



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA



**Estudio computacional de la interacción entre epóxido  
de estradiol y fulerenos ( $C_n$  y  $C_n@Sc$ ;  $n=72, 76$  y  $80$ ) con  
potencial actividad anticancerígena**

**T E S I S**

Que para obtener el título de:

**Químico Farmacéutico Biólogo**

**P r e s e n t a**

**Francisco Jonatan Vazquez Martinez**

**Directora:**

**Dra. Angélica Estrella Ramos Peña**

**Asesora:**

**Dra. Catalina Soriano Correa**

**Lugar en donde se desarrolló:**

**Instituto de Investigaciones en Materiales  
Ciudad Universitaria, UNAM.**

**CDMX, abril 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE: Dr. José Ignacio Regla Contreras**  
**VOCAL: Dra. Angélica Estrella Ramos Peña**  
**SECRETARIO: Dra. Catalina Soriano Correa**  
**1er SUPLENTE: Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales**  
**2do SUPLENTE: Dr. Manuel López Ortiz**

Directora del proyecto de tesis:

**Dra. Angélica Estrella Ramos Peña**

Asesora interna de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza:

**Dra. Catalina Soriano Correa**

Sustentante:

**Francisco Jonatan Vazquez Martinez**

Lugar dónde se desarrolló el trabajo:

**Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM**

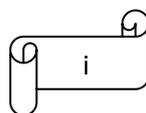
Ciudad de México, 09 de abril 2018

## AGRADECIMIENTOS

Durante mis primeros años de formación básica, alguna vez leí en un libro de civismo de la SEP una analogía sobre la sociedad y el cuerpo humano, en la cual se mencionaba que al igual que en los seres vivos, la unidad fundamental de estos es la célula, en las sociedades la unidad fundamental es la familia, ya que esta establece los cimientos de los principios y valores a cada uno de los individuos que conforman a la sociedad. Por lo tanto, cuando esta falla, la sociedad misma falla, volviéndose un “cáncer” que destruye todo. Este texto quedó grabado en mi mente durante el resto de mi vida, pues ilustra muy bien la importancia del núcleo familiar como pieza fundamental para el desarrollo de las personas y como consecuencia, de la sociedad. Al ir creciendo y contemplar el panorama decreciente de la sociedad en la que vivimos, estas palabras no han hecho más que resonar con mayor fuerza en mi memoria, recordándome el mayor baluarte que poseo en la vida: mi familia, a la cual agradezco infinitamente el apoyo a lo largo de todos estos años de lucha y constante esfuerzo. Sin ustedes este logro jamás hubiera sido posible.

Durante esta etapa llamada universidad, tuve la dicha de contar con el apoyo incondicional de mi pareja y hoy mejor amiga Ana Belém, quien siempre se esforzó por comprender lo incomprensible de mi ser, por estar a mi lado en cada momento, fueran buenos o malos. Por esos innumerables momentos de alegría y risas interminables. Gracias infinitas por ser mi persona de mayor confianza, por tu comprensión y por ser la persona más importante de mi vida durante estos años.

Muchas gracias a todas aquellas personas que a lo largo de mi vida han formado parte del camino, ya sea a través de charlas amenas, múltiples experiencias personales, laborales, lazos de amistad y compañerismo, las cuales siempre me ayudaron a visualizar un panorama de vida, a valorar día a día lo que poseo, las cualidades que tengo y a redoblar cada vez más mis esfuerzos, contribuyendo a forjar la persona que soy ahora. Por esto y mucho más les estaré siempre agradecido. A pesar de que, para algunos, el tiempo y la distancia, así como las distintas circunstancias hagan difícil volver a cruzar nuestros caminos, siempre les aguardaré en mi memoria.



## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

La presente investigación es una continuación de trabajos realizados previamente en el Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM) de la UNAM, encaminados al estudio de las posibles aplicaciones de estructuras complejas de carbono en la nanomedicina.

Por lo cual doy un especial agradecimiento al IIM por facilitar sus instalaciones y recursos para llevar a cabo este proyecto. Hago extenso este agradecimiento al programa PAPIIT con clave IN109815, que brindó los apoyos para esta investigación. Así también a los encargados del centro de cómputo del IIM: Alberto López Vivas y Omar Alejandro Pompa García quienes mantienen los recursos computacionales siempre funcionales.

Gracias a la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) proyecto LACAD-UNAM-DGTIC-225, a la unidad de supercómputo y personal encargado de MIZTLI, quienes hacen posible mantener la plataforma en donde se realizaron parte de los cálculos para esta investigación.

Agradezco enormemente a la Dra. Angelica Estrella Ramos Peña, quien con gran profesionalismo y dedicación dirigió esta investigación, además de ser un gran apoyo personal durante esta etapa de desarrollo profesional.

A la Dra. Catalina Soriano Correa agradezco por la asesoría y paciencia otorgada durante el tiempo empleado en este proceso, además de sus valiosas enseñanzas durante mi paso por la licenciatura.

A la Universidad Nacional Autónoma de México agradezco enormemente por permitirme formar parte de ella (después de varios intentos en los concursos de ingreso), por brindarme un gran caudal de conocimientos y darme la oportunidad de desarrollarme como profesionista.

Gracias a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por el gran caudal de conocimientos otorgados a lo largo de mis años de formación profesional y por ser mi segundo hogar durante cinco años, en los cuales viví muchas de las mejores experiencias de mi vida.

## Índice

<b>1. Resumen</b>	3
<b>2. Introducción</b>	4
<b>3. Antecedentes</b>	6
<b>3.1 Química Computacional</b>	6
<b>3.2 Química Teórica</b>	8
<b>3.3 Métodos computacionales</b>	8
3.3.1. Métodos basados en la mecánica molecular	10
3.3.2 Métodos basados en mecánica cuántica	11
3.3.2.1 Clasificación de los métodos basados en la mecánica cuántica	12
<b>3.4 Generalidades del fullereno</b>	14
3.4.1 Fullerenos	14
3.4.2 Descubrimiento del fullereno	15
3.4.3 Estructura del fullereno	16
3.4.3.1 Regla de los pentágonos aislados (IPR)	17
3.4.3.2 Tipos de enlace presentes en el fullereno	19
3.4.4 Fullerenos endoédricos	20
3.4.5 Metalofullerenos endoédricos	21
3.4.6 Reactividad de los fullerenos	22
3.4.7 Reacciones de cicloadición en fullerenos	26
3.4.7.1 Cicloadición [2+2]	27
3.4.7.2 Cicloadición de Diels-Alder	29
3.4.8 Regioselectividad en los fullerenos	31
3.4.8.1 Regioselectividad [5,6] para una reacción de cicloadición	31
3.4.8.2 Regioselectividad [6,6] para una reacción de cicloadición	33
<b>3.5 Generalidades del estradiol</b>	34
3.5.1 Biosíntesis y metabolismo de estrógenos	34
3.5.2 Actividad cancerígena del epóxido de estradiol	37
<b>3.6 Posible actividad anticancerígena del fullereno</b>	39
<b>4. Planteamiento del problema</b>	40
<b>5. Hipótesis</b>	43
<b>6. Objetivos</b>	44
6.1 Objetivo general	44
6.2 Objetivos particulares	44
<b>7. Metodología</b>	45
7.1 Software y métodos	45
7.2 Diagrama de flujo	46

<b>8. Resultados y discusión</b>	47
<b>8.1 Estabilidad energética</b>	47
8.1.1 Energías de formación de fulerenos $C_n$ y $C_n@Sc$	47
8.1.2 Energías de formación del complejo fulereno-epóxido de estradiol.	51
<b>8.2 Análisis estructural</b>	55
<b>8.3 Potencial Electrostático Molecular y Momento dipolar</b>	67
<b>8.4 Análisis de los orbitales de frontera</b>	81
8.4.1 Energías de los orbitales de frontera	81
8.4.2 Análisis de la dureza química como criterio de estabilidad energética	86
<b>9. Conclusiones</b>	92
<b>10. Perspectivas</b>	94
<b>11. Referencias</b>	96
<b>12. Glosario</b>	101

## 1. Resumen

En los últimos años se ha revelado que el epóxido de estradiol (un producto secundario del metabolismo del  $17\beta$ -estradiol) es un factor determinante en la iniciación de cáncer de mama, debido a su alta afinidad con las bases púricas en la cadena de DNA, reaccionando con estas e interfiriendo en sus procesos de replicación.

En esta investigación se llevó a cabo el análisis de las propiedades de los fulerenos  $C_{72}@Sc$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{76}@Sc$ ,  $C_{80}$ ,  $C_{80}@Sc$  y la reacción de cicloadición que se lleva a cabo en presencia del epóxido de estradiol, específicamente en el enlace [5,6] de la caja fullerénica. Este estudio se realizó vía *Teoría de Funcionales de la Densidad* (DFT) empleando el funcional híbrido MPWB95/6-31G\*\*.

Los resultados de la investigación demostraron la formación de un producto de cicloadición, con una energía de formación de -8.6 kcal/mol. El análisis estructural de este compuesto mostró un aumento en las distancias carbono-carbono en el sitio [5,6] de 0.18 Å y una disminución en los ángulos de enlace de  $16.4^\circ$ , demostrando un cambio conformacional para obtener un aducto más estable. El análisis de la dureza química mostró que  $C_{76}@Sc$  fue el mejor agente secuestrante para el epóxido de estradiol, siendo esta una molécula capaz de reaccionar y estabilizarse una vez formado el producto de cicloadición.

## 2. Introducción

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo es el cáncer, en 2015 se le atribuyeron 8.8 millones de muertes (casi una de cada seis defunciones en el mundo). Se estima que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años <sup>(1)</sup>.

El término “Cáncer” es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo; también se habla de “tumores malignos” y “neoplasias malignas”. Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de los límites normales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y propagarse a otros órganos. Este proceso se denomina “metástasis” y es la causa principal de muerte por cáncer <sup>(1)</sup>.

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres en el mundo, pues representa el 25.2 % de todos los cánceres femeninos <sup>(2)</sup>. El cáncer de mama se encuentra entre los principales a nivel mundial, con 571 000 defunciones en el año 2012 <sup>(2)</sup>. En México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en neoplasias malignas en las mujeres y representa 15.8% de todos los casos de muerte por cáncer <sup>(3)</sup>. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad. La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado un 10.9% en los últimos años <sup>(4)</sup>.

La aparición de cáncer de mama está asociada a varias causas: antecedentes familiares, mutaciones genéticas, factores reproductivos, hormonas exógenas, radicales libres, desórdenes alimenticios, agentes ambientales, entre otros. Los factores reproductivos, hormonas exógenas y radicales libres figuran como las más importantes para la aparición del cáncer de mama <sup>(5)</sup>. Estudios han establecido que

el estradiol, el precursor más importante de la estrona, es uno de los principales factores de riesgo para la génesis y evolución de los tumores de mama. La razón es que el estradiol sufre fácilmente una reacción de epoxidación en el anillo aromático, mientras que la estrona tiene un claro impedimento estérico, el compuesto formado puede reaccionar con fragmentos de DNA provocando errores en la transmisión de mensajes genéticos y como consecuencia, el inicio de cáncer de mama <sup>(6-8)</sup>.

A pesar de que cada vez sabemos más sobre la manera de prevenir y de tratar el cáncer, cada año aumenta el número de personas que lo padecen. En forma paralela, la investigación científica busca nuevas opciones terapéuticas, ejemplo de esto es la nanotecnología de materiales y la búsqueda de su aplicación en la nanomedicina, tal es el caso de las moléculas llamadas fulerenos <sup>(6)</sup>.

Desde el descubrimiento de los fulerenos en 1985, esta molécula y sus derivados han sido objeto de múltiples estudios en diversos contextos. Estas moléculas están constituidas únicamente por átomos de carbono, lo cual permite la existencia de una amplia gama de compuestos basados en dichas estructuras <sup>(9)</sup>.

Investigaciones <sup>(6,7)</sup> han demostrado que el fullereno puede funcionar como un aceptor de electrones del epóxido de estradiol, disminuyendo la reactividad e impidiendo su actividad carcinógena <sup>(6)</sup>. Por este motivo, el objetivo principal de este trabajo es estudiar las interacciones entre los fulerenos  $C_{72}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{76}@Sc$ ,  $C_{80}$  y  $C_{80}@Sc$  con el epóxido de estradiol, específicamente en el enlace [5,6] de la jaula fullerénica y, de esta manera, poder proponer alguna estructura como una molécula con potencial aplicación en la prevención del cáncer de mama.

### 3. Antecedentes

#### 3.1.- Química Computacional

El aumento de la comprensión de los fenómenos que rodean al universo y el descubrimiento de nuevos materiales han hecho que sea necesario el desarrollo de nuevas metodologías de estudio, así como también la unión de distintas disciplinas con el fin de obtener mejores resultados en la investigación científica. Ejemplo de este tipo de innovación es la *Química Computacional*.

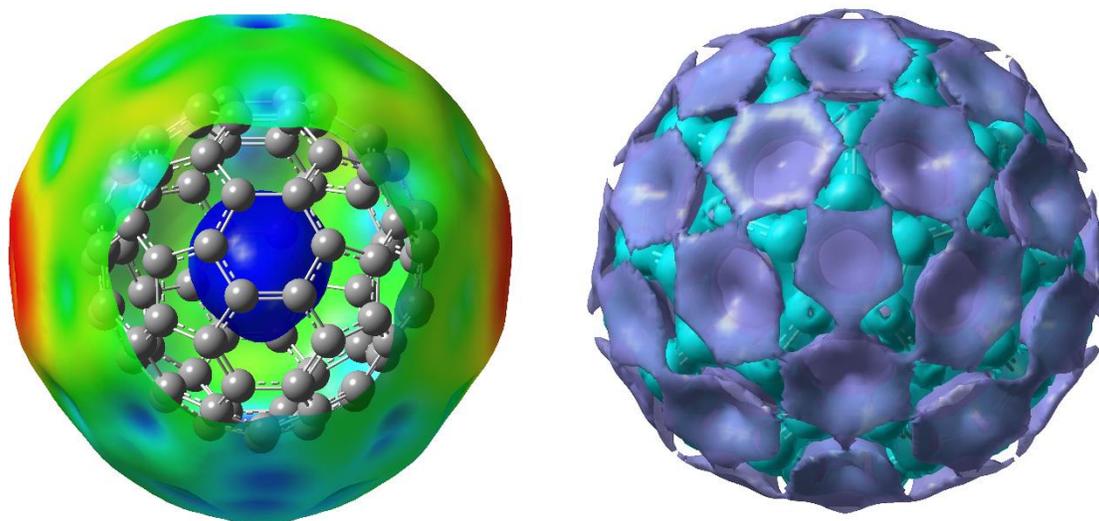
Un nuevo campo del conocimiento hizo su aparición durante los años 70's, la Química Computacional. Impulsada en gran medida por la creciente industria farmacéutica, la cual consideraba a las nuevas tecnologías informáticas como el siguiente paso para la obtención de moléculas con posible aplicación farmacéutica. Esta disciplina cambió la idea de que, para obtener resultados en el área de la química, es necesaria la experimentación en un laboratorio <sup>(10)</sup>.

A pesar de que se tiene conocimiento desde hace varias décadas sobre esta disciplina, no se ha llegado a una definición formal para el término. Por lo común, se dice que la Química Computacional *“Es la disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician con la aplicación de computadoras”*. No obstante, esta definición no es puntual, ya que abarca todo aspecto del cómputo empleado en investigación; desde el uso de instrumentos de medición acoplados a una computadora personal, hasta las grandes bases de datos de información, y no se centra en la aplicación de la computación en la descripción de propiedades moleculares, que es el núcleo central de esta disciplina <sup>(10)</sup>.

Durante la década de los 80's, los esfuerzos por definir a esta disciplina se fueron intensificando. En 1985 apareció una primera definición: *“Modelado cuantitativo del*

comportamiento químico empleando una computadora y los formalismos de la *Química Teórica*". Poco tiempo después, el profesor Paul Von Ragué Schleyer en 1988 la definió como: "El modelado preciso de todos los aspectos de la química real empleando cálculos en lugar de experimentos". Al año siguiente, Donald B. Boyd y Kenny B. Lipkowitz, editores de *Reviews in Computational Chemistry*, propusieron que: "La química computacional es el modelado cuantitativo de los fenómenos químicos empleando técnicas computacionales". La Figura 1 ilustra muy bien esta afirmación <sup>(10)</sup>.

Aun no existe una definición formal para esta disciplina científica, pero integrando lo anterior podemos decir que la Química Computacional es: "El subcampo de la *Química Teórica* que implica el modelaje de aspectos químicos por computadora". Esta disciplina tiene múltiples aplicaciones en distintas ramas de la ciencia, que van desde la Química Orgánica e Inorgánica, hasta la Ingeniería Ambiental, sin olvidar por supuesto, al área de las ciencias de la salud. <sup>(11)</sup>.



**Figura 1.** La química computacional ha cambiado la manera de estudiar las propiedades de las moléculas. En la imagen se muestran los mapas de: potencial electrostático (*izquierda*) y el Laplaciano de la densidad electrónica (*derecha*) en un fullereno.

### **3.2.- Química Teórica**

La *Química Teórica* es la disciplina que se apoya de la física, la matemática y la estadística para explicar todos aquellos fenómenos químicos que no pueden ser explicados por métodos experimentales. En ella se toman en cuenta los desarrollos de la Química Cuántica, la Mecánica Cuántica y la Mecánica Estadística en modelos tendientes a explicar la realidad física del fenómeno de la reactividad <sup>(10)</sup>. En los últimos años, su principal aplicación está encaminada a la predicción de nuevas propiedades moleculares y a la resolución de problemas relacionados con la reactividad química. Para dar solución a estos sistemas teóricos, se hace uso de herramientas virtuales, con algoritmos previamente programados. Así, la química teórica es proveedora de los métodos de estudio que pueden aplicarse en la química computacional, el modelado molecular e interfaces gráficas <sup>(11)</sup>.

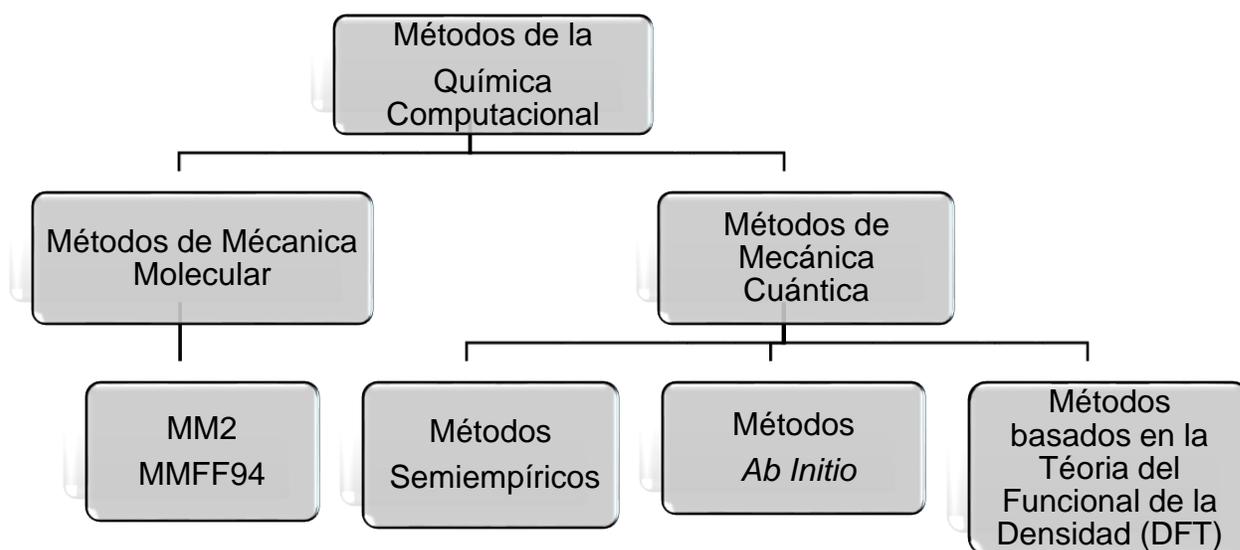
### **3.3.- Métodos computacionales**

Para poder explicar el comportamiento de átomos, moléculas y sistemas de baja dimensión (cúmulos, nanotubos, nanoalambres, entre otros) es necesario hacer uso de la mecánica cuántica, dado que se trata de sistemas en los cuales la energía está cuantizada, situación distinta a la estudiada por la mecánica clásica. La mecánica cuántica se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger, sin embargo, ésta tiene solución analítica únicamente en el caso del átomo de hidrógeno; en cualquier otro caso, es necesario hacer aproximaciones para encontrar una solución. Estas aproximaciones incluyen cálculos y matemáticas avanzadas que requieren el uso de algoritmos para su resolución. El desarrollo de estas nuevas aproximaciones teóricas basadas en la mecánica cuántica llevó a la

implementación de eficientes programas computacionales, logrando así muchos progresos en el cálculo de propiedades químicas. Las estrategias de resolución abarcan una amplia gama de métodos matemáticos, que reciben el nombre de métodos computacionales <sup>(12)</sup>.

Muchos métodos computacionales están basados en el cálculo de las superficies de energía potencial, las cuales, se describen como el producto de las fuerzas de interacción entre los átomos. Los métodos computacionales difieren en la manera de calcular dichas superficies <sup>(13)</sup>.

En esencia existen dos tipos de metodologías computacionales, las cuales pueden dividirse en dos grandes categorías. En la **Figura 2** se muestra su clasificación <sup>(14)</sup>. En este trabajo de investigación nos enfocamos en los métodos de la mecánica cuántica.



**Figura 2.** Clasificación de métodos computacionales usados para el estudio de propiedades químicas <sup>(14)</sup>.

### 3.3.1. Métodos basados en mecánica molecular

Los métodos de mecánica molecular (MM) no están basados en la mecánica cuántica, ya que no tienen relación con el Hamiltoniano electrónico, la función de onda y tampoco con la densidad electrónica; por el contrario, están basados en las leyes de la mecánica clásica. Estos métodos se basan en el modelado matemático de una molécula, considerando a sus átomos como partículas dotadas de carga y masa, la interacción entre dichas partículas se simula mediante la aproximación a algo parecido a “resortes”, sobre los que se toman en cuenta parámetros de fuerza de tensión y flexión de enlace. El método construye una expresión dependiente de la energía potencial, que es la unión de las posiciones atómicas. Por medio de la minimización de la función de posiciones atómicas  $V(x,y,z)$  mediante métodos MM, es posible predecir geometrías en el equilibrio y energías relativas.

Este tipo de métodos tienen múltiples aplicaciones en la investigación de compuestos inorgánicos, orgánicos, organometálicos, complejos de coordinación, sistemas de baja dimensión (nanotubos, nanodiamantes, nanoalambres). Así como en el estudio de moléculas biológicas: enzimas, proteínas y toxinas de origen bacteriano <sup>(12)</sup>. Debido a que los cálculos de los métodos de mecánica molecular son más rápidos que los cálculos mecánico cuánticos, se pueden tratar sistemas de hasta 10,000 átomos <sup>(10,14)</sup>.

En resumen, los métodos de la Mecánica Molecular se basan en:

- El núcleo y los electrones de un átomo están juntos, es decir, se trata como una partícula única, como si fueran esferas.
- Los enlaces entre partículas se comportan como osciladores armónicos.

- Las interacciones no enlazantes entre partículas se tratan utilizando la mecánica clásica.
- Se utilizan funciones de potencial individuales para describir las diferentes interacciones.
- Las funciones de energía potencial se relacionan con parámetros derivados empíricamente que describen las interacciones entre los átomos.
- La suma de todas las interacciones determina la distribución espacial de un conjunto de átomos.
- Las energías obtenidas en la mecánica molecular no son cantidades absolutas, sino que sólo se pueden utilizar para comparar energías estéricas relativas entre dos o más conformaciones de la misma molécula <sup>(15)</sup>.

### 3.3.2. Métodos basados en mecánica cuántica

Los métodos Mecano-Cuánticos de estudio de las moléculas pueden clasificarse en *Ab initio*, *Semiempíricos* y *Teoría del Funcional de la Densidad*. Los Métodos de la Mecánica Cuántica hacen uso de aproximaciones a la solución de la ecuación de Schrödinger y describen a las moléculas en términos de interacciones explícitas entre núcleos y electrones <sup>(14)</sup>.

Los principios que rigen estas metodologías son:

- Los núcleos y los electrones se distinguen unos de otros.
- Las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo son explícitas.
- Las interacciones están dirigidas por el movimiento y las cargas de los electrones.
- Las interacciones determinan la distribución espacial del núcleo, los electrones y sus energías.
- Las distintas soluciones describen un conjunto de posibles estados para un electrón.
- La función de probabilidad normalizada indica la probabilidad de encontrar un electrón en ese estado <sup>(15)</sup>.

### 3.3.2.1. Clasificación de los métodos basados en mecánica cuántica.

#### *Métodos Ab initio.*

Resuelven de modo aproximado la ecuación de Schrödinger para obtener la energía y función de onda electrónica del sistema de interés, se denominan “a primeros principios” (*Ab initio*, en latín) porque sólo utilizan información del Hamiltoniano molecular verdadero y no hace uso de datos empíricos en el cálculo <sup>(10,13)</sup>. Un ejemplo de un método *Ab initio* es el de Hartree-Fock, conocido como método de campo auto consistente, el cual es una forma aproximada de las ecuaciones de la mecánica cuántica para fermiones, sus ecuaciones están basadas en orbitales de una sola partícula, haciéndolo un método más accesible en términos computacionales, en comparación de aquellos métodos cuyas ecuaciones están basadas en funciones de onda de varias partículas <sup>(13)</sup>.

#### *Métodos Semiempíricos.*

Estos métodos están basados en el planteamiento de la ecuación de Schrödinger, simplificando algunos términos del Hamiltoniano para facilitar la resolución. Tienen la peculiaridad de minimizar el número de integrales a calcular, introduciendo algunas simplificaciones. Por ejemplo: algunos consideran sólo los electrones de valencia y no los de capas internas. Pueden utilizar sólo conjuntos de base mínima (el número mínimo de funciones necesarias para representar a los electrones). Estos métodos utilizan un Hamiltoniano más simple que el verdadero, utilizan datos empíricos para realizar aproximaciones y simplificar el número de cálculos de traslape y de repulsión interelectrónica por resolver. Actualmente son utilizados para el estudio de moléculas grandes, para las cuales los métodos *Ab initio* no pueden

ser empleados. Los cálculos semiempíricos fueron originalmente desarrollados para moléculas orgánicas conjugadas y después se extendieron para abarcar a las macromoléculas <sup>(12,13)</sup>.

#### *Métodos basados en la Teoría de los Funcionales de la Densidad*

Este método tiene la particularidad de no intentar calcular la función de onda molecular como los dos métodos anteriores, sino que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular mediante la minimización del funcional de la energía electrónica con respecto a la densidad electrónica y a la energía electrónica molecular <sup>(14)</sup>. Está basado en el teorema establecido en 1964 por Hohenberg y Kohn <sup>(16,17)</sup>, el cual establece que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda y las demás propiedades electrónicas son determinadas únicamente por la densidad electrónica de ese estado  $\rho_0(x,y,z)$ , por lo que se asume que el estado basal  $E_0$  es función de una función (funcional) de la densidad electrónica  $E_0=E_0[\rho_0]$  <sup>(13,16)</sup>. La ventaja de este método es que el tiempo de cálculo se reduce un orden de magnitud con respecto al de los métodos *Ab initio* <sup>(17)</sup>.

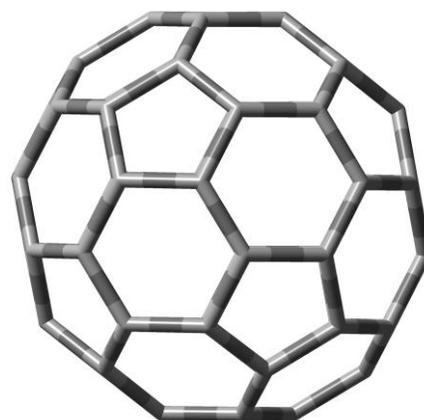
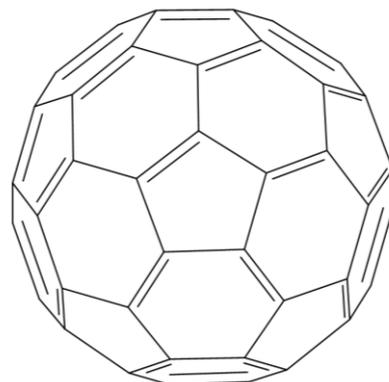
### 3.4.- Generalidades del fullereno

#### 3.4.1. Fullerenos

El carbono es uno de los elementos químicos más abundantes en la naturaleza, forma parte de una gran cantidad de compuestos y está presente en la estructura de múltiples organismos, estas características hacen de este elemento uno de los más importantes en la historia de la humanidad <sup>(5)</sup>.

Desde hace muchos años se conocen tres formas alotrópicas del carbono: el carbono amorfo, grafito y diamante; sin embargo, hace poco más de 30 años fue descubierta otra forma alotrópica del carbono: El *Fullereno*, una estructura de forma icosaédrica con alta estabilidad, de la cual, la más conocida es el fullereno de 60 átomos de carbono (fullereno C<sub>60</sub>), también conocido como *Buckminsterfullereno*, *Futboleno* o *Buckybola*. En la **Figura 3** podemos observar distintas representaciones de esta estructura. Posteriormente, se descubrieron otros ejemplos de este tipo de moléculas, con variación en el número de átomos de carbono, lo anterior abrió paso a numerosas investigaciones sobre la química

y reactividad de estas estructuras, además de su posible aplicación en distintos campos como la Ciencia de los Materiales, la Biomedicina y la Farmacéutica. <sup>(5,18)</sup>.

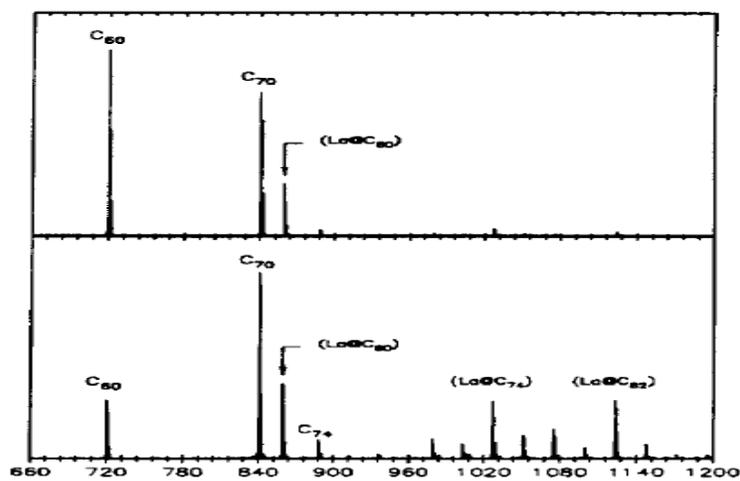


**Figura 3.** Representaciones 2D y 3D del fullereno C<sub>60</sub> descubierto en 1985. El fullereno debe su nombre en honor al arquitecto alemán **Richard Buckminster Fuller**, diseñador de la afamada *Cúpula Geodésica Fuller*, motivo por el cual también se conoce a los fullerenos como "*Buckybolas*".

### 3.4.2. Descubrimiento del fullereno

El descubrimiento de la primera molécula de la familia del fullereno tuvo lugar en el año 1985 en el laboratorio del profesor Smalley (Universidad de Rice, EEUU). Conjuntamente con el profesor Kroto, de visita en su laboratorio, Smalley y Curl intentaban simular las condiciones energéticas de las estrellas gigantes rojas, cuando encontraron en el espectro de masas dos picos inesperados, en la **Figura 4** se muestra dichos resultados <sup>(18,19)</sup>. A raíz de esta observación los estudios posteriores mostraron que estos dos picos correspondían a moléculas con 60 y 70 átomos de carbono respectivamente. Esta nueva molécula con 60 carbonos se identificó con la forma de una pelota de fútbol, por lo que se le llamo *Buckyball* o *Futboleno* <sup>(18)</sup>.

En 1990, Krätschmer y Huffman, lograron la obtención de este tipo de moléculas mediante la vaporización térmica de grafito en atmósfera de helio, obteniendo fullereno C<sub>60</sub> y fullerenos superiores. Con el tiempo, se han desarrollado otros métodos alternativos para la síntesis de fullerenos basados en la pirólisis de naftaleno y otros compuestos aromáticos <sup>(20)</sup>.



**Figura 4.** Espectro de masas de la mezcla de Fullerenos obtenida por vaporización del grafito en 1985 <sup>(19)</sup>.

### 3.4.3. Estructura del fullereno

Los fullerenos son moléculas de elevada simetría, con forma de jaula cerrada constituidas únicamente por átomos de carbono. Existe una diferencia muy marcada con respecto a las otras formas alotrópicas de carbono, grafito y diamante, las cuales presentan estructuras reticulares con hibridación  $sp^2$  y  $sp^3$ , respectivamente, mientras que los Fullerenos se obtienen como moléculas discretas y con un cierto carácter de hibridación  $sp^3$ , propiedad que les permite solubilizarse en disolventes orgánicos y, por tanto, ser modificados químicamente <sup>(21)</sup>.

La molécula de fullereno más estable, abundante y, por tanto, más estudiada es el  $C_{60}$ , la cual posee una simetría muy alta (icosaédrica) formada por secciones en forma de pentágonos y hexágonos. Los pentágonos presentes en la jaula de fullereno son las secciones que otorgan curvatura a la molécula, mientras que las secciones hexagonales y planas le confieren un carácter *pseudo-aromático* <sup>(21)</sup>. La presencia de estas dos formas geométricas en su estructura implica que solamente existan dos tipos de enlaces no equivalentes: Enlaces llamados de *tipo [5,6]*, situados entre un pentágono y un hexágono, y los enlaces de *tipo [6,6]*, situados entre dos hexágonos. Las distancias C–C de estos dos tipos de enlaces son muy diferentes y afectan la reactividad de cada uno de ellos: 1,40 Å para los enlaces [6,6], y 1,45 Å para los [5,6] <sup>(18)</sup>.

Con el tiempo, se descubrieron moléculas de fullereno con distinto número de átomos de carbono, distancias de enlace y con propiedades distintas al fullereno  $C_{60}$ . Para mejorar el estudio y la comprensión de estas nuevas moléculas, se propusieron reglas para describir la estructura de los fullerenos, la mayoría relacionadas con las secciones pentagonales alrededor de la molécula.

### 3.4.3.1. Regla de los pentágonos aislados (IPR)

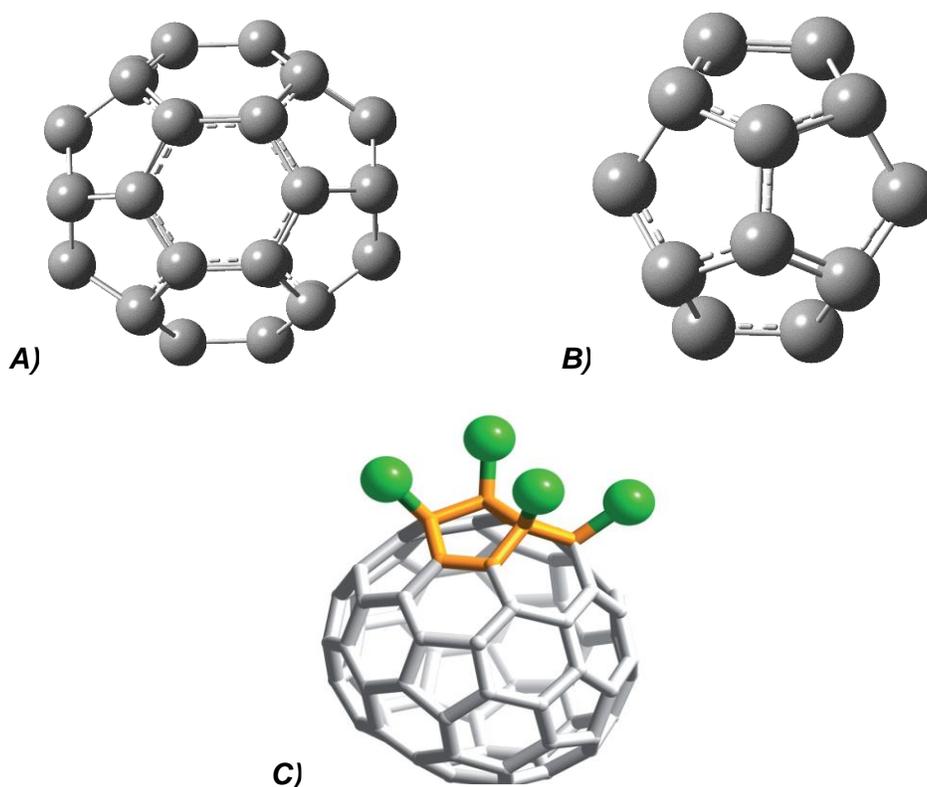
Propuesta por el profesor H. Kroto en 1987; a partir de la observación de que la mayoría de los fulerenos contienen 12 pentágonos y la distribución de estos sobre la superficie del fullereno determinará la estabilidad de sus estructuras <sup>(22)</sup>.

La **regla IPR** (Isolated Pentagon Rule) establece que “Para un determinado número de átomos de carbono, el isómero del fullereno más estable es aquel que no posee pentágonos adyacentes” <sup>(23)</sup>. Es decir, aquellas estructuras en las que los pentágonos se encuentren rodeados por hexágonos tendrán mayor estabilidad, mientras que las estructuras con pentágonos continuos presentaran una desestabilización en la molécula debido a la mayor tensión en los ángulos de enlace pentágono-pentágono, provocando una disminución del traslape de los orbitales. Schmalz propuso que los pentágonos adyacentes tienen una estructura de 8 electrones  $\pi$  que desobedecen a la regla de Hückel ( $4n+2$ ), por lo tanto, no dan estabilización por resonancia, generando como consecuencia la desestabilización de la nube  $\pi$  del sistema pseudo-aromático del fullereno y una menor conjugación electrónica <sup>(24,25)</sup>.

La regla IPR puede entenderse como la búsqueda de la mínima tensión, es decir, la menor curvatura de la caja para alcanzar una estructura más cercana a una lámina de grafito, con mayor solapamiento  $\pi$  y energía de resonancia <sup>(24)</sup>. A este respecto, el fullereno más pequeño con todos los pentágonos aislados y que cumple la regla IPR es el fullereno  $C_{60}$  <sup>(18,23)</sup>.

Desde un inicio se predijo que la presencia de pentágonos adyacentes desestabiliza la molécula en alrededor de 17-24 kcal/mol por cada enlace pentágono-pentágono presente en la estructura <sup>(24)</sup>. Sin embargo, en los últimos años el número de

estructuras caracterizadas que contienen pentágonos fusionados ha ido incrementándose considerablemente, convirtiendo a la regla IPR en una sugerencia más que una regla <sup>(18)</sup>. A partir del año 2000 se han caracterizado más de 10 fulerenos que no siguen la regla IPR, entre los que destacan todos aquellos fulerenos más pequeños que el C<sub>60</sub>. Ejemplo de esto es el fulereno C<sub>36</sub>, el cual tiene dos pentágonos unidos (**Figura 5A**), así como el fulereno C<sub>20</sub>, formado solamente por pentágonos (**Figura 5B**). Existen también algunos fulerenos de gran tamaño, que presentan como característica especial la funcionalización con alguna otra especie química para conseguir una mayor estabilidad (**Figura 5C**). Este tipo de estructuras no siguen la regla IPR, por lo tanto, son llamados *Fulerenos no-IPR* <sup>(18)</sup>.



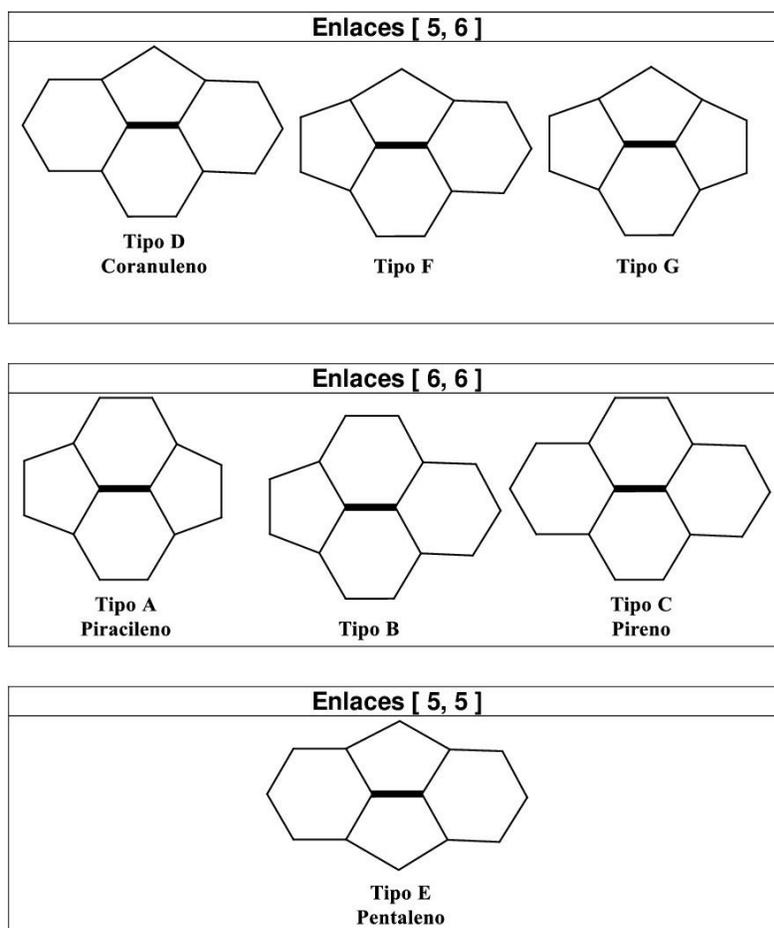
**Figura 5. Ejemplo de Fulerenos no-IPR. A)** Fulereno C<sub>36</sub> conocido como “Stickyball” presenta 2 pares de pentágonos fusionados. **B)** Fulereno C<sub>20</sub>, formado únicamente por secciones pentagonales.

**C)** Fulereno C<sub>72</sub> Cl<sub>4</sub>, estructura funcionalizada con átomos de cloro unidos al pentaleno <sup>(24)</sup>.

### 3.4.3.2. Tipos de enlace presentes en el fullereno

Como consecuencia del no cumplimiento de la regla IPR, se han descrito otros tipos de enlaces, los enlaces de tipo [5,5]. En general podemos encontrar diversos tipos de enlaces C-C ligeramente diferentes en las estructuras fullerénicas.

En la **Figura 6** podemos distinguir entre enlaces de tipo [6,6], en los que dos hexágonos comparten arista; enlaces de tipo [5,6], entre un pentágono y un hexágono; y finalmente enlaces de tipo [5,5], con dos pentágonos fusionados <sup>(18,24)</sup>. Dentro de cada grupo de enlace C-C se pueden distinguir distintos tipos o subgrupos de enlace, según el tipo de anillos alrededor del enlace.



**Figura 6.** Tipos de enlaces que pueden encontrarse en las estructuras de carbono de los fullerenos <sup>(18)</sup>.

#### 3.4.4. Fulerenos endoédricos

Poco después del descubrimiento del fullereno  $C_{60}$  se planteó la posibilidad de poder incluir algún átomo o molécula en el interior de la caja basándose en la forma y el gran espacio interior vacío que posee la molécula. En el caso del fullereno  $C_{60}$ , la distancia entre los dos extremos es de unos 6,5 Å. Restando dos veces el radio de Van der Waals por carbono (1,7 Å), quedaría espacio suficiente para poder insertar átomos en el interior, la mayoría de los fulerenos tiene diámetros que van desde los 4 a los 10 Å, lo cual facilitaría la inserción de átomos en el interior de las cajas fullerénicas <sup>(18,25)</sup>. Esta hipótesis dio lugar a experimentos que rindieron fruto, primero insertando un átomo de lantano (La) en el interior del  $C_{60}$ , compuesto que se nombró como  $La@C_{60}$ . Posteriormente se logró la inserción de átomos de He, Ne y múltiples especies químicas más, hasta llegar a ser 7 átomos en interior del fullereno <sup>(26)</sup>. En la actualidad se han logrado realizar “operaciones quirúrgicas moleculares”, haciendo un pequeño hueco en la superficie del fullereno para la posterior inserción de átomos en el interior, y una vez que están dentro, cerrar la caja de nuevo. Todos estos fulerenos que contienen átomos en su interior son conocidos como **Fulerenos endoédricos o Endofulerenos** <sup>(27)</sup>. La IUPAC llegó a proponer nombrarlos **[2n]M-fullerene-inrar-** abreviado como ***M*C<sub>2n</sub>**, aunque esta nomenclatura no se ha asentado en el vocabulario científico. <sup>(18,27,28)</sup>.

En 1991 se logró aislar el primer fullereno endoédrico, el  $La@C_{82}$ ; posteriormente, en 1999 los profesores Stevenson y Dorn descubrieron una nueva estructura (la más abundante después del  $I_h-C_{60}$  y  $D_{5h}-C_{70}$ ) el fullereno  $Sc_3N@I_h-C_{80}$ , una estructura que abrió la investigación a un nuevo grupo de endofulerenos: los *Metalofulerenos endoédricos* <sup>(28)</sup>.

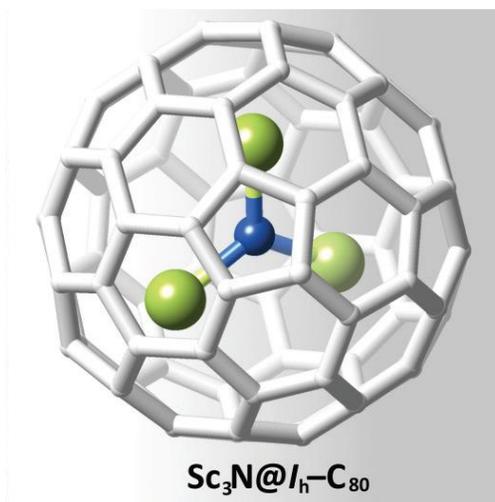
### 3.4.5. Metalofulerenos endoédricos

Un factor importante que tiene una fuerte influencia sobre la estabilidad de los metalofulerenos endoédricos es el definido como *factor de forma de jaula*. Esto es que el tamaño y la forma de la jaula de carbono deben ajustarse al tamaño y forma del grupo encapsulado. Cuando se viola esta condición, se cambiará al isómero de la jaula fullerénica que sea adecuado o no puede formarse un fullereno dado. Un ejemplo típico es el caso del fullereno  $C_{78}$ , el cual al incorporarse un cúmulo de  $Sc_3N$  presentará preferiblemente una isomería  $D_{3h}$  IPR, no obstante, si el cúmulo cambia de metal  $M=Y$  (Itrio), esta jaula de carbono será muy pequeña, por lo que preferiblemente se adoptará la isomería  $C_2$  no-IPR, haciendo de esta estructura un fullereno muy estable <sup>(28,29)</sup>.

La síntesis y caracterización de metalofulerenos endoédricos (EMF) representa hoy en día una de las áreas más importantes de investigación en la química del fullereno. Los EMF tienen interesantes propiedades físico-químicas, con muchas posibles aplicaciones en importantes campos como la biomedicina (radio inmunoterapia y agentes de contraste de formación de imágenes por resonancia magnética), energía (celdas solares) y electrónica (superconductividad y propiedades ópticas no lineales) <sup>(30)</sup>.

Los fulerenos endoédricos más conocidos y abundantes son los que contienen en su interior un cúmulo metálico de fórmula  $M_3N$  (nitruro trimetálico), con metales tales como escandio, itrio, lutecio, gadolinio, disprosio, etc. Los cuales formalmente transfieren seis electrones a la caja fullerénica. Otros cúmulos metálicos que se pueden encontrar en el interior del esqueleto de un fullereno son de tipo carburo (por ejemplo,  $Ti_2C_2$ ), óxidos ( $Sc_4O_2$  y  $Sc_4O_3$ ) o sulfuros ( $Sc_2S$ ). De todos ellos, tal y como

hemos mencionado, los más abundantes son los nitruros trimetálicos como el  $\text{Sc}_3\text{N}@I_h\text{-C}_{80}$  mostrado en la **Figura 7** <sup>(28)</sup>.

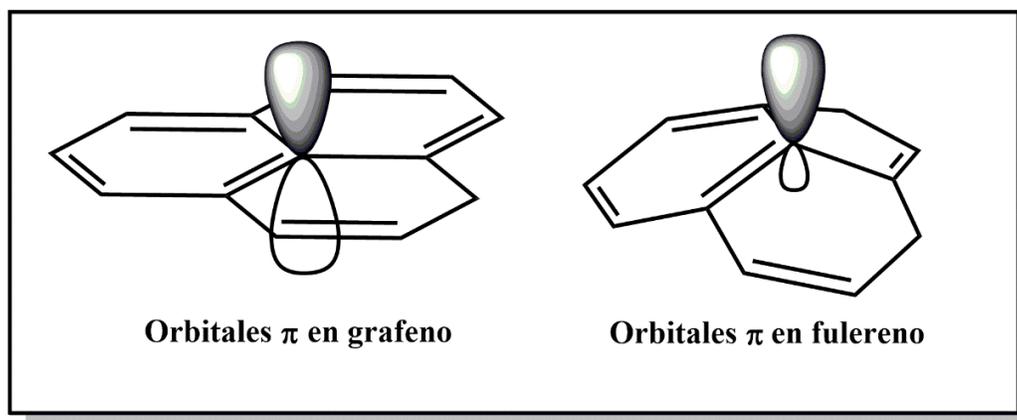


**Figura 7.**  $\text{Sc}_3\text{N}@I_h\text{-C}_{80}$  el primer metalofulerenos endoédrico descubierto y el tercero más abundante de todos los fulerenos <sup>(24)</sup>.

### 3.4.6. Reactividad de los fulerenos

El estudio del comportamiento y la reactividad de los distintos tipos de fulerenos es de gran importancia para la futura aplicación de estas estructuras en los campos de la nanotecnología, la ciencia de los materiales y la biomedicina. Esto con el fin de llegar a administrarlos en animales y humanos, sin que se presenten efectos adversos. Actualmente, en el área de la salud, se ha logrado la implementación de estas moléculas en las técnicas de contraste durante los estudios MRI (Magnetic Resonance Imaging), por citar un ejemplo, sin embargo, esta no es la única aplicación posible, pues se prevé un gran número de aplicaciones futuras. El conocimiento de la reactividad de los fulerenos, tanto puros como EMF, es un reto de este tiempo, pues cada día diversos grupos de investigación en todo el mundo descubren nuevas propiedades de estas moléculas <sup>(24,31)</sup>.

Con anterioridad, se mencionó que la estructura de los fulerenos está básicamente formada por grupos de átomos de carbono unidos en forma pentagonal (12 en total) y hexagonal ( $M$  número de hexágonos), ambos grupos de subestructuras le confieren a la molécula propiedades reactivas diferentes <sup>(24)</sup>. En un principio, se consideró que los fulerenos presentaban un comportamiento aromático, debido a que están formados mayormente por anillos hexagonales planos, con electrones en resonancia, por lo que se les consideró como moléculas “*superaromáticas*” <sup>(19)</sup>. Sin embargo, al estudiar más a fondo la naturaleza de los enlaces pentágono-hexágono presentes en el fullereno, se llegó a la conclusión de que el comportamiento de estas estructuras es similar a las **poliolefinas deficientes de electrones** <sup>(31)</sup>. En el grafeno y grafito, la hibridación de los átomos de carbono está bien definida como  $sp^2$ , mientras que en el fullereno los átomos de carbono presentan un cierto carácter de hibridación cercano a  $sp^3$  (**Figura 8**); lo que conlleva a que la planaridad de los hexágonos aromáticos se vea afectada por la unión con los pentágonos no aromáticos, ante lo cual, se adquiere un menor traslape de orbitales  $\pi$ , y consecuentemente, una menor conjugación electrónica <sup>(18,24,31)</sup>.



**Fig. 8.** Hibridación en un átomo de carbono en: Grafeno con hibridación  $sp^2$  y Fullereno, adquiriendo un cierto carácter de hibridación  $sp^3$  <sup>(24)</sup>.

Debido a estas propiedades estructurales, la modificación química del fullereno ha sido posible, permitiendo la obtención de un gran número de compuestos derivados con múltiples aplicaciones.

La mayor parte de las investigaciones sobre la reactividad química de los fullerenos se ha llevado a cabo sobre el  $C_{60}$ , debido a que este es el más estable y abundante que existe. No obstante, los trabajos realizados con fullerenos de 20 a 84 átomos de carbono ponen de manifiesto un comportamiento similar <sup>(32,33)</sup>. En la **Figura 9** se muestran las principales reacciones efectuadas sobre fullerenos.

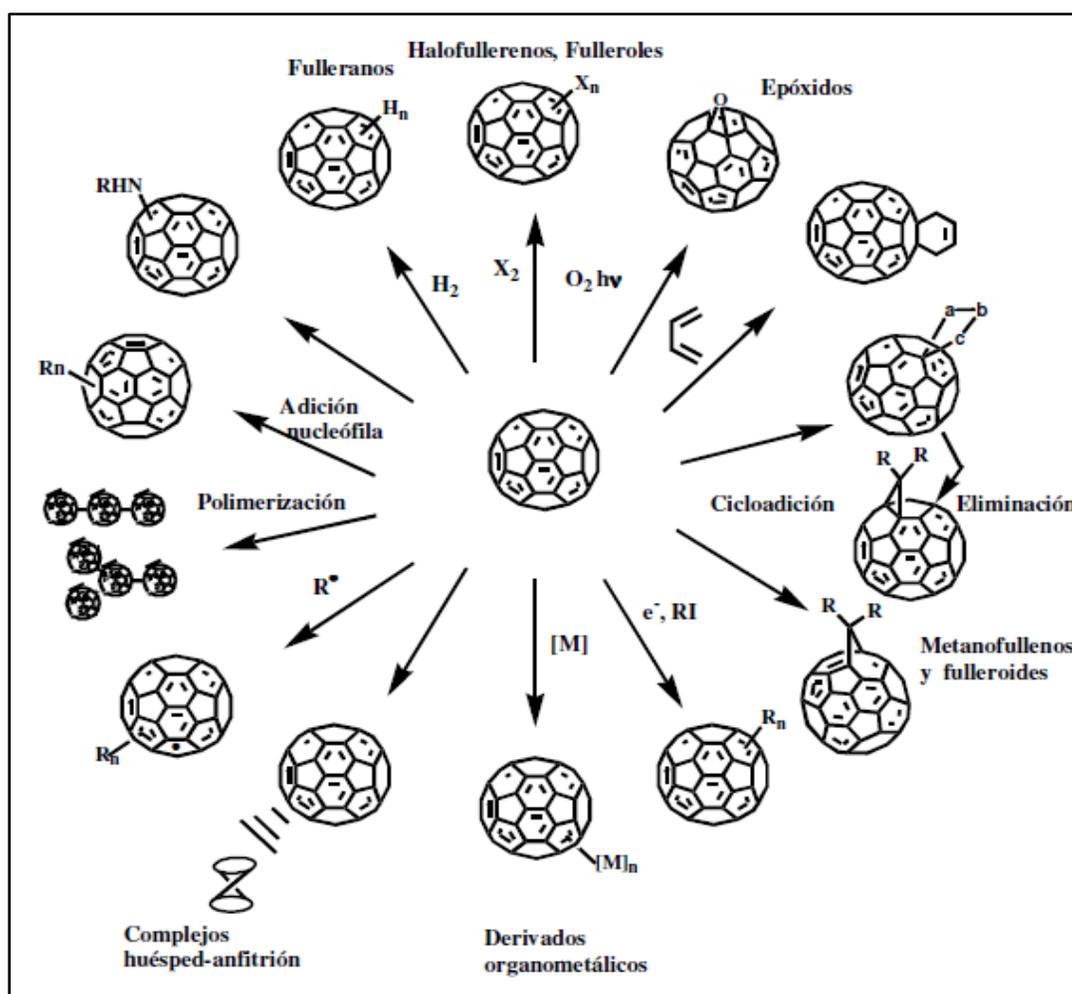
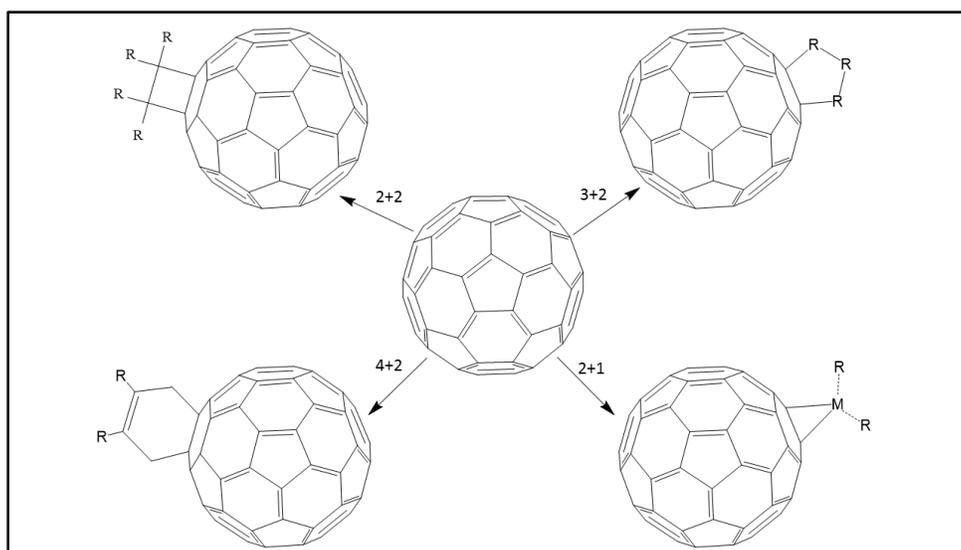


Fig. 9. Principales transformaciones químicas llevadas a cabo en fullereno  $C_{60}$  <sup>(34)</sup>.

Como puede observarse, son muy diversas las reacciones que pueden llevarse a cabo sobre la caja de carbono de estas moléculas. En términos generales, las principales reacciones que se han llevado a cabo sobre el fullereno son:

- Reducción - oxidación.
- Adición nucleofílica.
- Cicloadición.
- Hidrogenación.
- Adición de radicales libres.
- Formación de quelatos.
- Halogenación.

Entre las principales reacciones que se llevan a cabo sobre el fullereno, se encuentran las reacciones de cicloadición. En la **Figura 10** se muestran las variaciones que existen de este tipo de adiciones, dependiendo del tipo de enlace del fullereno en el que se llevará a cabo la transformación y el tipo de molécula que se adherirá a la estructura del fullereno <sup>(35)</sup>.



**Figura 10.** Principales reacciones de cicloadición en el fullereno <sup>(33)</sup>.

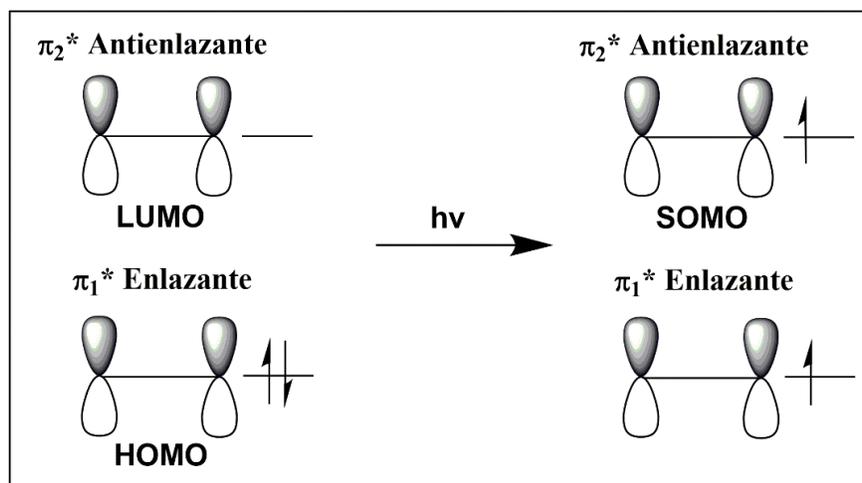
### 3.4.7. Reacciones de cicloadición en fulerenos

La gran cantidad de enlaces dobles que posee la estructura del fullereno le confieren un carácter dienofílico, ideal para que se lleven a cabo reacciones de cicloadición. Una gran variedad de cicloadiciones se han llevado a cabo sobre las cajas de fullereno, aportando una gran cantidad de compuestos con propiedades muy diversas. La caracterización completa de estos productos, principalmente monoadductos, ha contribuido en gran medida al aumento de nuestro conocimiento sobre la química del fullereno. Estas transformaciones químicas son una poderosa herramienta para la funcionalización de las estructuras fullerénicas, debido a que casi cualquier grupo funcional, bajo condiciones adecuadas, puede ser unido covalentemente a los esqueletos de carbono de estas moléculas <sup>(35)</sup>.

Actualmente, las reacciones de cicloadición se ha estudiado fervientemente tanto en fulerenos de caja vacía, como en EMF, obteniendo resultados muy satisfactorios. Diversos productos de la cicloadición presentan una notable estabilidad; por ejemplo, algunos pueden ser tratados térmicamente a temperaturas de 400°C, sin sufrir descomposición. Haciendo a estos nuevos derivados de fullereno candidatos importantes para la posterior transformación de sus cadenas laterales, ofreciendo una amplia posibilidad de aplicaciones que pueden ser de gran interés, debido a su actividad biológica o como nuevos materiales para la industria <sup>(35,36)</sup>. Entre los principales procesos de adición podemos encontrar a las reacciones [2+2] y cicloadición de Diels-Alder, las cuales se ven altamente favorecidas por las propiedades electrónicas del fullereno.

### 3.4.7.1. Cicloadición [2+2]

La cicloadición de tipo [2+2] es una reacción que implica la formación de nuevos aductos por la reacción entre dos cadenas alifáticas insaturadas de carbono, a través de dos de los electrones de cada una de las moléculas participantes. En el caso de los alquenos, para que la reacción pueda llevarse a cabo, es necesaria la presencia de luz (reacción Fotoquímica) con el fin de excitar un electrón del orbital HOMO al LUMO, el nivel excitado del electrón no cambia geoméricamente al alqueno, pero cambia la simetría del orbital, de manera que el orbital SOMO puede reaccionar con el orbital LUMO no excitado de la otra especie, La **Figura 11** explica este fenómeno <sup>(37)</sup>.

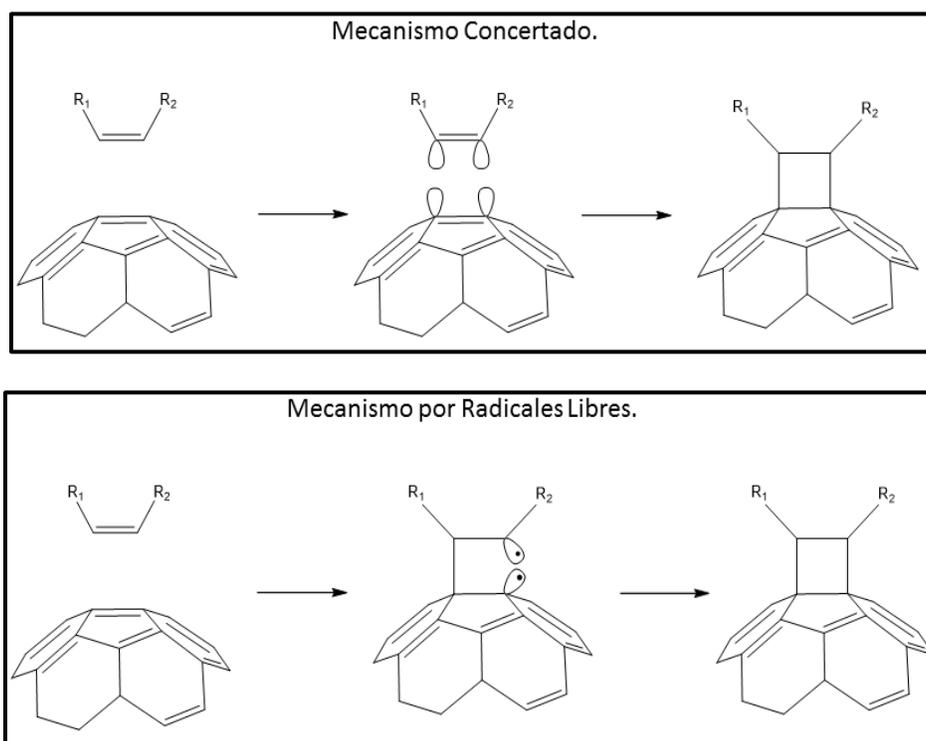


**Figura 11.** Configuración de orbitales moleculares en una reacción 2+2 de alquenos <sup>(37)</sup>.

Por si misma, la reacción de cicloadición [2+2] se puede llevar a cabo sobre alquenos por la presencia de luz, pero es un procedimiento térmico prohibido según las reglas de simetría de Woodward-Hoffman, debido a la simetría de los orbitales de frontera de los alquenos genéricos. Sin embargo, la alta simetría del fullereno da como resultado propiedades diferentes a sus orbitales de frontera, superando el impedimento simétrico y geométrico, haciendo posible la reacción <sup>(38)</sup>.

Actualmente, se ha demostrado experimentalmente que este proceso tiene lugar de manera exitosa en fulerenos de caja vacía, endoédricos y metalofulerenos <sup>(9,38)</sup>.

Debido a las características electrónicas que posee el interior y el exterior de la jaula de carbono <sup>(24)</sup>, el mecanismo de reacción por el que se lleva a cabo la cicloadición [2+2] sobre el fulereno aún no se conoce por completo. Se han propuesto dos mecanismos de reacción (**Figura 12**): vía concertada y por radicales libres <sup>(37,38)</sup>.

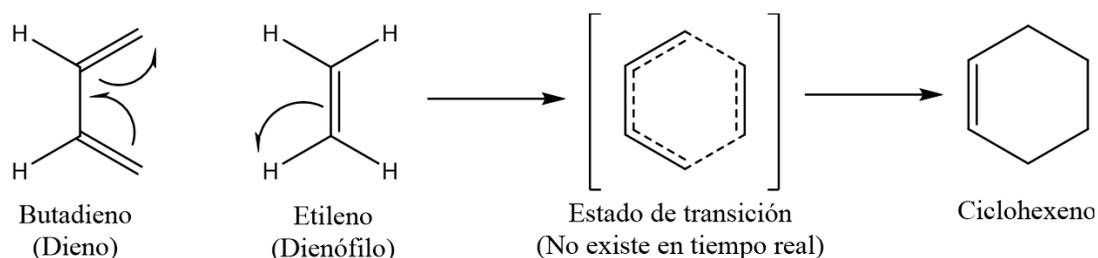


**Figura 12** Mecanismos de reacción propuestos para la cicloadición [2+2] en Fulerenos <sup>(37)</sup>.

El mecanismo de reacción de la cicloadición [2+2] está íntimamente relacionado con la naturaleza de los reactivos implicados en el proceso <sup>(37)</sup>. En el caso del fullereno, las propiedades exóhedrales afectan la regioselectividad, promoviendo las reacciones competitivas de cicloadición (Diels-Alder) y la obtención de distintos tipos de aductos de cicloadición.

### 3.4.7.2. Cicloadición de Diels-Alder

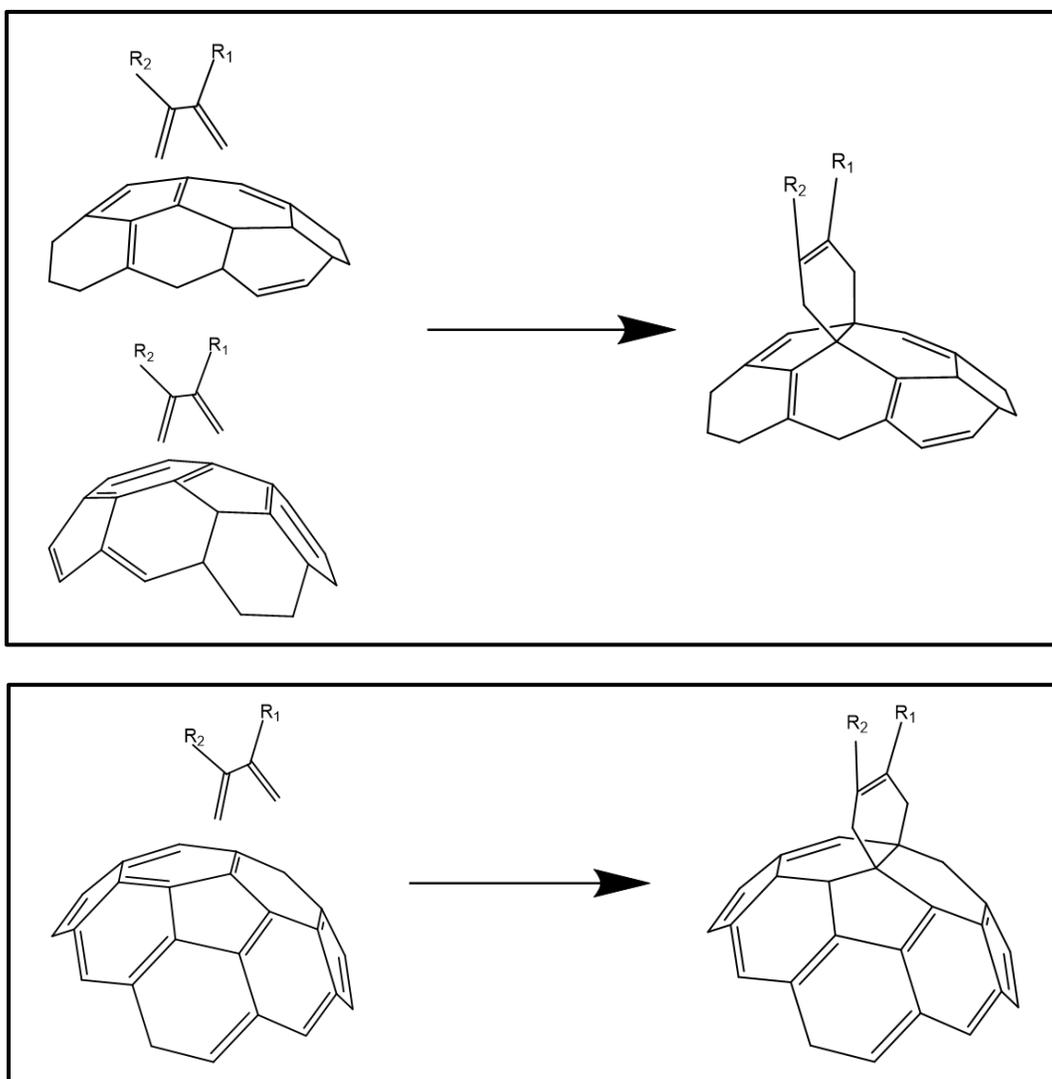
Documentada por primera vez en 1928 por los científicos Otto Paul Hermann Diels y Kurt Alder (premios Nobel en 1950), esta reacción se ha vuelto uno de los principales métodos en la química orgánica para la obtención de cicloaductos. La forma más sencilla de este proceso es la síntesis del ciclohexeno a partir del 1,3-butadieno y etileno. A continuación, se muestra dicha reacción en la **Figura 13** <sup>(39)</sup>.



**Figura 13.** Reacción original de Diels-Alder. El mecanismo de reacción es por vía concertada, ocurre en un solo paso, el estado de transición se encuentra estabilizado por resonancia. <sup>(40)</sup>.

Para que la reacción de Diels-Alder se lleve a cabo, es necesaria la presencia de dos especies químicas: un **Dieno** (alqueno de dobles enlaces conjugados de conformación *S-cis*) y un **Dienófilo**, el cual reacciona con el dieno. La velocidad de la reacción se ve afectada por el tipo de sustituyentes en cada una de las especies participantes. Los reactivos implicados tienen un total de cuatro enlaces  $\sigma$  carbono-carbono (tres por parte del dieno y uno del dienófilo) y tres enlaces  $\pi$  carbono-carbono (dos por parte del dieno y uno del dienófilo). El producto final tiene seis enlaces  $\sigma$  carbono-carbono y un enlace  $\pi$  <sup>(40)</sup>.

La reacción de Diels-Alder sobre fulerenos se lleva a cabo de manera similar, debido a que el fullereno puede actuar como un dienófilo, en función del tipo de enlace sobre el cual se lleve a cabo la reacción y las especies presentes en el sistema <sup>(41)</sup>. En la **Figura 14** se muestran las principales interacciones relacionadas a dicho proceso.



**Fig. 14. Reacción de Diels-Alder en fulerenos.**

El sistema resonante del fulereno, junto con la circunferencia de la estructura, le confieren al fulereno las características de un dienófilo. Como puede observarse, la reactividad puede presentarse en las posiciones [5, 6] y [6, 6] del fulereno <sup>(41)</sup>.

La adición de un dieno sobre la estructura fullerénica dependerá de los sustituyentes presentes en el mismo y, en gran medida, de la regioselectividad del fulereno; la cual a su vez está determinada por la naturaleza de sus enlaces y la presencia de cúmulos en su interior <sup>(42)</sup>.

### 3.4.8. Regioselectividad en los fulerenos

La regioselectividad en los fulerenos está determinada principalmente por dos factores: la configuración de los anillos pentagonales y hexagonales y la presencia de un cúmulo en su interior.

En el primer caso, la desestabilización de la resonancia y la deformación en los anillos, producen diferentes valores de tensión y ángulos de enlace forzados, lo que conlleva a la existencia de enlaces no equivalentes, los enlaces [5,6] y [6,6], en los que se pueden producir las reacciones de cicloadición <sup>(43,18)</sup>. La presencia de un clúster metálico en el interior del esqueleto de carbono produce una transferencia de carga hacia el exterior de la estructura, además, según su posición en el interior, puede contribuir a una mayor tensión en los enlaces, modificando la reactividad del fulereno, la cual puede aumentar o disminuir <sup>(44)</sup>.

#### 3.4.8.1. Regioselectividad [5,6] para una reacción de cicloadición

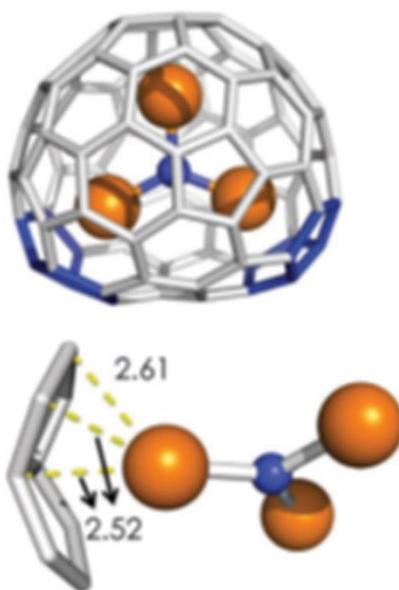
Una de las principales maneras por las que se logra la funcionalización de fulerenos son las reacciones de cicloadición.

La cicloadición en fulerenos depende de la aromaticidad local. En el caso de los fulerenos de caja vacía, está demostrado que este proceso tiende a ocurrir en los enlaces más largos y con grandes ángulos de piramidalización. En EMF y fulerenos no-IPR, se ha observado que la regioselectividad de la reacción está en función del tipo de clúster o átomo metálico en el interior de la estructura <sup>(45)</sup>.

En un principio, se pensaba que las reacciones de cicloadición sobre fulerenos ocurrirían en los enlaces con mayor ángulo de piramidalización, los enlaces [5,5], presentes únicamente en EMF y fulerenos no-IPR. Esta idea estaba basada en que

el producto termodinámico final produciría una deformación en los enlaces, disminuyendo la tensión entre los anillos hexagonales y pentagonales, formando de esta manera una estructura más estable. La **Figura 15** muestra este fenómeno sobre el enlace [5, 5] <sup>(46)</sup>.

Esta idea perduró hasta hace algunos años; recientemente, se ha observado que las reacciones de cicloadición tienen lugar favorablemente sobre los sitios [5,6], específicamente en los de tipo D, en los que, en la mayoría de los casos, se observa un aducto de jaula abierta, al que se le conoce como *fulleroides* <sup>(47)</sup>.



**Figura 15.** Acción de los cúmulos que contienen átomos de Sc sobre los anillos pentagonales de la estructura del fullereno <sup>(47)</sup>.

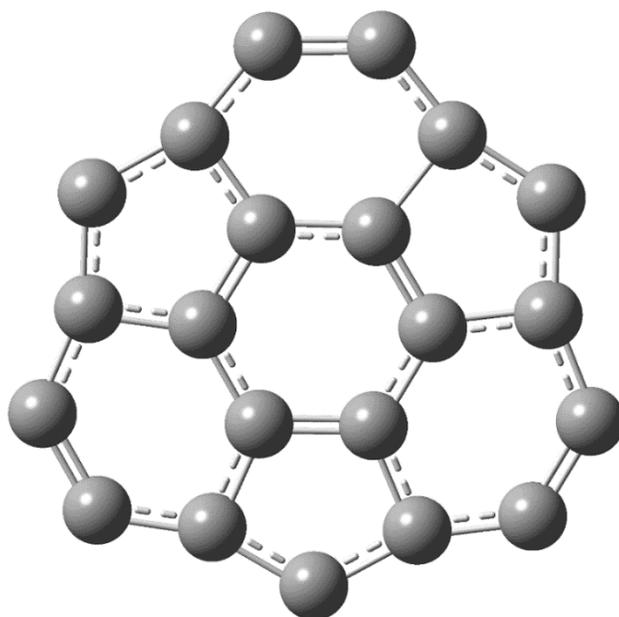
Se ha demostrado que el clúster metálico produce una deformación en la jaula fullerénica, aumentando las tensiones existentes en los enlaces. Además, se producen efectos electrónicos debidos a la transferencia de la carga formal negativa, desde la mitad interior hacia las periferias, concentrándose en los anillos pentagonales <sup>(47)</sup>.

### 3.4.8.2. Regioselectividad [6,6] para una reacción de cicloadición

En los estudios computacionales sobre funcionalización de fulerenos por medio de reacciones de cicloadición, se ha propuesto la formación de dos tipos de productos: los aductos termodinámicos en enlaces [5,6] y los aductos cinéticos sobre enlaces [6,6], de los cuales los más estables son los primeros <sup>(47)</sup>.

La reacción más eficaz en un enlace entre dos anillos hexagonales sucede en un sitio especial, al que se le ha denominado enlace [6,6] o *sumameno* (**Figura 16**). Este tipo de configuración estructural puede ser hallada en algunos fulerenos no-IPR.

El enlace sumameno está constituido por 3 pentágonos y 3 hexágonos, unidos con un único anillo hexagonal, esta característica estructural genera una mayor tensión en los sitios con hexágonos adyacentes, elevando el ángulo de piramidalización, haciéndolo más apto para las reacciones de cicloadición <sup>(48)</sup>.



**Fig. 16.** Enlace [6,6] Sumameno <sup>(48)</sup>.

### 3.5.- Generalidades del estradiol

El estradiol, también conocido como  $17\beta$ -estradiol, es una hormona esteroide sexual femenina derivada del colesterol. Se produce en el cuerpo por medio del proceso conocido como *Esteroidogénesis*, en el cual se biosintetizan el *Estradiol*, *Estrona* y *Estriol*. En las mujeres, esta hormona tiene mayor presencia durante la edad reproductiva y decae durante la menopausia. Esta molécula tiene un impacto fundamental en el funcionamiento sexual y reproductivo, así como también en el desarrollo humano <sup>(49)</sup>.

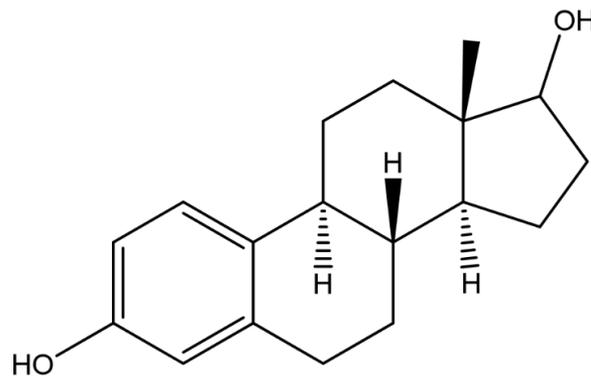
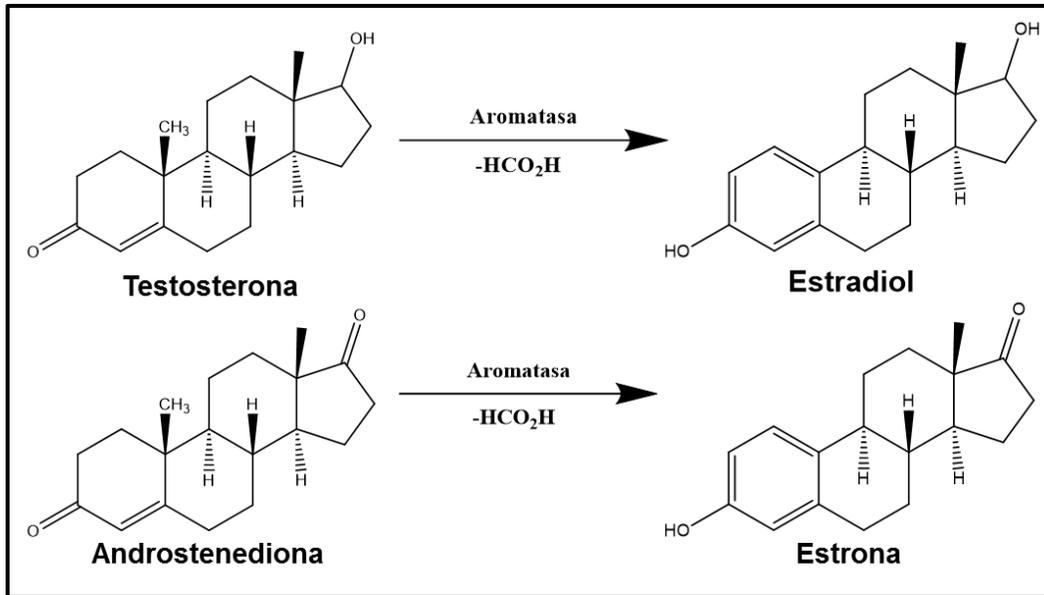


Figura 17.  $17\beta$  – Estradiol <sup>(49)</sup>.

#### 3.5.1. Biosíntesis y metabolismo de estrógenos.

Este proceso ocurre principalmente en los ovarios, durante la edad reproductiva y tiene lugar a partir de los precursores androgénicos: testosterona y androstenediona. Para que se lleve a cabo la conversión de andrógenos a estrógenos, intervienen enzimas específicas de tipo *aromasas*, pertenecientes al grupo enzimático del Citocromo p450 (CYP), en la **Figura 18** se resume este proceso. Posterior a la menopausia los sitios de producción extra ováricos de CYP (tales como la piel, el tejido adiposo) que metabolizan al estradiol cobran importancia <sup>(50)</sup>.



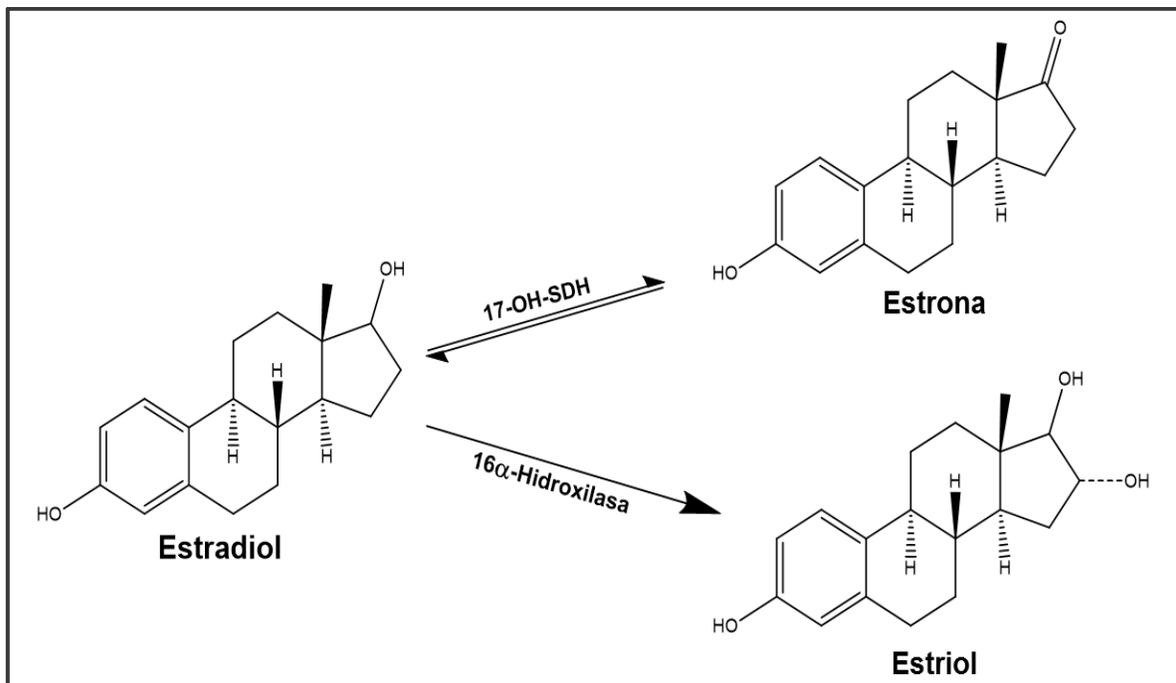
**Figura 18.** Síntesis de estrógenos a partir de intermediarios esteroidales del colesterol <sup>(50)</sup>.

Las rutas metabólicas de los estrógenos son parecidas en las mujeres pre y posmenopáusicas, diferenciándose únicamente los sitios en donde se llevan a cabo las transformaciones por vías enzimáticas. En una primera etapa, el estradiol nativo y su forma oxidada, la estrona, se metabolizan en diversos estrógenos hidroxilados por vías dependientes del citocromo p450. Los catecol estrógenos ó metabolitos hidroxilados principales son: 2-hidroxi-estrona (2 OHE<sub>1</sub>), 2-hidroxi-estradiol (2 OHE<sub>2</sub>), 4-hidroxi-estrona (4 OHE<sub>1</sub>) y 4-hidroxi-estradiol (4 OHE<sub>2</sub>); estos se caracterizan por la presencia de dos grupos hidroxilo vecinos, que son metilados rápidamente por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) para formar el 2-Metil-O-estrona/estradiol o la 4-Metil-O-Estrona/estradiol <sup>(51)</sup>.

La oxidación adicional de los hidroxiésteres no metilados puede generar semiquinonas y quinonas, que por una parte pueden funcionar como sustrato para procesos de cicloadición redox, conduciendo a especies reactivas de oxígeno

(Estrógenos epóxidados) y por otra parte pueden unirse al DNA para formar aductos estables y depurinantes con adenina o guanina. Posteriormente, las quinonas y los estrógenos hidroxilados, se sulfatan o glucuronisan antes de la excreción <sup>(51)</sup>.

Durante la etapa reproductiva, la mayoría del estradiol está unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y también a la albúmina, presentes en el plasma sanguíneo. Esta porción se mantiene constante a través del ciclo menstrual, sólo una pequeña fracción del estradiol es libre y presenta actividad biológica. La desactivación del estradiol libre incluye la conversión hacia un estrógeno menos activo, tal como la estrona y estriol por conversión periférica y hepática respectivamente. La **Figura 19** muestra a las enzimas responsables de esta conversión <sup>(52)</sup>.

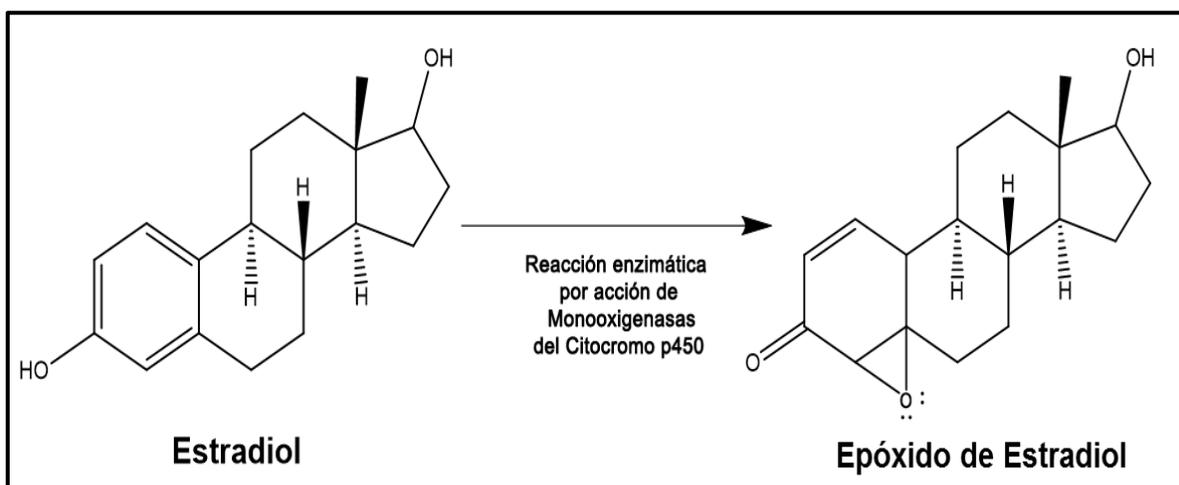


**Figura 19.** Desactivación del estradiol libre, por acción de enzimas del grupo citocromo *p450* <sup>(52)</sup>.

### 3.5.2. Actividad cancerígena del epóxido de estradiol

La exposición a largo plazo al estradiol aumenta el riesgo de cáncer de mama en una variedad de especies animales, así como en las mujeres. Los mecanismos responsables de este efecto aún no han sido establecidos completamente <sup>(53)</sup>.

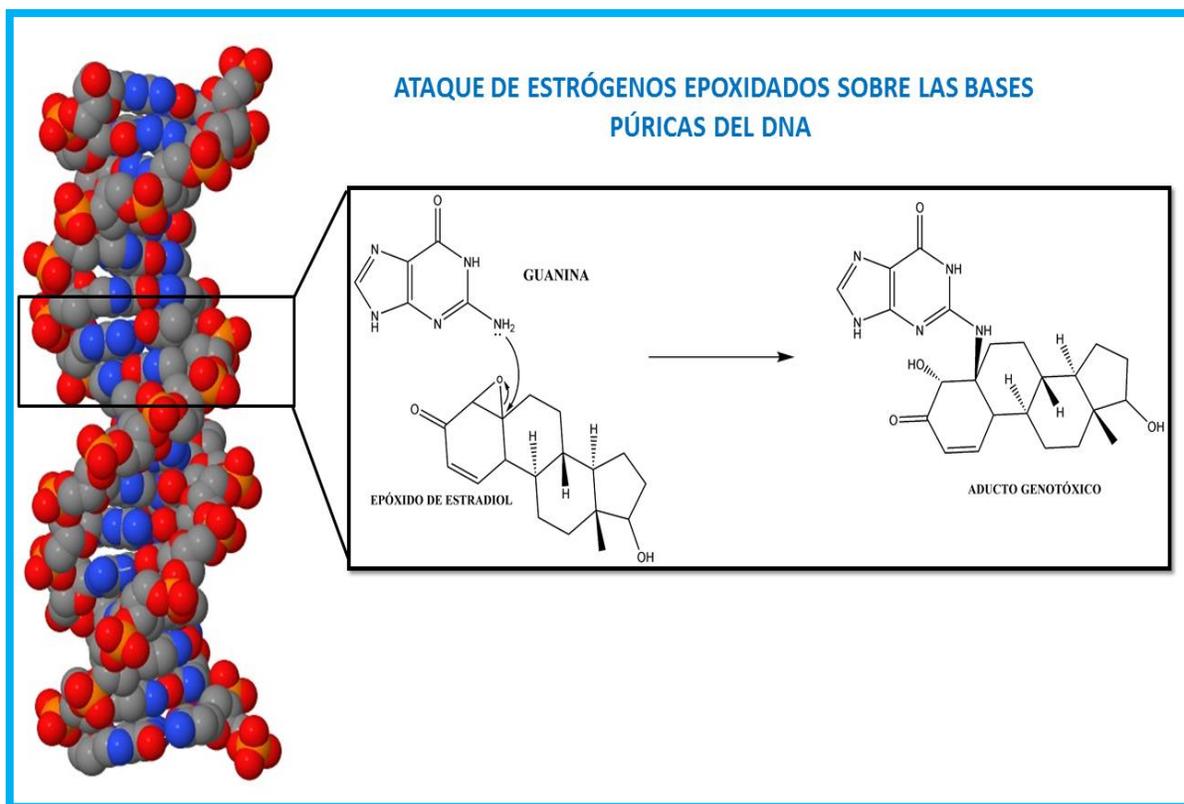
La teoría predominante propone que los estrógenos aumentan la tasa de proliferación celular mediante la estimulación de la transcripción genética mediada por el receptor de estrógenos, aumentando también el número de errores que se producen durante la replicación del DNA. La activación metabólica del estradiol, que conduce a la formación de estrógenos catecol, es un requisito previo para su actividad genotóxica. Se ha propuesto que tanto las estrógenos-o-quinonas y semiquinonas, así como los estrógenos-1,2-epóxidos sean responsables de esta actividad <sup>(53)</sup>.



**Figura 20.** Formación del epóxido de estradiol, metabolito con gran actividad genotóxica responsable de la génesis de tumores de mama <sup>(54,10)</sup>.

Una hipótesis derivada de lo mencionado anteriormente, propone que el estradiol libre puede ser metabolizado a derivados de quinona que pueden reaccionar con el DNA y luego eliminar las bases nitrogenadas a través de un proceso llamado depurinación (**Figura 21**) lo que conlleva al desarrollo de compuestos genotóxicos que pueden producir errores en la reparación y replicación del DNA <sup>(6,53,55)</sup>.

Se postula que estos dos procesos, el aumento de la proliferación celular y la formación de metabolitos genotóxicos, actúan de manera aditiva o sinérgica para inducir el cáncer <sup>(53,55)</sup>.



**Figura 21.** Interacción entre epóxido de estradiol y un fragmento de DNA. Esta reacción representa la iniciación del proceso mutagénico en el cáncer de mama <sup>(55,6)</sup>.

### 3.6. Posible actividad anticancerígena del fullereno

Hasta ahora, se ha demostrado que, debido a su estructura, el fullereno puede actuar simultáneamente como un antiradical, antioxidante y agente radio-protector. La estructura del fullereno consta de átomos de carbono unidos mediante enlaces  $\sigma$  a tres primeros vecinos en una geometría especial (entre  $sp^2$  y  $sp^3$ ), y conectados mediante enlaces con electrones  $\pi$  deslocalizados (ver **Figura 8**), haciendo de éste un sistema *pseudo-aromático*. Gracias a esta peculiaridad del enlace en los fullerenos es posible conseguir que los mismos reaccionen dando lugar a especies muy diversas. Otra manera de entender el enlace en fullereno es verlo como una poliolefina deficiente en electrones, por ejemplo, la jaula fullerénica puede reaccionar (con relativa facilidad) con radicales libres de oxígeno debido a un sistema de electroconjugación extendida, determinando la alta reactividad de moléculas de fullereno hacia las especies reactivas del oxígeno. Recientemente, el fullereno ha sido considerado como un antioxidante "estructural" y caracterizado como una "esponja de radicales libres" (7).

#### 4.- Planteamiento del problema

Hoy en día, el cáncer de mama constituye una prioridad en salud pública. Estudios recientes demuestran que el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte y discapacidad entre mujeres de países en vías de desarrollo <sup>(2)</sup>. En México, el cáncer de mama ocupa el primer lugar de las neoplasias malignas, lo que representa el 15.8% de todos los casos de cáncer en el país y presentan un incremento de aproximadamente 1.5% cada año. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40-59 años de edad <sup>(4)</sup>.

En el caso de las mujeres menopáusicas, cuyos ovarios han dejado de producir estrógenos, la conversión en sitios periféricos de andrógenos a estrógenos por acción de enzimas aromatasas se convierte en la principal fuente del estrógeno endógeno <sup>(6,7)</sup>. El estradiol y el epóxido de estradiol, son especies químicas que se sabe están implicadas en la bioquímica del sistema hormonal femenino. Se ha establecido que el estradiol, el más importante precursor de la estrona durante la posmenopausia, es uno de los principales factores de riesgo para la génesis y evolución de los tumores de mama <sup>(7)</sup>. Debido a que el estradiol puede generar fácilmente el anión correspondiente, se produce una reacción de epoxidación en el anillo aromático, formando un compuesto que puede reaccionar con fragmentos de DNA, provocando errores en la transmisión de mensajes genéticos, lo que conlleva a la aparición de cáncer de mama <sup>(7,8)</sup>.

La problemática del cáncer se hace más grande cada día, haciendo necesaria la búsqueda de nuevas alternativas para hallar una solución. Un ejemplo de esto es la innovación en nanomateriales y su aplicación en el campo de la biomedicina, cuya

investigación ha demostrado la posible actividad anticancerígena de un alótropo del carbono; es decir, de las moléculas de tipo fullereno.

Los fullerenos son moléculas interesantes que poseen una gran variedad de propiedades físicas y químicas, que les aseguran futuras y prometedoras aplicaciones en el campo de la medicina y la nanotecnología <sup>(28)</sup>. En las últimas décadas estas moléculas han sido objeto de múltiples estudios en diversos campos. La característica principal es el hecho de ser moléculas únicamente constituidas por átomos de carbono, lo que les otorga una gran estabilidad y permite la existencia de una amplia gama de compuestos funcionalizados basados en fullerenos.

Las investigaciones han demostrado que el fullereno y sus complejos metálicos pueden funcionar como atractores de electrones que excluyen la actividad carcinógena del estradiol, mediante la creación de un complejo formado con el epóxido de estradiol (el cual es la especie con la propiedad cancerígena), de esta manera existe la posibilidad de “secuestrar” mediante moléculas de fullereno al epóxido de estradiol formado de manera natural en el organismo <sup>(7,8,20)</sup>. El compuesto formado impide el proceso por el cual el epóxido de estradiol reacciona con fragmentos de DNA, evitando que pueda convertirse en un precursor de cáncer de mama <sup>(7)</sup>.

En trabajos previos se ha estudiado la adición del epóxido de estradiol sobre el enlace [6,6] del fullereno, en este proyecto se estudiará específicamente la interacción sobre el enlace [5,6] del fullereno.

De acuerdo a lo anterior, y utilizando los avances tecnológicos de la química computacional, en el contexto de la teoría del funcional de la densidad, se planteó el presente trabajo de investigación que tiene como objetivo general evaluar las interacciones entre fulerenos de distintos tamaños y sus complejos metálicos con escandio ( $C_n$  y  $C_n@Sc$ ;  $n=72, 76$  y  $80$ ) y el epóxido de estradiol, mediante la comparación de una serie de reacciones de cicloadición, específicamente sobre el enlace [5,6], con el fin de explorar las posibles reacciones entre estas moléculas y de esta manera, poder determinar cuál es la interacción más favorable entre las estructuras fullerénicas y así proponer una estructura con potencial aplicación en la prevención del cáncer <sup>(28)</sup>.

## 5.- Hipótesis

El análisis de la reactividad química del enlace [5,6] de diversas estructuras de fulerenos permitirá la selección del mejor “agente secuestrante” para el epóxido de estradiol que dé origen a un compuesto estable mediante reacciones de cicloadición.

## 6.- Objetivos

### 6.1. Objetivo general

Evaluar las estructuras de fulerenos estudiadas ( $C_n$  y  $C_n@Sc$ ;  $n=72, 76$  y  $80$ ) y determinar el mejor “agente secuestrante” para el epóxido de estradiol, mediante el análisis de la reactividad química del enlace [5,6] de la caja fullerénica y su interacción con la molécula del epóxido de estradiol mediante reacciones de cicloadición.

### 6.2. Objetivos particulares

- Modelar a través de métodos computacionales las estructuras de los fulerenos:  $C_{72}@Sc$ ;  $C_{76}$ ;  $C_{76}@Sc$ ;  $C_{80}$  y  $C_{80}@Sc$  para llevar a cabo las reacciones de cicloadición.
- Optimización geométrica de las moléculas de estudio a un nivel de teoría MPWB95/ 6-31G\*\*
- Realizar los cálculos puntuales para obtener los diagramas de energía, orbitales moleculares, densidad electrónica y potencial electrostático.
- Analizar los resultados de la interacción de las especies de estudio sobre el enlace [5,6] del fullereno.
- Comparar los resultados obtenidos con los de investigaciones previas sobre la interacción sobre el enlace [6,6] del fullereno.

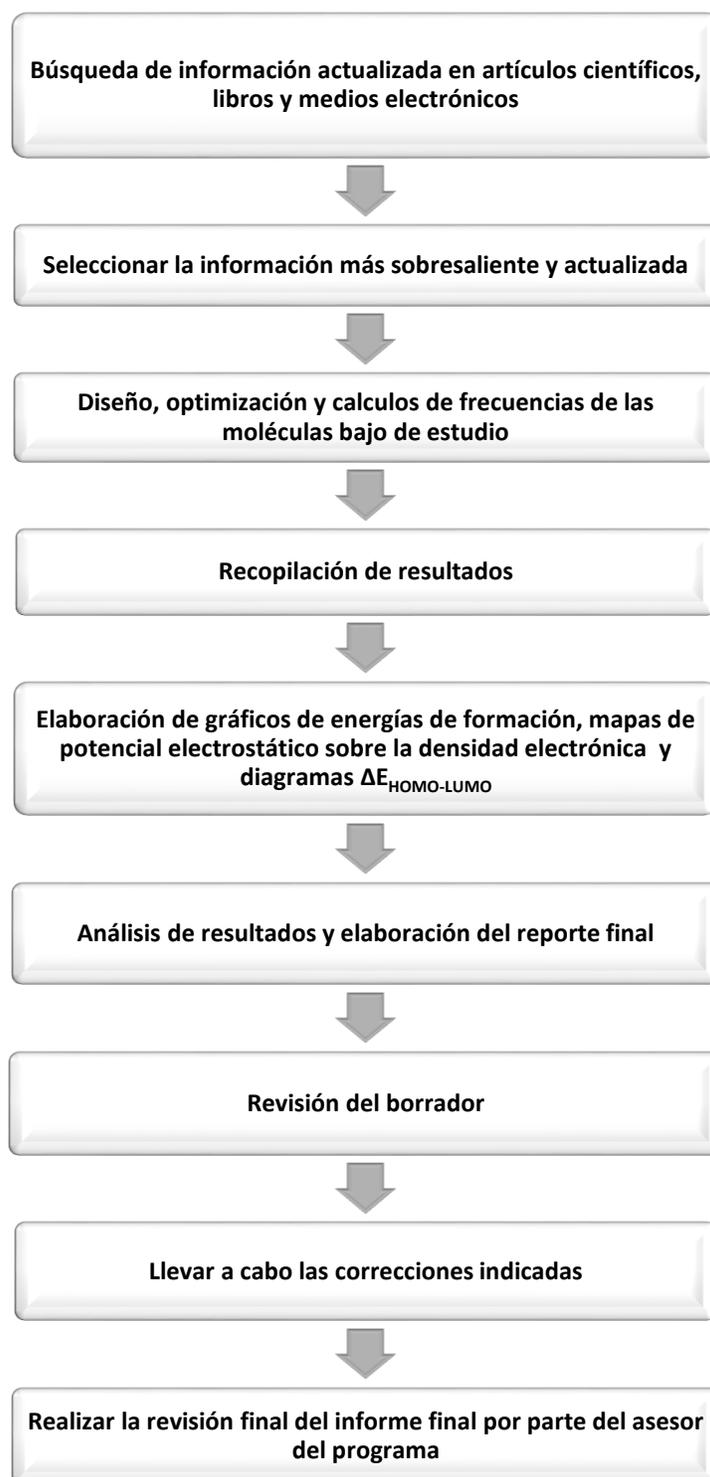
## 7.- Metodología.

1. Revisión bibliográfica de las propiedades de las especies de estudio, métodos computacionales, software a utilizar y reacciones a llevar a cabo.
2. Diseño y modelado de las siguientes estructuras: Fullerenos:  $C_{72}@Sc$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{76}@Sc$ ,  $C_{80}$ ,  $C_{80}@Sc$ , Epóxido de estradiol y los respectivos complejos fullereno-epóxido de estradiol mediante el programa GaussView 5 <sup>(56)</sup>.
3. Optimización geométrica de las estructuras modeladas con anterioridad por medio del programa Gaussian 09. Método DFT, bajo el nivel de teoría MPWB95, y con el conjunto base 6-31G\*\* con el fin de hallar la estructura de menor energía y mayor estabilidad <sup>(56)</sup>.
4. Recopilación de resultados y elaboración de gráficos de energías de formación, longitud de enlace, mapas de potencial electrostático y diagramas  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ .
5. Análisis de los resultados obtenidos y comparativos de la información teórica encontrada.

### 7.1. Software y métodos.

- GaussView 5.
- Gaussian 09 versión C: Método DFT; Funcional: MPWB95 y el conjunto base 6-31G\*\*
- Origin Pro 8.
- Microsoft Excel 2016.

## 7.2. Diagrama de flujo



## 8.- Resultados y discusión

### 8.1. Estabilidad energética

Para demostrar la viabilidad de una reacción, es necesario estudiar las características energéticas de un proceso. Uno de los criterios más importantes para elegir al mejor agente secuestrante está constituido por un análisis energético. Con esta finalidad, en la siguiente sección se presentan las energías de formación de los complejos entre fulerenos y epóxido de estradiol. Como se mencionó en el marco teórico, se ha reportado que el fullereno tiene la capacidad de atrapar metales de transición en su interior. Específicamente, los fulerenos endoédricos son utilizados para llevar a cabo reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder o [2+2], para atrapar al epóxido de estradiol.

#### 8.1.1. Energías de formación de fulerenos $C_n$ y $C_n@Sc$

A partir de las geometrías optimizadas se puede determinar la energía total de una estructura, y así, calcular energías de formación de enlace suponiendo que se forman durante una reacción química. Para poder estimar la estabilidad relativa de los compuestos, se parte de la suposición de que los fulerenos se forman a partir de átomos de carbono. Esto es necesario debido a que no es posible hacer una comparación directa de la energía electrónica de un fullereno diferente a la de otro, dado que son estructuras con diferente número de electrones.

En las **Tablas 1-3** se presentan las energías electrónicas de todas las especies químicas estudiadas a nivel de teoría de los funcionales de la densidad, mediante el funcional MPWB95/6-31G\*\*.

**TABLA 1. Energías electrónicas de las especies químicas de estudio**

Estructura	Energía (u.a.)	Energía (kcal/mol)	Momento dipolar (D)
Estradiol	-925.68	-580871.73	3.331
Átomo de Sc	-760.67	-477331.13	
Átomo de C	-37.75	-23689.92	

**TABLA 2. Energías electrónicas de los Fullerenos C<sub>n</sub> y C<sub>n</sub>@Sc antes de la reacción**

Fullereno	Energía (u.a)	Energía (kcal/mol)	Momento dipolo
C <sub>72</sub> @Sc	-4341.00	-2724021.78	0.876
C <sub>76</sub>	-2895.50	-1816953.17	0.002
C <sub>76</sub> @Sc	-4417.19	-2771829.96	0.758
C <sub>80</sub>	-3047.90	-1912588.47	0.579
C <sub>80</sub> @Sc	-4569.64	-2867496.89	0.542

**TABLA 3. Energías electrónicas del complejo Fullereno-Epóxido de estradiol**

Complejo	Energía (u.a)	Energía (kcal/mol)	Momento dipolo
C <sub>72</sub> @Sc-EpEs	-5266.65	-3304875.46	5.189
C <sub>76</sub> -EpEs	-3821.14	-2397806.80	3.496
C <sub>76</sub> @Sc-EpEs	-5342.88	-3352710.26	4.562
C <sub>80</sub> -EpEs	-3973.56	-2493451.28	4.117
C <sub>80</sub> @Sc-EpEs	-5495.30	-3448357.71	2.334

Las reacciones empleadas para describir cada uno de los procesos de formación de los complejos fullereno-epóxido de estradiol se muestran a continuación.

### Ecuación General

$$\Delta E_{\text{Formación}} = \sum E_{\text{productos}} - \sum E_{\text{Reactivos}}$$

### Ecuación de formación de los fullerenos de caja vacía

$$\Delta E_{\text{Formación}} = \sum E_{\text{Ful C}_n} - \sum [n \text{ Carbonos } (E_{\text{Carbono}})] \dots\dots\dots (\text{Ec. 1})$$

Para calcular la energía de formación de los fulerenos endoédricos se parte de la suposición de que los mismos se forman a partir de carbono y escandio.

La **Ecuación 2** representa este proceso.

### Ecuación de formación de los fulerenos C<sub>n</sub>@Sc

$$\Delta E_{\text{Formación}} = \sum E_{\text{Ful C}_n\text{@Sc}} - \sum [(n \text{ átomos de carbono} \cdot E_{\text{C}}) + (2 \cdot E_{\text{Sc}})] \dots \dots \dots \text{(Ec. 2)}$$

Para formar los compuestos de adición, la energía de formación se estima según las reacciones mostradas en las **Ecuaciones 3 y 4**.

### Reacción de formación del complejo fullereno C<sub>n</sub>- epóxido de estradiol.

$$\Delta E_{\text{Formación}} = \sum E_{\text{Ful C}_n\text{-Epóxido de estradiol}} - \sum [(E_{\text{Ful C}_n}) + (E_{\text{Estradiol}})] \dots \dots \dots \text{(Ec. 3)}$$

### Reacción de formación del complejo fullereno C<sub>n</sub>@Sc- epóxido de estradiol.

$$\Delta E_{\text{Formación}} = \sum E_{\text{Ful C}_n\text{@Sc-epóxido de estradiol}} - \sum [(E_{\text{Ful C}_n\text{@Sc}}) + (E_{\text{Estradiol}})] \dots \dots \dots \text{(Ec. 4)}$$

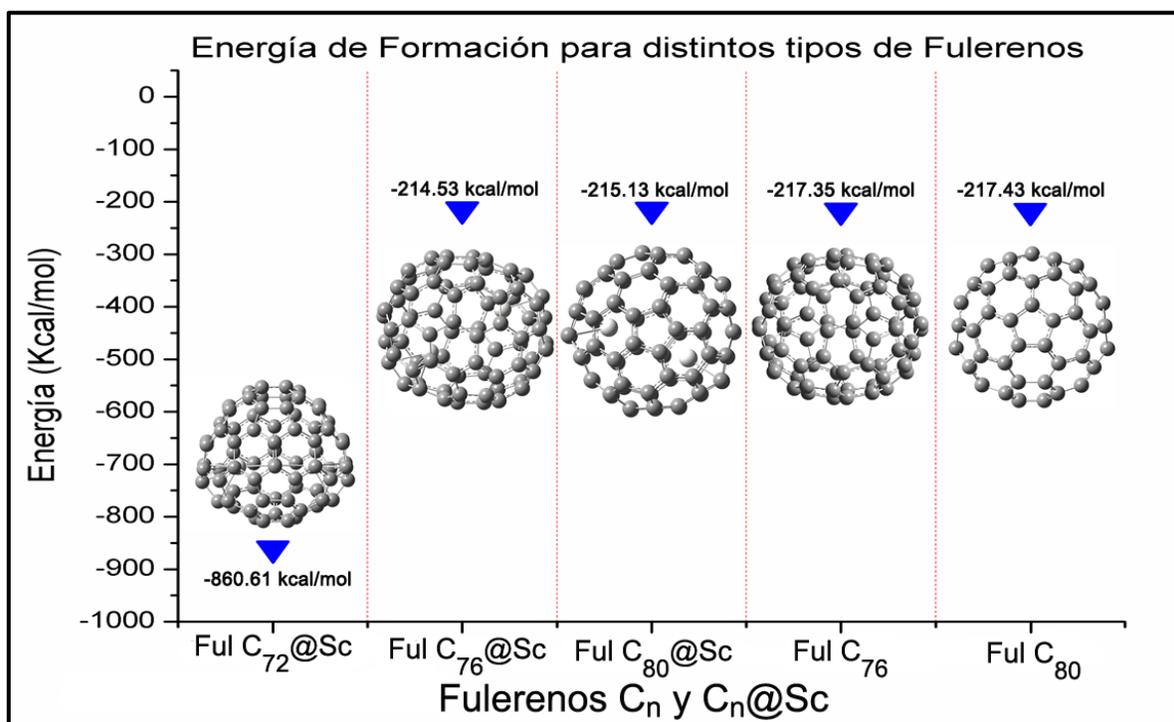
En la **Tabla 4** se presentan los resultados de las energías de formación de todos los fulerenos estudiados

**TABLA 4. Energías de formación de fulerenos antes de la reacción.**

Fulero	$\Delta E_{\text{Formación/átomo}}$ (u. a.)	$\Delta E_{\text{Formación/átomo}}$ (kcal/mol)
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	-1.371	-860.61
<b>C<sub>76</sub></b>	-0.346	-217.35
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	-0.342	-214.53
<b>C<sub>80</sub></b>	-0.346	-217.43
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	-0.343	-215.13

\*1Hartree (u.a) = 627.51 kcal/mol

En la **Figura 22** se muestra un esquema comparativo de la estabilidad energética comparando la energía de formación entre fulerenos de caja vacía (fulereno  $C_{76}$  y fulereno  $C_{80}$ ) y fulerenos endoédricos (fulereno  $C_{72}@Sc$ , fulereno  $C_{76}@Sc$  y fulereno  $C_{80}@Sc$ ).



**Figura 22.** Estabilidad relativa para fulerenos  $C_n$  y  $C_n@Sc$ .

Como puede observarse, todos los compuestos estudiados son estables, siendo el fulereno  $C_{72}@Sc$  el más estable de todos. Esto se explica debido a la presencia del cúmulo de carburo de escandio en el interior de dicha estructura, de otra manera, se sabe que el  $C_{72}$  no puede existir en forma aislada <sup>(22)</sup>. En este resultado podemos apreciar la relevancia de la presencia de los cúmulos metálicos como agentes estabilizadores de los esqueletos de carbono en fulerenos que no cumplen las reglas IPR, haciéndolos incluso más estables que fulerenos con una mayor simetría, como es el caso del fulereno  $C_{80}$ .

Además del efecto estructural, este fenómeno probablemente se deba a contribuciones electrónicas a nivel orbital que deberán ser analizadas más adelante.

### 8.1.2 Energías de formación del complejo fullereno-epóxido de estradiol

Con respecto a la reacción de epoxidación, esta se llevó a cabo con tres tipos de fulerenos endoédricos ( $C_{72}@Sc$ ;  $C_{76}@Sc$  y  $C_{80}@Sc$ ) y dos fulerenos de caja vacía: ( $C_{76}$  y  $C_{80}$ ). En la **Tabla 5** podemos encontrar las energías de formación de los complejos fullereno-epóxido de estradiol (EpEs).

**Tabla 5. Energías de formación del complejo fullereno-epóxido de estradiol Interacción [5,6]**

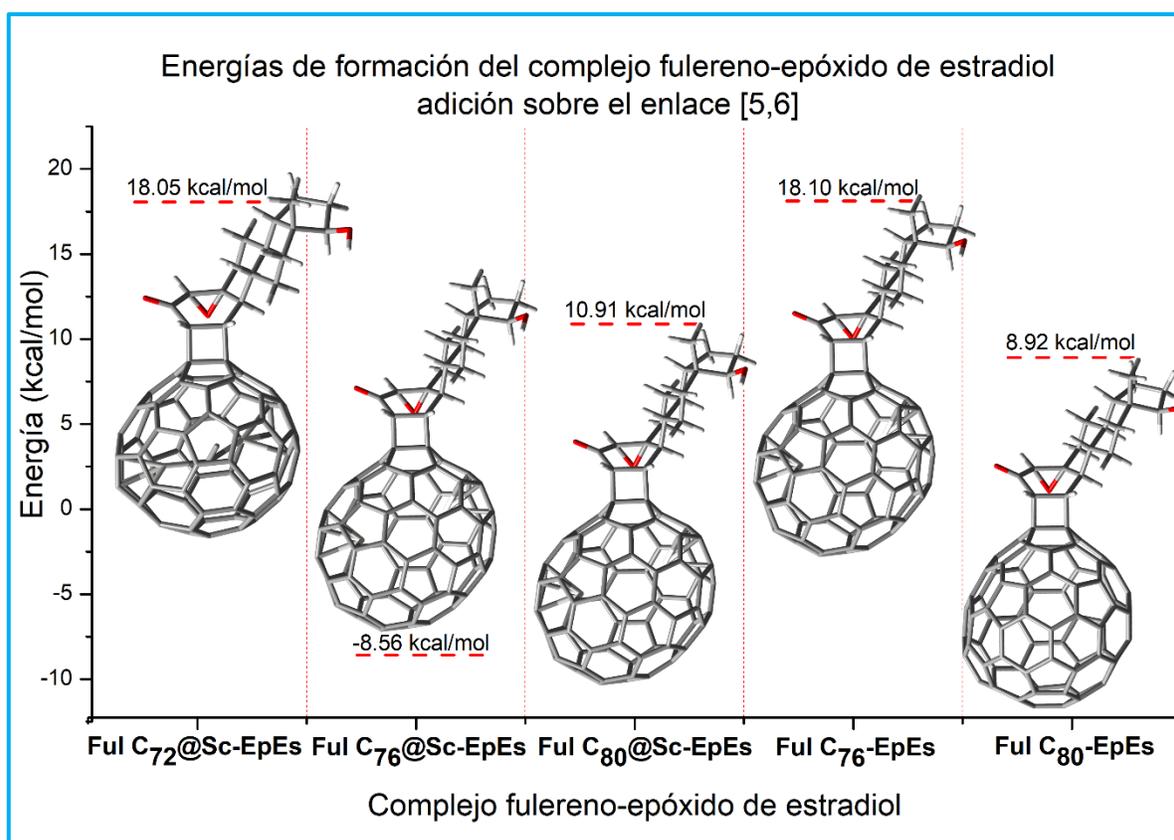
Complejos	Energía (u.a)	Energía (kcal/mol)
$C_{72}@Sc$ -EpEs	0.028	18.05
$C_{76}$ -EpEs	0.029	18.10
$C_{76}@Sc$ -EpEs	-0.014	-8.56
$C_{80}$ -EpEs	0.014	8.92
$C_{80}@Sc$ -EpEs	0.017	10.91

\*1Hartree (u.a) = 627.51 kcal/mol

Como puede observarse, el complejo más estable formado en la reacción de cicloadición es el de fullereno  $C_{76}@Sc$ -epóxido de estradiol. La energía de formación para este complejo fue de -8.6 kcal/mol, lo cual indica que el proceso es exotérmico. Este resultado concuerda con lo reportado por diversos grupos de investigación, quienes corroboran la excelente capacidad de los fulerenos endoédricos para llevar a cabo reacciones de cicloadición, en especial reacciones de tipo 2+2. En éstas, se ha confirmado la regioselectividad de la reacción hacia el enlace [5,6] <sup>(26)</sup> que es el estudiado en este trabajo.

Las energías de formación presentan diferencias significativas, haciendo notar la estabilidad del complejo  $C_{76}@Sc$ -epóxido de estradiol. Existen varios factores para explicar la mayor estabilidad de este complejo, uno de ellos es la presencia del Sc en el interior del fullereno, la cual le confiere una mayor estabilidad a la estructura de carbono al disminuir las tensiones entre los átomos de carbono. Dichas tensiones se mostrarán en el análisis estructural.

En la **Figura 23** se muestra el orden de estabilidad del complejo fullereno-epóxido de estradiol encontrado tras analizar la interacción [5,6].



**Figura 23.** Estabilidad relativa de los complejos  $C_n@Sc$ -epóxido de estradiol [5,6].

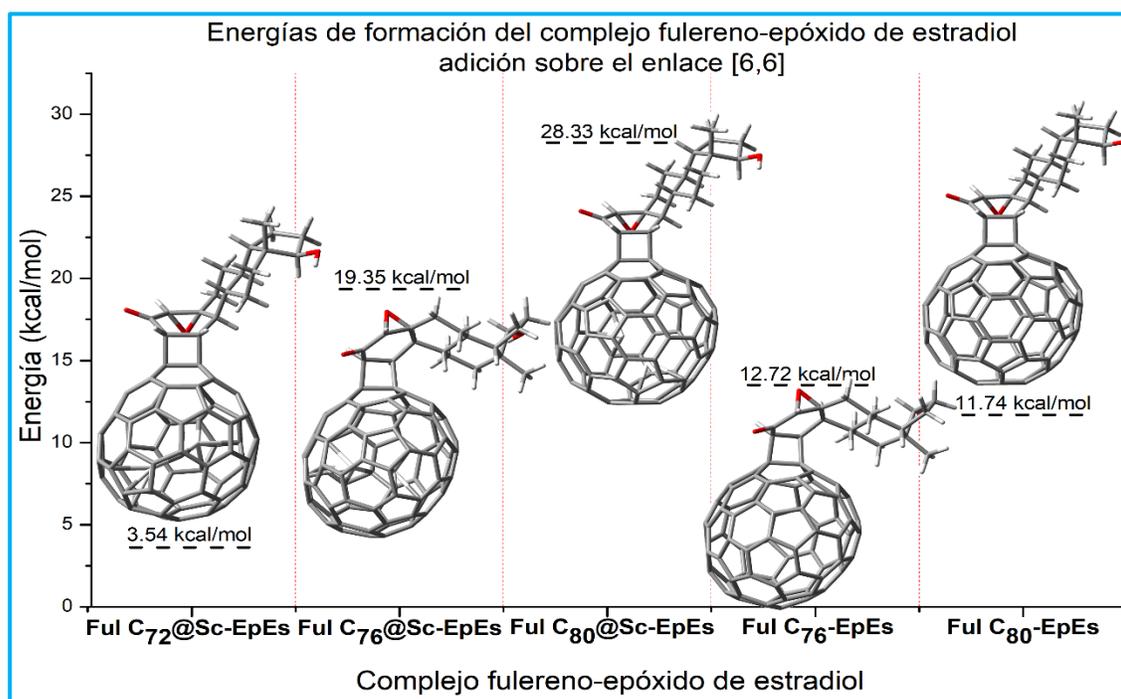
Como es sabido, el fullereno puede presentar diferentes tipos de reacciones en función de su regioselectividad, es decir, si el enlace atacado es el [5,6] o el [6,6].

Para poder comparar esta reactividad, en la **Tabla 6** se reportan las energías de formación del complejo fullereno-epóxido de estradiol en una interacción [6,6].

**TABLA 6. Energías de formación del complejo fullereno-epóxido de estradiol. Interacción [6,6]**

Complejo	Energía (u.a)	Energía (kcal/mol)
<b>C<sub>72</sub>@Sc-EpEs</b>	0.006	3.54
<b>C<sub>76</sub>-EpEs</b>	0.020	12.72
<b>C<sub>76</sub>@Sc-EpEs</b>	0.031	19.35
<b>C<sub>80</sub>-EpEs</b>	0.019	11.74
<b>C<sub>80</sub>@Sc-EpEs</b>	0.045	28.33

Para tener una idea más clara de las diferencias de estabilidad energética en la **Figura 24** se muestra un gráfico que representa la energía relativa para los complejos fullereno-epóxido de estradiol, obtenidos a partir de la interacción entre el epóxido de estradiol y el fullereno sobre el enlace [6,6].



**Figura 24.** Estabilidad relativa de los complejos fullereno-epóxido de estradiol [6,6].

Al comparar cada una de las reacciones mostradas en las **Figuras 23 y 24**, se observan en su mayoría procesos endotérmicos, ya que para llevar a cabo la reacción de cicloadición en los enlaces estudiados es necesario un aporte energético. Únicamente se observa una reacción viable, la cual tuvo lugar entre el fullereno  $C_{76}@Sc$  y el epóxido de estradiol en el sitio [5,6]; la energía calculada para este proceso fue de  $-8.6$  kcal/mol, un valor relativamente bajo, pero que indica la presencia de un proceso exotérmico, el cual podría llevarse a cabo con cierta facilidad. En cuanto al orden de estabilidad, este es distinto en cada una de las interacciones. En los complejos [5,6], la reacción más estable se llevó a cabo con el fullereno  $C_{76}@Sc$ , mientras que en el caso de la interacción [6,6] todos los complejos están asociados con procesos endotérmicos, de todos ellos, el complejo fullereno  $C_{72}@Sc$ -Epóxido de estradiol es el compuesto menos inestable.

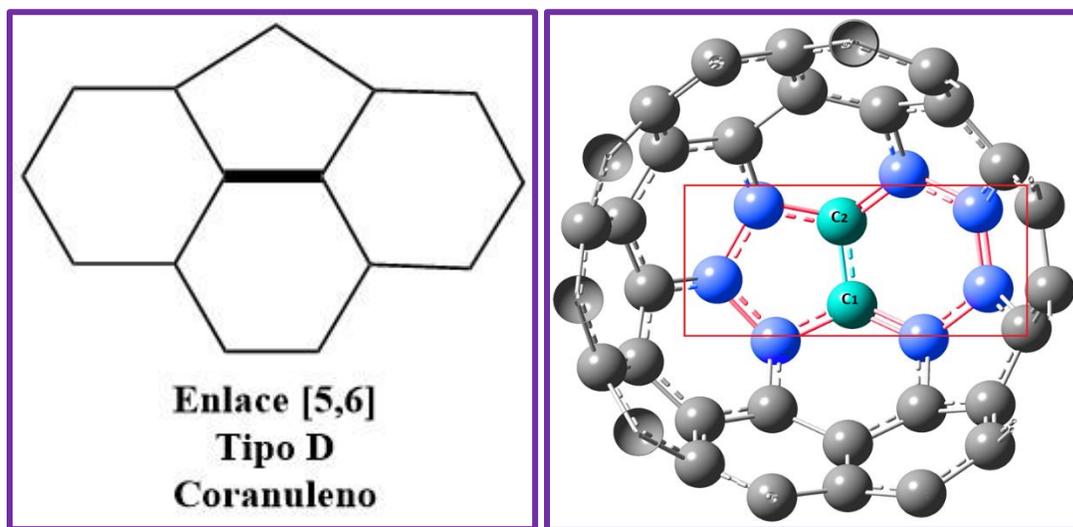
La regioselectividad hacia el enlace [5,6] observada en esta investigación concuerda con lo reportado por diversos grupos de investigación, cuyos estudios informan sobre la capacidad de los fullerenos endoédricos para llevar a cabo reacciones de cicloadición, en especial reacciones de tipo Diels-Alder y cicloadición [2+2] en el enlace [5,6] <sup>(28,38)</sup>.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la estabilidad energética puede estar íntimamente relacionada con efectos estructurales y/o electrónicos, para explorar esta correlación, en la siguiente sección se realiza un análisis estructural.

## 8.2.- Análisis estructural

Para estudiar los efectos derivados de los cambios en el número de carbonos que conforman el esqueleto del fulereno, se analizaron las distancias y ángulos de enlace que intervienen directamente en la reacción y de esta manera, encontrar una correlación entre la energía de formación y la tensión estructural.

Este análisis se llevó a cabo sobre el enlace [5,6] de tipo *Coranuleno* en todos los fulerenos estudiados. La **Figura 25** muestra los átomos de carbono que conforman los enlaces C-C analizados antes y después de la reacción con el epóxido de estradiol.



**Figura 25.** Representación del enlace tipo Coranuleno (*Derecha*). Estructura optimizada del fulereno  $C_{80}$ . En color verde se muestran los átomos de carbono que conforman el enlace [5,6], en color azul se muestran los carbonos adyacentes al enlace [5,6] (*Izquierda*).

Partiendo de la teoría de que las variaciones de la distancia entre Sc-Sc y C-C antes y después de la reacción están relacionadas con la estabilidad del complejo formado, se buscó la correlación entre la energía de formación y la estructura espacial.

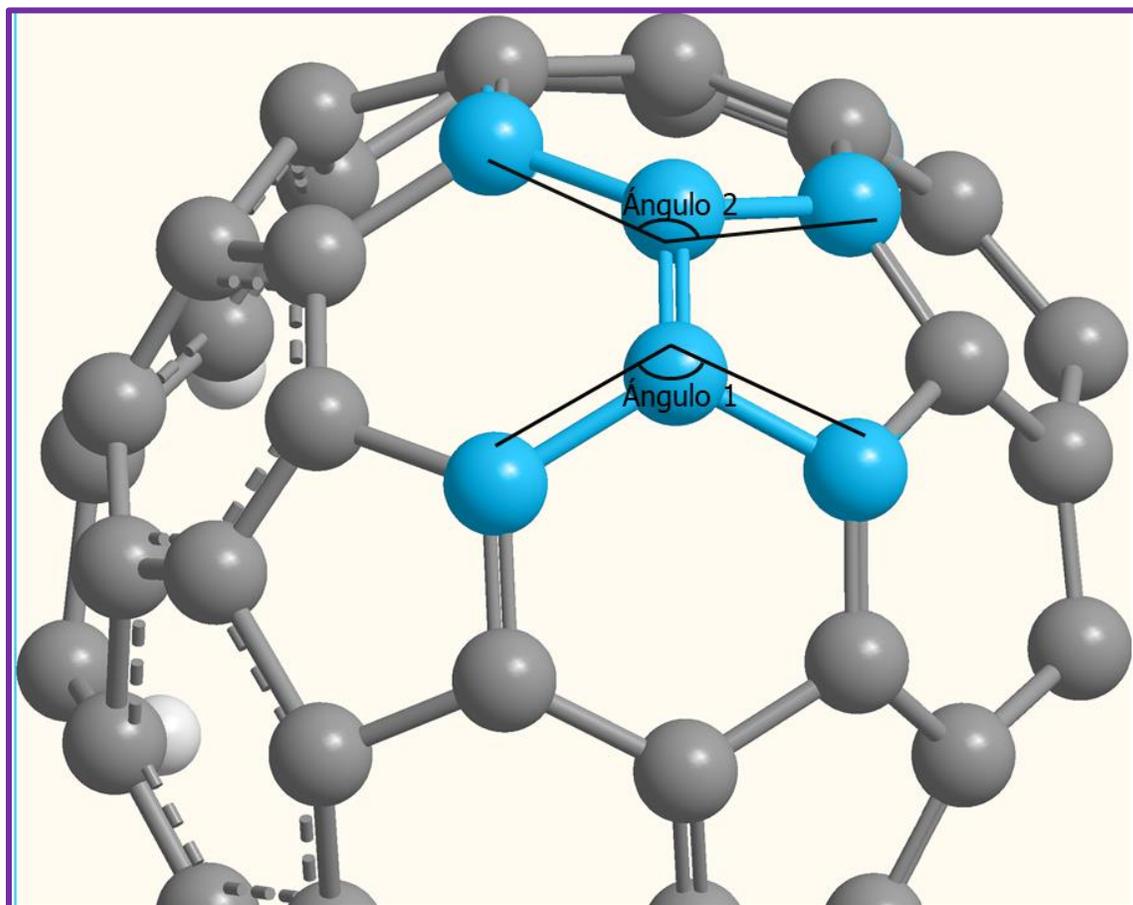
En la **Tabla 7** se muestran las distancias entre los átomos de Sc en el interior de las estructuras, junto con las distancias C-C en la posición [5,6] sobre la cual se llevó la adición de la molécula de epóxido de estradiol.

**Tabla 7. Distancias Sc-Sc y C-C del sitio de interacción [5,6]**

<b>Antes de la reacción de cicloadición</b>		
<b>Fulereo</b>	<b>Distancia Sc- Sc (Å)</b>	<b>Distancia C-C [5,6] (Å)</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	4.260	1.444
<b>C<sub>76</sub></b>	NA	1.451
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	4.524	1.438
<b>C<sub>80</sub></b>	NA	1.449
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	4.395	1.444
<b>Después de la reacción de cicloadición</b>		
<b>Fulereo</b>	<b>Distancia Sc- Sc (Å)</b>	<b>Distancia C-C [5,6] (Å)</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	4.242	1.618
<b>C<sub>76</sub></b>	NA	1.641
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	4.424	1.617
<b>C<sub>80</sub></b>	NA	1.602
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	4.533	1.628
<b>Δ Distancias de enlace</b>		
<b>Fulereo</b>	<b>Distancia Sc- Sc (Å)</b>	<b>Distancia C-C [5,6] (Å)</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	-0.017	+0.174
<b>C<sub>76</sub></b>	NA	+0.191
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	-0.100	+0.179
<b>C<sub>80</sub></b>	NA	+0.153
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	-0.138	+0.184

\*Referido a la distancia en el compuesto antes de la reacción de adición

En la **Figura 26** se muestran los átomos de carbono en la jaula fullerénica que conforman los ángulos de enlaces estudiados.



**Figura 26.** Ángulos de enlace del sitio de unión [5,6]. La importancia del estudio de los ángulos de enlace permite conocer características reactivas de la estructura de carbono.

En la **Tabla 8** se muestran los valores de los ángulos de enlace que poseen los átomos de carbono que conforman el enlace [5,6] sobre el cual se llevará a cabo la reacción de cicloadición.

**Tabla 8. Ángulos de enlace en la estructura fullerénica  
Interacción [5,6]**

<b>Antes de la reacción de cicloadición</b>		
<b>Fulereo</b>	<b>Ángulo de enlace 1</b>	<b>Ángulo de enlace 2</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	120.37°	122.19°
<b>C<sub>76</sub></b>	120.23°	120.14°
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	118.21°	118.71°
<b>C<sub>80</sub></b>	119.13°	119.95°
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	119.43°	120.49°
<b>Después de la reacción de cicloadición</b>		
<b>Fulereo</b>	<b>Ángulo de enlace 1</b>	<b>Ángulo de enlace 2</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	109.32°	112.11°
<b>C<sub>76</sub></b>	109.95°	109.23°
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	105.63°	102.30°
<b>C<sub>80</sub></b>	108.50°	109.17°
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	107.81°	108.04°
<b>Δ Ángulo de enlace</b>		
<b>Fulereo</b>	<b>Ángulo de enlace 1</b>	<b>Ángulo de enlace 2</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	-11.05°	-10.07°
<b>C<sub>76</sub></b>	-10.28°	-10.86°
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	-12.57°	-16.41°
<b>C<sub>80</sub></b>	-10.63°	-10.78°
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	-11.62°	-12.44°

\*Referido al ángulo de enlace en el compuesto antes de la reacción de adición

La **Figura 27** muestra los enlaces presentes en los complejos fullereno-epóxido de estradiol formados tras la reacción de cicloadición.

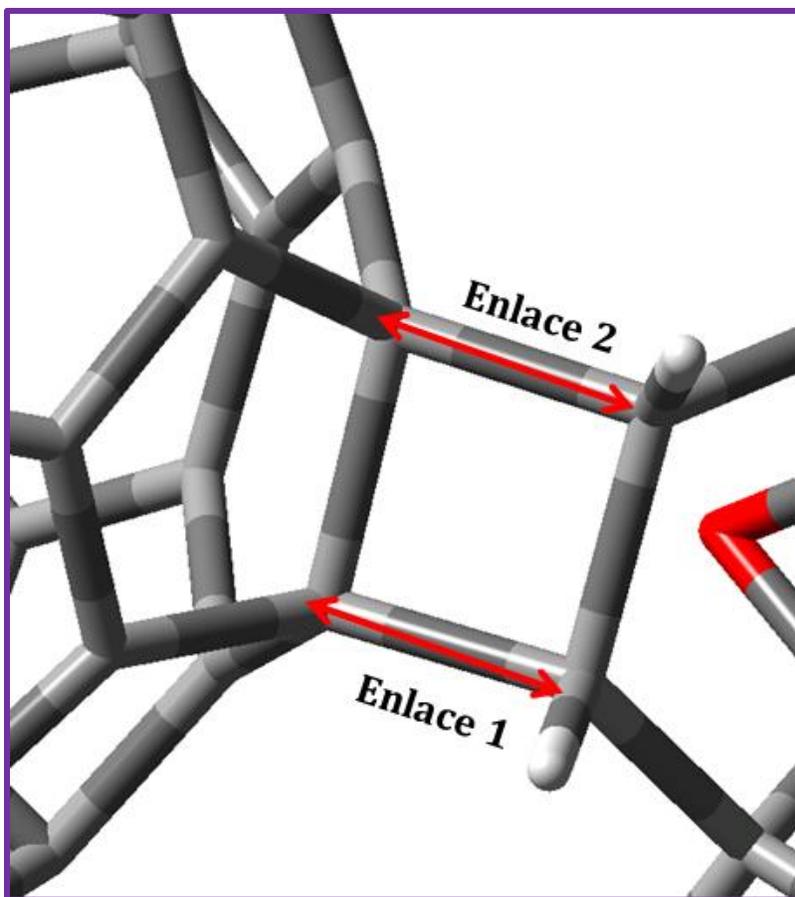


Figura 27. Enlaces fullereno-epóxido de estradiol.

Las **Tablas 8 y 9** muestran las distancias de enlace finales entre el sitio de unión del fullereno y el epóxido de estradiol, tanto de la reacción sobre el sitio [5,6] y [6,6].

**Tabla 8. Distancias de enlace Fullereno – Epóxido de estradiol.**

**Interacción [5,6]**

Fullereno	Distancia C <sub>Ful</sub> -C <sub>Est</sub>	Distancia C <sub>Ful</sub> -C <sub>Est</sub>
	Enlace 1 (Å)	Enlace 2 (Å)
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	1.593	1.590
<b>C<sub>76</sub></b>	1.590	1.580
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	1.593	1.573
<b>C<sub>80</sub></b>	1.594	1.604
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	1.580	1.592

**Tabla 9. Distancias de enlace Fullereno – Epóxido de estradiol.  
Interacción [6,6]**

<b>Fulereno</b>	<b>Distancia C<sub>Ful</sub>-C<sub>Est</sub> Enlace 1 (Å)</b>	<b>Distancia C<sub>Ful</sub>-C<sub>Est</sub> Enlace 2 (Å)</b>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	1.582	1.591
<b>C<sub>76</sub></b>	1.575	1.588
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	1.587	1.576
<b>C<sub>80</sub></b>	1.611	1.595
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	1.591	1.594

Como puede apreciarse, las distancias de enlace entre la molécula de epóxido de estradiol y la jaula del fullereno son muy similares en ambos sitios de reacción, por lo que se puede decir que estos datos no tienen alguna relación relevante con la estabilidad del compuesto final, misma que en la sección anterior, quedo definido el enlace [5,6] como el sitio en donde se producen aductos más estables.

Por otra parte, analizando los datos de los parámetros geométricos obtenidos de las distancias Sc-Sc en el interior de las estructuras y los ángulos de enlace C-C del sitio [5,6], además de las distancias de los nuevos enlaces fullereno-epóxido de estradiol podemos hacer las siguientes observaciones.

El Fullereno C<sub>72</sub> presenta el menor alargamiento de los átomos de Sc, lo cual puede ser una consecuencia de su asociación directa con el par de átomos de carbono que conforman el clúster de carburo de escandio que lo mantiene estable, esto podría contribuir a una menor movilidad de los átomos de Sc en el interior de la jaula de carbono, reduciendo la reactividad del fullereno por sí mismo y la estabilidad del complejo formado.

En cuanto a los átomos de carbono sobre los cuales se lleva a cabo la adición del epóxido de estradiol estos presentan un alargamiento significativo y una variación importante del ángulo de enlace. Sin embargo, no se considera a esta estructura como una molécula viable para secuestrar al epóxido de estradiol.

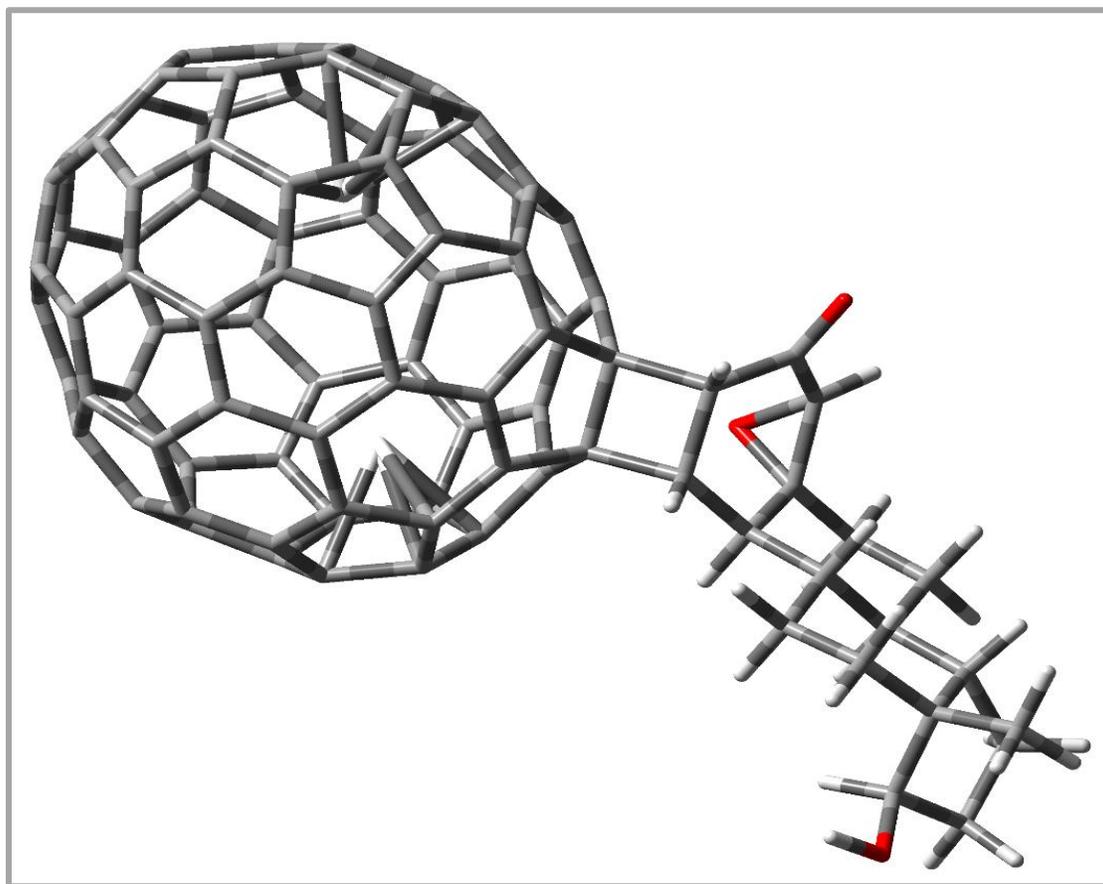
En cuanto al  $C_{76}$  presenta el mayor alargamiento del enlace C-C [5,6], sus ángulos de enlace tienen una reducción muy similar después de la reacción. Demostrando que existe una relación directa entre la estabilidad del aducto final con las características estructurales, ya que se hace evidente que esta es la estructura más inestable de las obtenidas mediante la interacción [5,6]. Podemos añadir también que la falta de un cúmulo metálico en el interior de la estructura desestabiliza a la jaula de carbono, no favoreciendo la formación del complejo.

Por el contrario, El complejo  $C_{76}@Sc$ -epóxido de estradiol se perfila como el complejo más estable, debido a que durante la reacción se observa liberación de energía después de su formación. La distancia entre átomos de Sc en esta estructura presento una reducción menor que  $C_{80}@Sc$ , mientras que en el enlace C-C del sitio [5,6] la distancia entre estos átomos aumento de manera significativa, sin llegar a igualar o superar a los otros fulerenos que se desestabilizaron. La presencia de los átomos de Sc en el interior estabiliza la estructura del  $C_{76}@Sc$ , de tal manera que el aducto final no se deforma a pesar del alargamiento de los enlaces [5,6].

El ángulo de enlace final presentó el menor valor, con lo cual las tensiones entre las distancias C-C de la caja de carbono disminuyeron lo suficiente como para soportar la adición del epóxido de estradiol. De acuerdo a las características geométricas de

los orbitales moleculares, átomos con ángulos de  $120^\circ$  presentan una hibridación  $sp^2$  de tipo trigonal plana, mientras que aquellos átomos que presentan ángulos cercanos a  $109^\circ$  presentan una geometría tetraédrica, de forma piramidal.

Recordemos que la reactividad del fullereno para las reacciones de cicloadición se ve favorecida cuando la estructura presenta ángulos de enlace que contribuyan a la piramidalización; en este caso  $C_{76}@Sc$  resulto ser el fullereno que presentaba ángulos de enlace más piramidalizados, condición que favorece ampliamente la adición del epóxido sobre esta estructura, haciéndola la más estable de todos los fullerenos estudiados. El aducto final se observa a continuación:



**Figura 28.** Complejo Fullereno  $C_{76}@Sc$ -Epóxido de estradiol. Se observa un aducto estabilizado por los átomos metálicos en el interior. A partir la adición del epóxido de estradiol la geometría del fullereno cambia a una forma más esférica, brindándole mayor estabilidad.

En cuanto a  $C_{80}$ , este fullereno presenta por naturaleza cierta inestabilidad la cual disminuye con la inserción de metales en su interior, en este caso Sc, lo que da como resultado un fullereno endoédrico  $C_{80}@Sc$ .

Si bien, estas estructuras no forman un producto estable tras la reacción de cicloadición, es evidente las características energéticas del producto obtenido, el cual a pesar de formarse a partir de un proceso endergónico (requiere energía) las energías totales son menores que en el caso de  $C_{72}@Sc$  y  $C_{76}$ .

En el caso de  $C_{80}$  la baja estabilidad puede atribuirse a ángulos y distancias de enlace pequeños, que no contribuyen a mantener la tensión suficiente en el sitio de unión, provocando la inestabilidad de la estructura final. El fullereno  $C_{80}@Sc$  por otro lado, presenta distancias C-C [5,6] muy grandes, incluso más que  $C_{76}@Sc$ , pero con ángulos pequeños, provocando una inestabilidad en la estructura, al no tener la tensión adecuada entre los anillos pentagonales y hexagonales que conforman el esqueleto de carbono, incluso en presencia de átomos de escandio en el interior.

Debido a la variación presentada en las distancias entre átomos de Sc del interior de la jaula de carbono; se sugirió llevar a cabo un análisis de cargas y distancias de enlace de los átomos de carbono adyacentes a Sc. Este análisis se llevó a cabo con la finalidad de corroborar la posible relación entre la estabilidad del complejo formado tras la reacción de cicloadición y los efectos electrónicos o estructurales. Inicialmente se estudiaron los valores de carga de los átomos que conforman el enlace [5,6]. Las **Tablas 10 a 13** muestran dicho análisis.

**Tabla 10. Análisis de cargas sobre átomos del sitio [5,6] en fulerenos antes de la reacción**

Fulereo	Carga del C <sub>1</sub>	Carga del C <sub>2</sub>	Carga Sc <sub>1</sub>	Carga Sc <sub>2</sub>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	C <sub>26</sub> = 0.000	C <sub>25</sub> = -0.018	Sc=0.430	Sc=0.430
<b>C<sub>76</sub></b>	C <sub>61</sub> = -0.012	C <sub>60</sub> = -0.009	-	-
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	C <sub>49</sub> = -0.007	C <sub>52</sub> = -0.005	Sc=0.607	Sc= 0.625
<b>C<sub>80</sub></b>	C <sub>2</sub> = -0.016	C <sub>1</sub> = -0.002	-	-
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	C <sub>2</sub> = -0.015	C <sub>1</sub> = -0.008	Sc=0.521	Sc= 0.575

**Tabla 11. Análisis de cargas sobre átomos del sitio [5,6] en fulerenos después de la reacción**

Fulereo	Carga del C <sub>1</sub>	Carga del C <sub>2</sub>	Carga Sc <sub>1</sub>	Carga Sc <sub>2</sub>
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	C <sub>26</sub> = -0.086	C <sub>24</sub> = -0.104	Sc=0.428	Sc=0.406
<b>C<sub>76</sub></b>	C <sub>61</sub> = -0.102	C <sub>60</sub> = -0.096	-	-
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	C <sub>49</sub> = -0.096	C <sub>52</sub> = -0.012	Sc=0.548	Sc= 0.626
<b>C<sub>80</sub></b>	C <sub>2</sub> = -0.100	C <sub>1</sub> = -0.094	-	-
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	C <sub>2</sub> = -0.095	C <sub>1</sub> = -0.085	Sc=0.556	Sc= 0.611

Es apreciable que la transferencia de carga aumenta en los átomos correspondientes al sitio de unión en el fulereo después de la reacción de cicloadición. Este cambio en la carga electrónica individual muestra valores muy similares en todas las estructuras estudiadas, por lo tanto, al relacionarlo con los datos del análisis estructural obtenidos previamente se puede inferir que la estabilidad de la caja fullerénica se mantiene debido a una transferencia de carga que no necesariamente proviene de los átomos de Sc. Debido a esta situación se llevó a cabo un análisis de cargas de los átomos de carbono adyacentes a los cúmulos de Sc.

Las siguientes tablas muestran la relación de carga electrónica entre los átomos de carbono cercanos a cada átomo de Sc en las estructuras de los fulerenos  $C_n@Sc$  antes y después de la reacción, esto con el fin de determinar el posible efecto de transferencia de carga de los átomos metálicos hacia la jaula de carbono.

**Tabla 12. Análisis de cargas y distancias de enlace de átomos de carbono adyacentes a los átomos de Sc antes de la reacción**

	Sc	Carbono	Distancia Sc-C (Å)	Carga
<b>Ful <math>C_{72}@Sc</math></b>	Sc 1	C <sub>20</sub>	2.244	-0.044
		C <sub>1</sub>	2.273	0.007
		C <sub>66</sub>	2.306	-0.036
		C <sub>19</sub>	2.311	-0.045
	Sc 2	C <sub>10</sub>	2.244	-0.048
		C <sub>9</sub>	2.273	0.007
		C <sub>59</sub>	2.307	-0.036
		C <sub>11</sub>	2.312	-0.045

	Sc	Carbono	Distancia Sc-C (Å)	Carga
<b>Ful <math>C_{76}@Sc</math></b>	Sc 1	C <sub>63</sub>	2.190	-0.014
		C <sub>60</sub>	2.231	-0.063
		C <sub>59</sub>	2.232	-0.042
		C <sub>61</sub>	2.270	-0.046
	Sc 2	C <sub>26</sub>	2.163	-0.02
		C <sub>24</sub>	2.204	-0.047
		C <sub>25</sub>	2.272	-0.044
		C <sub>18</sub>	2.275	-0.05

	Sc	Carbono	Distancia Sc-C(Å)	Carga
<b>Ful <math>C_{80}@Sc</math></b>	Sc 1	C <sub>63</sub>	2.187	-0.039
		C <sub>60</sub>	2.247	-0.043
		C <sub>77</sub>	2.259	-0.045
		C <sub>61</sub>	2.365	-0.068
	Sc 2	C <sub>22</sub>	2.183	-0.036
		C <sub>21</sub>	2.206	-0.035
		C <sub>23</sub>	2.396	-0.101
		C <sub>40</sub>	2.343	-0.092

**Tabla 13. Análisis de cargas y distancias de enlace de átomos de carbono adyacentes a los átomos de Sc después de la reacción**

	Sc	Carbono	Distancia Sc-C (Å)	Carga
<b>Ful C<sub>72</sub>@Sc</b>	Sc 1	C <sub>20</sub>	2.248	-0.048
		C <sub>1</sub>	2.303	-0.008
		C <sub>66</sub>	2.318	-0.033
		C <sub>19</sub>	2.276	-0.034
	Sc 2	C <sub>10</sub>	2.262	-0.046
		C <sub>9</sub>	2.316	-0.006
		C <sub>59</sub>	2.304	-0.03
		C <sub>11</sub>	2.290	-0.036

	Sc	Carbono	Distancia Sc-C (Å)	Carga
<b>Ful C<sub>76</sub>@Sc</b>	Sc 1	C <sub>63</sub>	3.242	0.000
		C <sub>60</sub>	3.614	-0.024
		C <sub>59</sub>	2.575	-0.028
		C <sub>61</sub>	3.317	-0.005
	Sc 2	C <sub>26</sub>	2.168	-0.015
		C <sub>24</sub>	2.191	-0.047
		C <sub>25</sub>	2.335	-0.056
		C <sub>18</sub>	2.326	-0.067

	Sc	Carbono	Distancia Sc-C (Å)	Carga
<b>Ful C<sub>80</sub>@Sc</b>	Sc 1	C <sub>63</sub>	2.205	-0.044
		C <sub>60</sub>	2.237	-0.049
		C <sub>77</sub>	2.253	-0.044
		C <sub>61</sub>	2.308	-0.055
	Sc 2	C <sub>22</sub>	2.166	-0.029
		C <sub>21</sub>	2.206	-0.048
		C <sub>23</sub>	2.293	-0.079
		C <sub>40</sub>	2.365	-0.100

Como puede observarse, los datos obtenidos tienen variaciones muy similares, sin embargo, puede apreciarse que hay una mayor distancia C-Sc en el fullereno C<sub>76</sub>@Sc. Finalmente, se puede afirmar que la estabilización energética encontrada para el fullereno C<sub>76</sub>@Sc frente a la epoxidación está íntimamente relacionada los cambios estructurales sobre la jaula de carbono, específicamente en su sitio de

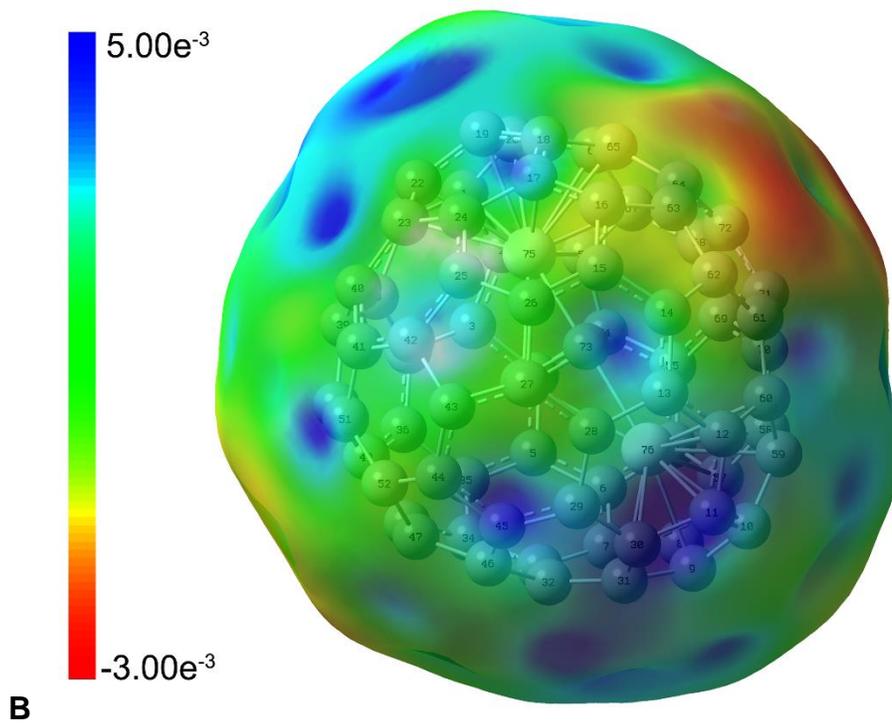
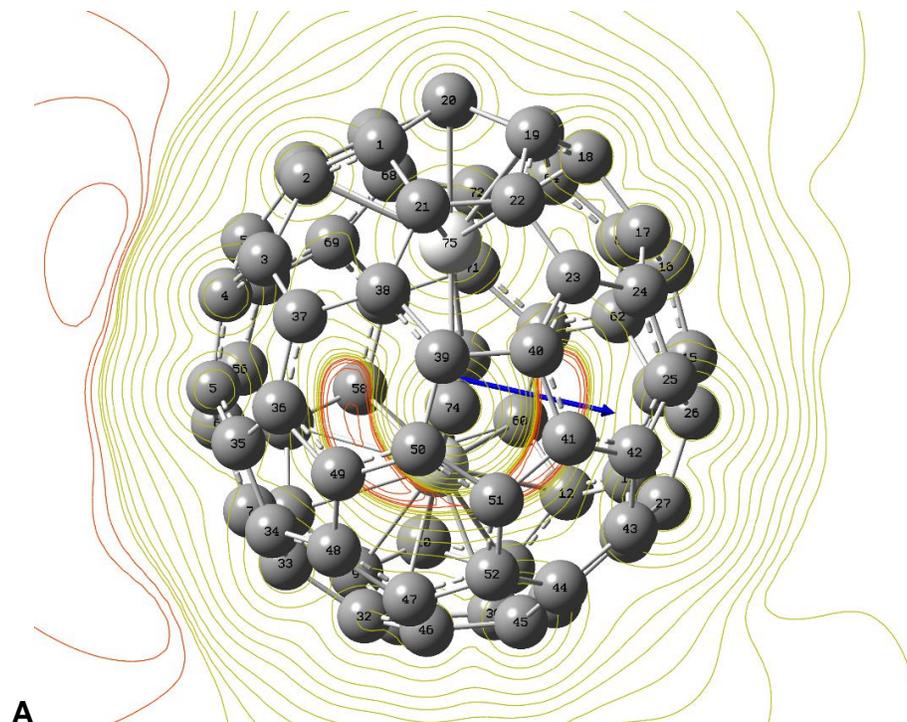
unión, estabilizando a la molécula. Este efecto estructural podría notarse en una mejor distribución de carga sobre los átomos de C, aumentando la deslocalización de los electrones pi, efecto que se buscará en la sección correspondiente a los efectos electrónicos.

### **8.3.- Potencial Electrostático Molecular y Momento dipolar**

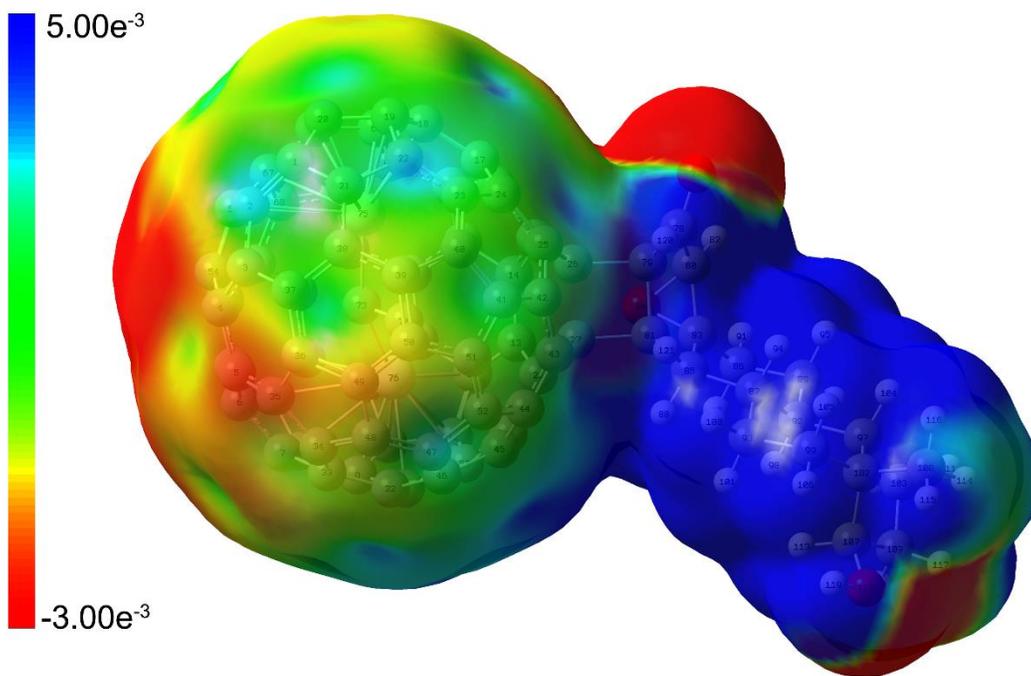
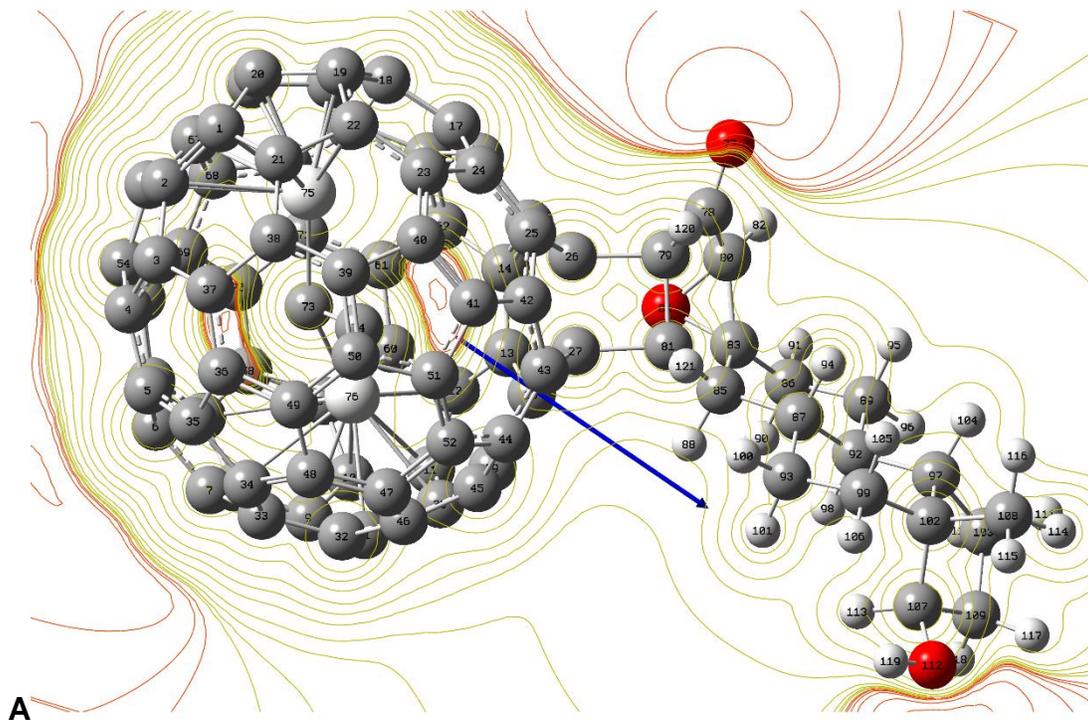
El potencial electrostático es el trabajo necesario para llevar una carga eléctrica desde el infinito hasta un punto sobre la superficie en el que éste es evaluado. En el contexto de la química computacional este parámetro puede ser utilizado para analizar la distribución de energías atractivas/repulsivas para una carga de prueba, de esta manera, es común analizarlo como un análogo de la distribución de densidad de probabilidad electrónica, sin que formalmente representen lo mismo.

El potencial electrostático graficado sobre la superficie de densidad electrónica nos permite conocer de manera gráfica la distribución de los electrones en una molécula usando los colores del espectro de luz visible como referencia. El color rojo indica las regiones en donde la densidad electrónica es mayor, mientras que las regiones en azul indican una menor densidad electrónica. Los estados intermedios siguen el orden de los colores del espectro, así, el color amarillo-verde representa las zonas donde existe un balance electrónico.

En las siguientes figuras se muestran superficies de Potencial Electrostático (PE) graficado sobre la densidad electrónica y el potencial electrostático sobre el plano del enlace entre el fullereno y el epóxido, en donde se localiza el enlace C—C para el complejo [5,6] en conjunto con el momento dipolo eléctrico.



**Figura 29. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del Fulereo  $C_{72}@Sc$  antes de la reacción de cicloadición.

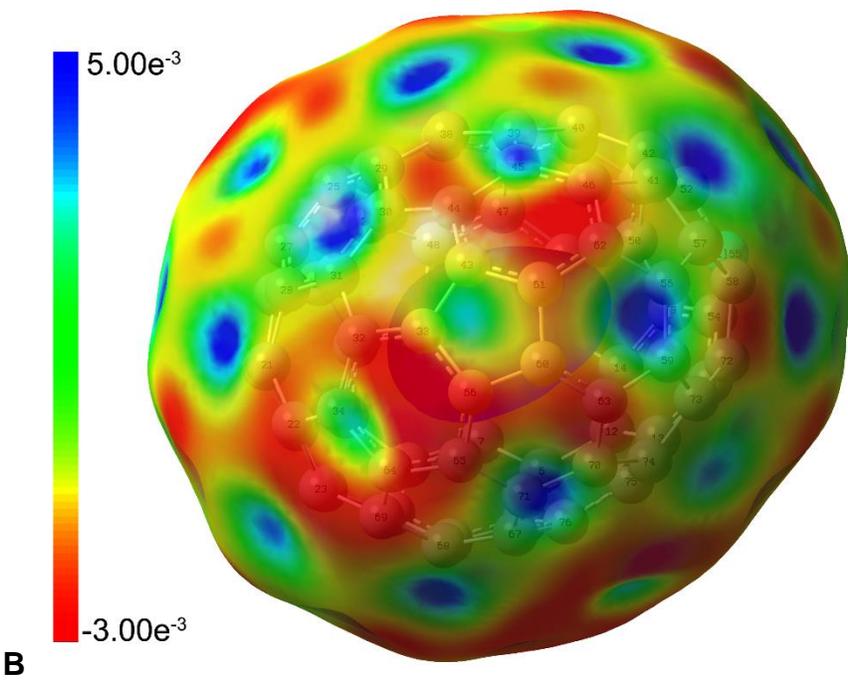
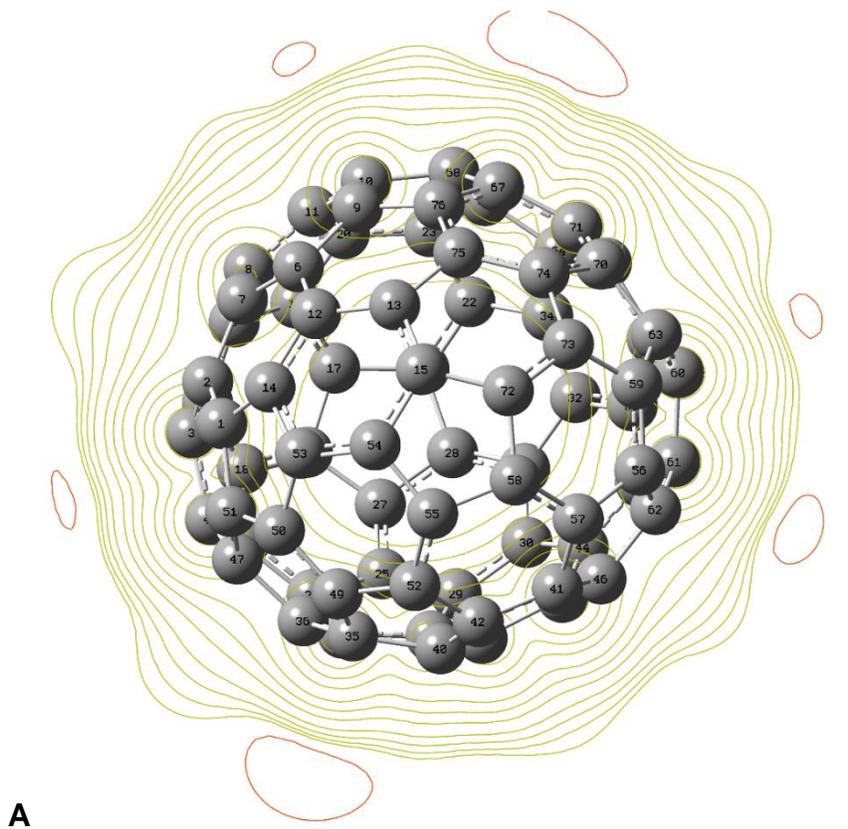


**Figura 30. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del complejo fullereno  $C_{72}@Sc$ -epóxido de estradiol.

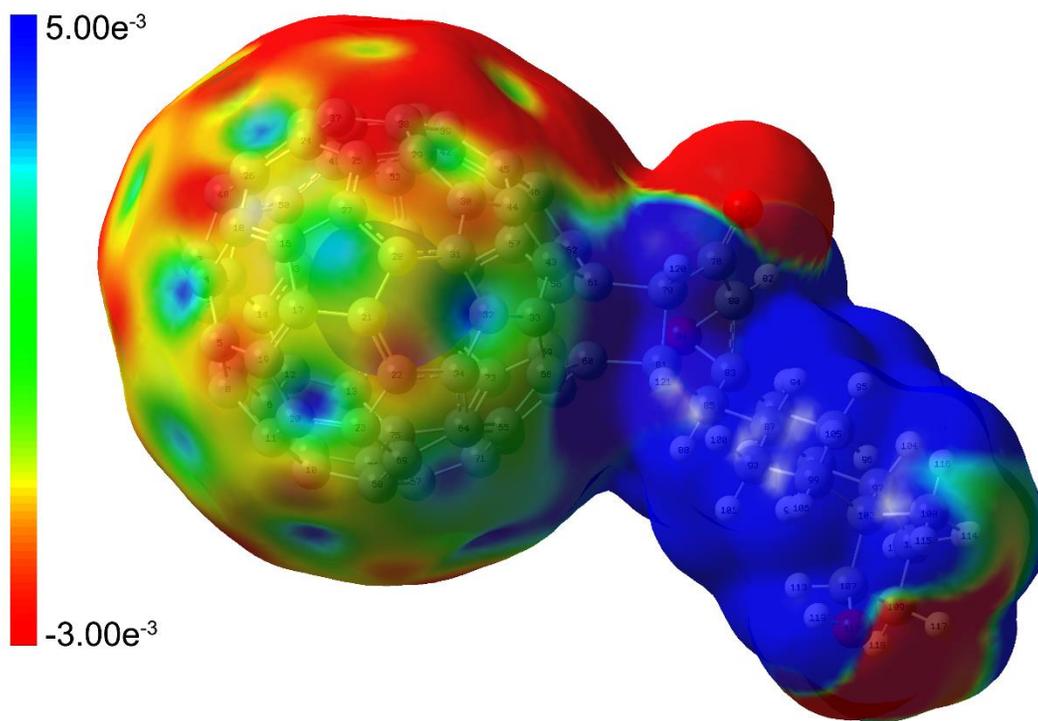
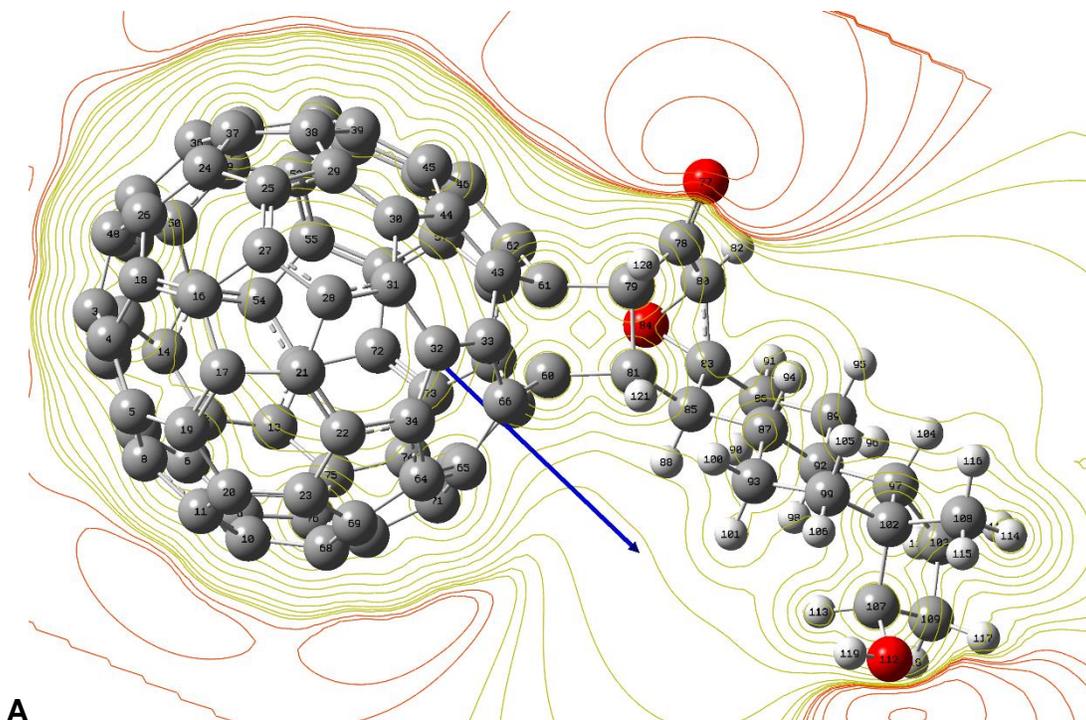
En la primera imagen se puede observar la densidad electrónica debida a los átomos de carbono del carburo de escandio que conforman el clúster, los cuales presentan electrones  $\pi$  paralelos. Estas características hacen que el fullereno  $C_{72}@Sc$  presente un momento dipolo hacia las periferias de la jaula de carbono, como se aprecia en las imágenes, dicho momento dipolo se prolonga hacia las zonas electronegativas de la molécula de fullereno, lo cual les confiere propiedades reactivas diferentes a las otras estructuras estudiadas.

Dada las características del  $C_{72}@Sc$ , se aprecian máximos negativos que podrían actuar como centros reactivos. Esta densidad electrónica está ubicada en los polos del fullereno.

En el mapa de potencial electrostático graficado sobre la densidad electrónica se puede observar que una vez llevada a cabo la reacción se forma un compuesto muy polarizado, se aprecian máximos positivos y negativos en el complejo, con densidades electrónicas neutras en el sitio de unión con el epóxido y el fullereno. El mapa de potencial electrostático muestra las densidades electrónicas en el plano de los carbonos del sitio de unión fullereno-epóxido de estradiol. En este se muestra que el clúster de carburo de escandio del interior de la jaula de carbono de  $C_{72}@Sc$  cambia la distribución electrónica y el momento dipolo se reorienta hacia el centro positivo de la molécula de epóxido de estradiol. Este mapa también nos ayuda a visualizar la densidad sobre cada átomo de carbono en el nuevo enlace creado, el cual se aprecia como un centro electrónico estable.



**Figura 31. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del Fullereno C<sub>76</sub> antes de la reacción de cicloadición.



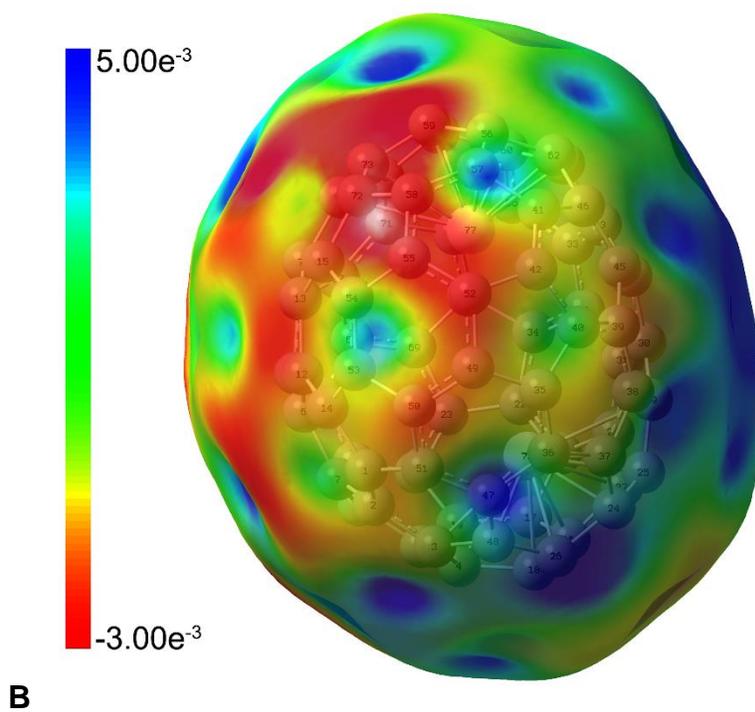
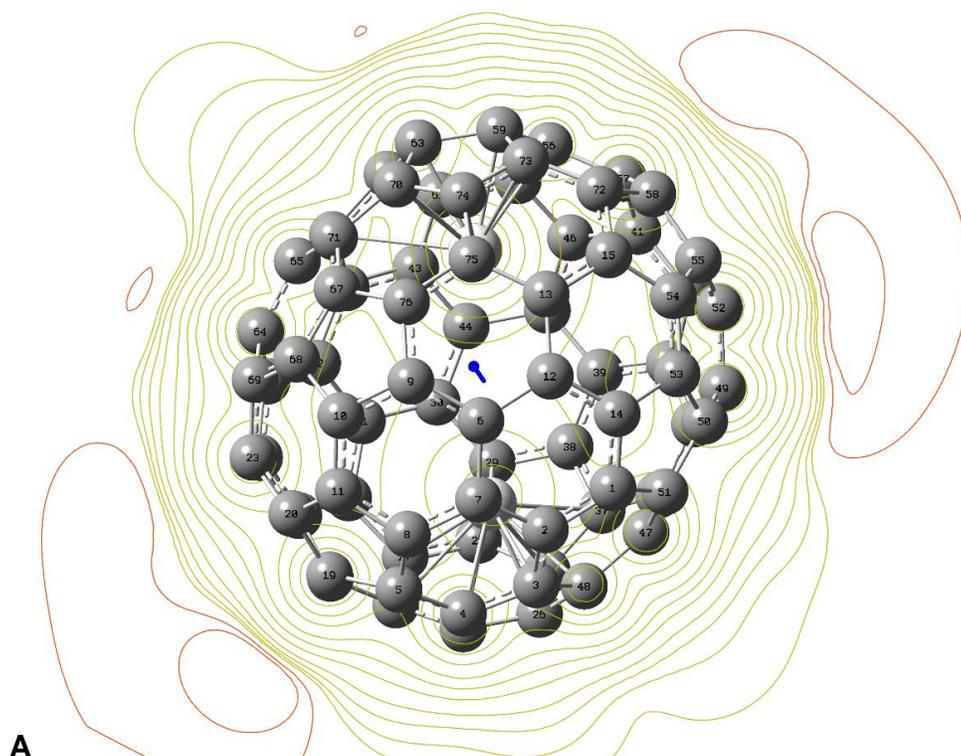
**Figura 32. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del complejo fullereno C<sub>76</sub>-epóxido de estradiol.

Para el caso de  $C_{76}$  los mapas de la **figura 31** y **32** muestran una distribución completamente diferente. En esta existen muchos polos ubicados simétricamente en toda la molécula, esto provoca un momento dipolo prácticamente nulo. La ausencia de un cúmulo interno en el fullereno genera una densidad electrónica positiva, debido a la escasez de electrones en su interior.

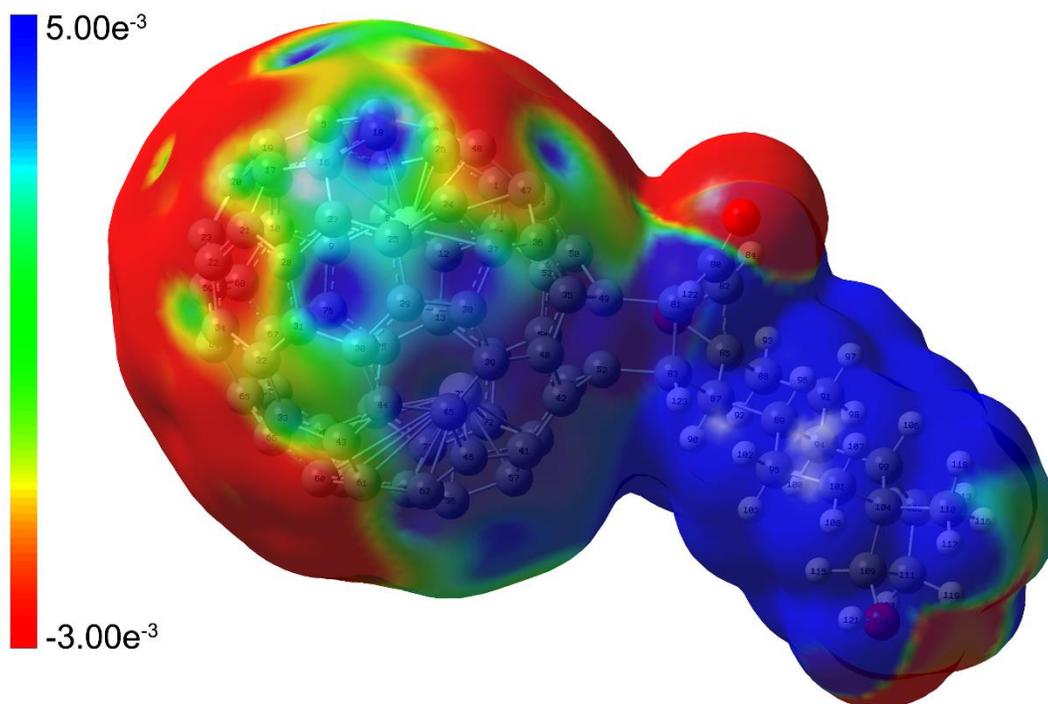
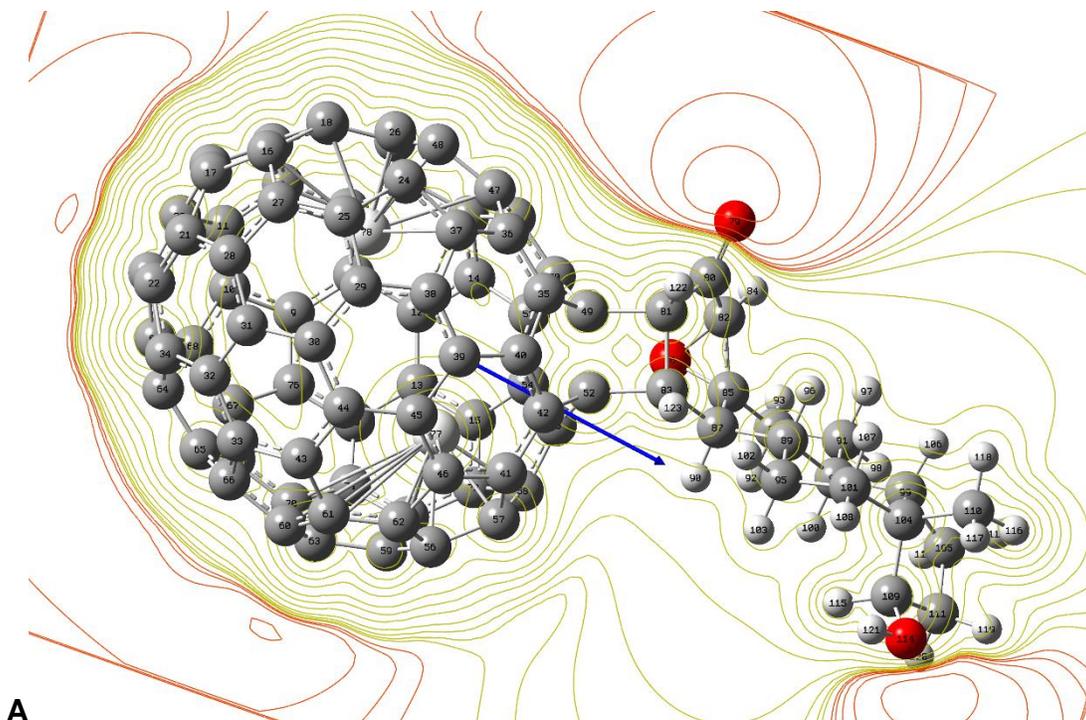
Tras la reacción de cicloadición, se aprecia un gran cambio en la molécula de fullereno. Primeramente, el momento dipolo incrementa significativamente y se orienta hacia la molécula de epóxido de estradiol. El aducto final se muestra como una molécula sumamente polarizada, en la cual se observa una nube electrónica predominantemente negativa sobre la jaula de carbono del fullereno y una densidad electrónica positiva predominando sobre el epóxido de estradiol.

Los mapas de potencial electrostático, al igual que los mapas observados en  $C_{72}@Sc$ , no muestran cambio o perturbaciones electrónicas sobre el sitio de unión de las moléculas. Este centro reactivo cambia una vez llevado a cabo la reacción, tras ser uno de los puntos con densidad electrónica negativa, una vez adicionado el epóxido se pierde dicha propiedad.

En concordancia con los resultados de estabilidad, es posible apreciar el por qué a pesar de ser un enlace lo suficientemente estable el aducto final no lo fue. La principal razón puede ser atribuida a la extensa nube electrónica negativa en la jaula de carbono, lo que podría generar nuevos centros reactivos que propicien nuevas adicciones y por lo tanto la inestabilidad de la molécula. En el orden de reacción obtenido a partir de los cálculos de estabilidad energética analizados en la primera sección, este complejo fue el más inestable.



**Figura 33. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del fulereno C<sub>76</sub>@Sc antes de la reacción de cicloadición.



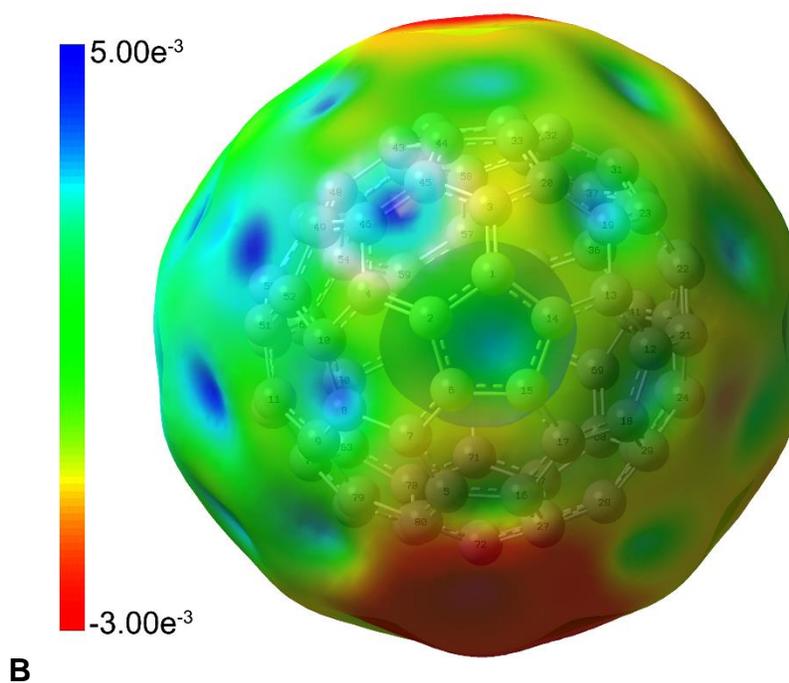
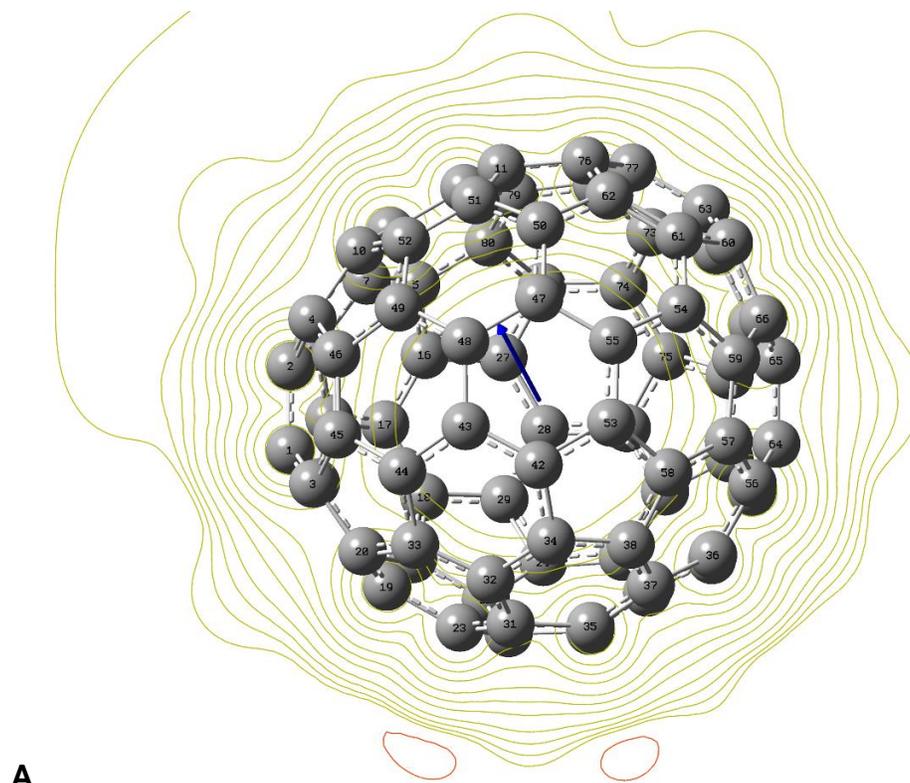
**Figura 34. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica en el complejo fullereno  $C_{76}@Sc$ -epóxido de estradiol.

El análisis de estabilidad energética indicó que  $C_{76}@Sc$  formó el complejo más estable con epóxido de estradiol. En las **Figuras 33 y 34** se observa un gran cambio en la distribución de potencial, mostrando una gran polarización de densidad electrónica.

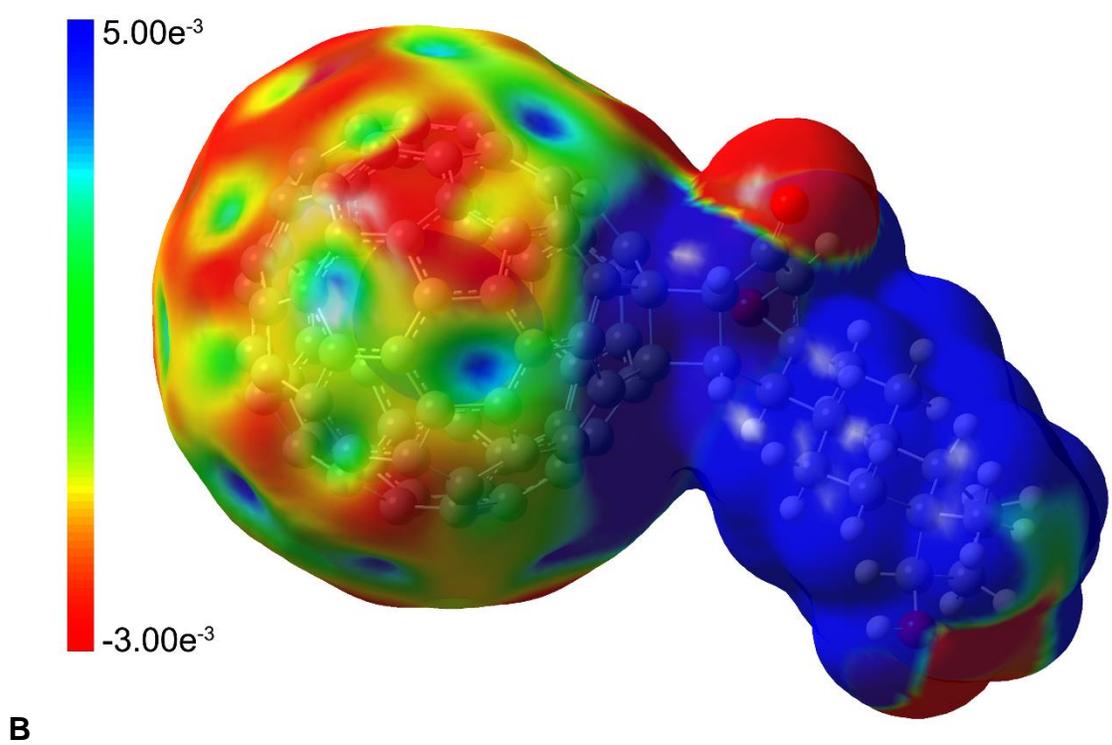
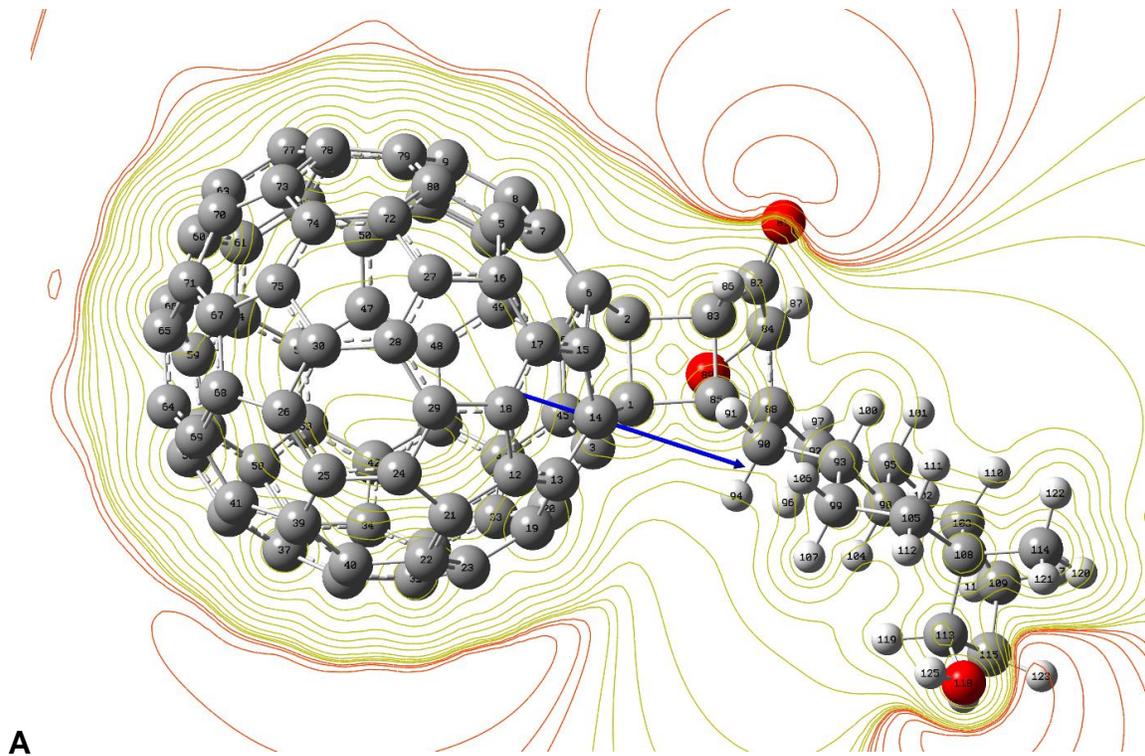
De manera general, se ha observado que en los complejos fullereno-epóxido de estradiol, al formarse el aducto final la distribución del potencial tiene una región negativa sobre el fullereno y positiva sobre el estradiol. Esto se acentúa en el caso del  $C_{76}@Sc$ , en el que la polarización es mayor, tal como lo demuestra la magnitud del momento dipolo, mismo que respeta la dirección original del momento dipolo en el fullereno  $C_{76}@Sc$ .

Si bien, la distribución del potencial no es simétrica en la molécula final, se observa una mayor estabilidad sobre el sitio reactivo. Los cambios conformacionales estudiados en la segunda sección demostraron una relación más estrecha con la estabilidad que los cambios electrónicos.

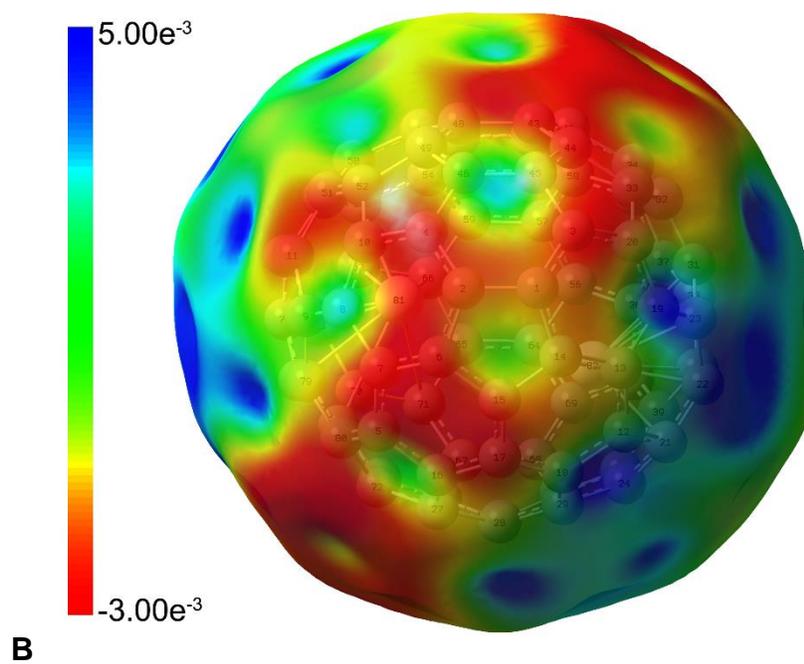
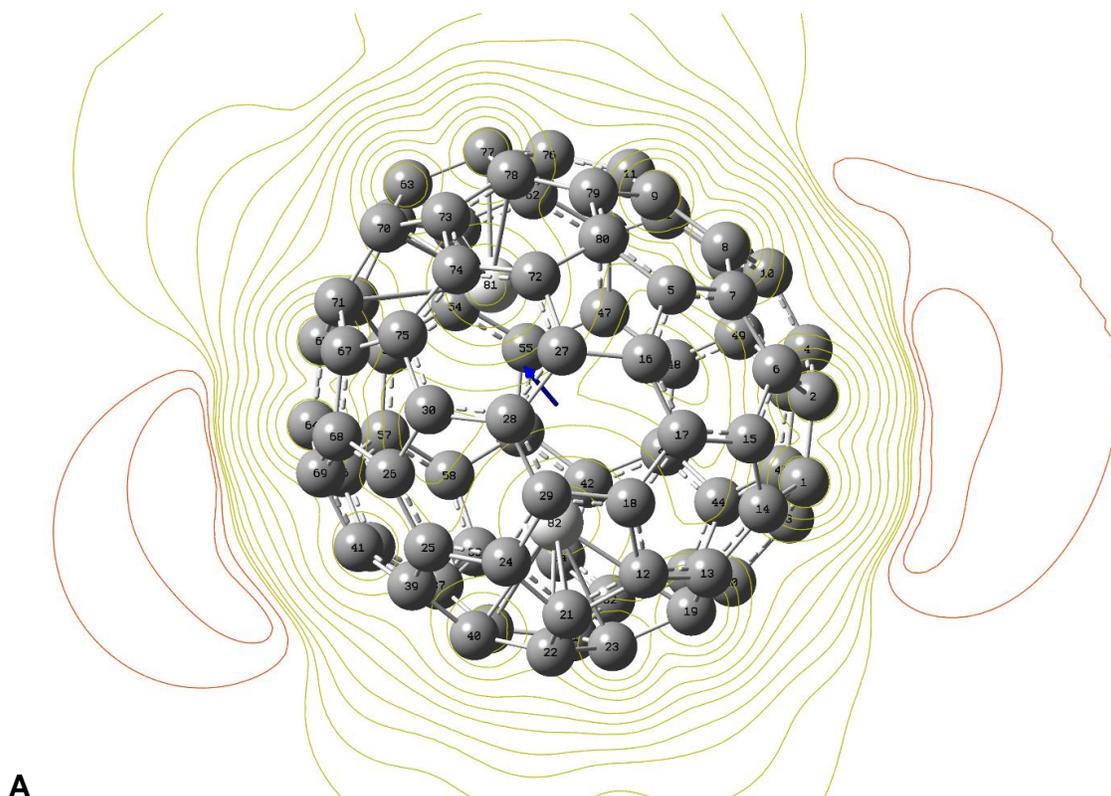
Como puede observarse en las siguientes imágenes, para los Fullerenos  $C_{80}$  y  $C_{80}@Sc$  la situación es contraria, estas son estructuras muy simétricas. En ellas la distribución del potencial es casi cero en una buena parte de la superficie, el momento dipolo es casi nulo, 0.58 y 0.54 D respectivamente, con muchos polos ubicados simétricamente en toda la molécula a pesar de que el momento dipolo es nulo. La presencia del escandio provoca una redistribución que en el caso del  $C_{80}@Sc$  provocando la aparición de una región ecuatorial de gran concentración de densidad electrónica (cinturón rojo) la cual perduró después de la cicloadición.



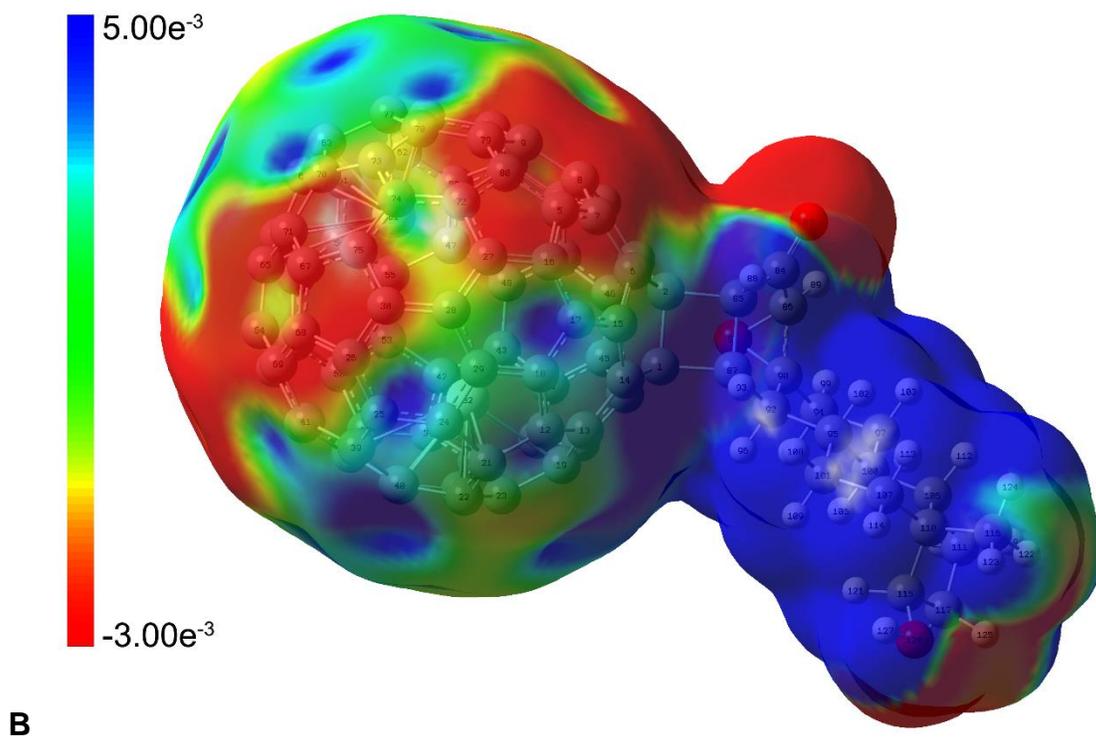
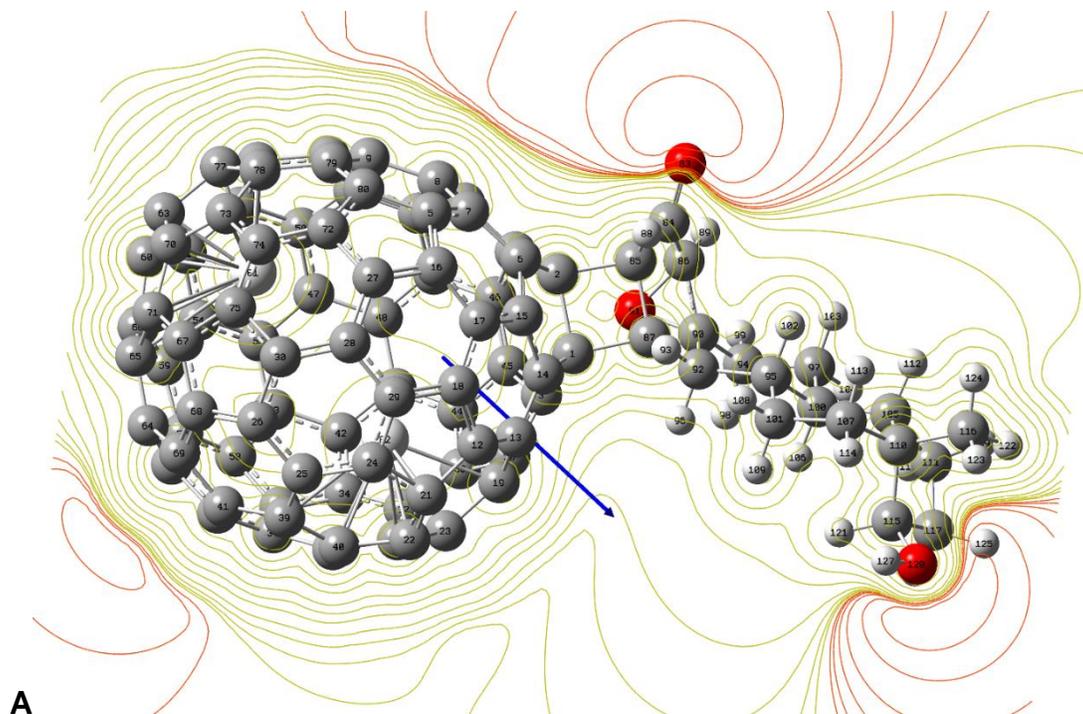
**Figura 35. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del fullereno C<sub>80</sub> antes de la reacción de cicloadición



**Figura 36. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del complejo fullereno C<sub>80</sub>-epóxido de estradiol.



**Figura 37. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del fulereno  $C_{80}@Sc$  antes de la reacción de cicloadición



**Figura 38. A)** Potencial electrostático(PE), momento dipolar y **B)** Mapa de PE sobre la densidad electrónica del complejo fullereno C<sub>80</sub>@Sc-epóxido de estradiol.

## 8.4.- Análisis de los orbitales de frontera

El concepto de orbitales moleculares se emplea para proveer una descripción de la estructura electrónica de una molécula poliatómica. Este estudio permite predecir las propiedades reactivas en moléculas grandes.

### 8.4.1 Energías de los orbitales de frontera

Las **Tablas 14** y **15** muestran las energías en los orbitales HOMO y LUMO en cada uno de los fulerenos antes de la reacción y de los complejos fullereno-epóxido de estradiol.

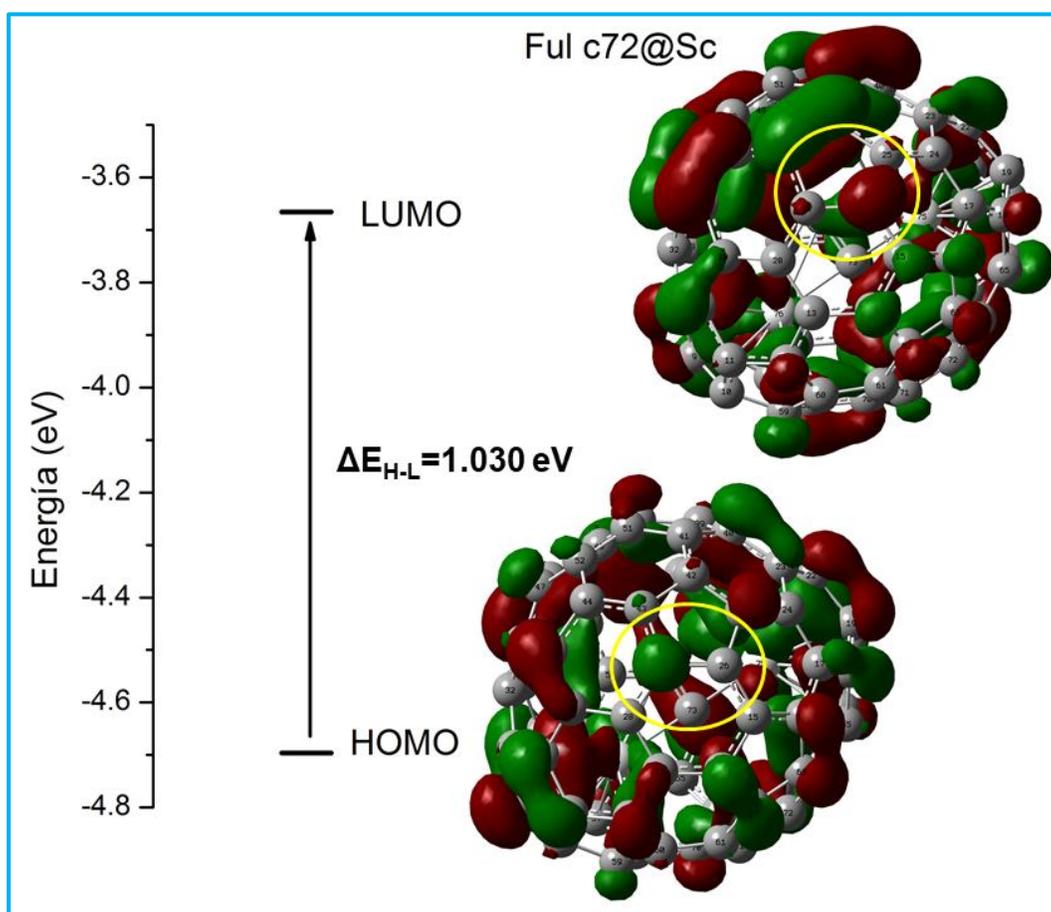
**Tabla 14.  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  fulerenos de caja vacía**

Fulero	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)
<b>C<sub>72</sub>@ Sc</b>	-4.696	-3.666	1.030
<b>C<sub>76</sub></b>	-4.926	-3.880	1.046
<b>C<sub>76</sub>@ Sc</b>	-4.273	-4.166	0.107
<b>C<sub>80</sub></b>	-4.675	-4.636	0.038
<b>C<sub>80</sub>@ Sc</b>	-4.076	-3.982	0.094

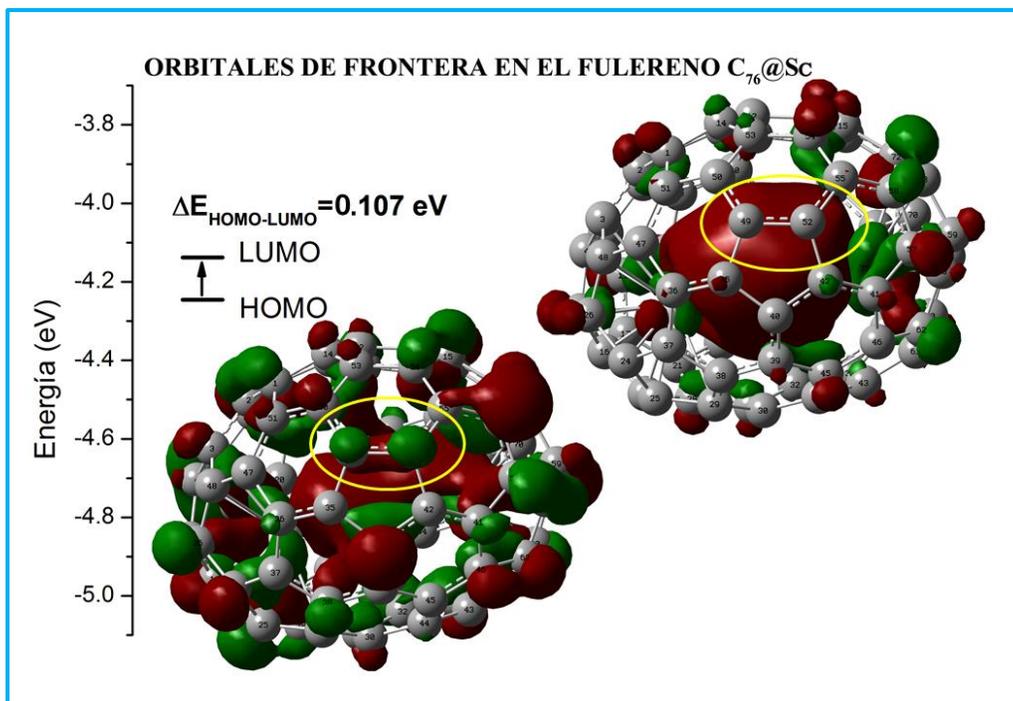
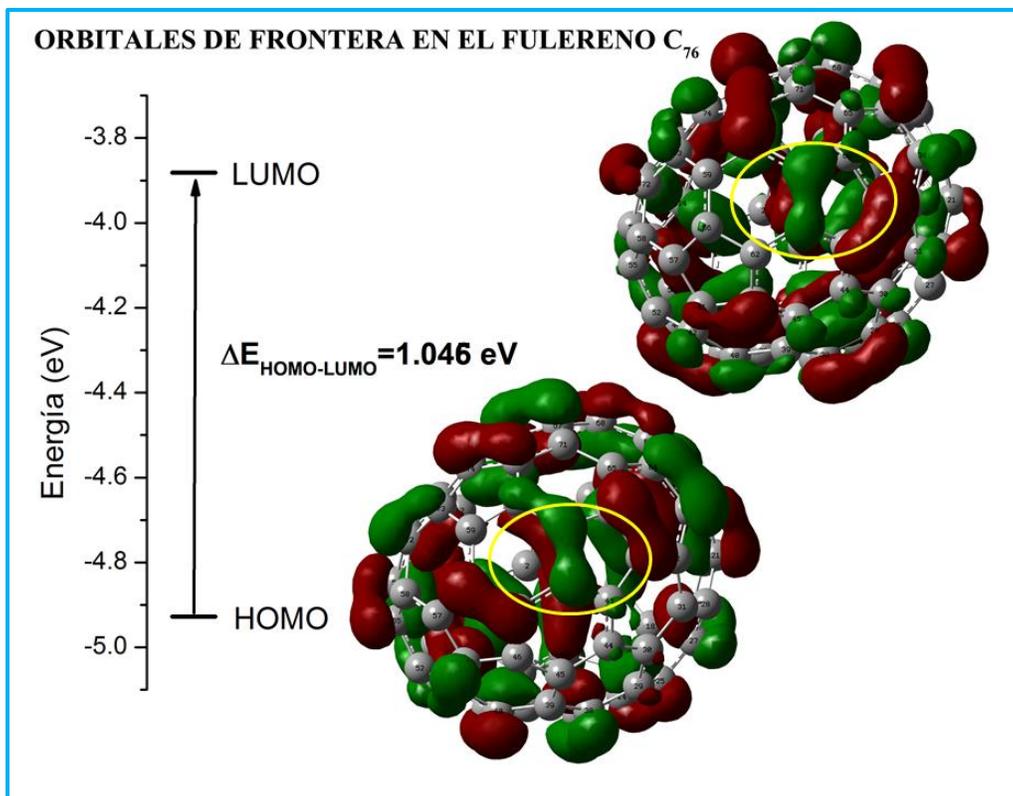
**Tabla 15.  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  fullereno - epóxido de estradiol**

Complejo	$E_{\text{HOMO}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)
<b>C<sub>72</sub>@ Sc-EpEs</b>	-4.497	-3.879	0.619
<b>C<sub>76</sub>-EpEs</b>	-4.593	-3.992	0.600
<b>C<sub>76</sub>@ Sc-EpEs</b>	-4.260	-3.931	0.329
<b>C<sub>80</sub>-EpEs</b>	-4.566	-4.443	0.123
<b>C<sub>80</sub>@ Sc-EpEs</b>	-4.210	-4.162	0.048

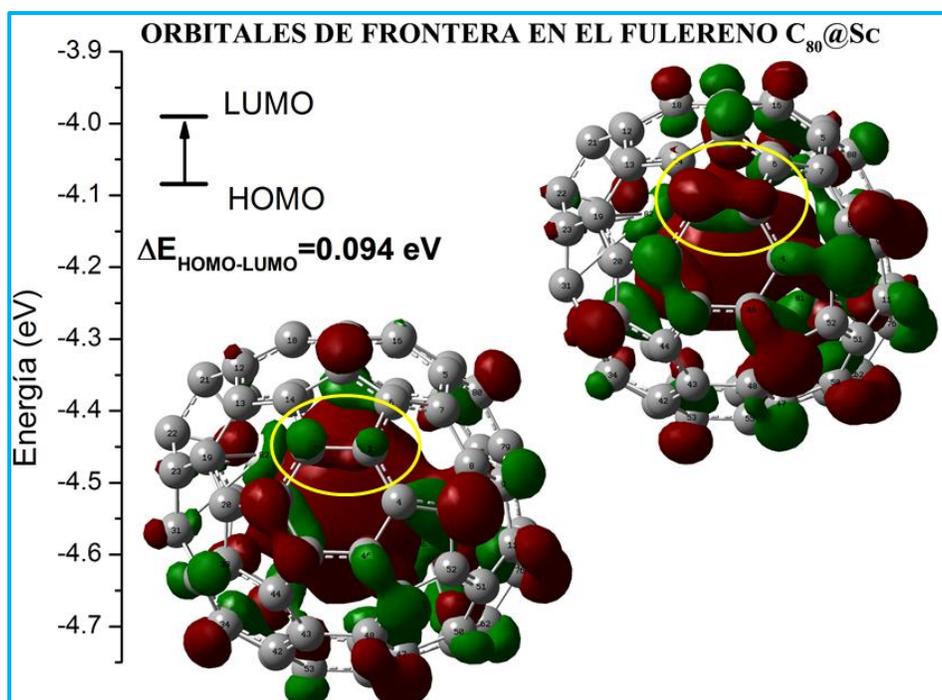
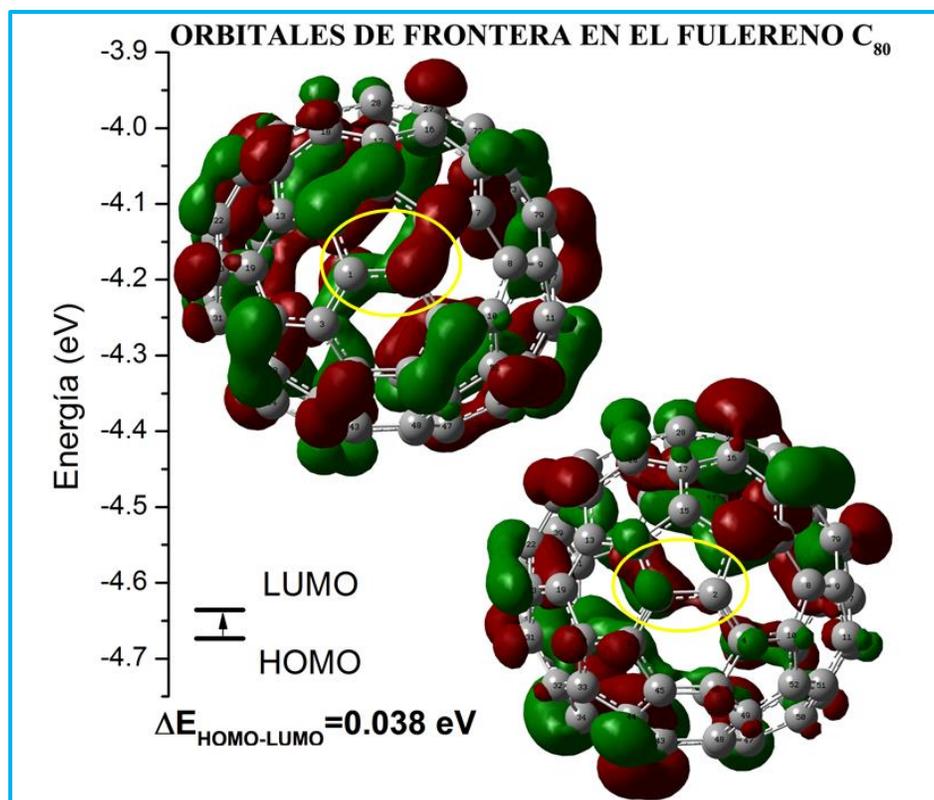
Para apreciar de una mejor manera las diferencias energéticas entre los orbitales de frontera estudiados en las estructuras fullerénica se elaboraron gráficos en donde se muestra el  $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$  antes y después de la reacción. En las siguientes imágenes se muestran gráficos comparativos entre la energía de los orbitales de frontera de cada fullereno estudiado, junto con el cambio en la estructura electrónica en presencia de átomos de escandio, comparando los orbitales antes de la reacción y después de la reacción de cicloadición.



**Figura 39.** Diagrama de orbitales de frontera de fullereno C<sub>72</sub>@Sc antes de la reacción. En la parte central se aprecia el sitio [5,6].



**Figura 40.** Diagrama de orbitales de frontera de fullereno  $C_{76}$  y  $C_{76}@Sc$  antes de la reacción. En la parte central se aprecia el sitio [5,6].



**Figura 41.** Diagrama de orbitales de frontera de fullereno C<sub>80</sub> y C<sub>80</sub>@Sc antes de la reacción. En la parte central se aprecia el sitio [5,6].

En cada uno de los diagramas anteriores se aprecian los valores energéticos de los orbitales de frontera, característica que está estrechamente relacionada con la simetría de las estructuras de fullereno y los cambios conformacionales que sufre tras la adición de un metal de transición en su interior.

Como se mencionó en secciones anteriores, el caso de  $C_{72}@Sc$  es especial, debido a que solamente puede existir en presencia de un clúster de carburo de escandio en su interior (por ello el estudio se llevó a cabo sólo con esta estructura). Puede apreciarse en el diagrama correspondiente que la densidad electrónica está concentrada sobre los átomos de carbono y sobre los enlaces C-C, pero el interior del fullereno no tiene contribución, como es el caso en todos los otros fullerenos con átomos de escandio en el interior. El  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  es muy grande en este caso.

Para los fullerenos  $C_{76}$  y  $C_{76}@Sc$  se pueden apreciar fenómenos completamente distintos. El fullereno  $C_{76}$  en presencia de escandio presenta una disminución en el  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$ . Dicha disminución se cree puede ser atribuida a la presencia de los átomos de escandio, los cuales atraen a los electrones al interior de la jaula de carbono, haciéndolo muy propenso a que sus orbitales vacíos sean ocupados por electrones de moléculas cercanas.

Un caso muy distinto ocurre con  $C_{80}$  y  $C_{80}@Sc$ , los valores de  $\Delta E_{HOMO-LUMO}$  son muy pequeños en ambos casos. Se aprecia un aumento de dicho valor en presencia de los átomos de escandio, aunque no es tan marcado como en el caso de  $C_{72}@Sc$ . Probablemente este aumento de energía esté relacionado con el hecho de que en su interior sólo se encuentran dos átomos de escandio, lo que permite una mayor atracción de electrones en el interior de la molécula, cosa muy contraria a  $C_{72}@Sc$ .

#### 8.4.2. Análisis de la dureza química como criterio de estabilidad energética

La dureza química es una propiedad global del sistema, esta describe la resistencia impuesta por este al cambio en su distribución electrónica, motivo por el cual se toma como un descriptor de la reactividad.

Se expresa de la siguiente manera:

$$\eta = \frac{I-A}{2} \approx \frac{E_{LUMO}-E_{HOMO}}{2}$$

En donde:

$\eta$  = Dureza química

$I$  = Energía de ionización

(-Energía en el orbital HOMO usando el Teorema de Koopmans).

$A$  = Afinidad electrónica

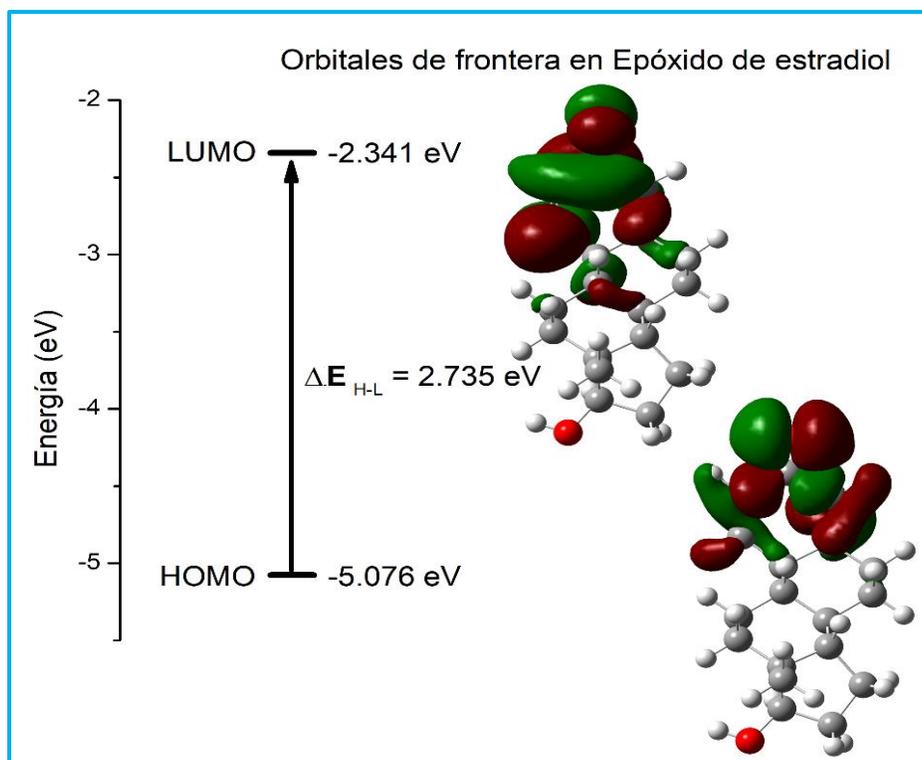
(-Energía en el orbital LUMO usando el Teorema de Koopmans).

La siguiente tabla muestra los valores de dureza química ( $\eta$ ) para cada fulereno estudiado.

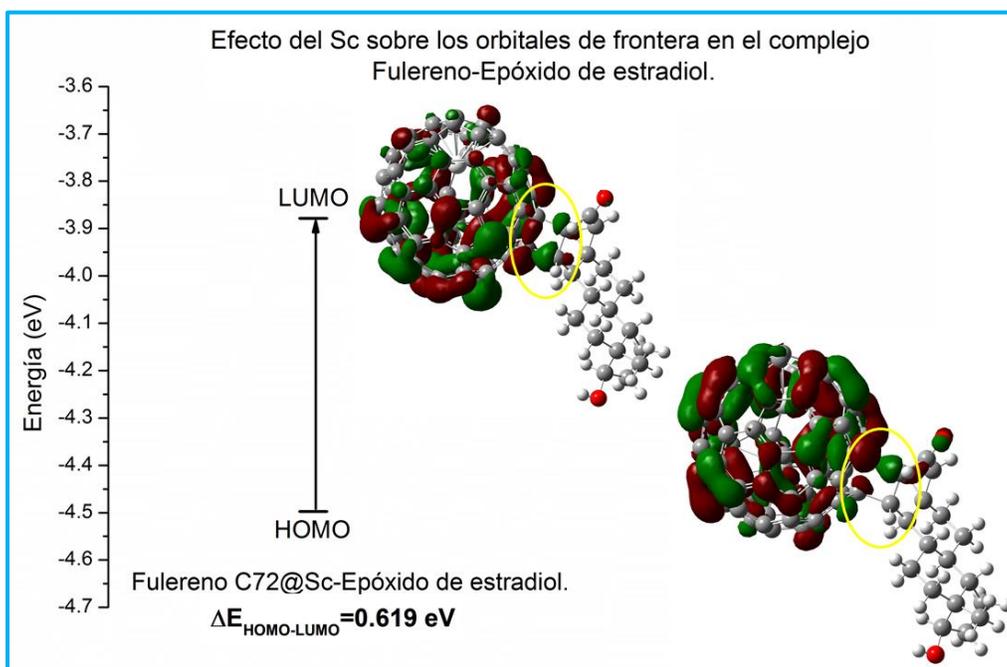
**Tabla 16. Dureza química en fulerenos antes de la reacción**

Fulereno	$\Delta E_{HOMO-LUMO}$ (eV)	$\eta$ (eV)
<b>C<sub>72</sub>@Sc</b>	1.030	0.515
<b>C<sub>76</sub></b>	1.046	0.523
<b>C<sub>76</sub>@Sc</b>	0.107	0.054
<b>C<sub>80</sub></b>	0.038	0.019
<b>C<sub>80</sub>@Sc</b>	0.094	0.047

Para una mejor apreciación de la posible interacción entre los orbitales HOMO-LUMO de las moléculas a reaccionar se incluyen los mapas y gráficos de los orbitales de frontera del epóxido de estradiol. Así como también los diagramas del complejo formado.

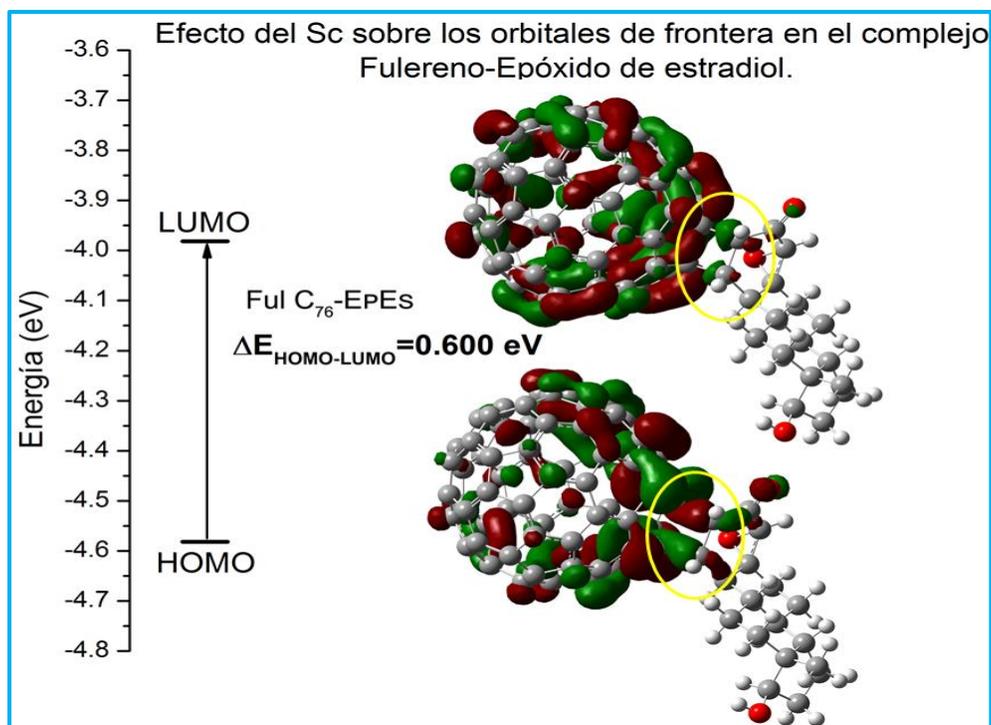


**Figura 42.** Diagrama de orbitales de frontera de epóxido de estradiol antes de la reacción.

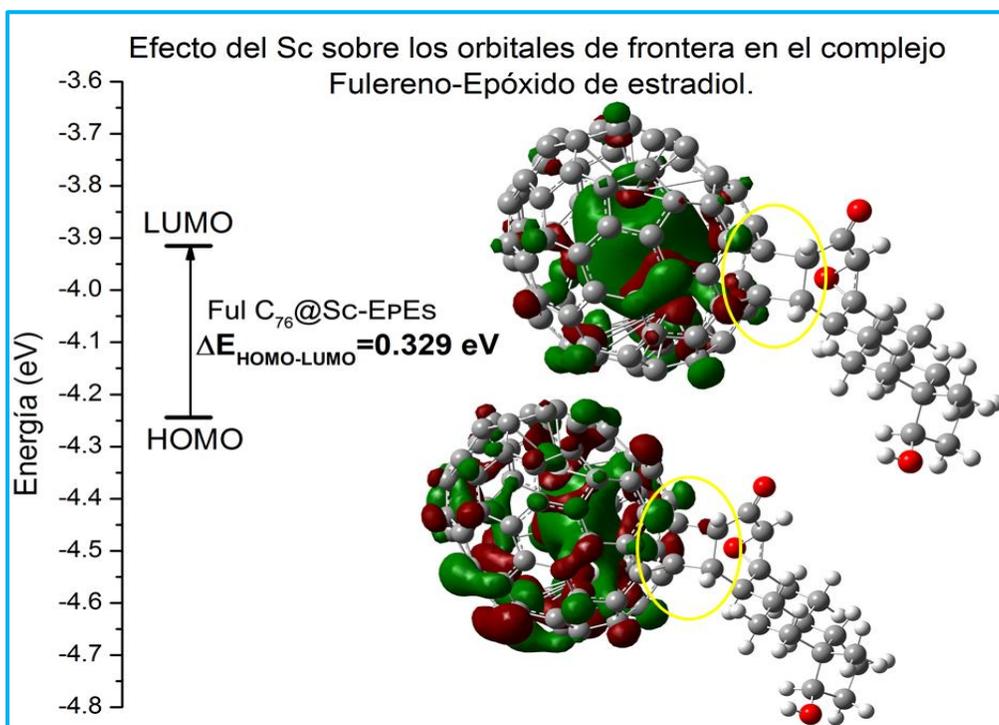


**Figura 43** Diagrama de orbitales de frontera del complejo fulereo C<sub>72</sub>@Sc-epóxido de estradiol.

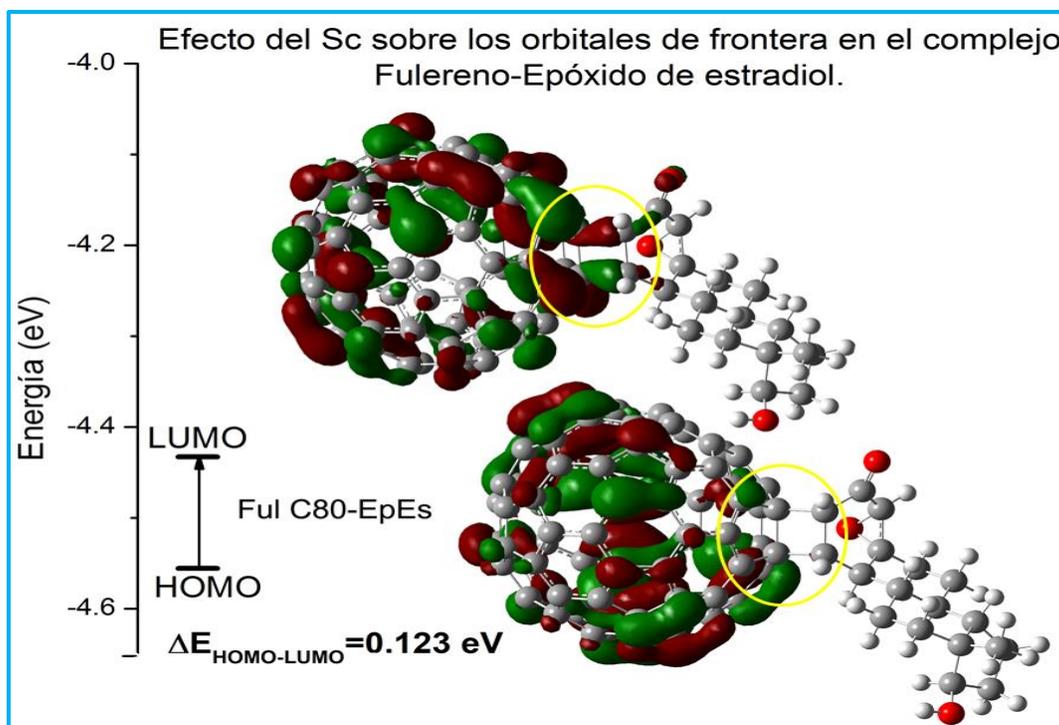
En la zona marcada se muestran los orbitales de los nuevos enlaces formados.



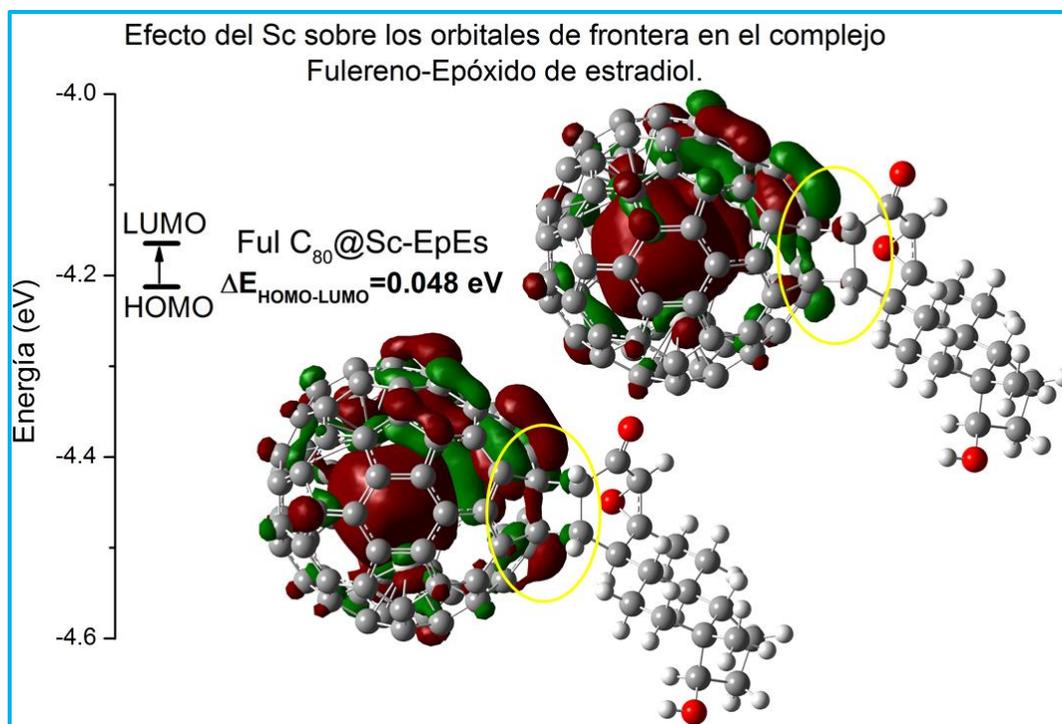
**Figura 44.** Diagrama de orbitales de frontera del complejo fulereno C<sub>76</sub>-epóxido de estradiol. En la zona marcada se muestran los orbitales de los nuevos enlaces formados.



**Figura 45.** Diagrama de orbitales de frontera del complejo fulereno C<sub>76</sub>@Sc-epóxido de estradiol. En la zona marcada se muestran los orbitales de los nuevos enlaces formados.



**Figura 46.** Diagrama de orbitales de frontera del complejo fullereno C<sub>80</sub>-epóxido de estradiol. En la zona marcada se muestran los orbitales de los nuevos enlaces formados.



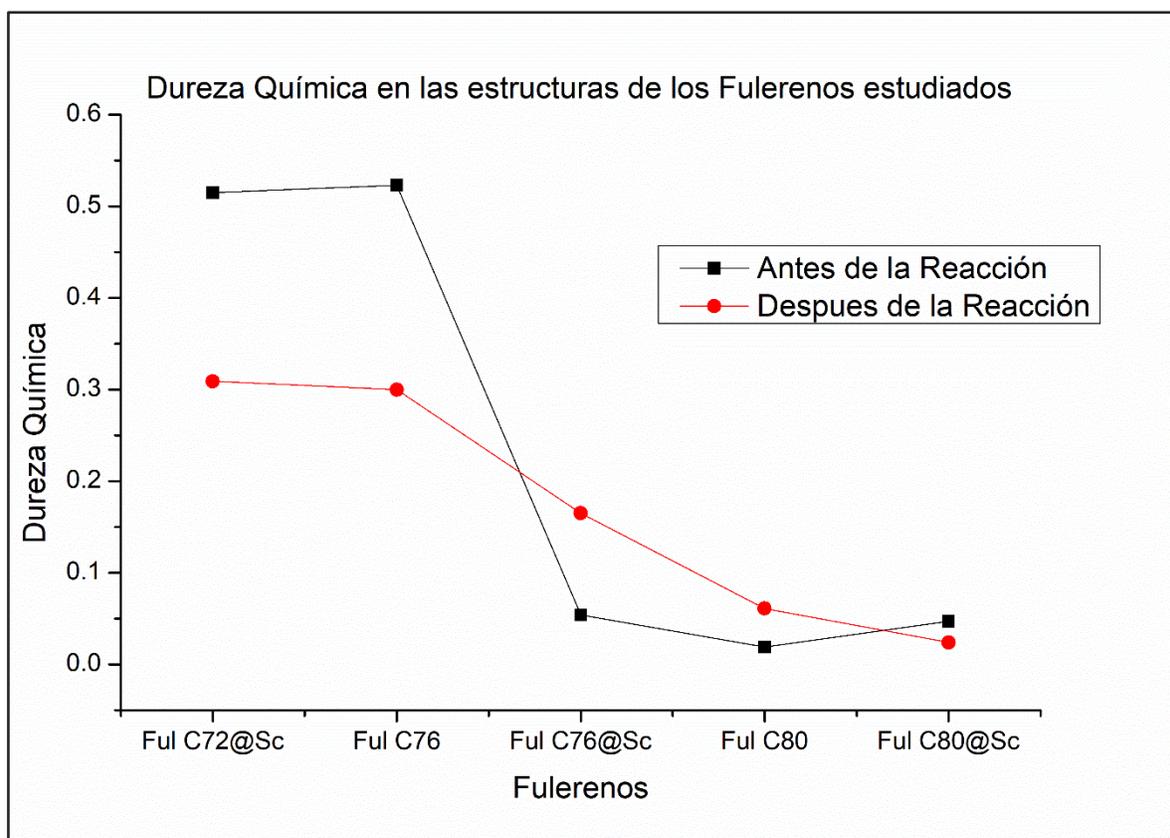
**Figura 47.** Diagrama de orbitales de frontera del complejo fullereno C<sub>80</sub>@Sc-epóxido de estradiol. En la zona marcada se muestran los orbitales de los nuevos enlaces formados.

En la siguiente tabla se aprecian los valores obtenidos del cálculo de dureza química en los complejos fullereno-epóxido de estradiol una vez llevada a cabo la reacción de cicloadición.

**Tabla 17. Dureza química en complejos Fullereno-Epóxido de estradiol**

Complejo	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)	$\eta$ (eV)
<b>C<sub>72</sub>@Sc-EpEs</b>	0.619	0.309
<b>C<sub>76</sub>-EpEs</b>	0.600	0.300
<b>C<sub>76</sub>@Sc-EpEs</b>	0.329	0.165
<b>C<sub>80</sub>-EpEs</b>	0.123	0.061
<b>C<sub>80</sub>@Sc-EpEs</b>	0.048	0.024

Para un mejor análisis de la dureza química se elaboró un diagrama en el cual se aprecian con claridad las características de los Fullerenos estudiados antes y después de la reacción.



**Figura 48.** Dureza química de los Fullerenos y de los complejos fullereno-epóxido de estradiol.

De la **Figura 48** puede observarse que los fulerenos estudiados pueden separarse en dos grandes grupos. Los *fulerenos “blandos”* ( $C_{76}@Sc$ ,  $C_{80}$  y  $C_{80}@Sc$ ) y los *fulerenos “duros”* ( $C_{72}$  y  $C_{76}$ ). De ellos, teóricamente se esperaría que los fulerenos duros sean los menos reactivos, siendo los blandos los que con mayor facilidad pueden deformar su nube electrónica para reaccionar con otras especies.

Se puede observar que la presencia del metal hace que la dureza relativa de los fulerenos aumente sensiblemente, como es el caso de  $C_{76}@Sc$  posicionándolo justo en el medio del comportamiento reactivo de los fulerenos estudiados.

Los complejos de fulerenos duros se hacen más blandos, y los complejos de fulerenos blandos tienen comportamientos diversos, el  $C_{80}$  al reaccionar con el epóxido de estradiol se hace más duro, pero en presencia de los átomos metálicos en el interior ( $C_{80}@Sc$ ) se hace ligeramente más blando. Esta tendencia está en completo acuerdo con el orden de estabilidad relativa estudiado al inicio de este trabajo. Una posible razón de la estabilización del complejo  $C_{76}@Sc$  que no se presenta para su análogo de 80 átomos de carbono. Este análisis también nos ayuda a descartar definitivamente a  $C_{72}@Sc$  y  $C_{76}$  como fulerenos viables para llevar a cabo la reacción.

Los diagramas de orbitales de frontera para el complejo fulereno-epóxido de estradiol no muestran una correlación directa con los resultados de estabilidad energética. Sin embargo, se aprecian cambios energéticos que están relacionados a los cambios conformacionales de la molécula una vez que ocurre la cicloadición.

## 9.- Conclusiones

1.-El análisis de estabilidad energética señala al complejo fulereno  $C_{76}@Sc$ -epóxido de estradiol en una interacción [5,6] como el compuesto más estable de todos los estudiados. A pesar de que el compuesto  $C_{76}@Sc$  no es el que tiene la energía de formación por átomo más grande, al formarse el complejo éste se estabiliza.

2.-La relación estructura-estabilidad de los fulerenos tiene una tendencia clara, revelando a  $C_{76}@Sc$  como un fulereno cuyas características estructurales de distancias C-C, Sc-Sc y ángulos de enlace favorecen la formación de un compuesto con epóxido de estradiol. La distribución de carga observada en los carbonos adyacentes al sitio de unión [5,6] del fulereno, muestran la influencia del metal en dichos carbonos, favoreciendo la transferencia electrónica al sitio reactivo.

El estudio de los potenciales electrostáticos y la densidad electrónica nos aportó información valiosa sobre los sitios reactivos y la regioselectividad de cada uno de los fulerenos, además de explicarnos fenómenos de atracción y repulsión relacionados con la estabilidad del aducto final.

3.-El análisis efectuado sobre los orbitales moleculares de frontera nos mostró la distribución de la densidad electrónica sobre los enlaces C-C, observándose variaciones significativas en los fulerenos con Sc, de los cuales el fulereno  $C_{76}@Sc$  mostró una mayor densidad electrónica en el sitio de unión con el epóxido de estradiol.

5.-El análisis de la dureza química mostró que la especie de dureza intermedia fue el fulereno  $C_{76}@Sc$ , mismo que resultó ser la estructura más estable posterior a la reacción de cicloadición con epóxido de estradiol. Cabe destacar que las especies con valores de baja y alta dureza química no formaron complejos estables, únicamente en el caso del fulereno  $C_{76}@Sc$  el complejo fue estable. Se atribuye lo anterior a los efectos estructurales que caracterizan a cada fulereno.

6.-Finalmente se demostró que la especie con mejores propiedades reactivas para llevar a cabo una posible reacción de cicloadición con el epóxido de estradiol es el Fulereno  $C_{76}@Sc$ . Esta afirmación se sustenta en los resultados de estabilidad energética y electrónica.

## 10.- Perspectivas

A partir del presente estudio realizado a los Fullerenos y su posible capacidad de funcionar como agentes secuestrantes de precursores cancerígenos, es posible orientar las perspectivas futuras hacia el perfeccionamiento de las técnicas de investigación usando análisis computacional, el estudio de propiedades toxicológicas y la investigación de nuevas propiedades reactivas de esta molécula. Así como los posibles métodos de síntesis para la obtención de productos estables y con mejoras estructurales que favorezcan sus propiedades terapéuticas.

El tipo de reacción que puede ocurrir entre los diferentes fullerenos y el epóxido de estradiol puede ser de tipo Diels-Alder o de tipo [2+2], sería importante establecer una metodología para entender el mecanismo de formación de este tipo de compuestos. Existe la posibilidad de una reacción de tipo Diels-Alder, pero existe también la posibilidad de que el camino de reacción corresponda a una cicloadición de tipo [2+2]. Este apartado queda abierto para nuevas investigaciones, las cuales tendrán la finalidad de explorar el mecanismo de reacción que conduce a la formación de complejos de fullereno con epóxidos de estrógenos.

Cuando hablamos de mejorar los métodos de investigación empleando análisis computacional, nos referimos a la implementación de metodologías de investigación que nos permitan conocer una mayor cantidad de propiedades de los centros reactivos de esta molécula, así como también ampliar la investigación para llegar a conocer de manera detallada el mecanismo de reacción por la cual estos productos

se forman, haciendo posible el estudio de nuevas estructuras de este tipo de moléculas que pudieran tener mejores resultados que los expuestos en esta tesis.

Conocer las propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas, toxicológicas, mutagénicas, etc. ampliará el panorama para el desarrollo de mejores estructuras capaces de contrarrestar el efecto de agentes cancerígenos endógenos, como el epóxido de estradiol, haciendo de esta manera una investigación más amplia.

A cada paso, la investigación científica permite el desarrollo de mejores metodologías de estudio, con lo cual las posibilidades de encontrar nuevas moléculas viables a convertirse en fármacos se hacen mayores. Un gran logro para esta investigación inicial sería dar comienzo a investigaciones de mayor envergadura, que tengan el objetivo de obtener una estructura más estable, la cual pueda ser obtenida en laboratorio y a su vez, esta pueda ser llevada a una posible forma farmacéutica.

## 11. Referencias

1. Organización mundial de la salud. OMS, USA. [Internet] Temas de salud: Cáncer. Nota descriptiva No. 297; 2015. [citado 15 de octubre de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
2. Stewart B, Wild C. Informe mundial sobre el cáncer, 2014. [Internet]. Lyon, Francia. International Agency for Research on Cancer. IARC. [Citado 15 de octubre de 2016]. Recuperado a partir de: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-reports/World-Cancer-Report-2014>.
3. Organización mundial de la salud. OMS, USA. [Internet] Perfiles oncológicos de los países: México, 2014. [citado 12 de febrero de 2017]. Recuperado a partir de: [http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex\\_es.pdf?ua=1](http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex_es.pdf?ua=1).
4. Knaul F, Nigenda G, Lozano R, Arreola H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante. *Reproductive Health Matters*. 2008; 16(32): 335-344
5. Lacey J, Kreimer A, Buys S, Marcus P, Chang S, Leitzmann M, Hoover R, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factor in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer* 2009; 9(84): 1-8.
6. Manríquez L. Ramos E. Rangel E. Salcedo R. Interaction between epoxide estradiol and fullerene (C<sub>60</sub>): possible anticancer activity. *Molecular Simulation* 2013; 39(8): 612-620.
7. Riosa C. Ramos E. Manríquez L. Salcedo R. Cycloaddition of oestrogen-like molecules on fullerene: theoretical approach. *Molecular simulation* 2014; 41(15): 1292-1297
8. Pasqualini R, Chetrite G, Nguyen B, Maloche C, Delalonde C, Talbi M, et al. Estrone sulfate-sulfatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities: a hypothesis for their role in the evolution of human breast cancer from hormone-dependence to hormone independence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53(1-6): 407-412.
9. Kharisov B, Méndez M. Complejos metálicos de fullerenos. *Revista de Ingenierías* 2003; 21 (6): 46-53.
10. Cuevas. G. Cortés F. Introducción a la química computacional. 1ª edición. México. Fondo de Cultura Económica. 2003.
11. Nicolás M, Marín E, Castro F, Miranda R. Algunos aspectos básicos de la química computacional. 1ª edición. Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx. Comité editorial de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 2006: 9-35.
12. Chigo E, Rivas J. Metodología del cálculo de la estructura electrónica de materiales sólidos. *Temas de ciencia y tecnología* 2002; 18 (6):17-20.

13. Levine I. Físicoquímica. 5a edición. Brooklyn, New York. Mc Graw-Hill, 2004: 745-799.
14. Garritz D, Chamizo J, Garritz A. Estructura atómica: Un enfoque químico. 4a edición. México, D.F. Addison-Wesley Iberoamericana. 1987: 146-302.
15. Young D. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. 1ª ed. John Wiley & Sons, Inc. 2001: 1-60
16. Sholl D, Steckel J. Density functional theory. A practical introduction. National energy technology laboratory. 1ª ed. Wiley. Georgia, USA. 2009.
17. Atkins P, De Paula J. Química Física. 8ª edición. España, Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2006: 641-697.
18. Swart M, Osuna S, Garcia-Borrás M, Luis J, Solá M. Regioselectividad en fullerenos, una visión computacional. Real Sociedad Española de Química 2013; 109 (1): 12-18.
19. Kroto W, Heath R, O'Brien C, Curl F, Smalley E. The Buckminsterfullerene. Nature 1985; 33(36): 162-163.
20. Howard J, Mckinnon J, Makarovskiy Y, Lafleur A, Johnson E. Fullerenes C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> in flames. Nature. 1991; 352: 139-141.
21. Martín N, Nierengarten J. Supramolecular chemistry of fullerenes and carbon nanotubes. Wiley-VCH 2012; 55-66. Schmalz T, Seitz W, Klein D, Hite G. Elemental carbon cages. J. American Chemical Society 1998; 110 (4): 1113-1127.
22. Kroto H. The stability of the fullerenes C<sub>n</sub>, with n= 24,28,32,36,50,60 and 70. J Nature 1987; 329: 529-531.
23. Schmalz T, Seitz W, Klein D, Hite G. Elemental carbon cages. J. American Chemical Society 1998; 110 (4): 1113-1127.
24. Alegret N, Rodríguez A, Poblet J. Sinfonía de fullerenos: La magia de la encapsulación. J. Real academia española de química 2014; 110(2): 121-130.
25. Zhi Tan Y, Du M, Chao lin S, Li J, Huang R, Xie S, et al. Exohedrally stabilized C<sub>70</sub> isomer with adjacent pentagons characterized by crystallography. J. Chemical Science 2013, 7 (4): 20967-2970.
26. Stevenson S, Philips J, Reid J, Olmstead M, Prasad S, Balch A. Pyramidalization on Gd<sub>3</sub>N inside a C<sub>80</sub> cage. The synthesis and structure of Gd<sub>3</sub>N@C<sub>80</sub>. J. Chemical Communications 2004, 24(0): 2814-2815.
27. Akasaka T, Nagase S. Endofullerenes: A new family of carbon clusters. J. Springer Netherlands 2002; 3.

28. Borrás G. Marc, Osuna Silvia. Luis M. Josep. A complete guide on the influence of metal cluster in the Diels-Alder regioselectivity of  $I_h$ -C<sub>80</sub> Endohedral Metallofullerenes. *Chemistry A. european J.* 2013; p. 19, 14931-14940.
29. Deng Q, Popov A. Clusters encapsulated in endohedral metallofullerenes: How strained are they? *J. American Chemical Society* 2014; 136: 4257-4264.
30. Kato T, Suzuki S, Kikuchi K, Achiba Y. ESR study of the electronic structures of metallofullerenes: A comparison between La@C<sub>82</sub> and Sc@C<sub>82</sub>. *American Chemical Society* 1993; 97(51): 13425-13428.
31. Hirsch A, Brettreich. *Fullerenes Chemistry and reactions*. 1ra edición. Alemania, Erlangen. Wiley-VCH 2005: 29-33, 101-109.
32. M. Garcia-Borràs, A. Romero-Rivera, S. Osuna, J. M. Luis, M. Swart, M. Solà, J. *Chem. Theory Comput.* 2012. P 8, 1671–1683.
33. Espindola E. Síntesis y propiedades electrónicas de sistemas derivados de isoxazolino y pirazolino [60] fullereno. Estudio de la reactividad del [70] fullereno. *Uni. Castilla-La Mancha*. 2008: 55.
34. Alario M. De la química interestelar al nanocoche: Fullerenos y nanotubos. *R. Acad. Ciencias exactas. Fis. Nat.* 2009; 2 (103): 329.
35. Aihara J, Nakagami Y, Sekine R. Kinetic stability of Non-IPR fullerene molecular Ions. *J. Physical Chemistry A.* 2015; 119: 6542-6550.
36. Addicoat M, Page A, Brain Z, Flack LI, Morokuma K, Irle S. Optimization of a genetic algorithm for the funcionalization of fullerenes. *J. Chemical Theory & Computation* 2012; 8: 1841-1851.
37. Areal R, Romagosa J. *Reglas de Woodward-Hoffmann*. Reverte, Baldona; 1974:112-120.
38. Yang T, Nagase S, Akasaka T, Poblet J, Houk K, Ehara M, Zhao X. (2+2) Cycloaddition of benzyne to Endohedral metallofullerenes M<sub>3</sub>N@C<sub>80</sub> (M=Sc,Y): A rotating-intermediate mechanism. *J. American Chemistry Society* 2015; 137: 6820-6828.
39. Weininger S, Stermitz F. *Organic Chemistry*. 1da edición. Orlando, Florida. Academic press Inc. 1988: 523-524.
40. Fox A. Mary, Whitesell K. James. *Química Organica*. 4ª edición. Alhambra Mexicana S.A. Méx, D.F. 2006. 280-322 p.
41. Cui C, Liu Y, Zhang Y, Qu L, Zhang Z. Theoretical study on the reactivity and regioselectivity of the Diels-Alder reaction of fullerene: Effects of charges and encapsulated Lanthanum on the Bis-Funcionalization of C<sub>70</sub>. *J. Physical Chemistry A* 2017; 121: 523-531.

42. Lin T, Zhang W, Huang J, He Ch. A DFT study of amination of fullerenes and carbon nanotubes: Reactivity and curvature. *J. Physical Chemistry B* 2005; 109(28): 13755-13760.
43. Yadav B, Kumar R. Structure, properties and applications of fullerene. *J. Nano technology and applications* 2008; 11(1): 15-24.
44. Yamada M, Akasaka T, Nagase S. Endohedral metal atoms in pristine and funcionalized fullerenes cages. *J Accounts of Chemical Research* 2010; 1(43):90-102.
45. Borrás M, Romero A, Osuna S, Luis J, Swart M, Solá M. The frozen cage model: A computationally low-cost tool for predicting the exohedral regioselectivity of Cycloaddition reactions involving endohedral metallofullerenes. *J. Chemical Theory & Computation* 2012; 8: 1671-1683.
46. Borrás M, Romero A, Osuna S, Luis J, Swart M, Echegoyen L, Solá M. Aromaticity as the driving forcé for the stability of non-IPR endohedral metallofullerenes Bingel-Hirsch adducts. *J. Royal Society of Chemistry* 2013; 49: 8767-8769.
47. Zhang Y, Popov A. Transition-Metal and rare-earth-metal redox couples inside carbon cages: Fullerenes acting as innocent ligands. *J. Organometallics*. 2014; 33:4537-4549.
48. Zhao Pei, Zhao X, Ehara M. Regioselectivity Of Sc<sub>2</sub>C<sub>2</sub>@C<sub>3v</sub>(8)-C<sub>82</sub>: Role of the Sumanene type hexagon in Diels-Alder reaction. *J. Organic Chemistry* 2016; 81: 8169-8174.
49. Lasiuk G, Hegadoren K. The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women. *J. Biol. Resea. Nurs.* 2007; 9(2): 147-160.
50. Cópola F, Nader J, Aguirre R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. *Rev. Med. Uruguay* 2005; 21(1): 15-22.
51. Obi N, Vrieling A, Heinz J, Chang-Claude J. Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrone to 16 $\alpha$ -hydroxyestrone ratio predictive for breast cancer?. *International Journal of Women's Health* 2011; 3: 37-51
52. Harding Ch, Hormonal modulation of singing: Hormonal modulation of the songbird brain and singing behavior. *J. Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1016(1): 524-539.
53. Yusuf J, Hajj A. Estrogen 1,2-epoxides or estrogen quinones/semiquinones. *J. Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985; 133(3): 1078-1085.
54. Villar A, Bermejo P, Aragón S, Alvarez M. Aspectos farmacológicos del Citocromo P-450. *Real Academia Nacional de Farmacia. Gobierno de España* 2003: 361-364.

55. Yue W, Santen R, Wang J, Li Y, Verderame M, Bocchinfuso W, et.al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003. 86(3-5): 477-486.
56. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
57. Bodie E, Mc Daniel D, Alexander J. *Conceptos y modelos de química inorgánica*. Ed. Reverté S.A. 2ª edición. Buenos Aires, Argentina. Pag. 665

## 12. Glosario

- **Ab initio:** Vocablo Latín que significa “A primeros principios” <sup>(10)</sup>.
- **Función polarizada base 6-31G\*\*:** Las funciones polarizadas permiten sumar orbitales con momento angular más allá que el requerido por el estado fundamental para describir a cada átomo. Así la **base 6-31G(d)** le suma funciones base tipo **d** a los átomos pesados. Esta base es también conocida como **6-31G\***. Otra base polarizada conocida es la **6-31G(d,p)** o **6-31G\*\***, la cual suma funciones base tipo **p** al átomo de hidrógeno y funciones base tipo **d** sobre los átomos pesados <sup>(56)</sup>.
- **Carcinógeno:** Cualquier sustancia que causa cáncer <sup>(53)</sup>.
- **Clúster:** Vocablo inglés que significa cumulo o racimo. En física y química, hace referencia a las agrupaciones o de átomos metálicos enlazados <sup>(57)</sup>.
- **C<sub>n</sub>@Sc:** Simbología empleada en este trabajo que indica la presencia de un Metalofulereo endoédrico. n= número de átomos de carbono que conforman la jaula de carbono y Sc es el metal que se encuentra en el interior.
- **CYP:** Abreviatura en inglés para Citocromo P450 (Cytochromes P450) <sup>(54)</sup>.
- **EMF:** Metalofulereo endoédrico (Endohedral MetalloFulere) <sup>(24)</sup>.
- **Funcional mpwb95:** Método DFT híbrido basado en la modificación de intercambio funcional de Perdew y Wang (MPW) y Becke 1995 de correlación funcional (B95).
- **Gauss View 05:** Interfaz gráfica para la creación y análisis de trabajos de Gaussian. La versión usada en este trabajo fue la 5ta.
- **Gaussian 09:** GAUSSIAN es un software comercial de uso en química teórica, lanzado inicialmente en 1970 por John Pople y su grupo de investigación en la Universidad Carnegie-Mellon como Gaussian 70. Se ha actualizado continuamente desde entonces. La versión utilizada en esta investigación es la novena <sup>(56)</sup>.
- **Genotóxico:** Se refiere a los agentes o procesos que alteran la estructura, el contenido de la información o la segregación del DNA, incluidos aquellos que originan errores en el DNA en los procesos normales de replicación <sup>(55)</sup>.
- **HOMO:** Acrónimo en el idioma inglés para Orbital molecular ocupado de más alta energía (Higher Occupied Molecular Orbital) <sup>(14)</sup>.
- **LUMO:** Acrónimo en el idioma inglés para Orbital molecular desocupado de más baja energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) <sup>(14)</sup>.
- **IPR:** Siglas que significan “Regla de los pentágonos aislados”, por sus iniciales en inglés: Isolated Pentagon Rule <sup>(18)</sup>.