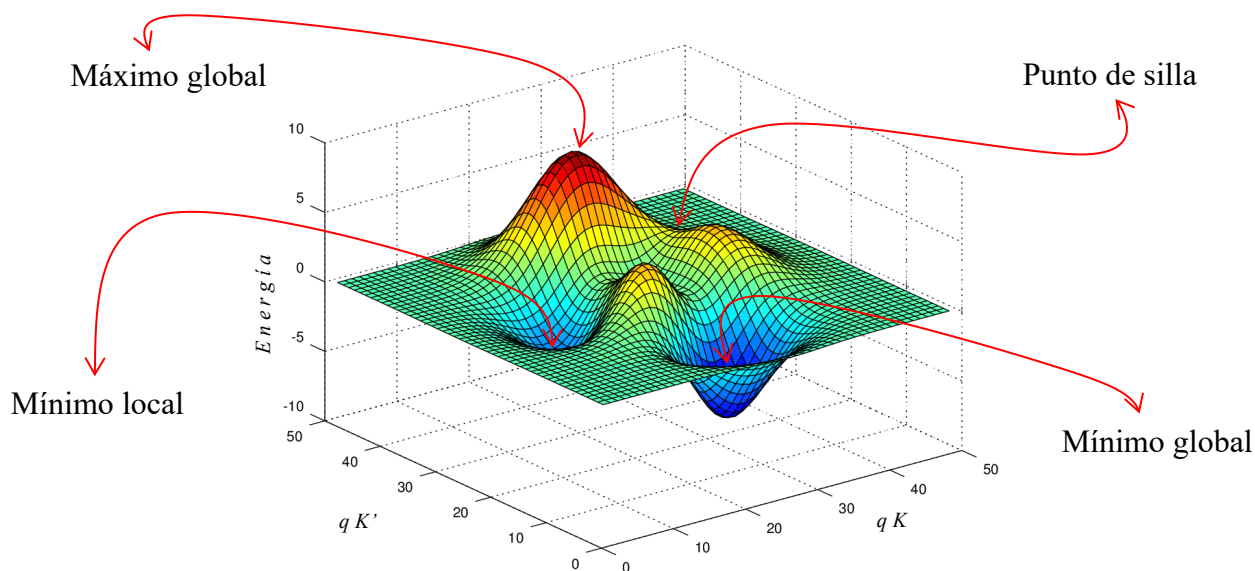
Una superficie de energía potencial es un gráfico de la energía del conjunto de núcleos y electrones frente a las coordenadas geométricas de los núcleos, esencialmente un gráfico de la ecuación matemática que da la energía en función de las coordenadas nucleares. Bajo condiciones físicas típicas, los núcleos de los sistemas moleculares se mueven mucho más lentamente que los electrones, debido a que los protones y los neutrones son unas 1800 veces más masivos que los electrones. En una muy buena aproximación, los núcleos de una molécula se pueden considerar como estacionarios con respecto al movimiento de los electrones (Born & Oppenheimer, 1927). La aproximación establece que la ecuación de Schrödinger para una molécula puede separarse en una ecuación electrónica ( $H_{el}$ ) y otra nuclear ( $V_N$ ), es decir, para calcular la energía de una molécula basta con resolver la ecuación electrónica de Schrödinger y luego agregar la energía electrónica a la repulsión internuclear, por lo tanto, la ecuación electrónica de Schrödinger se toma como Eq. (1).

$$(H_{el} + V_N)\Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) = E_{el}\Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) \quad (1)$$

$$H = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla_k^2 - \sum_i \sum_k \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k<l} \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}} \quad (2)$$

Donde típicamente el operador Hamiltoniano  $H$ , Eq. 2, está referido a la aproximación Born—Oppenheimer como  $H_{el}$  en la ecuación electrónica de Schrödinger, Eq. 1.  $H_{el}$  incluye el primero (la suma de la energía cinética de los electrones), el tercero (el potencial debido a la atracción entre el núcleo y los electrones) y el cuarto término (el potencial debido a la repulsión entre los electrones) de la Eq. (2), mientras que  $V_N$  incluye el quinto término (la energía de repulsión núcleo—núcleo, la cual se vuelve constante); por otro lado, el segundo término de la Eq. 2 se vuelve nulo, debido a que los núcleos se consideran estáticos no se considera su energía cinética. Las coordenadas electrónicas  $\mathbf{q}_i$  son variables independientes pero las coordenadas nucleares  $\mathbf{q}_k$  son parámetros (Cramer, 2004).

Este concepto de superficie de energía potencial es fundamental en el proceso para encontrar la geometría de mínima energía. En estas gráficas es posible observar puntos mínimos, máximos y puntos de silla (estos últimos asociados a los estados de transición). En la Figura 2, se esquematizan los puntos más relevantes de una superficie de energía potencial.



**Figura 2.** Superficie de energía potencial correspondiente a distintas configuraciones nucleares, se muestran algunos puntos relevantes.

Los *puntos de mínima energía* son las conformaciones en las que la disposición espacial de los átomos reducen la energía del sistema (ya sea por puentes de hidrógeno o interacciones de van der Waals, etc.); por otro lado, los *puntos de máxima energía* son las conformaciones que incrementan la energía total de la molécula (por impedimento estérico, repulsión de cargas, tensión excesiva de enlaces, etc.) y finalmente es posible observar puntos que son mínimos en una dirección pero máximos en otra, se les conoce como *puntos silla*; y están asociados a los estados de transición que conectan dos conformaciones de mínima energía.

## b. OPTIMIZACIÓN DE GEOMETRÍA

La geometría de equilibrio de una molécula corresponde a la disposición nuclear que minimiza  $E$ , la energía electrónica molecular incluyendo la repulsión internuclear (Levine, 2014). De manera general el cálculo comienza con una geometría de partida constituida principalmente de intuición y conocimiento del investigador, es decir, los conocimientos que

se tienen acerca de los ángulos y distancias de enlaces, esta geometría experimenta diferentes acomodos espaciales, de los cuales aquel que genere la menor energía relativa será el que se denomine como punto estacionario en una superficie de energía potencial (Cuevas & Cortés, 2003). Esta optimización se lleva a cabo para encontrar puntos estacionarios de una función (la primera derivada, respecto a las coordenadas atómicas) en otras palabras, los puntos en la superficie de energía potencial donde el gradiente del potencial es cero Eq. 3. Algunos algoritmos de optimización también utilizan las segundas derivadas de la energía respecto a las coordenadas atómicas (Jensen, 2017).

$$g(q) = \left[ \frac{\partial E(q)}{\partial q_1} \right] \quad (3)$$

El empleo de segundas derivadas de la energía potencial respecto a los parámetros geométricos está dado por la matriz Hessiana Eq. 4, la diagonalización de esta matriz genera las frecuencias vibracionales y los modos normales. Un índice de cero indica que la estructura corresponde a un mínimo. Para que esto sea completamente cierto el punto tiene que satisfacer dos condiciones: 1) El gradiente de las fuerzas debe ser cero. 2) Todos los valores del Hessiano deben ser positivos; esto implica que todas las frecuencias son reales. Por otro lado, si un valor es negativo, el punto estacionario es un punto silla, o lo que es lo mismo, un índice de uno señala que el punto analizado corresponde a un estado de transición: los estados de transición (punto de silla) son máximos en una dirección, su segunda derivada es negativa; en el resto de las direcciones es un mínimo, es decir, su segunda derivada es positiva (Cuevas & Cortés, 2003).

$$Hessiano = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial xy} & \frac{\partial^2 V}{\partial xz} \\ \frac{\partial^2 V}{\partial xy} & \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 V}{\partial yz} \\ \frac{\partial^2 V}{\partial xz} & \frac{\partial^2 V}{\partial yz} & \frac{\partial^2 V}{\partial z^2} \end{bmatrix} \quad (4)$$

El objetivo de explorar una superficie de energía potencial es encontrar los puntos estacionarios que correspondan a los confórmeros estructurales de la molécula en cuestión. La exploración de la SEP de manera continua y progresiva permite encontrar la estructura molecular de menor energía, la cual tiene, en principio, la mayor población entre la distribución de confórmeros.

### c. TEORÍA DE LOS FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

Desde el punto de vista matemático, la Teoría de los Funcionales de la Densidad (Density Functional Theory, DFT) ha sido la más exitosa para resolver la ecuación electrónica de Schrödinger (Eq. 2) para sistemas moleculares de decenas o cientos de electrones. Hohenberg y Kohn establecieron la DFT, ésta es principalmente una teoría de la estructura del estado fundamental electrónico, que se basa en que la función de onda, la energía del estado basal y las demás propiedades electrónicas están dadas por la distribución de la densidad de electrones  $\rho(\mathbf{r})$ , es decir, la energía del estado basal  $E_0$  es una función de funciones, un funcional de la densidad electrónica  $E_o = E_o[\rho_o]$ . En contraste con DFT, la teoría de la función de onda es un enfoque de la estructura electrónica, que se basa en la función de onda de un sistema multielectrónico  $\Psi(q_i)$ , es decir, un enfoque matemáticamente más complejo (Cuevas & Cortés, 2003; Leszczynski et al., 2017). Debido a esto, DFT se volvió más atractiva ya que demostró ser computacionalmente menos demandante que otros métodos de exactitud similar (Nava, 2010).

Como se ha mencionado, el hamiltoniano electrónico incluye la energía cinética, el potencial debido a la interacción entre el núcleo y los electrones y el potencial debido a la interacción electrón-electrón, o lo que es lo mismo:  $E = \bar{T} + \bar{V}_{ne} + \bar{V}_{ee}$ . Cuando se introduce el teorema de Hohenberg y Kohn se llega a la siguiente ecuación:

$$E_o = E_v[\rho_o] = \bar{T}[\rho_o] + \bar{V}_{ne}[\rho_o] + \bar{V}_{ee}[\rho_o] \quad (5)$$

A partir de aquí se hace el uso de múltiples teoremas que establecen que se puede encontrar la energía molecular empleando métodos variacionales, en principio estos métodos permiten obtener resultados aproximados ya que operan con funcionales desconocidos. Con la

finalidad de resolver este problema Kohn y Sham consideraron un sistema de referencia ficticio, al que denominan sistema no interactuante de  $n$  electrones, al considerar este sistema y mediante un riguroso tratamiento matemático se obtiene un nuevo funcional, llamado funcional de intercambio y correlación, de la forma:

$$E_{XC}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (6)$$

El problema que se presenta en este punto es que el funcional  $E_{XC}[\rho]$  no se conoce (Cuevas & Cortés, 2003). Se han desarrollado varios métodos que proponen soluciones (aproximaciones) para este funcional, algunos de ellos son:

- La aproximación de la densidad local
- Aproximación local de la densidad de espín
- Corrección por gradiente
- Cálculos con funcionales de la densidad

Como toda teoría DFT tiene sus propias limitaciones y deficiencias, al mismo tiempo, DFT ha madurado hasta convertirse en una herramienta de investigación estándar, utilizada habitualmente por muchos químicos experimentales para respaldar su trabajo, es decir, DFT se ha transformado en una tecnología lista para usar. A pesar de la falta de un desarrollo completo, DFT ha demostrado ser un método competitivo. Además, el avance del hardware computacional y del software ha progresado hasta un estado en el que los cálculos DFT de "moléculas reales" se pueden realizar con alta eficiencia y sin mayores obstáculos técnicos (Leszczynski et al., 2017).

#### **d. LOS FUNCIONALES DE TRUHLAR**

Fueron desarrollados por Zhao y Truhlar de la Universidad de Minnesota (Zhao & Truhlar, 2008). Son funcionales empíricos, esta serie de funcionales dan cuenta implícitamente de la

correlación de electrones de "rango medio" debido a que están altamente parametrizados en la teoría de los funcionales de la densidad (DFT), y esto es suficiente para describir las interacciones de dispersión (Hohenstein et al., 2008). Estos funcionales se basan en la aproximación meta-GGA (Cohen et al., 2012), es decir, incluyen términos que dependen de la densidad de energía cinética y se apoyan en bases de datos de referencia de alta calidad para proporcionar resultados de gran precisión, estos funcionales han sido ampliamente utilizados y probados (Lin et al., 2012; Mardirossian & Head-Gordon, 2017).

#### e. CONJUNTOS BASE

La ecuación de Schrödinger no puede resolverse de forma analítica para sistemas de muchos electrones. Con el fin de solventar este problema se consideró la implementación de funciones de base en los orbitales espaciales. Dicha consideración permite plantear la solución como un sistema matricial, en donde el problema radica en calcular numéricamente los coeficientes de expansión y las energías orbitales mediante el método del campo autoconsistente (SCF por sus siglas en inglés). Un conjunto de funciones de base por átomo se llama "conjunto base", dichos conjuntos permiten la representación de orbitales de cualquier sistema químico (Onishi, 2018). La elección de estas bases al momento de realizar un cálculo es muy importante, ya que están estrechamente relacionadas con el tiempo y la precisión del cálculo; es decir, bases pequeñas aseguran una rápida convergencia en el cálculo de las propiedades geométricas y electrónicas del sistema en comparación con bases grandes. Sin embargo, la calidad de los resultados puede resultar pobre debido a una mala representación del sistema (Cuevas & Cortés, 2003). Además, un sistema de pocos electrones, requerirá menos aproximaciones matemáticas en contraste con un sistema con una gran población electrónica, estos últimos requerirán de dichas consideraciones debido a que son los electrones de valencia los que se asocian con la reactividad química, es decir, los electrones de los orbitales más internos se consideran insensibles al ambiente químico. Por lo anterior, existe la necesidad de emplear el menor número de funciones de base para lograr un tiempo de cálculo aceptable sin comprometer la representación adecuada del sistema.

## f. EFECTO DEL DISOLVENTE

La importancia de los disolventes no se puede subestimar, debido a que proporcionan el medio de reacción y otorgan las condiciones para que los reactivos puedan entrar en contacto (Garay-Ruiz & Bo, 2021), las características específicas de un disolvente pueden eventualmente determinar muchos aspectos sobre la estructura molecular de los sistemas que se encuentran inmersos en él, es decir, es necesaria su consideración para lograr la descripción atomística correcta de posibles puentes de hidrógeno, interacciones no covalentes; interacciones que estabilizan la conformación final de los solutos (Zhang et al., 2017). Estos miramientos han sido abordados desde el punto de vista computacional para darle una representación más realista a los sistemas en análisis. Es decir, principalmente se consideran: los modelos explícitos y los implícitos. El primero se fundamenta en la consideración directa de las moléculas del disolvente interactuando de manera puntual con el soluto, este método, aunque más preciso aún no es del todo viable, debido a que el tiempo de cómputo crece de manera exponencial con la cantidad de átomos en el sistema (Mennucci & Canuto, 2008).

El segundo optimiza el tiempo de cómputo al no considerar totalmente a las moléculas de disolvente, sino, considerarlas como un campo de fuerzas continuo (un medio dieléctrico) que rodea a las moléculas de soluto, es decir, una molécula solvatada a un nivel atómico dentro de una cavidad electrostática (Marenich et al., 2009). Los modelos implícitos como PCM, SMD o COSMO son omnipresentes en la catálisis y la química computacional estándar. Una apreciación completa de los parámetros del solvente (sus modos de interacción) puede influir en la comprensión de los cambios o modificaciones que sufre el soluto. Los modelos simples no necesariamente brindan una base molecular exacta para los efectos de los solventes en cuestión, pero brindan una comprensión del rol implícito que tienen con intermediarios, estados de transición, sustratos y productos. Los modelos de solvatación continua se recomiendan para cálculos de energía en fase líquida, optimizaciones de geometría y evaluaciones hessianas con cualquiera de los métodos para los que ha sido parametrizado (Dyson & Jessop, 2016; Ren et al., 2012).

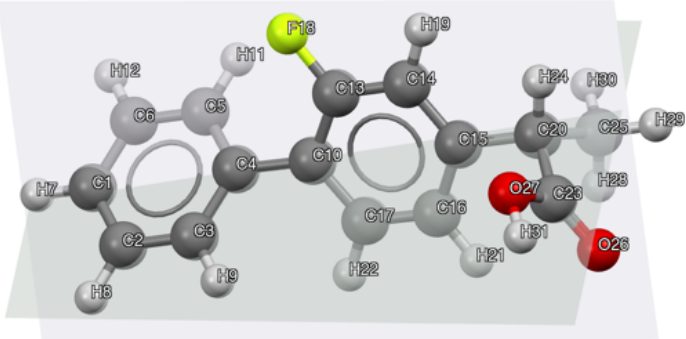


Con el fin de caracterizar las estructuras moleculares y analizar las propiedades electrónicas de los fármacos y metalofármacos estudiados seguimos la siguiente metodología.

## V. METODOLOGÍA

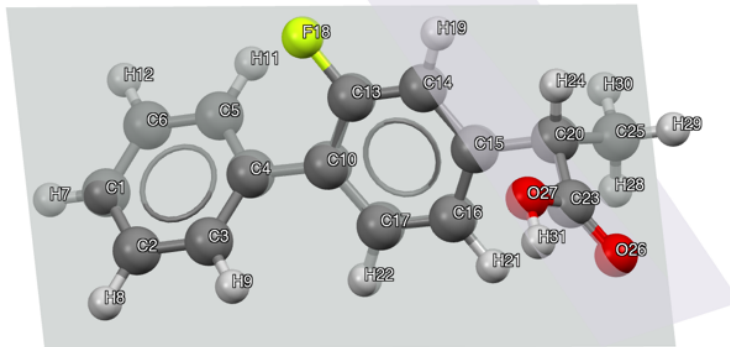
Se construyeron las estructuras de los tres antiinflamatorios no esteroidales: flurbiprofeno, diflunisal, y lumiracoxib en su forma neutra. Con el fin de encontrar las conformaciones de más baja energía se utilizó el módulo Conformers del programa Materials Studio, en donde los grados de libertad explorados fueron los ángulos diedros de cada AINE (Ver tabla 2), todos los ángulos diedros se rotaron cada sesenta grados hasta llegar a su posición inicial, este análisis generó una población de conformeros de estructura rígida igual a 7776 para flurbiprofeno, 1296 para el diflunisal y 46656 de lumiracoxib, para estimar la energía potencial de cada conformero se utilizó el campo de fuerzas universal UFF (Artemova et al., 2016), ya que se reconoce como un método moderadamente preciso para predecir geometrías y diferencias de energía conformacional de moléculas orgánicas, inorgánicas y complejos metálicos (Rappe et al., 1992).

**Tabla 2.** Ángulos diedros analizados en las estructuras de los antiinflamatorios no esteroidales: flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, respectivamente. Los planos quedan definidos por los átomos indicados a cada lado del guión.

<b>Flurbiprofeno</b>	
Angulo diedro	Estructura (Vista frontal)
C2 C3 C4—C10 C13 C14	

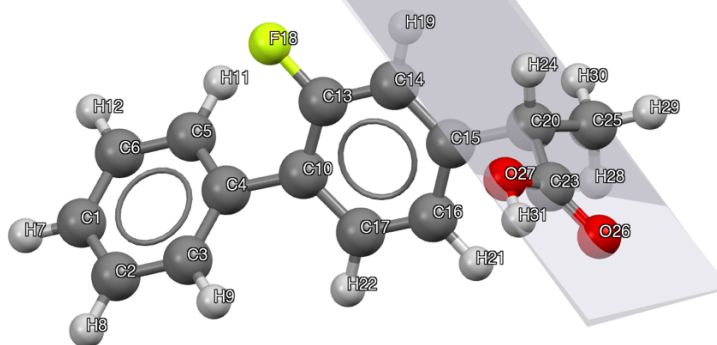
---

C16 C15 C20—C23 O27 H31



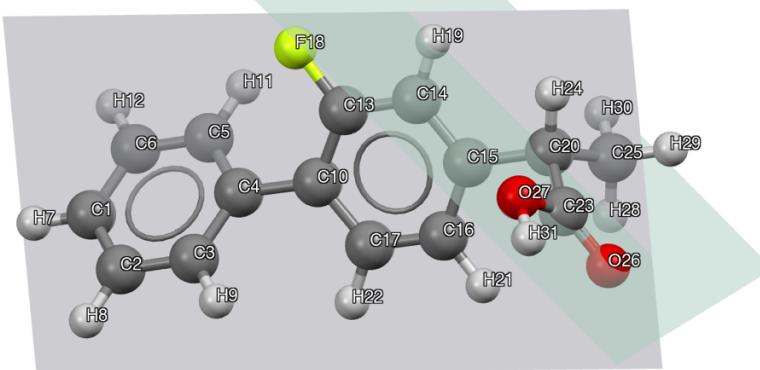
---

C20 C25 O27—C23 H31 O27



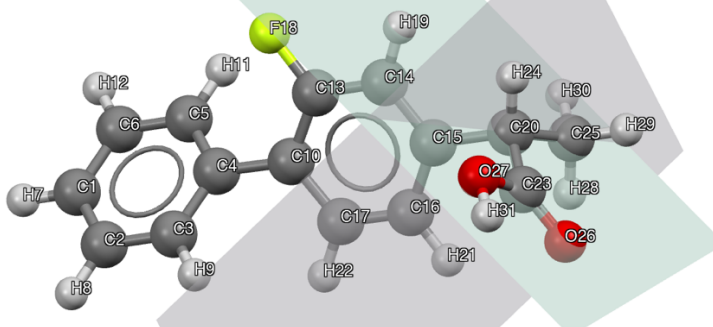
---

C17 C16 C15—C20 C23 C25



---

C23 C20 C25—C20 C25 H28

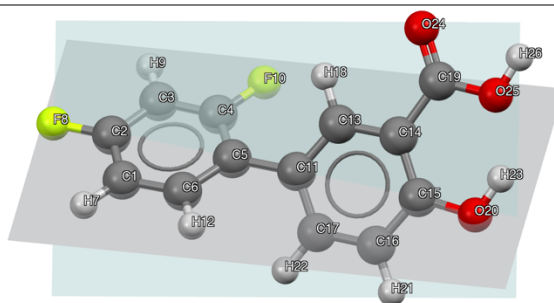


---

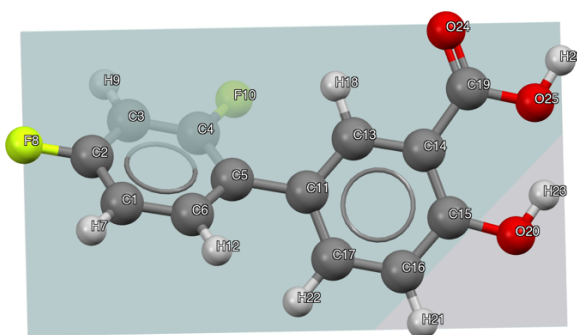
## Diflunisal

---

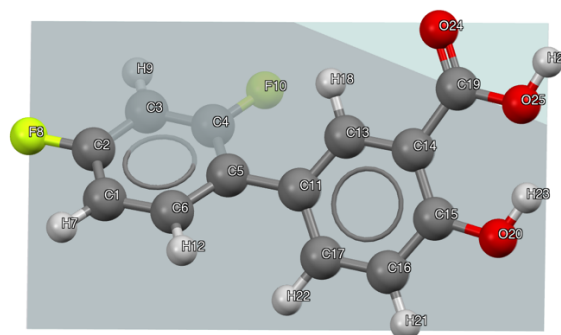
C1C6 C5—C11C13C14



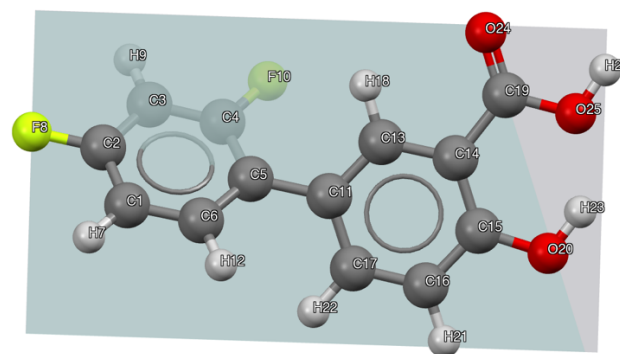
C13C14C15—C15O20H23O



C14O24C19—C19O25H26



C11C13C14—C19O24O25

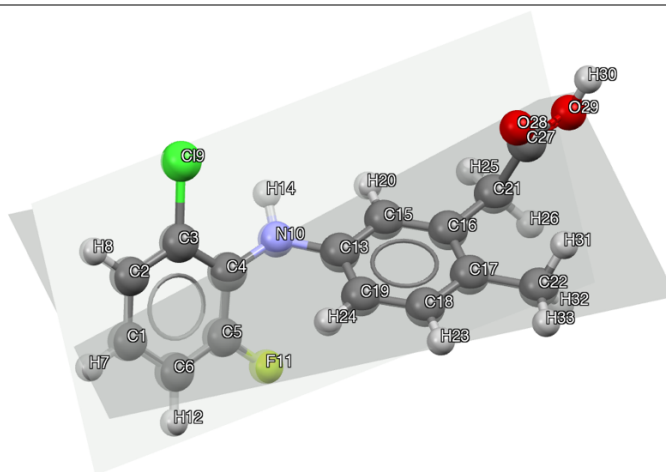


---

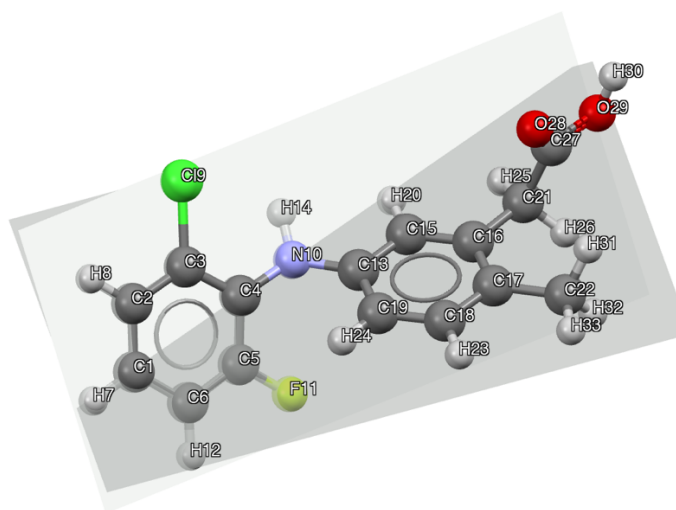
Lumiracoxib

---

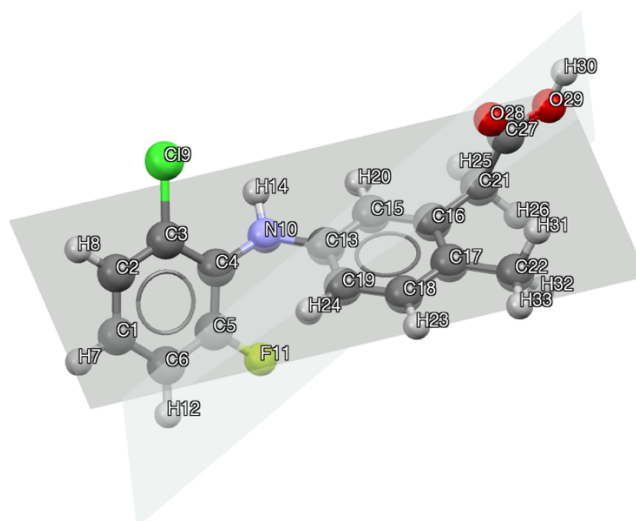
C2C3C4—N10C13C15



C2C3C4—N10H14C4

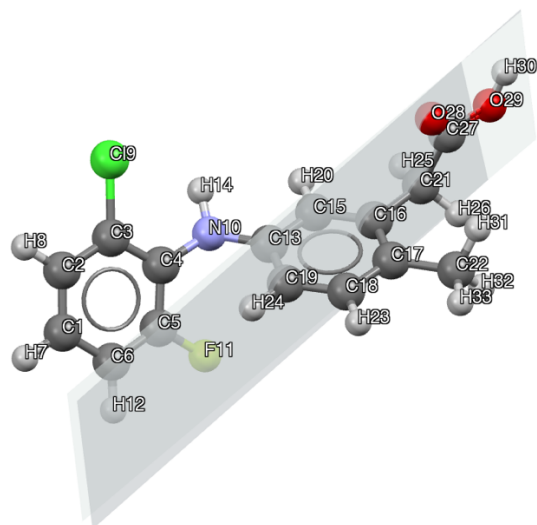


C15C16C21—C27O28O29



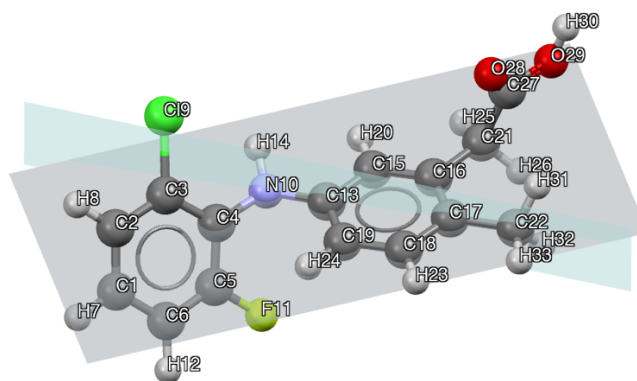
---

O28C21C27—O28O29H30



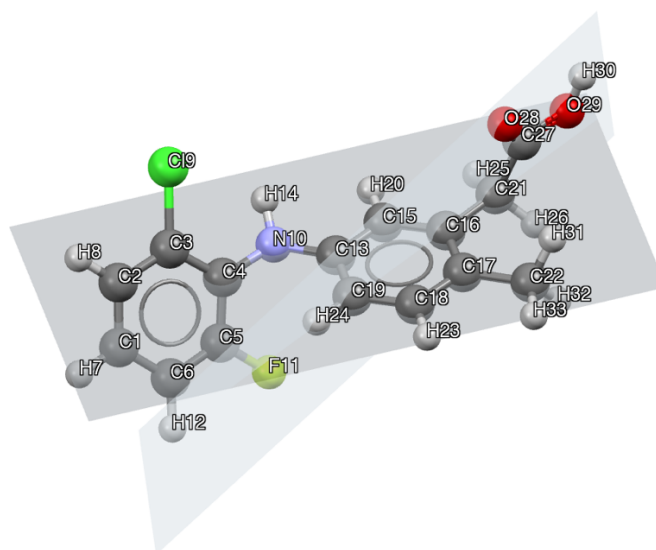
---

C15C16C17—C17C22H32



---

C15C17C16—C16C21C27



Una vez obtenidos los conformeros de estructura rígida de más baja energía, se tomó un subconjunto de 100 moléculas individuales por cada AINE y se llevó a cabo una relajación de las geometrías alrededor de cada una de estas estructuras utilizando UFF.

Posterior a este tratamiento se seleccionaron las estructuras más estables, cinco para cada AINE; teniendo en cuenta que cada estructura difiriera de otra por una brecha de  $12 \text{ kJmol}^{-1}$  (Pople, 1999), para garantizar que las moléculas fueran diferentes una de otra y se optimizaron por completo sin restricciones de simetría utilizando el software Gaussian 16 (Frisch, et al., 2016) y su respectiva interfaz gráfica GaussView 6.0.16. (Dennington, et al., 2016). Posteriormente se seleccionó la geometría más estable de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, para generar los aniones correspondientes. Las estructuras de los aniones se optimizaron usando Gaussian 16. Se exploraron modos de coordinación monodentados y bidentados tanto para los complejos monosustituídos como para los disustituídos (Fig. 3). A las estructuras aniónicas optimizadas se les añadió un ión de Zn (II) para construir, de manera monosustituída, los posibles complejos que forman estas especies. De igual forma se construyeron los posibles complejos disustituídos, colocando los AINE en posiciones cercanas y aleatorias al ión de Zn (II). Para todos los cálculos de esta etapa utilizamos el funcional meta-GGA de Thrular M06-2x, con la base gaussiana 6-311g(d,p), este nivel de teoría ha probado tener buenos desempeños con complejos Zn (II)/moléculas orgánicas (Reyna-Luna et al., 2020). Todas las moléculas fueron optimizadas en fase gaseosa, para la optimización en fase acuosa empleamos el modelo de solvente implícito SMD (Marenich et al., 2009).

Se realizó un análisis de las frecuencias armónicas, encontrando que todos los puntos estacionarios localizados son mínimos en la PES, es decir, no tienen frecuencias imaginarias. También se consideró el efecto de la temperatura (25 y 40 °C), sobre las estructuras finales optimizadas en fase acuosa, utilizando la aproximación del rotor rígido-oscilador armónico, (Merrick et al., 2007; A. P. Scott & Radom, 1996), los detalles de esta consideración se muestran en el anexo 3.

## VI. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### ESTRUCTURA MOLECULAR EN FASE GAS

Como se mencionó en la sección de la metodología se realizaron diferentes cálculos para determinar la forma de coordinación de los AINEs con el ión metálico Zn (II) en fase gaseosa y disolución. La Tabla 3, al igual que las tablas 4 y 5, presenta en la primera columna, las estructuras moleculares de los conformeros más estables del flurbiprofeno (Flu) en su forma neutra en fase gaseosa, en la segunda columna su energía de unión y en la tercera columna se muestra la diferencia de la energía de unión relativa entre el conformero más estable y los demás conformeros, esto es  $\Delta E_B$  (conformero  $i$  – conformero de más baja energía). Las energías de enlace reportadas se calcularon con la Eq. 7:

$$E_B = E_T - \sum_{i=1} n_i E_i \quad (7)$$

Donde:

La suma corre sobre todos los átomos que forman la molécula.

$E_B$  es la energía de unión de la molécula en análisis.

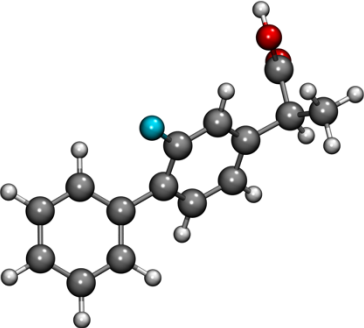
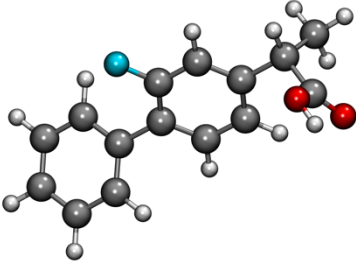
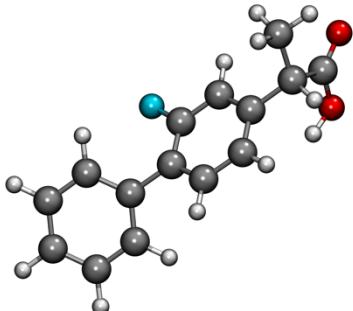
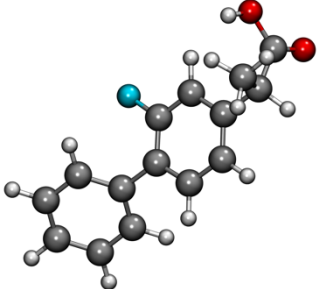
$E_T$  es la energía total del sistema (molécula o complejo).

$E_i$  es la energía de los átomos o fragmentos que constituyen al sistema.

$n_i$  es el número total de los respectivos átomos o fragmentos presentes en el sistema.

Las energías atómicas ( $E_i$ ) se reportan en el Anexo 1. En la Tabla 3, se reportan 4 de las 5 estructuras iniciales, ya que 2 de ellas convergieron al mismo mínimo de energía, se observa que el conformero más estable es el conformero 2. Para comprender la naturaleza de esta mayor estabilidad se realizó un análisis de las interacciones intramoleculares en términos de la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares y repulsiones estéricas.

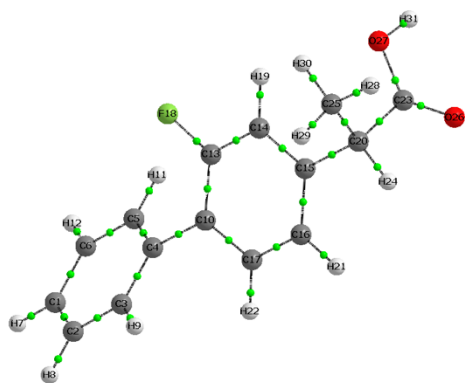
**Tabla 3.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de flurbiprofeno neutro en fase gaseosa.

Estructura	Energía de unión	$\Delta E_B$
 Conórmero 1	-15477.1	4.15
 Conórmero 2	-15481.2	0
 Conórmero 3	-15463.6	17.65
 Conórmero 4	-15448.88	32.36

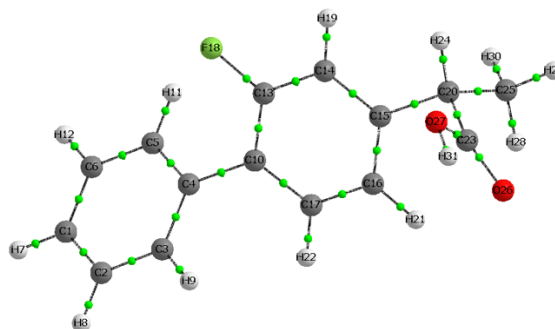
\*Nótese que no se dibujan dobles enlaces o anillos aromáticos y se debe inferir su presencia a partir del número de átomos, así como de su hibridación y geometría.



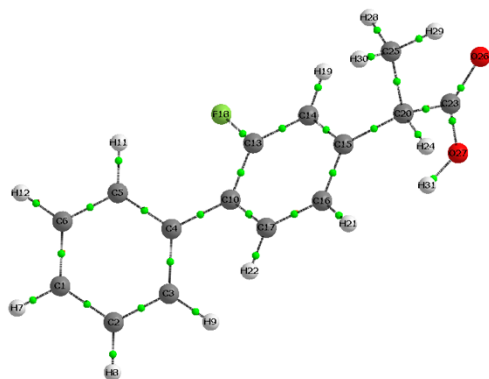
El análisis de la topología de la densidad electrónica, nos permite revelar la existencia de enlaces de hidrógeno convencionales y no convencionales dentro de la molécula. Para este análisis utilizamos el programa AIMALL el cual ayuda a localizar los puntos críticos de enlace (PCE). Los valores de corte de densidad electrónica por debajo del cual no se mostrarán las trayectorias de enlace se establecieron en  $1 \times 10^{-5}$  u.a., por otro lado, se determinó que los puntos críticos débiles por debajo 0.1 u.a. se mostrarán como líneas punteadas y finalmente los puntos no críticos por debajo de 0.015 u.a. no se mostrarán. Cabe señalar que las u.a. para todos los cálculos con AIMALL están dadas en  $e \cdot \text{bohr}^{-3}$ . Los resultados se muestran en la Figura 3, como se puede ver, ninguno de los confórmeros muestra interacciones no convencionales que ayuden a explicar el orden de estabilidad relativa.



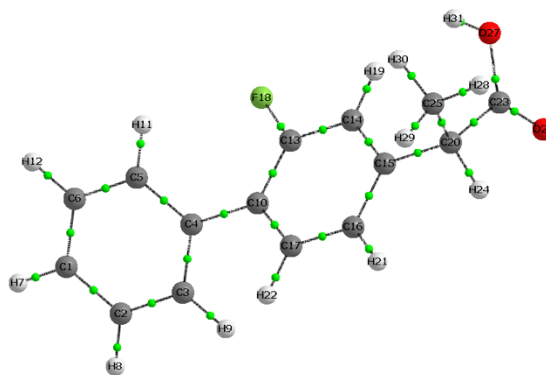
Confórmero 1



Confórmero 2



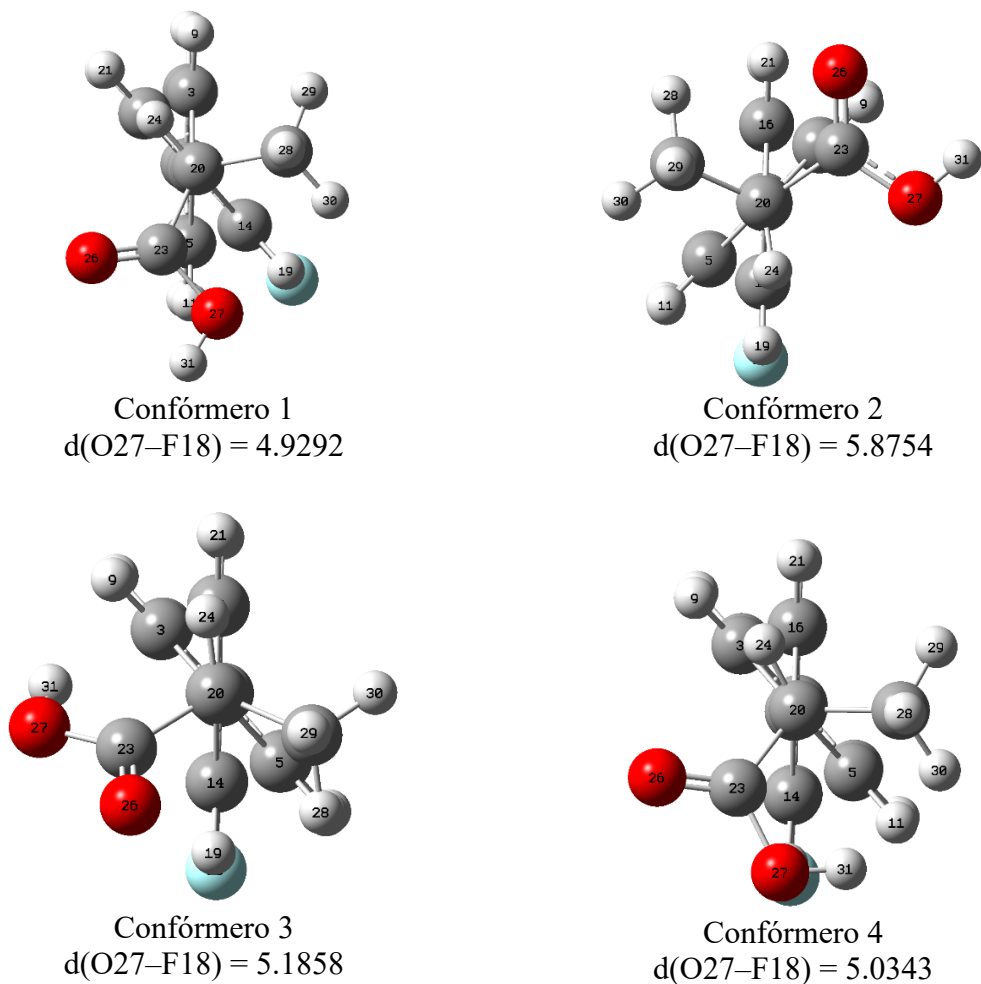
Confórmero 3



Confórmero 4

**Figura 3.** Estructuras moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para las conformaciones de flurbiprofeno neutras en fase gaseosa.

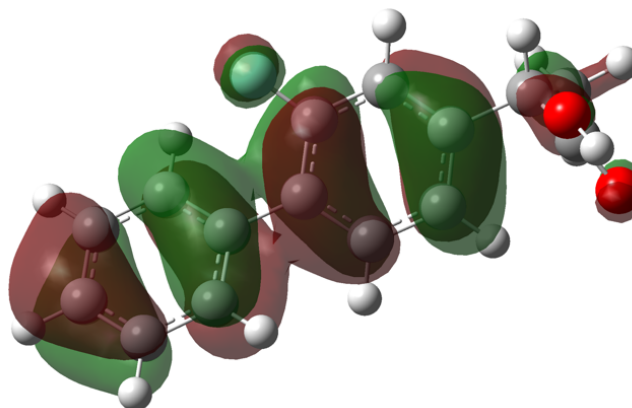
Sin embargo, la Figura 4 ilustra que el átomo de flúor en los confórmeros 1, 3, y 4 apunta hacia el mismo lado que el ácido carboxílico, y en el confórmero 2 estas especies apuntan a lados opuestos, provocando una menor repulsión estérica; esto explica la mayor estabilidad del confórmero 2.



**Figura 4.** Vista con eclipsamiento entre C20–C15 de los conformeros de flurbiprofeno neutro en fase gas. Se muestran las distancias (Å) entre el átomo de flúor y el oxígeno más cercano al átomo de flúor.

La naturaleza reactiva de las especies moleculares está determinada por la energía y las características de sus orbitales frontera; es decir, del orbital molecular ocupado con energía más alta, orbital HOMO, y del orbital molecular desocupado con energía más baja, orbital LUMO. Como se puede notar, en la Figura 5 se presenta el HOMO del conformero más estable de flurbiprofeno neutro en fase gaseosa, este se encuentra distribuido en los carbonos a lo largo de la molécula siendo esencialmente tipo p, también se muestra en los átomos de oxígeno del grupo ácido carboxílico y en el flúor, cuenta con contribuciones orbitales  $\pi$  del sistema aromático, en una reacción química este orbital aporta los electrones para un ataque a un sitio electrofílico.

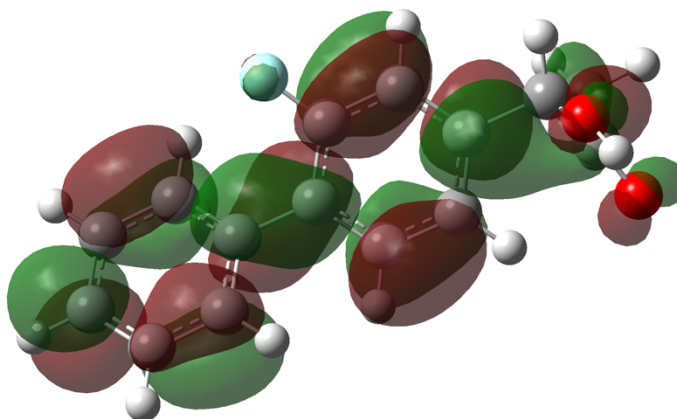
HOMO  
E= -7.71 eV



**Figura 5.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el flurbiprofeno neutro en fase gaseosa, con valores de isosuperficie MO=0.0200

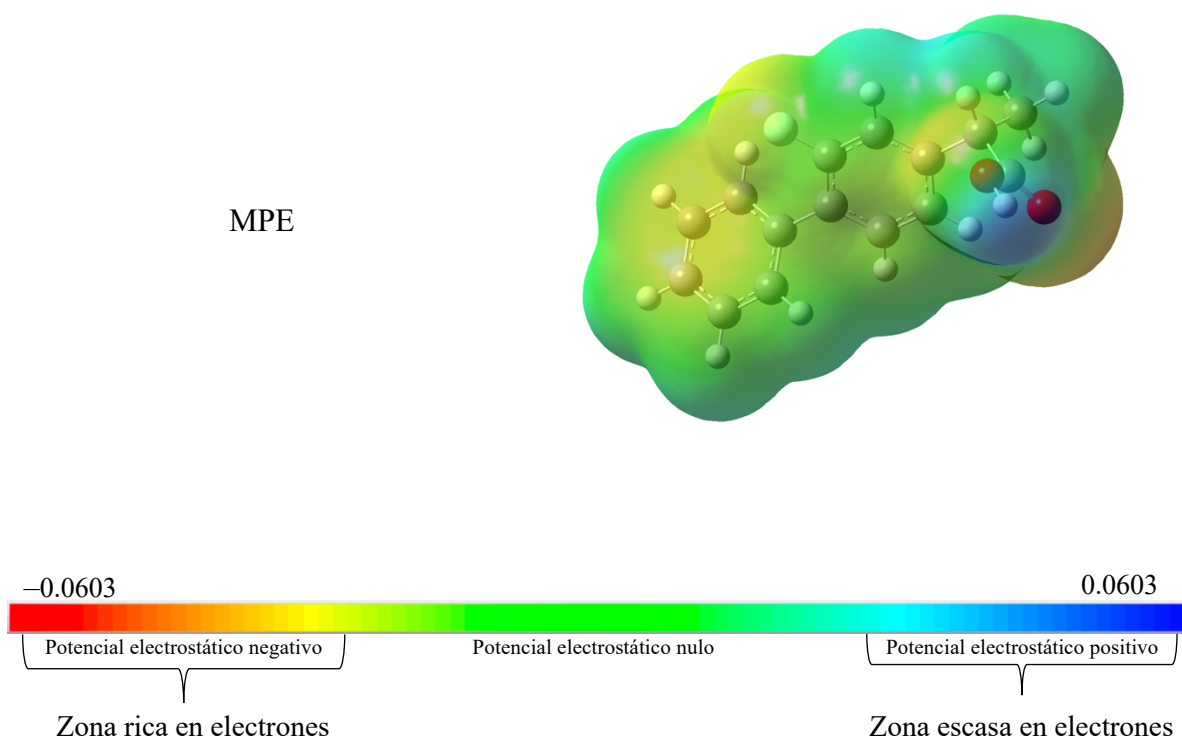
Por otro lado, en la Figura 6 se presenta el LUMO, este se encuentra distribuido, en su mayoría, en los anillos aromáticos, mostrando esencialmente contribuciones  $\pi$ , los datos también muestran la contribución del átomo de flúor, los carbonos del grupo metilo y del grupo ácido carboxílico, así como en los oxígenos de este último. En una reacción química este orbital recibe los electrones.

LUMO  
E= -0.29 eV



**Figura 6.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el flurbiprofeno neutro en fase gaseosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

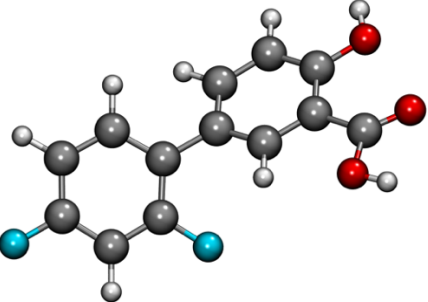
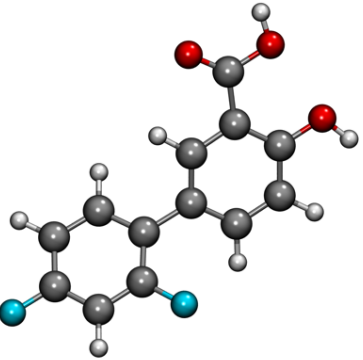
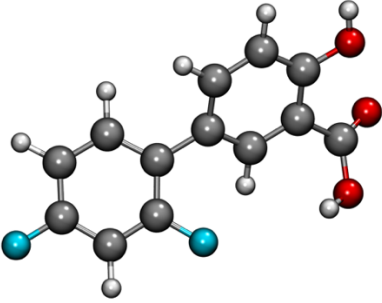
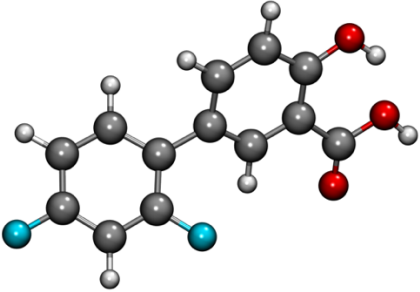
Así mismo, el mapa de potencial electrostático (MPE), ilustra la distribución de carga y los sitios reactivos del sistema (en u.a. = hartree), esta representación es muy útil para revelar la localización de los sitios específicos en los cuales se pueden efectuar ataques nucleofílicos y/o electrofílicos. Una coloración roja indica una gran densidad electrónica, es decir, una zona con una alta concentración de electrones que funcionan como nucleófilo en una reacción química. Las regiones verdes representan las zonas neutras de la molécula, mismas que poseen un balance electrónico homogéneo y son “químicamente inertes”. Por último, las regiones azules son indicio de una extrema deficiencia electrónica, estas zonas actúan como electrófilos en una reacción química. La Figura 7 representa la variación de la población electrónica del conformero más estable de flurbiprofeno neutro en fase gaseosa con esta escala de colores, es posible observar que la distribución electrónica es uniforme alrededor de toda la molécula, sin embargo, la región del carboxilato perteneciente al oxígeno enlazado al átomo de hidrógeno presenta una deficiencia de electrones en contraste con el oxígeno restante que posee una densidad electrónica más abundante.



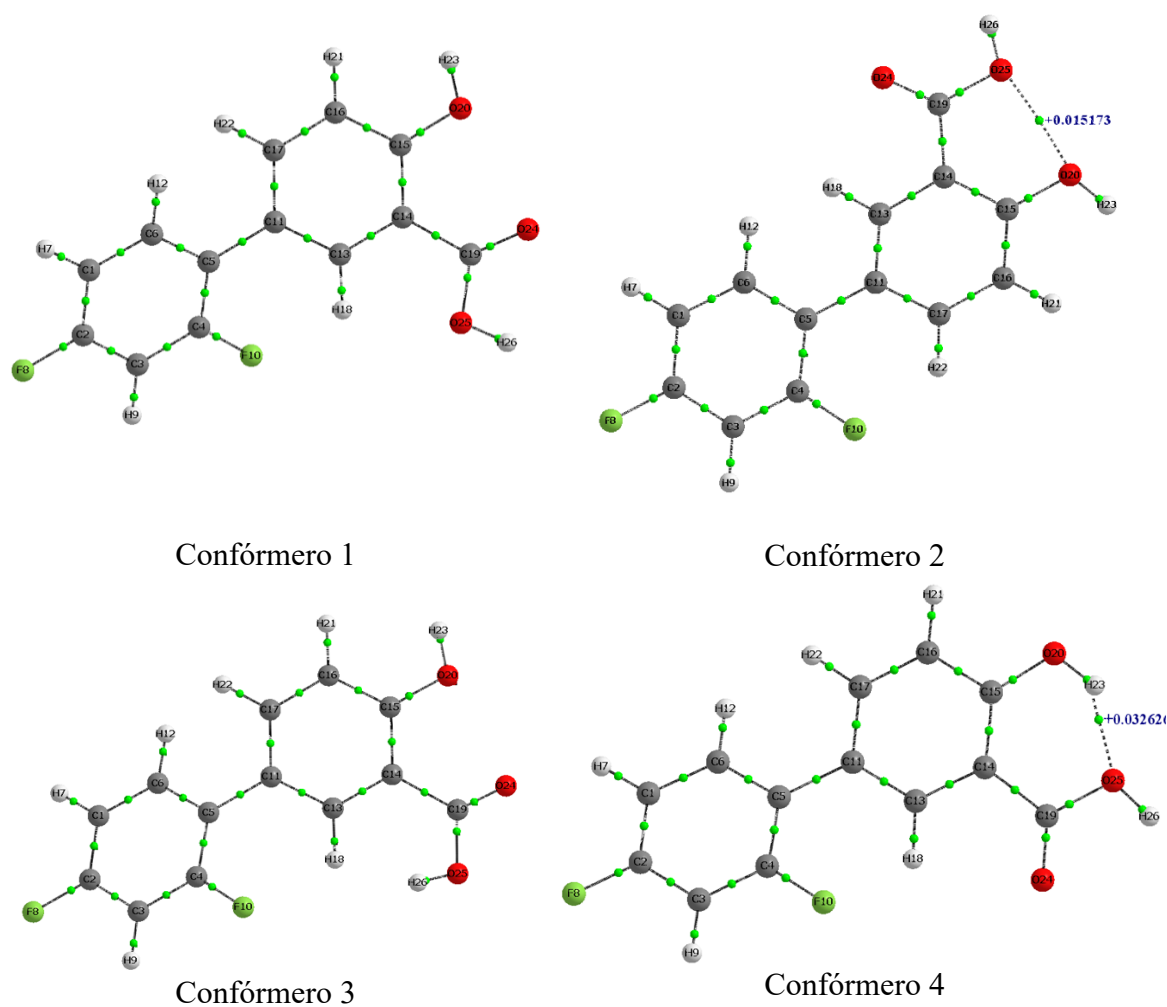
**Figura 7.** Representación del MPE para el flurbiprofeno neutro en fase gaseosa.

Algo semejante ocurre con las geometrías de diflunisal (Dif), aquí se reportan 4 de las 5 estructuras optimizadas puesto que, de las iniciales, dos de ellas convergieron al mismo mínimo de energía. Las conformaciones presentaron múltiples posiciones en el átomo de hidrógeno unido al oxígeno del ácido carboxílico y el átomo de hidrógeno unido al oxígeno del hidroxilo. La Tabla 4 presenta las energías de enlace relativas calculadas de cada conformero.

**Tabla 4.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de diflunisal neutro en fase gaseosa.

Estructura	Energía de unión	$\Delta E_B$
 Conformero 1	-13396.75	31.47
 Conformero 2	-13400.32	27.90
 Conformero 3	-13372.48	55.74
 Conformero 4	-13428.22	0.00

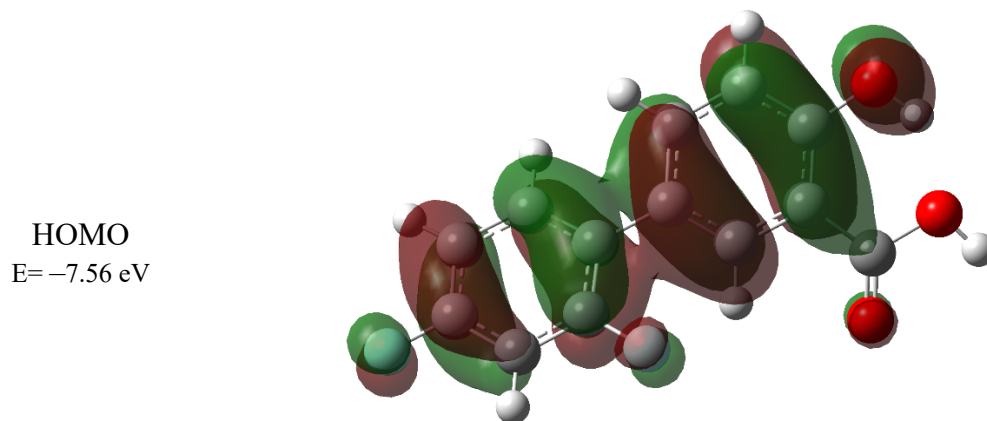
La geometría más estable fue la del conformero 4, al considerar esta como referencia de energía mínima es posible ver una diferencia energética entre cada conformación. A continuación, la Figura 8 muestra los resultados del análisis de la topología de la densidad electrónica, cabe destacar que el conformero 4 (el más estable) presenta una interacción covalente convencional de +0.0326 en los átomos H23 y O25, mayor a la interacción covalente no convencional de +0.0152 en los átomos O20 y O25 que presenta el conformero 2, estas interacciones explican la mayor estabilidad del conformero 4 sobre las demás conformaciones.



**Figura 8.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para las conformaciones de diflunisal neutras en fase gaseosa.

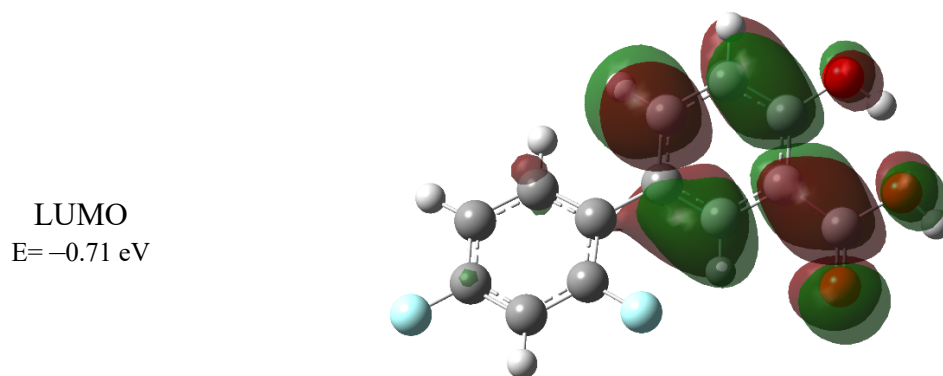


Por otro lado, la Figura 9 muestra que el HOMO del conformero más estable del diflunisal neutro en fase gaseosa, es predominantemente tipo “*p*”, con contribuciones orbitales  $\pi$  en los átomos de carbono de los anillos aromáticos y en los átomos de oxígeno del grupo hidroxilo y ácido carboxílico, así como en los átomos de flúor.



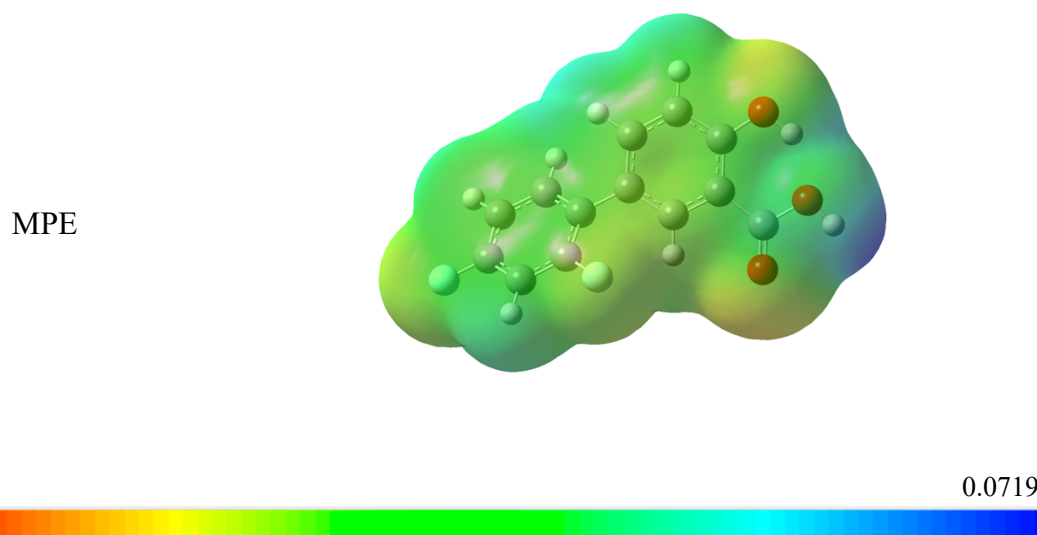
**Figura 9.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el diflunisal neutro en fase gaseosa con valores de isosuperficie  $MO=0.0200$

En la Figura 10 se representa que el orbital molecular LUMO muestra una naturaleza tipo “*p*” con contribuciones orbitales  $\pi$ , este se encuentra distribuido principalmente en los átomos de carbono y oxígeno del ácido hidroxibenzoico.



**Figura 10.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el diflunisal neutro en fase gaseosa con valores de isosuperficie  $MO=0.0200$

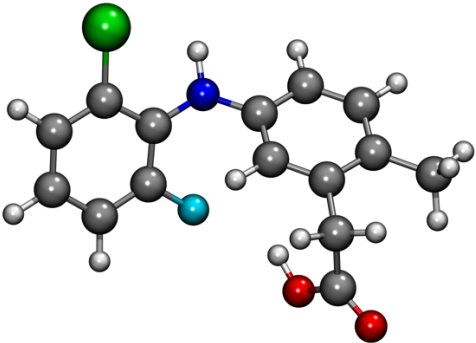
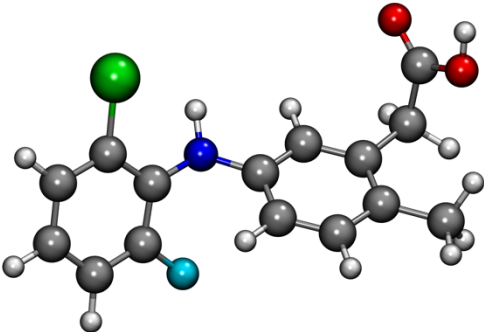
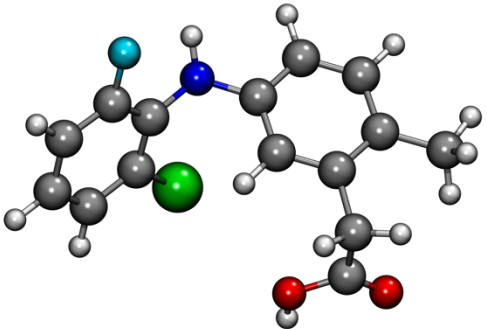
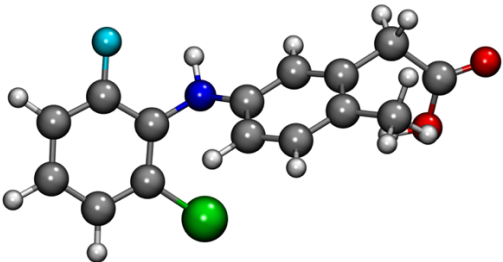
La representación del MPE de esta especie, Figura 11, denota que la distribución electrónica a lo largo la mayoría de la molécula es uniforme; no obstante, presenta un déficit de electrones en la zona del ácido carboxílico, en el oxígeno enlazado al hidrógeno; también se destaca la afluencia de electrones en la región del oxígeno restante del ácido carboxílico y en el grupo hidroxilo de la molécula.



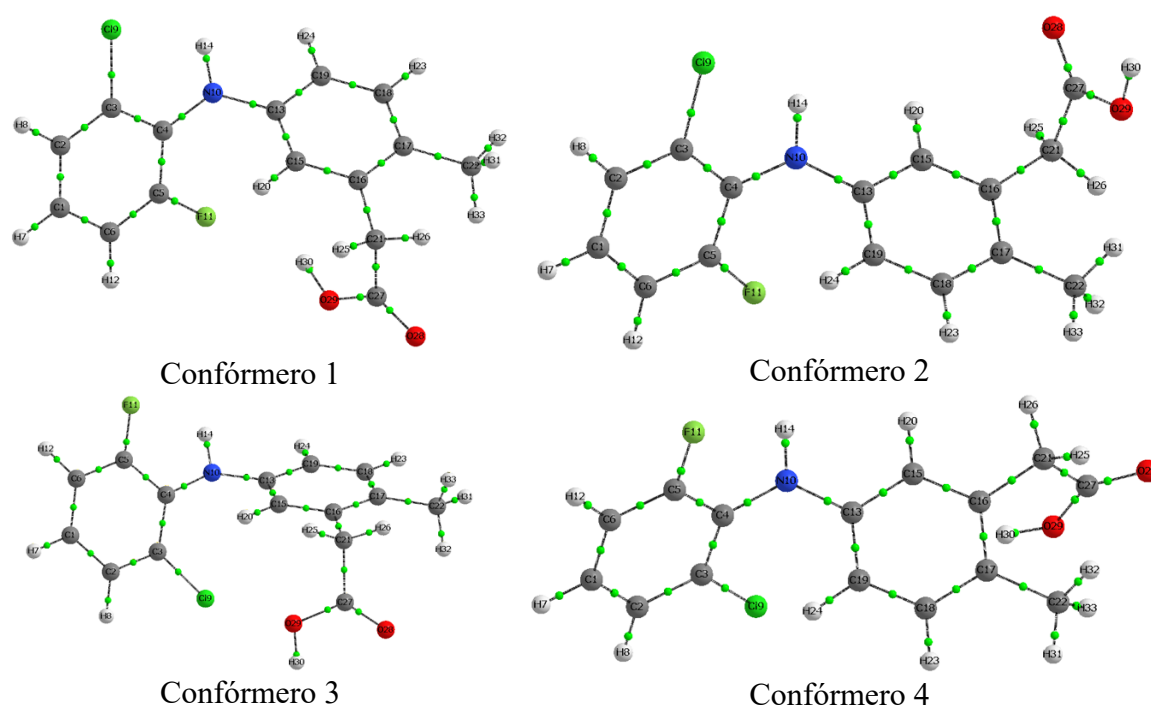
**Figura 11.** Representación del MPE para el diflunisal neutro en fase gaseosa.

Así pues, de la misma manera que el diflunisal, en la Tabla 5 se reportan para el lumiracoxib (Lum), las energías de enlace calculadas para 4 estructuras optimizadas de las 5 iniciales, debido a que dos de los conformeros iniciales convergieron al mismo mínimo de energía.

**Tabla 5.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de lumiracoxib neutro en fase gaseosa.

Estructura	Energía de unión	$\Delta E_B$
 <p>Conformero 1</p>	-16067.51	8.09
 <p>Conformero 2</p>	-16074.74	0.86
 <p>Conformero 3</p>	-16075.61	0
 <p>Conformero 4</p>	-16061.70	13.91

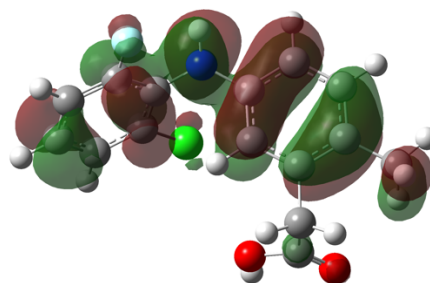
La geometría más estable fue la del confórmero 3, la diferencia de energía relativa entre esta geometría y sus equivalentes puede ser comprendida analizando las interacciones presentes en cada conformación. A continuación, la Figura 12 muestra los valores de densidad electrónica de estos confórmeros, se destaca que el análisis topológico no mostró interacciones intramoleculares en ningún confórmero. Un análisis grueso de las interacciones intramoleculares dilucidaría la mayor estabilidad de los confórmeros presentados, ya que estos son cercanos en energía y se encuentran dentro del intervalo propuesto en la metodología,  $12 \text{ kJ mol}^{-1}$ .



**Figura 12.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para las conformaciones de lumiracoxib neutras en fase gaseosa.

En relación con los orbitales frontera para el conformero 4 de lumiracoxib neutro en fase gaseosa, observamos en la Figura 13 que el orbital molecular HOMO se encuentra distribuido primordialmente en los átomos de carbono de los anillos aromáticos, así como en el carbono del grupo metilo y ácido carboxílico, siendo tipo “*p*” con contribuciones  $\pi$ , los cálculos también muestran que está presente en el átomo de nitrógeno, flúor y cloro.

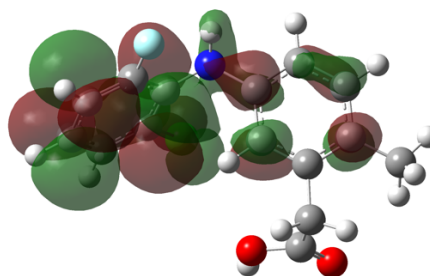
HOMO  
E= -7.03 eV



**Figura 13.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el lumiracoxib neutro en fase gaseosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

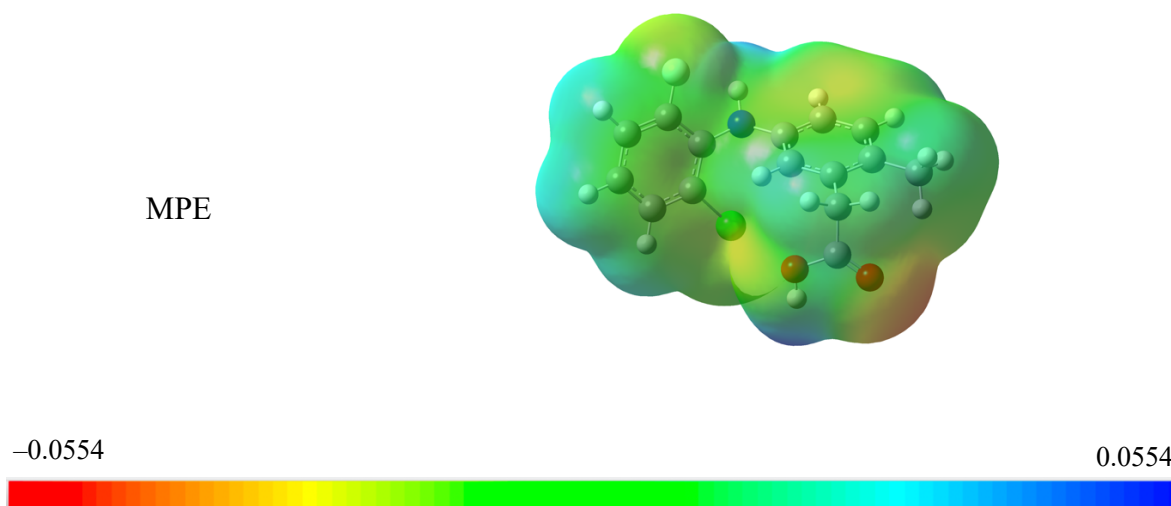
Por lo que se refiere al orbital molecular LUMO, se observa en la Figura 14, una naturaleza “*p*” con contribuciones orbitales  $\pi$ , distribuido en los átomos de carbono de los anillos aromáticos, así como en el átomo de nitrógeno y cloro.

LUMO  
E= 0.06 eV



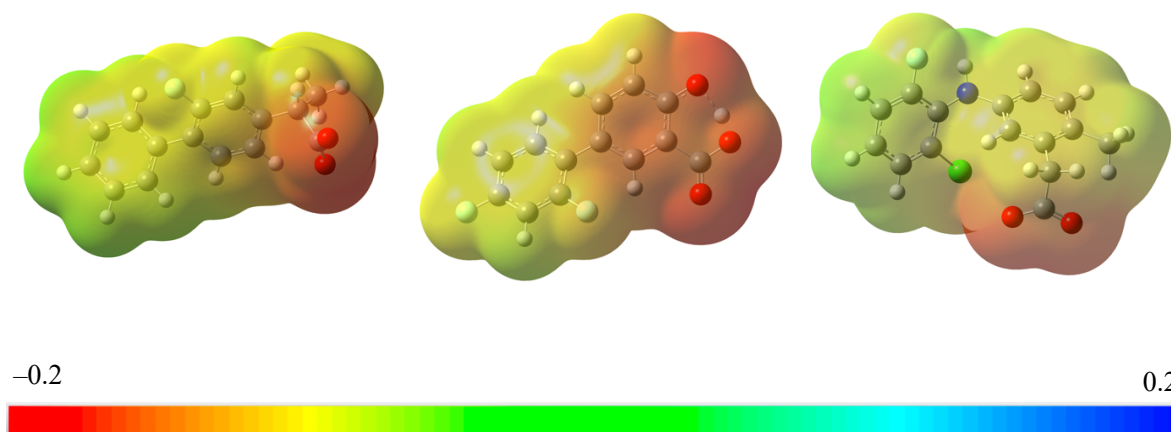
**Figura 14.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el lumiracoxib neutro en fase gaseosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

Asimismo, en la Figura 15 se muestra el MPE de la molécula de lumiracoxib neutra en fase gaseosa, se puede observar que esta molécula posee una baja población electrónica en el hidrógeno enlazado al oxígeno del carboxilato, así como en el átomo de nitrógeno; también se destaca una elevada población electrónica en el oxígeno contrario.



**Figura 15.** Representación del MPE para el lumiracoxib neutro en fase gaseosa.

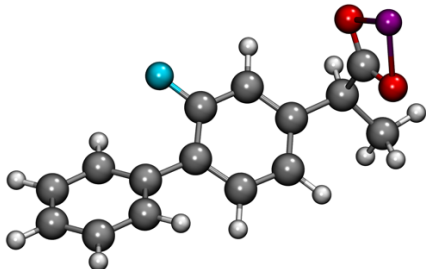
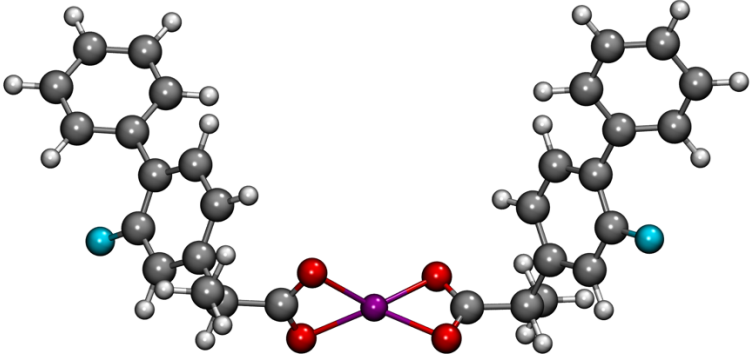
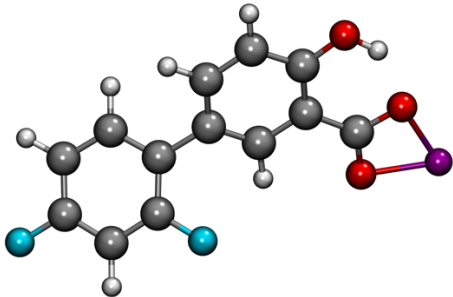
Una vez que se obtuvieron los conformeros más estables de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib en fase gaseosa se calcularon sus aniones correspondientes. La Figura 16 muestra los MPE de dichos aniones, en esta representación es posible observar que la región del carboxilato en los tres fármacos presenta una gran densidad electrónica. En una reacción química dicha zona sería la responsable de llevar a cabo un ataque nucleofílico.



**Figura 16.** Representación del MPE para los aniones de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, respectivamente.

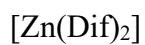
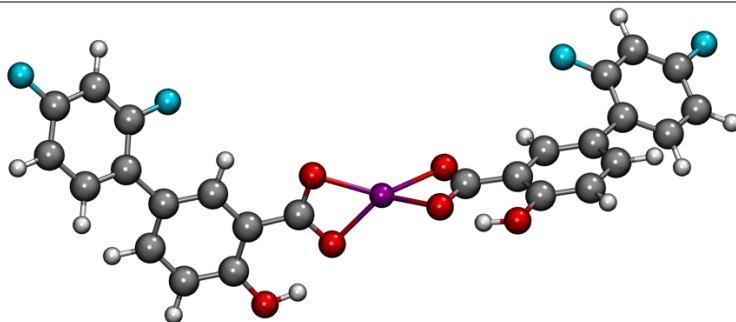
Por otro lado, en la Tabla 6 se muestran las estructuras de los complejos Zn(II)–AINE más estables en fase gaseosa. Se destaca que las estructuras obtenidas coinciden con lo reportado en investigaciones previas, estas señalan que uno de los principales modos de coordinación de los AINE con el ión Zn(II) es el modo quelante bidentado (Psomas, 2020), otros modos se discutirán más adelante.

**Tabla 6.** Estructuras moleculares más estables de los complejos de flurbiprofeno, diflunisal o lumiracoxib en fase gaseosa.

Estructura	Modo de coordinación	Geometría
 <p data-bbox="544 716 678 751">[Zn(Flu)]<sup>+</sup></p>	Quelante bidentado	Bent
 <p data-bbox="544 1144 678 1178">[Zn(Flu)<sub>2</sub>]</p>	Quelante bidentado	Tetraédrica
 <p data-bbox="544 1493 678 1522">[Zn(Dif)]<sup>+</sup></p>	Quelante bidentado	Bent

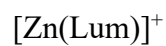
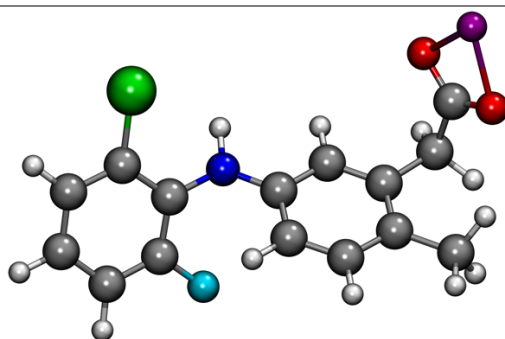


**Tabla 6.** Estructuras moleculares más estables de los complejos de flurbiprofeno, diflunisal o lumiracoxib en fase gaseosa, continuación.



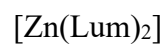
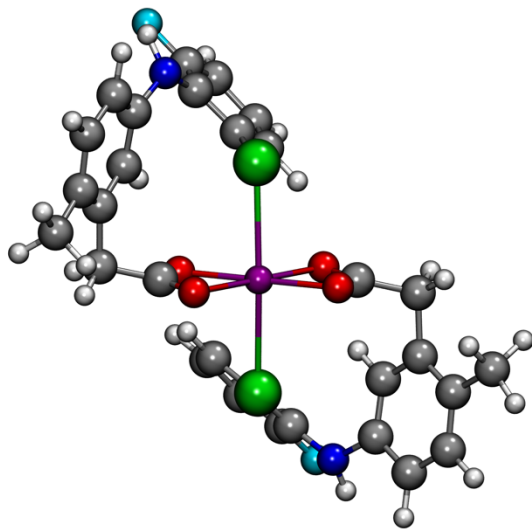
Quelante  
bidentado

Tetraédrica



Quelante  
bidentado

Bent



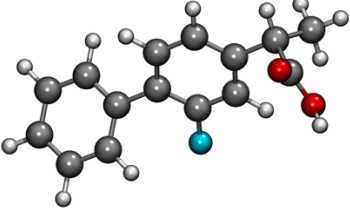
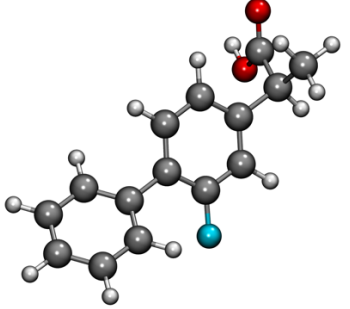
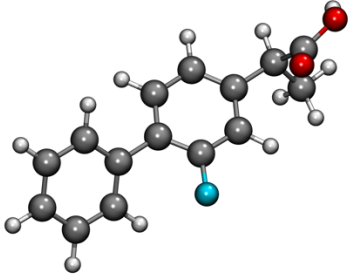
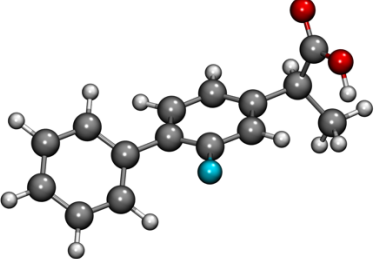
Quelante  
bidentado

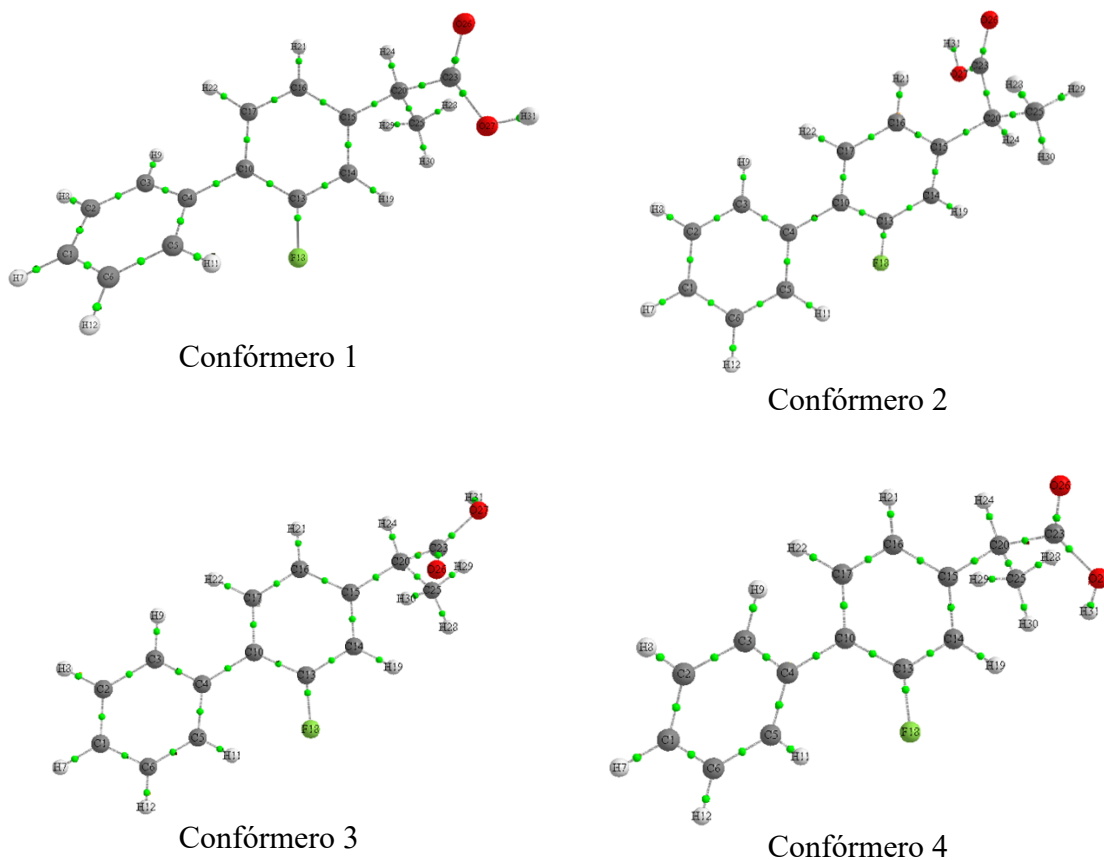
Octaédrica

## ESTRUCTURAS MOLECULARES EN FASE ACUOSA

Como se sabe, la solución de la ecuación de Schrödinger en los cálculos cuánticos se realiza a temperatura de cero absoluto, por lo que se debe hacer el cálculo de los valores de energía para considerar que las especies moleculares están a 25 y 40 °C. Dichas correcciones térmicas se reportan como energías ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) en la Tabla 7, así como en las tablas siguientes, a menos que se indique otra cosa. Finalmente, la última columna contiene los valores de energía relativa ( $\Delta E_B$ ), con corrección térmica a 40°C, que nos ayudan a determinar qué conformero es el más estable. Se denota que se reportan 4 de las 5 estructuras optimizadas puesto que, de las iniciales, 2 de ellas convergieron al mismo mínimo de energía. La estructura del flurbiprofeno más estable fue el conformero 2. Tomando como referencia el conformero de energía más baja se puede observar que hay una diferencia de energía  $\Delta E_B$  considerable entre los conformeros analizados. En este sentido, en la Figura 17 se muestran los resultados del análisis de la topología de la densidad electrónica los cuales señalan que ninguno de los conformeros presenta interacciones intramoleculares que expliquen el orden de estabilidad relativa.

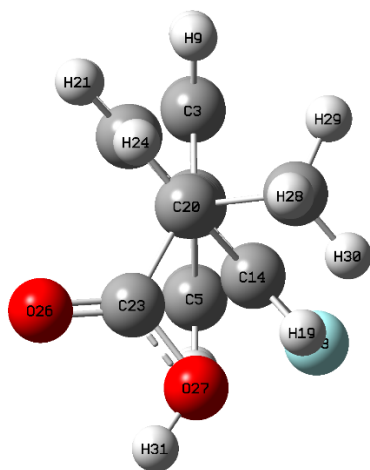
**Tabla 7.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de flurbiprofeno neutro en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica (25°C)	Corrección térmica (40°C)	$\Delta E_B$
 Confórmero 1	-15513.73	-14889.94	-14885.57	4.65
 Confórmero 2	-15518.03	-14894.59	-14890.23	0
 Confórmero 3	-15508.25	-14884.15	-14879.79	10.44
 Confórmero 4	-15505.62	-14880.44	-14876.09	14.13

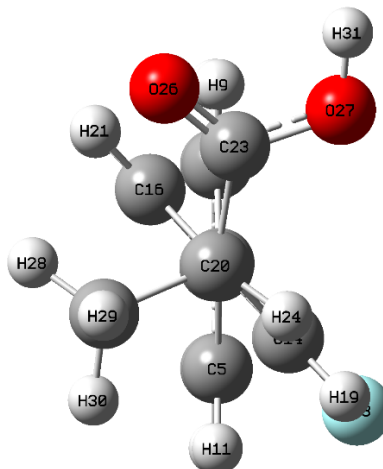


**Figura 17.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para las conformaciones de flurbiprofeno neutras en fase acuosa. Se destaca que no existen puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales en ningún confórmero.

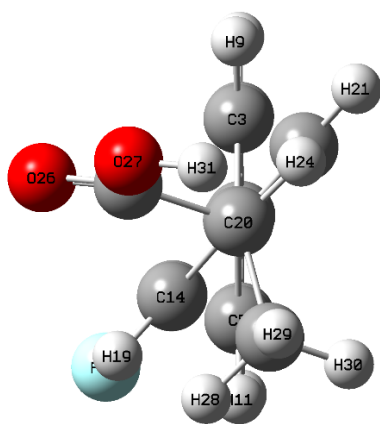
Por otro lado, en la Figura 18 es posible notar que el átomo de flúor en los confórmeros 1, 3 y 4 se encuentra del mismo lado que el ácido carboxílico, en tanto que en el confórmero 2 estos fragmentos se localizan en lados opuestos. Esta menor repulsión estérica puede explicar la mayor estabilidad del confórmero 2.



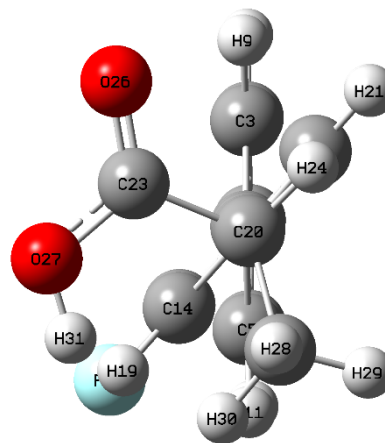
Confórmero 1  
 $d(\text{O27-F18}) = 5.0297$



Confórmero 2  
 $d(\text{O27-F18}) = 5.7501$



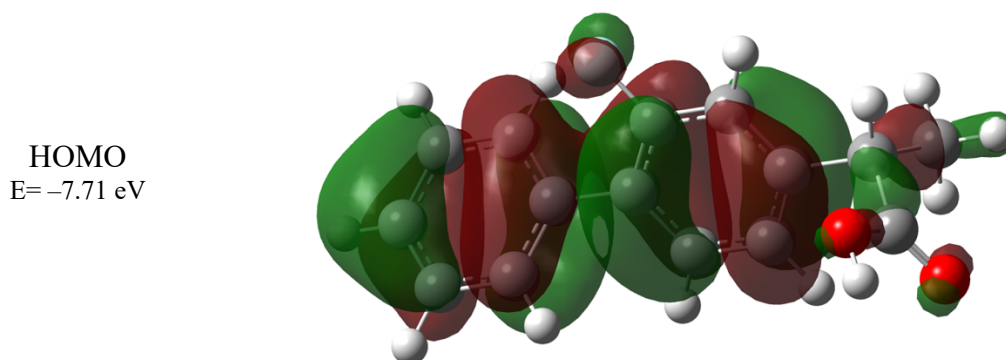
Confórmero 3  
 $d(\text{O26-F18}) = 4.8467$



Confórmero 4  
 $d(\text{O27-F18}) = 5.1991$

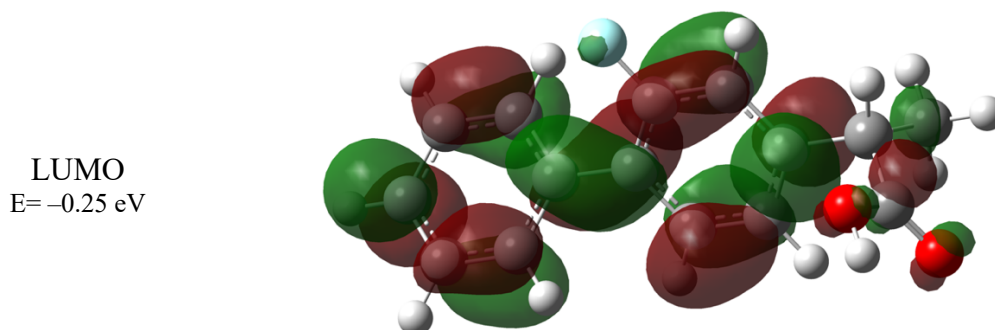
**Figura 18.** Vista con eclipsamiento entre C20–C15 de los confórmeros de flurbiprofeno neutro en fase acuosa. Se muestran las distancias (Å) entre el átomo de flúor y el oxígeno más cercano al átomo de flúor.

Respecto a la naturaleza del orbital frontera HOMO del flurbiprofeno neutro en fase acuosa, Figura 19, se observa que es un orbital de enlace y se encuentra distribuido a lo largo de la molécula, es de naturaleza “p” en los átomos de oxígeno del grupo carboxilato y el flúor, también cuenta con contribuciones orbitales  $\pi$  del sistema aromático.



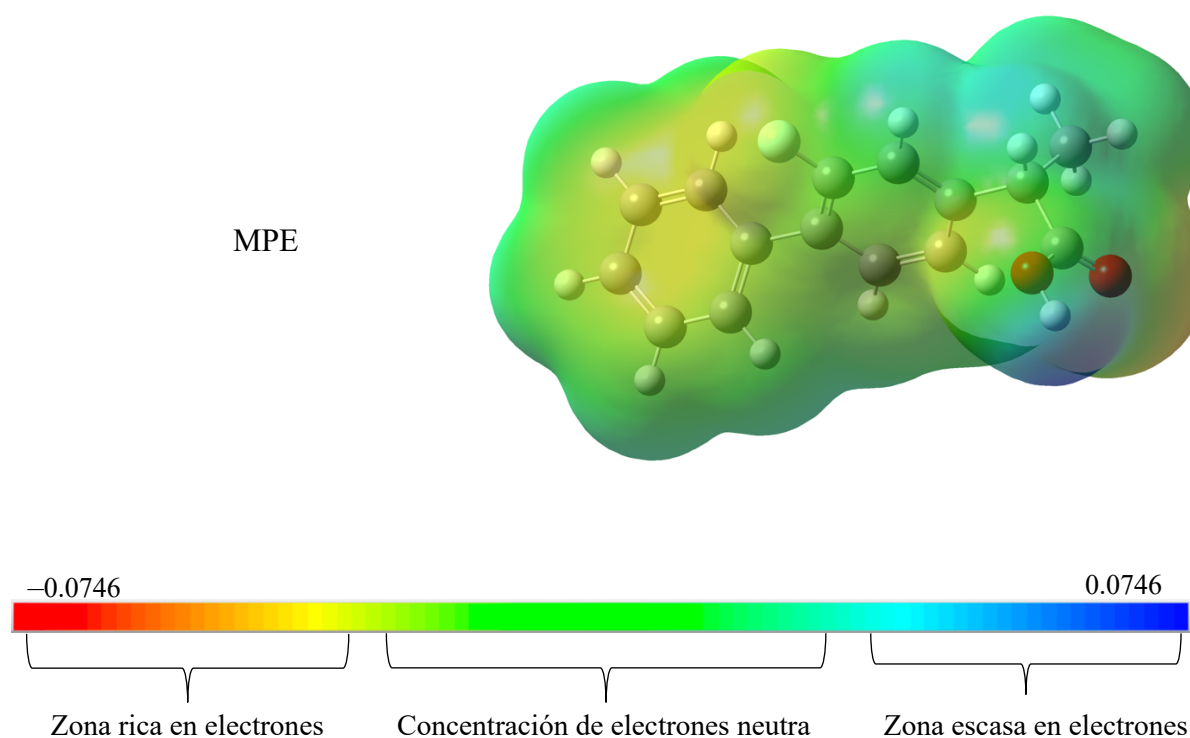
**Figura 19.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el flurbiprofeno neutro en fase acuosa, con valores de isosuperficie MO=0.0200

Por otro lado, en la Figura 20 se denota que el LUMO es un orbital de antienlace y en este sistema se encuentra localizado, en los anillos aromáticos, mostrando primordialmente contribuciones  $\pi$ , también muestra la contribución del átomo de flúor, los carbonos del grupo metilo y del grupo ácido carboxílico, así como en los átomos de oxígeno.



**Figura 20.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el flurbiprofeno neutro en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

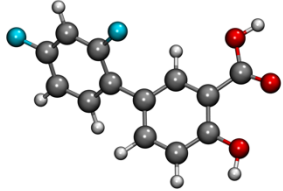
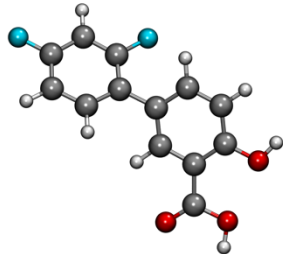
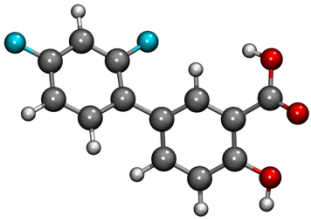
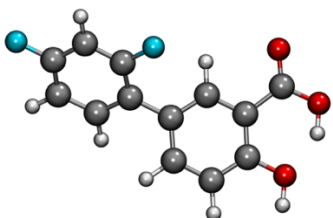
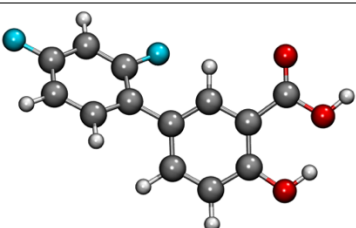
Así mismo, en la Figura 21 se muestra el mapa de potencial electrostático (MPE) del conformero más estable de flurbiprofeno neutro. Se observa que la distribución electrónica es equitativa en gran parte de la molécula, sin embargo, la región del carboxilato perteneciente al oxígeno enlazado al átomo de hidrógeno presenta una deficiencia de electrones en contraste con el oxígeno del grupo carbonilo.



**Figura 21.** Representación del MPE para el flurbiprofeno neutro en fase acuosa.

En lo concerniente a las geometrías de diflunisal, presentaron diferentes acomodos en el átomo de hidrógeno unido a un oxígeno del ácido carboxílico y el unido al oxígeno del hidroxilo. La Tabla 8 presenta las energías atómicas relativas calculadas de cada conformero.

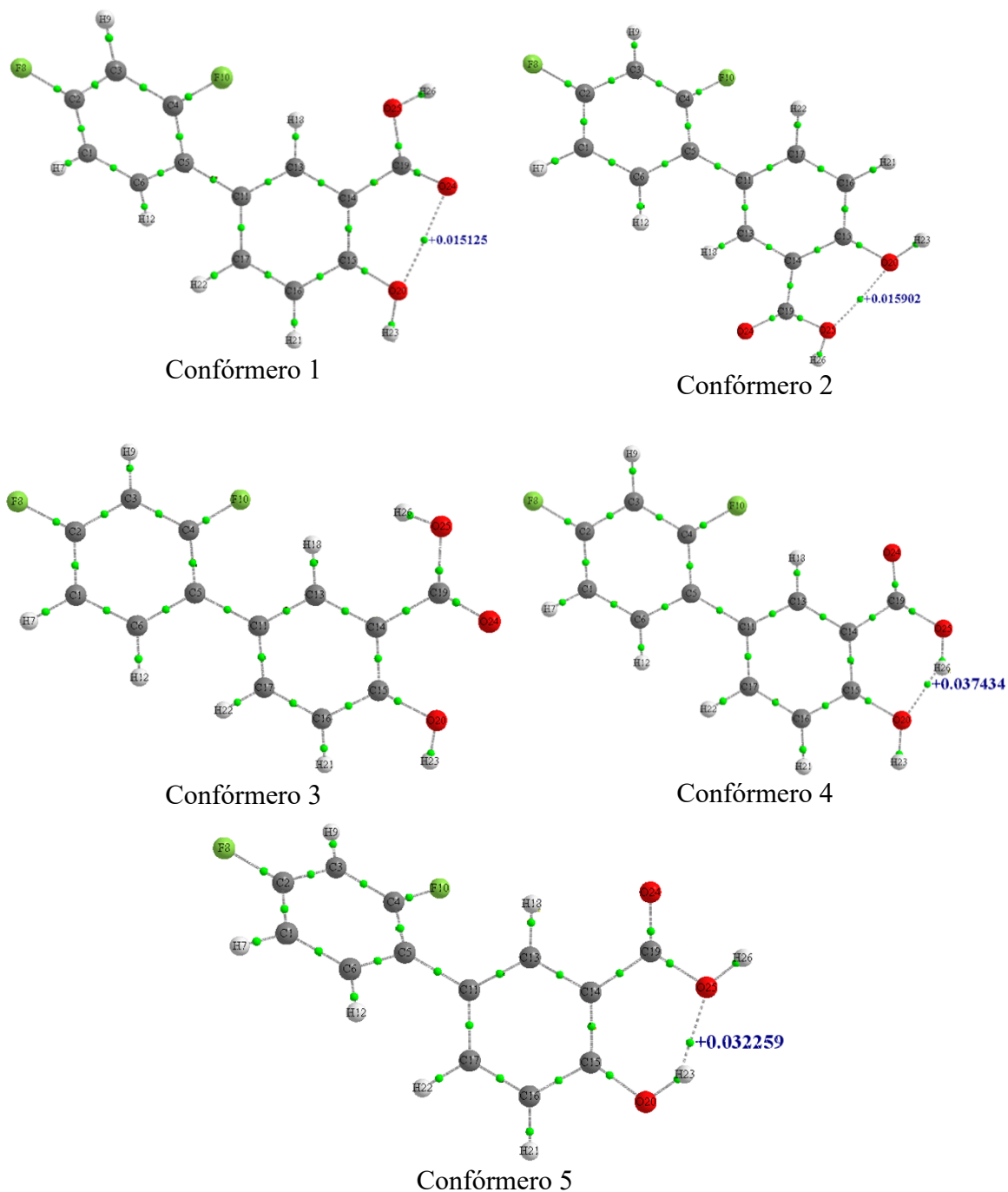
**Tabla 8.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de diflunisal neutro en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C	$\Delta E_B$
 Confórmero 1	-13455.29	-12976.37	-12972.25	10.72
 Confórmero 2	-13454.43	-12974.96	-12970.86	12.11
 Confórmero 3	-12960.31	-12964.43	-13443.94	22.65
 Confórmero 4	-13459.92	-12981.14	-12977.04	5.93
 Confórmero 5	-13465.49	-12987.08	-12982.97	0

La geometría más estable fue la del confórmero 5. En el análisis de las interacciones intramoleculares se observa que los confórmeros 1, 2, 4 y 5 presentan un puente de hidrógeno



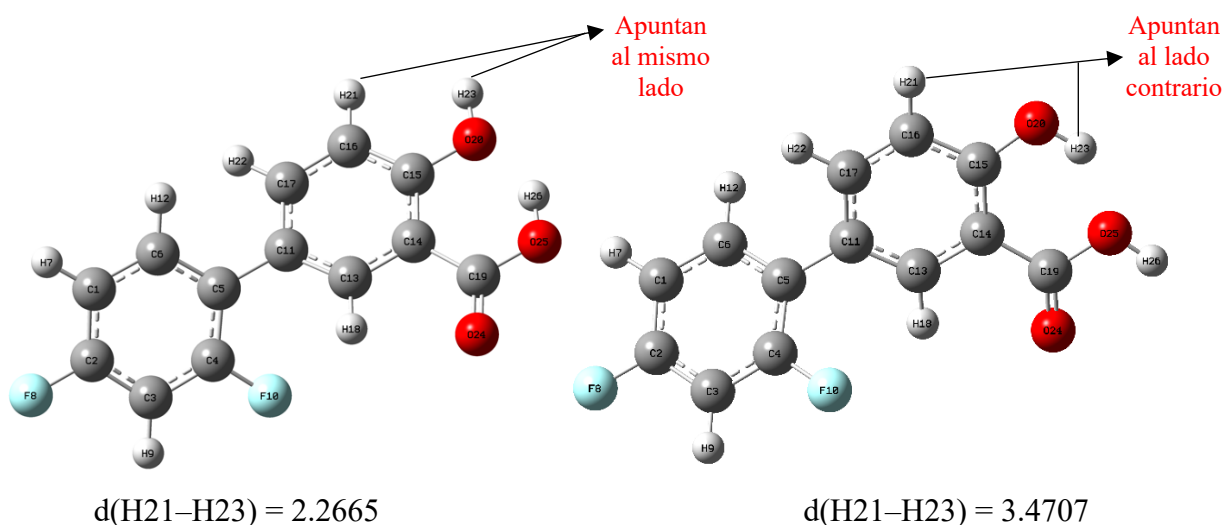
con un valor de densidad electrónica en el punto crítico de enlace de +0.0151, +0.0159, +0.0374 y +0.0323 u.a., respectivamente, ver Figura 22.



**Figura 22.** Estructuras moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para las conformaciones de diflunisal neutras en fase acuosa. Se destaca que existen puentes de hidrógeno convencionales en los conformeros 1, 2, 4 y 5.

En teoría, un valor de densidad electrónica elevado significa una mayor fuerza de interacción entre dos núcleos atómicos, teniendo esto en cuenta los conformeros 1 y 2 son considerablemente menos estables que los conformeros 4 y 5.

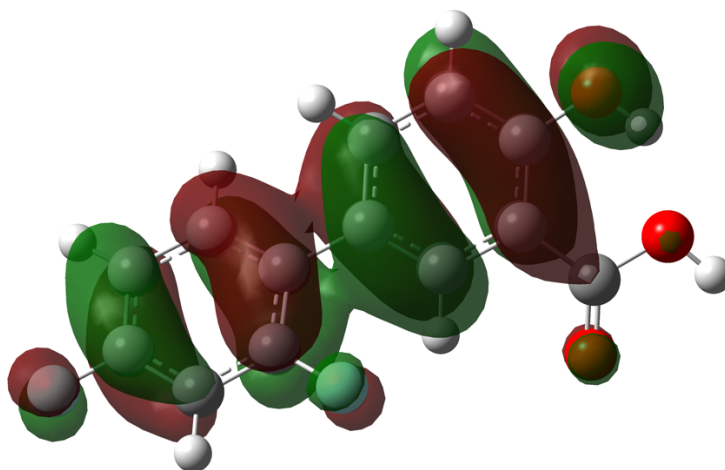
Cabe destacar que el conformero 4 tiene un valor de densidad electrónica ligeramente mayor al conformero 5, pero aun así este último es más estable. Un análisis de la repulsión estérica puede explicar este fenómeno, en la Figura 23 se puede notar que en el conformero 4 los átomos H21 y H23 se encuentran dirigidos hacia el mismo lado, en contraste con el conformero 5, el cual tiene estos átomos dirigidos hacia lados contrarios, generando menor repulsión estérica, esto hecho puede ser la razón de por la cual el conformero 5 es el más estable.



**Figura 23.** Distancias (Å) entre H21 y H23 de los conformeros de diflunisal 4 y 5 respectivamente.

En el caso del confórmero más estable del diflunisal neutro, la Figura 24 muestra que el HOMO es tipo “*p*”, con contribuciones  $\pi$  en los átomos de carbono de los anillos aromáticos y en los átomos de oxígeno.

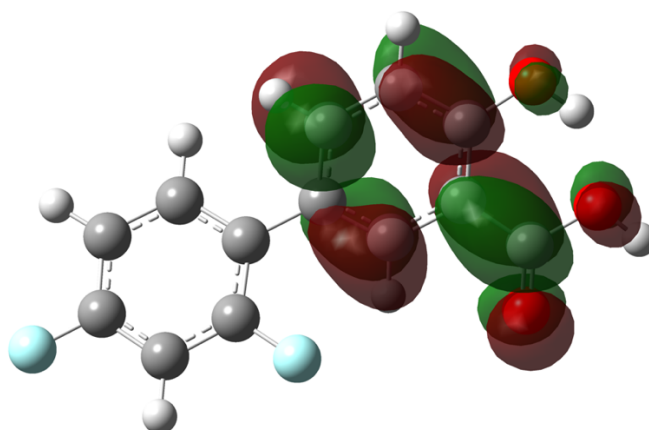
HOMO  
E= -7.50 eV



**Figura 24.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el diflunisal neutro en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

Así mismo, el orbital molecular LUMO muestra una naturaleza “*p*” con contribuciones  $\pi$ , este se encuentra distribuido principalmente en los átomos de carbono y oxígeno del ácido hidroxibenzoico.

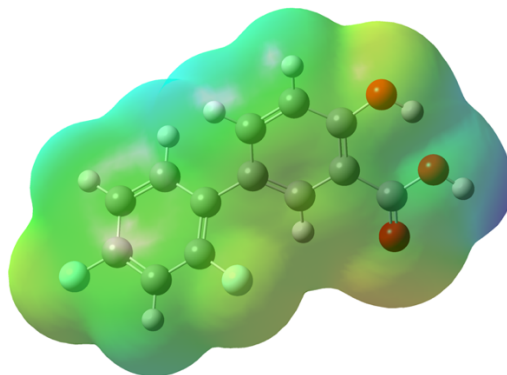
LUMO  
E= -0.62 eV



**Figura 25.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el diflunisal neutro en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

La representación del MPE del diflunisal neutro en fase acuosa, Figura 26, denota que presenta una deficiencia de electrones en la vecindad del átomo de hidrógeno del grupo carboxilato, al igual que el flurbiprofeno neutro en fase acuosa.

MPE



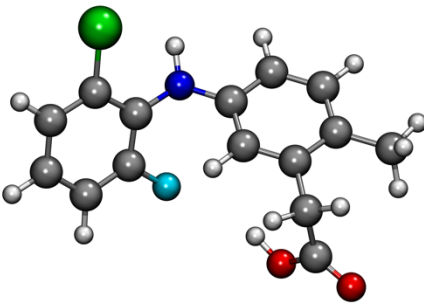
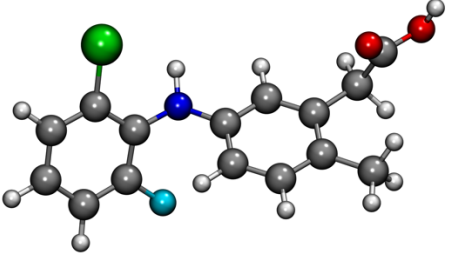
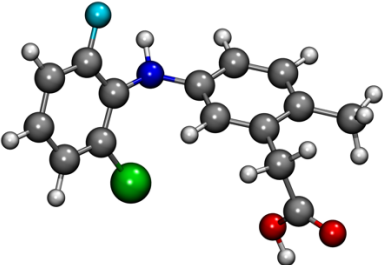
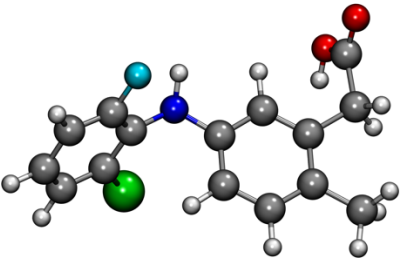
-0.0914

0.0914

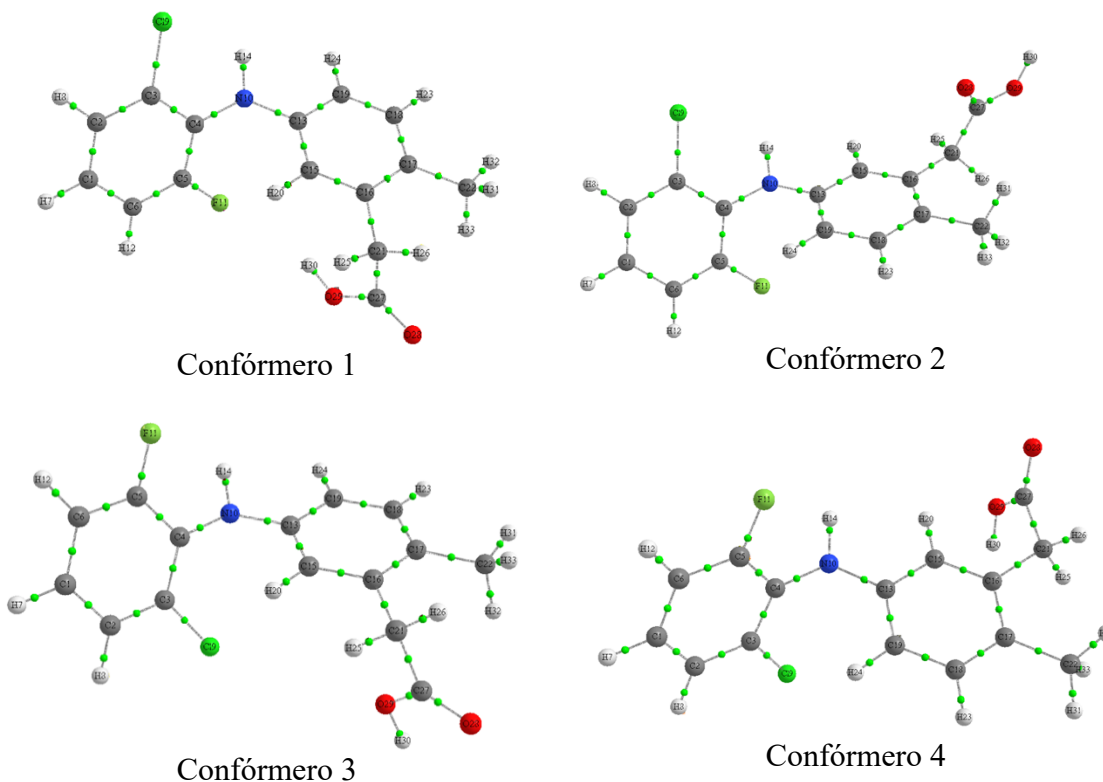
**Figura 26.** Representación del MPE para el diflunisal neutro en fase acuosa.

En cuanto al lumiracoxib en fase acuosa se reportan, en la Tabla 9, las energías atómicas calculadas para 4 estructuras optimizadas de las 5 iniciales, ya que dos de los conformeros iniciales convergieron al mismo mínimo de energía.

**Tabla 9.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de lumiracoxib neutro en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C	$\Delta E_B$
 <p>Confórmero 1</p>	-16118.37	-15471.66	-15466.72	7.50
 <p>Confórmero 2</p>	-16124.92	-15479.19	-15474.22	0
 <p>Confórmero 3</p>	-16122.64	-15476.02	-15471.08	3.14
 <p>Confórmero 4</p>	-16107.88	-15461.05	-15456.09	18.13

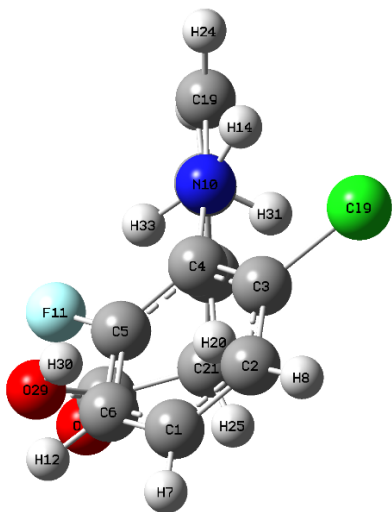
La geometría más estable fue la del confórmero 2. A continuación, la Figura 27 muestra los valores de densidad electrónica de los puntos críticos de enlace de estos confórmeros.



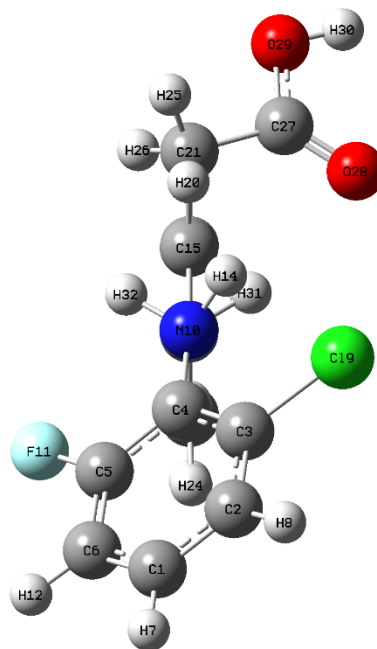
**Figura 27.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para las conformaciones de lumiracoxib neutras en fase acuosa. Se destaca que no existen puentes de hidrógeno convencionales ni no convencionales en ningún confórmero.

Este análisis de la topología de la densidad electrónica no reveló la existencia de puentes de hidrógeno que expliquen el orden de estabilidad de los confórmeros de lumiracoxib.

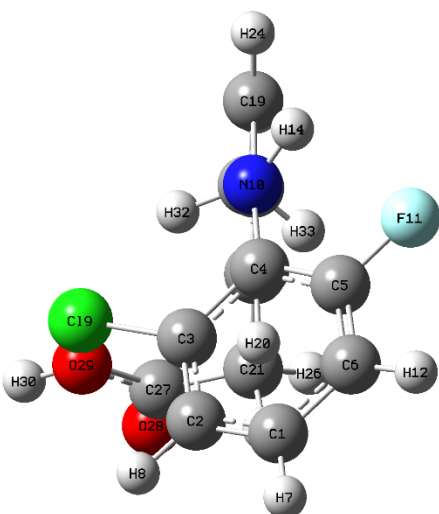
No obstante, en la Figura 28 se nota que la distancia entre el ácido carboxílico y el halógeno más próximo es mayor en el confórmero 2, en contraste con los confórmeros 1, 3 y 4, por tanto, debido a que existe una mayor lejanía entre estos sustituyentes, menor es la repulsión estérica que sufre la geometría. Este fenómeno puede estar relacionado con la mayor estabilidad del confórmero 2.



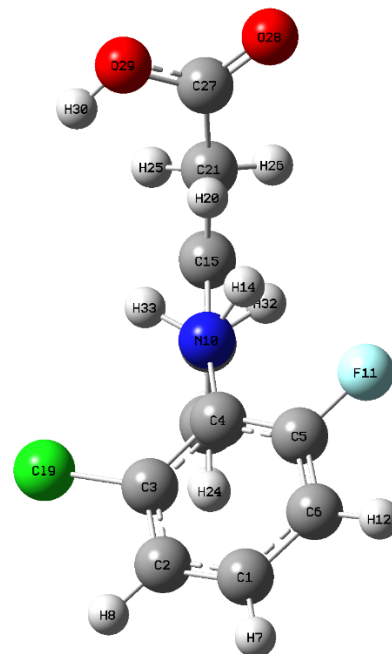
Confórmero 1  
 $d(\text{O29-F11}) = 3.6369$



Confórmero 2  
 $d(\text{O28-C19}) = 7.2469$



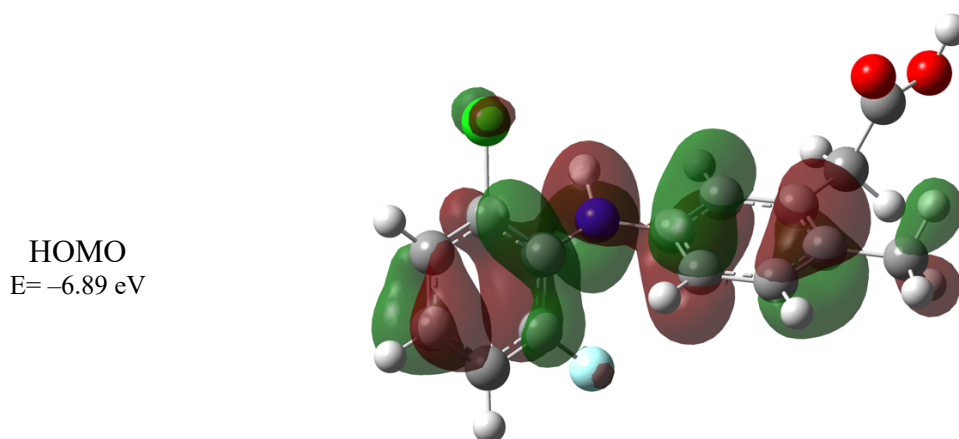
Confórmero 3  
 $d(\text{O29-C19}) = 4.2182$



Confórmero 4  
 $d(\text{O28-F11}) = 6.7867$

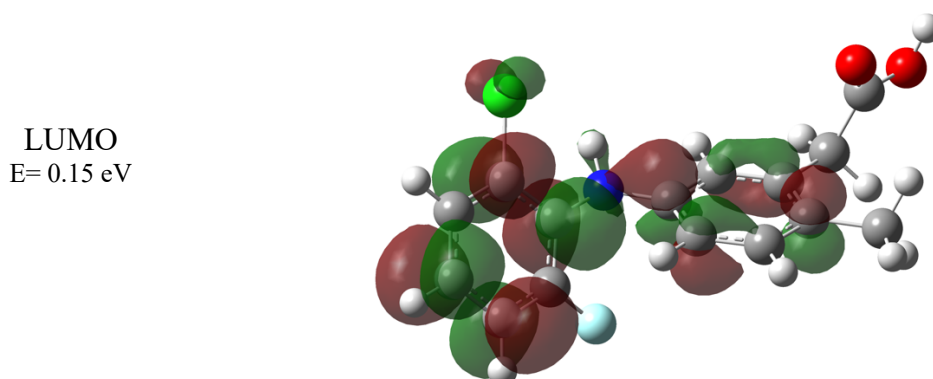
**Figura 28.** Vista con eclipsamiento entre N10 – C22 de los confórmeros de lumiracoxib neutros. Se muestran las distancias (Å) entre el átomo de flúor y el oxígeno más cercano al átomo de flúor.

En relación con los orbitales frontera para el conformero 2 de lumiracoxib, observamos en la Figura 29 que el orbital molecular HOMO se encuentra distribuido primordialmente en los átomos de carbono de los anillos aromáticos, así como en el carbono del metilo, siendo tipo “*p*” con contribuciones  $\pi$ , los cálculos también muestran que está presente en el átomo de nitrógeno, flúor y cloro.



**Figura 29.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el lumiracoxib neutro en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

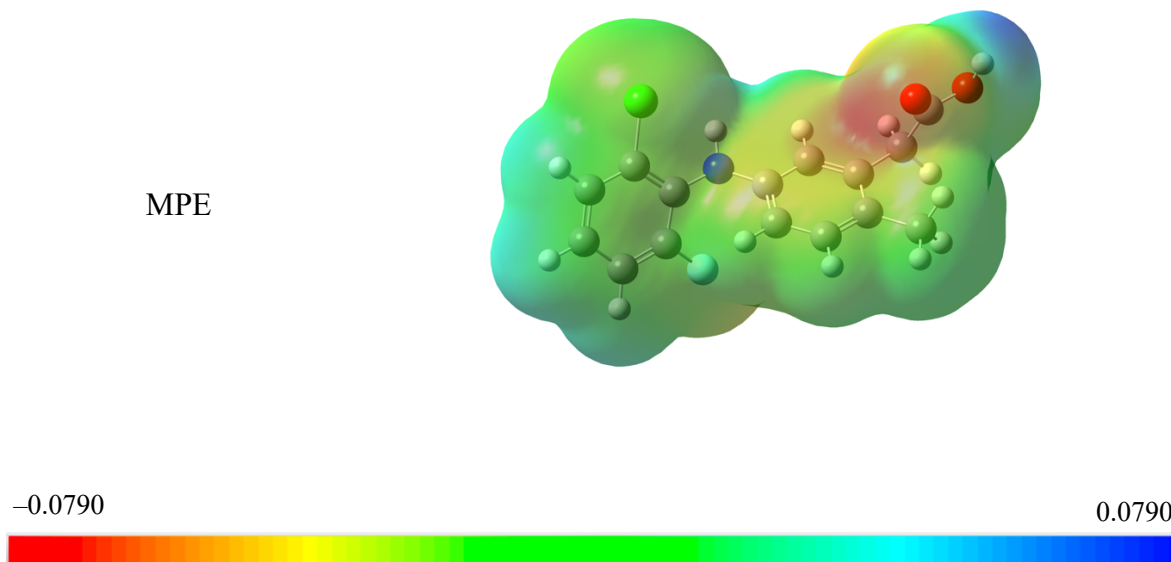
Por lo que se refiere al orbital molecular LUMO, se observa en la Figura 30, una naturaleza “*p*” con contribuciones orbitales  $\pi$ , localizado en los átomos de carbono de los anillos aromáticos, así como en el átomo de nitrógeno y cloro.



**Figura 30.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el lumiracoxib neutro en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200



Asimismo, en la Figura 31 se muestra el MPE de la molécula de lumiracoxib neutra, se puede observar que esta molécula posee una baja población electrónica en el oxígeno del carboxilato unido a un átomo de hidrógeno y también una elevada población electrónica en el oxígeno contrario.



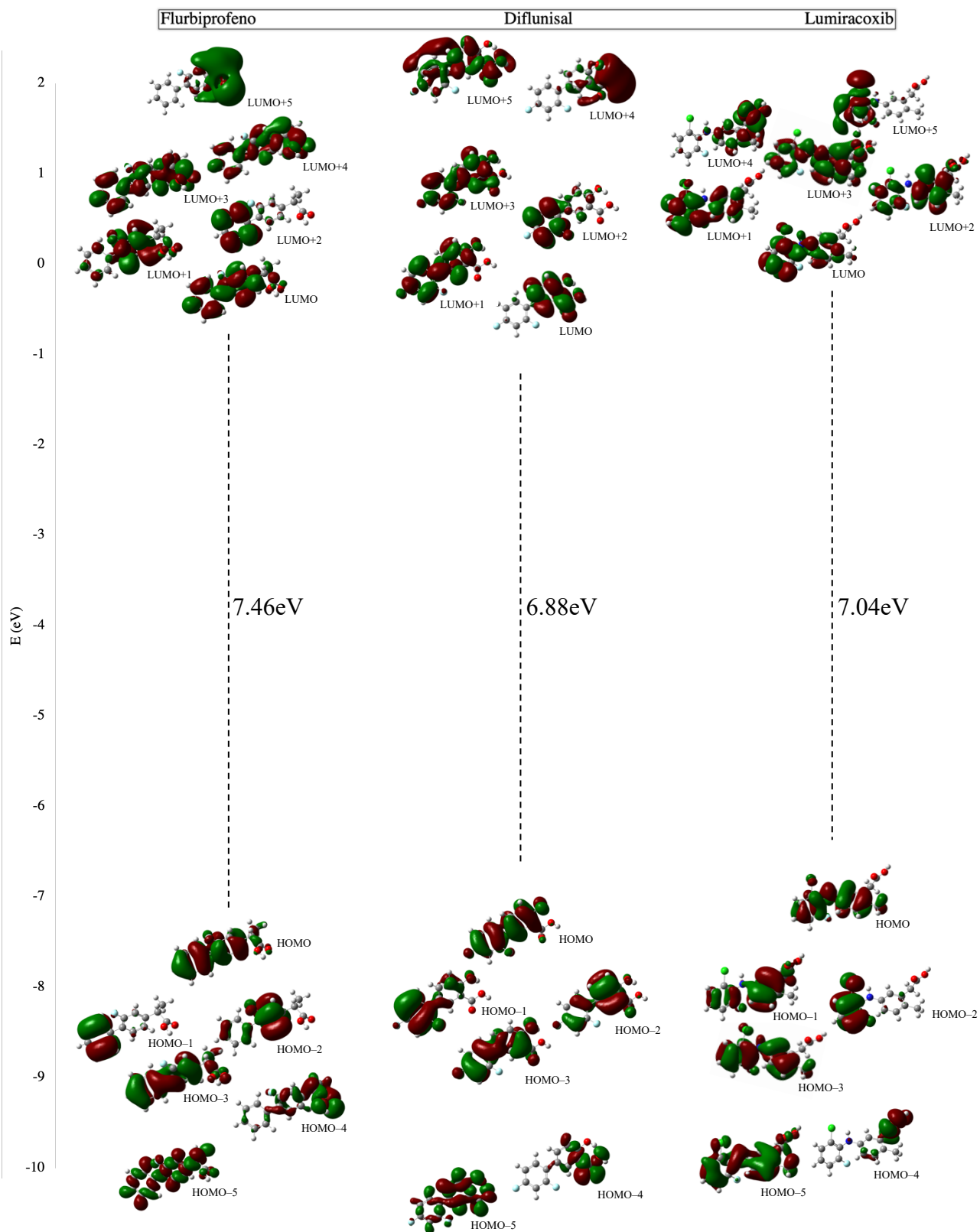
**Figura 31.** Representación del MPE para el lumiracoxib neutro en fase acuosa.

Las energías de los orbitales moleculares para el conformero más estable de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib se reportan en la Tabla 10. Para discutir la reactividad intrínseca de las moléculas, es conveniente analizar el gap de energía entre el HOMO y el LUMO:  $E_{LUMO} - E_{HOMO}$ . Sin embargo, antes de calcular el gap, es necesario identificar si existe degeneración energética entre el HOMO y sus orbitales vecinos de energía más baja (HOMO-1 hasta HOMO-5) y entre el LUMO y sus orbitales más cercanos de energía mayor (LUMO+1 hasta LUMO+5). Los orbitales serán degenerados si su diferencia de energía es menor a 0.1244 eV. Cuando se presente degeneración, el gap  $E_{LUMO} - E_{HOMO}$  se calculará a partir del promedio de los orbitales degenerados, tanto para el HOMO como para el LUMO.

**Tabla 10.** Energías de los orbitales moleculares (eV) HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 para el flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib neutros en fase acuosa.

MO	Flurbiprofeno	Diflunisal	Lumiracoxib
HOMO	-7.71	-7.50	-6.89
HOMO-1	-8.50	-8.67	-8.32
HOMO-2	-8.51	-8.87	-8.42
HOMO-3	-9.14	-8.99	-8.54
HOMO-4	-9.96	-10.28	-10.00
HOMO-5	-10.72	-11.12	-10.44
LUMO	-0.25	-0.62	0.15
LUMO+1	0.49	-0.03	0.46
LUMO+2	0.62	0.43	0.64
LUMO+3	1.18	1.32	1.19
LUMO+4	1.48	2.44	1.39
LUMO+5	2.41	2.52	1.61

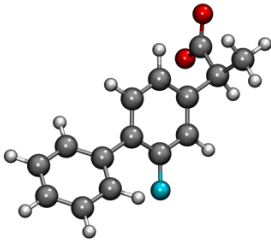
Como se observa en la Tabla 10, para ninguno de los tres fármacos neutros hay degeneración entre los orbitales HOMO o LUMO. La Figura 32 muestra una comparación entre los HOMO y los LUMO de los conformeros neutros más estables de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib; en ella es posible observar que, en estado neutro, el diflunisal tiene la menor energía del gap, 6.88 eV, seguido del lumiracoxib con 7.04 eV, y finalmente el flurbiprofeno con 7.46 eV, este hecho sugiere que en una reacción química el diflunisal sería la molécula más reactiva en contraste con los demás AINE.



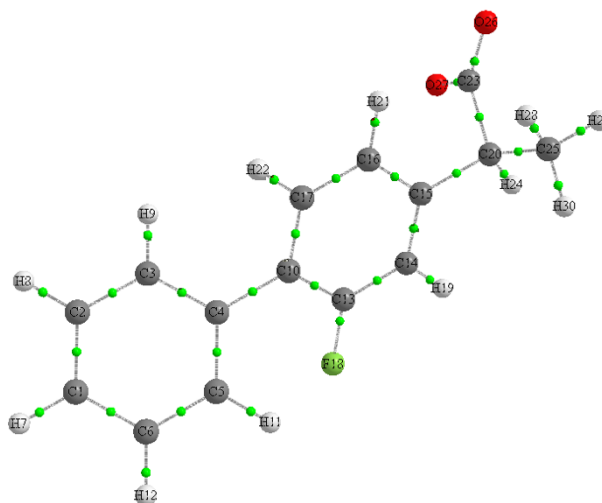
**Figura 32.** Esquema de los orbitales moleculares HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 para el flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib neutros en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

Una vez encontrada la estructura de mínima energía para el flurbiprofeno se utilizó para calcular el anión correspondiente; el cálculo del anión es importante ya que el  $pK_a$  del flurbiprofeno se registra entre 4.14 y 4.50, es decir, a pH estomacal (1.0–3.0) la especie predominante es la neutra, pero a pH sanguíneo (7.35–7.45), el anión es la especie favorecida. Las energías de unión calculadas para el anión se presentan en la Tabla 11:

**Tabla 11.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de flurbiprofeno aniónico en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C
	-15594.41	-15004.51	-15000.36

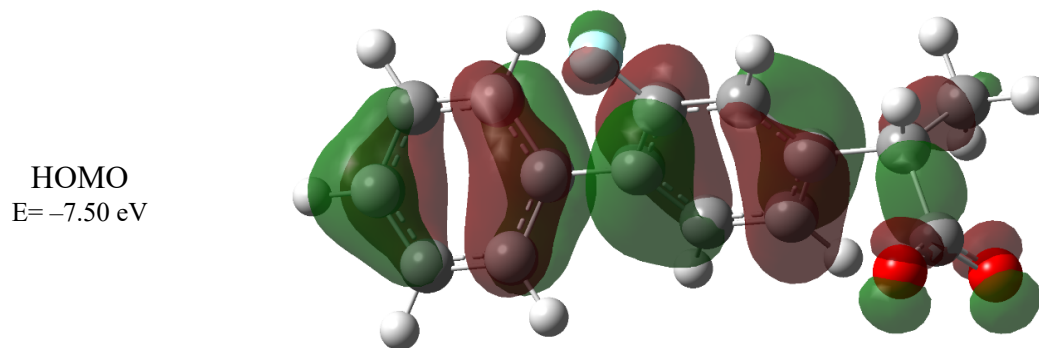
En este sentido, es importante mencionar que el análisis de topología de la densidad electrónica para el flurbiprofeno aniónico, Figura 33, mostró que no existen puentes de hidrógeno convencionales ni no convencionales en la estructura.



**Figura 33.** Estructura molecular de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el flurbiprofeno aniónico en fase acuosa.

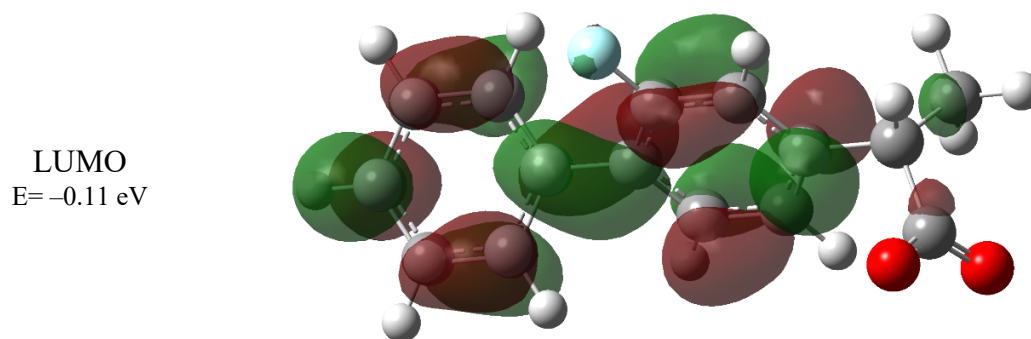
Por otro lado, es posible discutir la reactividad del flurbiprofeno aniónico, realizando un análisis de orbitales frontera: HOMO y LUMO.

En la Figura 34 se muestra que el HOMO se encuentra distribuido a lo largo de la molécula, y es esencialmente de naturaleza tipo “*p*” en los átomos de oxígeno del grupo carboxilato y el flúor, también cuenta con contribuciones orbitales  $\pi$  de los átomos del sistema aromático, en una reacción donde el anión cede electrones, estos surgirán del orbital HOMO.



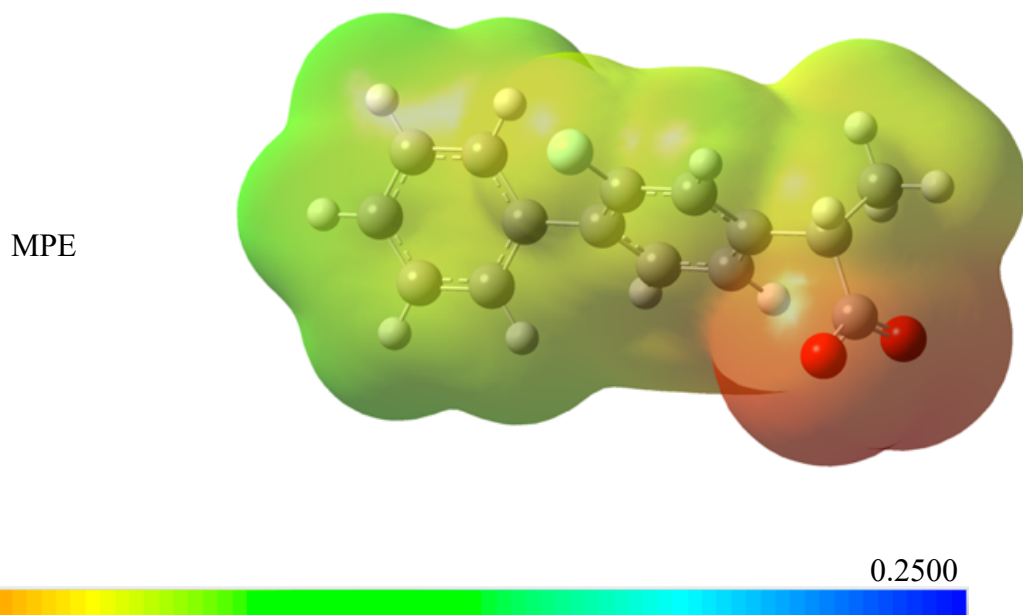
**Figura 34.** Representación de los orbitales moleculares HOMO para el flurbiprofeno aniónico en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

Asimismo, en la Figura 35 se puede observar que el LUMO, se encuentra localizado en su mayoría, en los anillos aromáticos, mostrando esencialmente contribuciones  $\pi$ , los datos también muestran la contribución de los anillos aromáticos a los carbonos del grupo metilo y del grupo carboxilato. En una reacción donde la especie molecular reciba electrones, estos se alojarán en el LUMO.



**Figura 35.** Representación de los orbitales moleculares LUMO para el flurbiprofeno aniónico en fase acuosa con valores de isosuperficie MO=0.0200

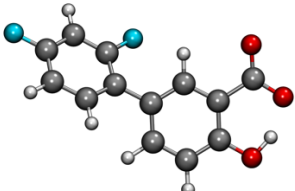
También, la Figura 36 representa el MPE, la variación poblacional electrónica del flurbiprofeno aniónico, aquí se ilustra la distribución de carga y los sitios reactivos del sistema, en esta representación se puede observar una coloración roja en la parte del carboxilato, esto indica una alta densidad electrónica, lo que nos sugiere que esta zona de la molécula puede actuar como nucleófilo en una reacción química. Las regiones verdes indican las zonas neutras de la molécula.



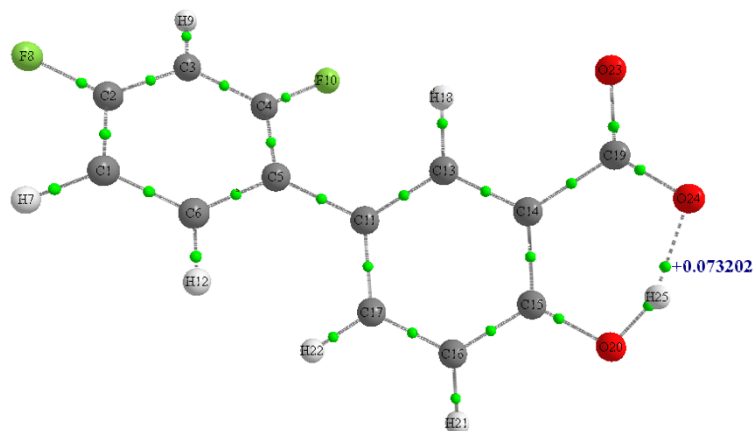
**Figura 36.** Representación del MPE para el flurbiprofeno aniónico en fase acuosa.

Del mismo modo, para calcular la estructura de diflunisal aniónico se utilizó su conformero más estable; esto debido a que el diflunisal tiene un  $pK_a$  que oscila entre 2.9 y 3.3 (Evanson, 2007; Mandal et al., 2010), entonces a pH sanguíneo, el anión se ve favorecido. Los resultados de la energía de unión de esta especie química se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de diflunisal aniónico en fase acuosa.

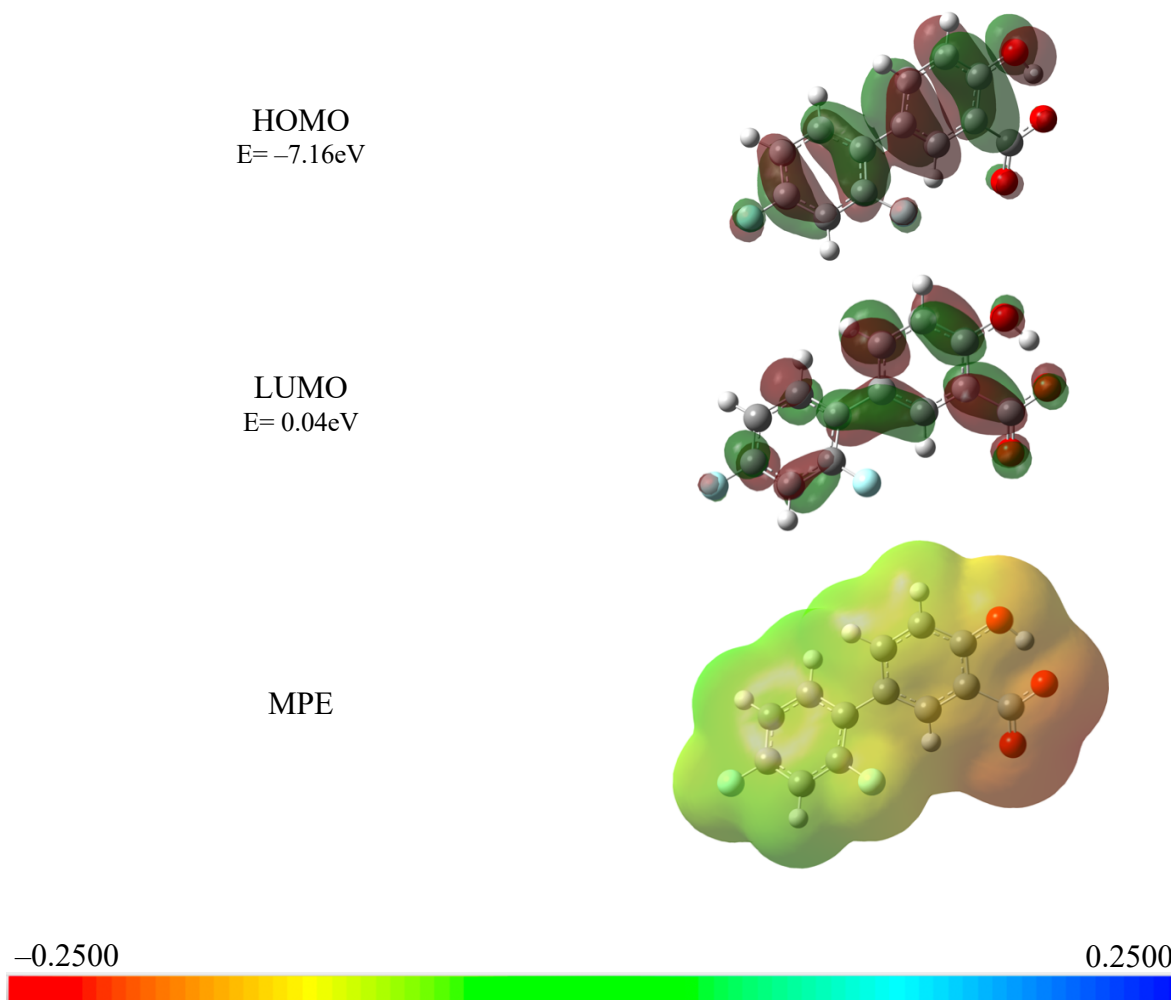
Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C
	-13575.95	-13130.68946	-13126.74

El análisis de topología de la densidad electrónica, Figura 37, para el diflunisal aniónico, sugiere que existe un enlace de hidrógeno convencional en su estructura, dado por H25 y O24.



**Figura 37.** Grafo molecular de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el diflunisal aniónico en fase acuosa.

Los orbitales moleculares HOMO y LUMO y las zonas reactivas, denotadas en el MPE, de esta molécula, se muestran en la Figura 38.



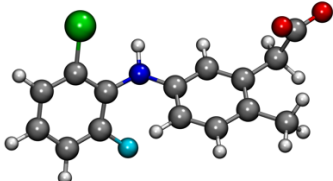
**Figura 38.** Representación de los orbitales HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del difluoride aniónico.

En la región del HOMO se denota que los orbitales son tipo “*p*” en los átomos de flúor y oxígeno, también se observan contribuciones orbitales  $\pi$  en los átomos de carbono de los anillos aromáticos. El LUMO se encuentra distribuido de a lo largo de toda la molécula, es principalmente tipo “*p*” con contribuciones  $\pi$ . El MPE sugiere que existe una alta densidad electrónica en la parte del carboxilato del difluoride aniónico.

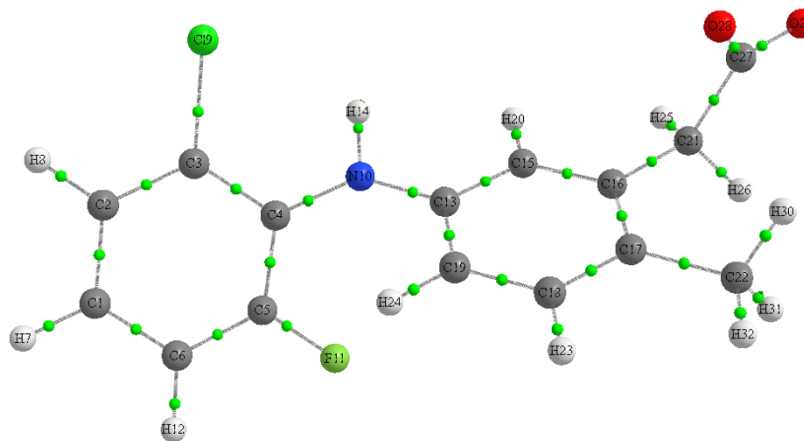


Al igual que en los casos anteriores, para calcular la energía de unión del lumiracoxib aniónico se utilizó su conformero neutro más estable; el lumiracoxib tiene un  $pK_a$  que va desde 4.3 a 4.7 (G. Scott et al., 2004; Smith, 2011), es decir, es inferior al pH sanguíneo, y su naturaleza es aniónica. La Tabla 13 muestra las energías de unión correspondientes a esta especie química.

**Tabla 13.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de lumiracoxib aniónico en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C
	-16200.08	-15585.54	-15580.67

Al realizar el análisis de topología de la densidad electrónica, Figura 39, para esta molécula de lumiracoxib aniónico, se encontró que no hay puentes de hidrógeno convencionales ni no convencionales en su estructura.

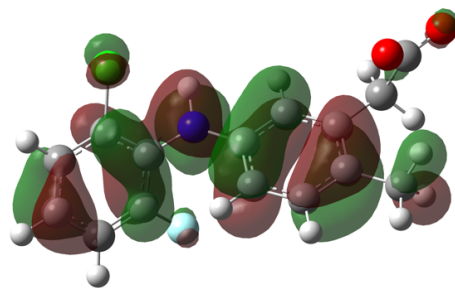


**Figura 39.** Grafo molecular de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para el lumiracoxib aniónico en fase acuosa.

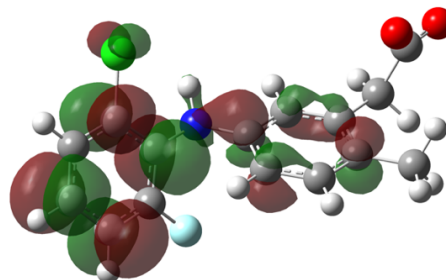
Continuando con los esfuerzos previos para evaluar las propiedades electrónicas de los sistemas moleculares se calcularon los orbitales frontera de este anión, así como su MPE, los resultados se muestran en la Figura 40.

Se observó que los orbitales HOMO se encuentran distribuidos por toda la molécula en los átomos de carbono de los anillos aromáticos, siendo predominantemente tipo “*p*” con orbitales  $\pi$ , también es posible observar las contribuciones de los orbitales sobre los átomos de cloro, nitrógeno y oxígeno, así como en el carbono del grupo metilo. En contraparte, los orbitales LUMO del sistema se concentran mayormente en la zona clorofluorofenil del sistema siendo tipo “*p*”, los átomos que presentan una menor presencia de orbitales LUMO son los carbonos que constituyen la zona metilfenílica de la molécula. En el MPE es posible observar que la zona del carboxilato es el lugar de la molécula que presenta la mayor densidad electrónica del sistema.

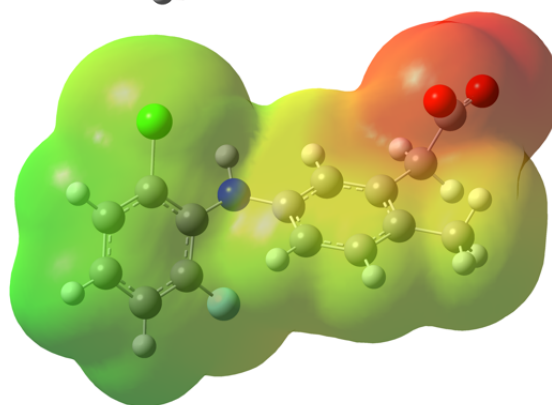
HOMO  
E= -6.79 eV



LUMO  
E= 0.21 eV



MPE



-0.2500



0.2500

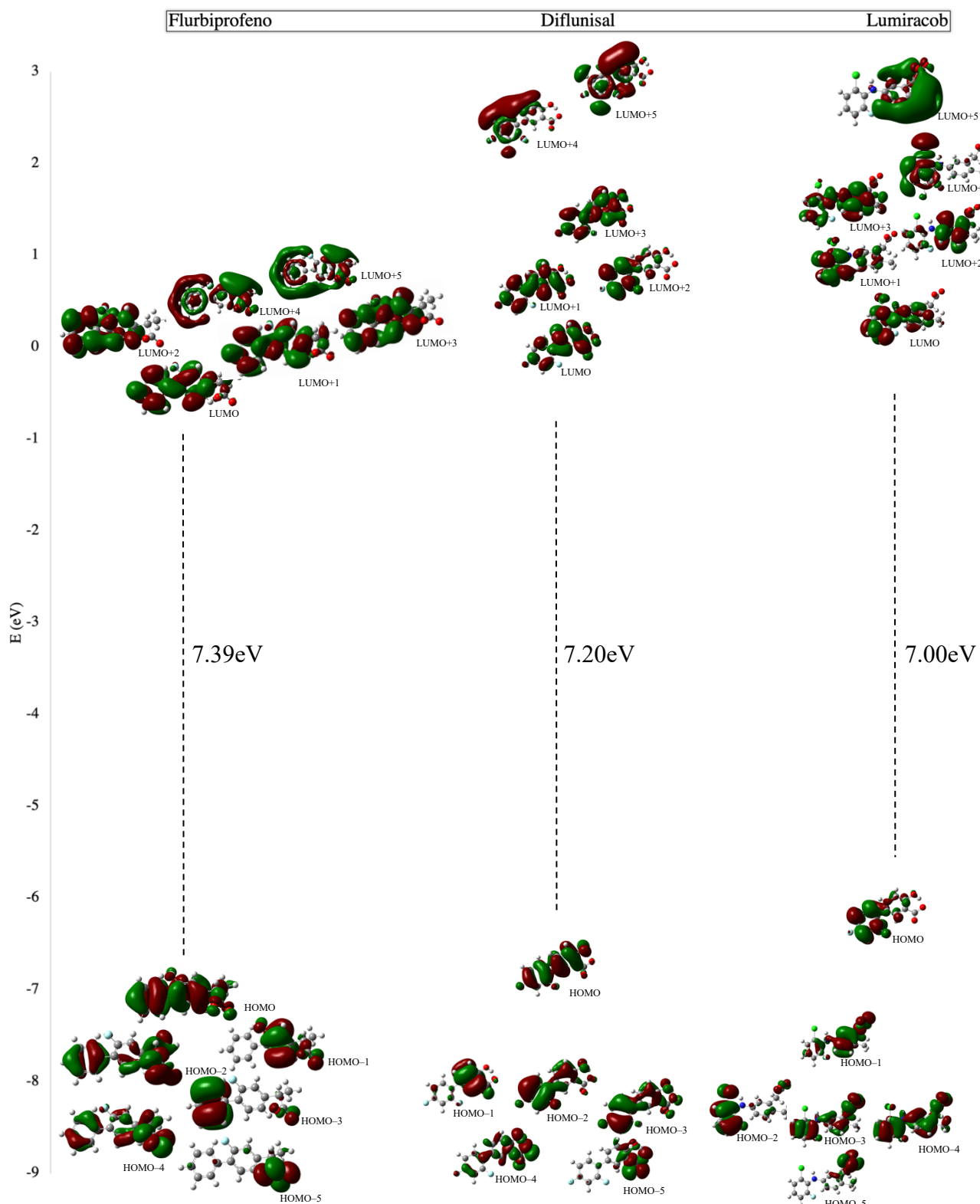
**Figura 40.** Representación de los orbitales HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del lumiracoxib aniónico en fase acuosa.

En la Tabla 14 se muestran las energías de los orbitales moleculares calculadas para cada AINE en su forma aniónica. De manera similar que las moléculas neutras, se denota la diferencia energética mayor a 0.1244 eV entre el orbital HOMO y los HOMO-1, HOMO-2, etc. Así como en el orbital molecular LUMO, con los orbitales LUMO+1, LUMO+2, etc.

**Tabla 14.** Energías de los orbitales moleculares (eV) HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 para el anión de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib en fase acuosa.

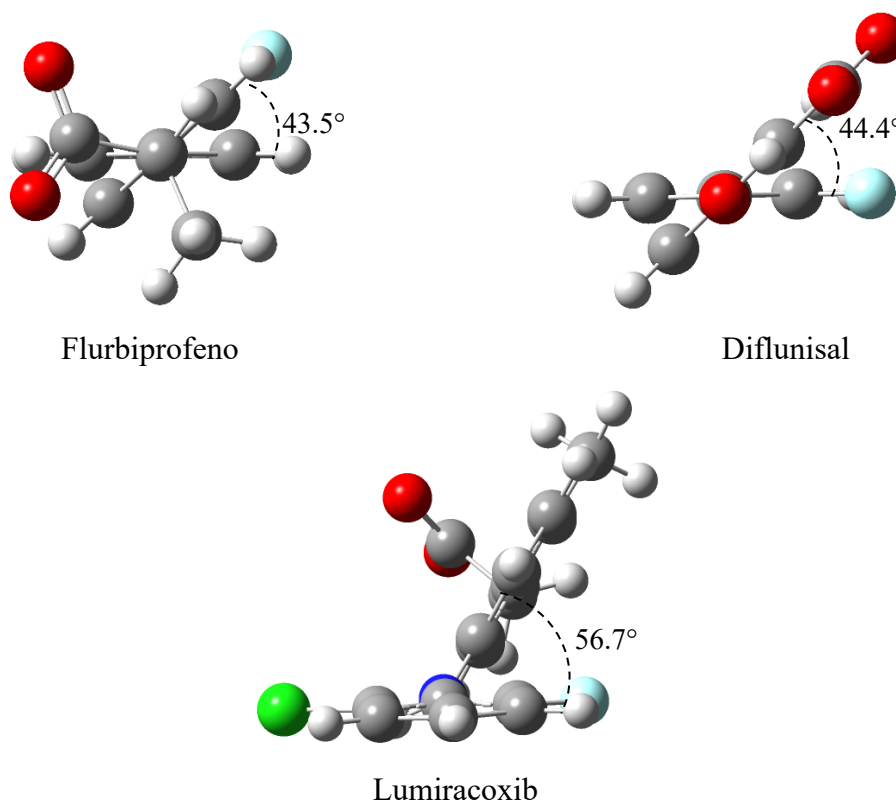
MO	Flurbiprofeno	Diflunisal	Lumiracoxib
HOMO	-7.50	-7.16	-6.79
HOMO-1	-8.33	-8.49	-7.81
HOMO-2	-8.37	-8.56	-8.38
HOMO-3	-8.45	-8.78	-8.41
HOMO-4	-8.47	-8.95	-8.48
HOMO-5	-8.66	-8.97	-8.64
LUMO	-0.11	0.04	0.21
LUMO+1	0.63	0.18	0.51
LUMO+2	0.69	0.51	0.81
LUMO+3	1.42	1.61	1.34
LUMO+4	2.51	2.70	1.64
LUMO+5	2.55	3.00	2.59

En la Figura 41 es posible observar una representación de los HOMO y los LUMO de las estructuras aniónicas de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib; en ella es posible comparar los niveles energéticos que presenta cada AINE aniónico, y se denota que el lumiracoxib tiene la menor energía de gap, siendo esta de 7.00 eV, seguido del diflunisal con un gap de 7.20 eV y finalmente el flurbiprofeno con 7.39 eV. Este hecho sugiere que en una reacción química el lumiracoxib sería el AINE más reactivo.



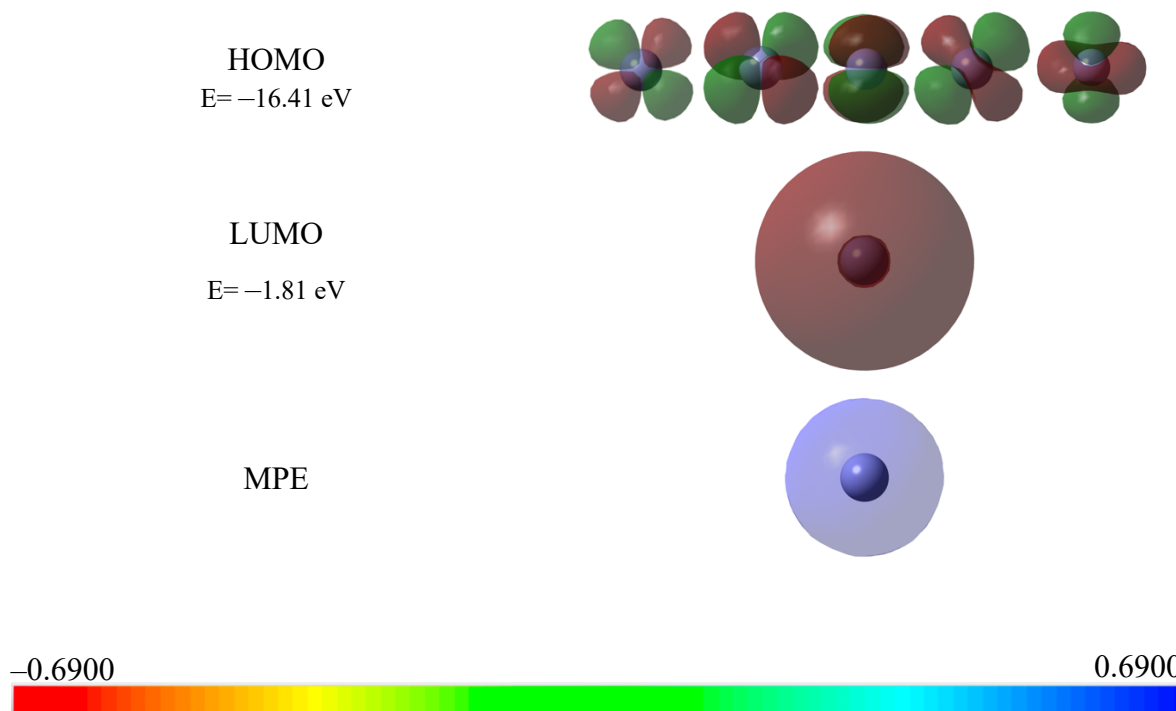
**Figura 41.** Esquema de los orbitales moleculares HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 para el anión de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib en fase acuosa con valores de isosuperficie  $MO=0.0200$

Un propósito importante en esta investigación es tratar de determinar cuáles son los parámetros que hacen selectivo al flurbiprofeno por COX-1, al diflunisal por COX-1 o COX-2 y al lumiracoxib por COX-2. Para ello se analizó el ángulo de giro que forman los anillos aromáticos de los AINEs en estudio, ya que Moser *et al.* relacionan esta característica estructural con el reconocimiento molecular del sitio activo enzimático: reportan que la inhibición de la ciclooxigenasa se puede explicar por medio de parámetros fisicoquímicos y geométricos, estos últimos dados por un ángulo de torsión de 58 a 69° entre los dos planos de los anillos aromáticos de 36 análogos de diclofenaco (Moser et al., 1990), un antiinflamatorio no esterooidal selectivo a COX-2 (Kaur & Sanyal, 2011; Walker, 2018). En nuestro estudio se obtuvieron ángulos de torsión de 43.5°, 44.4° y 56.7° para el flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, respectivamente, Figura 42. Así, parece que el valor más alejado del reportado por Moser corresponde con una mayor selectividad a COX-1 (flurbiprofeno), el siguiente con poca especificidad entre COX-1 o COX-2 (diflunisal) y el último, más cercano al ángulo del diclofenaco, a una selectividad mayor por COX-2 (lumiracoxib).



**Figura 42.** Ángulo de giro de las estructuras optimizadas del anión de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib en fase acuosa.

En este trabajo estamos interesados en estudiar los complejos que estos tres fármacos forman con el ión Zn (II) individualmente, por ello, ahora analizamos la estructura electrónica del catión: conocer cuáles son las zonas en las que se localizan los orbitales frontera para el catión de Zn (II), resulta de particular interés para discutir cuál será el sitio de unión con el respectivo anión de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, la representación de estos orbitales se muestra en la Figura 43.

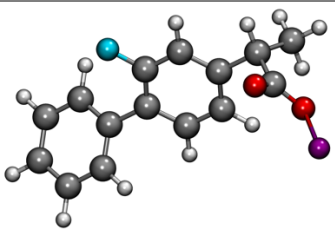
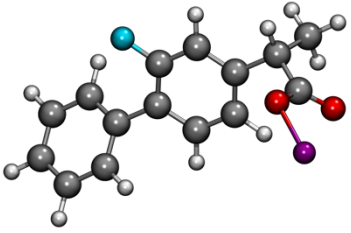


**Figura 43.** Representación de los orbitales frontera HOMO  $d_{xy}$ ,  $d_{yz}$ ,  $d_{xz}$ ,  $d_{x^2-y^2}$  y  $d_z^2$  respectivamente, y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE para el catión Zn (II).

La configuración electrónica del ión de Zn (II) es  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10}$ , es decir, el nivel energético de mayor energía ocupado es el  $3d$ . Debido a esto el orbital molecular HOMO en el catión Zn (II) puede presentar múltiples formas,  $d_{xy}$ ,  $d_{yz}$ ,  $d_{xz}$ ,  $d_{x^2-y^2}$  o  $d_z^2$ , Figura 43, ya que todos los orbitales  $d$  son orbitales degenerados y todas sus formas tienen un valor de  $-16.41$  eV. Este hecho sugiere que cualquiera de los orbitales  $d$  podría participar fungir la función de HOMO en una reacción química posterior. Cabe resaltar que los orbitales HOMO tienen una representación más pequeña que el orbital LUMO debido a que los electrones más externos disponibles son los del orbital  $3d$  y no los del orbital  $4s$  que tiene un mayor tamaño.

En este sentido, para iniciar el análisis de los complejos, las estructuras del anión de flurbiprofeno y el ión metálico Zn (II), se utilizaron para proponer los posibles complejos  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ . Las energías de unión obtenidas se muestran en la Tabla 15. Cabe destacar que, como se mencionó en la sección de la metodología, se realizaron diferentes cálculos para determinar la forma monodentada o bidentada de los complejos. En este caso se presentan los complejos monodentados ya que los complejos bidentados no presentaron estabilidad aparente.

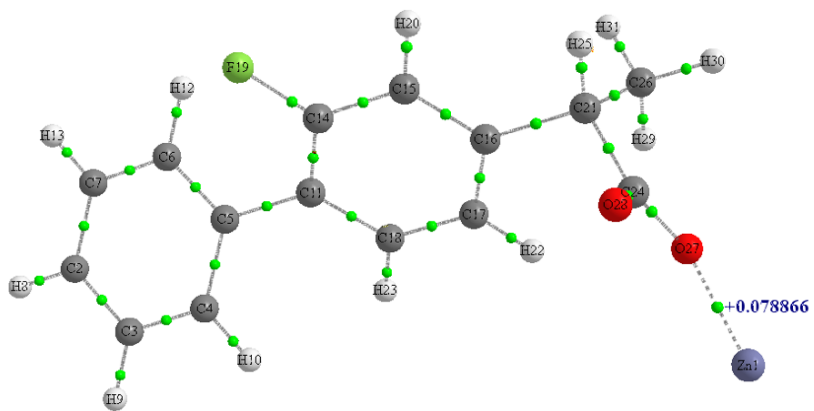
**Tabla 15.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) para complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$  en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C	$\Delta E_B$
 Conformero 1	-15709.53	-15107.74	-15103.152	2.57
 Conformero 2	-15711.26	-15110.31	-15105.717	0

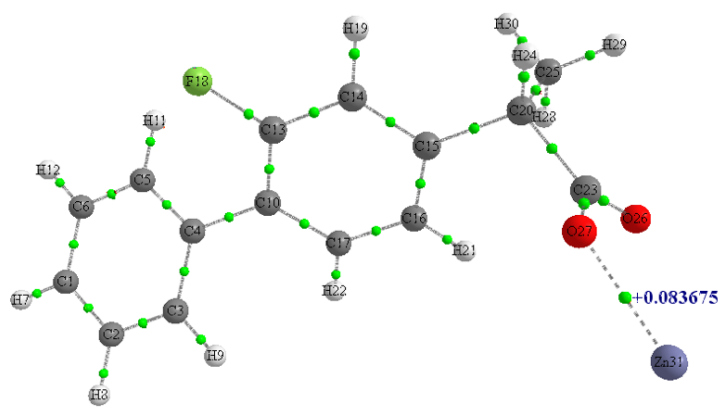
En la columna final de la Tabla 15, las energías de unión ( $\Delta E_B$ ) permiten observar que hay una pequeña diferencia energética entre estos conformeros. El cálculo de la topología de la densidad electrónica para estos complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$  podría auxiliarnos para explicar esta diferencia de estabilidad relativa.

En la Figura 44, se muestran los puntos críticos de enlace de los complejos antes mencionados, estos cálculos muestran que el conformero 2 tiene un valor de densidad electrónica mayor entre los átomos O27 y Zn1 (+0.0837) que el conformero 1 (+0.0789), es decir, el enlace coordinado es más fuerte, esta mayor fuerza de enlace puede explicar la mayor estabilidad del conformero 2.





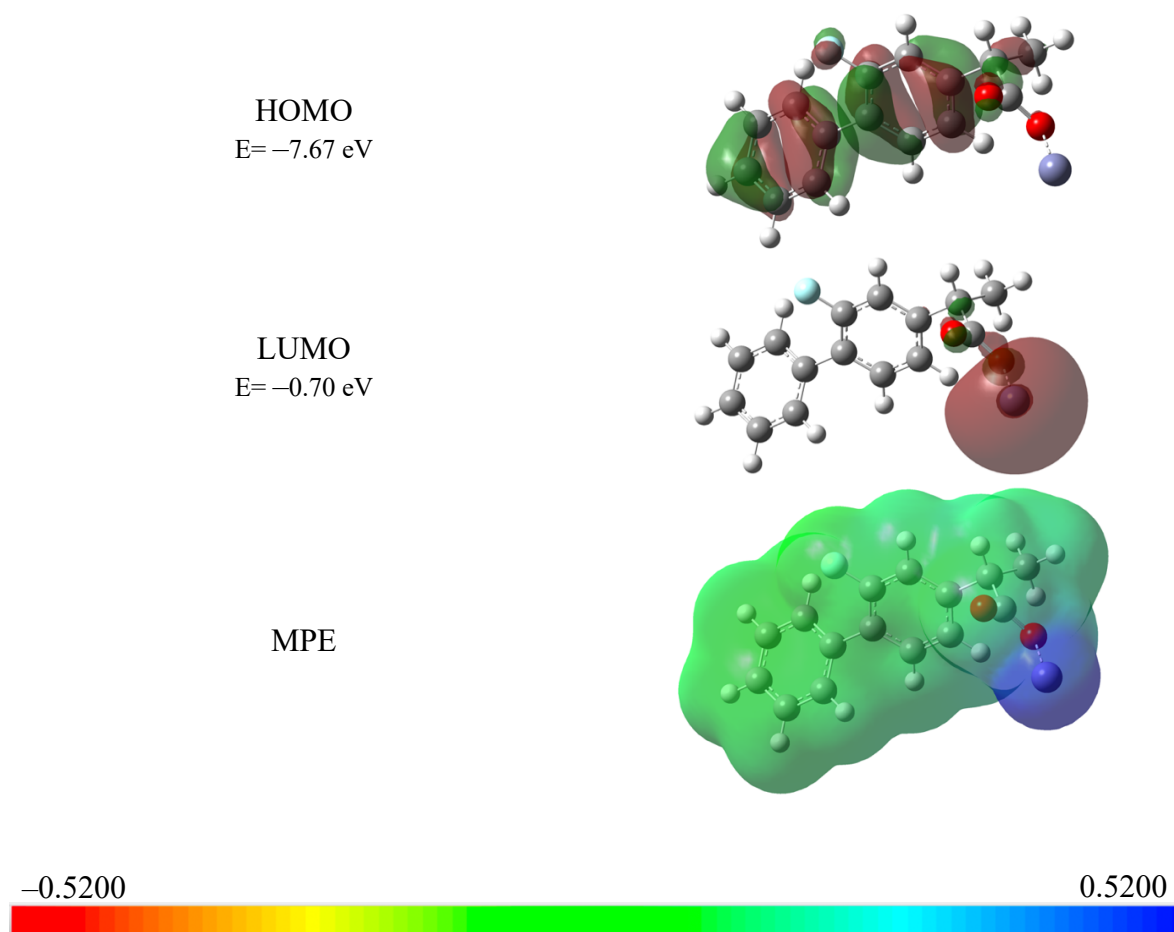
Confórmero 1



Confórmero 2

**Figura 44.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$  en fase acuosa.

Además, con el fin de identificar los sitios reactivos del sistema se calcularon las energías y la localización de los orbitales moleculares del complejo más estable, Figura 45. Con estas regiones de densidad electrónica es posible decir que el orbital HOMO del complejo también se encuentra distribuido a lo largo de la molécula, conservando las peculiaridades del orbital HOMO del anión de flurbiprofeno, ver Figura 34.

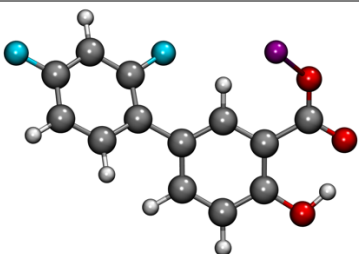
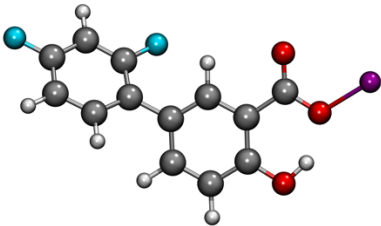


**Figura 45.** Representación de los orbitales frontera HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del complejo más estable de  $[Zn(Flu)]^+$  en fase acuosa.

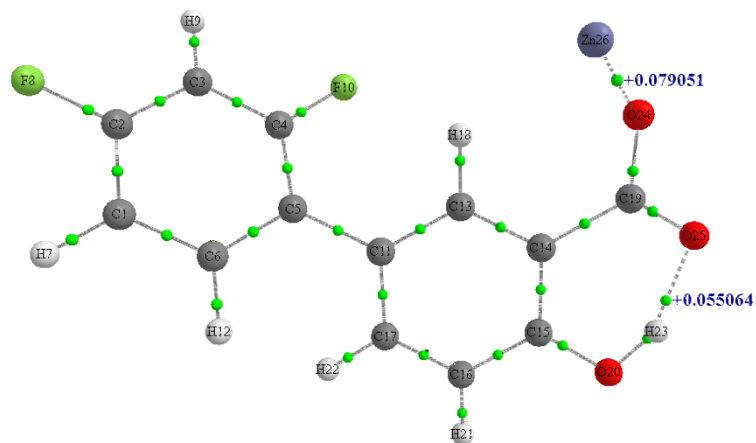
Así mismo, se observa que la región del orbital LUMO se mantiene situada en su mayoría en el átomo de zinc, es decir, en el orbital “4s”. Así mismo, en el MPE se observa una coloración azul alrededor del catión  $Zn^+$ , lo que indica una zona electrofílica.

Por otro lado, para proponer los posibles complejos de  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$ , se utilizó la estructura de menor energía del diflunisal neutro así como del catión de Zn (II), y al igual que los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ , los datos muestran que los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$  prefirieron una conformación monodentada. En la Tabla 16 se puede ver que estos complejos presentan una diferencia de energía relativa de  $14.98 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

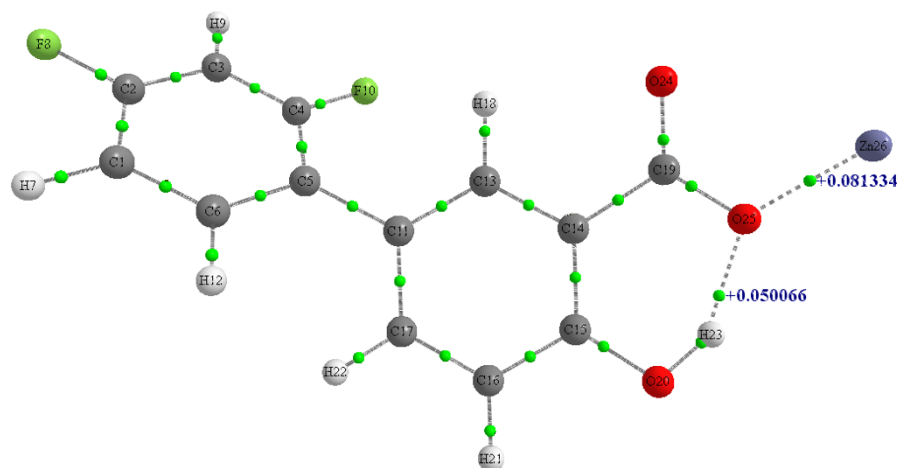
**Tabla 16.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) para complejos de  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$  en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C	$\Delta E_B$
 <p>Confórmero 1</p>	-13663.95	-13221.65	-13202.38	14.98
 <p>Confórmero 2</p>	-13677.99	-13206.65	-13217.36	0

La Figura 46 muestran los puntos críticos de enlace de los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$ , aquí es posible observar que ambas conformaciones presentan un puente de hidrógeno entre los átomos H23 y O25; en el confórmero 2 este puente de hidrógeno tiene un efecto directo sobre la densidad electrónica del átomo O25 que está coordinado con el átomo Zn1, propiciando que este enlace coordinado tenga una mayor densidad electrónica (+0.0813) en comparación con la densidad electrónica que presenta el confórmero 1 en los átomos O24 y Zn1 (+0.0791) ya que esta interacción no está afectada por el puente de hidrógeno.



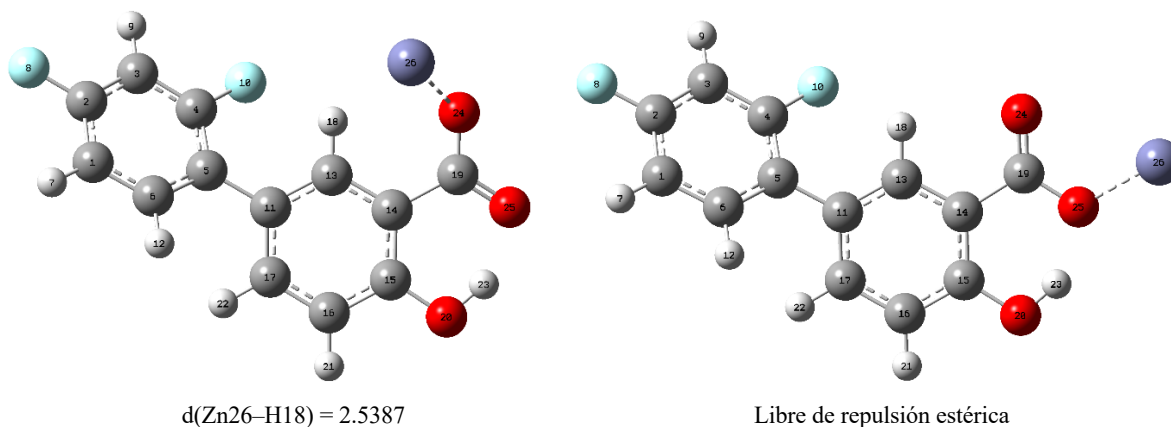
Confórmero 1



Confórmero 2

**Figura 46.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para los complejos de  $[Zn(Dif)]^+$  con un ligante en fase acuosa.

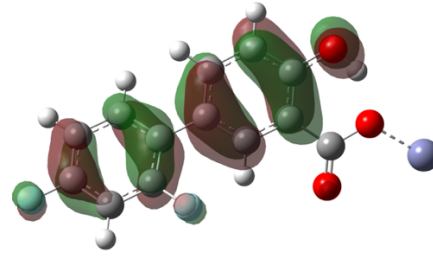
Además, la posición del átomo de zinc entre los distintos confórmeros genera mayor repulsión estérica en el confórmero 1 que el confórmero 2 ya que en el primero la distancia entre el átomo de hidrógeno y el átomo de zinc es el 2.5387 Å y en el segundo confórmero el zinc está libre de esta interacción. Estos hechos podrían explicar la mayor estabilidad del confórmero 2, Figura 47.



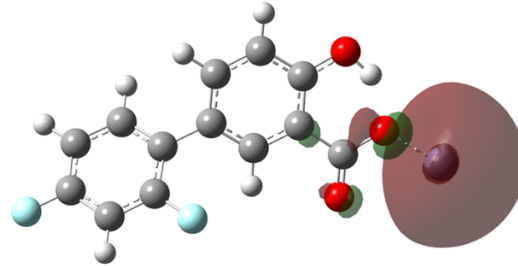
**Figura 47.** Estructura de los conformeros del complejo  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ , representación de la repulsión estérica y la longitud del enlace H18 y Zn26 (Å).

Igualmente se calcularon los orbitales moleculares del complejo más estable, Figura 48. Los orbitales frontera del conformero más estable señalan que el orbital HOMO del complejo se encuentra repartido a lo largo de los átomos de carbono de los anillos aromáticos del sistema y en el oxígeno del alcohol. También se observa que el orbital LUMO es el orbital 4s del átomo de zinc. El MPE muestra una coloración azul, en la zona cercana al átomo de zinc, que sugiere una región susceptible a un ataque nucleofílico.

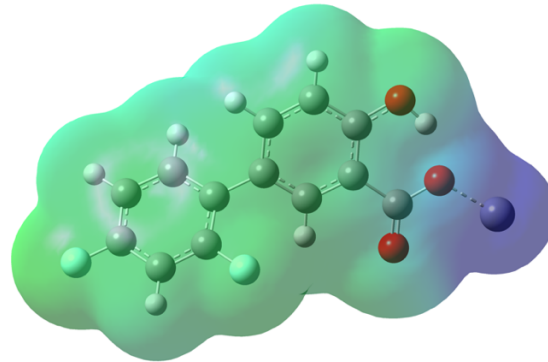
HOMO  
E= -7.37 eV



LUMO  
E= -0.77 eV



MPE



-0.5200

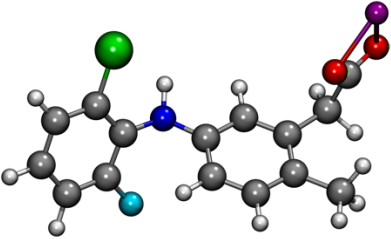
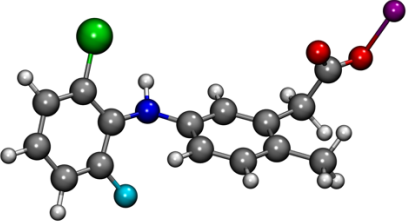
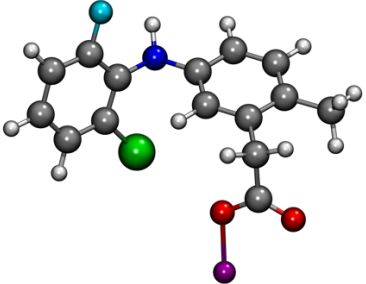
0.5200



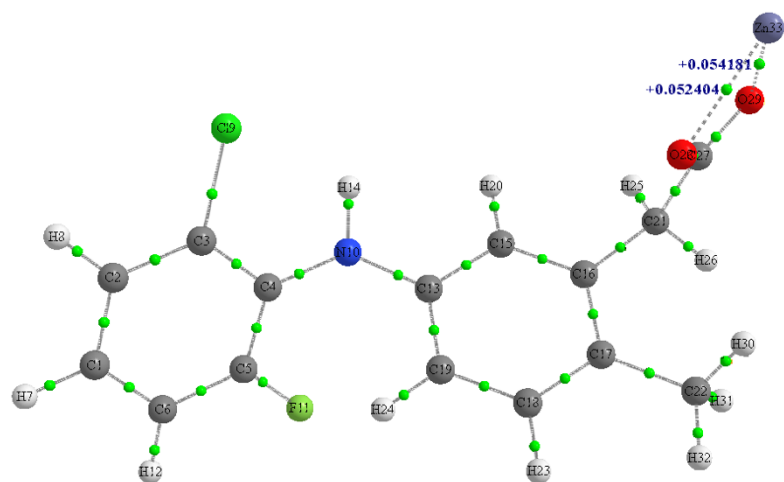
**Figura 48.** Representación de los orbitales frontera HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del complejo más estable de  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$  en fase acuosa.

De igual manera los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Lum})]^+$  se hicieron utilizando el anión de este AINE y el catión de Zn (II). En la Tabla 17 se observa que no existió una diferencia energética considerable, a pesar de que fueron localizadas tres conformaciones diferentes, es decir, dos complejos monodentados y uno bidentado. Sin embargo, el complejo bidentado es ligeramente menor en cuanto a energía relativa.

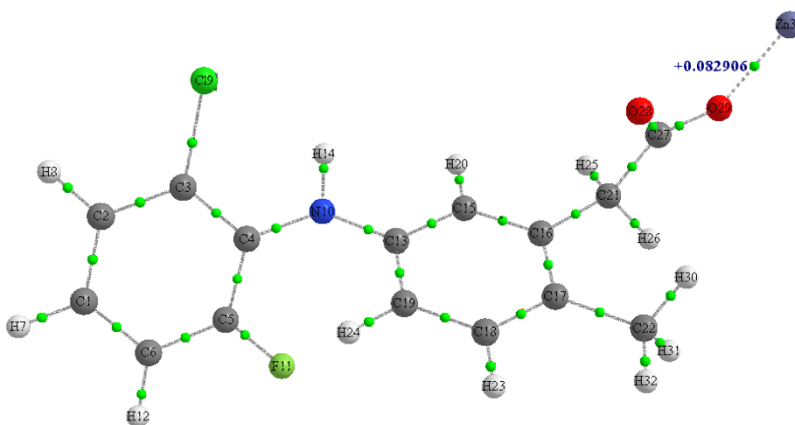
**Tabla 17.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) para complejos de  $[\text{Zn}(\text{Lum})]^+$  en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C	$\Delta E_B$
 <p>Confórmero 1</p>	-16318.09	-15693.76	-15688.58	0
 <p>Confórmero 2</p>	-16317.07	-15693.14	-15687.96	0.62
 <p>Confórmero 3</p>	-16316.38	-15691.73	-15686.56	2.01

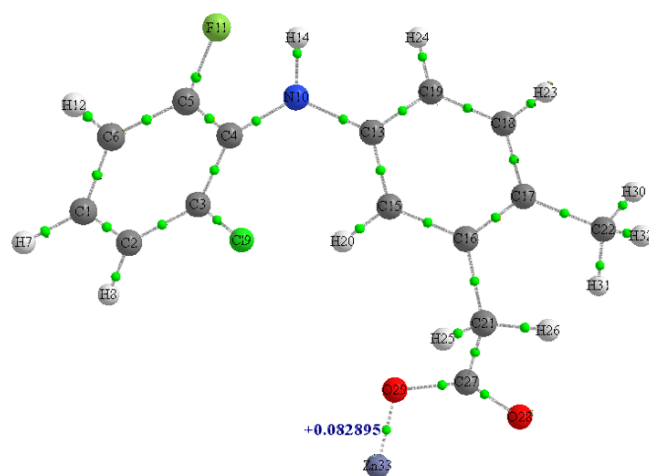
Al analizar la topología de la densidad electrónica se observa que el confórmero 1 tiene dos puntos críticos de enlace entre el átomo de Zn33 y los átomos O28 y O29, Figura 49, esta doble interacción tiene un mayor impacto sobre la energía relativa del sistema a diferencia de las interacciones simples entre los átomos O29 y Zn33 de los confórmeros 2 y 3. Este es el responsable de la mayor estabilidad del confórmero 1.



Confórmero 1



Confórmero 2



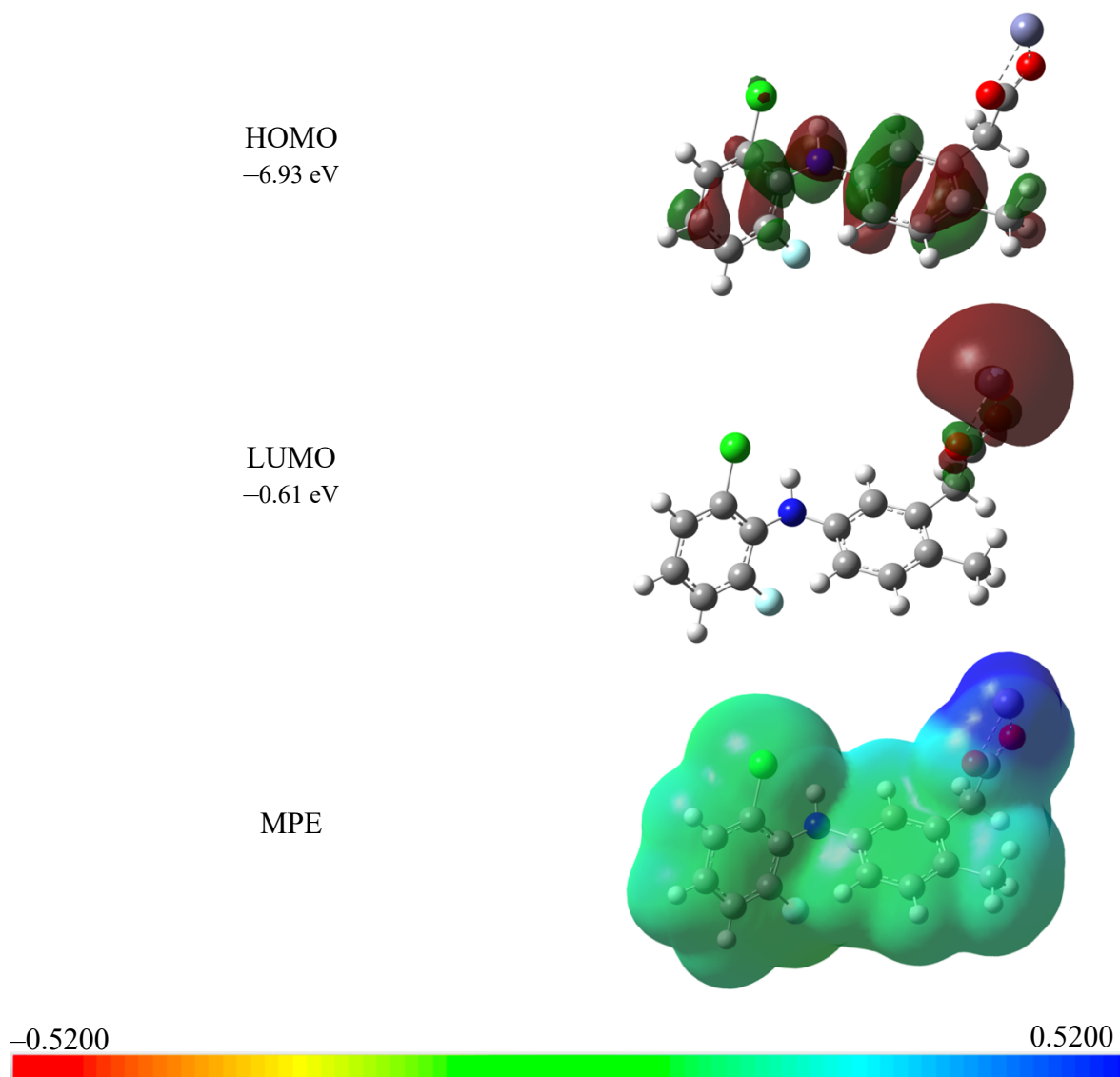
Confórmero 3

**Figura 49.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para los complejos de  $[Zn(Lum)]^+$ .



Los orbitales moleculares, determinados para el complejo más estable se muestran en la Figura 50. Aquí el HOMO es similar a su análogo en el anión, siendo estos de naturaleza “*p*” con contribuciones  $\pi$ , localizados sobre los átomos de carbono en los anillos aromáticos del sistema, así como en el sustituyente metilo, el átomo de nitrógeno y en menor medida en el átomo de cloro.

Nuevamente, el LUMO de la molécula corresponde con el orbital 4s del zinc. En cuanto al MPE, se observa que en la vecindad del zinc existe una deficiencia de electrones, esta zona del complejo es capaz de actuar como un electrófilo.



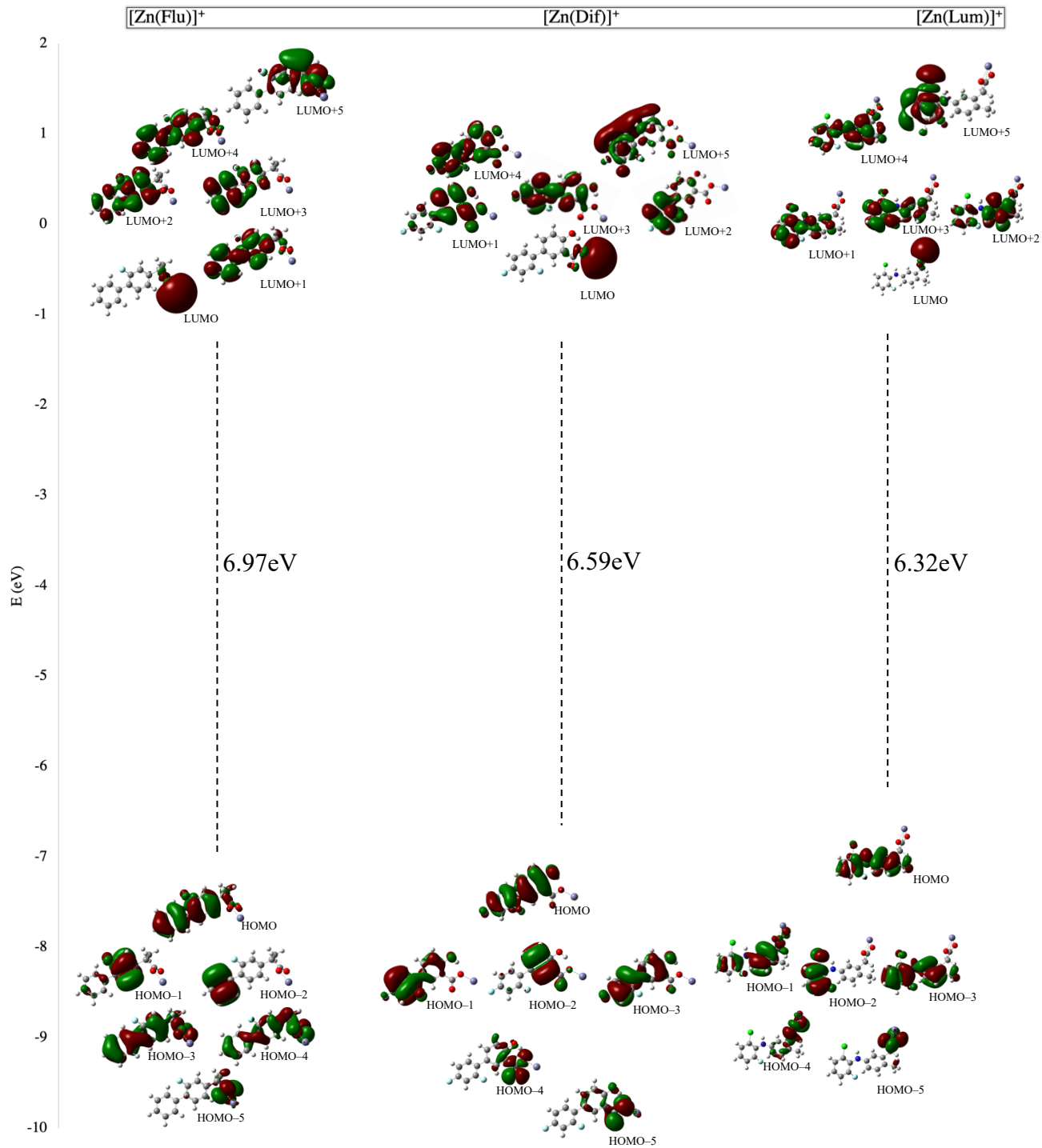
**Figura 50.** Representación de los orbitales HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del complejo más estable de [Zn(Lum)]<sup>+</sup>.

Al igual que en los casos anteriores, distinguir entre los HOMO y los LUMO, resulta relevante ya que se esclarecen cuáles son los orbitales moleculares responsables del intercambio electrónico en una reacción química. A continuación, la Tabla 18 presenta los valores energéticos calculados para los orbitales frontera HOMO y LUMO y sus vecinos.

**Tabla 18.** Energías de los orbitales moleculares (eV) HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 de los complejos  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ ,  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$  y  $[\text{Zn}(\text{Lum})]^+$  en fase acuosa.

MO	Flurbiprofeno	Diflunisal	Lumiracoxib
HOMO	-7.67	-7.37	-6.93
HOMO-1	-8.48	-8.64	-8.21
HOMO-2	-8.51	-8.71	-8.44
HOMO-3	-9.06	-8.90	-8.56
HOMO-4	-9.34	-9.60	-9.63
HOMO-5	-9.78	-10.04	-9.86
LUMO	-0.70	-0.77	-0.61
LUMO+1	-0.22	0.26	0.14
LUMO+2	0.55	0.04	0.45
LUMO+3	0.62	0.45	0.64
LUMO+4	1.32	1.44	1.19
LUMO+5	1.97	2.64	1.58

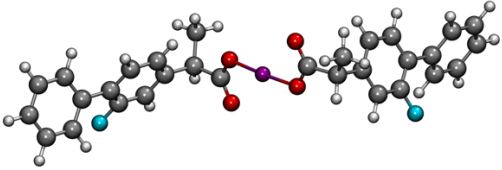
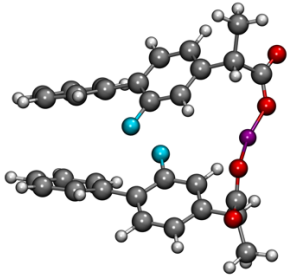
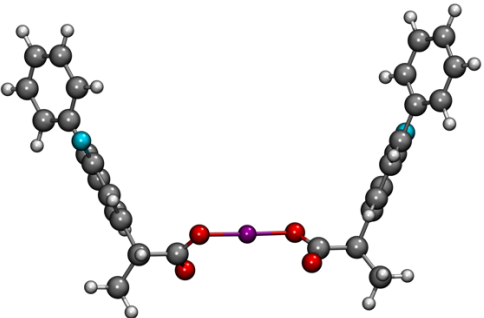
Con base en estos valores, existe una diferencia energética mayor a 0.1244 eV entre el HOMO y el LUMO y sus orbitales vecinos correspondientes. En este punto es posible observar que el complejo  $[\text{Zn}(\text{Lum})]^+$  tiene el menor valor de gap, 6.32 eV, seguido del  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$  con 6.59 eV y finalmente  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ , con 6.97 eV, lo que sugiere que el complejo  $[\text{Zn}(\text{Lum})]^+$  será la especie más reactiva. En la Figura 51 se muestra una comparación entre los HOMO y los LUMO de los complejos de zinc con un ligante de flurbiprofeno, diflunisal o lumiracoxib.



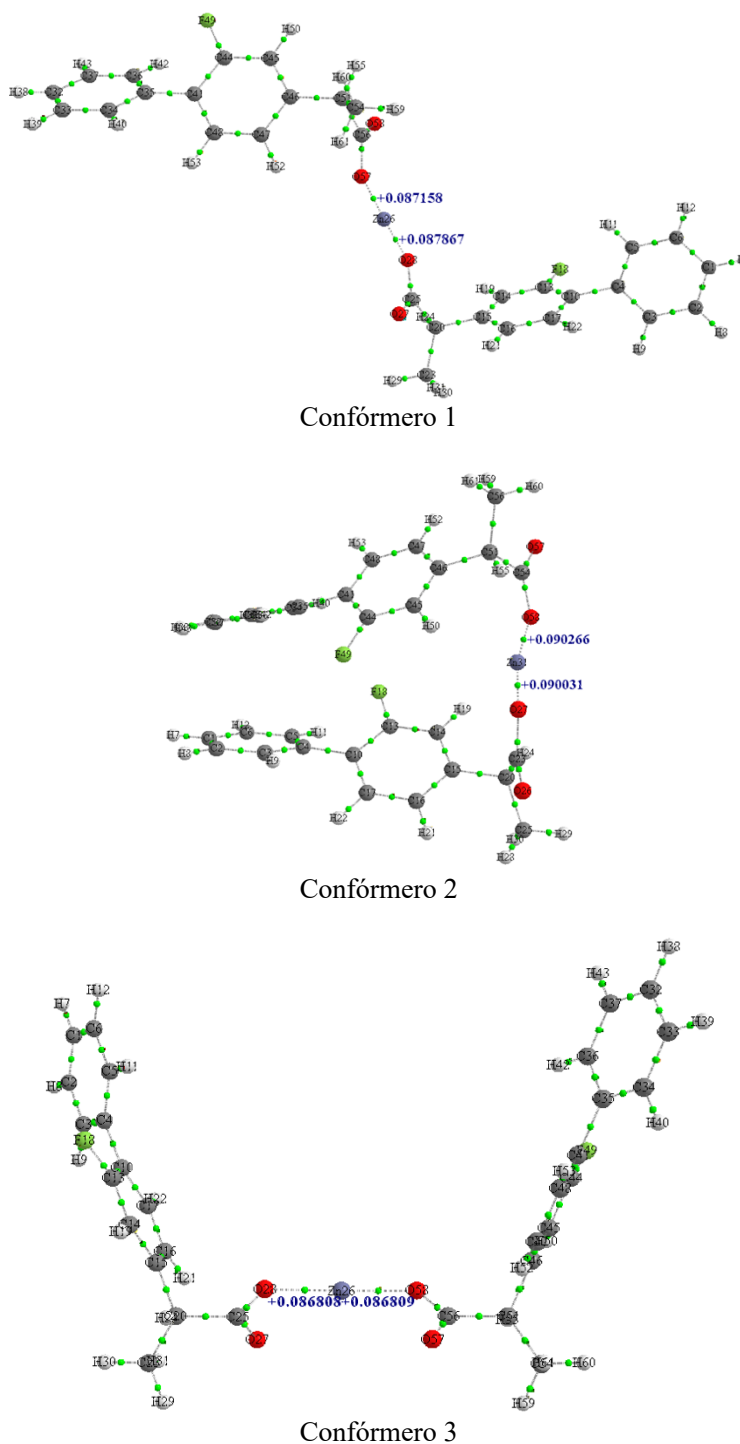
**Figura 51.** Esquema de los orbitales moleculares HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 para los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ ,  $[\text{Zn}(\text{Dif})]^+$  y  $[\text{Zn}(\text{Lum})]^+$ . con valores de isosuperficie MO=0.0200

Finalmente se propusieron los complejos Zn (II) con dos aniones de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, respectivamente. Comenzando por los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$ , en la Tabla 19 se muestran las geometrías optimizadas de los complejos, su energía de unión, la corrección térmica a 25 y 40°C y finalmente su estabilidad relativa. Nótese que se obtuvieron complejos monodentados con número de coordinación dos.

**Tabla 19.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) para complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$  en fase acuosa.

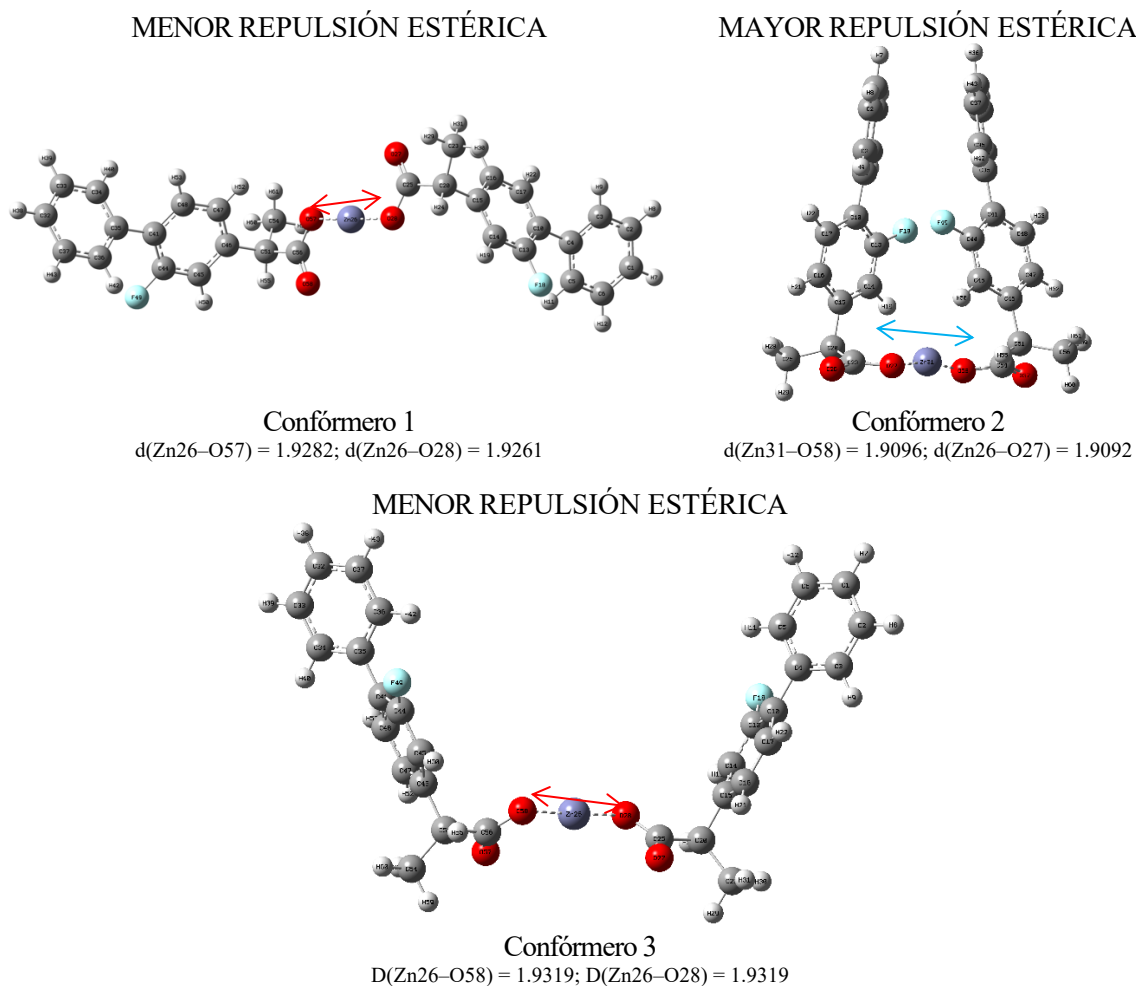
Estructura	Energía de unión	Corrección térmica 25°C	Corrección térmica 40°C	$\Delta E_B$
 Confórmero 1	-31436.32	-30234.45	-30225.39	36.84
 Confórmero 2	-31472.51	-30271.25	-30262.23	0
 Confórmero 3	-31440.72	-30241.01	-30231.95	30.27

La topología de la densidad electrónica se muestra en la Figura 52, aquí es posible observar que no existen interacciones no covalentes convencionales ni no convencionales en los complejos analizados.



**Figura 52.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para los complejos de  $[Zn(Flu)_2]$  en fase acuosa.

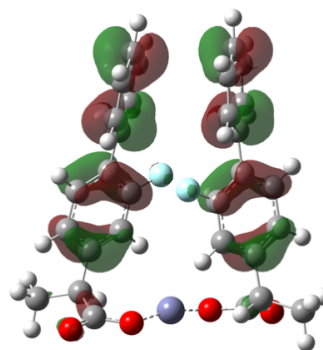
No obstante, el valor de la densidad electrónica entre los átomos O27–Zn31 y O56–Zn31 es mayor en el conformero 2 (+0.0900 y +0.0903 respectivamente) en contraste con los valores obtenidos para los átomos O28–Zn26 y O57–Zn26 (+0.0879 y +0.0872) del conformero 1 y los átomos O27–Zn26 y O56–Zn26 (+0.0868 y +0.0868) del conformero 3. Aunado a esto, en la Figura 53 se muestra que la lejanía de los sustituyentes es considerablemente menor con el conformero 2 que en los conformeros 1 y 3, esta menor distancia genera que haya una mayor repulsión estérica en la geometría del conformero 2, comprometiendo menos el requerimiento energético que implica mantener la geometría de los conformeros 1 y 3. Sin embargo, en el conformero 2 es posible que existan interacciones estabilizantes de naturaleza  $\pi$ - $\pi$  que expliquen la mayor estabilidad de esta especie molecular.



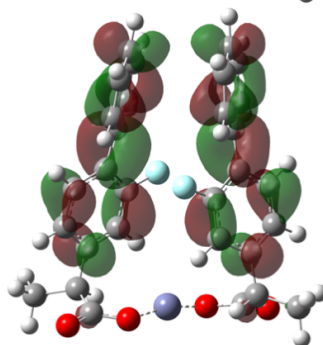
**Figura 53.** Estructura de los conformeros de  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$ , representación de la repulsión estérica y la longitud de los enlaces coordinados (Å).

A continuación, se muestra la representación de los orbitales moleculares del conformero más estable de  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$ , Figura 54. Aquí es posible observar un orbital HOMO de naturaleza tipo “ $p$ ” con contribuciones orbitales  $\pi$  situada en los átomos de carbono de los anillos aromáticos del sistema. Por otro lado, el orbital LUMO se localiza en una zona distinta al átomo de zinc (en contraste con el complejo  $[\text{Zn}(\text{Flu})]^+$ ), sino que está situada en los átomos de carbono de los anillos aromáticos de las estructuras de flurbiprofeno, mostrados esencialmente como tipo “ $p$ ” con contribuciones orbitales  $\pi$ . Cabe resaltar que el MPE muestra a este complejo como una molécula primordialmente neutra; sin embargo, posee una zona con una menor densidad electrónica cerca del zinc, y una región rica en electrones en los átomos de oxígeno que no están coordinados al zinc.

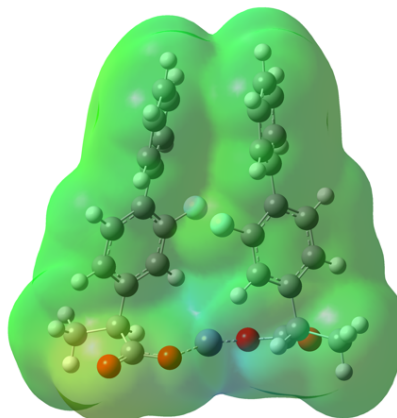
HOMO  
-7.46eV



LUMO  
-0.40eV



MPE



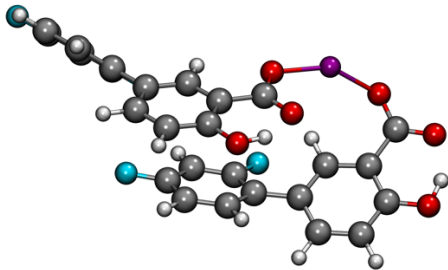
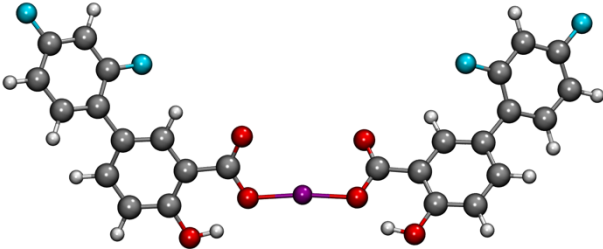
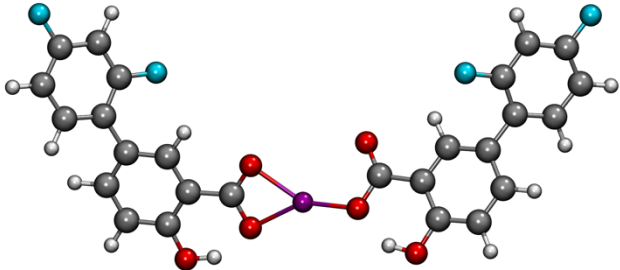
**Figura 54.** Representación de los orbitales frontera HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del complejo más estable de  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$  en fase acuosa.



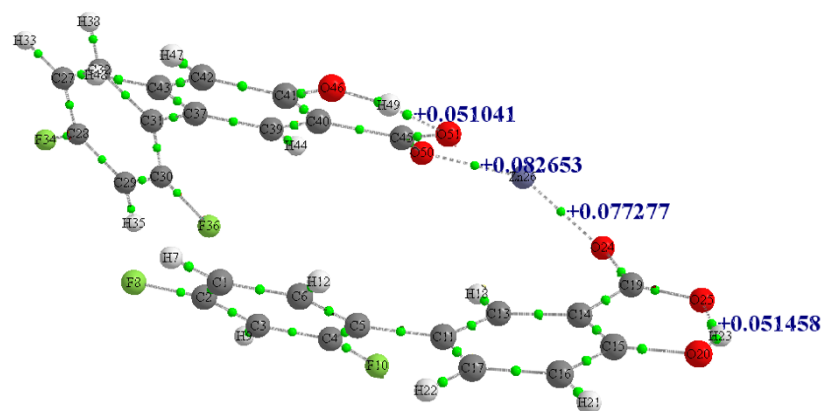
En este punto es posible decir que el átomo de zinc no podrá formar otro enlace coordinado con una tercera molécula de flurbiprofeno, ya que el MPE sugiere que el sistema está pobremente polarizado. Krstic *et al.*, realizaron un estudio a través de distintos métodos experimentales: UV/ VIS, FTIR, EPR, rayos X, ESI-MS, etc. y concluyen que los AINEs estudiados se enlazan, a través del grupo carboxilato, al ión metálico Zn (II) en un modo de coordinación monodentado. (Krstic et al., 2015), lo que concuerda con lo que encontramos en nuestra investigación.

Siguiendo con este orden, en la Tabla 20 se muestran las energías de unión obtenidas para los conformeros del complejo  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$ , también es posible notar que los complejos adoptaron conformaciones monodentadas con número de coordinación dos, dichas conformaciones muestran diferencias energéticas apreciables entre sus conformeros. También es posible observar que el conformero más estable es el conformero 1.

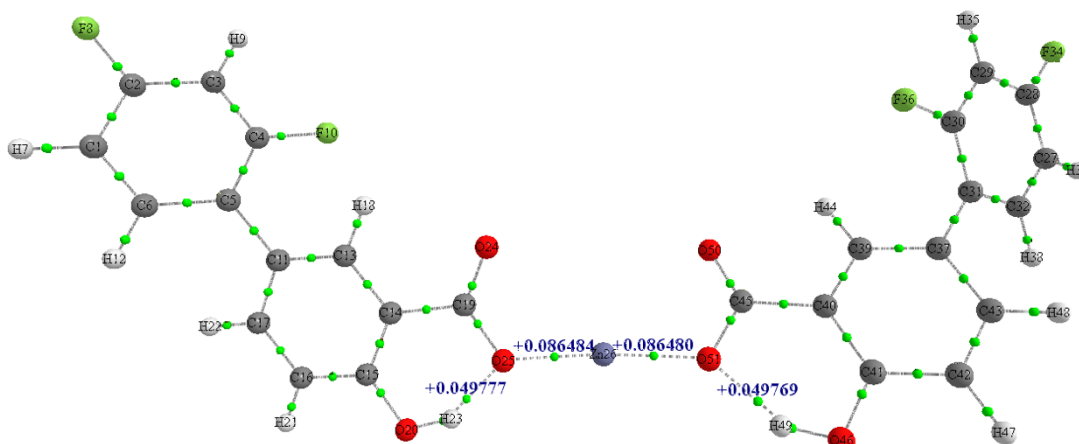
**Tabla 20.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$  en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión	Corrección térmica	$\Delta E_B$
 <p>Conformero 1</p>	-27397.29	-26477.46	0
 <p>Conformero 2</p>	-27371.85	-26452.08	25.38
 <p>Conformero 3</p>	-27264.03	-26341.35	136.11

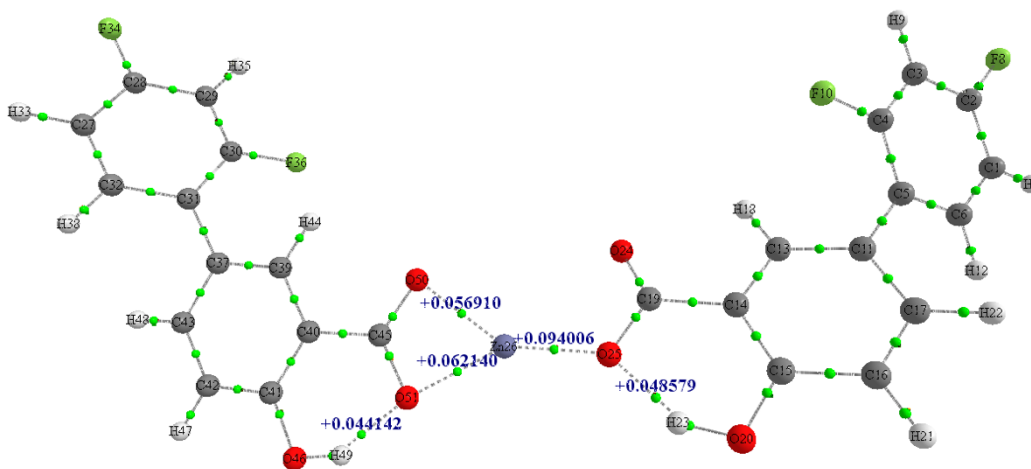
El análisis de la topología de densidad electrónica, mostrado en la Figura 55, denota que hay puentes de hidrógeno convencionales entre los átomos H23–O25 (+0.0515) y H49–O51 (+0.0510) del conformero 1.



Confórmero 1



Confórmero 2

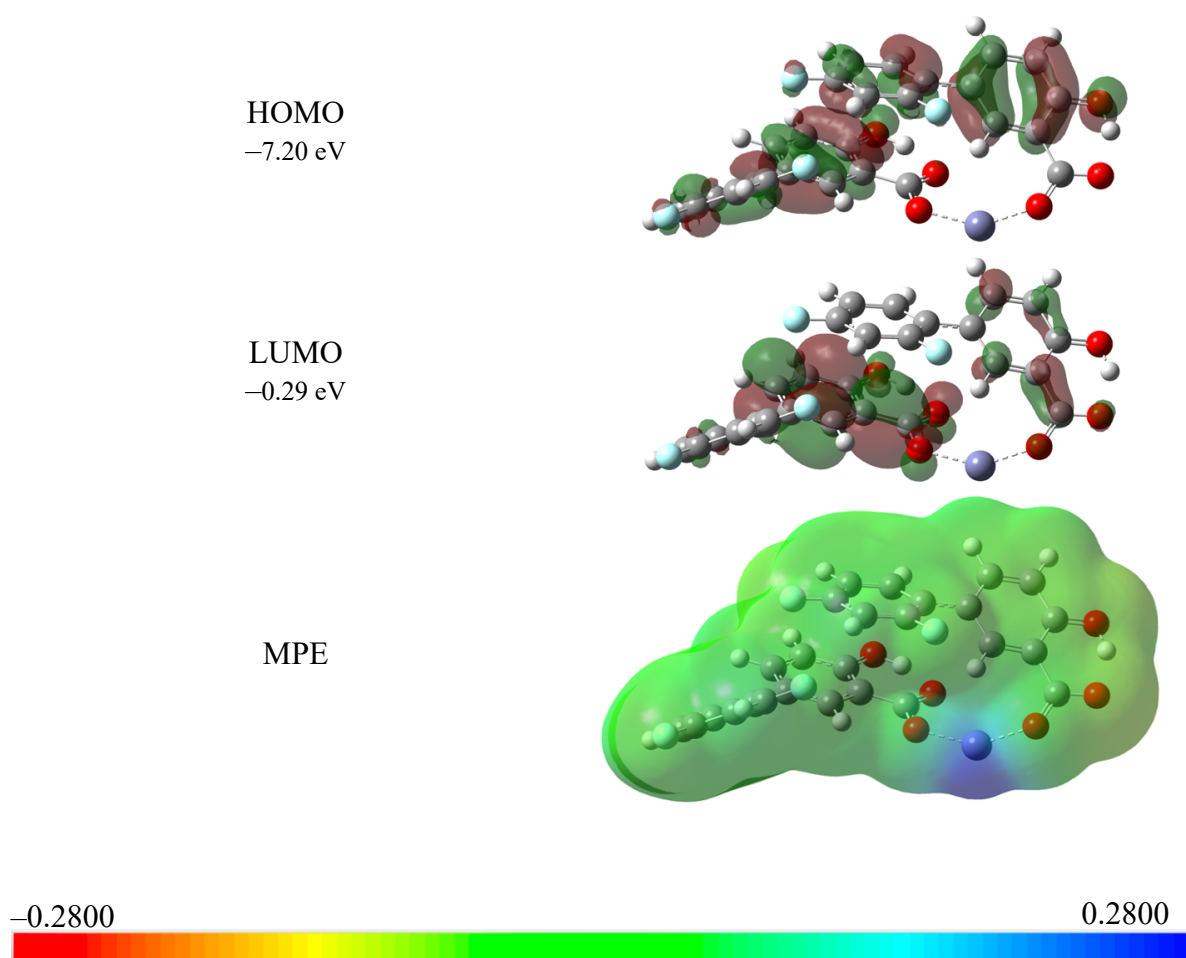


Confórmero 3

**Figura 55.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para los complejos de  $[Zn(Dif)_2]$  en fase acuosa.

Los resultados de este análisis de densidad también muestran que los conformeros 2 y 3 tienen la presencia de un par de puentes de hidrógeno. El conformero 2 los presenta en los átomos H49–O51 (+0.0498) y H23–O25 (+0.0498), y el conformero 3 los presenta en los átomos H49–O51 (+0.0441) y H23–O25 (+0.0486). Sin embargo, estas densidades electrónicas son menores que las del conformero 1. Al mismo tiempo la repulsión estérica que tienen los conformeros 2 y 3 es menor a la del conformero 1, este hecho implicaría mayor estabilidad; sin embargo, en el conformero 1 las interacciones tipo  $\pi$ – $\pi$  estabilizan la estructura.

Para el conformero de menor energía se analizan los orbitales frontera, Figura 56.



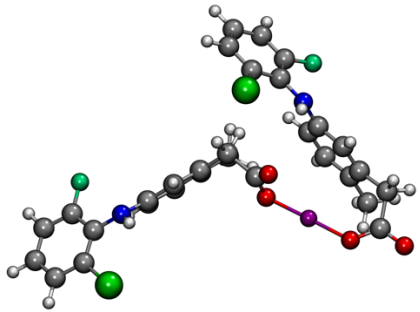
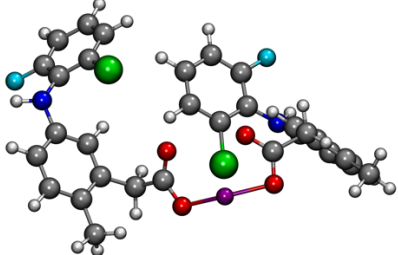
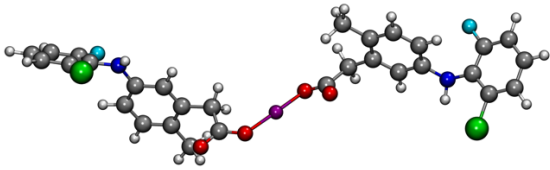
**Figura 56.** Representación de los orbitales frontera HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del complejo más estable de [Zn(Dif)<sub>2</sub>] en fase acuosa.

El orbital HOMO está constituido principalmente por las contribuciones orbitales  $\pi$  de los átomos de carbono que constituyen a los anillos aromáticos de las moléculas de diflunisal, no obstante, también es posible observar contribuciones de naturaleza tipo “ $p$ ” de los átomos de cloro y los átomos de oxígeno. Por otro lado, el orbital LUMO se encuentra en el anillo hidroxibenzoico correspondiente a cada diflunisal, estas poseen una naturaleza “ $p$ ” con contribuciones orbitales  $\pi$ ; no obstante, los datos también señalan la contribución de los átomos de carbono del anillo difluorofenil de una molécula de diflunisal, así como de los átomos de oxígeno de la parte del carboxilato de cada molécula, lo que sugiere que esta región puede fungir el papel de electrófilo en una reacción química. La representación del MPE para este complejo denota que hay una pequeña región en el átomo de zinc que es susceptible a un ataque nucleofílico, sin embargo, esta región está estéricamente impedida y un enlace coordinado no sería energéticamente favorable.

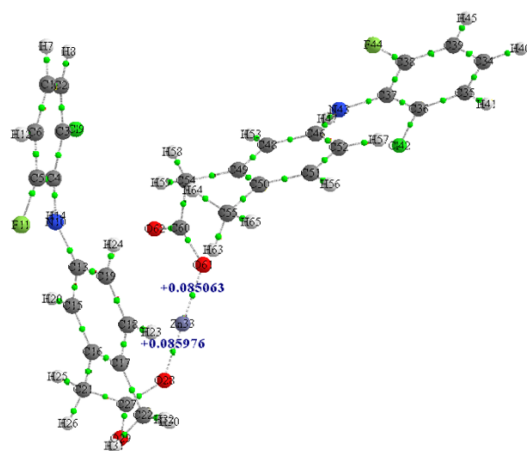
Esta estructura de coordinación concuerda con los resultados experimentales, los cuales a través de las técnicas experimentales que ya se mencionó, señalan que los AINEs son capaces de formar complejos con un centro metálico y dos ligantes coordinados a el de manera monodentada.

Finalmente, en la Tabla 21 se presentan las energías de unión calculadas de los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$ . Estos complejos se optimizaron en formas monodentadas con número coordinación dos, el conformero de mayor estabilidad relativa es el conformero 1. La diferencia energética entre las distintas conformaciones se explica analizando las interacciones intramoleculares de tipo enlace de hidrógeno y las tensiones de enlace en cada geometría.

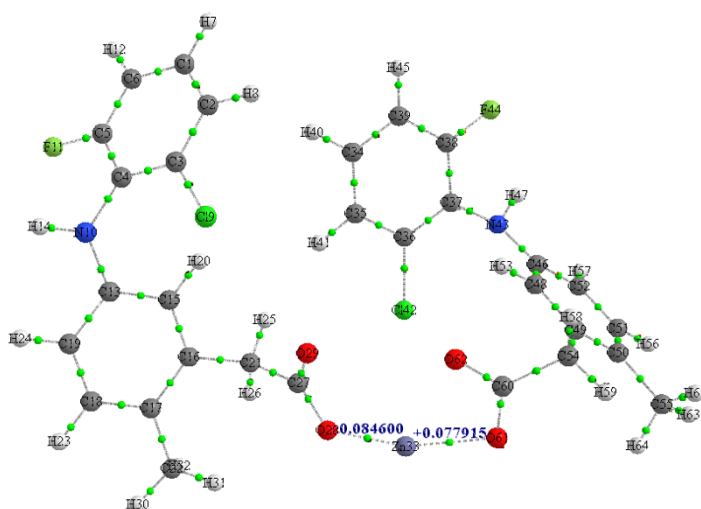
**Tabla 21.** Estructuras moleculares, energías de unión calculadas y energías relativas ( $\text{kJ mol}^{-1}$ ) de los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$  en fase acuosa.

Estructura	Energía de unión (kJ/mol)	Corrección térmica	$\Delta E_B$ (kJ/mol)
 <p>Conformero 1</p>	-32669.89	-31413.34	0
 <p>Conformero 2</p>	-32654.06	-31397.05	16.29
 <p>Conformero 3</p>	-32643.71	-31387.51	25.83

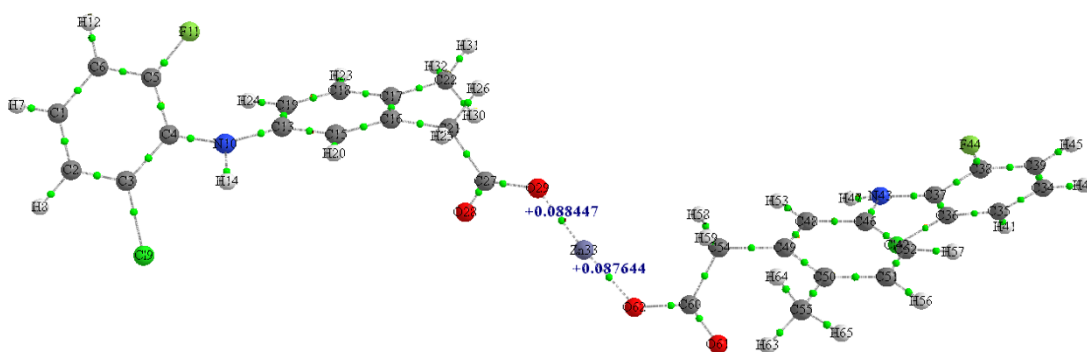
El cálculo de la topología de la densidad de electrónica, Figura 57, para los conformeros optimizados de lumiracoxib con dos ligantes, muestra que no hay interacciones no covalentes en ningún mínimo de energía, sin embargo, se observa que el conformero 1 tiene una mayor repulsión estérica comparado con los conformeros 2 y 3, esto genera en principio una mayor demanda energética, no obstante, se puede observar en el conformero 1 una interacción  $\pi$ -catión, que es de naturaleza estabilizante, este hecho propicia que ésta sea la conformación de mínima energía.



Confórmero 1



Confórmero 2



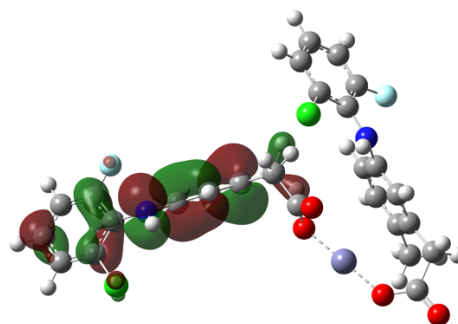
Confórmero 3

**Figura 57.** Grafos moleculares de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace para los complejos de  $[Zn(Lum)_2]$  en fase acuosa.

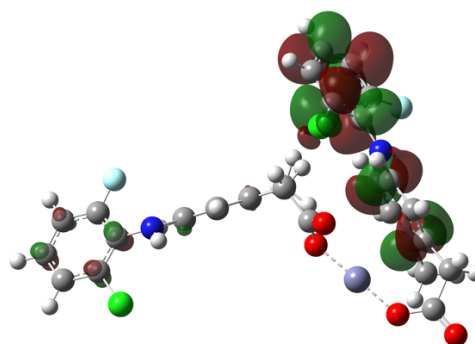
Al calcular los orbitales frontera del complejo de mínima energía, mostrados en la Figura 58, es posible dilucidar que la región del HOMO se concentra en los átomos de carbono de los anillos aromáticos de una molécula de lumiracoxib, mientras que la región LUMO se encuentra, en mayor medida, en los átomos de carbono de la molécula de lumiracoxib contraria, aunque mantiene contribuciones en de los átomos de carbono del sistema clorofluorofenil de la otra molécula de lumiracoxib. Ahora bien, el MPE permite observar que la mayor parte de la molécula es electrónicamente neutra; si bien existe, cerca del zinc, una zona con deficiencia de electrones (color azul), no es posible acceder a ella debido al impedimento estérico que tiene este complejo, en cuanto a la zona con tonalidad amarillenta se puede esperar que actúe como un nucleófilo en una nueva reacción química. Al igual que en los complejos  $[Zn(Flu)_2]$  y  $[Zn(Dif)_2]$ , el  $[Zn(Lum)_2]$  es capaz de formar estructuras monodentadas con número de coordinación dos, los cuales empatan con los compuestos encontrados experimentalmente.



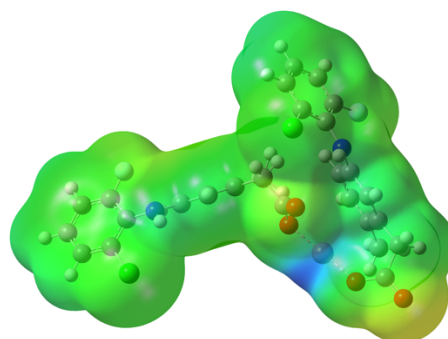
HOMO  
-6.87 eV



LUMO  
0.09 eV



MPE



-0.2800



0.2800

**Figura 58.** Representación de los orbitales frontera HOMO y LUMO con valores de isosuperficie MO=0.0200; así como el MPE del complejo más estable de  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$  en fase acuosa.

La Tabla 22 muestra los valores de los orbitales moleculares HOMO y LUMO calculados para los complejos de los AINE en estudio con dos moléculas de ligante. Los resultados muestran que el  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$  y el  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$  no tienen una diferencia energética mayor a 0.1244eV en el orbital molecular HOMO y HOMO-1, así como en el LUMO y LUMO+1.

**Tabla 22.** Energías de los orbitales moleculares (en eV) HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 de los complejos  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$  y  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$  en fase acuosa.

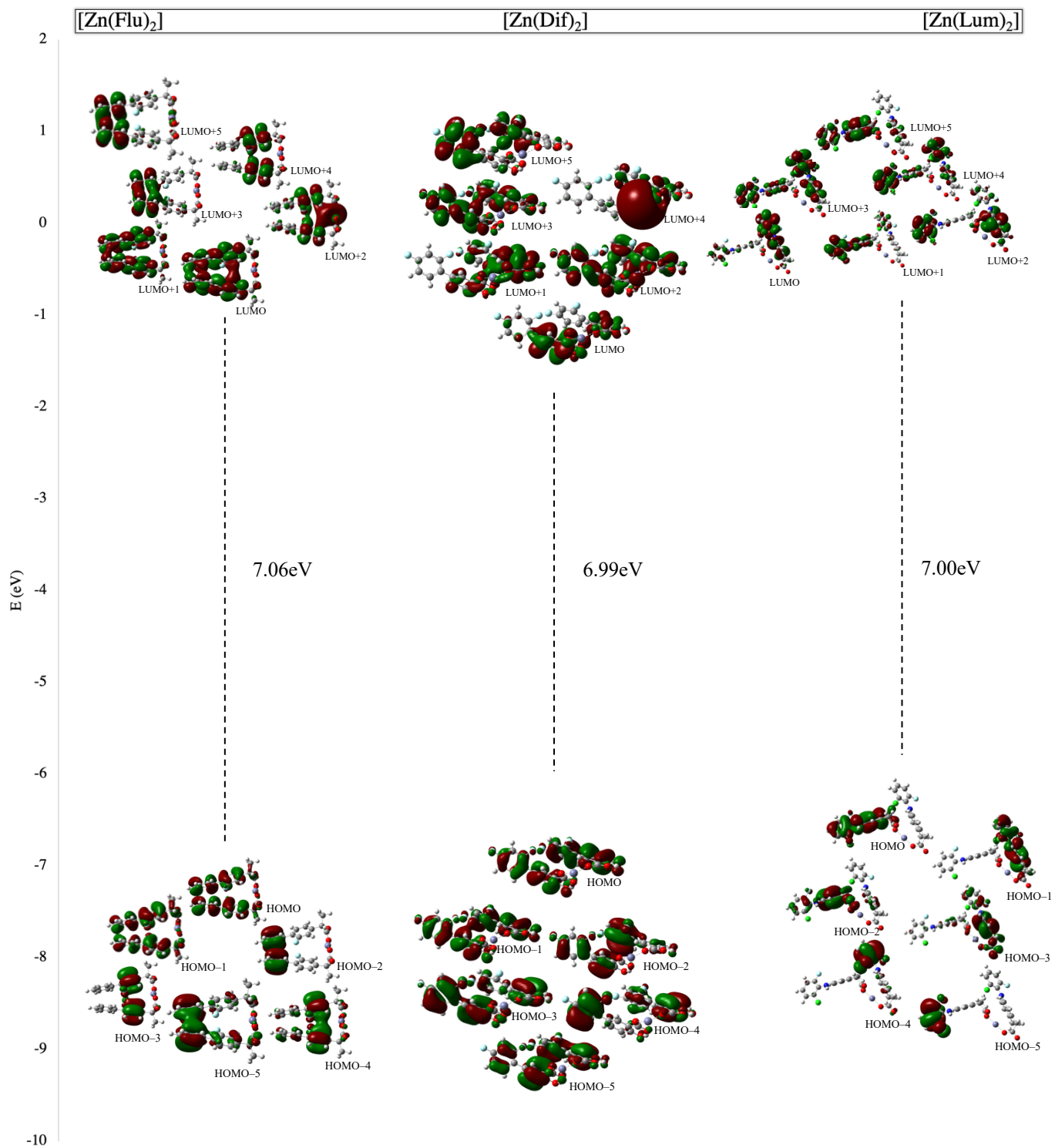
MO	Flurbiprofeno	Diflunisal	Lumiracoxib
HOMO	-7.46	-7.20	-6.87
HOMO-1	-7.64	-7.34	-6.89
HOMO-2	-8.28	-8.48	-8.08
HOMO-3	-8.41	-8.60	-8.21
HOMO-4	-8.49	-8.66	-8.41
HOMO-5	-8.57	-8.71	-8.52
LUMO	-0.40	-0.29	0.09
LUMO+1	-0.10	-0.27	0.16
LUMO+2	0.36	0.01	0.45
LUMO+3	0.49	0.08	0.47
LUMO+4	0.59	0.40	0.48
LUMO+5	0.78	0.45	0.67

Este hecho sugiere que dichos orbitales son muy cercanos en energía. En tal caso para realizar el cálculo de gap HOMO-LUMO se hace un promedio de energías HOMO y HOMO-1, así como de LUMO y LUMO+1 para el diflunisal y el lumiracoxib, Tabla 31.

**Tabla 23.** Promedio de las energías (eV) HOMO, HOMO-1, y LUMO, LUMO+1, de  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$  y  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$

MO	Diflunisal	Lumiracoxib
$\text{HOMO}_{Prom}$	-7.27	-6.88
$\text{LUMO}_{Prom}$	-0.28	0.12

En la Figura 59 se presenta una esquematización de la comparación de los HOMO y LUMO de los complejos de los AINE en estudio, también se presenta su valor de gap, el cual presenta una diferencia energética muy pequeña, este hecho permite discutir que en una reacción química los tres complejos  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$  y  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$  presentarán una reactividad similar.



**Figura 59.** Esquema de los orbitales moleculares HOMO, HOMO-1, HOMO-2, HOMO-3, HOMO-4, HOMO-5 y LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 para los complejos de  $[\text{Zn}(\text{Flu})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{Dif})_2]$  y  $[\text{Zn}(\text{Lum})_2]$ , con valores de isosuperficie MO=0.0200

## VII. CONCLUSIONES

Se lograron modelar la estructura de los fármacos flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib, así como sus complejos con el ión metálico Zn (II), en fase gaseosa y en fase acuosa, considerando factores como pH, disolvente y temperatura (en fase acuosa).

Se logró describir, aplicando métodos de la química cuántica, las características de la estructura molecular de los complejos de flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib con Zn (II), encontrando que las interacciones no covalentes ayudan a la estabilización de los complejos.

Se dilucidaron las características electrónicas (HOMO, LUMO y MPE). Estas presentaron un patrón en todos los AINEs, es decir, en la parte del carboxilato se observa un comportamiento nucleofílico que es afín a las zonas aledañas al átomo de zinc, ya que este tiene un índole electrofílico. También se encontró la distribución de los orbitales frontera en las moléculas de menor energía.

Se encontró una relación entre la característica geométrica del ángulo de giro de los anillos aromáticos del flurbiprofeno, diflunisal y lumiracoxib aniónicos en fase acuosa con los sitios activos inhibidores, correlacionando de manera favorable con el rango reportado en diferentes estudios.

## VIII. PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

1. Realizar un estudio de estructura–actividad considerando de manera explícita la proteína encargada de degradar el fármaco/metalofármacos; para describir los sitios de acción responsables de la actividad terapéutica con las estructuras de los metalofármacos optimizados en esta investigación.
2. Implementar modelos de solvatación híbridos (QM–MM) que simulen de manera explícita la función de las moléculas de disolvente como posibles co–donadores en los complejos Zn(II)–AINE.
3. Ampliar el número de AINEs en estudio, que al igual que en esta investigación, tengan anillos aromáticos en su estructura; para analizar sus ángulos de giro y comprobar la hipótesis de que entre más cercano se encuentre dicho ángulo a lo reportado por Moser *et al.*, (58 y 69°) más selectivo será el AINE a inhibir la isoforma COX–2.

## IX. ANEXO 1: ENERGÍAS ATÓMICAS.

<hr/>	
	$E_i$ (hartree)
<hr/>	
carbono triplete	-37.83
hidrogeno doblete	-0.49
oxigeno triplete	-75.06
fluor doblete	-99.72
nitrogeno cuartete	-54.58
cloro doblete	-460.13
cinc	-1779.04
<hr/>	

## X. ANEXO 2: ARCHIVOS DE GAUSSIAN CON LAS ESTRUCTURAS MOLECULARES DE MÍNIMA ENERGÍA.

Flurbiprofeno neutro

### RM062X 6-311G(d,p)

```
I\GINC-NC99\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C15H13F1O2\ROOT\11-Aug-2022\0\#
opt freq 6-311g(d,p) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x scrf=(smd,
solvent=water)\3D Atomistic\0,1\C,-2.2497263124,-0.4536739982,0.2921
97488\C,-1.4622964124,-1.415560018,-0.3333853009\C,-0.0822971591,-1.25
67175039,-0.3963595119\C,0.5299702639,-0.1330768407,0.1673720833\C,-0.
2692453302,0.8303624205,0.7923363019\C,-1.6486926662,0.6701844412,0.85
22777613\H,-3.324938995,-0.5784127907,0.3414443131\H,-1.9213213496,-2.
2951752503,-0.7692388755\H,0.5266521018,-2.0162709132,-0.8740983474\C,
2.0007619989,0.0361145656,0.0711478867\H,0.1897344295,1.7135576649,1.2
200764787\H,-2.2550026763,1.4281256538,1.3341843612\C,2.7692077033,0.4
777856837,1.1439811911\C,4.1411227337,0.6408714016,1.08195717\C,4.8056
50786,0.3568024065,-0.1064060976\C,4.0688496375,-0.0943949804,-1.20344
99832\C,2.694181293,-0.254785424,-1.1099981715\F,2.1633688417,0.744815
8831,2.3202417885\H,4.6741199995,0.9825287845,1.9617474891\C,6.3018616
264,0.5825339254,-0.2230992583\H,4.5738862336,-0.3182588742,-2.1377867
416\H,2.1331298401,-0.596145409,-1.9726083612\C,6.9521248418,-0.678935
327,-0.7493397219\H,6.701184823,0.7429473455,0.7813028828\C,6.62117194
14,1.7778858279,-1.1167997644\O,7.4540216437,-0.7998930021,-1.84098510
87\O,6.897424414,-1.6808362637,0.1365861512\H,6.2320198253,1.619630032
4,-2.1244075925\H,7.6991596339,1.9343249301,-1.1812540022\H,6.16140904
15,2.6765410909,-0.7034713042\H,7.2999072475,-2.4698754622,-0.25966520
38\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-829.6392484\RMSD=4.885e-09\
RMSF=4.831e-06\Dipole=-0.0290499,-0.1656904,0.1069405\Quadrupole=4.430
1907,3.88142,-8.3116106,0.8838095,8.8182959,3.8147924\PG=C01 [X(C15H13
F1O2)]\@
```

Diflunisal neutro

### RM062X 6-311G(d,p)

```
I\GINC-NC99\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C13H8F2O3\ROOT\11-Aug-2022\0\#
opt freq 6-311g(d,p) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x scrf=(smd,s
olvent=water)\Diflunisal-718\0,1\C,-1.8193505347,-0.0292257918,1.514
8632004\C,-1.3473235644,-1.2809393521,1.1648616479\C,-0.5164565807,-1.
486524233,0.079445473\C,-0.1650019537,-0.3762097008,-0.6648118268\C,-0.
6059347849,0.9135898574,-0.3765072992\C,-1.4401330768,1.0567473165,0.
7370509864\H,-2.4706830956,0.0831508224,2.3718647131\F,-1.7071066952,-
2.3453720078,1.9037161355\H,-0.1469739317,-2.4709596201,-0.176737969\F
,0.6620651902,-0.5681824804,-1.709500332\C,-0.2008219664,2.0829959072,
-1.1915875155\H,-1.8101513872,2.0437879737,0.9889197251\C,-0.186917181
4,2.0354609859,-2.5772304654\C,0.1676435864,3.1457761409,-3.3522773401
\C,0.5218406503,4.3478903693,-2.7122663674\C,0.5095108373,4.3977300606
,-1.3146614163\C,0.1559180888,3.290399837,-0.5710132723\H,-0.467248419
3,1.1281672229,-3.0977189543\C,0.1347615164,2.955909594,-4.8218619251\
O,0.8829254272,5.4871164609,-3.3447808705\H,0.7909239033,5.3269881913,
-0.8347959973\H,0.1656790418,3.3542747703,0.5115778713\H,0.8607778473,
5.3545439117,-4.3046382946\O,-0.1743782198,1.9262880329,-5.3724888744\
O,0.4874286375,4.0514088242,-5.5149149934\H,0.4511066653,3.8591869068,
-6.4656060392\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-925.4965131\RMSD
=5.970e-09\RMSF=6.248e-06\Dipole=-0.0891355,1.2846116,0.0097452\Quadru
pole=-5.0565902,-4.3385277,9.3951179,-0.9781209,-4.4662923,-5.0750519\
PG=C01 [X(C13H8F2O3)]\@
```

Lumiracoxib neutro

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\GINC-NC7\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C15H13ClF1N1O2\ROOT\11-Aug-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x scrf=(smd,solvent=water)\Lumiracoxib-32212\0,1\C,-3.9566199838,0.1599223057,-0.3803075628\C,-3.1766885443,-0.9798494974,-0.5170526522\C,-1.8427243929,-0.9460310423,-0.1335864502\C,-1.2474410371,0.1961828777,0.4150176969\C,-2.0883243364,1.3049866304,0.558487931\C,-3.4071143609,1.3184423572,0.1597008629\H,-4.9934868205,0.1441033643,-0.689583091\H,-3.5903440056,-1.8902278628,-0.9311272171\Cl,-0.8717667338,-2.3849129772,-0.339564477\N,0.070715265,0.2388338298,0.8591742244\F,-1.5667071471,2.4077544119,1.1248755144\H,-3.9879247965,2.2215991034,0.2989509757\C,1.0084693037,1.197998665,0.4325118867\H,0.4752221168,-0.6536605533,1.1104717409\C,2.2684347254,1.1992955602,1.039140269\C,3.2451925375,2.1147100966,0.6687173349\C,2.9793855395,3.0690221268,-0.3273941414\C,1.7211850698,3.0541955295,-0.9239051931\C,0.7411555513,2.1346478074,-0.5639089874\H,2.4799398349,0.4716031287,1.8169969575\C,4.5853255929,2.0772186261,1.3512273544\C,4.0160396372,4.08023719,-0.739122199\H,1.4983009525,3.7786214022,-1.7005058876\H,-0.2170667573,2.1464760967,-1.0696769631\H,4.5420076564,1.4820615535,2.2670383307\H,4.9214142459,3.0766529452,1.642325392\C,5.6719241506,1.4756720018,0.4952732065\O,5.5272874131,1.0059250808,-0.6074296712\O,6.8582194039,1.5086088932,1.1163518951\H,7.5203140159,1.0999103672,0.5372612208\H,4.9226470719,3.5960214202,-1.1129533211\H,4.309878037,4.7164284657,0.1009322795\H,3.6289507949,4.7238500957,-1.5296372592\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-1344.5850495\RMSD=5.585e-09\RMSF=6.635e-06\Dipole=-0.2527667,0.1749886,0.5672338\Quadrupole=17.6290291,-6.3431567,-11.2858725,3.4574893,10.2204182,-4.1192046\PG=C01 [X(C15H13ClF1N1O2)]\@

Flurbiprofeno aniónico

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\GINC-MN138\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C15H12F1O2(1-)\RGB\17-Oct-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x\3D Atomistic\1,1\C,5.242686945,-0.5989540228,0.0746704872\C,4.373777252,-1.6391475927,-0.241130622\C,2.999471746,-1.4276194052,-0.2360745169\C,2.4729782119,-0.1718279864,0.0840158587\C,3.354388898,0.8679539639,0.4011318294\C,4.727924153,0.6538814776,0.3967033591\H,6.31370364,-0.7630720117,0.0697558503\H,4.7652012244,-2.6164682059,-0.4979334491\H,2.3279130768,-2.2383694017,-0.4960323855\C,1.0035571491,0.0283957755,0.1097313422\H,2.9621205876,1.8426948565,0.6647617963\H,5.3972757801,1.4674576831,0.6505341979\C,0.3964148172,1.1624627829,-0.4192553603\C,-0.9721193661,1.3660951113,-0.417506603\C,-1.809478652,0.401807917,0.1362439801\C,-1.2312465295,-0.7523371342,0.6756119503\C,0.1432357299,-0.9332025795,0.6565538059\F,1.1673342057,2.1148832495,-0.989459845\H,-1.3695262909,2.2734205138,-0.8581050683\C,-3.3090705724,0.6030497788,0.1872704322\H,-1.8688879863,-1.5156477521,1.109732757\H,0.5742034027,-1.8308870048,1.0857513482\C,-3.991768211,-0.6229281687,-0.4641877859\H,-3.5497723202,1.4640874172,-0.4410393473\C,-3.7737524935,0.8633721827,1.618513556\O,-4.6059824557,-1.4238480026,0.280855829\O,-3.8513847993,-0.7340871949,-1.7071897782\H,-3.5374475404,0.0125027205,2.2604204917\H,-4.8539778182,1.0196939712,1.6491660414\H,-3.2834717839,1.7504370615,2.0265898547\Version=ES64L-G16RevA.03\State=1-A\HF=-829.1723416\RMSD=4.600e-09\RMSF=2.203e-05\Dipole=7.6018625,1.9491837,1.9349899\Quadrupole=-33.8702969,22.2655578,11.604739,-24.2493077,-1.01029079,-1.3235554\PG=C01 [X(C15H12F1O2)]\@



Diflunisal aniónico

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\1\GINC-NC102FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C13H7F2O3(1-)\ROOT\28-Oct-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x\Diflunisal-718\1,1\C,-3.6475298586,1.045755742,-0.7096712573\C,-4.1500720835,-0.1191203963,-0.160146655\C,-3.345474846,-1.0544250928,0.4630994872\C,-1.9909360476,-0.7841471115,0.5197346722\C,-1.4106361124,0.3637810401,-0.0167532758\C,-2.2794921606,1.2727698097,-0.6301671908\H,-4.3149996988,1.7484885632,-1.1914456552\F,-5.4721593139,-0.3596675809,-0.2315824998\H,-3.7539630447,-1.9571195954,0.8985101059\F,-1.2088431177,-1.682230966,1.1487359028\C,0.0458278031,0.6239112489,0.0731392589\H,-1.8661756981,2.1743458309,-1.0671266247\C,0.9828762293,-0.3740495979,-0.1872902529\C,2.3518470358,-0.1272247318,-0.1276892951\C,2.8009018986,1.1640003249,0.206849238\C,1.8703669064,2.1742761938,0.466846641\C,0.5146487157,1.9042693025,0.39915309\H,0.657563983,-1.3715454756,-0.4573881408\C,3.3412954314,-1.2294264648,-0.4291604027\O,4.1183342174,1.4472911163,0.2823128316\H,2.2319526996,3.1620381217,0.7271142851\H,-0.1959269318,2.69509903,0.6150800527\O,2.9156928721,-2.3517806757,-0.7499759958\O,4.5743944266,-0.9192437236,-0.3302733505\H,4.5626897745,0.5642918185,0.0569804709\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-925.0425884\RMSD=2.928e-09\RMSF=2.510e-05\Dipole=-6.8362338,3.0950826,0.5332762\Quadrupole=-34.1037612,13.7445026,20.3592587,12.1411652,5.6133791,-5.4117508\PG=C01 [X(C13H7F2O3)]\@

Lumiracoxib aniónico

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\1\GINC-NC74FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C15H12Cl1F1N1O2(1-)\ROOT\28-Oct-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x\Lumiracoxib-32212\1,1\C,-5.0253227479,-0.7021818088,0.2851283425\C,-4.63523068,0.6149941356,0.4818322739\C,-3.3372721353,0.9979460855,0.1711496385\C,-2.3971577521,0.1074824386,-0.361621819\C,-2.8548888319,-1.1986949567,-0.5679669017\C,-4.12473379,-1.6224439174,-0.2422836865\H,-6.0314720627,-1.010427543,0.5373187241\H,-5.3245719508,1.3445921052,0.8866766201\C1,-2.8608517832,2.6566555805,0.4514910347\N,-1.1099621868,0.4796237537,-0.7348001107\F,-1.9983286334,-2.0742208069,-1.1238320542\H,-4.3966111537,-2.6540160722,-0.4278788237\C,0.055528476,-0.1659557172,-0.2715975964\H,-0.9836819184,1.4641520725,-0.9299232713\C,1.2824431438,0.2315301168,-0.8123459812\C,2.4792323155,-0.3492391643,-0.4081749736\C,2.4636775606,-1.367565474,0.5625653222\C,1.2361718787,-1.7549548565,1.0927656868\C,0.0378038549,-1.1676562534,0.6957902253\H,1.2939011122,1.0111027638,-1.5688088884\C,3.772515347,0.1189273984,-1.0122212256\C,3.7404765624,-2.0220651343,1.0190931558\H,1.2106269152,-2.5348203307,1.8473426786\H,-0.8936203183,-1.4843808541,1.1500482641\H,3.5813312259,0.6493592091,-1.9483128556\H,4.4166353173,-0.7296643805,-1.2607192319\C,4.6170090475,1.0670431949,-0.1305383765\O,4.1954626781,1.3706699031,1.0103097467\O,5.6860316969,1.469892618,-0.6518118255\H,4.4396493042,-1.2820874513,1.4177957064\H,4.245520016,-2.5346717002,0.1949025887\H,3.5391184924,-2.7564969541,1.8000126132\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-1344.1177062\RMSD=6.686e-09\RMSF=2.729e-05\Dipole=-9.9950112,-2.9849434,-0.4874662\Quadrupole=-47.7751679,23.1578302,24.6173377,-26.0615633,-5.748626,-6.471004\PG=C01 [X(C15H12Cl1F1N1O2)]\@

Complejo de Zn-flurbiprofeno con una molécula de ligante

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\1\GINC-NC132\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C15H12F1O2Zn1(1+)\ROOT\18-Aug-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld g eom=connectivity m062x\3D Atomistic\1,1\C,5.2316423983,-0.5741691681,0.018090074\C,4.3651587318,-1.5734206757,-0.4144818268\C,2.9911542797,-1.3627275776,-0.3952751016\C,2.4622850459,-0.1495870051,0.0578517528\C,3.3407405291,0.8500723814,0.489715726\C,4.7144789365,0.6365653469,0.470496991\H,6.3027643137,-0.7373145638,0.0038784323\H,4.7589810233,-2.5173395394,-0.7279766315\H,2.3228453759,-2.1406711369,-0.7475575052\C,0.9913520077,0.0397850971,0.1012835888\H,2.946245959,1.7906073108,0.8548971597\H,5.381710711,1.4173103402,0.8164508654\C,0.3760972878,1.22323679,-0.2951501545\C,-0.9945908822,1.4092742769,-0.2874820676\C,-1.8228744306,0.37418822,0.1370851429\C,-1.2383449038,-0.8243828273,0.5532879198\C,0.1388159472,-0.9861085364,0.5278358933\F,1.1414889375,2.2427643288,-0.7409513782\H,-1.4001391834,2.356221241,-0.6258637126\C,-3.3263268269,0.5655446047,0.1956765961\H,-1.8666666005,-1.6399793234,0.8970803296\H,0.5759732809,-1.9220870954,0.8570921148\C,-3.9978148982,-0.6891234936,-0.3594350302\H,-3.5860580665,1.3867132197,-0.4766895666\C,-3.7829668023,0.8888764801,1.61649517\O,-4.6144713349,-1.4658121216,0.3753790541\O,-3.828789484,-0.8812833858,-1.619638653\H,-3.5355274821,0.0687114296,2.2935132961\H,-4.8626898023,1.0462192051,1.6477595708\H,-3.2878371593,1.7943498111,1.9724110925\Zn,-4.5672669284,-2.5974533733,-2.1555237023\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-2608.2541858\RMSD=9.081e-09\RMSF=1.648e-05\Dipole=-7.824861,-6.1768913,-4.9747131\Quadrupole=27.2946563,-3.9240256,-23.3706308,35.8170932,40.6949607,27.0071414\PG=C01 [X(C15H12F1O2Zn1)]\@

Complejo de Zn–diflunisal con una molécula de ligante

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\1\GINC-NC51\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C13H7F2O3Zn1(1+)\ROOT\17-Aug-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld geo m=connectivity m062x\Diflunisal-718\1,1\C,3.6704761523,1.0802704944,0.7504760105\C,4.2010071318,-0.0810214889,0.2193990975\C,3.4217040058,-1.0371766379,-0.404467295\C,2.0632250506,-0.7930439647,-0.4802272619\C,1.4566731233,0.3502568029,0.0352808711\C,2.3000113793,1.2814273146,0.6509202792\H,4.3183297158,1.7997476764,1.2342163623\F,5.5258638942,-0.2959061678,0.309105565\H,3.8523827015,-1.9354137604,-0.8278677382\F,1.3041966706,-1.7117167615,-1.1070948017\C,-0.0013346246,0.5898876048,-0.0820793347\H,1.8651040657,2.1795949067,1.0737272618\C,-0.9329629843,-0.4116856773,0.1687051173\C,-2.3065255505,-0.1758421784,0.0876540286\C,-2.7604208863,1.1090861729,-0.2621970406\C,-1.830725776,2.1209645272,-0.5161796028\C,-0.4762154627,1.8640554889,-0.4256227296\H,-0.603890884,-1.4038515602,0.4522399822\C,-3.2504545524,-1.2957018792,0.4067377806\O,-4.0715222739,1.4228129656,-0.3677027165\H,-2.1984641877,3.102847602,-0.7888406407\H,0.2292586453,2.6608175767,-0.6350142133\H,-4.5686316529,0.6013103677,-0.1486362016\O,-2.8371814907,-2.4034740282,0.739727712\O,-4.5105142803,-0.9987531392,0.3127314572\Zn,-5.7916790798,-2.351708107,0.8854880511\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-2704.1187917\RMSD=5.775e-09\RMSF=2.422e-05\Dipole=-12.1888589,-4.3267818,2.349768\Quadrupole=71.7376662,-25.5357886,-46.2018776,58.2484652,-20.1854463,-5.5619579\PG=C01 [X(C13H7F2O3Zn1)]\@

Complejo de Zn–lumiracoxib con un ligante

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\1\GINC-NC117\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C15H12Cl1F1N1O2Zn1(1+)\ROOT\18-Aug-2022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld geom=connectivity m062x\Lumiracoxib-32212\1,1\C,-4.9880515466,-0.5608185647,0.4684941124\C,-4.4956548135,0.7339440319,0.5575257366\C,-

3.2083603213,1.0058511963,0.1149931115\C,-2.3851055342,0.0228305929,-0.4464070588\C,-2.9430992287,-1.2550354424,-0.5391761348\C,-4.2046335893,-1.5700200841,-0.0818079593\H,-5.9865679741,-0.7819052567,0.8224874699\H,-5.0958429214,1.529425898,0.9795871934\C1,-2.5955697501,2.6356472246,0.2584176077\N,-1.1087033126,0.2820381274,-0.9481506134\F,-2.195777255,-2.215435209,-1.1114488958\H,-4.5632692996,-2.5864901961,-0.184026656\C,0.0555621588,-0.328492105,-0.4425828794\H,-0.9615358548,1.2395498193,-1.2416644435\C,1.2861738408,0.0956503388,-0.9538736421\C,2.4839795236,-0.4378574372,-0.4956734295\C,2.4785396838,-1.4363939314,0.4914868885\C,1.2461433247,-1.859469939,0.9825440198\C,0.0426362062,-1.3186511331,0.5384275265\H,1.3009495565,0.8702091063,-1.7152865755\C,3.7770255895,0.1159975851,-1.0309288001\C,3.7630552147,-2.0167552277,1.0214774792\H,1.2203695183,-2.6267746882,1.7494603192\H,-0.8872244427,-1.6588583997,0.9767176822\H,3.6453385607,0.5044786983,-2.0427235989\H,4.5586026955,-0.6461343912,-1.0855814824\C,4.3301741527,1.2556852709,-0.1990021562\O,3.8248952318,1.5497367298,0.9183877046\O,5.2996001229,1.9264373663,-0.6569153371\H,4.4124470052,-1.2340932139,1.4248568173\H,4.3256730067,-2.5319971515,0.2375162816\H,3.5601952913,-2.733920601,1.817671789\Zn,5.1584527705,3.2166640559,1.023488823\\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-3123.1999707\RMSD=5.435e-09\RMSF=3.927e-05\Dipole=8.2598,6.7077887,2.8737276\Quadrupole=49.2071972,-4.5326496,-44.6745476,59.6271421,21.0607061,10.6788395\PG=C01 [X(C15H12C11F1N1O2Zn1)]\@\

Complejo de Zn-flurbiprofeno con dos moléculas de ligante

#### RM062X 6-311G(d,p)

I\GINC-NC2\FOPt\RM062X\6-311G(d,p)\C30H24F2O4Zn1\RGB\10-Oct-2022\0\\# opt=maxcycles=999 freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirs hfeld geom=(connectivity,NewDefinition) iop(1/152=999) m062x scf=maxcycles=999\3D Atomistic\0,1\C,-5.4896611985,1.8549371079,-0.1126985023\C,-4.7207153724,2.3196033866,-1.1744375049\C,-3.3416623496,2.4365526707,-1.0388144967\C,-2.7120978689,2.0988063091,0.1640096192\C,-3.4917714431,1.6095508191,1.2186439139\C,-4.8698428705,1.4934944804,1.080065039\H,-6.5642582951,1.7593021086,-0.2187319515\H,-5.1926943086,2.5858604423,-2.1130778715\H,-2.7458539119,2.7890565272,-1.873593976\C,-1.2531931165,2.3181508328,0.3130289985\H,-3.0204793425,1.3438789397,2.1572299404\H,-5.4611725491,1.1201884037,1.9082608931\C,-0.4160050903,1.4200588305,0.9676191066\C,0.950683846,1.5972112457,1.0826063651\C,1.541665876,2.7386927817,0.5429328304\C,0.7304268896,3.6628424696,-0.1184378008\C,-0.6362510099,3.4512550189,-0.2284611626\F,-0.9468747298,0.2952799144,1.4950415496\H,1.543140266,0.8394952998,1.5869781953\C,3.0420431909,2.945082152,0.6251888424\H,1.1675438738,4.5524856166,-0.556596717\H,-1.2510295075,4.1848152217,-0.7375415293\C,3.5961552888,2.6460357685,-0.7756406759\H,3.4443424943,2.1849803335,1.301561712\C,3.4295160409,4.3327341166,1.1221480384\O,3.890884639,3.5687360414,-1.5336871919\O,3.684179349,1.4043708425,-1.1160527248\H,3.0750099094,5.1101183172,0.4447341433\H,4.5154925118,4.4193003851,1.1926367997\H,3.002736544,4.5107941966,2.1111086489\Zn,3.4325254909,-0.1136561102,0.0140467059\C,-5.7080280668,-1.6545231285,0.0576464509\C,-4.9753406484,-2.118568135,1.1450782586\C,-3.5939192944,-2.2509349308,1.0507655765\C,-2.9267384888,-1.9267300103,-0.1352597502\C,-3.6686421823,-1.4296262163,-1.2131373869\C,-5.0494085073,-1.3034719056,-1.1174313232\H,-6.7849567238,-1.5536958541,0.1286619619\H,-5.478076342,-2.3770341362,2.0697748521\H,-3.0269983543,-2.6111864404,1.902267722\C,-1.4725301309,-2.1910483093,-0.2568715042\H,-3.1657761887,-1.1736572088,-2.1382265479\H,-5.6121231651,-0.9284296775,-1.9646510962\C,-0.5928720205,-1.3191874411,-0.8908738005\C,0.7633489583,-1.5603850705,-1.0163244525\C,1.2926120187,-2.7516105046,-0.5188358575\C,0.441272989,-3.6406915886,0.1398460858\C,-0.9112309132,-3.3608157731,0.2665848034\F,-1.0711655599,-0.1614261142,-1.3955909279\H,1.3893620799,-0.8241949401,-1.5117643452\C,2.7691480511,-3.069206261,-0.6639344353\H,0.8354925947,-4.5623889367,0.5520934043\H,-1.5609245842,-

4.0728084416,0.7629203201\C,3.4020659072,-2.8809116478,0.7233257251\H,  
3.2042468483,-2.3154736,-1.3281470648\C,3.0270723645,-4.4589878047,-1.  
2323855938\O,3.6571759007,-3.8580255478,1.424917366\O,3.5991998677,-1.  
6657477479,1.1140172272\H,2.6423270325,-5.2349877249,-0.5702013725\H,4  
.0995306671,-4.6234599169,-1.3538190307\H,2.548576645,-4.5645874558,-2  
.207917501\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-3437.4900766\RMSD=4  
.644e-09\RMSF=1.245e-05\Dipole=-0.844649,0.0519881,0.0644265\Quadrupol  
e=18.0270644,-22.194134,4.1670696,0.2732199,1.6319311,18.7316744\PG=C0  
1 [X(C30H24F2O4Zn1)]\@

Complejo de Zn–diflunisal con dos moléculas de ligante

#### RM062X 6-311G(d,p)

1\GINC-NC71\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C26H14F4O6Zn1\ROOT\01-Oct-2022\0  
\# opt=(maxcycles=999) iop(1/152=999) freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solv  
ent=water) pop=hirshfeld m062x scf=maxcycles=999 geom=allcheckpoint\D  
iflunisal-718\0,1\C,-0.8439132673,2.9025267589,0.4909362954\C,-1.5711  
830427,2.0714467359,1.3219413147\C,-0.978888081,1.0758946351,2.0777234  
761\C,0.3855356648,0.9136148499,1.9495216576\C,1.1802858787,1.68641716  
54,1.1015705104\C,0.5261540291,2.6922668447,0.3830269983\H,-1.34629704  
1,3.6752414998,-0.0764009181\F,-2.9053709114,2.2289869128,1.4068787105  
\H,-1.5542793793,0.448120483,2.7441413235\F,0.9631958444,-0.0423668264  
,2.7053188574\C,2.6284895231,1.4293084563,0.9277220944\H,1.1036822416,  
3.3054505682,-0.299244902\C,3.1020814015,0.1248561398,0.8489604798\C,4  
.4314574434,-0.173561561,0.5552668907\C,5.338501016,0.893776138,0.4059  
917245\C,4.8786891975,2.2109812646,0.4950624994\C,3.5424703974,2.47402  
22951,0.7394555055\H,2.4072941021,-0.6882024103,1.0141221642\C,4.89689  
14863,-1.5919491334,0.3633901936\O,6.6539614096,0.6953570997,0.1674681  
988\H,5.5933694225,3.0154205135,0.3688299164\H,3.2046672077,3.50311809  
91,0.7970359361\H,6.7854633866,-0.2837311152,0.1998636799\O,4.04203468  
89,-2.5299561306,0.2288263289\O,6.1263512724,-1.805178809,0.3423328709  
\Zn,2.3065019079,-2.5231034002,-0.6797705329\C,-6.7057567778,-0.737176  
5106,-0.7131234673\C,-6.6438210339,-1.2444008511,0.5717021982\C,-5.470  
7719971,-1.2738417413,1.3020792756\C,-4.3365046031,-0.7695404257,0.694  
314008\C,-4.319484118,-0.2426383088,-0.5954689281\C,-5.5390057922,-0.2  
428912072,-1.2818893601\H,-7.6439515606,-0.7416789689,-1.2525135096\F,  
-7.7617643589,-1.7317615184,1.1393483492\H,-5.436492174,-1.6670711057,  
2.309855393\F,-3.1970547829,-0.7840238922,1.4122666626\C,-3.0880695171  
,0.3116245172,-1.2071547857\H,-5.5685442199,0.1443616826,-2.2935089678  
\C,-1.8541082083,-0.319902523,-1.0792743464\C,-0.7020379272,0.19868447  
8,-1.6723244134\C,-0.7875022429,1.3953106931,-2.4052552906\C,-2.024252  
3729,2.026442756,-2.5548699966\C,-3.1525339339,1.4933610705,-1.9599665  
355\H,-1.7700620439,-1.2433504445,-0.520234864\C,0.6080723763,-0.50851  
93621,-1.5362653027\O,0.2971087379,1.9804613246,-2.9594966702\H,-2.070  
0392236,2.9497896971,-3.1199567804\H,-4.1004873806,2.0099928121,-2.064  
30833\H,1.062909185,1.3966730197,-2.7363207217\O,0.5956862767,-1.63264  
97302,-0.9296266297\O,1.63732148,0.0046388313,-2.0220700978\Version=E  
S64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-3629.2159833\RMSD=8.850e-09\RMSF=1.521e-  
05\Dipole=-2.7482884,-2.6606821,-1.385115\Quadrupole=-42.6740772,35.18  
65106,7.4875666,-5.6698286,-1.4129008,7.3502201\PG=C01 [X(C26H14F4O6Zn  
1)]\@

Complejo de Zn–lumiracoxib con dos moléculas de ligante

#### RM062X 6-311G(d,p)

1\GINC-NC33\FOpt\RM062X\6-311G(d,p)\C30H24Cl2F2N2O4Zn1\ROOT\22-Sep-2  
022\0\# opt freq 6-311g(d,p) scrf=(smd,solvent=water) pop=hirshfeld m  
062x\Lumiracoxib-32212\0,1\C,-2.8185529026,-3.7670391294,-2.99745394  
27\C,-2.4527318904,-4.0280367921,-1.6839191768\C,-2.7797348672,-3.1216

670265,-0.6866180181\C,-3.4733146237,-1.9286988149,-0.9448343377\C,-3.8863437707,-1.7594842618,-2.2725554363\C,-3.5515302686,-2.6234428297,-3.2932051485\H,-2.5526093445,-4.4620991594,-3.7828714915\H,-1.911150315,-4.9285888262,-1.4245161123\C1,-2.3515937416,-3.5104314556,0.9632354957\N,-3.8085805184,-1.0227338629,0.0512997053\F,-4.6711966945,-0.7025959869,-2.5549053029\H,-3.8981017735,-2.402632578,-4.2951751964\C,-3.6906520204,0.3776107829,-0.0402708984\H,-3.7191055338,-1.3699907086,0.9978261933\C,-4.1775184382,1.1342410985,1.0312641\C,-4.1226273208,2.5247151878,1.0289057917\C,-3.5457951474,3.199362767,-0.0673403568\C,-3.0427920733,2.431744646,-1.1159449345\C,-3.1019237018,1.0414279707,-1.1146898865\H,-4.6275064228,0.6190589896,1.8744574367\C,-4.7042596794,3.2947268899,2.1824429849\C,-3.4694763458,4.7023509427,-0.099465666\H,-2.5805928757,2.9333291612,-1.9600805272\H,-2.6711515325,0.4901645726,-1.9411089754\H,-5.2570655858,2.6175642329,2.8392165231\H,-5.4213514966,4.0380568506,1.8249704265\C,-3.7290771336,4.0486843043,3.0938640867\O,-2.4680377025,3.8154144115,3.0225463937\O,-4.2123382869,4.8469896846,3.8994809688\H,-2.8554735031,5.080468488,0.7228541115\H,-4.4601749949,5.1552488852,-0.0026969744\H,-3.0274862275,5.0448199113,-1.035507186\Zn,-1.4682784742,2.5937353856,1.9212617427\C,8.7975045805,-0.9682131288,-0.6023624619\C,8.3838646257,-0.5696590673,0.661225635\C,7.0414155929,-0.664809118,1.0015921368\C,6.0771590742,-1.1722142422,0.1222694663\C,6.5556951634,-1.5880204586,-1.1245080135\C,7.8744676249,-1.4795596077,-1.5089075132\H,9.8400518081,-0.8848940479,-0.8801029\H,9.0906336479,-0.1728435086,1.3783969433\C1,6.5342635318,-0.1364778686,2.5887416193\N,4.7357165029,-1.3295902817,0.4621464472\F,5.6686407182,-2.1258108896,-1.9808306836\H,8.1631802716,-1.8155510339,-2.4968033735\C,3.6741166931,-0.7611716278,-0.2681622627\H,4.5503686251,-1.4152858516,1.4527713941\C,2.3700569274,-1.0245707501,0.1595860911\C,1.2646990783,-0.5102715585,-0.5104969747\C,1.4466403928,0.2836438567,-1.6557765722\C,2.7530941796,0.5440389079,-2.0661020969\C,3.8614010545,0.0442229201,-1.3902475169\H,2.2216554838,-1.6530222433,1.0333586539\C,-0.105252711,-0.8424943517,0.0285164866\C,0.2802271722,0.835395246,-2.4336223144\H,2.9137795012,1.1615873444,-2.9438800491\H,4.8570742429,0.2917949512,-1.7374245745\H,-0.100504164,-1.8315531903,0.4848152123\H,-0.8486011863,-0.8519436433,-0.7775575707\C,-0.6263211894,0.1444452913,1.0658754275\O,-0.431967873,1.3908252045,0.8068124657\O,-1.224032006,-0.2631348401,2.0652965839\H,-0.3300790149,1.5008176479,-1.818043719\H,-0.3746202411,0.0355092477,-2.794008665\H,0.6325661,1.3968309614,-3.3000496931\\Version=ES64L-G09RevD.01\State=1-A\HF=-4467.3754385\RMSD=7.391e-09\RMSF=9.265e-06\Dipole=2.2294518,-0.8636922,-2.8858384\Quadrupole=13.3928637,-9.2549162,-4.1379475,19.3332966,17.1726714,-19.0647012\PG=C01 [X(C30H24Cl2F2N2O4Zn1)]\@

Catión Zn (II)

**RM062X 6-311G(d,p)**

I\I\GINC-IMAC-DE-LEON\Freq\RM062X\6-311G(d,p)\Zn1(2+)\ROOT\18-Oct-2022  
\#\#N Geom=AllCheck Guess=TChek SCRF=Check GenChk RM062X\6-311G(d,p)  
Freq\DiFlunisal-718\2,I\Zn,0.5738465,0.63136432,-0.02713665\\Versio  
n=EM64M-G16RevA.03\State=1-A1G\HF=-1779.0373382\RMSD=1.760e-10\RMSF=1.  
209e-15\Thermal=0.0014163\Dipole=0.,0.,0.\DipoleDeriv=2.,0.,0.,2.,0  
.,0.,0.,2.\Polar=1.0030103,0.,1.0030103,0.,0.,1.0030103\Quadrupole=0.,  
0.,0.,0.,0.\PG=OH [O(Zn1)]\NImag=0\0.,0.,0.,0.,0.\0.,0.,0.\@\@

## XI. ANEXO 3: TERMODINÁMICA ESTADÍSTICA

Los cálculos teóricos no consideran las contribuciones energéticas de los niveles de energía molecular, es decir, las energías traslacionales, rotacionales, vibracionales y la excitación electrónica de las moléculas en estudio. Estos pequeños movimientos, a temperatura 0K, son la energía vibratoria de punto cero (ZPVE por sus siglas en inglés *zero point vibrational energy*). Para un oscilador armónico simple, el ZPVE es igual a la mitad de la frecuencia vibratoria:

$$ZPVE = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N-6} \nu_i$$

Esto genera un cierto error al momento de comparar las magnitudes teóricas y experimentales. Por otro lado, surgen errores debido a la consideración incompleta de la correlación de los electrones y el uso de conjuntos de bases finitas; para reducir estos errores se encuentra que la sobreestimación de las frecuencias vibratorias armónicas ab initio es relativamente uniforme y, como resultado, a menudo se aplican factores de escala de frecuencia genéricos. En nuestro estudio se tomaron en cuenta los factores de escala 0.9850 para ZPVE; 1.0102 para el cambio de entalpía  $\Delta H$  y 1.0161 para la entropía  $S$ , estos valores fueron los promedios obtenidos por los cálculos realizados, ya que el nivel de teoría utilizado (M06-2X 6-311G(d,p)) no se encuentra reportado en la literatura (Merrick et al., 2007; A. P. Scott & Radom, 1996):

**TABLE 10: Summary of Recommended Frequency Scaling Factors**

level of theory	$\omega^{a,b}$	$1/\omega^{c,d}$	ZPVE <sup>e,f</sup>	$\Delta H_{\text{vib}}(T)^{c,g}$	$S_{\text{vib}}(T)^{c,h}$
AM1	0.9532				
PM3	0.9761				
HF/3-21G	0.9085	1.0075	0.9207	0.9444	0.9666
HF/6-31G(d)	0.8953 <sup>i</sup>	0.9061	0.9135	0.8905	0.8978
HF/6-31+G(d)	0.8970	0.9131	0.9153	0.8945	0.9027
HF/6-31G(d,p)	0.8992	0.9089	0.9181	0.8912	0.8990
HF/6-311G(d,p)	0.9051	0.9110	0.9248	0.8951	0.9021
HF/6-311G(df,p)	0.9054	0.9085	0.9247	0.8908	0.8981
MP2-fu/6-31G(d)	0.9427	1.0214	0.9661 <sup>j</sup>	1.0084	1.0228
MP2-fc/6-31G(d)	0.9434	1.0485	0.9670 <sup>j</sup>	1.0211	1.0444
MP2-fc/6-31G(d,p)	0.9370	1.0229	0.9608 <sup>j</sup>	1.0084	1.0232
MP2-fc/6-311G(d,p)	0.9496	1.0127	0.9748 <sup>j</sup>	1.0061	1.0175
QCISD-fc/6-31G(d)	0.9538	1.0147	0.9776	1.0080	1.0187
B-LYP/6-31G(d)	0.9945	1.0620	1.0126	1.0633	1.0670
B-LYP/6-311G(df,p)	0.9986	1.0667	1.0167	1.0593	1.0641
B-P86/6-31G(d)	0.9914	1.0512	1.0108	1.0478	1.0527
B3-LYP/6-31G(d)	0.9614	1.0013	0.9806	0.9989	1.0015
B3-P86/6-31G(d)	0.9558	0.9923	0.9759	0.9864	0.9902
B3-PW91/6-31G(d)	0.9573	0.9930	0.9774	0.9885	0.9920

Las magnitudes termoquímicas, tales como la entropía, la entalpía, capacidad calorífica, etc., se ven influenciadas por los niveles de energía molecular. Debido a esto, es necesario el uso de la termodinámica estadística para convertir los niveles de energía molecular en propiedades macroscópicas, ya que la termodinámica estadística permite tomar en cuenta la temperatura en las propiedades de un sistema. Dichas correcciones se basan en la espectroscopía molecular, con la dependencia de la temperatura implícita en la función de partición molecular  $Q$ , los niveles de energía moleculares ( $\varepsilon_i$ ) bajos afectan a  $Q$  en mayor medida que los altos niveles moleculares como se puede ver en la siguiente ecuación:

$$Q(T) = \sum_i \exp\left(\frac{-\varepsilon_i}{kT}\right)$$

Es entonces que a partir de la función de partición se pueden deducir una serie de ecuaciones generales que permiten el cálculo de magnitudes termoquímicas, en particular: la entropía y la entalpía.

$$S = Nk \left[ \frac{\partial(T \ln Q)}{\partial T} - \ln N + 1 \right]$$

$$C_v = NkT \frac{\partial^2}{\partial T^2} (T \ln Q)$$

$$C_p = C_v + R$$

$$H(T) - H(0) = \int_0^T C_p dT = \frac{RT^2}{Q} \frac{\partial Q}{\partial T} + RT$$

Usualmente se considera un modelo en el cual la traslación, rotación, vibración y la excitación electrónica no interfieren entre sí, esto permite separar  $Q$  en cuatro términos independientes:

$$Q = Q_{trans} Q_{rot} Q_{vib} Q_{elec}$$

Esta aproximación resulta conveniente ya que cubre con las condiciones más comunes de interés químico. En este sentido se muestran las ecuaciones más relevantes empleadas para llevar a cabo las correcciones térmicas a 25 y 40 °C:

Función de partición traslacional:

$$Q_{trans} = (2\pi mkT)^{2/3} h^{-3} V$$

$$[H(T) - H(0)]_{trans} = (5/2)R$$

Función de partición rotacional:

$$Q_{rot} = (kT/h)^{3/2} (ABC)^{-1/2} \pi^{1/2} \sigma^{-1}$$

$$[H(T) - H(0)]_{rot} = (3/2)R$$

Función de partición vibracional:

$$Q_{vib} = \prod_i (1 - e^{-h\nu_i/kT})^{-1}$$

$$[H(T) - H(0)]_{vib} = RT \sum_i \left( \frac{h\nu_i}{kT} \right) \frac{e^{-h\nu_i/kT}}{(1 - e^{-h\nu_i/kT})}$$



## XII. REFERENCIAS

1. Andrés, J., & Beltrán, J. (2013). *Química teórica y computacional*. Universitat Jaume I. Servei de Comunicació i Publicacions. <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3216899>
2. Artemova, S., Jaillet, L., & Redon, S. (2016). Automatic molecular structure perception for the universal force field: Automatic Molecular Structure Perception for the UFF. *Journal of Computational Chemistry*, 37(13), 1191-1205. <https://doi.org/10.1002/jcc.24309>
3. Berkhout, J. H., & Ram HN, A. (2019). Recent Advancements in Spectrophotometric pKa Determinations: A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 53(4s), s475-s480. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.4s.141>
4. Born, M., & Oppenheimer, R. (1927). Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik*, 389(20), 457-484. <https://doi.org/10.1002/andp.19273892002>
5. Chen, Z., Zhang, W., Wang, L., Fan, H., Wan, Q., Wu, X., Tang, X., & Tang, J. Z. (2015). Enantioseparation of Racemic Flurbiprofen by Aqueous Two-Phase Extraction With Binary Chiral Selectors of L-dioctyl Tartrate and L-tryptophan: Enantioseparation of Racemic Flurbiprofen. *Chirality*, 27(9), 650-657. <https://doi.org/10.1002/chir.22481>
6. Cohen, A. J., Mori-Sánchez, P., & Yang, W. (2012). Challenges for Density Functional Theory. *Chemical Reviews*, 112(1), 289-320. <https://doi.org/10.1021/cr200107z>
7. Coşkun, G., Djikic, T., Hayal, T., Türkel, N., Yeleği, K., Şahin, F., & Küçükgül, Ş. (2018). Synthesis, Molecular Docking and Anticancer Activity of Diflunisal Derivatives as Cyclooxygenase Enzyme Inhibitors. *Molecules*, 23(8), 1969. <https://doi.org/10.3390/molecules23081969>
8. Cramer, C. J. (2004). *Essentials of computational chemistry: Theories and models* (2nd ed). J. Wiley & sons.
9. Cryer, B., & Feldman, M. (1998). Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine*, 104(5), 413-421. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00091-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00091-6)
10. Cuevas, G., & Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. Fondo de Cultura Económica.
11. Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, John M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
12. Devi, Ch. B., Nandakishor, Th., Sangeeta, N., Gomi, B., Devi, N. O., Jamir, S., & Singh, M. A. (2014). Zinc in human health. 13, 18-23.
13. Dhar, S. K. (Ed.). (1973). *Metal Ions in Biological Systems: Studies of Some Biochemical and Environmental Problems* (Vol. 40). Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3240-4>
14. Dyson, P. J., & Jessop, P. G. (2016). Solvent effects in catalysis: Rational improvements of catalysts via manipulation of solvent interactions. *Catalysis Science & Technology*, 6(10), 3302-3316. <https://doi.org/10.1039/C5CY02197A>
15. Evanson, N. K. (2007). Diflunisal. En *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1-5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61601-0>
16. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
17. Garay-Ruiz, D., & Bo, C. (2021). Rationalizing the Mechanism of Peroxyformate Decomposition: Computational Insights To Understand Solvent Influence. *Chemistry – A European Journal*, 27(45), 11618-11626. <https://doi.org/10.1002/chem.202100755>
18. Hinz, B., & Brune, K. (2002). Cyclooxygenase-2—10 Years Later. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(2), 367-375. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.2.367>
19. Hohenstein, E. G., Chill, S. T., & Sherrill, C. D. (2008). Assessment of the Performance of the M05-2X and M06-2X Exchange-Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules. *Journal of Chemical*

- Theory and Computation*, 4(12), 1996-2000. <https://doi.org/10.1021/ct800308k>
20. Jardínez, C., Nicolás-Vázquez, I., Cruz-Borbolla, J., González-Ramírez, C. A., Cepeda, M., Correa-Basurto, J., Pandiyan, T., & Miranda, R. (2013). DFT and docking studies of rhodostreptomycins A and B and their interactions with solvated/nonsolvated Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ions. *Journal of Molecular Modeling*, 19(11), 4823-4836. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1952-3>
  21. Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry* (Third edition). Wiley.
  22. Katzung, B. G. (2013). *Farmacología básica y clínica*. McGrawHill.
  23. Kaur, J., & Sanyal, S. N. (2011). Diclofenac, a selective COX-2 inhibitor, inhibits DMH-induced colon tumorigenesis through suppression of MCP-1, MIP-1 $\alpha$  and VEGF: CHEMOKINES AND VEGF IN CANCER CHEMOPREVENTION. *Molecular Carcinogenesis*, 50(9), 707-718. <https://doi.org/10.1002/mc.20736>
  24. Kim, H.-J. (2017). Near-IR Fluorescent Probes for Bioimaging. En *Comprehensive Supramolecular Chemistry II* (pp. 107-127). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12613-7>
  25. Krstic, N., Nikolic, R., Stankovic, M., Nikolic, N., & Dordevic, D. (2015). Coordination Compounds of M(II) Biometal Ions with Acid- Type Anti-inflammatory Drugs as Ligands – A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(2), 337. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i2.21>
  26. Leszczynski, J., Kaczmarek-Kedziera, A., Puzyn, T., G. Papadopoulos, M., Reis, H., & K. Shukla, M. (Eds.). (2017). *Handbook of Computational Chemistry*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27282-5>
  27. Levine, I. N. (2014). *Quantum chemistry* (Seventh edition). Pearson.
  28. Lin, Y.-S., Tsai, C.-W., Li, G.-D., & Chai, J.-D. (2012). Long-range corrected hybrid meta-generalized-gradient approximations with dispersion corrections. *The Journal of Chemical Physics*, 136(15), 154109. <https://doi.org/10.1063/1.4704370>
  29. Lohinai, Z., Stachlewitz, R., Székely, A. D., Fehér, E., Dézsi, L., & Szabó, C. (2001). Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. *Life Sciences*, 70(3), 279-290. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01391-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01391-1)
  30. Mandal, B., Alexander, K. S., & Riga, A. T. (2010). *Evaluation of the drug-polymer interaction in calcium alginate beads containing diflunisal*. 2, 106-109. <https://doi.org/10.1691/ph.2010.9272>
  31. Mardirossian, N., & Head-Gordon, M. (2017). Thirty years of density functional theory in computational chemistry: An overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Molecular Physics*, 115(19), 2315-2372. <https://doi.org/10.1080/00268976.2017.1333644>
  32. Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009). Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(18), 6378-6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
  33. Maxfield, L., Shukla, S., & Crane, J. S. (2022). Zinc Deficiency. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/>
  34. McGeer, P. L., Schulzer, M., & McGeer, E. G. (1996). Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 47(2), 425-432. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.2.425>
  35. Meek, I. L., Van de Laar, M. A. F. J., & E. Vonkeman, H. (2010). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, 3(7), 2146-2162. <https://doi.org/10.3390/ph3072146>
  36. Mennucci, B., & Canuto, S. (2008). *Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*. Springer.
  37. Merrick, J. P., Moran, D., & Radom, L. (2007). An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(45), 11683-11700. <https://doi.org/10.1021/jp073974n>
  38. Mikuls, T. R., & Saag, K. G. (2001). COMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 27(2), 283-303. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70202-7](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70202-7)
  39. Moser, P., Sallmann, A., & Wiesenberg, I. (1990). Synthesis and quantitative structure-activity relationships of diclofenac analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(9), 2358-2368. <https://doi.org/10.1021/jm00171a008>
  40. Nava, G. (2010). *Determinación De Las Constantes De Acidez Del Fármaco Antiinflamatorio Meloxicam*. Universidad Nacional Autónoma De México.
  41. Ong, C. K. S., Lirk, P., Tan, C. H., & Seymour, R. A. (2007). An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research*, 5(1), 19-34. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698>
  42. Onishi, T. (2018). *Quantum Computational Chemistry*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5933-9>
  43. Pelaez-Ballestas, I., Sanin, L. H., Moreno-Montoya, J., Alvarez-Nemegyei, J., Burgos-Vargas, R., Garza-

- Elizondo, M., Rodriguez-Amado, J., Goycochea-Robles, M.-V., Madariaga, M., Zamudio, J., Santana, N., Cardiel, M. H., & Grupo de Estudio Epidemiologico de Enfermedades Musculo Articulares (GEEMA). (2011). Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement*, *86*(0), 3-8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100951>
44. Pople, J. A. (1999). Quantum Chemical Models (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, *38*(13-14), 1894-1902. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990712\)38:13/14<1894::AID-ANIE1894>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<1894::AID-ANIE1894>3.0.CO;2-H)
  45. Psomas, G. (2020). Copper(II) and zinc(II) coordination compounds of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Structural features and antioxidant activity. *Coordination Chemistry Reviews*, *412*, 213259. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213259>
  46. Rappe, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard, W. A., & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, *114*(25), 10024-10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
  47. Ren, P., Chun, J., Thomas, D. G., Schnieders, M. J., Marucho, M., Zhang, J., & Baker, N. A. (2012). Biomolecular electrostatics and solvation: A computational perspective. *Quarterly Reviews of Biophysics*, *45*(4), 427-491. <https://doi.org/10.1017/S003358351200011X>
  48. Reyna-Luna, J., Flores, R., Gómez-Balderas, R., & Franco-Pérez, M. (2020). Chemical Equilibrium of Zinc Acetate Complexes in Ethanol Solution. A Theoretical Description through Thermodynamic Cycles. *The Journal of Physical Chemistry B*, *124*(16), 3355-3370. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b10687>
  49. Sandler, R. S., Galanko, J. C., Murray, S. C., Helm, J. F., & Woosley, J. T. (1998). Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas. *Gastroenterology*, *114*(3), 441-447. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70526-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70526-8)
  50. Schug, K., & McNair, H. M. (2002). Adduct formation in electrospray ionization. Part 1: Common acidic pharmaceuticals. *Journal of Separation Science*, *25*(12), 759-766. [https://doi.org/10.1002/1615-9314\(20020801\)25:12<759::AID-JSSC760>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1615-9314(20020801)25:12<759::AID-JSSC760>3.0.CO;2-M)
  51. Scott, A. P., & Radom, L. (1996). Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. *The Journal of Physical Chemistry*, *100*(41), 16502-16513. <https://doi.org/10.1021/jp960976r>
  52. Scott, G., Rordorf, C., Reynolds, C., Kalbag, J., Looby, M., Milosavljev, S., Weaver, M., Huff, J. P., & Ruff, D. A. (2004). Pharmacokinetics of Lumiracoxib in Plasma and Synovial Fluid: *Clinical Pharmacokinetics*, *43*(7), 467-478. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443070-00003>
  53. Sigel, A., Sigel, H., & Sigel, R. K. O. (Eds.). (2005). *Biogeochemistry, availability, and transport of metals in the environment*. Taylor & Francis.
  54. Smith, H. S. (2011). Painful osseous metastases. *Pain Physician*, *14*(4), E373-403.
  55. Somasundaram, S., Rafi, S., Hayllar, J., Sigthorsson, G., Jacob, M., Price, A. B., Macpherson, A., Mahmood, T., Scott, D., Wrigglesworth, J. M., & Bjarnason, I. (1997). Mitochondrial damage: A possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine. *Gut*, *41*(3), 344-353. <https://doi.org/10.1136/gut.41.3.344>
  56. Sorenson, J. R. J. (1989). 6 Copper Complexes Offer a Physiological Approach to Treatment of Chronic Diseases. En *Progress in Medicinal Chemistry* (Vol. 26, pp. 437-568). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70246-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70246-7)
  57. Stefanidou, M., Maravelias, C., Dona, A., & Spiliopoulou, C. (2006). Zinc: A multipurpose trace element. *Archives of Toxicology*, *80*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0009-5>
  58. Sugaya, K., Uz, T., Kumar, V., & Manev, H. (2000). New Anti-inflammatory Treatment Strategy in Alzheimer's Disease. *Japanese Journal of Pharmacology*, *82*(2), 85-94. <https://doi.org/10.1254/jjp.82.85>
  59. Tagliati, C. A., Kimura, E., Nothenberg, M. S., Santos, S. R. J. C., & Oga, S. (1999). Pharmacokinetic profile and adverse gastric effect of zinc-piroxicam in rats. *General Pharmacology: The Vascular System*, *33*(1), 67-71. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(98\)00267-5](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(98)00267-5)
  60. van Sorge, A. A., Wijnen, P. H., van Delft, J. L., Carballosa Coré-Bodelier, V. M. W., & van Haeringen, N. J. (1999). Flurbiprofen, S(+), eyedrops: Formulation, enantiomeric assay, shelflife and pharmacology. *Pharmacy World and Science*, *21*(2), 91-95. <https://doi.org/10.1023/A:1008609513880>
  61. Vane, J. R. (1971). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology*, *231*(25), 232-235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
  62. Vane, J. R., & Botting, R. M. (1998). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The*

- American Journal of Medicine*, 104(3), 2S-8S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00203-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00203-9)
63. Walker, C. (2018). Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *International Journal of Rheumatology*, 2018, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2018/1302835>
  64. Zhang, J., Zhang, H., Wu, T., Wang, Q., & van der Spoel, D. (2017). Comparison of Implicit and Explicit Solvent Models for the Calculation of Solvation Free Energy in Organic Solvents. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 13(3), 1034-1043. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00169>
  65. Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1-3), 215-241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>