



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**MODELADO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD SET DEL CICLO
FENTON Y HABER-WEISS EN PRESENCIA DE COBRE
VALIDACIÓN QM-ORSA PARA MÚLTIPLES DFT MGGA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

ATZIN ESMERALDA RUIZ LERA



CIUDAD DE MÉXICO

2019



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: **Profesor: Francisco Miguel de Jesús Castro Martinez**

VOCAL: **Profesor: Héctor García Ortega**

SECRETARIO: **Profesor: Juan Raúl Álvarez Idaboy**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Jorge Martin del Campo Martínez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Jesús Hernández Trujillo**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

MEZANINE DEL DEPARTAMENTO DE FÍSICA Y QUÍMICA TEÓRICA

EDIFICIO DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA

ASESOR DEL TEMA:

DR. JUAN RAÚL ÁLVAREZ IDABOY _____

SUSTENTANTE :

ATZIN ESMERALDA RUIZ LERA _____

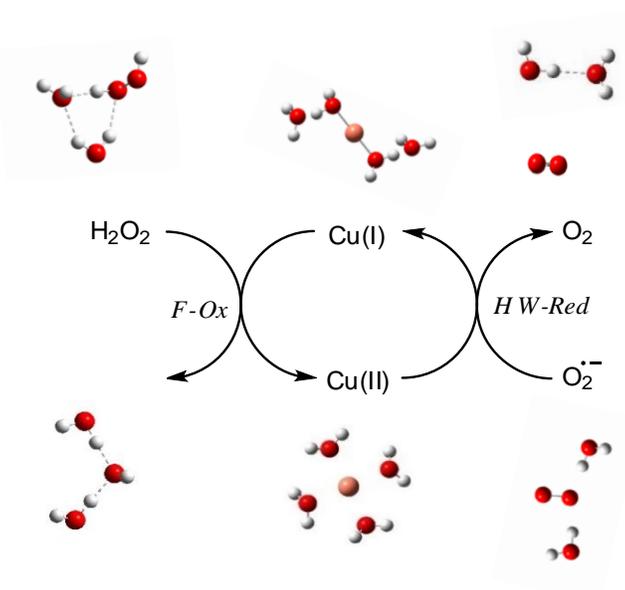
Abstract

REACTIVITY MODELS OF ETR APPLIED IN FENTON & HABER-WEISS CATALITIC CYCLE ASSISTED BY COPPER

Atzin Esmeralda R. Lera, Juan Raúl Álvarez-Idaboy
Faculty of Chemistry, UNAM, México
atzinesmeralda@gmail.com, jidaboy@unam.mx

Aware of the cellular damage caused by transitional metals in aerobic cells, we present a Theoretical Study on reactivity of Copper Ions in Fenton & Haber-Weiss reactions (F&HW), using the Computational Protocol QM-ORSA to explain kinetics in representative Electron Transfer Reactions (ETR) and employing Marcus Theory for further conclusions which explain intermediate complex structures. (Figure1) We compared the theoretical and experimental rate constants in order to understand the kinetics of the catalytic cycles linked to the mechanism of reaction. We contrasted the theoretical results obtained from four types of DFT functionals and a CBS method.

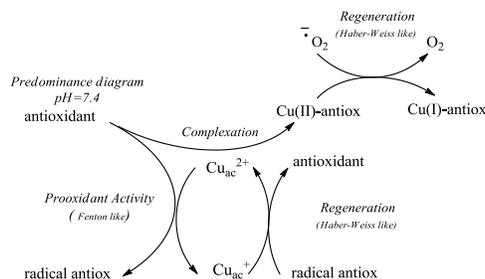
Figure 1. Molecular models of Copper Ions in Fenton & Haber-Weiss reactions.



As Fenton & Fenton-like reactions are the principal contributors of Reactive Oxygen Species (ROS) in cell medium. We have suited a scheme of reactivity to understand the increasing of cellular damage caused by Copper when phenolic antioxidants are into mitochondria.

This scheme lets us compare the theoretical rate constants obtained from F&HW against the theoretical ones obtained by the intervention of pyrogallol and ascorbic acid phenolic antioxidants in F&HW. As a result, we contrasted this both theoretical and experimental rate constants, in order to clarify the experimental evidences of prooxidant activity caused by pyrogallol and ascorbic acid phenolic antioxidants and copper in cellular medium. (Figure 2)

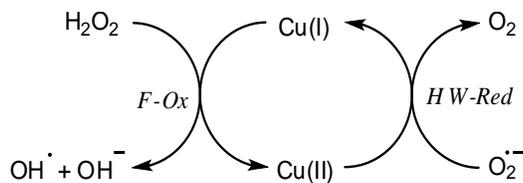
Figure 1. Reactivity model of F&HW Catalytic Cycled assisted by Copper and interfered by fenolic antioxidants.



Firstly, we have settled the mechanism of prooxidant activity caused by F&HW assisted by Copper ions. We recognized the possible models of Copper-ROS complexes along the pathway of reaction, thus understand the reactivity model in cell conditions.

The exergonicity was established by means of the Gibbs Free Energy of the reaction (ΔG°) for each proposed model of reactivity, then some results were disposed according to the computational protocol Quantum Mechanics-Overall Radical Scavenger Activity (QM-ORSA) to obtain theoretical rate constants (k^{app}) of ETR which were compared with the available experimental rates (k^{app}).

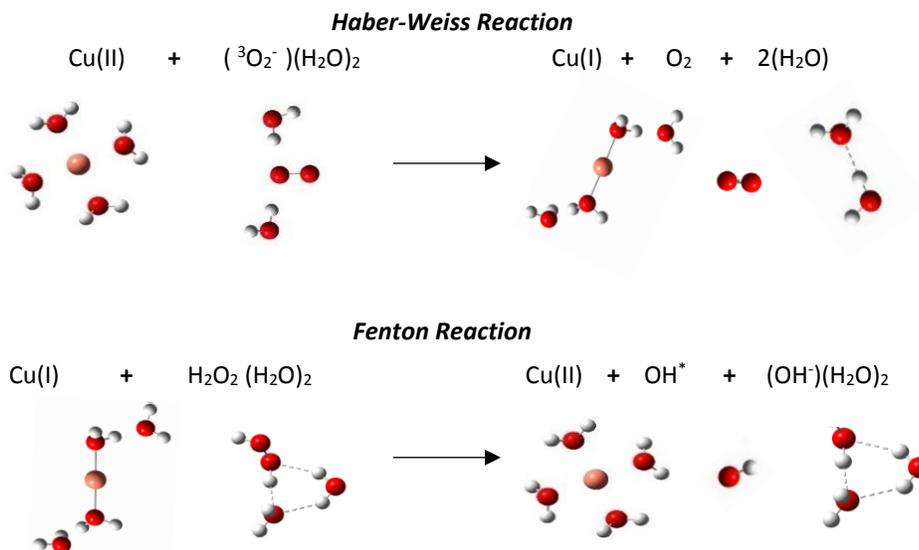
Figure 2. Fenton and Haber-Weiss catalytic cycled assisted by copper.



Additionally, the suitable molecular model for F&HW (Figure 3) was compared in respect to its exergonicity, its theoretical energetic barriers and its energy of electronic transference by means of four different Density Functionals: M06, M062x, LC- ω PBE and PB ω 91; in all cases, we used the basis set 6-311+G(d,p).

Furthermore, the results obtained by DFT methods were enhanced by those obtained by a composite method (CBS-QB3) with the purpose of confirm absolute minimum points along the Potential Energy Surface.

Figure 3. Suitable molecular models of F&HW obtained as a constant in the four DFT/mGGA and CBS-QB3 QM calculations.



We also proposed a reactivity model to describe with more accuracy the reactivity pathway of ETR by employing the energy an electron transfer product (ΔG^{ETP}) which helps to describe the nuclei movement along the coordinate of ETR (Figure 4); we applied ETR reactivity model into the description of the electron transference in Haber Weiss reaction (Figure 5).

Figure 4. Model of reactivity of a Biomolecular ETR employing the energy of the electronic transference product (ΔG^{ETP}) into the PES superposition proposed by Marcus Theory and its association with the results obtained from molecular QM calculations.

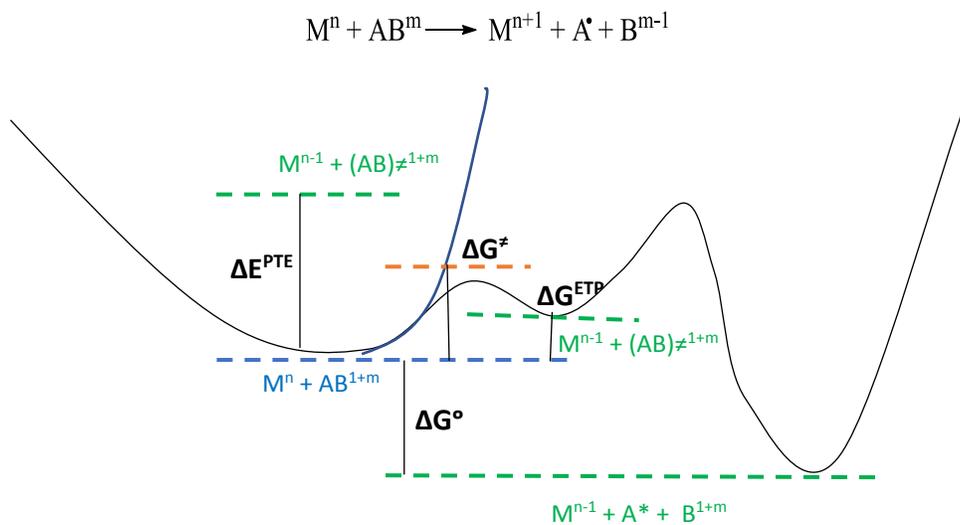
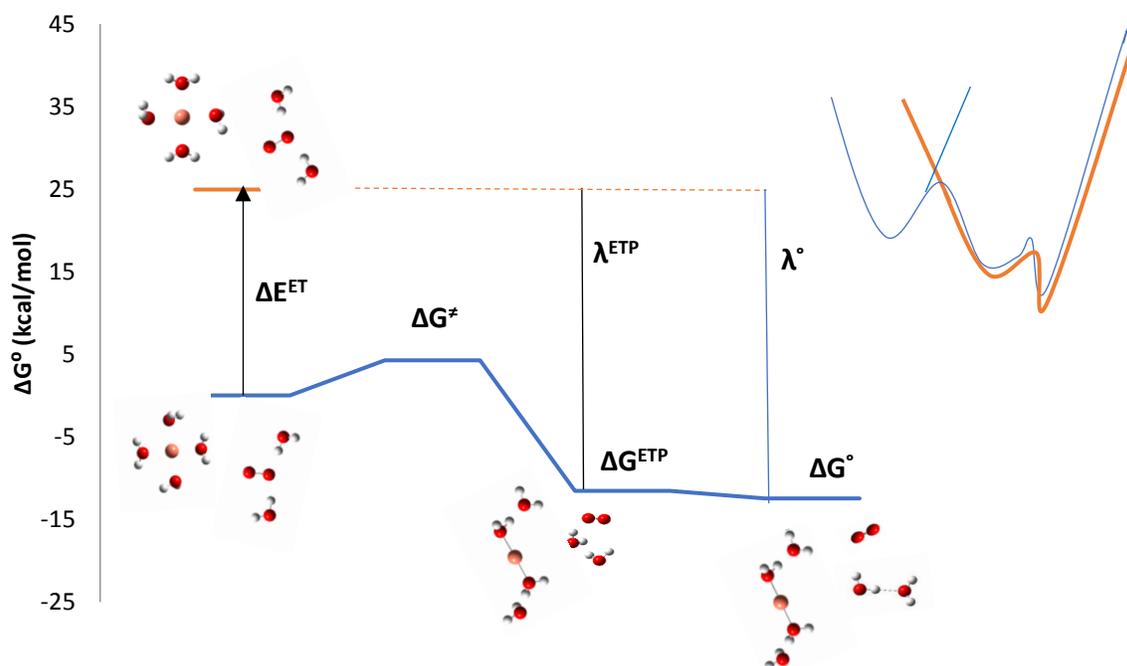
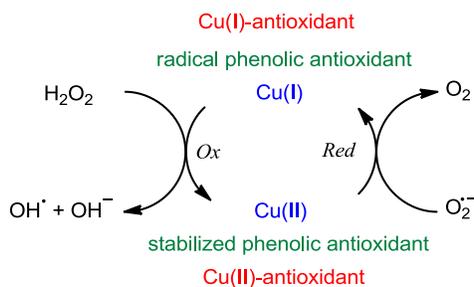


Figure 5. Energy profile of the Haber-Weiss reaction assisted by Copper obtained from the proposed reactivity model for ETR employing the energy of the electronic transference product (ΔG^{ETP}).



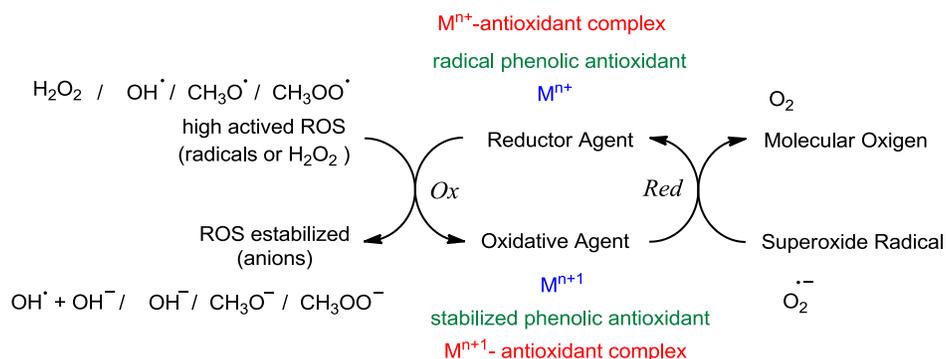
Due to the aim of the work was the understanding of the increasing amount of ROS in cellular medium caused by pyrogallol and ascorbic acid phenolic antioxidants in presence of common cooper ions, we have proposed a scheme of reactivity that conciliates the reactivity of F&HW as well as some possible complexes copper-polyphenol. (Figure 6)

Figure 6. F&HW prooxidant cycle assisted by copper and interfered by phenolic antioxidants.



We present the results obtained from the reactivity of pyrogallol and ascorbic acid as an example of prooxidant activity caused by phenolic antioxidants in presence of the ROS species of F&HW. Considering the effect of species predominance in cellular medium; we modeled the acid-base equilibria in order to obtain the acidity constants of pyrogallol and ascorbic acid. The results obtained let us compare the divergences in respect to theoretical rate constants of F&HW and the available experimental ones, in order to understand the mislaying of antioxidant activity of pyrogallol and ascorbic acid phenolic compounds when they intervened in prooxidant catalytic cycle F&HW in cell medium conditions.

Figure 7. Summary of possible ETR in a prooxidant catalytic cycle, similar to F&HW one but containing the possible interferences of phenolic antioxidant compounds as well as the most common ROS species in cell medium, in order to predict the most common behavior of prooxidant activity of ETR.



The final reactivity model of ETR (Figure 7) resumes the reactivity of a prooxidant catalytic cycle into a similar F&HW one but considering multiple ROS as actors of oxidation and reduction. Furthermore, the variance of results obtained depends on the semi-reactions coupled to the catalytic cycle by considering the electronic properties associated to the transition metallic center chosen as well as the phenolic antioxidant evaluated and its possible complexes Cu-Antioxidant. The energy of the selected coupled semi-reaction is the main variable on the stability along the pathway of reaction. It is also the pointer of other coupled mechanism such as HAT or SPLET which could also be described by QM-ORSA.

REFERENCES

[1] Parisi, O. I., et al. Polyphenols and their formulations: different strategies to overcome the drawbacks associated with their poor stability and bioavailability. *Polyphenols in Human Health and Disease*, 2014, vol. 4, p. 29-45.

[2] Cordova-Gomez, Moises et al. Piceatannol, a better peroxy radical scavenger than resveratrol. *RSC Advances*, 2013, vol. 3, no 43, p. 20209-20218.

[3] Castañeda-Arriaga, Romina et al. Primary antioxidant and metal-binding effects of tiopronin: A theoretical investigation of its action mechanism. *Computational and Theoretical Chemistry*, 2016, vol. 1077, p. 48-57.

[4] Armstrong, Donald, Stephen Bondy, Kenneth Maiese. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice, *Aging and Age-Related Disorders*, 2010, vol.3, Humana Press.

[5] Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*, 2014.

[6] Imlay, J. A., Chin, S. M., & Linn, S. (1988). Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science*, 240(4852), 640.

[7] Perron, N. R., García, C. R., Pinzón, J. R., Chaur, M. N., & Brumaghim, J. L. (2011). Antioxidant and prooxidant effects of polyphenol compounds on copper-mediated DNA damage. *Journal of inorganic biochemistry*, 105(5), 745-753.

Agradecimientos

Esta memoria es producto del esfuerzo realizado durante los últimos dos años; representa mi desarrollo cultural e intelectual desde el inicio de mi trayectoria en la Universidad Nacional Autónoma de México. A lo largo de estos años, la Universidad me ha brindado la oportunidad de desarrollar mi capacidad crítica y propositiva en el análisis de resultados teóricos y experimentales obtenidos desde un laboratorio o desde un procesador de trabajo Informático, en ambos casos, como científico. Así mismo esta universidad me ha hecho sensible a la importancia del lenguaje, la cultura y el arte en las revoluciones sociales y científicas mediante el desarrollo Humanista y la formación de criterio político y conciencia de clase aportado mediante sus instituciones: especialmente la Escuela Nacional Preparatoria No.2 “Erasmus Castellanos Quinto”, la Escuela Nacional de Lenguas, Lingüística y Traducción, la Facultad de Filosofía y Letras, la Facultad de Química, el Instituto de Química y el Instituto de Física.

Es en este sentido, expreso mi agradecimiento con México por su compromiso con la educación pública, gratuita y de calidad, así como con la UNAM con el apoyo brindado mediante el proyecto PAPIIT SEM 2017-2, con el INAOE por las becas en los talleres de Óptica Cuántica y Biofotónica de 2016 y 2017, con el CIMAT Guanajuato por la beca en el Taller de Métodos Numéricos del 2016, al ICF-UNAM que en colaboración con la UAM-I me becaron para asistir a los Talleres de Dinámica Molecular 2016 y 2017, al Instituto de Física de la UNAM por el Curso Propedéutico de Ciencias Físicas 2017, a la Red Temática de Física y Química Teórica por el apoyo para exponer mi trabajo en su Congreso de 2017 y 2018. Agradezco a la Facultad de Ciencia de Ingeniería de la Universidad de Groningen por becarme para presentar mi trabajo en el Instituto Zernike de Materiales Avanzados en 2019.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT por el apoyo otorgado como Ayudante del Investigador SNI 3 del Dr. Juan Raúl Álvarez-Idaboy durante el periodo 2016 a 2019. Los resultados presentados en esta tesis, fueron fundamentados por los cálculos obtenidos en la Supercomputadora Miztli mediante los recursos computacionales del proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-192 “Estudio químico cuántico de reacciones radical molécula” otorgado por DGTIC-UNAM.

Por otro lado, reconozco el apoyo de los programas de Estancias Cortas de Investigación, Servicio Social y Prácticas Profesionales que permitieron mi vinculación con la investigación experimental en el Posgrado en Ciencias Químicas, el CCADET, el Laboratorio de Pruebas No Destructivas del Instituto de Ingeniería de la UNAM y el Laboratorio Experimental de la Refinería Miguel Hidalgo de PEMEX, respectivamente.

Agradezco a mi madre, la Mtra. Araceli Lera López, por su apoyo incondicional a través de tantas aventuras y desventuras. No hay amor más grande que el que me has mostrado. Este texto es tan tuyo como mío porque tú me cimentaste como el ser humano que soy y seré.

A mi padre, el Ing. Jesús Marcelino por ser la semilla de mi amor por la literatura, la música y la ciencia. Gracias por mostrarme los placeres del silencio y la contemplación: desde esas soledades he encontrado mis caminos.

A mi asesor, mentor y maestro, el Dr. J. Raúl Álvarez Idaboy por ser un oasis en el desierto. Usted me enseñó que la labor de un científico es apelar por la humanidad desde la investigación y la docencia. Gracias por creer en mí y respaldar mis proyectos, gracias por cimentarme en la labor científica.

A Donato Lera y a Reyna Arellano por su valor y tenacidad ante la adversidad social, económica y cultural. Son un ejemplo de éxito y sabiduría.

A mi Familia, especialmente a Ixchel Rubí por ser el eje crítico de mis utopías y a Bruno Lera. Agradezco a mi Familia Jacalito: Robert y Alex por ayudarme a desarrollar los proyectos humanos y sociales que tanto busqué en mi labor científica. Gracias por ayudarme a vivir la utopía de *l'homme sauvage* en una atmósfera de combustión y extracciones de café, cacao, flores y raíces. Querido Robert, gracias por abrazarme y ayudarme a sanar cada una de las heridas de este trayecto.

Con mucho cariño al futuro Dr. Luis Itzá Vásquez Salazar, gracias por motivarme a continuar y a afrontar cada nueva batalla.

A la comunidad de los Poetas, Científicos, Filósofos, Literatos, Lingüistas, Sociólogos e Idealistas objetivos que comparten mi amor por el conocimiento: Mtro. Raúl Enrique Camiña Blando, Q. Javier Calleja, Dr. Patricio Limón, Dr. Rigoberto Morales, Dra. Olivia Zurita, Dr. Gustavo Mondragón, Mtro. Alberto Tavares, Dr. Héctor García Ortega, Mtro. Jonathan Arteaga, Mtro. Adrián Cervantes, Q. Armando Luna, Ing. Alan González, Ing. Adair Yañez, Mtro. Efrén Hinojos, Q. Armando Mora, Dr. Ricardo Erasto, IQ. José Ramón S Abadía, Q. Daniel Gómez del Río, Arq. Liliana Cruz, MVZ. Karla Solórzano, Dra. Aurora Ramos, Dra. Estefanía Cruz, Mtro. Juan Ma. Campos, Ing. Joshua García. Agradezco cada charla y momento compartido.

Finalmente quiero expresar mi compromiso a retribuir a las mentes y las manos que dieron paso al concepto de Educación Superior Pública, Gratuita y Humanista en México: yo soy producto de esta búsqueda por educar el pensamiento. Hoy puedo comprender, opinar y debatir libremente, gracias a que compartieron su visión. Gracias.

Contenido

ABSTRACT	3
AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICES	12
<i>Abreviaturas & Símbolos</i>	12
MOTIVACIÓN	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS PARTICULARES	14
INTRODUCCION	15
1. MARCO TEORICO	20
1.1 <i>Reactividad Química: Termodinámica y Cinética</i>	20
1.2 <i>Superficie de Energía Potencial</i>	22
1.3 <i>Química Cuántica y Computacional</i>	23
1.4 <i>Relaciones Termodinámicas para Sistemas Dinámicos en Equilibrio</i>	29
1.5 <i>Reacciones de Transferencia Electrónicas: Oxidación y Reducción</i>	31
1.6 <i>Protocolo QM-ORSA</i>	33
1.7 <i>Estrés Oxidativo y Actividad Prooxidante</i>	35
2. PROCEDIMIENTO	39
3. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL	40
3.1 <i>Instrumentos de Análisis Computacional</i>	40
3.2 <i>Metodología Computacional</i>	40
3.3 <i>Dilución, solvatación y efecto del pH</i>	42
4. CARACTERIZACIÓN DEL CICLO FENTON & HABER-WEISS	43
4.1 <i>Descripción de Cu en medio celular</i>	44
4.2 <i>Descripción de 2O_2 superóxido y O_2 oxígeno molecular en el medio celular</i>	49
4.3 <i>Descripción del H_2O_2 y sus productos de reducción en medio celular</i>	51
5. TRANSFERENCIAS ELECTRÓNICAS EN LA CARACTERIZACIÓN DEL CICLO FENTON & HABER-WEISS	55
5.1 <i>Modelo de Evolución Energética en una Transferencia Electrónica</i>	55
5.3 <i>Mecanismo de Reacción Haber-Weiss</i>	63
5.4 <i>Mecanismo de Reacción Fenton</i>	66
5.5 <i>Adición del ETP al Mecanismo de Reacción Fenton</i>	68
5.6 <i>Intervención del Cu tetraédrico en el mecanismo de Reacción Fenton</i>	72
6. VALIDACIÓN DEL MODELO DE REACTIVIDAD FENTON & HABER-WEISS	74
6.1 <i>Reducción de ROS como interferentes de la Reacción Fenton en el Ciclo F&HW</i>	75
7. ANTIOXIDANTES COMO INTERFERENTES DEL CICLO FENTON Y HABER-WEISS	84
7.1 <i>Esquema General de Interacción y Diseño Ensamblés</i>	84
7.2 <i>Ensamble 1: Reactividad entre $PF_{(ac)}$ y $ROS_{(ac)}$</i>	86
7.3 <i>Reactividad entre $Cu(ac)$ y $PF(ac)$</i>	86
7.4 <i>Reducción Directa vs Complejación</i>	86
7.5 <i>Caracterización Prooxidante del Pirogalol y Ac. Ascorbico</i>	87
CONCLUSIONES	92
PERSPECTIVAS	94
REFERENCIAS	96
ANEXO 1	99
ANEXO 2	100
ANEXO 3	101
ANEXO 4	102
ANEXO 5	103

Índices

Abreviaturas & Símbolos

OS	Estrés Oxidativo
PF	Antioxidantes Polifenólicos
MM	Mecánica Molecular
SE	Métodos Semiempíricos
Ab Initio	Cálculos de Primeros Principios
DFT	Teoría de los Funcionales de la Densidad
OM	Orbitales Moleculares
<i>post</i> -HF	<i>ab-initio</i> post Hartree Fock
CI	Método de Interacción de Configuraciones
<i>SM</i>	Métodos Semiempíricos
H&KT	Teorema de Hohenberg y Kohn
<i>hGGA</i>	Aproximación de Hiper Gradiente Generalizado
<i>mGGA</i>	Aproximación de Meta Gradiente Generalizado
ZPE	Punto de Energía Cero / Zero Point Energy
RCD	Diagrama de Coordenada de Reacción
FHT	Transferencia Formal de Hidrogeno
PCET	Transferencia de Protón acoplada a un Electrón
HAT	Transferencia de Átomo de Hidrogeno
ETR	Reacción de Transferencia Electrónica
ET	Transferencia Electrónica
ΔG_{ET}^{\ddagger}	Barrera de activación de transferencia electrónica
TEP	Producto de Transferencia Electrónica
ΔG_{ETP}	Energía Libre del Producto de Transferencia Electrónica
ΔE_{ET}	Energía de Transferencia Electrónica
λ	Energía de Reorganización Nuclear
ΔG°	Energía libre de reacción
CMC	Condiciones del medio celular
TEV	Teoría de Enlace de Valencia
F&HW	Ciclo Catalítico Fenton & Haber-Weiss
<i>K</i>	Constante de velocidad térmica
<i>k^{app}</i>	Constante de Velocidad aparente
<i>v</i>	Velocidad de Reacción
[A]	Concentración de la Especie A
V	Energía Potencial
MD	Dinámica Molecular
T	Energía Cinética
QM	Mecánica Cuántica
QChem	Química Cuántica
HP	Puente de Hidrógeno
E_{corr}	Energía de Correlación Electrónica
ROS	Especies Reactivas De Oxígeno / Reactive Oxygen Species
Interacción HB-TM	Interacción No Covalente entre Puentes de Hidrógeno y Metales de Transición

Interacción HB-Arom	Interacción No Covalente entre Puentes de Hidrógeno y Anillos Aromáticos
$\Delta G^{QM-ORSA}$	Energía libre de Gibbs calculada geoméricamente
QM-MM	Análisis de Mecanico-Cuántico acoplado Mecánica Molecular
SET	Reacciones de Transferencia Uni-Electrónica / Single Electron Transfer Reaction
QM-ORSA	Protocolo Computacional Mecánico Cuántico para el análisis de la Actividad Antioxidante Global / Computational Protocol -Quantum Mechanics-Overall Radical Scavenger Activity

Motivación

La Intervención directa en la reducción de ROS implica estudiar sus fuentes de producción, es decir: los ciclos catalíticos organometálicos consecuentes de cationes metálicos reactivos en el medio celular. El Ciclo F&HW es el principal productor de ROS en la mitocondria, suele estar asociado a la reducción de derivados radicalarios, así como de especies con reactividad similar al H_2O_2 , molécula característica del ciclo F&HW.

Objetivo General

Exponer la reactividad del Ciclo F&HW en presencia de ROS representativos en el medio celular y su interacción con antioxidantes como interferentes del ciclo

Objetivos Particulares

1. Diseñar un ciclo reactividad de antioxidantes polifenólicos como interferentes en el Ciclo F&HW en presencia de ROS representativas en el medio celular.
2. Emplear cuatro aproximaciones de la Teoría DFT-mGGA en la descripción del sistema, mediante el diseño de un protocolo ampliado DFT/QM.ORSA para reacciones SET que describan la cinética y la reactividad del sistema mediante la validación experimental y teórico-computacional.
3. Obtener resultados que permitan un uso orientado de distintos tipos de funcionales DFT-mGGA empleados en la descripción de interacciones no covalentes con metales de transición, específicamente Cu(II) y Cu(I)) para sistemas Biológicos en aproximaciones QM, QM-MM, QM-ONION y QM-ORSA.

Introducción

L'impossibilité d'isoler la Nomenclature de la science & la science de la Nomenclature, tient à ce que toute science physique est nécessairement formée de trois choses : la série des faits qui constituent la science; les idées qui les rappellent et les mots qui les expriment.

Le mot doit faire naître l'idée, l'idée doit peindre le fait: ce sont trois empreintes d'un même cachet ; & comme ce sont les mots qui conservent les idées & qui les transmettent, il en résulte qu'on ne peut perfectionner le langage sans perfectionner la science, ni la science sans le langage; & que quelque certains que fussent les faits, quelque justes que fussent les idées qu'ils auraient fait naître, ils ne transmettraient encore que des impressions fausses, si nous n'avions pas des expressions exactes pour les rendre.

Antoine Lavoisier, Traité élémentaire de chimie

Los antioxidantes polifenólicos se consideran excelentes quelantes debido al gran número de grupos hidroxilo unidos en carbonos α o directamente a anillos aromáticos, los cuales favorecen la deslocalización electrónica y permiten estabilizar especies lábiles, como: radicales libres o metales de transición. La complejación de estos con Cobre iónico en disolución acuosa se desarrolla como eje central de la presente investigación, debido a que contrarrestar la Actividad Prooxidante de centros metálicos en el medio celular, implica reducir la reactividad en ciclos productores de radicales libres: los Ciclos Catalíticos Fenton y Haber-Weiss; principales responsables de la producción de ROS en el medio celular.

Prevenir la formación de Especies Radicalarias es una alternativa en la búsqueda de la disminución del daño causado por Estrés Oxidativo. El estudio de especies altamente reactivas como las Especies Radicalarias tipo ROS, presenta limitaciones al ser estudiadas experimentalmente; ya que los resultados dependen de la sensibilidad del método, del instrumento o de la reproducción *in situ* de reacciones biológicas. Una alternativa es la descripción de estos sistemas reactivos mediante las herramientas de simulación que ofrece la Química Computacional. Esta alternativa permite generar una primera aproximación a las propiedades de ensambles atómicos, utilizando los desarrollos de la Físicoquímica Teórica mediante el cálculo computacional de valores termoquímicos que predigan la disposición (exergonicidad) de Energía Libre de Gibbs en las reacciones propuestas.

El uso de aproximaciones QM en la descripción de la reactividad de metabolitos secundarios como los polifenoles implicó el uso y diseño de metodologías validadas con resultados

experimentales, es por ello que en este trabajo se emplea el Protocolo Computacional QM-ORSA, utilizando cuatro aproximaciones de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) en la validación teórico-experimental de la cinética de reacción.

Exponer la reactividad de polifenoles y el Ciclo F&HW en presencia de ROS empleando múltiples métodos de cálculo, dio paso a un Análisis Cuantitativo respecto a la precisión de la metodología DFT al describir interacciones no covalentes; específicamente en dos sistemas de análisis: Interacción HB-TM (F&WH-Cu) e Interacción HB-Arom (HW-Polifenoles) asociadas a alteraciones y pérdidas de las bases pirimídicas en el ADN, debido al aumento de tensión oxidativa causada por H₂O₂ y metales de transición unidos a esta macro-estructura.

La Química Teórica surge del entendimiento de la materia como el de entidades reales y microscópicas, que se comportan como ensambles estadísticos descritos mediante la Mecánica Cuántica o mediante métodos multiescala donde la Mecánica Cuántica se complementa con la Termodinámica mediante la Mecánica Estadística para deducir propiedades macroscópicas de un sistema, las cuales se pueden comparar con resultados experimentales.

Es por tanto que la descripción del comportamiento de átomos y las moléculas mediante QM implica un factor de incompreensión en las variables del sistema, el cual se asocia burdamente al Principio de Incertidumbre, así como a la distribución estadística de ensambles descritos con variables ligadas.

Sólo los resultados para el cálculo de energía de átomos hidrogenoides son exactos, ya que El tratamiento de más de un cuerpo en movimiento respecto a un tercero implica una correlación entre los tres o más cuerpos, que hace imposible su resolución. Por lo que, una consideración importante de la Química Cuántica se basa en la aproximación adiabática de Born-Oppenheimer, que simplifica el cálculo de moléculas diatómicas, dado que considera la masa de los electrones en el átomo como despreciable respecto a la del núcleo atómico. En consecuencia es posible separar el movimiento de los núcleos y los electrones, de ésta manera el Hamiltoniano Molecular (ecuación 1.1) pasa a ser descrito mediante el Hamiltoniano puramente electrónico (ecuación 1.2).

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \boxed{0.1}$$

$$\hat{H}_{electrónico} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \boxed{0.2}$$

La Química Computacional o Modelado Molecular, es un conjunto de técnicas de análisis químico que permiten simular el comportamiento de átomos y moléculas (entidades físicas reales) mediante detallados modelos físicos y matemáticos derivados de QM. Por practicidad

se establecen cinco metodologías de aproximación: Mecánica Molecular¹, Cálculos *ab initio*, Métodos Semiempíricos, Teoría de Funcionales de la Densidad y Dinámica Molecular².

Es relevante mencionar que la presente investigación analiza cuatro variantes DFT mGGA, tres híbridas (m06, m062x, LC-wPBE) y una no híbridas (PBw91). Además, se emplea la aproximación CBS-QB3, correspondiente al método compuesto post-HF de extrapolación “infinita” de Bases como referencia de cálculo teórico-computacional.

El tratamiento QM de moléculas de Capa Abierta³ en sistemas tipo Radical Libres y ROS en estado doblete o birradicales en estado triplete, puede mermar la credibilidad de los valores obtenidos mediante cálculos computacionales, debido a la contaminación de spin. Sin embargo, el desarrollo DFT ha permitido reproducir y predecir con mayor precisión valores de energías de ionización, disociación y activación, así como constantes de velocidad en moléculas de capa abierta.

Galano y Alvarez-Idaboy han desarrollado Protocolos Optimizados para el Cálculo Computacional de Constantes de Equilibrio Ácido, Constantes de Velocidad para Reacciones de Transferencia de Protón y de Transferencia Electrónica (ETR). Estos análisis cinéticos han permitido la ampliación de los mecanismos de Transferencia Formal de Hidrógeno (FHT): en PCET y HAT. Estos autores recomiendan el uso de los métodos DFT m05, m06, m05-2x y m062x en el Protocolo Computacional QM-ORSA para la descripción Termodinámica y Cinética de Sistemas Bio-moleculares, correspondiente a poblaciones atómicas del 1°, 2° y 3° periodo. El Protocolo QM-ORSA para reacciones SET, se describe y se desarrolla en el subcapítulo 2.6.

La Metodología propuesta en el Capítulo 3 busca reconocer las tendencias de reactividad del Ciclo catalítico F&HW asistido por Cobre, por eso se evalúa el ΔG° y la constante de velocidad (k^{app}) de distintos modelos de reactividad (Capítulo 5 y 6) y los compara con reacciones de oxidación de Cobre frente a ROS representativas (Capítulo 7). Adicionalmente se propone un modelo de reactividad para el estudio de Metabolitos Secundarios tipo Fenólico, representativos de la Actividad Antioxidante, como interferentes del ciclo catalítico F&HW-PC (Capítulo 8).

Así mismo, en el Capítulo 5 se propone un modelo de reactividad para describir las reacciones de transferencia electrónica que no mantienen su molecularidad a lo largo del camino de

¹ La **Mecánica Molecular (MM)**, se basa en modelos de Osciladores Armónicos Acoplados asociados a la representación “bolas & resortes” de un sistema molecular para calcular la geometría de mínima energía.

² La **Dinámica Molecular (MD)** permite simular el movimiento de macromoléculas mediante leyes de movimiento de la Mecánica Clásica, asociando constantes obtenidas mediante el Modelado Cuántico.

³ Una **Capa** es el conjunto de orbitales correspondientes a un número cuántico principal(n). Los orbitales pertenecientes a una pareja de números cuánticos n y l constituyen una **subcapa**. Una **Capa Abierta** corresponde a electrones que no están completamente asignados por pares a los orbitales, en la subcapa. Si se trata del estado doblete, hay un electrón α extra respecto a los β , mientras que en el triplete existen dos electrones extras en α .

reacción, esto mediante los fundamentos descritos por la Teoría de Marcus para ETR y las consideraciones fenomenológicas del protocolo QM-ORSA para SET, los cuales son explicados teóricamente en el Capítulo 2.

La metodología computacional QM-ORSA toma en cuenta variables macroscópicas en el cálculo de la Constante de Velocidad global, haciendo hincapié en la especiación de las estructuras debido a las CMC⁴ y a la distancia de interacción de los núcleos reactivos en reacciones controladas por difusión (*Teoría de Collins-Kimball*).

La Teoría de Marcus para ETR describe el ambiente circundante a los iones reactivos mediante dos tipos de aproximación, el primero como un sistema dieléctrico continuo, similar a los métodos SCRT empleados en la simulación computacional y el segundo, tomando en consideración la descripción explícita de la primera esfera de coordinación. Ambas aproximaciones son empleadas en la presente investigación como sistemas acoplados: los iones y especies reactivas son solvatados explícitamente con aguas de coordinación en un medio continuo de solvatación SMD.

La aplicación de aguas explícitas en un medio continuo de solvatación para simular la primera esfera de hidratación, ha sido empleada por Galano y Alvarez-Idaboy en la descripción de radicales libres utilizando QM-ORSA; en la presente Investigación, se retoman sus aportaciones y se desarrolla un análisis comparativo de su relevancia frente a distintas aproximaciones DFT en el cálculo de las constantes de velocidad para sistemas con Interacción no covalentes tipo F&WH-Cu y HW-Polifenoles tomando como referencia el Ciclo Catalítico F&HW.

El análisis de reactividad de polifenoles como interferentes el Ciclo F&HW, permitió proponer en el Capítulo 7 un ciclo catalítico F&HW interferido por antioxidantes fenólicos. Éste hace énfasis en la formación de complejos PF-Cu como interferentes de la Cinética de Reacción de OS causado por F&HW-PC (*Actividad Antioxidante Terciaria*).

Sobre cada sistema planteado se analizaron cuatro variantes DFT-mGGA, tres híbridas (m06, m062x, LC-wPBE) y una no híbrida (PBw919), además de una correlación a base infinita *ab initio* CBS-QB3 como método de referencia. Las características de cada funcional, las especificaciones del modelado molecular (funcional, base, solvente, multiplicidad y evaluación de resultados) se describen en el Capítulo 3. La evaluación comparativa de los distintos niveles de teoría DFT-mGGA y CBS-QB3, se desarrolla a lo largo de los Capítulos 4, 5 y 6.

⁴ Disolución Acuosa y pH=7.4

La aplicación de múltiples métodos de cálculo DFT y su validación mediante el análisis energético de múltiples modelos de reacción permitió detallar las tendencias de reactividad en el Ciclo Catalítico F&HW asistido por Cobre.

1. Marco Teórico

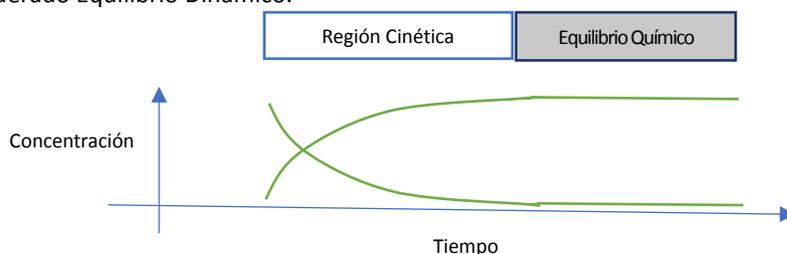
«nous ne pensons qu'avec le secours des mots; les langages son des véritables méthodes analytiques; que l'algèbre, la plus simple, la plus exacte & la mieux adaptée à son objet de toutes manières de s'énoncer, et a-la-fois une langue & une méthode analytique; enfin que l'art de raisonner se réduit à une langue bien faite.»

L'Abbé de Condillac

En todas las reacciones, ya sean homogéneas o heterogéneas, los electrones que estabilizan los enlaces se redistribuyen para formar nuevas interacciones. La descripción de este estado de equilibrio utiliza las Funciones Termodinámicas como el fundamento Físicoquímico macroscópico de la Reactividad. Sin embargo, las áreas experimentales siguen empleando predicciones basadas en la Convención de la Electronegatividad.⁵

El análisis de los múltiples equilibrios y sus variaciones respecto a una variable del sistema (temperatura, presión, tiempo, etc.) es posible mediante *Diagramas de Coordenadas de Reacción* que proporcionan las conexiones esenciales entre observables químicos como: *la estructura molecular, la estabilidad, la reactividad o la selectividad*, en función de la energía. Este análisis es empleado en la descripción de interacciones sustrato-enzima, la predicción de propiedades de conductividad, polaridad o momento, la descripción de orbitales moleculares e incluso la estabilidad energética de estados excitados. 8

Figura 1.1 Variación de la cantidad de materia respecto al tiempo, tomando como ejemplo dos sistemas que después de una variación correlacionada, descrita por la Cinética Química, tienden al Equilibrio Químico. Ambas etapas de la reacción son consideradas como sistemas dinámicos. Es por ello que el Equilibrio Químico es considerado Equilibrio Dinámico.



1.1 Reactividad Química: Termodinámica y Cinética

La **Termodinámica** describe el *comportamiento de la materia y su interacción* con las diferentes formas de energía a escala macroscópica y en estado de equilibrio, en términos de propiedades

⁵ Se asignan electrones arbitrariamente, a la especie con mayor electronegatividad o se dividen equitativamente cuando los valores de electronegatividad son muy similares.

intensivas⁶. El cálculo y la descripción de las propiedades Termodinámicas, se puede hacer en función de variables macroscópicas mediante la Termodinámica Estadística, además del acoplamiento de Teorías de Mecánica Cuántica en la deducción de propiedades atómicas y moleculares.

El estudio de las *velocidades y el Mecanismo de Reacción Química*⁷ se hace a través de la **Cinética Química**, la cual discute la evolución de un sistema dinámico hacia el equilibrio, en términos de su *Composición Química*. (Figura 1.1) Experimentalmente el cálculo de la Velocidad de Reacción se realiza en reacciones Isocóricas⁸, en las que es posible determinar el consumo de reactivos y la respectiva formación de productos durante el avance de reacción. **La Constante Global de Velocidad unifica la evolución en el tiempo** de las concentraciones de las especies estudiadas. (ecuación 1.1) Experimentalmente, se calcula mediante un coeficiente llamado *Constante de Velocidad* que multiplicado por la concentración de cada reactivo elevado a su correspondiente *Orden Parcial*,⁹ que suele ser igual o muy cercano al *Coefficiente Estequiométrico*.

$$V = \sum_{j=1}^n \frac{d[\text{producto}]}{dt} = - \sum_{j=1}^n \frac{d[\text{reactivo}]}{dt} = \kappa \prod_{j=1}^n [\text{reactivo}]^{\text{Orden Parcial}} \quad 1.1$$

El efecto de la temperatura sobre la constante de velocidad se expresa mediante **la Ecuación de Arrhenius**; El *Factor Pre-Exponencial A*, se puede interpretar a partir de **la Teoría del Estado de transición**, en la cual un *intermediario de reacción o complejo activado* representa el máximo de energía en un diagrama de coordenadas de reacción (Figura 1.1).

$$K_{eq} = A e^{\frac{-\Delta G}{RT}} \quad 1.2$$

La descripción energética ΔE derivada de un análisis de exergonicidad obtenido por la *Ecuación de Hess* (ecuación 2.3). Éste indica, mayor plausibilidad de reacción a partir de la pérdida de energía del nuevo sistema. (menor energía = mayor estabilidad). Los métodos computacionales describen el curso de una reacción a partir del cálculo de *funciones de estado* (Energía Libre de Gibbs(G), Entalpía(E) y Entropía(S)) proyectadas en 1D como *Diagrama de Coordenada de Reacción*, mediante la ecuación de Hess.

$$\Delta E^{Total} = \sum E^{Productos} - \sum E^{Reactivos} \quad 1.3$$

⁶ Las propiedades Intensivas son aquellas que no dependen de la masa o de la cantidad de la sustancia.

⁷ Serie de Ecuaciones Químicas que describen los pasos elementales individuales que conducen a la formación de productos a partir de reactivos.

⁸ Las Reacciones Isocóricas son aquellas en las cuales el volumen permanece constante.

⁹ Los Ordenes Parciales al ser sumados permiten obtener el *Orden Total* de la Reacción⁹.

1.2 Superficie de Energía Potencial

El concepto de **Superficie de Energía Potencial** deriva del análisis de frecuencias vibracionales de sistemas moleculares. El caso más simple describe la vibración lineal de un sistema diatómico en frecuencias senoidales dependientes de la **Constante de Fuerza Vibracional** del sistema atómico estudiado.¹⁰ Esto, empleando un modelo de Oscilaciones Armónicas que elonga y comprimen al enlace, mientras la molécula se mantiene estática según la aproximación Born-Oppenheimer. De esto se concluye que toda la energía del sistema en la PES, proviene únicamente de las variaciones de posición interna del sistema y el diagrama de energía potencial respecto a la distancia de enlace es una PES unidimensional. (Figura 1.2 : PES-1D)

Los cálculos mecánico-cuánticos permiten una búsqueda sistemática de Puntos Estacionarios en la PES, ya sea asociados a reactivos, productos o intermediarios reactivos, además permiten diferir entre mínimos locales o absolutos y los *puntos de silla de primer orden* correspondientes a los Estados de Transición en la PES-1D.

La diferencia fundamental entre **el Punto estacionario de un mínimo absoluto** y aquel del **punto de silla**, deriva del resultado de las frecuencias vibracionales, en el primer caso corresponde modos vibracionales exclusivamente reales y permitidos (valores positivos), mientras que en el segundo caso, se obtiene un sólo modo vibracional imaginario y no permitido (valores negativos) entre múltiples frecuencias vibracionales permitidas (un punto máximo y mínimo en la PES-2D), descrito matemáticamente como un Punto de Silla y computacionalmente como resultado negativo entre *modos normales* de vibración permitidos.

Obtener el punto de silla de una PES-2D permite analizar la transferencia de uno o algunos núcleos atómico desde un *estado de equilibrio* hasta un estado energético superior (menos estable) que permita obtener *la barrera energética entre la energía de los reactivos, el estado de transición y los productos*: es decir obtener *la energía de activación* del sistema químico. (ecuación 2.4)

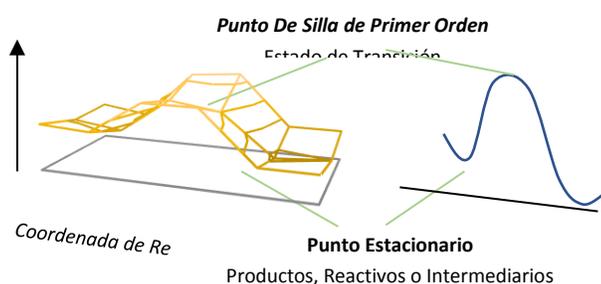
$$\Delta E^\ddagger = \sum E^{\text{Estado de Transición}} - \sum E^{\text{Reactivos}} \quad \boxed{1.4}$$

De esta manera, los métodos computacionales permiten calcular el curso de la reacción mediante el cálculo de múltiples estados de mínima energía y puntos de silla a lo largo de la coordenada unidimensional de la PES en una reacción química.

¹⁰ Las Constantes de Fuerza Vibracional se expresan como la segunda derivada de la Energía Potencial. En sistemas poliatómicos se representan como los elementos de la diagonal de la Matriz Hessiana .

Este tipo general de representación es una PES-2D, la cual se extiende en función de la amplitud del seguimiento a reacción química estudiada, de esta manera se adiciona un el segundo criterio (*reacciones sigmatrópicas*) para que un sistema químico pueda ser estudiado por métodos computacionales, desde los métodos de la Mecánica Cuántica (QM, QM-MM, QM- reacciones en la que la energía viene dada en función de la *coordenada de reacción*. El análisis teórico-computacional de sistemas N-atómicos se define mediante 3n-6 coordenadas atómicas independientes y su energía electrónica deriva en múltiples Constantes de Fuerza Vibracional, representadas como los elementos de la diagonal del Hessiano y descritas en los ficheros de salida como las Constantes de Fuerza Vibracional en la que PES.¹¹

Figura 1.2 Descripción de la Superficie de Energía Potencial Bidimensional y Perfil de Coordenada de Reacción (PES unidimensional).



1.3 Química Cuántica y Computacional

La Química Cuántica comenzó a desarrollarse a partir de la resolución de ecuaciones a la Función de Onda de átomos Poli-electrónicos, así como de la optimización teórica de metodologías de análisis Mecano-Cuántico acopladas al análisis computacional. Estas Metodologías Químico-Cuánticas provienen de los modelos *ab-initio* propuestos en 1940. Los **Cálculos *ab initio***, también llamados *Primeros Principios*, utilizan la ecuación de Schrödinger ($\mathcal{H}E=\Psi E$) como descripción del movimiento de un electrón en una molécula para obtener la Función de Onda correspondiente a la geometría de mínima energía. Los Métodos Computacionales ***Semiempíricos***, usan valores experimentales en la parametrización de los resultados obtenidos directamente de la Función de Onda con la metodología HF para la Ecuación de Schrödinger. Por otra parte, los ***Funcionales de la Densidad***, se caracterizar por emplear la Densidad Electrónica del Sistema a partir de los postulados descritos por Hohenberg y Kohn, seguido de la optimización de los resultados mediante la Variación de la Energía de Intercambio y Correlación.

1.3.1 Teoría del Funcional de la Densidad

Los fundamentos teóricos de la **Aproximación Hartree-Fock** permitieron a Konh y Hohenberg postular en 1960, **la Teoría del Funcional de la Densidad** donde se obtiene la energía total de

¹¹ Los modos Normales de Vibración Molecular.

un sistema molecular mediante la suma de densidades derivadas del cálculo de las energías separadas (figura 1.4). El gran auge de esta teoría comenzó en 1964 con la publicación de los **Postulados de Hohenberg & Konh** (figura 1.3).

La evolución de los Postulados o Teoremas de Hohenberg & Konh demuestra que dos estados degenerados de dos sistemas de N electrones cuyos potenciales externos difieren en más de una constante, tienen funciones distintas (α, β). Definido esto, se cuestiona si sus respectivas densidades electrónicas pueden ser iguales. Sin embargo, el potencial externo queda determinado por la densidad electrónica del estado fundamental; por lo que dos sistemas de N electrones descritos por operadores Hamiltonianos, cuyos respectivos potenciales externos difieren en más de una constante, no pueden tener estados fundamentales con la misma densidad electrónica. (ecuación 1.3)

Es entonces que *el primer teorema* concluye que, un sistema queda determinado si se especifica su número de electrones N y su potencial externo $u(r)$, así mismo explica que no puede haber dos sistemas distintos, con la misma densidad electrónica en su estado basal.

A pesar de que esto, H&K no definen al Funcional de la Densidad que será utilizado para resolver la Ecuación de Schrödinger, por lo que *el segundo teorema* establece que la densidad del estado basal puede ser obtenida a partir del principio variacional (ecuación 1.4) En consecuencia, se busca una densidad electrónica que minimice la energía del funcional; la mínima obtenida corresponderá a la Ecuación de Schrödinger, aunque por definición la energía calculada siempre será mayor que la energía real del sistema, de este modo se garantiza que la densidad represente adecuadamente los N electrones y la energía total calculada no sea menor que la del estado basal. (ecuación 1.5)

Postulados de Hohenberg y Konh

$$\rho_{\alpha}(r) \neq \rho_{\beta}(r)$$

1.5

$$\rho(r) = \rho_{\alpha}(r) + \rho_{\beta}(r)$$

1.6

$$\rho_S(r) = \rho_{\alpha}(r) - \rho_{\beta}(r)$$

1.7

Dados los postulados de H&K, Hohenberg y Kohn postulan la **Teoría de los Funciones de la Densidad**, (figura 1.4) donde *la energía total de un sistema* molecular descrito como una colección de densidades bien separadas, se calcula a partir de la suma de sus energías separadas (ecuación 1.6).

Se considera que la densidad de espín del estado basal varía muy poco en el espacio y que los estados degenerados tienen densidades electrónicas distintas (ecuación 1.7) y se asocia el término E_{xc} a la **Energía de Correlación e Intercambio** por partícula en espacio uniforme de electrones con densidades de spines uniformes (ecuación 1.8)

DFT, La Teoría del Funcional de la Densidad

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad 1.10$$

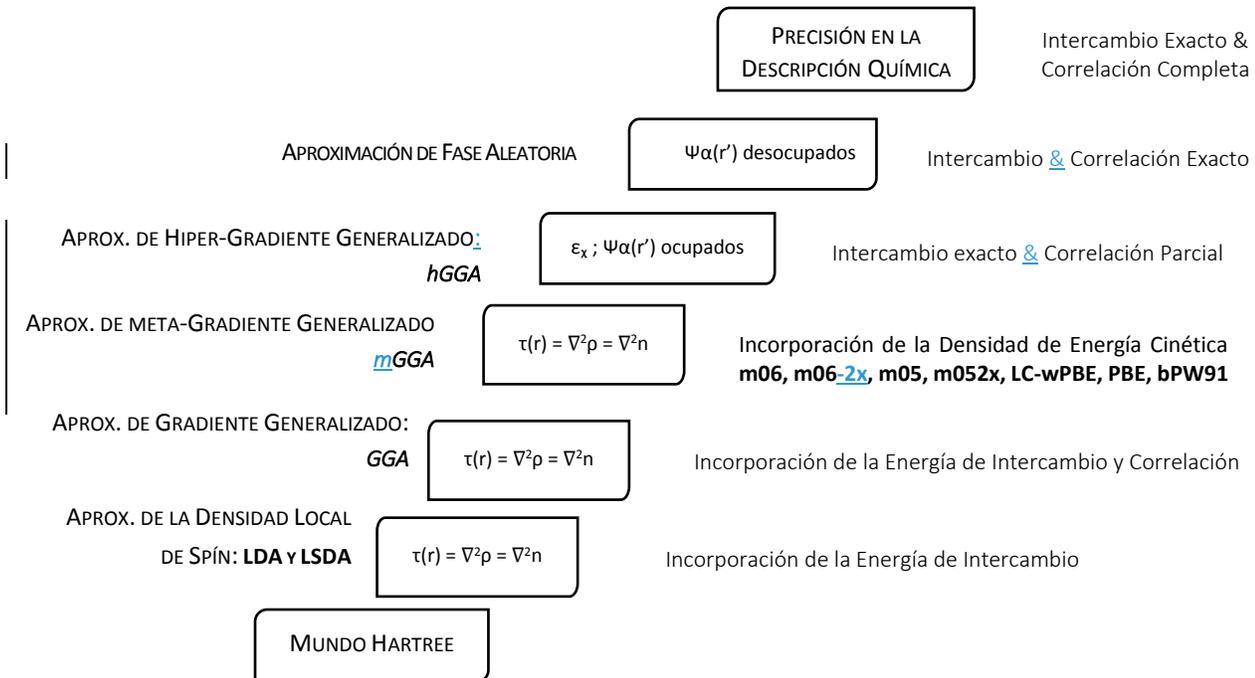
$$E_{XC}^{LDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r)] dr \quad 1.11$$

$$\varepsilon_{XC}[\rho(r)] = \varepsilon_X[\rho(r)] + \varepsilon_C[\rho(r)] \quad 1.12$$

$$\varepsilon_x = -\frac{3}{4} \left[\frac{3}{\pi} \rho(r) \right]^{1/3} \quad 1.13$$

Si bien, los orbitales de Kohn-Sham se calculan a partir de un sistema de referencia ficticio, los resultados han predicho fenómenos químicos similares a los OM-HF, de tal manera que el método Híbrido DFT supera HF y MP2. Por otro lado, el desarrollo de DFT dio paso a aproximaciones a la Función de Onda, de menor costo computacional que comenzaron con la descripción de Hohenberg y Kohn para el cálculo de **la energía de intercambio** (ecuación 1.9) y han ido evolucionando al considerar la energía de intercambio y correlación en la programación de los Funcionales (ecuación 1.8).

Esquema 1.4 Escalera de Jacob: Precisión de cálculo asociado al costo computacional DFT



La **Escalera de Jacob** describe los *Funcionales de la Densidad a partir de su precisión en el cálculo de Energías Moleculares*, es decir, según la descripción del Intercambio y de la Correlación Electrónica. Esta analogía da un criterio de las aproximaciones en la descripción de un sistema químico a partir del costo computacional relativo. La Jerarquía se basa en la adición de términos para mejorar el potencial de Energía de Correlación e Intercambio. La precisión en la descripción del Sistema Químico es el escalón más alto de y constituye una utopía.

El empleo de la **Teoría del Funcional de la Densidad** pone en evidencia la ventaja más relevante de la Química Computacional: *la aproximación cuantitativa al cálculo de estructuras electrónicas y propiedades moleculares con una velocidad razonable de tiempo de cómputo*. El tiempo requerido para realizar un cálculo DFT es prácticamente el mismo que se requiere para HF, empero DFT da un valor de energías definido por la optimización iterativa de los resultados, además del cálculo de propiedades moleculares y su *confiable aplicación para cálculos con metales transicionales* obteniendo errores de 0.6 a 0.8 eV al calcular la energía de ionización.¹²

1.3.2 Métodos post-HF: CI, MPPT y CC

HF asocia una energía mayor a la energía real del sistema debido al cálculo de un campo de interacción electrónica repulsiva que describe posiciones electrónicas fijas. Esta brecha energética entre el sistema real y HF, se reduce al considerar el movimiento electrónico correlacionado y la asociación de electrones con espines acoplados mediante. Los métodos que abordan soluciones al problema de *correlación electrónica* son llamados métodos *post-HF*, entre los que destacan la Interacción de Configuraciones, los métodos perturbativos o Møller-Plesset y los Cúmulos Acoplados.

El **método de Interacción de Configuraciones (CI)** se basa en la combinación lineal de varios Determinantes de Slater, interpretados como las posibles configuraciones electrónicas y excitaciones que pueden presentar un sistema mediante la promoción de electrones a orbitales virtuales. Cuando se consideran todas las posibles configuraciones electrónicas se habla de un método de interacciones completo. (Ecuación 1.10) El estudio de sistemas o bases grandes implica truncar el *Método Variacional* a excitaciones simples y dobles (Ψ_{CISD}) que generan un problema de *consistencia de base* resuelto mediante Ψ_{QCISD} . (Ecuación 1.11)

$$\Psi_{full-CI} = \Psi_0 + \sum_{i,a} C_i^a \Psi_i^a + \sum_{\substack{i,a \\ i,b}} C_{i,j}^{a,b} \Psi_{i,j}^{a,b} + \sum_{\substack{i,a \\ i,b \\ k,c}} C_{i,j,k}^{a,b,c} \Psi_{i,j,k}^{a,b,c} + \dots$$

$$\Psi_{QCISD} = \sqrt{N} E_{corr}^{monómero}{}_{CISD}$$

¹² David J. Henry & Leo Radom. Quantum-Mechanical Prediction of Thermochemical Data. Capítulo 6. Theoretical Thermochemistry Of Radicals

El tratamiento de la *Teoría de Perturbaciones*¹³ de **Møller-Plesset (MPPT)** fue acoplada por Binkley y Pople a los métodos de modelado molecular. En ella se divide el Hamiltoniano exacto en dos segmentos: el primero H_0 es un Hamiltoniano de orden cero, obtenido de un cálculo HF y empleado como referencia del sistema; el segundo, es una serie de elementos $\lambda^i V$, considerada como “la perturbación” donde λ es una constante (*Ecuación 1.12*). Cuando la Teoría de Perturbaciones Møller-Plesset se trunca no presenta ningún problema asociado al tamaño de la base (*Ecuación 1.13*). Por otra parte cuando se emplea como una serie de potencias de segundo orden se llama MP2; de modo análogo cuando la serie de potencias es de orden cuatro (MP4).

$$H_{exacto} = H_0 + \lambda V \quad 1.14$$

$$\begin{aligned} & (H_0 + \lambda V)(\psi^{(0)} + \lambda\psi^{(1)} + \lambda^2\psi^{(2)} + \lambda^3\psi^{(3)} + \dots) \\ & = (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots)(\psi^{(0)} + \lambda\psi^{(1)} + \lambda^2\psi^{(2)} + \lambda^3\psi^{(3)} + \dots) \end{aligned} \quad 1.15$$

El **método de Cúmulos Acoplados (CC)** emplea una función de onda expandida en términos de las excitaciones de los electrones de los OM-HF ocupados a los vacíos, al igual que CI. Sin embargo, sólo el *primer término* describe la función de onda del estado basal, mientras que los subsecuentes analizan excitaciones en cúmulos de electrones que aumentan en duplas. (*ecuación 1.15*) De esta manera, el *segundo término* muestra la *excitación de dos electrones* desde los orbitales i y j hacia los orbitales a y b mediante el operador $t_{i,j}^{a,b}$ (T) y el *tercer término* describe una excitación cuádruple con un operador $t_{i,j,k,l}^{a,b,c,d}$ (T^2) que modifica cuatro electrones en ocho orbitales. (*ecuación 1.16*)

$$\Psi_{CC} = \Psi_0 + \sum_{\substack{i,a \\ j,b}} t_{i,j}^{a,b} \Psi_{i,j}^{a,b} + \sum_{\substack{i,a \\ j,b \\ k,c \\ l,d}} t_{i,j,k,l}^{a,b,c,d} \Psi_{i,j,k,l}^{a,b,c,d} + \dots \quad 1.16$$

$$\Psi_{CC} = \left(1 + T + \frac{1}{2!} T^2 + \frac{1}{3!} T^3 + \dots \right) \Psi_0 \quad 1.17$$

$$\Psi_{CC} = \exp(T) \Psi_0 \quad \text{donde } T = T_1 + T_2 + T_3 + \dots \quad 1.18$$

Estos operadores se aplican a la función de onda del estado basal (*ecuación 1.17*) donde T es la suma de los operadores. Ya que este método comprende todas las excitaciones de los electrones apareados (α, β) en un orbital. Se suele emplear como una función de onda truncada debido a su alto costo computacional e impracticidad para optimizar geometrías.

¹³ El tratamiento idealizado de un sistema mediante la descripción simplificada del mismo, puede no ser tan dis

1.3.3 Métodos Compuestos: Funcional CBS-QB3

La metodología composite sirve para construir objetos complejos a partir de otros más simples y similares entre sí. Gracias a la composición recursiva que combina métodos con altos niveles de teoría y bases pequeñas con métodos de nivel de teoría bajos y bases grandes, la precisión de estos métodos es cercana a 1 kcal/mol respecto al valor experimental por lo que su alto costo computacional está justificado por la precisión de los resultados.

La Familia de **Métodos Compuestos de Correlación a Base Infinita (CBS)** fueron desarrollados por George Petersson a principios del siglo XXI, con el fin de extrapolar múltiples cálculos de energía (puntos simples) hacia la energía exacta del sistema. La metodología CBS-QB3 es una mejora al método CBS-Q considerando la construcción del método compuesto G2, en su parametrización se obtuvieron errores cercanos entre 1.1-0.9 kcal/mol. Este método se caracteriza por corregir los resultados incorporando funciones difusas (+) y el funcional B3LYP-DFT en la optimización geométrica, por lo que está mejor adaptado para describir TS y moléculas radicalarias.

El **método CBS-QB3** comienza incorporando B3LYP-DFT/6-311 G(2d,d,p) en la optimización geométrica y el cálculo de frecuencias del sistema molecular; en seguida se minimiza la energía de la geometría obtenida con el método CCSD(T). La geometría se emplea para múltiples cálculos energéticos *ab-initio post-HF* de tipo Coupled Cluster, y Møller-Plesset, que se extrapolan a la energía CBS para optimizar el mínimo global en la PES. (Tabla 1.1)

Tabla 1.1 Metodología de optimización del Método Composite CBS-QB3

Método	Funcional	Base	Cálculo Computacional
DFT	B3LYP	6-311 G(2d,d,p)	Optimización de Geometría y Frecuencias
CC	CCSD(T)		Optimización de Geometría
MP	MP2 (FC)	6-31++G(d,p)	Energía
	uMP2	6-311+G(3d2,f,2df,2p)	Energía y Extrapolación CBS
	MP4 (SDQ)	6-31+G(d(f),p)	Energía
CI	QCISD	6-31+G	Energía

Los valores termodinámicos en el output se corrigen de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

CBS-QB3 (0 K)	$E_0 = E_{\text{elec}} + \text{ZPE}$
Energía CBS-QB3	$E = E_0 + E_{\text{trans}} + E_{\text{rot}} + E_{\text{vib}}$
Entalpía CBS-QB3	$H = E + RT$
Energía Libre de Gibbs CBS-QB3	$G = H - TS$

Es importante hacer notar que CBS-QB3 no es un funcional de la densidad sino un ensamble de metodologías post-HF asociadas a un método compuesto. Debido a esto y su precisión de 0.9 kcal/mol respecto a valores experimentales, CBS-QB3 es empleado como patrón de referencia teórico-computacional de los métodos DFT híbridos empleados en la presente investigación.

1.4 Relaciones Termodinámicas para Sistemas Dinámicos en Equilibrio

El cálculo aproximado de la Función de Onda permite la descripción energética de propiedades moleculares como la geometría, los momentos dipolares, las energías de ionización, las energías de disociación, las energías de disociación de equilibrio, la energía de atomización las barreras rotacionales, la energía relativa de isómeros, la energía relativa de confórmeros y la densidad de probabilidad electrónica entre otros.

Los cambios de **Energía Libre de Gibbs y Entalpía** se emplean para estudiar la *exergonicidad* y *exotermicidad* de las reacciones a través del cálculo de energías relativas en la PES 1D, mediante la *Ecuación de Hess*. En el caso de una *reacción Bimolecular de Orden Variable* (ecuación 1.19), el cálculo del Energía Libre (ecuación 1.20) y de Entalpía (ecuación 1.21) están correlacionadas mediante la variación de la entropía del sistema en la ecuación de estado de la Energía. (ecuación 1.22)



$$\Delta G = \gamma G_C + \delta G_D - \alpha G_A - \beta G_B \quad \boxed{1.20}$$

$$\Delta H = \gamma H_C + \delta H_D - \alpha H_A - \beta H_B \quad \boxed{1.21}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \boxed{1.22}$$

La constante termodinámica de equilibrio K_{eq} (ecuación 1.23) se obtiene de los valores ΔG obtenidos mediante la ecuación de Arrhenius. (ecuación 1.24)

$$K_{eq} = \frac{[C]^\gamma [D]^\delta}{[A]^\alpha [B]^\beta} \quad \boxed{1.23} \quad K_{eq} = A e^{\frac{-\Delta G}{RT}} \quad \boxed{1.24}$$

La cinética fenomenológica calcula la **constante de Velocidad** para un *Equilibrio Cinético*, (ecuación 1.25) a partir del cambio de concentración respecto al tiempo de los reactivos y productos (ecuación 1.26). El coeficiente obtenido en función de las concentraciones de los reactivos permite obtener una constante que describe globalmente la reacción. (ecuación 1.27)

$$v = \frac{[-A]}{dt} = \frac{[-B]}{dt} = \frac{[C]}{dt} = \frac{[D]}{dt} \quad \boxed{1.25}$$

$$k = \frac{\text{concentración}}{\text{tiempo}} \quad \boxed{1.26}$$

$$v = k [A]^\alpha [B]^\beta \quad \boxed{1.27}$$

1.4.1 Efectos de la Difusión

En la metodología asociada al análisis de Reacciones controladas por la difusión se toma en cuenta la constante de velocidad de Smoluchowski, así como los efectos de la pérdida de entropía en el líquido según la teoría del volumen libre, mediante la teoría de Collins-Kimbal.

La **primera Ley de Fick** de difusión establece que el flujo de moléculas por unidad de área por unidad de tiempo es proporcional al gradiente de concentración en la dirección de flujo (*ecuación 1.28a*). En el caso de una simetría esférica para el flujo de moléculas de B hacia A se expresa en función de la distancia r (B de A, donde A es estática) (*ecuación 1.28b*).

$$\Phi_B = -D_B \nabla C_B \quad 1.28a$$

$$\Phi_B = -D_B \frac{d[B]_r}{dr} \quad 1.28b$$

El número total de moléculas difundiéndose a través de una capa esférica de radio r por unidad de tiempo está dada por la *ecuación 1.29*, la cual, bajo condiciones del estado estacionario, asume que el gradiente de concentración es independiente del tiempo, por lo que el Flujo de moléculas (J), es una constante independiente de la distancia r. En consecuencia, el número total de moléculas por unidad de tiempo que pasa por cualquier capa esférica es constante.

$$J = 4\pi r^2 |\Phi_B| = 4\pi r^2 D_B \frac{d[B]_r}{dr} \quad 1.29$$

Dado que la concentración de moléculas B se aproxima a la concentración del medio [B], cuando r se aproxima a infinito y disminuye 1/r al acercarse a A, se asume que el Flujo de moléculas (J) cuando $[B]_r = [B]$ se describe a partir de la distancia crítica de Difusión ($R^* = R_A + R_B$) multiplicada por la constante de difusión de B (D_B) (*ecuación 1.30*). Esto considerando que, se tiene una sola molécula de A y aplicando condiciones de frontera, $r = R^*$ y $[B]_r = 0$.

$$J = 4\pi R^* D_B [B] \quad 1.30$$

Cuando dos reactivos [A] y [B] se difunden, el flujo relativo de B y A hacia cada uno está dado por la *ecuación 2.31*.

$$J = 4\pi R^* (D_A + D_B) [A][B] \quad 1.31$$

Dado que para una reacción bimolecular controlada por difusión, la velocidad a la cual los productos se forman es precisamente la velocidad a la cual A y B fluyen hacia cada uno. (*ecuación 1.32*) podemos asumir que la constante de velocidad de una reacción limitada por difusión depende de la distancia de reacción entre reactivos (R_{AB}) y el coeficiente de difusión mutua de reactivos (D_{AB}) (*ecuación 1.33*) que expresada en función de moles se multiplica por

el número de Avogadro (N_A)¹⁴ y es denominada **constante de velocidad de Smoluchowski** (ecuación 1.34).

$$\frac{dP}{dt} k_d [A][B] = 4\pi R^* (D_A D_B) [A][B] \quad 1.32$$

$$K_D \text{ (m}^3/\text{s)} = 4\pi R_{AB} D_{AB} \quad 1.33$$

$$K_D \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}) = 4\pi R_{AB} D_{AB} N_A \quad 1.34$$

Los Coeficientes de Difusión mutua de reactivos (D_i), son constantes que se pueden calcular según la metodología propuesta por Thrular para especies cercanas en reacciones controladas, mediante un estimado de la difusión de cada reactivo a partir del cálculo computacional del radio de Bohr de cada analito¹⁵ aplicando la ecuación de Stokes-Einstein. Donde K_B es la constante de Boltzman, T es la temperatura, η es la viscosidad del solvente.¹⁶

$$D_i = \frac{K_B T}{6\pi\eta a} \quad 1.35$$

1.5 Reacciones de Transferencia Electrónicas: Oxidación y Reducción

Las investigaciones sobre los procesos de Transferencia Electrónica desde la perspectiva teórica y experimental comienzan en 1940. Las primeras investigaciones sobre transferencias electrónicas se hicieron en **reacciones de auto-Intercambio electrónico**, en estas destacaban dos características fundamentales: *los productos eran iguales que los reactivos y se llevaban a cabo gracias al desplazamiento de la estabilidad termodinámica* de los reactivos hacia los productos. La segunda indicaba que *no había cambio alguno en la estructura de los enlaces*. (Marcus, 1993)

El aumento de la instrumentación del seguimiento cinético permitió comprender que ETR se trataba de reacciones a gran velocidad: milisegundos, picosegundos y sub-picosegundos que permitieron el análisis de sistemas complejos como las proteínas químicamente modificadas para estudiar el *efecto de la distancia en reacciones de entrecruzamiento electrónico*.

1.5.1 Teoría de Transferencia Electrónica de Marcus

El cálculo de la Energía Libre de Gibbs de las ETR comenzó en 1951 con **la teoría RRKM** (Rice, Ramsperger, Kassel, Marcus) que comenzó describiendo reacciones de auto-intercambio electrónico y pasó a postular entre 1956-1959, la Teoría de Transferencia Electrónica de Marcus basada en el Principio de Franck-Condon. En ella se detalla el tratamiento para el cálculo de la Energía Libre de Gibbs y de la Función de Polarización de ETR a partir de fluctuaciones

¹⁴ $N_A = 6.022 \times 10^{23}$ partículas

¹⁵ El cálculo del radio de la partícula, se obtiene mediante el cálculo un punto simple, correspondiente a la base y el método de análisis empleado en la geometría optimizada.

¹⁶ La viscosidad del agua es $\eta = 8.91 \times 10^{-4}$ Pa*s

energéticas favorecidas estadísticamente en la PES, a partir de los modos vibraciones acoplados a la esfera de solvatación de los iones reactivos.

La Teoría de Marcus describe una transferencia electrónica como un salto electrónico que entrelaza dos mínimos de energía en distintas PES. La primera superficie toma en consideración múltiples coordenadas de energía potencial que intersectan la energía de múltiples estados energéticos para los reactivos y la segunda la PES de productos. Ambas se intersectan mediante un entrelazamiento electrónico en la interfaz de las dos superficies.

Es posible describir esta reacción desde los fundamentos de QM a partir de la Teoría de Marcus para ETR mediante la Coordenada de Reacción Global 1D de un espacio multidimensional restringido en un sistema dieléctrico continuo. Este esquema permite analizar los postulados de la Teoría de Marcus desde una perspectiva gráfica.

Las reacciones SET no cuentan con un Estado de Transición definido computacionalmente, en virtud de los postulados de la Teoría de Marcus.¹⁷ que describen la conservación de las geometrías de los núcleos durante la Transferencia Electrónica.

La descripción de los perfiles termodinámicos SET, se puede expresar como la intersección de dos superficies de energía potencial si el acoplamiento que conduce a la transferencia electrónica es ignorado.

Siguiendo el formalismo de la Teoría del Estado de Transición, la barrera energética ΔG^\ddagger se expresa como la intersección de dos parábolas desplazadas en la dirección del eje y mientras que el desplazamiento entre las dos parábolas en la dirección del eje x, es la transferencia electrónica (λ).

$$\Delta G^\ddagger = \frac{(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4\lambda} = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda}\right)^2 \quad \boxed{1.36}$$

la expresión para la constante de velocidad para una Transferencia Electrónica será:

$$k = A e^{-\frac{(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4\lambda RT}} = A e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad \boxed{1.37}$$

1.5.2 Configuraciones Electrónicas en sistemas ETR

La multiplicidad de espín electrónico (J) de la especie se asigna según el número de electrones desapareados en los orbitales moleculares a partir de la ecuación $J=2S+ 1$. Se puede decir que cuando $L \geq S$, la ecuación arroja el número de niveles que se originan en el momento angular

¹⁷ El cruce de electrones entre sistemas moleculares, es decir, la transición no radiativa entre dos estados electrónicos de distinta multiplicidad ocurre en presencia de **Acoplamiento Spín Orbita** y está formalmente prohibido en ausencia de él. En reacciones químicas, los efectos del Acoplamiento Spín Orbita permite que la energía y la geometría del estado electrónico fundamental interactúe con estado excitados, además de afectar la función de Partición Electrónica.

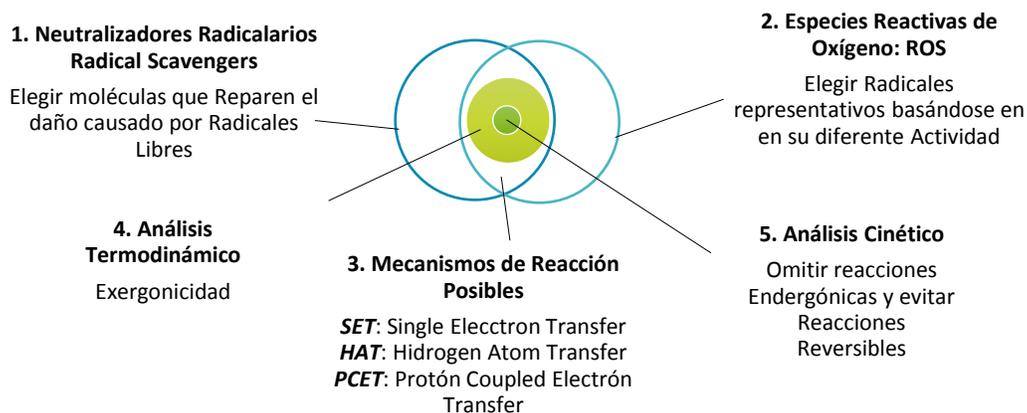
lineal (L): $2L+1$, éste valor deriva de la función espín-orbital pero puede simplificarse conceptualmente, considerando las reglas de construcción progresiva, el principio de exclusión de Pauli y el principio de máxima multiplicidad de Hund.¹⁸

1.6 Protocolo QM-ORSA

El protocolo Computacional para la descripción de la Actividad Antioxidante Global mediante Mecánica Cuántica (QM-ORSA) fue diseñado como una herramienta eficiente en el estudio de reacciones moleculares radicalarias en disolución, es decir, una evaluación general de la Actividad Antioxidante empleando Métodos Mecano-Cuánticos derivados de Teoría de los Funcionales de la Densidad, especialmente aquellos parametrizados para moléculas orgánicas y cálculos cinéticos como los Funcionales propuestos por Thrular: M05, M06, M05-2x y M06-2x. El protocolo se esquematiza en la *Figura 1.5*

El Protocolo QM-ORSA propone elegir moléculas que presenten características químicas de tipo Antioxidante, seguido a esto, diseñar el tipo de reparación que se quiera realizar, ya sea verificando la reactividad de ROS o de especies dañadas. El tercer paso es la identificación de los posibles mecanismos de reacción entre estos dos sistemas y su análisis termodinámico mediante los funcionales recomendados. Se toma como criterio la exergonicidad de la reacción y se analiza la velocidad de reacción siguiendo *las ecuaciones de Difusión Controlada*.

Figura 1.5 Metodología QM-ORSA: Evaluación Conceptual de la Investigación



Los resultados obtenidos por esta metodología permiten distinguir el *efecto estructural de antioxidantes y de radicales a partir de la evolución de la cinética de reacción*. Ésta evaluación puede ser empleada para predecir la reactividad de generadores o precursores de estrés

¹⁸ Se puede afirmar parcialmente que una especie neutra, aniónica o catiónica polifenólica tiene multiplicidad singulete, mientras que un radical polifenólico neutro, aniónico o catiónico es un doblete. Es importante resaltar que esta aseveración no es válida en la molécula de oxígeno (tripleto) y en los metales transicionales donde hay estados excitados y la contaminación de spin se vuelve relevante.

oxidativo. De esta forma reducir la presencia de radicales libres en el metabolismo celular y con ello disminuir las enfermedades asociadas a la alta concentración de ROS.

Las constantes de velocidad asociadas a cada reacción de abstracción se calculan utilizando la Teoría del Estado de Transición y el estado estándar 1 M. Cuando los valores de las constantes de velocidad se encuentran cerca del límite por difusión, esta constante de velocidad se denomina Constante de Velocidad Térmica.

$$k = \sigma k \frac{k_B T}{h} e^{-(\Delta G^\ddagger)/RT} \quad 1.38$$

Donde k_B y h son las constantes de Boltzman y Plank, ΔG^\ddagger es la energía libre de Gibbs de activación ($G_{\text{estado de transición}} - G_{\text{reactivos}}$), σ representa el número de caminos de reacción degenerados, y κ es la corrección por efecto túnel calculado usando la aproximación del túnel por curvatura cero (ZCT por sus siglas en inglés: zero curvature tunneling) usando una barrera Eckart.

Para los mecanismos que envuelven transferencias electrónicas, se utilizó la teoría de Marcus. Ya que depende del formalismo de la Teoría del Estado de Transición, en la cual se define una barrera de activación de transferencia electrónica (ΔG_{TE}^\ddagger) en términos de dos parámetros termodinámicos, la energía libre de reacción (ΔG_{TE}^0) y la energía de reorganización nuclear (λ)

$$\Delta G_{TE}^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G_{TE}^0}{\lambda}\right)^2 \quad 1.39$$

La energía de reorganización (λ) se calcula mediante la diferencia energética entre la Transición vertical (ΔE_{TE}) y la energía libre de reacción (ΔG_{TE}^0).

$$\lambda = \Delta E_{TE} - \Delta G_{TE}^0 \quad 1.40$$

La energía de la Transición Vertical (ΔE_{TE}) es calculada como la diferencia de energía entre los reactivos y los productos en la geometría de reactivos.

Cuando algunos de los valores de las constantes de velocidad se encuentran cerca del límite por difusión, la constante de velocidad aparente (k_{app}) no puede ser obtenida directamente a partir de la ecuación, por lo que QM-ORSA recomienda utilizar la teoría de Collins-Kimball para corregir las constantes de velocidad (k). Las constantes de velocidad aparentes se calculan retomando la constante de velocidad térmica (k) obtenida de los cálculos utilizando la Teoría del Estado de Transición y calculando la constante de velocidad del estado estacionario de Smoluchowski para una reacción bimolecular irreversible controlada por difusión (k_D).

$$k_{app} = \frac{k_D k}{k_D + k} \quad 1.41$$

Donde

$$k_D = 4\pi R D_{AB} N_A \quad 1.42$$

donde R denota la distancia de reacción, N_A es el número de Avogadro y D_{AB} es el coeficiente de difusión mutua del reactivo A (radical libre) y B (antioxidante).

$$D_{AB} = D_A + D_B \quad 1.43$$

D_A y D_B se calculan a partir de la aproximación de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} \quad 1.44$$

Donde k_B es la constante de Boltzman, T es la temperatura, η denota la viscosidad del solvente y a es el radio del soluto.

1.7 Estrés Oxidativo y Actividad Prooxidante

Las células cuentan con sofisticados sistemas de regulación antioxidante que mantienen controlada la formación y destrucción de radicales libres, cuando este equilibrio se pierde las ROS son responsables de la oxidación progresiva de proteínas, ADN y lípidos relevantes en el metabolismo celular. *La Teoría del Envejecimiento* describe que un exceso de ROS en el medio celular impide su control por la respuesta inmune. En el caso de humanos, estas lesiones son características del proceso de envejecimiento, así como de la aparición de enfermedades crónicas neurodegenerativas y del sistema vascular.

1.7.1 Radicales Libres: ROS

La excesiva presencia de radicales libres provenientes de ROS dentro de los ciclos metabólicos, genera estrés oxidativo, el cual es responsable del daño celular asociado a enfermedades degenerativas. La principal causa de la producción de ROS está asociadas a los ciclos catalíticos Fenton (Castañeda-Arriaga, 2016), donde residuos de la respiración celular son oxidados por metales de transición: principalmente Fe(II) y Cu(I) (Perron N. R., 2009).

La radiación ionizante, las especies reactivas de oxígeno, azufre y nitrógeno, se consideran responsables del deterioro celular mediante la oxidación al ADN, ARN, fosfolípidos y proteínas que desencadenan un daño sucesivo característico del OS asociado a enfermedades como Alzheimer, Parkinson o Esclerosis Múltiple, que se presentan cuando el tejido cerebral es dañado.

En este sentido, la reducción de radicales libres en el medio celular implica no sólo una disminución del *envejecimiento celular* sino la base molecular del tratamiento de múltiples *enfermedades neurodegenerativas*, mediante *la reducción de la velocidad de la degeneración tisular* en especies animales y vegetales.

Es aquí que radica la importancia de aumentar la base de datos asociada a la fenomenología de reacción de radicales libres: la evaluación de las estructuras y la velocidad marcan el antecedente a su evolución en tejidos.

1.7.2 ProoxA: Producción de ROS

El metabolismo oxidativo de organelos como la mitocondria, los peroxisomas y el retículo endoplásmico son las principales fuentes de ROS. Se calcula que entre el 3%-10% del oxígeno no se reduce en agua. En consecuencia, las especies reactivas toman los electrones necesarios de la Cadena Transportadora de Electrones, mediante la producción de un intermediario inestable, la semiquinona anión radical, que transfiere un electrón al oxígeno molecular para formar el radical superóxido. Esta reacción se genera a partir del complejo I y III de la membrana mitocondrial, es decir, dos enzimas, que al igual que la enzima superóxido dismutasa, la NADPH oxidasa, la hemoglobina, el Citocromo P450, la Ciclooxygenasa o la lipooxygenasa adiciona $O_2^{\bullet -}$ o H_2O_2 al metabolismo celular.

De esta manera, la generación de OS se asocia al metabolismo de oxidativo celular en la cadena transportadora de electrones, en enzimas de tipo oxidasa, de procesos oxidativos secuenciales derivados de las transferencias de Hidrógeno (HAT) o transferencias de electrones (SET) así como a reacciones de óxido-reducción en metales de transición. Éste último fundamento de producción se describe mediante el ciclo catalítico Fenton y Haber-Weiss. (Esquema 2.7)

Las ROS pueden ser radicales o derivados oxidados, entre los que destacan:

HO^{\bullet}	radicales hidroxilo
H_2O_2	Peróxido de Hidrógeno
$O_2^{\bullet -}$	Radical Superóxido
NO^{\bullet}	Óxido Nitrico
$ONOO^{\bullet}$	Peroxinitrito
HOO^{\bullet}	Radical Peroxilo

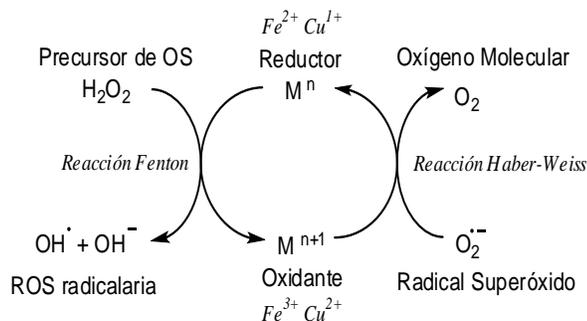
En el caso de Frutas y verduras son de relevancia ya que el aumento de oxidación en los tejidos vegetales disminuye el tiempo de vida de productos agropecuarios.

1.7.3 ProoxA: Reacciones Tipo Fenton y Haber-Weiss

La bioquímica de las reacciones Fenton/Haber-Weiss se basa en Reacciones de Transferencia Electrónica tipo SET; las cuales generan radicales libres catalizados mediante metales de transición a partir de subproductos de la respiración celular aeróbica. (Esquema 1.7)

El caso representativo de estudio corresponde a la reacción Fenton; en esta el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) oxida al Fe(II) o Cu(I) para producir iones hidróxilo (OH^-) y radicales hidroxilo (OH^{\bullet}), las principales especies que causan daño celular mediante Estrés Oxidativo.

Esquema 1.6. Ciclo Catalítico Fenton & Haber-Weiss



Se ha demostrado que el Superóxido ($O_2^{\cdot-}$) puede reducir el metal oxidado Fe (III) y Cu(II) por la reacción de Haber-Weiss, obteniendo oxígeno molecular (O_2) y la especie metálica oxidada. Ambas reacciones Fenton & Haber-Weiss se acoplan en un Ciclo Catalítico de Producción de Radicales Libres que utilizan como precursores H_2O_2 y $O_2^{\cdot-}$ (Esquema 1.6)

1.7.4 Estrés Oxidativo y Actividad Antioxidante

Los antioxidantes han sido empleados en el tratamiento y prevención de enfermedades, la relación entre su estructura y actividad antioxidante ha sido demostrada mediante la descripción de su mecanismo y cinética de reacción en reacciones SET, HAT o PCET. El uso de los antioxidantes como moléculas preventivas del daño causado por radicales libres, así como las moléculas asociados a reducir la reactividad de los ciclos generadores de estrés oxidativo, implica un aumento en la salud de cualquier organismo, lo que conduce a mejoras visibles en el estado de los tejidos, en sus múltiples niveles de daño biológico.

No es sorpresa que el uso de polifenoles esté estrechamente ligado al grupo de moléculas comúnmente conocidas como Antioxidantes, los cuales suelen aparecer en estudios de nutrición como figuras destacadas del contenido de Frutas, Verduras, Granos y Cereales, especies características de una dieta alimenticia sana y equilibrada

1.7.5 AntioxA: Polifenólicos

Los polifenoles están presentes como metabolitos secundarios en todas las plantas superiores, por esto son comúnmente encontrados en la dieta humana en una amplia variedad de alimentos y bebidas como las uvas (el vino), el té, la cerveza, el aceite de oliva, el café, el chocolate, las nueces, la naranja entre otros frutos y vegetales. Son empleados en el tratamiento y prevención de enfermedades debido a su actividad antioxidante. Adicionalmente, *los grupos hidroxilo*, característicos de los polifenoles que tienden a formar complejos con metales de transición debido a su alta deslocalización electrónica, por lo que su uso como quelatos de metales de transición es una alternativa viable en la reducción del daño causado metales transicionales asociados a la producción de ROS que eventualmente aumentan el daño celular.

En la naturaleza, suelen aparecer *conjugados con carbohidratos o ácidos orgánicos*. Comúnmente son divididos en dos grupos flavonoides y no-flavonoides, donde los primeros tienen una estructura básica caracterizada por dos anillos rígidos bencénicos unidos a través de un pirano heterocíclico mientras que los no flavonoides son un grupo heterogéneo de moléculas. Los PF son atractivos para desarrollar en investigación debido a la versatilidad de su actividad biológica, ya que pueden ser empleados como antioxidantes, anti-inflamatorios, cardioprotectores y neuroprotectores, además algunos de ellos llegan a inhibir la actividad bacteriana, viral y fúngica e incluso a frenar el desarrollo de tumores así como a interactuar, modificar o modular la actividad de gran número de proteínas de tipo enzimáticas, de tejido o receptoras de membrana.

Los antioxidantes tipo polifenólico son los más estudiados debido a que pueden reaccionar por transferencia electrónica cambiando su estado de oxidación y estabilizando moléculas radicalarias tipo ROS (actividad antioxidante secundaria) o mediante la transferencia de partículas a biomoléculas dañadas, comúnmente el protón (actividad antioxidante primaria), ya que por su alta deslocalización electrónica pueden mantenerse estables en el medio celular.

Sin embargo, la presencia de antioxidantes fenólicos frente a iones metálicos en condiciones del medio celular y en presencia de ROS, sugiere que los cinco orbitales degenerados (d) de la capa dos, para iones metálicos aislados tienden a formar complejos metálicos mediante la donación de electrones por parte de los antioxidantes fenólicos; es posible que estas estructuras se estabilicen por deslocalización electrónica mientras que los orbitales e_g MOs, sean los responsables de la formación de los enlaces coordinados.

2. Procedimiento

Cuando el pensamiento es libre, no sólo no se ve constreñido por la lógica, sino que se puede desentender del llamado sistema. La definición autoimpuesta de cualquier sistema lo único que hace es asfixiar la libertad de pensamiento.

*La contradicción, el caos y la polisemia son, en cambio, fuente de pensamiento.
Gao Xingjian, Contra los ismos*

Se hizo un muestreo ampliado de las especies presentes en el ciclo catalítico Fenton & Haber-Weiss asistido por cobre, se evaluó el comportamiento del Ciclo interferido por ROS, así como la posible intervención de antioxidantes tipo fenólicos.

Como parte del estudio ampliado, los resultados de energía y cinéticos fueron comparados con los modelos de reactividad propuestos para el mecanismo de reacción F&HW. Los resultados fueron reproducidos con cada uno de los funcionales DFT-mGGA seleccionados y un método CBS-QB3, posteriormente fueron estudiados con el protocolo QM-ORSA para obtener la descripción de su cinética.

Los valores cinéticos empleados como referencia fueron obtenidos de ensayos experimentales reportados por la base de datos “NIST solution database”; mientras que las descripciones energéticas de la PES-2D se compararon con los obtenidos por el método compuesto QBS-QB3. El acoplamiento de estas dos variables establece los parámetros de confianza en la aplicación del *método ampliado DFT/QM-ORSA* para sistemas químicos complejos.

Los modelos estudiados buscan describir las condiciones del medio de reacción y el efecto de la importancia de la descripción de interacciones no covalentes generadas por el disolvente a lo largo del camino de reacción en ETR. Adicional al análisis energético, se desarrolló el análisis cinético mediante el protocolo QM-ORSA para reacciones de Transferencia Electrónica.

Las mejoras a la metodología QM-ORSA derivan del diseño de un modelo de reactividad derivado de la descripción ampliada de la intersección de las PES de reactivos y productos, según la Teoría de Marcus para ETR que involucra el uso de mínimo locales en la descripción geométrica de ΔG^\ddagger de la coordenada de reacción.

Finalmente se propuso un ciclo de reactividad para evaluar la actividad de los antioxidantes fenólicos mediante dos rutas de reacción: la Complejación y la transferencia electrónica. Se consideraron dos productos de complejación interferente con la reacción Fenton, en el Ciclo F&HW. El primer producto es un complejo cobre-antioxidante y el segundo es un complejo ROS-antioxidante. En ambas se consideraron las dos posibles reacciones del medio y sus posibles equilibrios de competencia.

3. Metodología Computacional

What is the pattern, or the meaning, or the why? It does not do harm to the mystery to know a little about it. For far more marvelous is the truth than any artists of the past imagined! Why do the poets of the present not speak of it? What men are poets who can speak of Jupiter if he were like a man, but if he is an immense spinning sphere of methane and ammonia must be silent?

Richard Feynman, Lectures On Physics

3.1 Instrumentos de Análisis Computacional

Se emplean cuatro instrumentos de análisis computacional. El primero, siguiendo el tratamiento recomendado por QM-ORSA para el cálculo de Constantes de Velocidad en reacciones de Transferencia Electrónica. (Tabla 4.1)

El segundo instrumento compara cuatro métodos DFT/mGGA y los compara con resultados obtenidos mediante el *método Composite* de correlación a base infinita CBS así como con resultados experimentales disponibles en la base de datos NIST solución. (Tabla 4.2)

El tercer instrumento acopla la energía de la primera esfera de solvatación al cálculo de energía del soluto-solvente generado por el modelo de disolvente SMD, mediante la descripción explícita de moléculas de agua coordinadas al sistema molecular optimizado por QM.

El cuarto instrumento remite al estudio de los modelos de reactividad acoplados a las velocidades de reacción respecto a la estabilidad de dos puntos Estacionarios en la PES de reactivos de la Transferencia Electrónica, con el fin de deducir el mecanismo de reacción de los sistemas SET estudiados siguiendo las recomendaciones de la Teoría de Marcus y discriminando los resultados mediante la validación computacional y los resultados experimentales.

3.2. Metodología Computacional

La estabilidad termodinámica de las reacciones se obtuvo a partir de las energías relativas de reacción, según la Ley de Hess. Se hicieron correcciones termodinámicas a 298.15 K y se siguieron las recomendaciones del Protocolo para el Cálculo de la Actividad de Radicales Libres (QM-ORSA) para reacciones de Transferencia Electrónica mostradas en el *Subcapítulo 2.6* y resumidas en la **Tabla 4.1**

Tabla 4.1 Ecuaciones empleadas en el protocolo computacional QM-ORSA para reacciones de Transferencia Electrónica

Exergonicidad	$\Delta G^0 = E_{\text{PRODUCTOS}} - E_{\text{REACTIVOS}}$
Energías de Transición Vertical	$\Delta G^{TE} = E_{\text{PRODUCTO}}^{\text{GEOM REACTIVOS}} - E_{\text{REACTIVOS}}$

Barrera de Activación Geométrica de una Transferencia Electrónica	$\Delta G^\ddagger = \frac{\Delta G^0}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{RT}\right)^2$
Constante de Velocidad Térmica	$k = Ae^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$
Constante de Velocidad Aparente	$k = \sigma k \frac{k_B T}{h} e^{-(\Delta G^\ddagger)/RT}$
Constante de Velocidad por Difusión	$k_{app} = \frac{k_D k}{k_D + k}$
Distancia Critica de Difusión	$k_D = 4\pi R D_{AB} N_A$
coeficiente de difusión	$D_{AB} = D_A + D_B$
	$D = \frac{k_B \bar{T}}{6\pi a}$

Los cálculos se realizaron con el paquete de programas Gaussian 09W. El Cálculo de Puntos Estacionarios¹⁹ se evaluó con cuatro tipos de Funcionales de la Densidad con un conjunto de funciones base de triple zeta 6-311+G(d,p), y un funcional CBS tipo QB3 como parámetro de referencia energético. La **Tabla 4.2** muestra las características de cada DFT y CBS empleado en el estudio computacional.

Tabla 4.2 Funcionales de la Densidad empleados

Funcionales	Recomendación	Clasificación	Autor	Año
bPw91	Energía Orgaometálicos	GGA_C_fPW91	Perdew & Wang 91	1991
LC-wPBE	Energía Orgaometálicos	GGA_C_PBE	Perdew et al.	
M06	Energía y Cinética Orgaometálicos	mGGA_X_M06	Thrular & Zhao	2007
M06-2X	Energía, Cinética & Transferencia de Carga Bloque p	mGGA_X_M06-2X		2007

Los funcionales DFT se estudiaron con una base 6-311+G(d,p) basándonos en los estudios de actividad radicalaria, realizados por los desarrolladores del protocolo QM-ORSA así como la aseveración de David J. Henry & Leo Radom respecto a los errores asociados entre 0.7 a 0.8 eV en las Energías de Ionización de Metales Transicionales.²⁰

¹⁹ Optimización de geometrías y el cálculo de frecuencias

²⁰ "IONIZATION ENERGIES INVOLVING HIGH-SPIN STATES ARE DESCRIBED WELL WITH POPLE, DUNNING, ANO, AND ECP BASIS SETS. AVERAGE ERRORS FOR THE P BLOCK ELEMENTS ARE BETWEEN 0.25 eV FOR DUNNING'S BASIS AND 0.82 eV FOR THE LANL SET. FOR THE ALKALI AND ALKALINE EARTH METALS, THE AVERAGE ERRORS ARE SMALLER. TRANSITION METALS IN THE FOURTH PERIOD REQUIRE USE OF ANO OR SDD SETS; THE AVERAGE ERRORS ARE 0.7 - 0.8 eV." [...] "IT IS PREFERABLE TO CHOOSE THE ANION AS THE

Las optimizaciones geométricas empleadas en el análisis termodinámico y cinético tienen sólo modos normales de vibración en frecuencias reales. Los resultados obtenidos para los métodos DFT/mGGAy CBS-QB3 se emplearon siguiendo las recomendaciones de la metodología QM-ORSA para el cálculo de la constante de velocidad aparente de Reacciones de Transferencia Electrónica.

La energía absoluta del método CBS-QB3 fue corregida con ZPE^{21,22} según la ecuación:

$$E_{0K}^{Total} = E^{Total} + ZPE$$

3.3 Dilución, solvatación y efecto del pH

El efecto de la difusión se considera empleando las recomendaciones del protocolo QM-ORSA acoplando la constante de velocidad por difusión y los efectos de solvatación a la constante de velocidad aparente.

$$k_{app} = \frac{k_D k}{k_D + k}$$

El acoplamiento de la energía de la primera esfera de solvatación al cálculo de energía del soluto-solvente fue obtenido mediante la descripción explícita de moléculas de agua coordinadas al sistema molecular optimizado por QM. Los puntos estacionarios de la superficie de Energía Potencial, para estas geometrías solvatadas explícitamente, se identificaron como mínimos relativos o absolutos a partir de la Energía Libre de Gibbs obtenida en distintos modelos de reactividad.

Como parte de los efectos de solvatación, se desarrolló el análisis del predominio de especies de los antioxidantes polifenólicos de interés. Se calculó su concentración relativa a pH fisiológico (7.4) empleando los parámetros empíricos de corrección para pKa teóricos para fenoles empleando los funcionales M06, M06-2x, LC-wPBE y CBS-QB3 con la base 6-311+G(d,p) (Annia Galano, 2016)

$$pK_a^{exp} = m\Delta G_{s(BA)} + C_0$$

$$\Delta G_{s(BA)} = \Delta G_{s(B)} - \Delta G_{s(A)}$$

REFERENCE STATE FOR A P3 CALCULATION OF AN ELECTRON DETACHMENT ENERGY. RESULTS FOR TRIPLETS ARE UNPREDICTABLE AT BEST.”

²¹ Zero Point Energy.

²² Es importante considerar que la PES es un el modelo matemático macroscópico, por lo que la longitud de enlace asociada al punto equilibrio donde la energía cinética y la energía potencial son cero, no es real, debido a que este límite de amplitud vibracional no considera el Principio de Incertidumbre de Heisenberg²², en consecuencia pareciera contradecir al Primer Principio de la Termodinámica²²; este error conceptual se soluciona al regresar al diagramas de la PES bidimensional, donde el punto de energía cero o ZPE tiene una energía asociada

4. Caracterización del ciclo Fenton & Haber-Weiss

L'impossibilité d'isoler la Nomenclature de la science & la science de la Nomenclature, tient à ce que toute science physique est nécessairement formée de trois choses: la série des faits qui constituent la science; les idées qui les rappellent et les mots qui les expriment.

Le mot doit faire naître l'idée, l'idée doit peindre le fait: ce sont trois empreintes d'un même cachet ; & comme ce sont les Mots qui conservent les idées & qui les transmettent, il en résulte qu'on ne peut perfectionner le langage sans perfectionner la science, ni la science sans le langage, & que quelque certains que fussent les faits, quelque justes que fussent les idées qu'ils auraient fait naître, ils ne transmettraient encore que des impressions fausses, si nous n'avions pas des expressions exactes pour les rendre.

Antoine Lavoisier, Traité élémentaire de chimicolae

El desarrollo del modelo para la correcta descripción química de un centro metálico de transición en aproximaciones QM aplicado a la descripción de sistemas biológicos, toma en consideración el mayor número de variables al exponer la estabilidad del centro metálico en condiciones del medio celular. Las variables más relevantes en la descripción de centros metálicos fueron descritas por Marcus en 1997 para reacciones de Transferencia Electrónica. La Teoría de Marcus se basa en la descripción energética de un centro metálico ubicado al centro de una esfera de solvatación descrita en dos etapas; la primera, con moléculas de disolvente coordinadas explícitamente al átomo metálico central; la segunda, el átomo metálico acoplado a su esfera de coordinación sumergido en un medio continuo de solvatación descrito como parámetros de un campo eléctrico continuo.

La Fisicoquímica y la Química Analítica describen un sistema acuoso de cationes Cu^{1+} y Cu^{2+} mediante su diagrama de Pourbaix a 25°C. Aplicando estos fundamentos al comportamiento del ciclo F&HW en condiciones *in situ* de un sistema biológicos; la descripción de la reactividad electroquímica del sistema requiere ser ajustada a $\text{pH}=7.4$ y temperatura de 37°C; por otra parte, el modelado químico-computacional de un centro metálico, requiere modelar los ligantes del centro metálico (aguas explícitas) en la geometría de coordinación de menor energía que respete la molecularidad de la reacción estudiada.

La descripción químico-computacional del Ciclo Fenton y Haber-Weiss, retomó estas dos premisas para la simulación de un medio solvatación que representa correctamente las fuerzas electrostáticas del sistema acuoso en medio celular; Se utilizó el modelo *SCRF tipo SMD* aplicando el campo *wáter* (también recomendado por el protocolo *QM-ORSA*).

Marcus recomienda (Marcus, 1993) tomar en consideración la primera esfera de solvatación del Cobre en la descripción fisicoquímica del medio para comprender la evolución de reacciones

de Transferencia Electrónica; por lo que se modelaron aguas explícitas coordinadas al centro metálico y a esta configuración atómica se acopló el modelo SCRF/SMD.

Se emplearon las geometrías recomendadas por la publicación (Castañeda-Arriaga, 2016) sobre la reactividad de cobre con tiopronina, que emplea el método m06-2x y m05-2x en el protocolo QM-ORSA Sin embargo, los resultados obtenidos de esta primera descripción QM, generaron resultados endergónicos al modelar la reacción Fenton.

Se asociaron tres posibles fuentes de incongruencia en el modelo empleado; la primera correspondía a la diferencia del modelo computacional empleado respecto a las evidencias cristalográficas de la literatura organometálica al describir el cobre iónico en disolución acuosa. En consecuencia, se estudiaron las energías del complejo coordinado octaédrico para el ion Cobre (II) y el complejo coordinado lineal para Cu (I).

La falta de correspondencia numérica entre las moléculas de agua coordinadas a los iones cobre (la geometría octaédrica y la lineal difieren en cuatro aguas), implicó el diseño de modelos cobre-agua que mantuvieran la molecularidad durante la reacción de transferencia electrónica. Estos se desarrollan en el subcapítulo 5.1.2

La segunda fuente de error es la posible imprecisión el modelo de H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) al reproducir las condiciones del medio celular. En consecuencia, se propusieron posibles conformaciones de H₂O₂ y se acoplaron al seguimiento de los productos de reacción Fenton (OH* y OH). Estos son desarrollados en subcapítulo 5.1.3

La tercera fuente de error derivada del modelado del centro metálico con los métodos m06-2x y m05-2x, ya que no está parametrizado para átomos del bloque d, por lo que a lo largo de todos los capítulos se obtienen resultados reproducción metodológica se hizo necesaria en otros funcionales DFT/mGGA empleado como referente, el protocolo QM-ORSA.

4.1 Descripción de Cu en medio celular

La descripción geométrica de ion cobre se modeló mediante el cálculo de sus energías libres de formación para las geometrías optimizadas y más probables del Cu(I) y Cu(II) en disolución acuosa. Como primer paso, se obtuvo un observable sobre la estabilidad de la geometría

coordinada en tres variantes del método DFT (M06, M06-2x y BPW91) acoplando el modelo de solvatación SCRF/SMD.^{23,24,25}

Se evaluaron seis optimizaciones geométricas de cobre iónico coordinado a aguas explícitas. (Figura 4.1) Éstas fueron clasificadas en siete modelos (A₁, B₁, C₁, D₁; A₂, B₂, C₂). El subíndice del modelo corresponde al estado de oxidación de la geometría de cobre estudiada.

B₂ y C₂ corresponden a la formación del mismo complejo de cobre octaédrico desde tres dímeros de agua y dos trímeros de agua, respectivamente. (Tabla 4.1)

Las energías de formación obtenidas para cada modelo de cobre se muestran en la Tabla 4.2. Únicamente el modelo A₁, B₁, D₁ y A₂ convergieron en los tres métodos DFT/mGGA modelados. El modelo A₁, B₁ y D₁ corresponden a la formación de dos geometrías lineales y la geometría tetraédrica del Cu(I), mientras que el modelo A₂ corresponde a la geometría cuadrada plana del Cu(II).

Figura 4.1 Geometrías de cobre estudiadas.

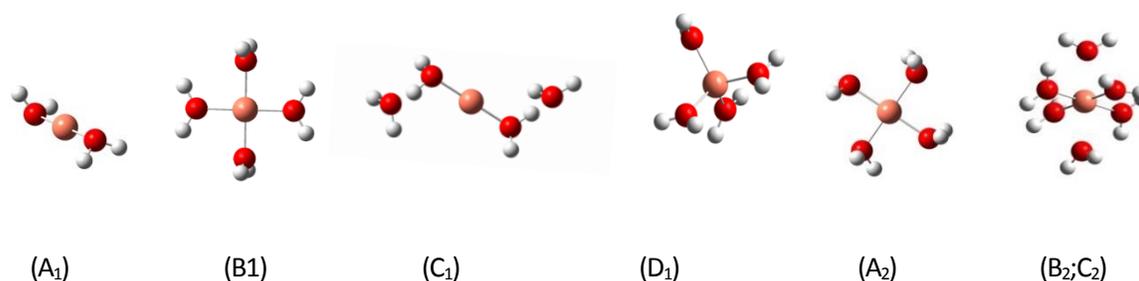


Tabla 4.1 Modelos empleados para el cálculo de la energía de formación de los complejos Cu(I) y Cu(II) a partir de Cu atómico y variantes de cúmulos de agua diméricos y triméricos.

A1		1	→		lineal
B1	Cu (I) atómico <i>Carga +1, multiplicidad singulete</i>	2	→	Cu (I) coordinado <i>Carga +1, multiplicidad singulete</i>	dímeros lineales
C1		2	→		cuadrado plano
D1		2	→		tetraédrico

²³ La reproducción metodológica de resultados se hizo necesario ya que el funcional mGGA m06-2x y m06-2x empleado comúnmente en la investigación QM-ORSA, no está parametrizado para átomos del bloque d (metales transicionales); por lo que algunos resultados fueron contradictorios y descartados del análisis final de resultados.

²⁴ Los resultados del método compuesto de extrapolación a base infinita: CBS-QB3, no tuvieron convergencia al modelar el cobre atómico en SMD/water.

²⁵ La energía de formación fue obtenida a partir del átomo de cobre elemental y el dímero o trímero precursor del complejo de cobre estudiado.

A2		2	Dímero	→		cuadrado plano
B2	Cu(II)) atómico <i>Carga +2, multiplicidad doblete</i>	3	H₂O	→	Cu (II) coordinado <i>Carga +1, multiplicidad singlete</i>	octaédrico
C2		2	Trímero H₂O	→		octaédrico

Tabla 4.2 Estabilidad energética de las geometrías coordinadas del Cu(I) y Cu(II) partiendo del átomo elemental y el dímero o trímero precursor.

Modelo	ENERGÍA LIBRE ΔG (kcal/mol)		
	M06-2x	LC-wPBE	BPW91
A1	-28.3	-9.7	-11.2
B1	-22.5	-3.8	-5.7
C1	-17.9		
D1	-20.1	3.3	
A2	-27.1	-22.8	-27.2
B2	-22.1	-9.5	
C2	-28.5	-17.5	

Los resultados de la Tabla 4.2 mostraron una sobre estimación en la estabilidad de la energía de formación en el método m06-2x. Por otro lado, los funcionales LC-wPBE y BPw91 no mostraron convergencia en la geometría de coordinación cuadrada plana del Cu(I) ni octaédrica para Cu(II), además de calcular energías de formación endergónicas para la geometría tetraédrica de Cu(I), lo que indica que las optimizaciones geométricas obtenidas por m06-2x pueden presentar errores de hasta 17 kcal/mol en la sobre estimación de estabilidad de complejos de cobre. Este error de sobre estimación se debe a que el funcional m062x no está parametrizado para elementos del bloque d. El error energético se reduce para el estado de oxidación de Cu(II).

Los resultados del primer paso de optimización mostraron que la energía libre de formación de mayor exergonicidad corresponde al Cu(I) coordinado en geometría lineal a dos dímeros de agua y al Cu(II) en geometría cuadrada plana.

Como segunda etapa de optimización y dadas las geometrías de mayor estabilidad de Cu(I) y Cu(II), se pudo modelar la semi-reacción de transferencia electrónica entre las geometrías de mayor estabilidad agregando cúmulos de agua para mantener la estequiometría en la reacción.

El modelo de reactividad de la transferencia electrónica F&HW considero constante el valor de la energía libre de la transición Cu^I a Cu^{II}. La Tabla 4.3 muestra seis modelos de los posibles movimientos nucleares que dan paso las geometrías optimizadas de los complejos Cu^I a Cu^{II}.

La orientación de la transferencia electrónica se modeló considerando que la semi-reacción de oxidación de Cu^I (Cu^I → Cu^{II} + 1e⁻) tiene un potencial estándar de reducción E⁰ = -0.153 V frente al ENH. Este valor se asoció al valor endergónico de 100 kcal/mol para la oxidación de Cu^I obtenidos por su modelado QM.

Tabla 5.3 Modelos de reacción de Transferencia Electrónica del complejo Cu(I) hacia Cu(II)

Modelo	Molecularidad	REACTIVOS		PRODUCTOS
		<i>Cu(I)</i> <i>coordinado</i>	H ₂ O	<i>Cu(II)</i> <i>coordinado</i>
1	2	A1	2 dímeros	A2
2	1	B1	- -	
3	1	C1	- -	
4	2	A1	2 dímeros	B2
5	2	B1	2 dímero	
6	2	C1	2 dímero	

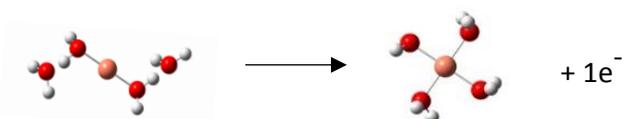
Los modelos de reactividad propuestos en la Tabla 4.3 permitieron caracterizar posibles transiciones energéticas en geometría optimizadas de cobre; los resultados obtenidos son de valor debido a que caracterizan la barrera energética en la transición electrónica Cu(I) a Cu(II).

Los modelos 4, 5 y 6 no fueron estudiados debido a que no se obtuvo la geometría octaédrica en LC-wPBE y BPw91, por otra estos modelos no respetan la mono-molecularidad de una reacción SET. Los modelos 2 y 3 son los únicos que reproducen la semi-reacción de oxidación del Cu^I a Cu^{II} respetando la evolución mono-molecular de la transferencia electrónica.

Tabla 5.4 Energía libre de la semi-reacción de oxidación de Cu (I) a Cu (II) de los modelos de reactividad presentados en la Tabla 5.3.

Modelo	ENERGÍA LIBRE ΔG (kcal/mol)		
	<i>M06-2x</i>	<i>LC-wPBE</i>	<i>BPW91</i>
2	94.5	115.0	118.9
3			

La disponibilidad de resultados obtenidos sí como la condición de mono-molecularidad, condujo a aceptar el modelo de reactividad 2; donde la semi-reacción de oxidación del Cu(I) a Cu(II) se da entre el complejo Cu(I) en coordinación lineal a dos dímeros de agua y el complejo de Cu(II) coordinado a cuatro aguas en geometría plana en una energía libre de Gibbs cercana a 105 kcal/mol.



Como tercera etapa se reprodujo el modelo de reactividad 2 (Figura 4.3) para la semi-reacción de oxidación Cu^I a Cu^{II} en los cuatro métodos DFT/ mGGA estudiados (BPW91, LC-WPBE, M06-2x, M06) y CBS-QB3. Las barreras energéticas de energía libre de Gibbs y Entalpía se presentan en la Tabla 4.5; la Figura 4.2, grafica estos resultados adicionalmente se muestra ΔE^{ET} (la energía de transición vertical) entre las dos superficies de energía.

Los resultados de la Tabla 4.5 mostraron que m06-2x subestima la energía del complejo por 11.45 kcal/mol respecto a CBS-QB3, mientras que m06 tiende a sobrestimarlo por 11.82 kcal/mol. El método DFT/mGGA que menos se desvía es LC-wPBE con 9 kcal/mol respecto a CBS-QB3, seguido de m06, m06-2x y BPw91.

Tabla 5.5 Energía libre de la semi-reacción de oxidación de Cu (I) a Cu (II) en las geometrías moleculares optimizadas por QM para los DFT/ mGGA estudiados y CBS-QB3

MODELO 2 (geometrías B ₁ y A ₂)	ΔH (kcal/mol)	ΔG (Kcal/mol)
CBS-QB3	105.9	106.0
BPW91	116.1	118.9
LC-WPBE	112.7	115.0
M06-2x	91.2	94.5
M06	113.3	117.8

Figura 4.2 Energía libre de la semi-reacción de oxidación de Cu (I) a Cu (II) del modelo de reactividad 2 para los cuatro métodos DFT/ mGGA estudiados y CBS-QB3.

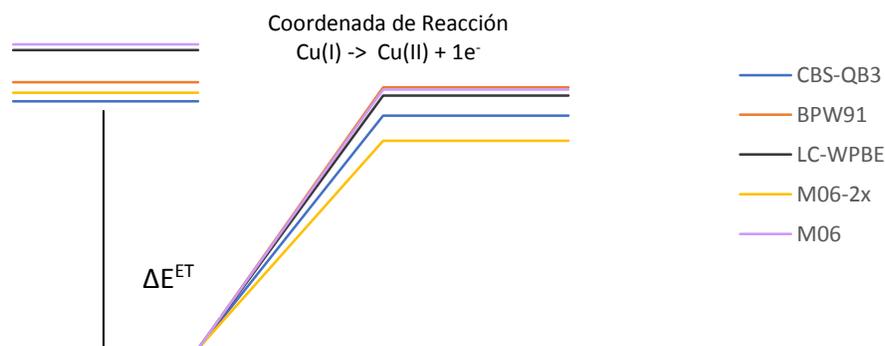
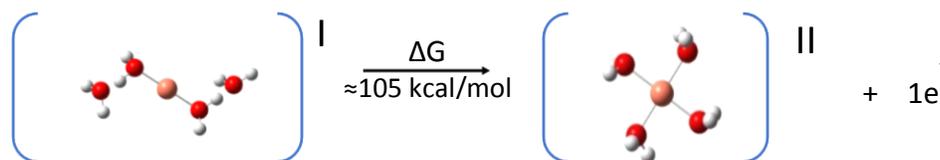


Figura 4.3 Modelo Molecular de la semi-reacción de oxidación de Cu^I en F&HW



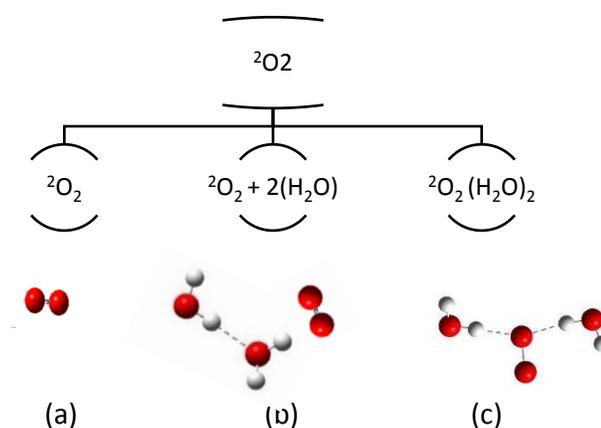
Los valores obtenidos permitieron desestimar al funcional m06-2x como alternativa en el modelado de centros metálicos de cobre y su aplicación en la optimización geométrica de especies características del ciclo catalítico Fenton y Haber-Weiss; esto, ya que subestima el valor energético de complejo de cobre y no está parametrizado para metales transicionales, además de describe la energía en un rango de error de 12 kcal/mol.

4.2 Descripción de ${}^2\text{O}_2^-$ superóxido y O_2 oxígeno molecular en el medio celular

Como parte del modelo de reactividad de la reacción Haber-Weiss, se analizó la solvatación explícita del anión-radical superóxido ${}^2\text{O}_2^-$ coordinado a dos aguas explícitas $({}^2\text{O}_2^-)(\text{H}_2\text{O})_2$; se desarrolló su posible evolución geométrica inmediata hacia la formación de oxígeno molecular O_2 mediante el seguimiento de su energía libre de Gibbs a lo largo de la semi-reacción de oxidación del ${}^2\text{O}_2 + 1e^- \rightarrow \text{O}_2$.

Se propusieron tres modelos de reactividad para describir al anión radical superóxido ${}^2\text{O}_2^-$; el primer modelo considera la descripción sin aguas explícitas (dos átomos de oxígeno con carga mono aniónica en un estado doblete). El segundo modelo retomó la geometría optimizada del primer modelo y se añadió la energía un dímero de agua como molécula independiente. El tercer modelo coordinó la geometría optimizada del ${}^2\text{O}_2$ a dos aguas mediante dos puentes de hidrógeno en un ángulo cercano a 109.5° . Estos modelos (a) (b) y (c) se muestran en la Figura 4.6.

Figura 4.4 Posibles especies de superóxido estudiadas desde QM como reactivos de la Reacción Haber-Weiss y sus correspondientes productos de simulación.

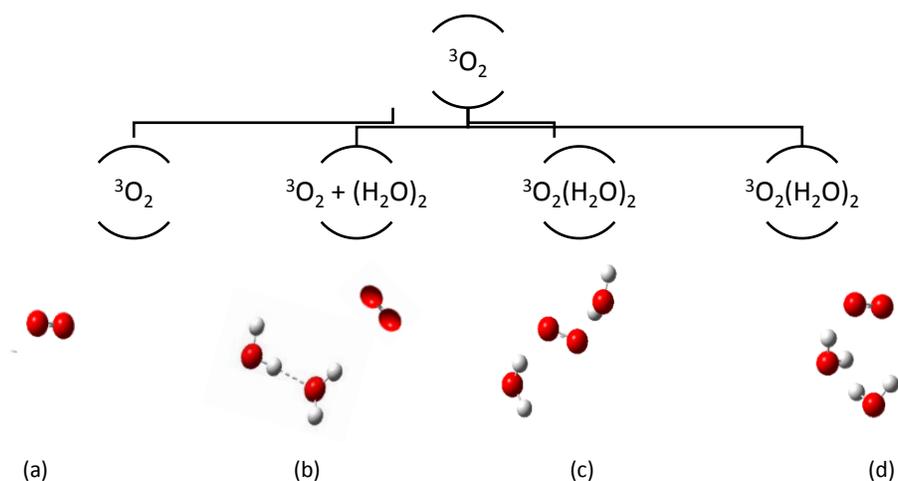


Los modelos moleculares de O_2 se estudiaron siguiendo el mismo esquema que ${}^2\text{O}_2$. Se modeló la molécula de oxígeno sin carga y como un triplete; en el segundo caso se sumó su energía la

de un dímero de agua y en tercer lugar se acoplaron aguas explícitas a su geometría optimizada y se volvió a optimizar. De esta última simulación, se obtuvieron dos geometrías de mínima energía;

La primera en una orientación simétrica de las moléculas de H₂O y la segunda, formando un dímero de agua unido mediante un puente de hidrógeno al oxígeno molecular. Respectivamente los modelos (c) y (d) de la Figura 4.5.

Figura 4.5 Posibles especies de oxígeno molecular estudiadas desde QM como productos de la Reacción Haber-Weiss y sus correspondientes productos de simulación.



Las diferencia de energía libre para los dos mínimos en la PES ${}^3\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ para los cuatro métodos DFT/mGGA y CBS se compara en la **Tabla 4.6**. El modelo geométrico (d) del ${}^3\text{O}_2$ tiene la menor energía libre de Gibbs, ya que estabiliza por separado el oxígeno y el dímero de agua, sin embargo, el modelo (c) es más afín al movimiento nuclear que precede de la transición electrónica en la semireacción de oxidación del ${}^2\text{O}_2^-$ (partiendo del modelo (c) del ${}^2\text{O}_2^-$).

Tabla 4.6 Comparación Energética ($E_c - E_d$) de los mínimos geométricos (c) y (d) en la PES del oxígeno molecular solvatado explícitamente con dos moléculas de agua.

	<i>CBS-QB3</i>	<i>BPw91</i>	<i>LC-WPBE</i>	<i>M06</i>	<i>M062X</i>
ΔG^1 (kcal/mol)	0.9	0.8	0.8	0.6	-0.2



Los tres modelos de reactividad de la semi-reacción de oxidación ${}^2\text{O}_2^- \rightarrow {}^3\text{O}_2 + 1e^-$, se agruparon asociando la molecularidad de las reacciones y se evaluó su energía libre de semi-reacción de

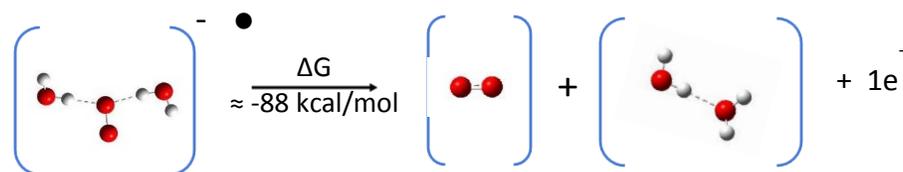
oxidación en los métodos DFT y CBS estudiados como se muestra en la Tabla 4.7. El primer modelo describe la formación de ${}^3\text{O}_2$ directamente de ${}^2\text{O}_2^-$. El segundo modelo considera aguas de solvatación explícita en el anión radical superóxido para generar dos moléculas: el dímero de agua (H_2O)₂ y la molécula de oxígeno ${}^3\text{O}_2$. El tercer modelo retoma el anión radical superóxido hidratado explícitamente con dos aguas ${}^2\text{O}_2^- (\text{H}_2\text{O})_2$ para generar la molécula de oxígeno hidratado con dos aguas ${}^3\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_2$.

Tabla 4.7 Energía libre de los modelos de reactividad propuestos para la semi-reacción de oxidación ${}^2\text{O}_2^- \rightarrow {}^3\text{O}_2$ en los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelo	Método DFT/mGGA				
	ΔG (kcal/mol)				
	M062x	M06	BPW91	lc- ω PBE	CBS-QB3
1 ${}^2\text{O}_2^- \longrightarrow {}^3\text{O}_2 + 1e^-$	89.3	91.8	89.9	90.6	90.4
2 ${}^2\text{O}_2^- (\text{H}_2\text{O})_2 \longrightarrow {}^3\text{O}_2 + 2(\text{H}_2\text{O}) + 1e^-$	96.5	98.5	87.5	88.3	88.8
3 ${}^2\text{O}_2^- (\text{H}_2\text{O})_2 \longrightarrow {}^3\text{O}_2 (\text{H}_2\text{O})_2 + 1e^-$	94.6	81.8	94.1	94.8	95.4

La energía Libre de Gibbs del modelo de reactividad 2 fue la mejor al describir la semi-reacción de oxidación entre ${}^2\text{O}_2^-$ y ${}^3\text{O}_2$ en todos los métodos DFT/mGGA estudiados. (Figura 4.8) En él, la molécula de anión radical superóxido estabiliza su densidad electrónica mediante la descripción explícita dos moléculas de agua como parte de su primera esfera de solvatación. La pérdida de un electrón del ${}^2\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ da paso a la formación del ${}^3\text{O}_2 + (\text{H}_2\text{O})_2$. Sin embargo, este modelo no respeta la multiplicidad a lo largo de la reacción SET por lo que se hizo un análisis ampliado del mecanismo en el subcapítulo 5.3 para describir correctamente la Transferencia electrónica de la reacción Haber-Weiss.

Figura 4.8. Modelo Molecular de la semi-reacción de oxidación de ${}^2\text{O}_2^-$ en la reacción Haber-Weiss



4.3 Descripción del H_2O_2 y sus productos de reducción en medio celular

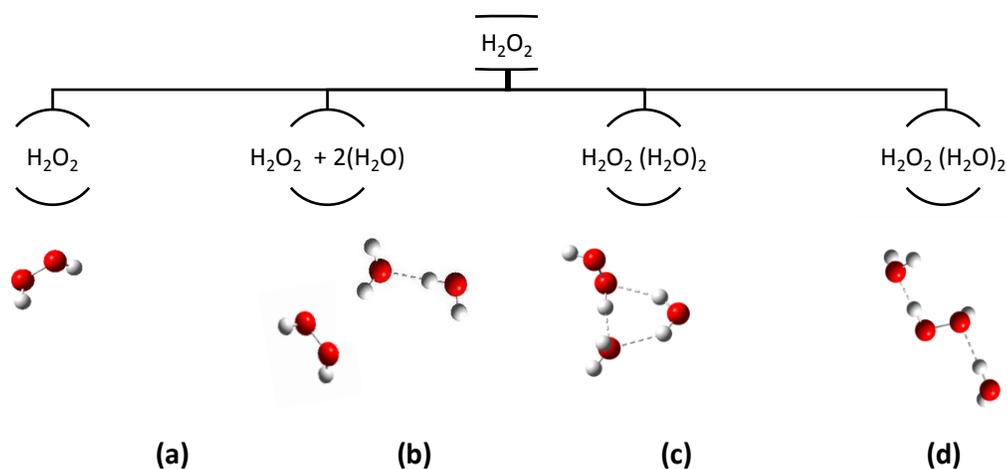
Inicialmente se evaluó la energía libre de Gibbs del H_2O_2 solvatado en agua tipo SMD dando como productos de reacción: el radical hidroxilo (OH^\bullet) y el anión hidroxilo (OH^-) también solvatados en el modelo de agua SMD.

El muestreo de optimizaciones geométricas del H_2O_2 , contempló la descripción explícita de agua en su primera esfera de solvatación de los iones producidos por la reducción del H_2O_2 en la reacción Fenton. Se concluyó que la descripción fenomenológica requería modelar la solvatación explícita del anión hidroxilo por lo que se agregaron dos moléculas de agua al modelo inicial del H_2O_2 . Los modelos moleculares estudiados se muestran en la **Figura 4.6**.

El modelado del H_2O_2 coordinado a dos aguas explícitas, tuvo dos arreglos moleculares de mínima energía; el primero estabilizando las aguas en un extremo de la molécula mediante dos puentes de hidrógeno: uno hacia el átomo de oxígeno otro hacia el hidrógeno inmediato a este oxígeno del H_2O_2 . El resultado es un dímero de agua ligado al extremo del H_2O_2 en una geometría molecular triangular plana. (**Figura 4.6c**).

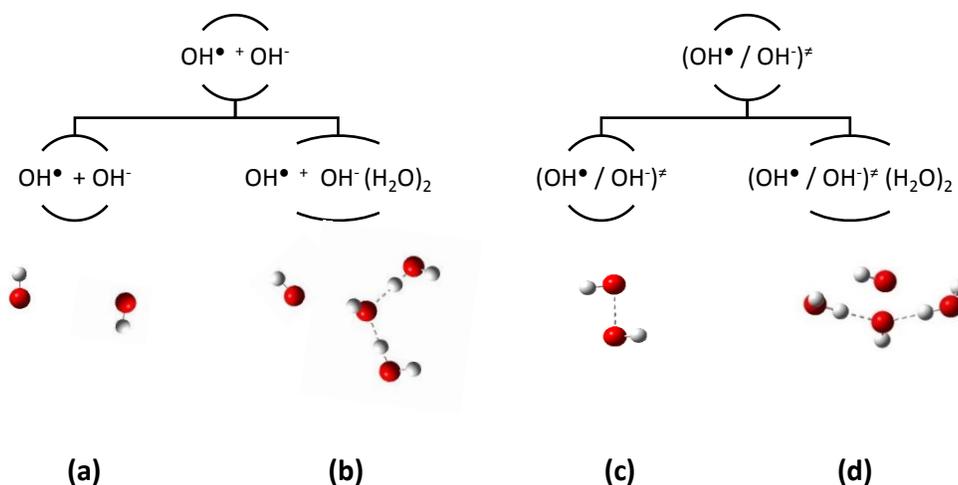
El segundo modelo (**Figura 4.6d**) es un mínimo energético donde las aguas coordinadas, se distribuyen simétricamente en cada extremo del H_2O_2 .

Figura 4.6 Posibles especies de H_2O_2 estudiadas desde QM como reactivos de la Reacción Fenton y sus correspondientes productos de simulación.



Se propusieron cuatro modelos moleculares de los productos de la Reacción Fenton $\text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$ que se basaron en la descripción de los productos observados experimentalmente así como la posible existencia de un estado intermediario. Se propuso un intermediario $(\text{OH}^\bullet / \text{OH}^-)^\ddagger$ con carga mono-aniónica y multiplicidad doblete. En ambas propuestas de reactividad se acoplaron aguas explícitas en el modelado QM, para estabilizar la densidad electrónica del anión. (Figura 4.7)

Figura 4.7 Posibles arreglos moleculares de los productos de la Reacción Fenton $\text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$ y $(\text{OH}^\bullet / \text{OH}^-)^\ddagger$ estudiados desde QM como complejos intermediario en la segunda PES de la reacción SET Fenton.



La relación de molecularidad entre las geometrías optimizadas H_2O_2 y sus posibles productos de reducción, dieron paso a cinco modelos de reactividad para describir la semi-reacción de reducción $\text{H}_2\text{O}_2 + 1\text{e}^- \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$.

Se hizo especial énfasis en los posibles productos generados a partir de los modelos b y c del H_2O_2 y los modelos de b y d se sus productos de reducción. En la Tabla 4.9 se tabulan las energías libres de semi-reacción de reducción en todos los métodos DFT/mGGA estudiados.

Tabla 4.9 Energía libre de los modelos de reactividad propuestos para la remireacción de de reducción $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$ en los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelo de Reactividad			Método DFT/mGGA				
			ΔG (kcal/mol)				
			M062x	M06	BPW91	lc- ω PBE	CBS-QB3
1	H_2O_2	$\longrightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^-$	-90.6	-93.0	-88.1	-94.1	-88.8
2	H_2O_2	$\longrightarrow (\text{OH}^\bullet / \text{OH}^-)^\bullet$	-91.4	-99.7	-101.4	-94.1	-88.2
3	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2(\text{H}_2\text{O})$	$\longrightarrow \text{OH}^\bullet + (\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})_2$	-95.1	-94.8	-90.8	-97.0	-88.3
4	$\text{H}_2\text{O}_2 (\text{H}_2\text{O})_2$	$\longrightarrow \text{OH}^\bullet + (\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})_2$	-104.2	-103.3	-99.2	-105.1	-94.4
5	$\text{H}_2\text{O}_2 (\text{H}_2\text{O})_2$	$\longrightarrow (\text{OH}^\bullet / \text{OH}^-)^\bullet (\text{H}_2\text{O})_2$	-98.5	-104.2	-105.4	-99.0	-87.8

El primer modelo de reactividad representa la aproximación inicial y la más sencilla. En él, la molécula del H_2O_2 se encuentra sin solvatar y genera dos moléculas: el anión y el radical hidroxilo. (Figura 4.6a y 4.7a) El segundo modelo de reactividad del H_2O_2 considera esta misma molécula para generar un complejo reactivo radical hidroxilo-anión hidroxilo $(\text{OH}^\bullet / \text{OH}^-)$ (Figura 4.6a y 4.7b)

El tercer modelo considera a la energía de dos moléculas (H_2O_2 y un dinero de agua) como reactivos de la semirreacción de reducción. Se proponen dos productos: un anión hidroxilo hidratado explícitamente con dos moléculas de agua y un radical hidroxilo. (Figura 4.6b y 4.7c)

El cuarto modelo de reactividad consideró la optimización geométrica c del H₂O₂ donde se coordina en un extremo a un dímero de agua para reducirse en dos productos: un radical hidroxilo y un anión hidroxilo solvatado. (Figura 4.6c y 4.7 c)

La quinta propuesta de reactividad retomó la geometría del peróxido hidratado en la optimización geométrica c del H₂O₂ para dar un complejo (OH• / OH⁻)^{*} hidratado explícitamente con dos aguas polarizando uno de los extremos. (Figura 4.6c y 4.7d)

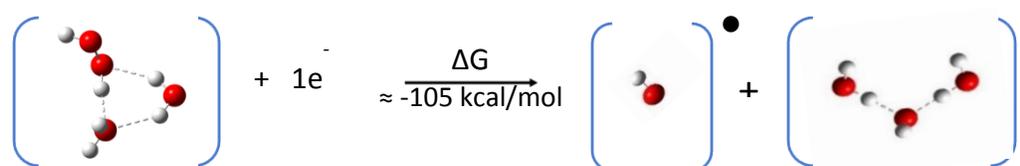
Resaltamos que las energías obtenidas en cada uno de los métodos DFT/mGGA, demostraron que agregar moléculas de agua reducía la barrera energética para la formación del complejo (OH• / OH⁻) a partir del H₂O₂ solvatado explícitamente.

Puesto que la menor diferencia energética entre la PES H₂O₂ y la PES del radical hidroxilo-anión hidroxilo implica una transición electrónica de mayor estabilidad para el sistema; el cuarto y el quinto modelo de reactividad son los más apropiados para describir la semi-reacción de reducción (H₂O₂ 1e⁻ → OH• + OH⁻) ya que estabilizan a los aniones y sus barreras energéticas son los más de mayor estabilidad en todos los métodos DFT/mGGA estudiados.

Al comparar ambos modelos, el menos estable es el quinto, ésto es lógico debido al aumento de interacciones no covalentes en el complejo reactivo (OH• / OH⁻)(H₂O)₂. Sin embargo, su estabilidad es superior en promedio por más de 3kcal/mol respecto al modelo (2), el cual es su modelo homólogo sin considerar aguas explícitas de solvatación. Esta tendencia se observó en todas las metodologías DFT/m-GGA estudiadas y permitió deducir que el complejo, es un mínimo local, que forma parte de la transferencia electrónica en la reacción Fenton, como se explica en el Capítulo 5.2

Finalmente, el cuarto modelo de reactividad para la semi-reacción de reducción Fenton, es el de menor ΔG. Este modelo describe la formación del anión hidroxilo solvatado explícitamente con dos aguas más la energía del radical hidroxilo, ambos formados a partir del modelo (c) H₂O₂. Sin embargo, la molecularidad de la reacción no se mantiene a lo largo de la coordenada de reacción por lo que una propuesta para la correcta descripción de la transferencia electrónica se presenta en el Subcapítulo 5.13

Figura 4.8. Modelo Molecular de la semi-reacción de reducción de H₂O₂ en la reacción Fenton



5. Transferencias Electrónicas en la caracterización del ciclo Fenton & Haber-Weiss

El cambio de los horizontes teóricos es más lento que el cambio de los horizontes históricos. De ahí que se requiere de una forma de razonamiento que sea crítica y abierta a estos desajustes que pueden llevar a un "bloqueo mental", lo que obliga a profundizar en el razonar y en sus conexiones con lo real, de manera que la conexión conecte con una consciencia activa, no ritualizada, que sea trascendente respecto de cualquier ideología.

Zemelman Hugo,

La crítica como lógica del pensar, Los horizontes de la razón I

5.1 Modelo de Evolución Energética en una Transferencia Electrónica

Los postulados de la teoría de Marcus de una reacción de transferencia electrónica describen el movimiento electrónico entre moléculas sin que, en un principio, se modifique la posición de los núcleos en cada molécula. Esto debido a que la velocidad de reorganización de los electrones reactivos es mayor que la de los núcleos atómicos en la molécula debido al tamaño del electrón. ($r_e = 2.82E-5 \text{ \AA}$)

Dado que la velocidad de transferencia electrónica entre las especies es muy rápida, es posible que la velocidad del movimiento de los núcleos se desplace mediante secuencias de mínimos relativos, orientados desde la geometría de reactivos hacia geometrías derivadas del movimiento de los electrones reactivos.

El salto electrónico de una molécula a otra en una reacción SET implica el acoplamiento de dos tendencias de reactividad, ambas determinadas por la energía de los núcleos y los electrones reactivos de las especies moleculares previas a la transferencia electrónica en reactivos y productos. Este fundamento es el segundo principio conceptual del modelo de reactividad para modelar transferencias electrónicas, propuesto en este capítulo.

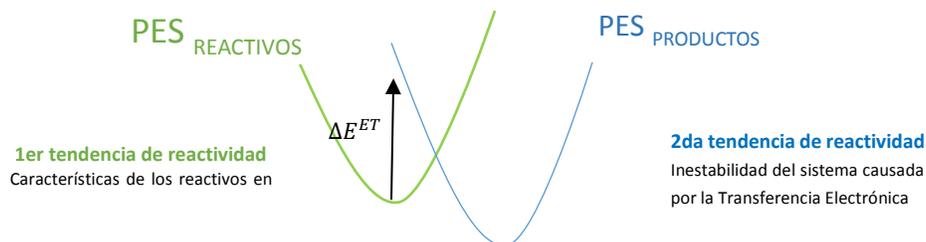
Este modelo fue aplicado a las especies del ciclo catalítico F&HW en condiciones del medio celular y se basa en la afinidad energética de geometrías afines a lo largo de la coordenada de reacción en la PES de productos.

La **primera tendencia de reactividad** deriva de las características de los *reactivos* en el medio de reacción; es decir las fuerzas intermoleculares entre soluto-solvente y soluto-soluto, que dan paso a la reorganización geométrica y la inestabilidad previa al salto electrónico de una molécula hacia otra complementaria a la semi-reacción de oxidación o de reducción.

La **segunda tendencia de reactividad** se da por la inestabilidad geométrica en los productos intermediarios: ya sea como complejos reactivos o como subproductos inestables formados inmediatamente después de la transición electrónica. Este evento es interpretado como un *salto electrónico* de una superficie a otra, se denomina transición electrónica y se representa mediante la energía de transición electrónica (ΔE^{ET}) entre el mínimo absoluto de la PES_{REACTIVOS} hacia el punto con las mismas coordenadas moleculares en la PES_{PRODUCTOS}.

La geometría molecular ΔE tiende a un mínimo absoluto en la PES_{PRODUCTOS}. Esta diferencia energética, puede ser calculada como la diferencia entre la energía del mínimo absoluto en la PES_{PRODUCTOS} menos la energía de transición electrónica (ΔE^{ET}). (Figura 5.1)

Figura 5.1 Tendencias de reactividad en la Teoría de Marcus para SET.



El mecanismo de transición electrónica entre la primera y la segunda tendencia de reactividad de las reacciones SET, es tan rápida que no es posible modelarla por métodos QM, sin embargo, puede ser deducida en función de la posición de los núcleos y de sus posibles trayectorias a partir de sus modos normales de vibración, o mediante la variación de densidad electrónica en un análisis de población, al modelar la transferencia de un electrón al sistema de estudio.

En la presente investigación se diseñó una forma de aproximación paralela al análisis geométrico propuesto por el protocolo computacional QM-ORSA donde se calcula ΔG^0 y k mediante las ecuaciones 1.36 y 1.37

$$\Delta G^\ddagger = \frac{(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4\lambda} = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda}\right)^2 \quad 1.36$$

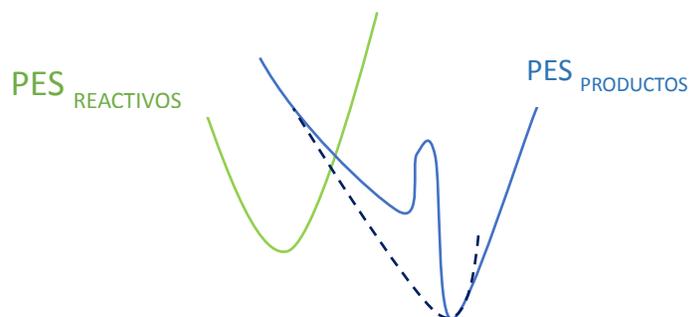
$$k = A e^{\frac{-(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4\lambda RT}} = A e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad 1.37$$

El modelo de reactividad propuesto, está diseñado para el análisis de Transferencias Electrónicas; se basa en la descripción del estado energético previo y el modelado de una

especie posterior a la transferencia electrónica, de menor estabilidad que el producto final de reacción para el modelado de reacciones bimoleculares.

Se retomó el formalismo de la barrera energética (ΔG^\ddagger) para describir el punto de intersección de la PES_{REACTIVOS} y la PES_{PRODUCTOS}, sin embargo esta propuesta de análisis de reactividad, emplea la energía de un mínimo local (ΔG^{ET}) en la PES_{PRODUCTOS}, para calcular este punto de intersección entre ambas PES en lugar del mínimo absoluto. (Figura 5.2)

Figura 5.2 Descripción de la Teoría de Marcus aplicando la energía del mínimo local ΔG^{ET} .



Dado que la Energía de Transferencia Electrónica, es una referencia del comportamiento de la energía en ambas PES, puede suceder que el mínimo absoluto correspondiente a la PES_{PRODUCTOS} se encuentre muy distante, en consecuencia, el cálculo geométrico de intersección de las parábolas, será una energía sobreestimada.

Este modelo de reactividad acopla el estudio de un mínimo local en la PES_{PRODUCTOS}, que sea afín a la evolución nuclear de cada una de las semi-reacciones de Transferencia Electrónica estudiadas (respetando molecularidad y sigmatropicidad) para después orientar la energía de la reacción hacia mínimos absolutos en geometrías más estables que rompan incluso con la molecularidad inicial de la reacción. (e.g. disociaciones) (Figura 5.3)

El mínimo local se denominó **producto de transición** electrónica (TEP) y su energía en la coordenada de reacción ΔG^{ETP} se obtiene a partir de la diferencia entre el mínimo local de productos menos el mínimo absoluto de reactivos.

Producto de Transferencia Electrónica

$$\Delta G^{ETP} = (\Sigma G^{ETP} - \Sigma G^{react})$$

5.1

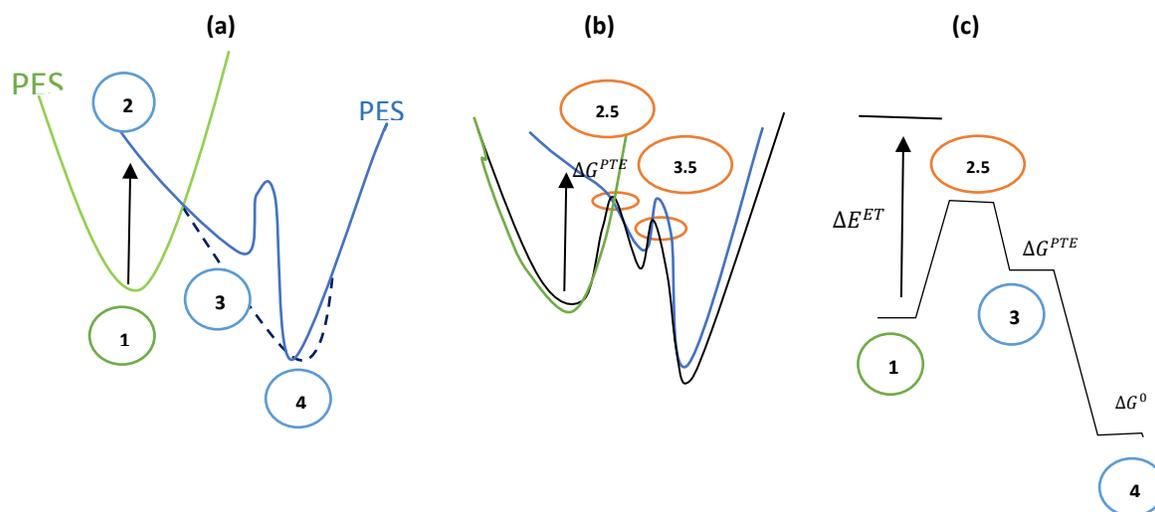
La diferencia de energía del producto de transición en una reacción bimolecular corresponde a la suma de la energía de los productos de dos semi-reacciones redox complementarias, por lo que es posible que uno de los productos de semi-reacción redox puede ser más estable que otro. En este caso la geometría del producto de semi-reacción más estable puede conservarse a lo largo de la coordenada de reacción mientras que la geometría del producto de reacción menos estable tiende hacia energías de mayor estabilidad. (punto 3 y 4, figura 5.3)

Este ejemplo se observa en la estabilidad de las geometrías de Cobre a los largo de la coordenada de reacción respecto a los productos adicionales de la reacción Fenton y Haber-Weiss, como se muestra en las Figuras 5. y 5. de los subcapítulos 5.2 y 5.3.

En la Figura 5.3, se observa la descripción del perfil de energía libre de Gibbs del modelo de reactividad propuesto para una transferencia electrónica bimolecular. En él se describe la intersección de dos PES, según los postulados de Marcus, desde la cual se señalan los mínimos absolutos correspondientes en la PES_{REACTIVOS} (punto 1, figura 5.3) y la PES_{PRODUCTOS} (punto 4); el mínimo relativo (3) que representa el producto de transición.

La energía de la transición vertical (ΔE^{ET} punto 2.5, figura 5.3) **es empleada como referencia entre** la PES_{REACTIVOS} y la PES_{PRODUCTOS} mediante el análisis de las mismas geometrías moleculares en ambas PES (partiendo de los reactivos estudiados).

Figura 5.3 Modelo de evolución de un mecanismo de Transferencia Electrónica Bimolecular, acoplando la representación teórica según la teoría de Marcus (a); el perfil unificado de coordenadas de reacción (b) y la descripción de energía libre calculada por métodos QM, acoplando la energía del producto complejo (c).



Producto de Transferencia Electrónica

$$\Delta G^{ETP} = (\Sigma G^{ETP} - \Sigma G^{react})$$

Barrera Energética

$$\Delta G^{\neq ETP} = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^{PTE}}{\lambda} \right)^2$$

Energía de Reorganización Nuclear

$$\lambda^{ETP} = \Delta G^{ETP} - \Delta E^{ET}$$

ΔE^{ET} no sólo traza la conexión entre ambas PES desde el estado de equilibrio de los reactivos hacia y una geometría fuera del equilibrio en productos, también su energía se asocia a la primera brecha energética que da paso a la transferencia electrónica.

La química computacional modela esta transición, mediante el cálculo de un punto simple de energía donde la geometría optimizada de los reactivos se acopla a la carga y la multiplicidad de los productos en la semireacción estudiada.²⁶

En este sentido, la primera tendencia de reactividad describe los múltiples caminos de reacción que llevan a la transferencia electrónica ΔE^{ET} (punto 2.5, figura 5.3), la cual genera uno o varios estados de pseudo-equilibrio, a los que llamamos productos de transición (punto 3, figura 5.1), que determinan la segunda tendencia de reactividad a lo largo de la $PES_{PRODUCTOS}$.

Las posibles geometrías de los *productos de transición* (punto 3, figura 5.3), se buscan dentro de la $PES_{PRODUCTOS}$ como intermediarios reactivos que predicen la formación de productos de reacción más estables (punto 4, figura 5.3) o detectados mediante análisis experimentales que caracterizan especies correspondientes a mínimos absolutos en cálculos QM.

Considerando que la segunda tendencia de reactividad es la que guía la formación de los productos finales para la transferencia electrónica ΔG^{ET} (los cuales pueden ser observados experimentalmente) es posible asociar a la energía del producto de transferencia electrónica, el mismo análisis geométrico propuesto por QM-ORSA para encontrar la barrera energética ΔG^\ddagger asociada al punto de intersección entre las dos PES.

Producto de Transferencia Electrónica

$$\Delta G^{ETP} = (\Sigma G^{ETP} - \Sigma G^{react})$$

Barrera Energética

$$\Delta G^{\ddagger ETP} = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^{PTE}}{\lambda}\right)^2$$

Energía de Reorganización Nuclear

$$\lambda^{ETP} = \Delta G^{ETP} - \Delta E^{ET}$$

Considerar la ΔG^{ETP} como alternativa en la descripción de reacciones de transferencia electrónica bimoleculares, permite comprender el reacomodo posterior de los núcleos (principalmente protones y aguas) a lo largo de la coordenada de reacción, sin romper con la molecularidad inicial de la molécula así como manteniendo congruencia entre las condiciones de carga y multiplicidad entre ambas PES. (punto 3 y 4, figura 5.3)

La descripción de la reactividad para ETR bimoleculares, se presenta en la Figura 5.3. Ahí se muestra la evolución de la PES hacia la descripción del perfil de energía libre de Gibbs. El modelo (b) corresponde es la representación en una coordenada de reacción continua que omite la diferencia entre la $PES_{REACTIVOS}$ Y la $PES_{PRODUCTOS}$, el cual conduce a la descripción comúnmente empleada del un perfil energético de reacción.

²⁶ La metodología computacional lo denomina “*productos en geometría de reactivos*”.

Es de esta manera que modelo (c) de la Figura 5.3 corresponde al perfil de Energía Libre de la Reacción de Transferencia Electrónica, en él se grafican únicamente los mínimos absolutos y locales encontrados mediante el análisis de optimización y frecuencia de los modelos moleculares. Adicionalmente se muestra el valor de la barrera energética $\Delta G^{\ddagger ETP}$ calculado geoméricamente a partir de ΔG^{ETP}

Finalmente, la descripción del perfil energético de las reacciones Fenton y Haber-Weiss desde los postulados de la Teoría de Marcus, también pueden ser descritas por el perfil de reacción propuesto en la Figura 5.3; ya que en ambas se modelan considerando ΔG^{ETP} como parte del modelo de evolución ETR bimolecular. (Subcapítulo 5.2 y 5.3)

5.2 Mecanismo de Reacción Haber-Weiss

El modelo de reactividad de la reacción Haber-Weiss analizó los resultados de energía libre de Gibbs ΔG° para la semireacción de oxidación ${}^2O_2 \rightarrow O_2 + 1e^-$ acoplados al modelo de semireacción de reducción de $1e^- + Cu^{II} \rightarrow Cu^I$ en los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelo de Reactividad		
1	$Cu^{II} + {}^2O_2^-$	$Cu^I + O_2$
2	$Cu^{II} + ({}^2O_2^-)(H_2O)_2$	$Cu^I + O_2 + (H_2O)_2$
3	$Cu^{II} + ({}^2O_2^-)(H_2O)_2$	$Cu^I + (O_2)(H_2O)_2$

El cálculo de la Energía Libre de Reacción ΔG° de los tres modelos de reactividad propuestos, reafirmó que el modelo no. 2, el cual también acopla las semi-reacciones de menor energía, es el de mayor exergonicidad, lo que reafirma el uso de optimizaciones moleculares mediante las semireacciones en una ETR. La energía ΔG° obtenida para el modelo de reactividad 2 se muestra en la Tabla 5.1. Adicionalmente se calculó la constante de velocidad para cada modelo de reactividad HW en cada método DFT/mGGA y CBS estudiado. El análisis se hizo según las recomendaciones QM-ORSA para SET, tomando en consideración la constante de difusión

Tabla 5.1. ΔG° y K^{app} para el modelo de reactividad 2 de ETR Bimolecular Haber-Weiss, siguiendo el protocolo QM-ORSA para SET en los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelos de Reactividad 2	Método DFT/mGGA				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M062X
ΔG° (kcal/mol)	-17.1	-20.6	-26.8	-28.1	-6.6
K^{app} ($M^{-1}s^{-1}$)	7.69 E+05	3.49 E+09	6.20 E+09	5.88E+09	9.28 E+05

La comparación ΔG° del modelo de reactividad 2, permite concluir que el agregar aguas explícitas de solvatación al modelo, incrementó la estabilidad de la reacción ΔG° en 8% y 27%

repecto al modelo número 2, mientras que el modelo que considera al producto intermediario solvatado es 40% menos estable. (Tabla 5.2a)

Tabla 5.2a. Comparación del ΔG° del modelo de reactividad 2 respecto a los otros dos modelos propuestos para describir ETR Haber-Weiss en los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelos de Reactividad	Método DFT/mGGA				
	ΔG° (kcal/mol) (%respecto al modelo HW2)				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M062X
1	-15.5 (9.3%)	-26.1 (26.2%)	-24.5 (8.6%)	-25.5 (9.2%)	-4.7 (29.5%)
3	-10.6 (38.1%)	-20.8 (0.6%)	-20.3 (24.3%)	-20.0 (28.8%)	0.8 (111.9%)

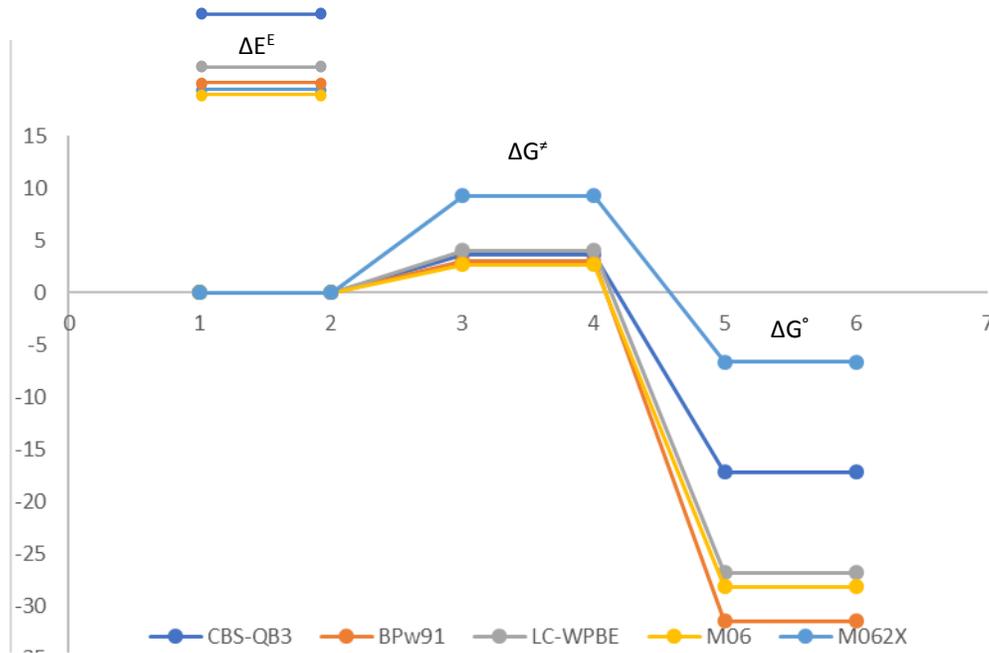
Tabla 5.2b Comparación de la del modelo de reactividad 2 respecto a los modelos de reactividad HW1 Y HW3. Las se obtuvieron siguiendo el protocolo QM-ORSA para SET en los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelo de Reactividad	Método DFT/mGGA				
	K^{app} ($M^{-1} s^{-1}$)(%respecto al modelo HW2)				
	CBS-QB3	BPW91	LC- ω PBE	M06	M062x
1	6.80 E+05 (11%)	7.39 E+09 (11.75%)	7.73 E+09 (-24.7%)	7.54E+09 (28.23)	3.38 E+08 (3 E4 %)
3	7.69 E+05 (0.001%)	2.00 E+09 (42.7%)	5.34 E+09 (13.9%)	5.96E+09 (1.36%)	5.85 E+04 (93.7%)

Los valores de la Tabla 5.2b reafirman que el modelo de reactividad 2 además de describir la mayor ΔG° y considerar reactivos y productos observados experimentalmente, es el modelo con las constantes de velocidad más rápida, alrededor de 11% para CBS-QB3 y 25% para LC- ω PBE respecto al modelo 1, mientras que respecto al modelo 3, es prácticamente la misma K^{app} ($M^{-1} s^{-1}$) en CBS-QB3 y es del 14% en LC- ω PBE. Lo que permite inferir que el modelo de reactividad 3 tal vez no sea es de mayor exergonidad pero se encuentra en una velocidad similar a la del modelo de reactividad 2.

Las barreras energéticas ΔG^\ddagger y la energía de transición vertical ΔE obtenida para el modelo de reactividad 2 se grafican en la Figura 5.4 En ella se observa la sobreestimación de la barrera energética y de los productos del método m062x y m06. El método LC- ω PBE y BPw91 describe barreras energéticas similares a las obtenidas por CBS-QB3.

Figura 5.4 Perfil de energía del modelo de reactividad 2 para la reacción Haber-Weiss en presencia de Cobre en los métodos DFT/mGGA estudiados y CBS-QB3. $\text{Cu(II)} + ({}^2\text{O}_2^-)(\text{H}_2\text{O})_2 \rightarrow \text{Cu(I)} + \text{O}_2 + 2(\text{H}_2\text{O})$



Las constantes teóricas de velocidad obtenidas del modelo de reactividad 2, se compararon respecto al valor experimental de la reducción del Cu(II) en la reacción HW (Tabla 5.3). La menor variación se da en los funcionales M06, BP91 y LCPBE respectivamente. ($K^{\text{app}}/k^{\text{exp}}$).

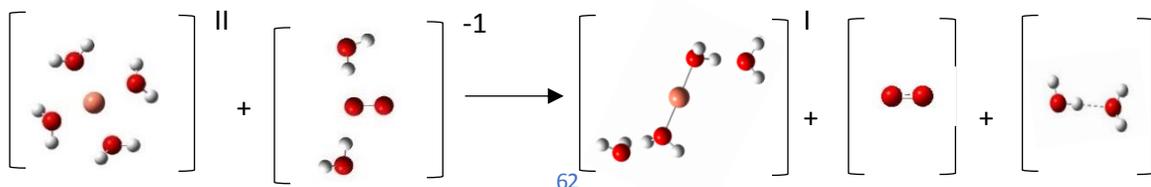
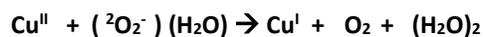
Reacción	Constante de Velocidad Experimental
$\text{O}_2^- + \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{O}_2 + \text{Cu}^+$	$\rightarrow 1.2 \text{ E9}$

Tabla 5.3 Variación de la constante de velocidad experimental respecto al valor de la Constante teórica de velocidad en la Reacción Haber-Weiss para el modelo de reactividad 2.

Modelo de Reactividad 2	Error Método DFT/mGGA				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
$\text{Cu(II)} + ({}^2\text{O}_2^-)(\text{H}_2\text{O})_2 \rightarrow \text{Cu(I)} + \text{O}_2 + 2(\text{H}_2\text{O})$	9.49E-05	0.765	0.431	0.824	1.15E-04

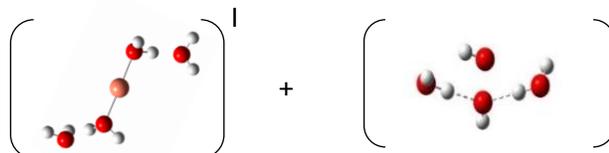
Dado el perfil de exergonicidad y la comparación de las constantes de velocidad teórica y experimental de la Reacción HW, se asumió que la descripción computacional que mejor simulaba la reacción es la del modelo de reactividad 2. (Figura 5.5).

Figura 5.5 Modelo de reactividad de la Reacción Haber-Weiss



5.3 Mecanismo de Reacción Haber-Weiss

Dado que el modelo de mayor exergonicidad de la semirreacción de oxidación no respetaba la conservación de la bimolecularidad a lo largo de la transferencia electrónica (2:3) se propuso emplear la energía del *producto de transferencia*. ΔG^{ETP} . El muestreo de modelos de reactividad para la reacción Haber-Weiss permitió concluir que el complejo *superóxido hidratado explícitamente* (Figura 4.4c) se acoplaba a la descripción de un mínimo local con geometría similar a la de los reactivos y permitía mantener la molecularidad de la reacción.



Las ecuaciones empleadas para el cálculo de los valores termodinámicos considerando ΔG^{ETP} se muestran a continuación y en la Tabla 5.4 se muestran sus valores para la reacción HW.

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^{PTE}}{\lambda^{PTE}} \right)^2$$

$$\lambda = \Delta G^{ETP} - \Delta E^{ET}$$

$$\Delta G^{PTE} = (G^{PTE} - G^{reactivos}) - \Delta G_{sol}^{FV}$$

$$\Delta E^{ET} = (E^{productos \text{ en geometría de reactivos}} - E^{reactivos}) - \Delta G_{sol}^{FV}$$

$$\Delta G^0 = (G^{productos} - G^{reactivos}) - \Delta G_{sol}^{FV}$$

Se recalculó la K^{app} considerando la reducción de ΔG^0 generada por la solvatación propuesta por Okuno y recomendada por QM-ORSA.

Efectos de Solvatación

$$\Delta G_{sol}^{FV} = -2.54 \text{ kcal/mol a } 298.15 \text{ K.}$$

La tabla 5.4 muestra el error relativo respecto al valor experimental de la constante de velocidad teórica. Los resultados para M06-2X y CBS-QB3 presentan ordenes de magnitud son tres y cuatro veces menores a los del valor experimental. (Tabla 5.7)

Tabla 5.4. Energía del modelos de reactividad de la reacción Haber-Weiss modelado computacionalmente por métodos DFT/mGGA y CBS-QB3 estudiados. ($k^{exp}=9.50E+09$)

	Método DFT/mGGA (kcal/mol)				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
ΔG^0	-19.7	-33.9	-29.3	-30.6	-9.2
ΔG^{ETP}	-13.1	-27.2	-22.8	-22.5	-1.7
ΔE^{ET}	22.4	23.9	27.9	21.1	40.4
ΔG^\ddagger^{ETP}	3.5	2.8	3.8	2.5	9.7
λ^{ETP}	35.5	51.2	50.7	43.6	42.2

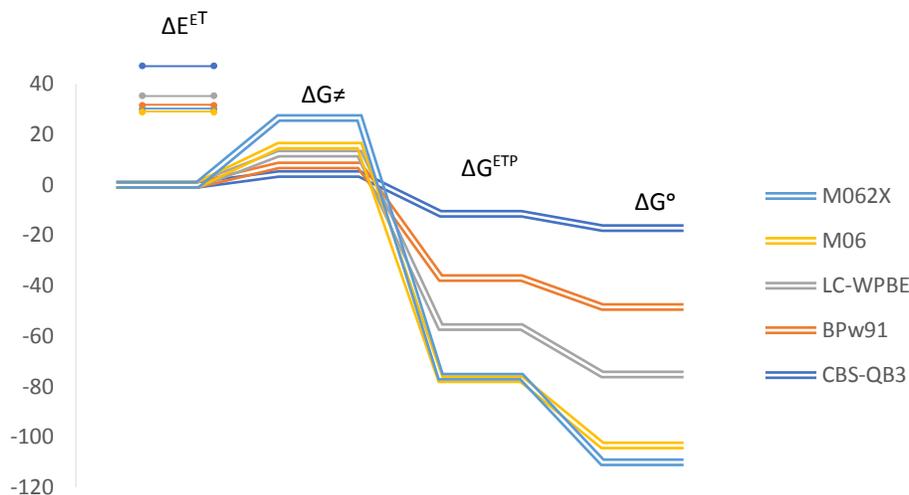
K^{app}	7.69 E+05	6.55 E+09	4.15 E+09	6.83 E+09	4.87 E+05
Error relativo (%) respecto a k^{exp}	99.99	19.13	48.74	15.65	99.99
Error (K^{app} / K^{exp})	9.49 E-05	0.809	0.513	0.843	6.01 E-05

El perfil de Energía Libre calculado para la reacción HW en los DFT/mGGA seleccionados se muestra en la Figura 5.6. La diferencia de las barreras de energía ΔG^\ddagger obtenidas geoméricamente respecto al mínimo absoluto ΔG° y el mínimo local ΔG^{ETP} se muestran en la Tabla 5.6 para los métodos DFT y CBS estudiados

Tabla 5.6 Barrera de energía libre ΔG^\ddagger de los modelos de reactividad de la reacción Haber-Weiss. para los métodos DFT/mGGA estudiados.

Respecto al Mínimo	ΔG^\ddagger Método DFT/mGGA				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
ΔG°	15.4	11.4	14.5	17.0	18.1
ΔG^{ETP}	3.5	2.8	3.8	2.5	9.7

Figura 5.6 Perfiles de Reacción SETR de la reacción Haber-Weiss en presencia de Cobre en disolución acuosa. Desarrollo del modelo de reactividad que emplea la energía del Producto de transferencia en cada uno de los DFT/mGGA estudiados.



Adicionalmente la Figura 5.6 permite compara las Energía de Reorganización Electrónica (λ) para el mínimo absoluto y al mínimo local y confirma su tendencia $\lambda^\circ > \lambda^{ETP}$.

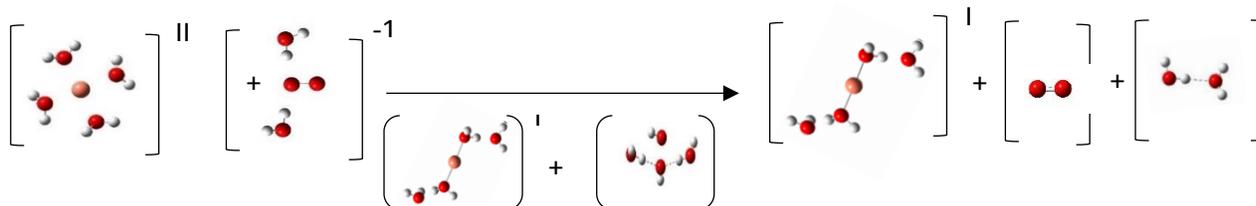
La figura 5.6 muestra nuevamente la sobrestimación de estabilidad generada por el funcional M06-2x en la predicción de valores termodinámicos.

El funcional que reproduce con mayor similitud, el perfil de energía del método composite CBS-QB3 es el funcional BPw91, seguido de LC-wPBE.

El modelo final de la reacción HW se describe mediante la coordenada de reacción de la Figura 5.8. Se observa un mecanismo de transferencia electrónica bimolecular que describe la formación oxígeno molecular a partir de la pérdida de un electrón del radical superóxido en presencia de Cobre(II).



Figura 5.7. Modelo de Reactividad QM de la reacción HW

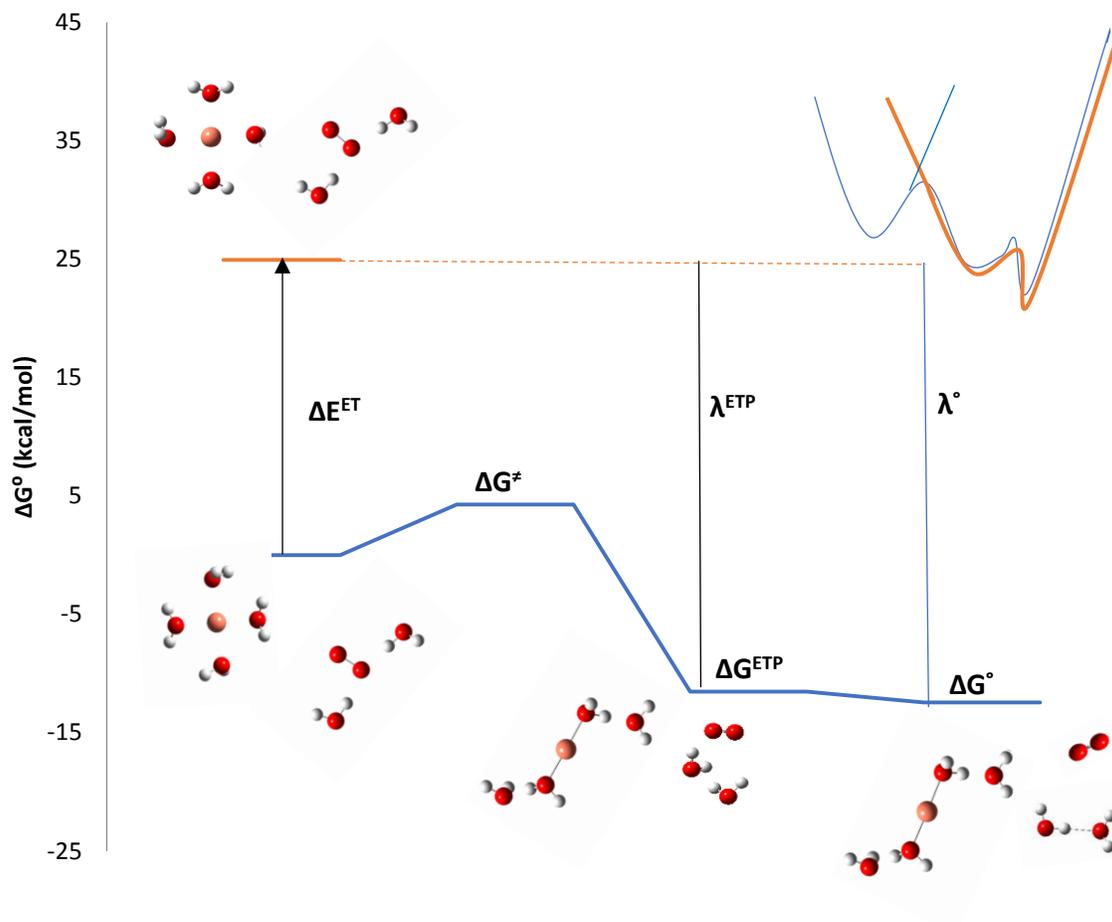


El modelo de reactividad de la Figura 5.7 implementa el uso de la energía del **producto de transición electrónica** descrito en el Subcapítulo 6.1. para mantener la bimolecularidad de la reacción a pesar de las guas descritas explícitamente en el modelado QM del ion radical superóxido. (²O₂⁻).

El perfil de reactividad final de la Figura 5.8 reproduce la evolución de la energía del sistema a lo largo de dos PES, partiendo de la existencia del ETP para el cálculo ΔG^\ddagger como punto de intersección de las PES en una ETR.

La descripción ΔG^{ETP} también permite hacer un seguimiento de la evolución nuclear posterior a la transferencia electrónica, ampliando la descripción energética del camino de reacción HW. En la parte superior derecha de la Figura 5.8 también muestra la intersección de las PES en la reacción HW.

Figura 5.8 Perfil de Reacción SETR de la reacción Haber-Weiss en presencia de Cobre en disolución acuosa.



5.4 Mecanismo de Reacción Fenton

El estudio de la reacción Fenton acopló los resultados de la energía libre en modelos de reactividad propuestos para la remireacción de reducción $\text{H}_2\text{O}_2 + 1\text{e}^- \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{OH}^-$ y la semi-reacción de oxidación de $\text{Cu(I)} \rightarrow \text{Cu(II)} + 1\text{e}^-$ previamente descritos.

Modelos de Reactividad		
1	$\text{Cu(I)} + \text{H}_2\text{O}_2$	$\longrightarrow \text{Cu(II)} + \text{OH}^\cdot + \text{OH}^-$
2	$\text{Cu(I)} + \text{H}_2\text{O}_2$	$\longrightarrow \text{Cu(II)} + (\text{OH}^\cdot / \text{OH}^-)^\ddagger$
3	$\text{Cu(I)} + \text{H}_2\text{O}_2 + 2(\text{H}_2\text{O})$	$\longrightarrow \text{Cu(II)} + \text{OH}^\cdot + (\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})_2$
4	$\text{Cu(I)} + \text{H}_2\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_2$	$\longrightarrow \text{Cu(II)} + \text{OH}^\cdot + (\text{OH}^-)(\text{H}_2\text{O})_2$
5	$\text{Cu(I)} + \text{H}_2\text{O}_2(\text{H}_2\text{O})_2$	$\longrightarrow \text{Cu(II)} + (\text{OH}^\cdot / \text{OH}^-)^\ddagger(\text{H}_2\text{O})_2$

Se consideró que la estabilidad energética del modelo de reactividad Fenton derivaba principalmente de la estabilidad energética de la semi-reacción de reducción del H_2O_2 .

Se evaluó la Energía Libre de reacción ΔG° y las barreras energéticas ΔG^\ddagger de cada uno de los modelos de reactividad presentados para la reacción Fenton, la tendencia de estabilidad se presentó en los modelos 4 y 5. Su energía libre de reacción²⁷ se muestran en la Tabla 5.8.

Efectos de Solvatación Okuno

$$\Delta G_{sol}^{FV} = -2.54 \text{ kcal/mol a } 298.15 \text{ K.}$$

Tabla 5.8 ΔG° de los modelos de reactividad de la reacción Fenton. Comparación de los valores obtenidos para los dos modelos de reactividad más estables (4 y 5) para los métodos DFT/mGGA estudiados.

Modelo de Reactividad	Método DFT/mGGA				
	ΔG° (kcal/mol)				
	CBS-QB3	BPW91	LC- ω PBE	M06	M062x
4 Cu(I) + H ₂ O ₂ (H ₂ O) ₂ \longrightarrow Cu(II) + OH* + (OH ⁻)(H ₂ O) ₂	7.9	17.1	7.3	11.9	-12.2
5 Cu(I) + H ₂ O ₂ (H ₂ O) ₂ \longrightarrow Cu(II) + (OH*/OH ⁻) [‡] (H ₂ O) ₂	13.7	10.9	12.1	10.9	-6.1

Los métodos DFT/mGGA estudiados mostraron una tendencia endergónica de 10kcal/mol aproximadamente para los modelos 4 y 5. El método m06-2x mostró discrepancias respecto a la tendencia de endergonicidad descrita en los modelos restantes DFT y CBS.

Las velocidades de reacción experimental usadas como referencia (Tabla 5.9).muestran la oxidación de distintos metales (Tl, Co, Zn, Ni) que acoplan una semireacción de reducción del H₂O₂; característica de la reacción Fenton (H₂O₂ \rightarrow OH*+ OH⁻).

Tabla 5.9 Constantes de velocidad experimental para Transferencias Electrónicas Bimoleculares que presentan la semireacción de reducción H₂O₂ + 1e⁻ \rightarrow OH*+ OH⁻

Reacción	Constante de Velocidad Experimental	Solvente	pH	Order
H ₂ O ₂ + e(aq) ⁻ \rightarrow OH*+ OH ⁻	9.5E9	H ₂ O		2
H ₂ O ₂ + Tl \rightarrow Tl ⁺ + OH*+ OH ⁻	3.7E9	H ₂ O		2
H ₂ O ₂ + Tl ₂ \rightarrow 2Tl ⁺ + OH*+ OH ⁻	3E9	H ₂ O		2
H ₂ O ₂ + Co ⁺ \rightarrow Co ²⁺ + OH*+ OH ⁻	1.6E9	H ₂ O		2
H ₂ O ₂ + Zn ⁺ \rightarrow Zn ²⁺ + OH*+ OH ⁻	2.3E9	H ₂ O		2
H ₂ O ₂ + Ni ⁺ \rightarrow Ni ²⁺ + OH*+ OH ⁻	5E7	H ₂ O	-	2
H ₂ O ₂ + CO ₂ ⁻ \rightarrow CO ₂ + OH*+ OH ⁻	7.3E5	H ₂ O	6.8	2

Tomando en consideración que las reacciones ET dependen de la velocidad de difusión en el medio, además de la barrera energética asociada a la transición electrónica y que de acuerdo a los resultados obtenidos de la Reacción HW, la estabilidad de iones aumenta al ser modelados explícitamente con moléculas de disolvente: modelo de reactividad 4²⁸se seleccionó para calcular la contante de velocidad tórica k (M-1s-1) ya que además presentaba los productos de reacción observados experimentalmente.

²⁷ Los resultados mostrados acoplan la reducción energética por efectos de solvatación propuesta por Okuno y recomendada por QM-ORSA.

²⁸ Debido a que sus productos son los estudiados en ensayos experimentales.

Sin embargo, al seguir las recomendaciones QM-ORSA, se obtenía una energía de transferencia de electrónica alrededor de 100kcal/mol en todos los métodos DFT Y CBS.

Dado que la velocidad experimental característica de la reacción Fenton se mantiene en el orden 10^9 , se infirió que el mecanismo de reacción Fenton es guiado por la constante de difusión K_D . Los valores obtenidos de la constante de velocidad teórica fueron comparados mediante el cálculo del error relativo en la Tabla 5.10

Tabla 5.10 Constantes de velocidad para el modelo de reactividad 4 siguiendo el protocolo QM-ORSA y su error relativo(%) respecto al valor de la constante de velocidad experimental ($k^{exp} = 9.5E9$) en la Reacción de Transferencia Electrónica Bimolecular Fenton. Adicionalmente se muestra la variación de la constante de velocidad experimental respecto al valor de la Constante teórica.

Modelo de Reactividad 4 Cu(I) + H ₂ O ₂ → Cu(II) + OH* + OH ⁻		Método DFT/mGGA				
		CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
K ^{app} (M-1s-1)		9.41E+06	7.42E+09	2.63E+05	7.42E+09	7.41E+09
Error relativo (%)		99.90	21.90	99.99	21.90	21.99
Error (K ^{app} / K ^{exp})		9.90E-04	0.781	2.7697E-05	0.781	0.780

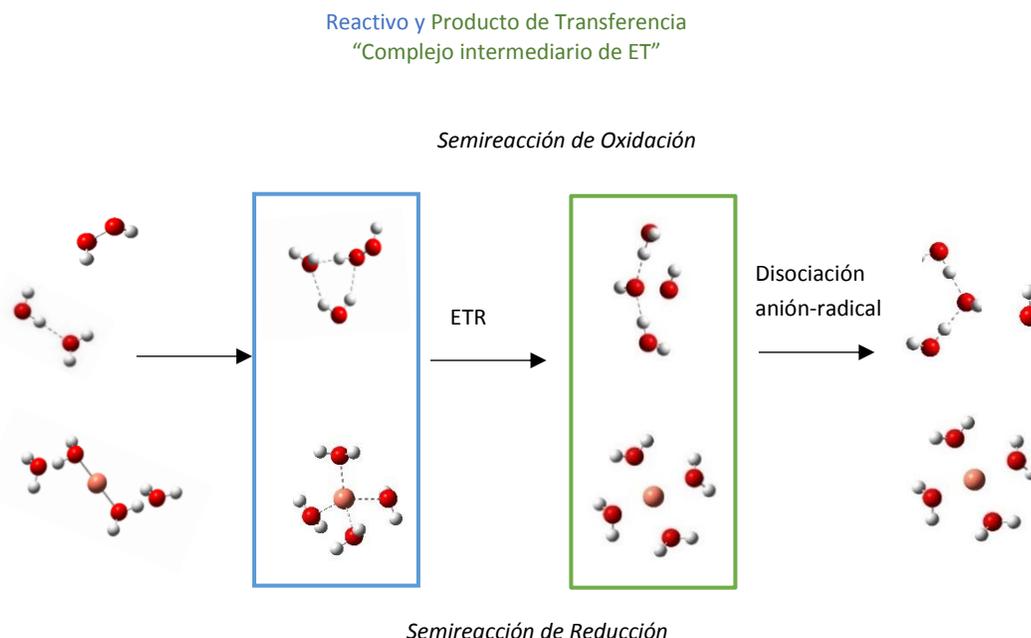
5.5 Adición del ETP al Mecanismo de Reacción Fenton

Dado que ninguno de los modelos de reactividad propuestos es exergónico y únicamente la reacción 4 presenta los productos de las especies estudiadas experimentalmente para la reacción Fenton, se aplicó el modelo del mínimo relativo como parte de la Transferencia Electrónica, con ello se buscó conservar la molecularidad de la reacción a lo largo de la transferencia electrónica, aplicando como producto intermedio, el *producto de transferencia* (subcapítulo 6.1) modelado previamente como posible producto de reactividad además de una geometría de Cu^I pre-reactiva.²⁹

Para esto, se empleó el complejo *anión-radical hidroxilo hidratado* (Figura 4.4c), el cual puede reducir su energía al separarse en dos moléculas sobre la PES_{PRODUCTOS} el radical hidroxilo y el anión hidroxilo solvatado explícitamente con dos moléculas de agua como parte del modelo de reactividad durante la reducción del H₂O₂ como se muestran en la Figura 5.8

²⁹ Es relevante destacar que para todas las reacciones, el cálculo de cualquier energía, consideró que la carga y la multiplicidad del H₂O₂ es neutral y singulete, mientras que para los complejos (OH* / OH⁻) * tuvieron carga - 1 y multiplicidad doblete.

Figura 5.8. Modelo de reactividad de la reacción Fenton acoplado el modelo molecular del producto de transferencia electrónica (ΔE^{ETP}) en la descripción de la evolución nuclear.



El *producto de transferencia* se propuso inicialmente como producto final del modelo de reactividad 2 para disminuir la energía de la ETR asumiendo que un producto de geometría similar reduciría la barrera energética de la reacción. Sin embargo, el análisis de exergonicidad demostró que esta geometría es un mínimo local en la PES_{PRODUCTOS}; no es de mayor estabilidad que los reactivos de la reacción Fenton ($\text{OH}^* + \text{OH}^-$) aunque su geometría y su molecularidad lo hacen afín al camino de reacción inmediato a la transferencia electrónica.

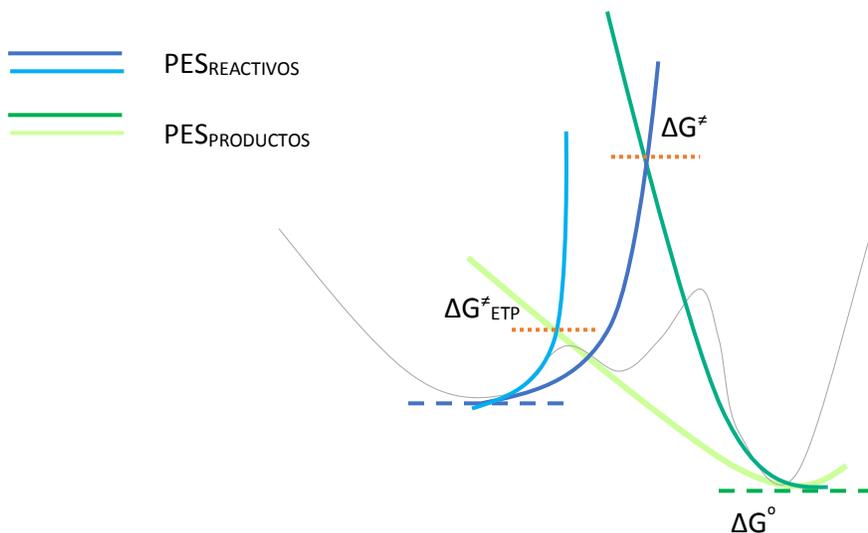
La adición de ΔE^{ETP} al diseño de la Superficie de Energía Potencial respecto al primer modelo de reactividad propuesto, redujo la energía de la barrera alrededor de 2kcal/mol para respecto a la barrera obtenida por la Energía Libre de la Reacción reacción (ΔG°).

Por otra parte, la Energía de Transferencia electrónica ΔE se encontraba en valores alrededor de 100 kcal/mol esto se solucionó poniendo una geometría de Cu^I que redujera la energía de reorganización nuclear de las guías de coordinación del complejo metálico, a través de un mínimo relativo Cu^I tetraédrico.

La geometría optimizada y el cálculo de frecuencias vibracionales del mínimo relativo Cu^I en geometría tetraédrica, sólo convergí en método DFT/mGGA/LC- ω PBE. Sin embargo, los resultados obtenidos (Tabla) describen una reacción endergónica de 0.06 kcal/mol entre el Paso 1 y 4 de la reacción (Figura 5.9)

Aplicando el protocolo QM-ORSA para SET a los dos mínimos relativos, ΔE y ΔG^\ddagger se calcularon a partir de estos productos intermedios. (Figura 5.9)

Figura 5.9 Perfil de reacción Fenton. Se resalta en rojo el desplazamiento de las barreras energéticas ΔG^\ddagger y ΔG^\ddagger_{ETP} ; calculada geoméricamente (ecuación) empleando la energía libre de reacción y la energía del producto de transferencia respectivamente. Se observa el desplazamiento de la coordenada de reacción así como la disminución de la energía de reorganización respecto a la energía de la Transferencia Electrónica.



El perfil de la coordenada de reacción propuesto en la Figura 5.9 considera que el producto de reacción intermediario denominado “producto de transferencia” también reduce la energía de la transferencia electrónica ΔE , ya que el arreglo nuclear de las moléculas entre ambas PES, es similar; además de compartir características de molecularidad y sigmatropicidad, en comparación con el producto final estudiado experimentalmente. (Figura 5.8)

Las características del modelo final de reactividad de la reacción Fenton, consideran la energía interna de producto de transferencia electrónica en el cálculo geométrico de la barrera energética y consideran como ΔG° los valores obtenidos por el modelo de reactividad 4.

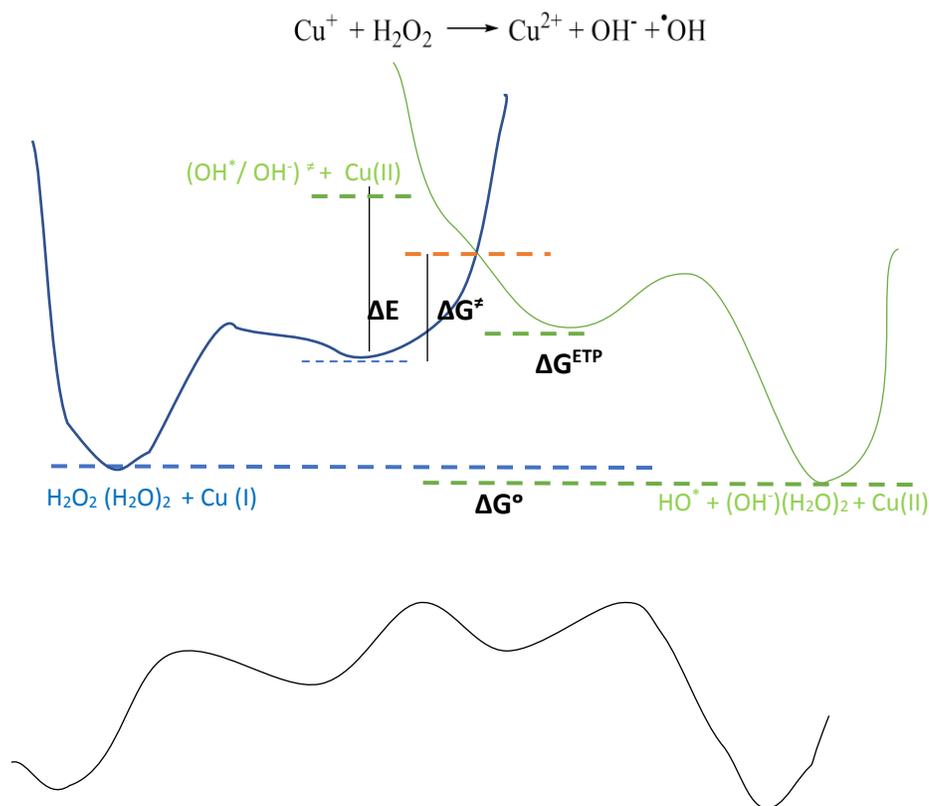
$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^{PTE}}{\lambda} \right)^2$$

$$\lambda = \Delta G^{ETP} - \Delta E^{ETP}$$

$$\Delta E^{ETP} = (E^{ETP} - E^{reactivos}) - \Delta G_{sol}^{FV}$$

$$\Delta G^{PTE} = (G^{PTE} - G^{reactivos}) - \Delta G_{sol}^{FV}$$

Figura 5.9 Modelo de reactividad del mecanismo de Transferencia Electrónica Bimolecular Fenton, acoplado a la representación de PES superpuestas de la teoría de Marcus para reacciones de Transferencia Electrónica.



El modelo final e ideal de reactividad para Reacción Fenton se muestra en la Figura 5.8, en él se describe la evolución nuclear de la reacción Fenton a lo largo de la coordenada de reacción. La Figura 5.9, describe la evolución de la energía Libre de Gibbs. Las líneas puntilladas describen los estados energéticos calculados para reactivos y productos (azules y verdes) que son posibles de obtener mediante la diferencia de energía de optimizaciones geométricas. La línea punteada naranja es la única que se obtiene por intersección geométrica de dos parábolas siguiendo las recomendaciones del protocolo QM-ORSA para reacciones SET respecto a ΔG^{ETP} .

Dado que el Cu^{I} en geometría tetraédrica sólo pudieron ser optimizados en el funcional LC- ω PBE, los resultados mostrados a continuación no describen la energía de este mínimo relativo. se reportan los valores obtenidos para los métodos DFT/mGGA estudiados y sus respectivos errores respecto a la constante de velocidad experimental adicionalmente los valores se corrigen mediante la corrección de Okuno.

Efectos de Solvatación

$$\Delta G_{\text{sol}}^{\text{FV}} = 2.54 \text{ kcal/mol a } 298.15 \text{ K.}$$

Los resultados del cálculo geométrico de la de la barrera energética tuvieron una menor energía debido a la proximidad de la geometría nuclear de la geometría del producto de transferencia respecto a los reactivos. En la figura 5.9 también pueden observarse la intersección de las parábolas modeladas para calculadas para la barrera energética ETR empleando el ΔG° y el ΔE^{ETP} .

Tabla 5.12 Energía del modelos de reactividad de la reacción Fenton modelado computacionalmente por métodos DFT/mGGA y CBS-QB3 estudiados.

Modelo de Reactividad	(kcal/mol) Método DFT/mGGA				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
ΔG°	5.1	14.3	7.1	9.2	-15.0
ΔG^{ETP}	10.9	8.1	9.3	8.1	-8.8
ΔE^{ET}	13.4	6.8	10.7	5.1	-3.5
ΔG^\ddagger^{ETP}	27.1	-17.0	33.3	-2.7	0.03
λ^{ETP}	2.4	-1.3	1.357	-4.1	5.3
K^{app}	8.71E-08	7.42 E+09	2.43E-12	7.42E+09	7.41E+09
Error relativo (%) respecto a $K_{exp}=9.50E+09$	-	21.9	-	21.9	21.9
Error (K^{app} / K^{exp})	5.1	14.3	7.1	9.2	-15.0

Sin embargo, las energías asociadas a la descripción del perfil de reacción del modelo final de reactividad que me muestran se muestran en la Tabla 5.12 mantienen sus valores endergónicos por lo que consideraron valores experimentales de posibles equilibrios simultáneos presentes en condiciones del medio celular:

Reacción	Constante de Velocidad Experimental	Solvente	pH	Order
$H_2O_2 + Cu^+ \rightarrow Cu^{II}(H_2O) H^+$	4.7E-3	H ₂ O	2.4	2
$H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \rightarrow O_2 + \cdot OH + OH^-$	0.23	H ₂ O	9.6	2

La presencia de estos equilibrios se podría tomar en cuenta mediante:

$$K^{app} = K^{Fen} * K^{eq1} * K^{eq2}$$

5.6 Intervención del Cu^I tetraédrico en el mecanismo de Reacción Fenton

El posible reacomodo nuclear puede generar dos mínimos locales antes de la transición electrónica de la reacción Fenton, es por eso que a continuación, se muestran las energías obtenidas empleando el Cu^I en geometría tetraédrica, la fue optimizados en el funcional LC- ω PBE.

Inicialmente se añadió la energía del Cu(I) tetraédrico como estructura intermediaria en el mecanismo de Reacción Fenton. Se comparó la energía de Cu(I) en geometría lineal y

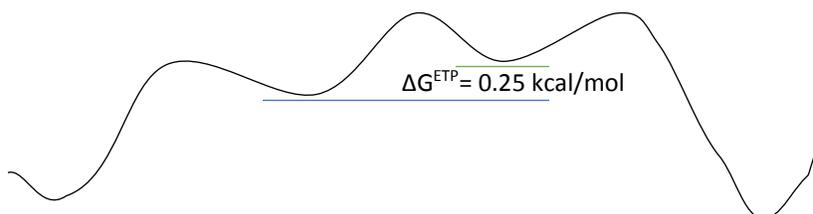
tetraédrica, se obtuvo que la energía de reorganización nuclear entre la geometría de Cu(I) lineal y tetraédrico era de 7 kcal, favoreciendo la lineal.

Sin embargo, la diferencia de energía Libre entre Cu^I y Cu^{II} es menor al considerar una transición de geométrica tetraédrica, es decir una reacción endergonicidad de 2.9 kcal/mol respecto a 18 kcal/mol.

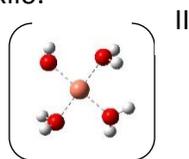
La reducción de la Energía Libre empleando el reactivo de Cu^I tetraédrico permitió inferir que el Cu^I podría no ser lineal previo a la transición electrónica sino tetraédrico durante, la transferencia electrónica.

Adicionalmente se comprobó la diferencia de energía entre el Cu^I lineal unido a un dimero de agua y el cobre tetraédrico., se obtuvo mayor estabilidad del Cu^I tetraédrico por 12 kcal/mol, lo cual lo reafirmó como estructura intermediaria, con un $\Delta G^{ETP} = 2.8$ kcal/mol que al considerar la energía de solvatación del medio adquiriría un valor $\Delta G^{ETP} = 0.25$ kcal/mol. (Figura 5.10) De esto se confirmó el mecanismo de reacción propuesto en la Figura 5.8.

Figura 5.10. Perfil de Energía Libre de la Reacción Fenton considerando el Cu^I tetraedrico como geometría molecular intermedia del mecanismo de reacción.



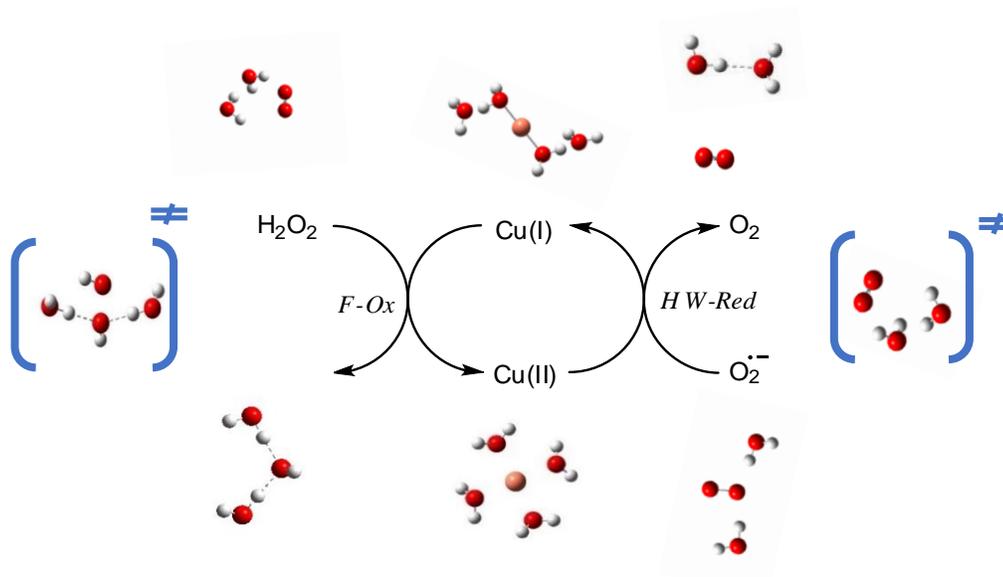
Una tercera alternativa para la descripción de la reacción Fenton, es la obtención de un producto Cu^{II} coordinado al radical hidroxilo.



6. Validación del modelo de reactividad Fenton & Haber-Weiss

Una vez caracterizada la reactividad del ciclo catalítico F&HW (Figura 6.1) se estudiaron las posibles causas de endergonicidad de la reacción Fenton. Se aplicó el protocolo QM-ORSA ETR en reacciones tipo Fenton

Figura 6.1 Modelo de reactividad F&HW que considera el producto de transferencia



Modelo de Reactividad	DFT/mGGA Method (kcal/mol)				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
HW ΔG°	-19.7	-33.9	-29.3	-30.6	-9.2
FENTON ΔG°	7.9	17.1	9.9	11.9	-12.2

Dado que el valor ΔG de la semi-reacción de oxidación del cobre es constante, su energía fue empleada ser empleadas nuevamente en el análisis del ciclo de reactividad.

Para comprender cuál de los dos modelos matemáticos para describir la reactividad es el más apropiado para usar en ETR se reprodujeron las condiciones del sistema Fenton con distintas moléculas, comparando las energía de las aproximaciones de la barrera energética obtenida desde ΔG° y ΔG^{ETP} .

6.1 Reducción de ROS como interferentes de la Reacción Fenton en el Ciclo F&HW

Se propuso analizar la oxidación de cobre frente a otras moléculas tipo ROS, para obtener más resultados de sobre la energía de las barreras de oxidación del cobre frente a electrófilos fuertes tipo H_2O_2 (de la reacción Fenton). El ciclo catalítico modificado se presenta en la Figura 6.1.

Se optimizó la geometría del radical hidroxilo, del radical peroxilo y del radical metoxilo (OH^* , CH_3O^* y CH_3OO^*) con sus respectivos iones oxidados para modelar los mínimos absolutos reactivos y de productos en la oxidación del cobre dentro del ciclo Fenton y Haber-Weiss. Se evaluaron cuatro modelos de reactividad para cada especie de ROS (Tabla 6.1) el número de funcionales estudiados se mantuvo y los resultados de estabilidad geométrica del cobre en disolución acuosa fueron confirmados mediante el cálculo ΔG° . (Tabla 6.2)

Figura 6.1 Esquema general de ROS evaluadas en la oxidación del Cobre dentro del ciclo F&HW : radical hidroxilo (a), radical peroxilo (OOH) (b) y radical metilperoxilo (c)

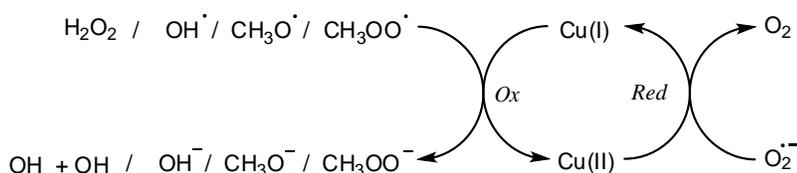


Tabla 6.2 Modelo de reactividad de la semi-reacción de reducción de las ROS estudiadas en la Reacción Fenton

Modelo de la semireacción de reducción de ROS	
1	$\text{RO}^* + 1\text{e}^- \longrightarrow \text{RO}^-$
2	$\text{RO}^* + (\text{H}_2\text{O})_2 + 1\text{e}^- \longrightarrow \text{RO}^-(\text{H}_2\text{O})_2$
3	$\text{RO}^*(\text{H}_2\text{O})_2 + 1\text{e}^- \longrightarrow \text{RO}^-(\text{H}_2\text{O})_2$
4	$\text{RO}^*(\text{H}_2\text{O})_2 + 1\text{e}^- \longrightarrow \text{RO}^- + (\text{H}_2\text{O})_2$
5	$\text{RO}^* + (\text{H}_2\text{O})_2 + 1\text{e}^- \longrightarrow \text{RO}^-(\text{H}_2\text{O})_2$

Figura 6.2a Modelos moleculares empleados en las especies radicalarias de ROS estudiadas como interferentes de la reacción Fenton.

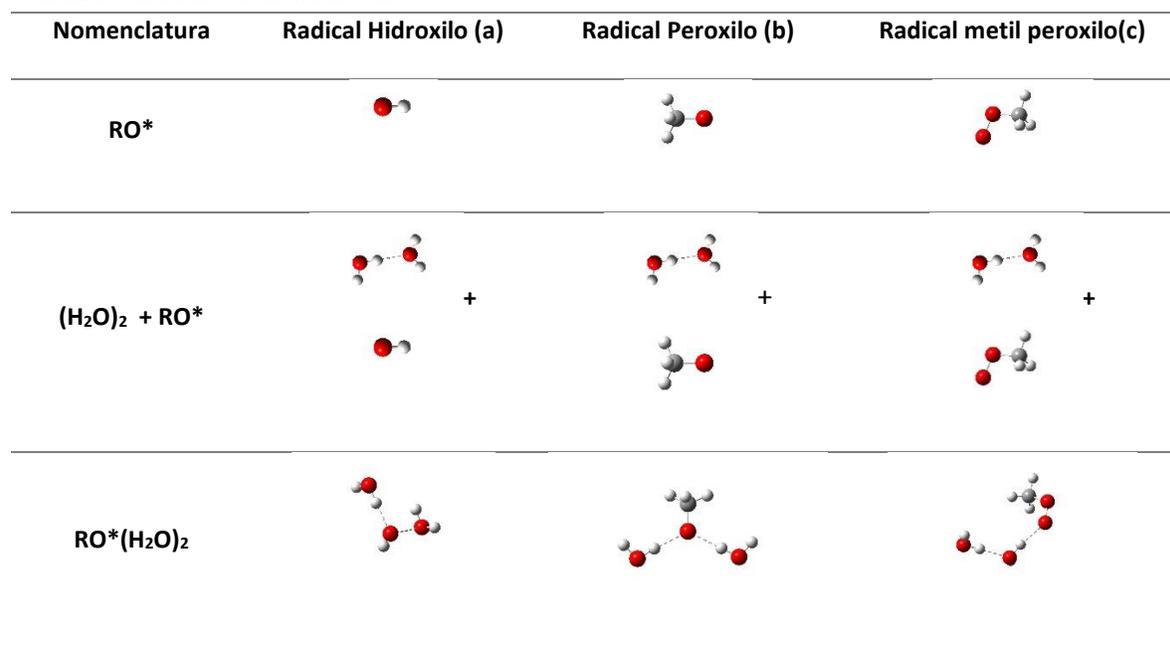


Figura 6.2b Modelos moleculares empleados en las especies aniónicas de ROS estudiadas como interferentes de la reacción Fenton.

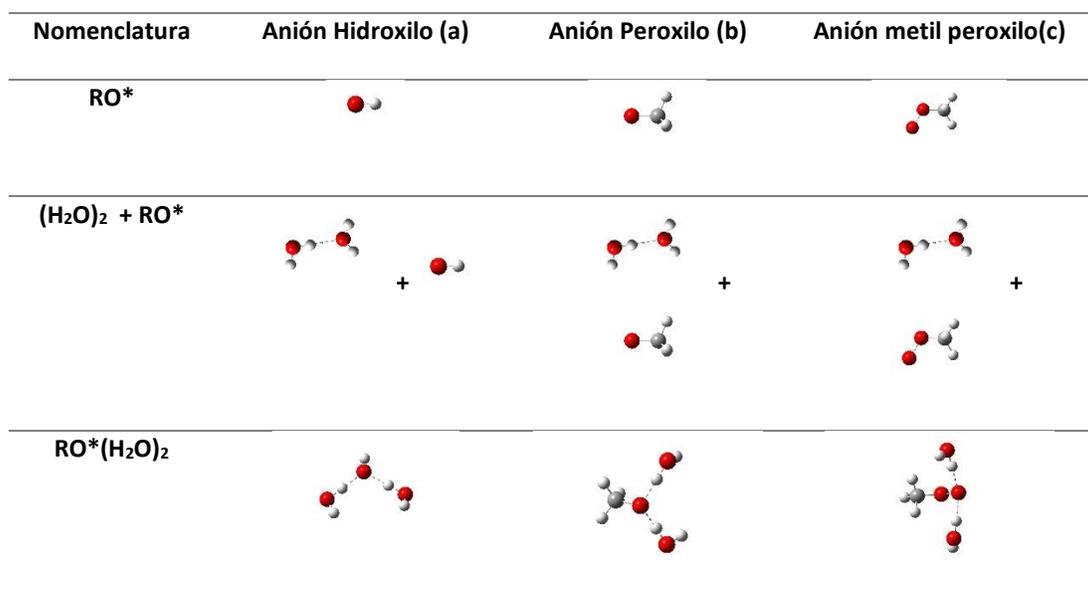
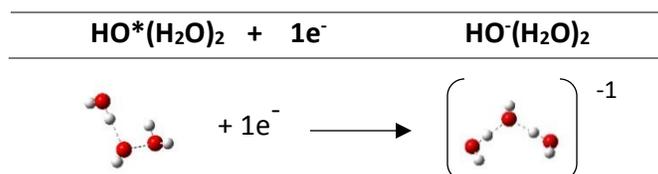


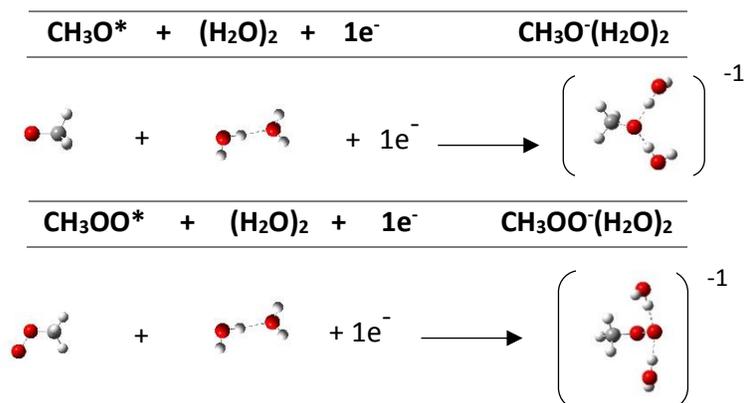
Tabla 6.3 Energías Libres de las semireacciones de oxidación para los modelos de reactividad propuesto para cada una de las especies de ROS estudiadas.

ROS	Modelo de Reactividad	DFT/mGGA Method ΔG semireacción (kcal/mol)				
		CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
HO*	1	-130.30	-130.38	-129.52	-128.90	-127.56
	2	-129.18	-132.70	-131.98	-130.23	-131.48
	3	-135.72	-137.63	-138.96	-137.53	-138.26
	4	-136.41	-134.89	-136.08	-135.77	-133.90
	5	-129.18	-132.70	-131.98	-130.23	-131.48
CH ₃ O*	1	-114.17	-108.70	-111.29	-110.75	-111.12
	2	-114.21	-112.21	-114.80	-112.00	-115.36
	3	-150.57	-121.27	-123.16	-121.50	-123.29
	4	-150.53	-117.77	-119.64	-120.25	-119.05
	5	-125.38	-124.17	-126.53	-126.54	-127.74
CH ₃ OO*	1	-106.09	-99.55	-101.78	-105.05	-103.62
	2	-103.66	-99.67	-101.54	-103.42	-83.46
	3	-113.56	-107.78	-109.55	-112.80	-91.14
	4	-105.62	-98.47	-100.98	-101.82	-101.72
	5	-114.27	-109.90	-112.10	-116.31	-95.21

El modelo de reactividad no 3 para la semireacción de reducción del radical hidroxilo(OH*), fue el mayor endergonicidad, en él ambas moléculas están estabilizadas por dos moléculas de agua de forma explícita.



El modelo de Reactividad no.5 es el más estable para la semireacción del radical metil-hidroxilo y metil-peroxilo. En él, la estabilidad de carga proporcionada por el modelado de las dos aguas explícitas sólo es requerido por el producto aniónico.



Las energías libres de la semireacciones de reducción de las ROS obtenidas, reafirmaron la estabilidad adquirida por especies aniónicas cuando la molécula es solvatada explícitamente por agua. El modelado de aguas explícitas en el el reactivo radicalario OH* también mostró mayor estabilidad es su semirreacción global y permitió estabilizar el producto iónico OH⁻(H₂O)₂ esta tendencia se mantuvo utilizando los funcionales BPw91, m06, LC-ωPBE y M06-2X. Se observó una discrepancia en la metodología CBS-QB3 ya que el ΔG° de la semirreacción de reducción OH*+ 1e⁻ → OH⁻ es más estable al formar un dímero de agua. Ésto probablemente por la alta densidad de carga del anión hidroxilo que desestabiliza las 2 aguas de solvatación. Se observó otra discrepancia para los modelos de CH₃O* en CBS-QB3 y en CH₃OO* en M06-2X.

A continuación (Tabla 6.3) se muestran las energías libres de reacción de los modelos de menor energía de remireacción de reducción de ROS acoplados a la oxidación del Cu^I

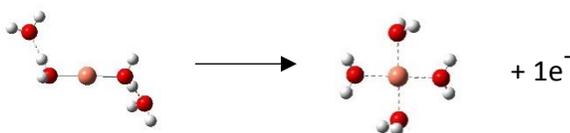


Tabla 6.4 Energía libre de Gibbs (ΔG°) de los modelos de reactividad propuestos para el radical hidroxilo, el radical peroxilo y el radical metoxilo (OH*, CH₃O* y CH₃OO*) como reductores interferentes del Ciclo F&HW. para los métodos DFT/mGGA estudiados.

ROS reactiva	Modelo	ΔG° (kcal/mol)				
		Método DFT/mGGA				
		CBS-QB3	BPW91	lc-ωPBE	M06	M062x
HO*	3	-29.72	-18.77	-23.91	-19.71	-43.71
CH ₃ O*	5	-19.39	-5.31	-11.48	-8.73	-33.19
CH ₃ OO*	5	-8.28	8.96	2.95	1.50	-0.66

Nuevamente el método m062x mostró la tenencia de sobreestimación energética del sistema, al mostrar ΔG° de 20 a 10 kcal/mol más estables que las de otros funcionales DFT/mGGA estudiados. El ΔG° obtenido para en la simulación de la reducción de metil peroxilo frente a Cobre tuvo valores endergónicos. En primera instancia no se calculó su K^{app}

A continuación, se muestran las velocidades de reacción obtenidas por el protocolo QM-ORSA para reacciones SET, a los resultados ha sido acoplado el efecto de solvatación propuesto por Okuno. (Tabla 6.5)

Tabla 6.5 k^{app} ($M^{-1} S^{-1}$) de ROS estudiadas como interferentes de la reacción Fenton

ROS	Reactivity model	Constante de velocidad teórica bimolecular k^{app} ($M^{-1} S^{-1}$) from ΔG°				
		Método DFT/mGGA				
		CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
OH*	2	6.17E+09	7.44 E+09	7.44E+09	7.26E+09	1.51E-05
CH ₃ O*	5	7.42E+09	2.19 E+09	5.35E+09	7.35E+09	7.42E+09

A continuación se muestra el perfil de reactividad de la reacción de la oxidación de Cobre frente a radical hidroxilo (OH*) (Figura 6.3), radical metilhidroxilo (CH₃O*) (Figura 6.4) y radical metil peroxilo (CH₃OO*) (Figura 6.5)

Figura 7.2. Evaluación DFT-mGGA en la descripción SET-Fenton de la Oxidación del Cu(I) frente a OH•

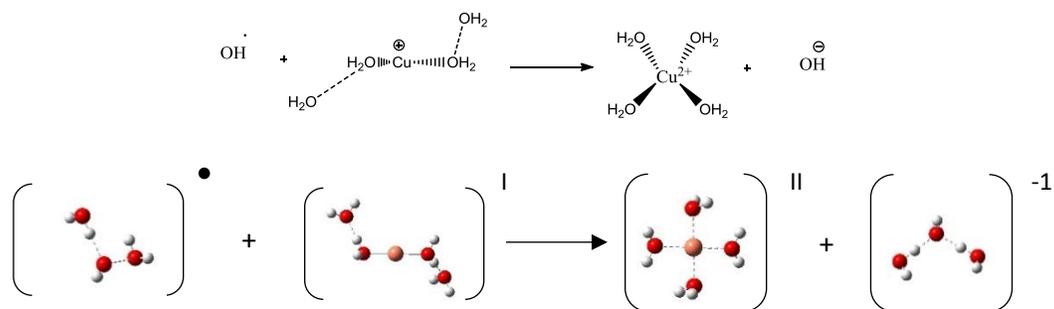


Figura 7.3 Evaluación DFT-mGGA en la descripción SET-Fenton de la Oxidación del Cu(I) frente a CH₃O•

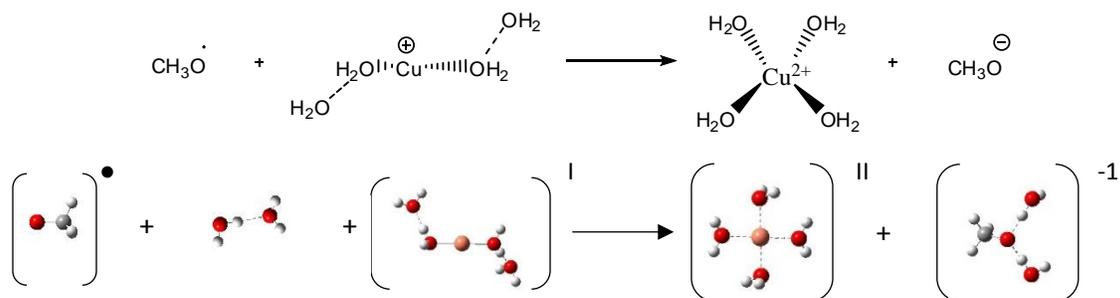
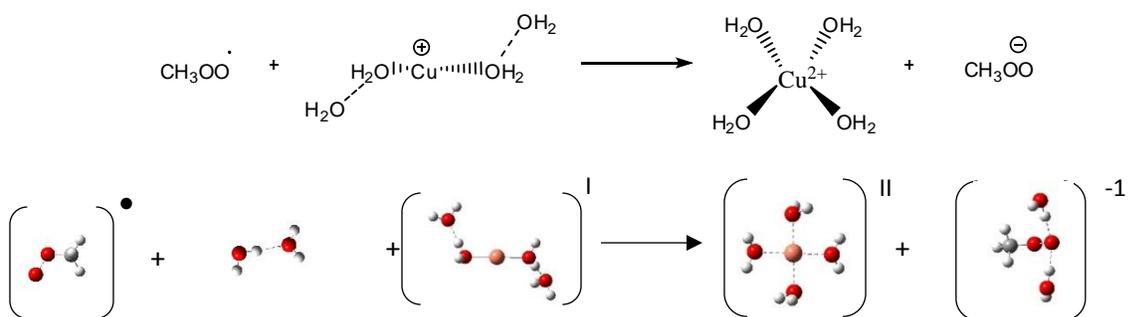


Figura 7.4. Evaluación DFT-mGGA en la descripción SET-Fenton de la Oxidación del Cu(I) frente a CH₃OO•



Los resultados obtenidos reafirman al método Lc-wPBE como el óptimo para modelar sistemas metálicos en condiciones del medio celular usando consideraciones de la metodología QM-ORSA al considerar los efectos de difusión, también se encontró que el modelo de reactividad del producto de transferencia, no es necesario cuando se modelan reacciones que mantienen su molecularidad a lo largo de la reacción.

Ya que en todos las estructuras estables estaban coordinadas a agua, el modelo de ΔG^{ETP} no podía ser empleado como parte de la descripción cinética. Sin embargo la endergonicidad de la reducción CH_3OO^* frente a Cu^I permitió probar como alternativa el modelo de reactividad empleando la energía de producto de transferencia electrónica. (Figura 6.6) Los resultados obtenidos se muestran a continuación y derivan de la estabilidad del CH_3OO^* en solución acuosa sin solvatación explícita. (Tabla 6.5)

Figura 6.6 Modelo de Reactividad de la reducción CH_3OO^* frente a Cu^I empleando ΔG^{ETP}

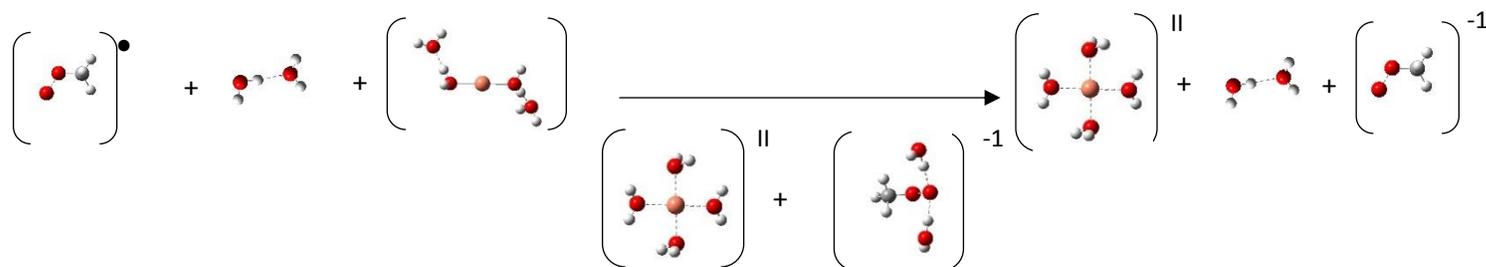


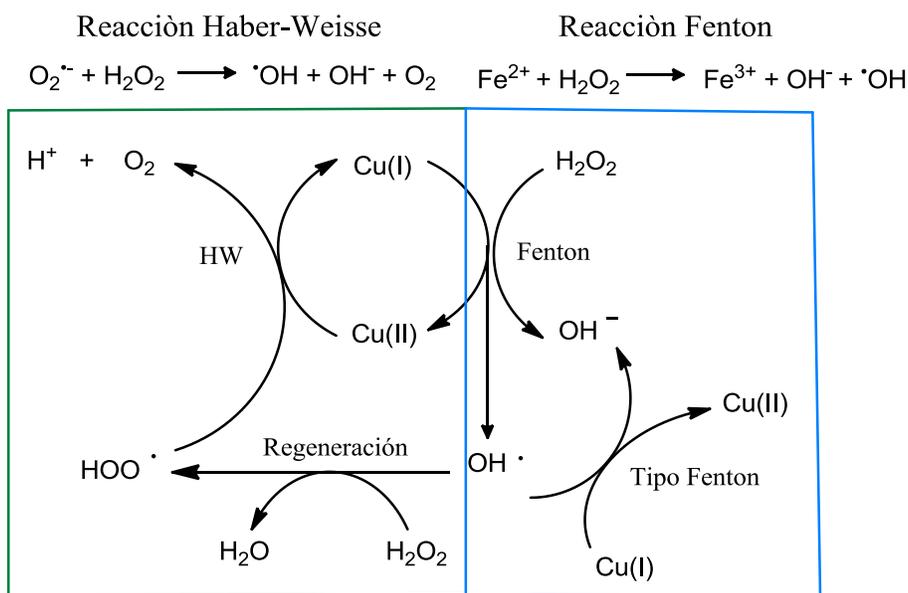
Tabla 6.5 Constante de velocidad teórica bimolecular de CH_3OO^* empleando ΔG^{ETP}

Constante de velocidad teórica bimolecular de CH_3OO^* empleando ΔG^{ETP}					
$k^{app} (M^{-1} S^{-1})$					
ROS	Método DFT/mGGA				
	CBS-QB3	BPw91	LC-WPBE	M06	M06-2X
CH_3OO^*	6.94 E+09	2.58E+11	2.31E+05	2.33E+05	7.39E+09

Los valores obtenidos muestran concordancia con los órdenes de reacción empleados como comparación experimental($k^{exp} (M^{-1} S^{-1}) = 9.5 E+09$). La comparación entre la constante teórica obtenida del modelo de reactividad Fenton, respecto a los resultados obtenidos teóricamente del modelado de interferentes ROS en la reacción Fenton también concuerda en los ordenes de reacción obtenidos.

Finalmente, la endergonicidad de la reducción del radical hidroxilo permitió identificar que las aguas explícitas de solvatación para describir al anión hidroxilo, no son suficientes para estabilizar su densidad electrónica, por lo que un modelo de reactividad Fenton con más explícitas solvatando al anión hidroxilo y el radical hidroxilo, permitirían estabilizar al anión y aumentar la estabilidad de los productos finales y de Transferencia Electrónica en la Reacción Fenton.

6.1 Acoplamiento de ROS al Ciclo F&HW



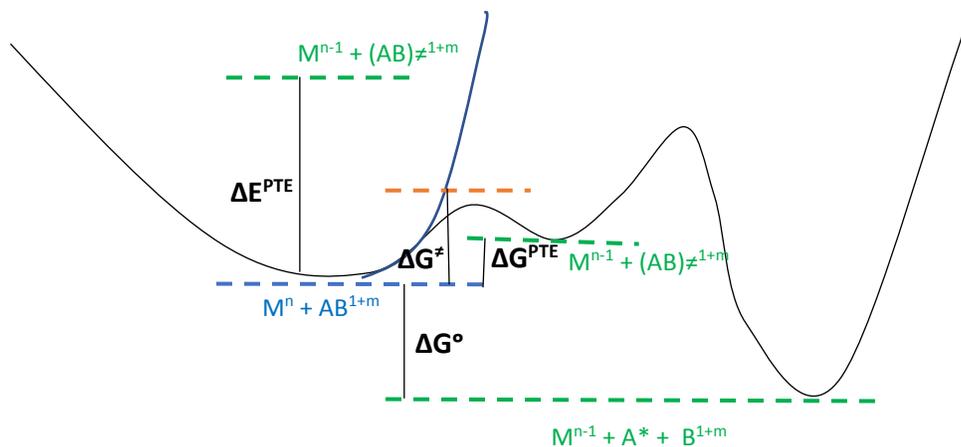
El muestreo de perfiles de reactividad desarrollado en el capítulo 4 permitió proponer un *producto de transferencia* que fue afín a las características de los productos en el mecanismo de reacción de mayor exergonicidad para la reacción Fenton y Haber-Weiss y se hizo un seguimiento cinético de sus constantes de velocidad mediante QM-ORSA considerando la energía de reorganización nuclear (λ) respecto al ΔG^{PTE} .

$$\lambda = \Delta G^{PTE} - \Delta E^{PTE}$$

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^{PTE}}{\lambda} \right)^2$$

El uso del Producto de Transferencia Electrónica permite la localización de un punto de Intersección de las PES menos sobreestimados. (Figura C.2) No considerar el ΔG^{PTE} , para obtener ΔG^\ddagger , implica un desplazamiento sobre la coordenada de reacción hacia el mínimo absoluto de los productos, como se muestra a continuación para la oxidación de un metal.

Figura C.2 Modelo de Transferencia Electrónica empleando la energía del Producto de Transferencia Electrónica en la representación de PES superpuestas de la teoría de Marcus para reacciones de Transferencia Electrónica.



La representación gráfica del perfil de reactividad para reacciones SET del modelo propuesto, emplea los fundamentos para la descripción de perfiles energéticos del protocolo QM-ORSA. Sin embargo, el producto de transición del modelo de reactividad para transferencias electrónicas en la reacción SET bimolecular difiere de la *aproximación geométrica de intersección* (2.5) obtenida por QM-ORSA; ya que Galano e Idaboy consideran un sistema ideal de PES parabólicas y simétricas que intersectan.

Considerando que la aproximación geométrica propuesta por QM-ORSA para reacciones SET bimoleculares, es un ideal al comportamiento de las PES, se recomienda su uso cuando los complejos reactivos sean de elevado peso molecular, sus geometrías sean poco variables o el nivel de teoría requerido no compense el tiempo de cómputo invertido en el modelado de la reacción

Por otra parte, la evaluación de cuatro funcionales DFT mGGA, permitió un muestreo de resultados que hicieron factible recomendar el funcional LC-wPBE para la descripción de sistemas bioquímicos orientados al objeto de estudio del protocolo *QM-ORSA (describir actividad antioxidante en disolución acuosa)*

Sin embargo, un análisis detallado del modelo de reactividad para transferencias electrónicas puede ser de alto costo computacionales, debido a selección interna de los modelos de reactividad y la presencia de múltiples mínimos locales a lo largo de la coordenada de reacción.

Los resultados obtenidos también permitieron deducir que el aumento probabilístico de estados energéticos excitados, inducen la tasa de éxito de la transferencia electrónica y se

puede lograr un seguimiento de la reactividad de la reacción SET, mediante el monitoreo de la cinética de sus variantes a lo largo de la coordenada de reacción.

7. Antioxidantes como interferentes del Ciclo Fenton y Haber-Weiss

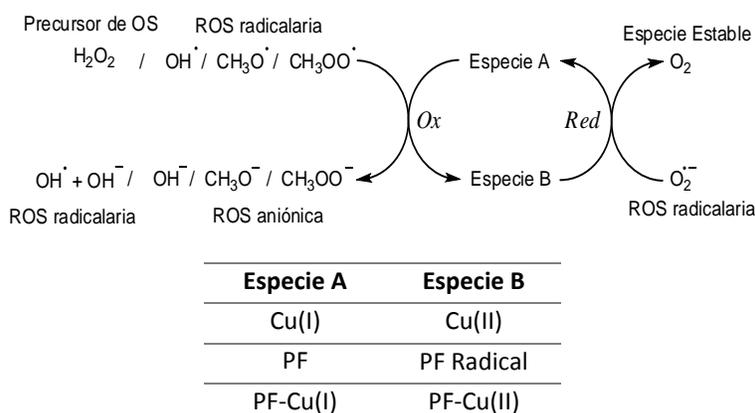
Lo otro no existe: tal es la fe racional, la incurable creencia de la razón humana. Identidad=realidad, como si, a fin de cuentas, todo hubiera de ser, absoluta y necesariamente, uno y lo mismo. Pero lo otro no se deja eliminar; subsiste, persiste; es el hueso duro de roer en que la razón se deja los dientes. Abel Martín, con fe poética, no menos humana que la fe racional, creía en lo otro, en " La esencial Heterogeneidad del ser", como si dijéramos en la incurable otredad que padece lo uno.

Antonio Machado

7.1 Esquema General de Interacción y Diseño Ensamblés

El esquema general de los ciclos de Reactividad Redox de los antioxidantes como interferentes del ciclo Fenton y Haber-Weiss (Figura 7.1) se diseñó a partir del esquema simplificado del ciclo catalítico Fenton, en presencia de moléculas características de la Reacción Haber-Weiss.(Figura 1.7).

Figura 2.1 Ciclo de reacción simplificado del estudio teórico-computacional para reacciones SET



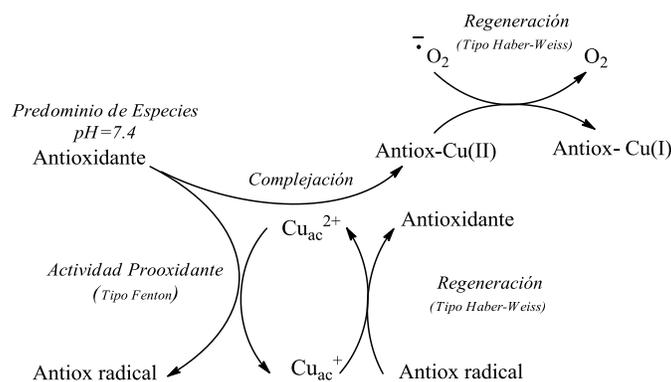
La reacción de oxidación sobre la especie A genera su homólogo oxidado, la especie B, así como iones derivados de ROS. En el caso de del H₂O₂, se observa una ruptura heterolítica que da paso a un radical y un anión hidroxilo. En presencia de Cobre o Hierro se conoce como reacción Fenton (Figura 1.7). El ciclo antioxidante describe un producto de oxidación estable catalizado por la especie B (Oxígeno molecular), que según estabiliza al radical superóxido. El elevado costo computacional de cada sistema antioxidante polifenólico redujo el estudio a cuatro polifenoles: ácido ascórbico, catecol, pirogalol y canolol.

Se diseñó un ciclo simplificado de reacción (Figura 2.1) desde el que es posible comprender las variantes que afectan la actividad del mismo en función de los polifenoles. (Figura 2.2). El ciclo simplificado consideró que la especie A tendía a oxidarse en presencia de un precursor de estrés oxidativo (OS) tipo ROS como el Peróxido de Hidrógeno, el radical hidroxilo, el radical metoxilo o el radical metilperoxilo

Tabla 2.1 Sistemas Químicos Estudiados en la intervención de antioxidantes de tipo polifenólico de sistemas cúpricos y ROS en el ciclo catalítico Fenton & Haber-Weiss con tres posibles rutas de reacción: complejación, la oxidación y sus respectivos equilibrios en competencia.

Sistemas SET	Sistemas de Complejación
PF-PF Radical	Complejo ROS-agua
Cu(I)-Cu(II)	Complejo Cu-agua
	Cu(I)-agua
	Cu(II)-agua
Equilibrio de Competencia	Complejo PF-Cu
SET vs Complejación de Cu(II)-PF	PF-Cu(I)
SET Complejo PF-Cu(I) & PF-Cu(II)	PF-Cu(II)
	Complejos Reactivos PF-Cu

Figura 2.2 Intervención de antioxidantes polifenólicos en sistemas cúpricos del ciclo catalítico Fenton.



La *Tabla 5.2* se acopló al sistema de reactividad simplificado mediante tres ensambles que describen un tipo de ETR y los sistemas de complejación posibles. Los *tres ensambles de Interacción bimolecular* que interfieren como variables simultáneas en la reactividad del sistema catalítico F&HW interceptado por antioxidantes polifenólicos de interés. (Tabla 6.2)

Tabla 7.1. Distribución Conceptual de los Sistemas Químicos Estudiados: Ensamblés

Ensamble	Sistemas SET	Sistemas de Complejación
Ensamble 1 <i>Antiox-A</i>	1. SET PF-PF Radical	6. Complejo ROS-agua
Ensamble 2 <i>Ciclo F&HW</i>	2. SET Cu(I)-Cu(II)	7. Complejos Cu-H ₂ O Cu(I)-agua Cu(II)-agua

Ensamble 3
Proox-A

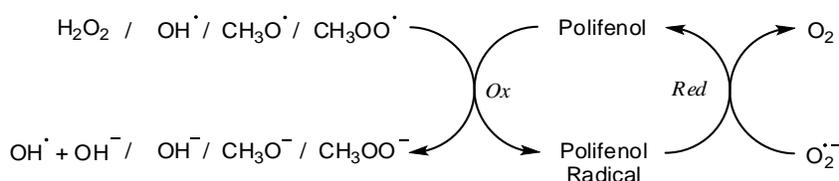
3. SET vs Complejación de Cu(II)-PF
4. SET Complejo PF-Cu(I) & PF-Cu(II)

8. Complejos PF-Cu
PF-Cu(I)
PF-Cu(II)
9. Complejos Reactivos PF-Cu

7.2 Ensamble 1: Reactividad entre PF_(ac) y ROS_(ac)

El **Ensamble 1** evalúa la estabilidad termodinámica del Ciclo Fenton comienza evaluando la reactividad de los polifenoles seleccionados respecto a los precursores de estrés oxidativo (Figura 3.0.3). Adicionalmente se hacen esquemas de predominio de especies respecto a la variación de pH y se seleccionan especies predominantes a pH celular. Se evalúan las reacciones termodinámicamente favorables y se calcula su contante de velocidad global.

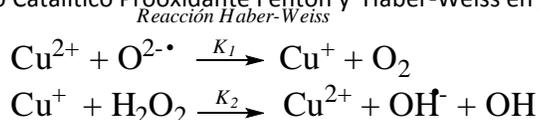
Figura 7.1. Ensamble 1: Ciclo de reactividad redox estudiado para polifenoles en disolución acuosa.



7.3 Ensamble 2: Reactividad entre Cu_(ac) y ROS_{ac)}

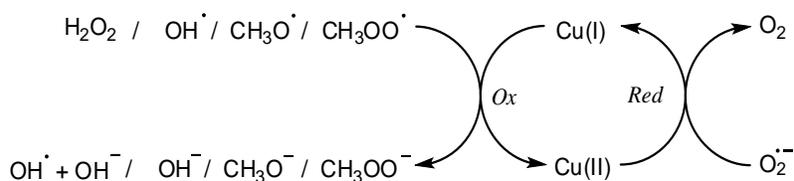
El **Ensamble 2** permite realizar el mismo análisis de reactividad para el cobre. Sin embargo, se toman en cuenta las múltiples geometrías que podrían adquirir los cationes Cu¹⁺ y Cu²⁺ como centros metálicos en disolución acuosa.

Figura 7.2 Definición del Ciclo Catalítico Prooxidante Fenton y Haber-Weiss en presencia de Cobre.



Reacción Fenton

Figura 7.3 Ensamble 2: Ciclo de reactividad Redox estudiado para el cobre como centro metálico libre en disolución acuosa.

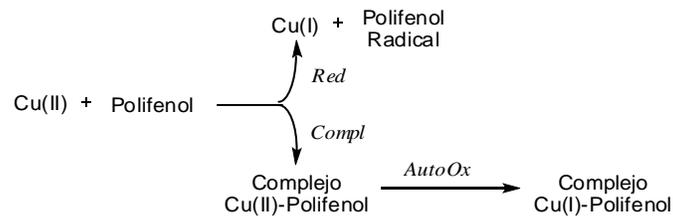


7.3 Reactividad entre Cu(ac) y PF (ac)

7.4 Reducción Directa vs Complejación

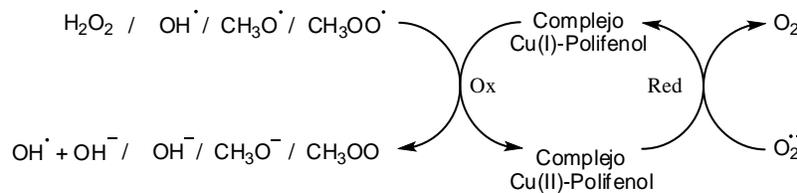
Ya que los polifenoles son buenos quelantes se definieron dos posibles reacciones en el **Ensamble 3**. La primera reacción el centro metálico se reduce y produce Cu(I) y un polifenol radical, en la segunda reacción se da en dos pasos, ya que propone la interacción del metal con el polifenol para formar un complejo Cobre (II) –Polifenol que auto-reduce el centro metálico para formar un complejo Cobre(I)-Polifenol. (Figura 3.03. A)

Figura 7.4 Ensamble 3a: Esquema de reactividad del CU(II) con los polifenoles estudiados



Finalmente se evaluó la estabilidad quelante de los polifenoles en complejos de Cobre (*Figura 3.1.4*), mediante el análisis de su reactividad redox frente a los precursores de estrés oxidativo (OS) planteados en la *Figura 3.1.1*.

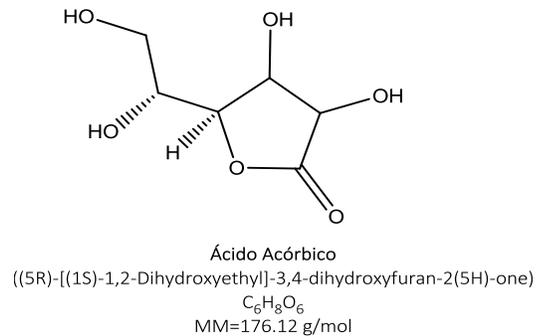
Figura 7.5 Ensamble 3b: Esquema de reactividad para los complejos Polifenol-Cobre en disolución acuosa



Posibles reacciones de oxidación de los Polifenoles

Considerando que la Oxidación del polifenol se da a partir de la pérdida de un electrón, la fórmula general de oxidación de la especie sería: $H_mX^n \rightarrow H_mX^{n-1} + 1e^-$

En consecuencia, una especie neutra o aniónica generaría un radical catiónico o aniónico respectivamente; de modo análogo la reducción de éstas especies radicalarias formaría una especie neutra o un anión: $H_mX^{n-1} + 1e^- \rightarrow H_mX^n$



7.5 Caracterización Prooxidante del Pirogalol y Ac. Ascorbico

Se hizo una búsqueda de antioxidantes tipo polifenólico que fueran de relevancia biológica, al mismo tiempo que representaban antioxidantes de tipo flavonoide y no flavonoide que

permitían un análisis del efecto del sustituyente sobre el mecanismo de reacción. De los 15 Polifenoles seleccionados, se estudiaron 6 derivados estructurales del catecol debido al costo computacional asociado a la precisión de los Métodos Cuánticos empleados, a continuación se presenta el primero de ellos.

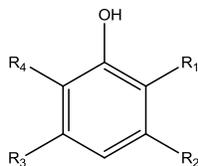
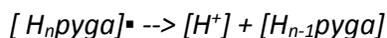


Figura 2

- R₁=OH, R₂, R₃=H, R₄=H, Catecol (#10)
- R₁=OH, R₂=OH, R₃=H Pirogalol (#20)
- R₁=OCH₃, R₂, R₃=H, Guaiacol (#30)
- R₁=OH, R₂=H, R₃=(CH₂)₂NH₃ Dopamina (#11)
- R₁=OH, R₂=OH, R₃=COOCH₃ Metilgalato(#21)
- R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=CH₂CHCH₂' Eugenol (#31)

El Pirogalol (Pyga) fue el primer sistema aromático estudiado para definir actividad prooxidante. Su estudio acopló los diagramas de predominio de especies para describir el efecto del pH en el medio celular, además la posible deslocalización electrónica derivada de la electrofilicidad del anillo aromático y la posición de los alcoholes sobre el anillo para estabilizar posibles quelatos.

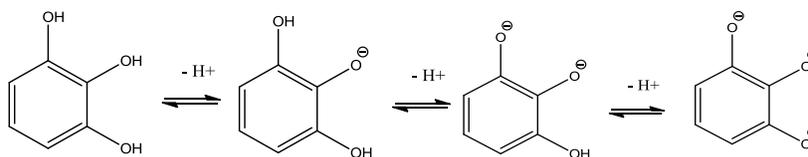


Los valores de pka del pirogalol (**Tabla 7.4**) se obtuvieron por cálculos computacionales, siguiendo el Método de Correlación lineal (Annia Galano et al.), con ellos se construyó su diagrama de predominio de especies (**Figura 7.5**) y se determinaron las especies predominantes a pH=7.4 (**Tabla 5.3B**)

Tabla 7.2 Concentraciones predominantes a pH fisiológico (pH=7.4) de pirogalol

pH	[H ⁺]	Φ [pyga] ³⁻	Φ [Hpyga] ²⁻	Φ [H ₂ pyga] ¹⁻	Φ [H ₃ pyga]
7.25	5.62341E-08	5.24E-14	5.82E-07	1.25E-01	8.75E-01
7.4	3.98107E-08	1.40E-13	1.10E-06	0.16741	0.83259
7.52	3.01995E-08	3.06E-13	1.82E-06	2.10E-01	7.90E-01

Figura 7.3. Evolución de las deprotonaciones del pirogalol y su diagrama de predominio de especies a lo largo de la escala de pH.



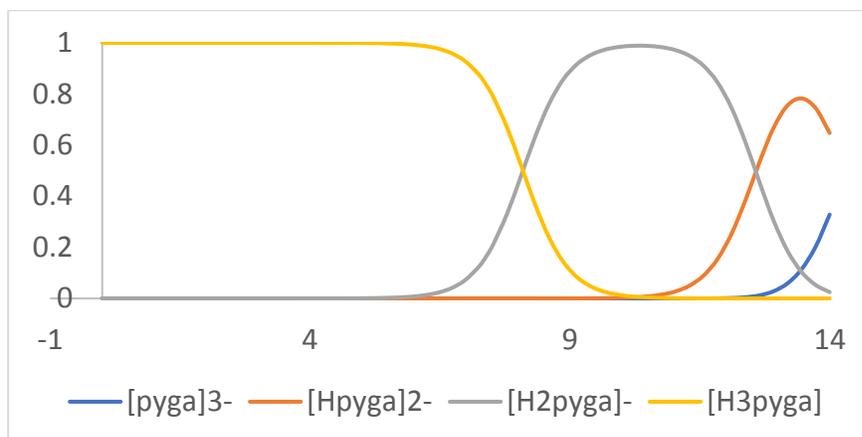
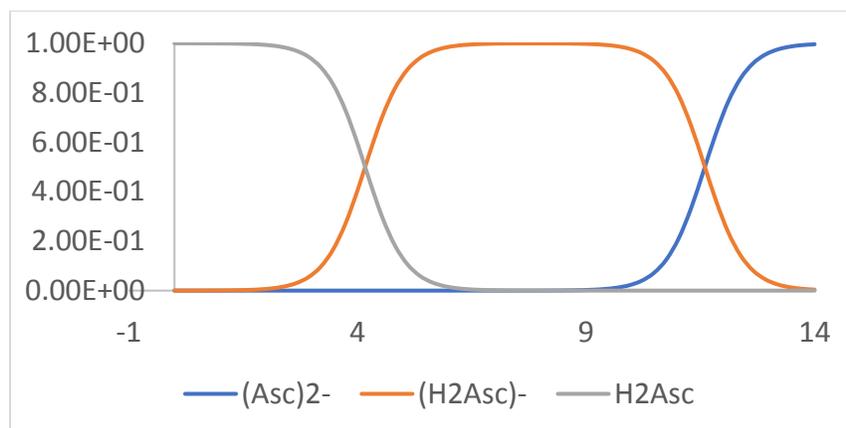


Tabla 7.4 Valores de pka del pirogalol, obtenidos por M062x/6-311+G(d,p)

pka1	pka2	pka3
8.096656	12.580900	14.295217

pH	[H ⁺]	Φ [Asc] ²⁻	Φ [HAsc] ⁻	Φ [H ₂ Asc]
7.25	5.62341E-08	4.46E-05	9.99E-01	8.31E-04
7.4	3.98107E-08	6.31E-05	9.99E-01	5.88E-04
7.52	3.01995E-08	8.31E-05	9.99E-01	4.46E-04



Considerando las especies fenólicas completamente protonadas y las sucesivas desprotonaciones derivadas de la especiación a pH fisiológico, se plantearon las siguientes reacciones biomoleculares tipo SET para el pirogalol y para el ácido ascórbico.

Prooxidante



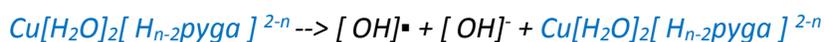
	$[H_n\text{asc}] + \text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow [H_n\text{asc}]^{\bullet} + \text{Cu}^{\text{I}}$
Auto-Oxidtion	$[H_n\text{pyga}] + \text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}[H_{n-2}\text{pyga}]^{2-n}$ $[H_n\text{asc}] + \text{Cu}^{\text{II}} \rightarrow \text{Cu}[H_{n-2}\text{asc}]^{2-n}$
Regeneration (HW Tipo 1)	$\text{Cu}^{\text{I}} + [H_n\text{asc}]^{\bullet} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}} + [H_n\text{asc}]$ $\text{Cu}^{\text{I}} + [H_n\text{asc}]^{\bullet} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}} + [H_n\text{asc}]$
Regeneration (HW Tipo 2)	$\text{Cu}[\text{H}_2\text{O}]_2[H_{n-2}\text{pyga}]^{2-n} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Cu}[\text{H}_2\text{O}]_2[H_{n-2}\text{pyga}]^{3-n} + \text{O}_2$ $\text{Cu}[\text{H}_2\text{O}]_2[H_{n-2}\text{asc}]^{2-n} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Cu}[\text{H}_2\text{O}]_2[H_{n-2}\text{asc}]^{3-n} + \text{O}_2$

Los resultados obtenidos por M062x/6-311+G(d,p) señalaron una fuerte tendencia del anillo aromático a formar quelatos. Este quelado también es susceptible de reducción frente a H₂O₂ que implica una reacción exergónica hacia la formación de radicales mediante reacciones tipo Haber-Weiss.

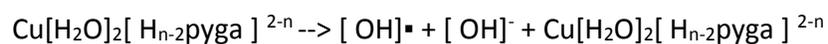
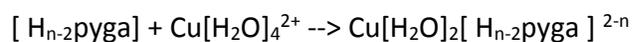
Tabla 7.5 Valores de exergonicidad calculados para el pirogalol, en el ciclo polifenólico propuesto.

ΔG	Prooxidante	Regeneración	Reparación	Complejación
$[H_3\text{pyga}]$	-8.51	8.51	-6.1	-
$[H_2\text{pyga}]^1$	-38.22	38.22	6.8	
$[H\text{pyga}]^2$	-56.65	56.65	7.3	

La formación de quelados Cu-polifenol, fue una tendencia energética observada en los resultados obtenidos para los antioxidantes polifenólicos estudiados, por lo que se infiere que el mecanismo de reacción prooxidante de los antioxidantes en presencia de cobre y H₂O₂, se debe a la formación de quelatos Cu-polifenol y su sucesiva oxidación frente a H₂O₂ mediante el mecanismo de Complejación-oxidación, presentado a continuación:



$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cu}(\text{bpy})^{2+} \rightarrow \text{Cu}(\text{bpy})_2^{2+} + \text{OH}^{\bullet} + \text{OH}^{\bullet}$	1.5E3	H ₂ O	2
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{CdEDTA}^{3-} \rightarrow \text{CdEDTA}^{2-} + \text{OH}^{\bullet} + \text{OH}^{\bullet}$	2.9E9	H ₂ O	2
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cu}(5\text{-CH}_3\text{phen})_2 \rightarrow \text{Cu}(5\text{-CH}_3\text{phen})_2^{2+} + \text{OH}^{\bullet} + \text{OH}^{\bullet}$	1.6E3	H ₂ O	7 2



La posible interacción del cobre con el anillo aromático también fue considerada como factor de incremento de la reactividad prooxidante de la reacción Fenton. Se asumió que el aumento de deslocalización electrónica induce el aumento de estados excitados que inducen la reacción de transferencia electrónica frente al peróxido de Hidrógeno para oxidar al Cu(I) estabilizado por el anillo aromático y reducir la barrera energética para la producción de aniones y radicales hidroxilo ($\bullet OH$), estas últimas especies generadoras de daño oxidativo al DNA, proteínas de la membrana celular y organelos varios.

Conclusiones

Quien no conoce nada, no ama nada. Quién no puede hacer nada, no comprende nada. Quien nada comprende, nada vale. Pero quien comprende también ama, observa, ve... Cuanto mayor es el conocimiento inherente a una cosa, más grande es el amor... Quien cree que todas las frutas maduran al mismo tiempo que las frutillas nada sabe acerca de las uvas.

Paracelso

La investigación permitió modelar distintas aproximaciones al mecanismo de las reacciones Fenton & Haber-Weiss, las cuales conforman uno de los ciclos más relevantes de producción de radicales libres en el medio celular y están directamente ligadas al desarrollo de Enfermedades Neurodegenerativas..

La descripción del modelo de reactividad se desarrolló mediante la comparación de la energía libre de Gibbs en semireacciones de reducción y oxidación, empleando modelos moleculares que simulan las condiciones de reacción del medio celular así como las posibles secuencias de evolución nuclear mediante el análisis de optimizaciones geométricas. Los modelos de la semireacción de reducción del H_2O_2 y de semi-reacción de oxidación del $^2\text{O}_2$ que describen el mecanismo de reacción Fenton y Haber-Weiss son aquellos donde se modela computacionalmente la primera esfera de solvatación de los aniones para estabilizar su densidad electrónica. (Anexo 1)

El modelo de reactividad elegido para el mecanismo de reacción Fenton y de la reacción Haber-Weiss se validó mediante el cálculo teórico de k^{app} del protocolo QM-ORSA modificado al agregar ΔG^{ETP} en la descripción de la barrera energética. Los resultados obtenidos se compararon con las constantes de velocidad experimental con un error del 20%.

El modelo de reactividad para transferencias electrónicas bimoleculares empleando la energía del **producto de transición electrónica** propone el análisis de dos tendencias de reactividad mediante el análisis de un mínimo local en la $\text{PES}_{\text{PRODUCTOS}}$, que forzosamente tiende a un mínimo absoluto como producto final de reacción ΔG° . (Anexo 2)

El seguimiento de la coordenada de reacción mediante mínimos locales PES de reacciones SET, se puede considerar como un modelo de aproximación estocástico a la descripción de caminos de reacción de alta probabilidad en la PES para la reacción Fenton y Haber-Weiss. El uso del modelo fue validado mediante la descripción de la reactividad de OH^\bullet , $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$ y $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$ Las características del modelo permiten deducir mecanismos SET bimoleculares mediante un mínimo local caracterizado por ΔG^{ETP} . (Anexo 3y 4)

El producto de transición es la geometría que permitió describir el mecanismo de reacción Fenton y Haber-Weiss, se caracterizó por:

1. ser un *mínimo local* en la PES_{PRODUCTOS},
2. ser menos estable que los productos finales
3. la geometría del *producto de transición* se aproxima a la de los reactivos
4. el modelado QM mantiene condiciones sigmatrópicas y de molecularidad a lo largo de la coordenada de reacción.

La *comprensión del Mecanismo de Reacción Prooxidante F&HW en presencia de antioxidantes fenólicos se dedujo* del mecanismo de reacción del ciclo F&HW así como de la actividad de los antioxidantes de interés frente a ROS representativas.

Dados los modelos de reactividad de la posible interacción del cobre con el anillo aromático, se modeló su interacción con ROS, mediante formación de complejos polifenol-cobre. Los resultados obtenidos permitieron explicar los resultados experimentales que describen un aumento en la velocidad de formación de ROS al agregar antioxidantes polifenólicos en condiciones medio celular.

Finalmente, la metodología LC-wPBE se recomienda para la descripción de sistemas químicos en presencia de centros metálicos, diseñados computacionalmente desde aproximaciones QM-MM o QM.

Perspectivas

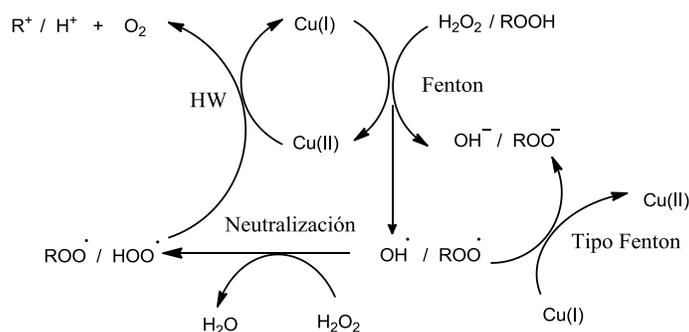
E in verità; l'uomo non è mai capace di apprezzare il lavoro che gli non ha fatto, e di cui perciò non conosce propriamente la natura e le difficoltà, a vincer le quali l'animo può essere attirato dal gusto della vittoria preveduta. Anche in questo campo tanto più grande è il valore del premio, quanto è più duro lo sforzo per conquistarlo e più aspra la fatica per sostenere lo sforzo. Ma la fatica non si affronta senza bisogni da soddisfare fortemente sentiti, senza resistenza di fibre e serietà di spirito.

C. Trumminelli,

Prefazione, *Enciclopedia Italiana di Scienze, Lettere ed Arti*

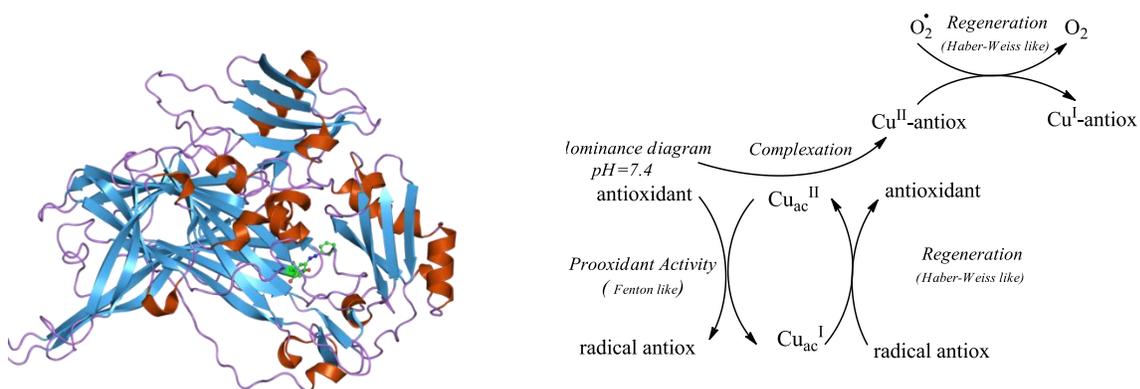
Roma 1949

Se recomienda asociar los resultados obtenidos a la descripción de sistemas de Transferencia Electrónica SET de capa abierta para metales de transición, especies aromáticas y radicales libres tipo ROS en un medio continuo de solvatación y agregando aguas explícitas a la esfera de coordinación de las especies seleccionadas.



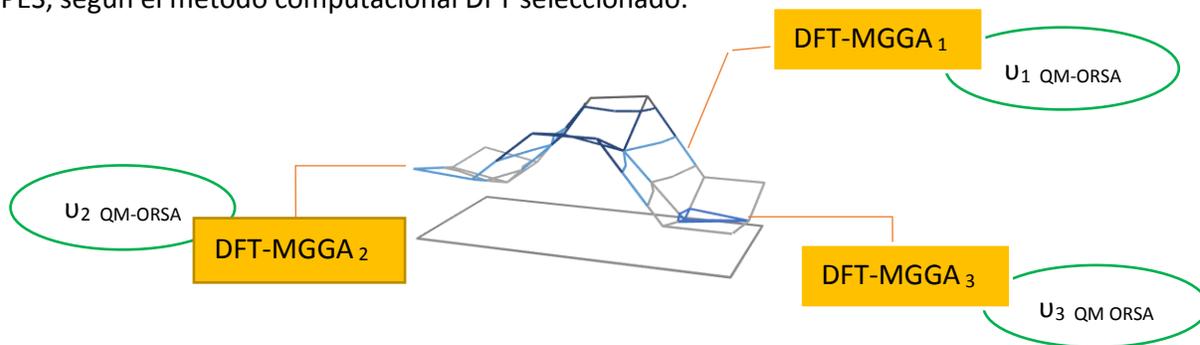
Dadas las variantes de los equilibrios múltiples entre antioxidantes polifenólicos y distintas ROS en el Ciclo F&HW se recomienda comparar los resultados dentro del ciclo catalítico planteado con el fin de generar un patrón de influencias estructurales de la actividad prooxidante en el medio celular para entender el efecto del sustituyente y hacer un diseño molecular orientado que guíe el estudio de la Actividad Antioxidante Terciaria.

por lo que desarrollar un parámetro de validación de constantes de velocidad cinética para los sistemas publicados representa una necesidad en el estudio de antioxidantes interactuando con metales transicionales. La formación de quelatos para la producción de ROS, puede asociarse al mecanismo de reacción de catecoles en presencia de cuproproteinas y enzimas tirosinasas, las cuales juegan un papel importante en el envejecimiento de frutas y legumbres, debido a esto han sido ampliamente estudiadas por aproximaciones QM-MM y MM.



Se dedujo el perfil de reacción para la transferencia electrónica con estructuras más estables reproducir condiciones experimentales del sistema F&HW. El sistema se volvió a esquematizar como una PES-2D para describir detalles de tendencias de reactividad en la PES, según el método computacional DFT seleccionado. Es decir, la aplicación conjunta de funcionales DFT-mGGA en la visualización de detalles de reactividad de sistemas químicos complejos. (Figura 3.2)

Figura 3.2 Visualización gráfica del Método ampliado DFT/QM-ORSA para sistemas químicos complejos que emplead una PES-2D para describir detalles de tendencias de reactividad en la PES, según el método computacional DFT seleccionado.



Referencias

- Annia Galano, A. P.-G.-A.-R.-S.-S.-E.-Z.-C.-O. (2016). Empirically Fitted Parameters for Calculating pKa Values with Small Deviations from Experiments Using a Simple Computational Strategy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 56 (9), 1714-1724.
- Armstrong, D. (2010). Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice. *Aging and Age-Related Disorders*.
- Castañeda-Arriaga, R. V.-B.-I. (2016). Primary antioxidant and metal-binding effects of tiopronin: A theoretical investigation of its action mechanism. *Computational And Theoretical Chemistry*, 1077, 48-57.
- Cordova-Gomez, M. e. (2013). Piceatannol, a better peroxy radical scavenger than resveratrol. *RSC Advances*, 20209-20218. .
- Galano, A. &-I. (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. *Journal of computational chemistry*,. 34(28), 2430-2445, 34(28), 2430-2445.
- Imlay, J. A. (1988). Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science*, 240(4852), 640.
- Marcus, R. (1993). Electron Transfer Reactions in Chemistry: Theory and Experiment (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International*, 32(8), 1111-1121. doi:10.1002/anie.199311113
- Parisi, O. I. (2014). Polyphenols and their formulations: different strategies to overcome the drawbacks associated with their poor stability and bioavailability. *Polyphenols in Human Health and Disease*, p. 29-45.
- Perron, N. R. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 53(2), 75-100.
- Perron, N. R. (2011). Antioxidant and prooxidant effects of polyphenol compounds on copper-mediated DNA damage. *Journal of inorganic biochemistry*, 105(5), 745-753.
- RADOM, L. (n.d.). Theoretical Thermochemistry of Radicals. In D. J. HENRY, *Quantum Mechanical Prediction of Thermodynamical Data*.
- Rahal, A. K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*.
- Shan, Z. e. (2016). Chloride accelerated Fenton chemistry for the ultrasensitive and selective colorimetric detection of copper. *Chemical Communications*, 2087-2090.
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). Density functionals with broad applicability in chemistry. *Accounts of Chemical Research*. <https://doi.org/10.1021/ar700111a>
- Vydrov, O. A., & Scuseria, G. E. (2006). Assessment of a long-range corrected hybrid functional. *Journal of Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1063/1.2409292>
- Ernzerhof, M., & Scuseria, G. E. (1999). Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. *Journal of Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1063/1.478401>
- Rappoport, D., Crawford, N. R. M., Furche, F., Burke, K., & Wiley, C. (2009). Which functional should I choose? *Computational Inorganic and Bioinorganic Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/0470862106.ia615>

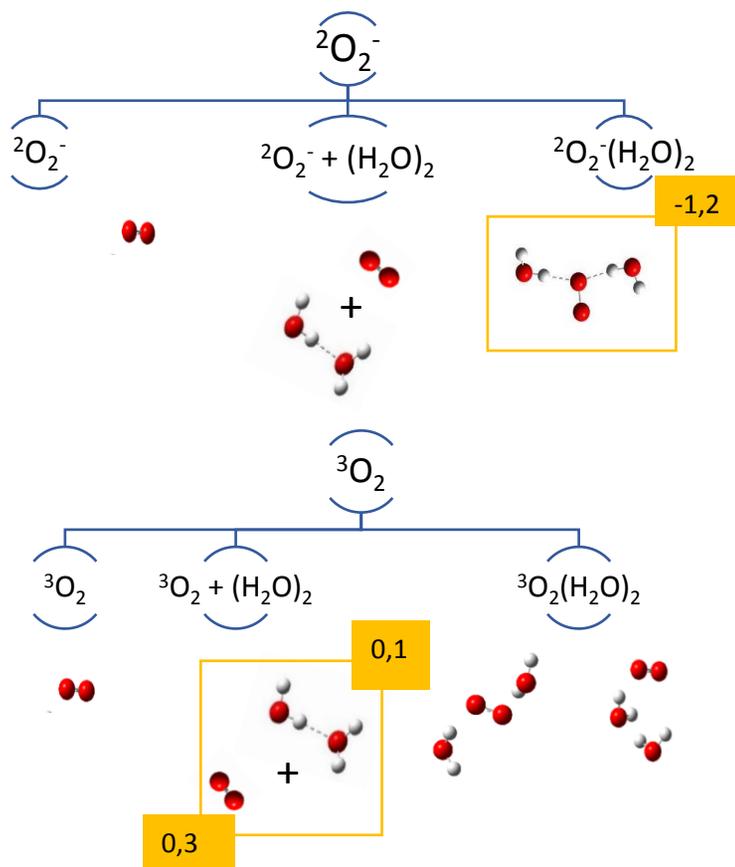
- Perdew, J. P. (1991). Generalized gradient approximations for exchange and correlation: A look backward and forward. *Physica B: Physics of Condensed Matter*. [https://doi.org/10.1016/0921-4526\(91\)90409-8](https://doi.org/10.1016/0921-4526(91)90409-8)
- Tao, J., Perdew, J. P., Staroverov, V. N., & Scuseria, G. E. (2003). Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. *Physical Review Letters*. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.91.146401>
- Perdew, J. P. (2001). Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. *AIP Conference Proceedings*. <https://doi.org/10.1063/1.1390175>
- Gräfenstein, J., Izotov, D., & Cremer, D. (2007). Avoiding singularity problems associated with meta-GGA (generalized gradient approximation) exchange and correlation functionals containing the kinetic energy density. *Journal of Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1063/1.2800011>
- Flurchick, K. (2016). Visual and Computational Comparison of Functionals Used in Density Functional Theory. *Mathematical and Computational Applications*. <https://doi.org/10.3390/mca20010120>
- Marques, M. A. L., Oliveira, M. J. T., & Burnus, T. (2012). Libxc: A library of exchange and correlation functionals for density functional theory. *Computer Physics Communications*. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2012.05.007>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
- Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>
- Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
- Quantum-Mechanical Prediction of Thermochemical Data. (2005). En *Quantum-Mechanical Prediction of Thermochemical Data*. <https://doi.org/10.1007/0-306-47632-0>
- Montgomery, J. A., Frisch, M. J., Ochterski, J. W., & Petersson, G. A. (1999). A complete basis set model chemistry. VI. Use of density functional geometries and frequencies. *The Journal of Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1063/1.477924>
- Harris, F. E. (1967). Molecular Orbital Theory. *Advances in Quantum Chemistry*. [https://doi.org/10.1016/S0065-3276\(08\)60087-8](https://doi.org/10.1016/S0065-3276(08)60087-8)
- Goerigk, L., & Grimme, S. (2011). A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1039/c0cp02984j>
- Fernández-Ramos, A., Miller, J. A., Klippenstein, S. J., & Truhlar, D. G. (2006). Modeling the Kinetics of Bimolecular Reactions. *Chemical Reviews*. <https://doi.org/10.1021/cr050205w>

- Bazant, M. Z. (2013). Theory of Chemical Kinetics and Charge Thermodynamics. *Accounts of chemical research*.
- Laidler, K. J., & King, M. C. (1983). The development of transition-state theory. *Journal of Physical Chemistry*.
<https://doi.org/10.1021/j100238a002>
- Arnaut, L., Formosinho, S., & Burrows, H. (2006). Chemical Kinetics. En *Chemical Kinetics*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52186-6.X5000-7>
- Jacob, C. R., & Reiher, M. (2012). Spin in density-functional theory. *International Journal of Quantum Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/qua.24309>
- Gräfenstein, J., Kraka, E., & Cremer, D. (2004). The impact of the self-interaction error on the density functional theory description of dissociating radical cations: Ionic and covalent dissociation limits. *Journal of Chemical Physics*. <https://doi.org/10.1063/1.1630017>
- Halls, M. D., & Schlegel, H. B. (1998). Comparison of the performance of local, gradient-corrected, and hybrid density functional models in predicting infrared intensities. *Journal of Chemical Physics*.
<https://doi.org/10.1063/1.476518>
- Burke, K. (2012). Perspective on density functional theory. *Journal of Chemical Physics*.
<https://doi.org/10.1063/1.4704546>
- Perdew, J. P. (2001). Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. *AIP Conference Proceedings*. <https://doi.org/10.1063/1.1390175>

ANEXO 1. Reorientación de la Moléculas de Solvente en la Esfera de Hidratación de los aniones F&HW

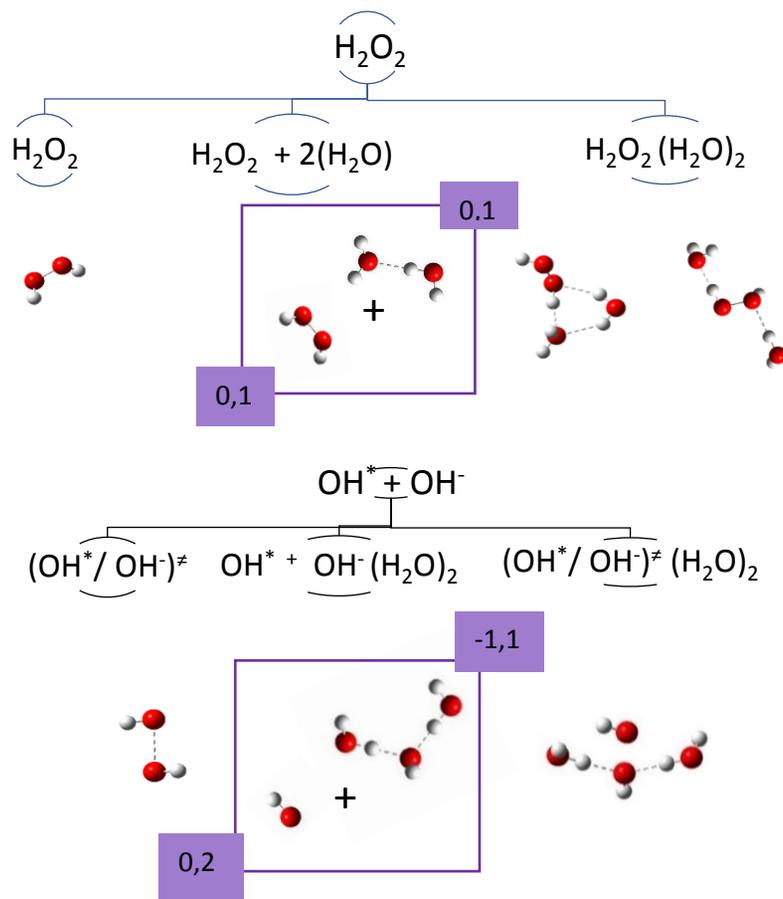
Oxidación ${}^2\text{O}_2^-$ en Haber-Weiss

carga, multiplicidad

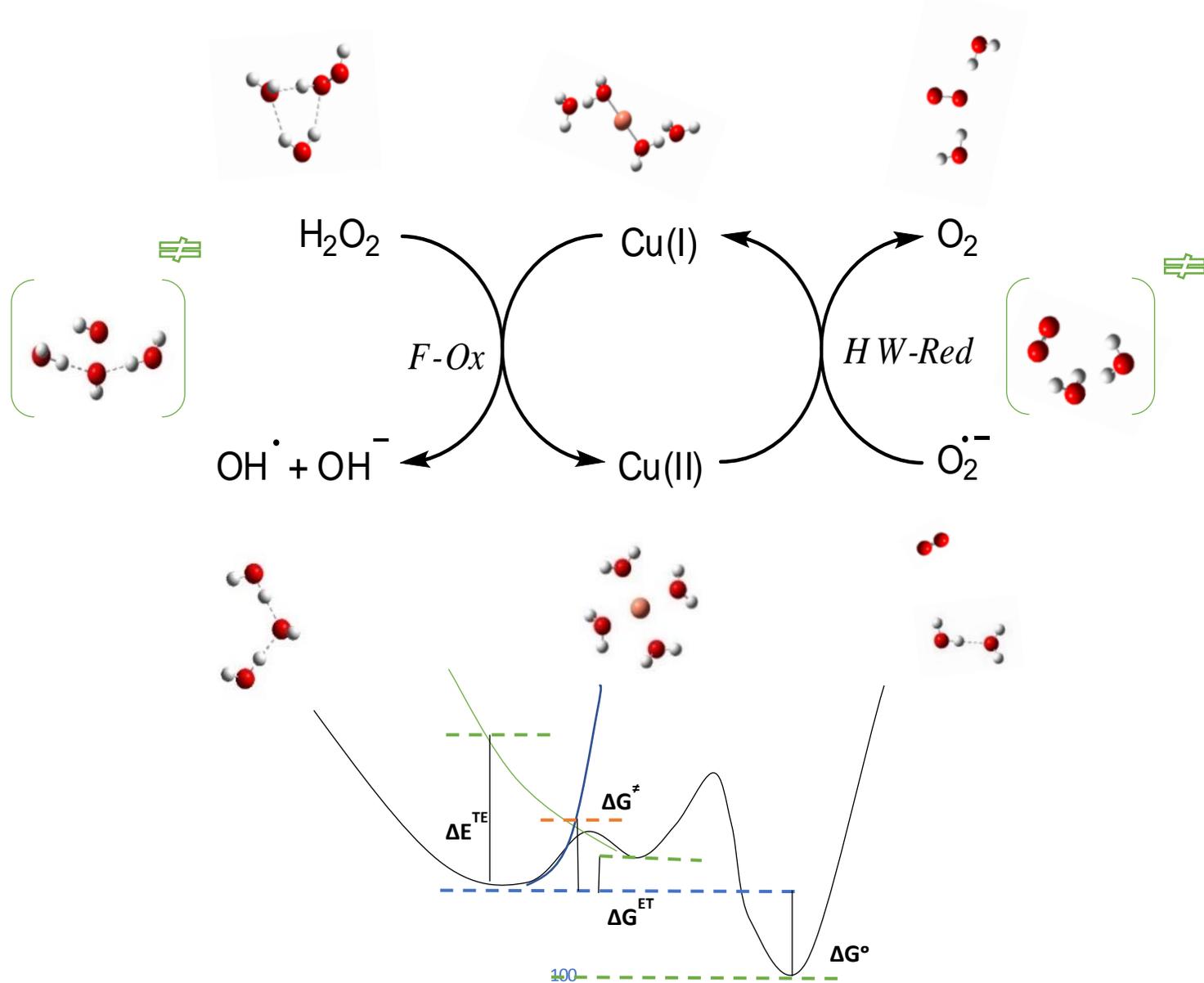


Reducción H_2O_2 en Fenton

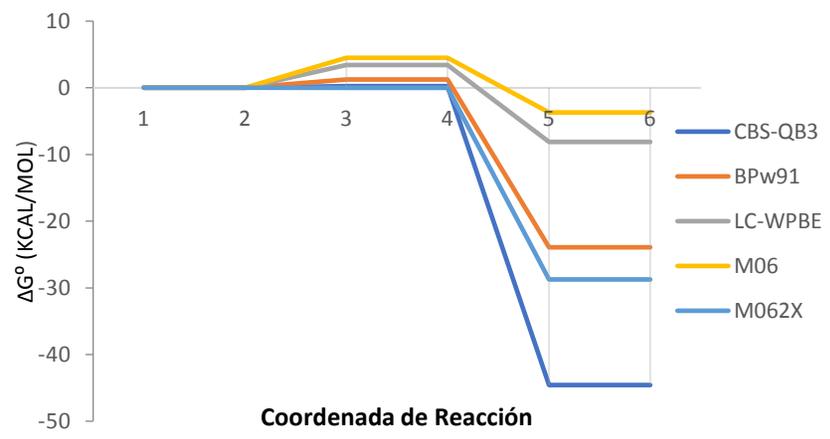
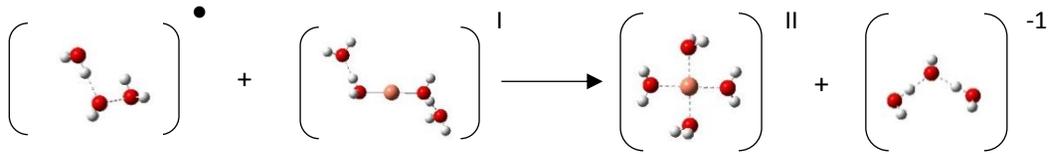
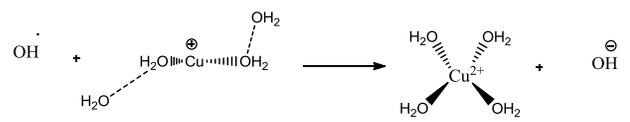
carga, multiplicidad



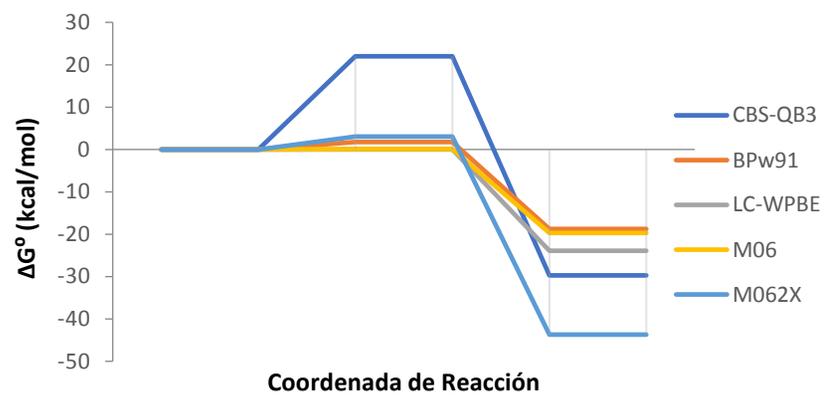
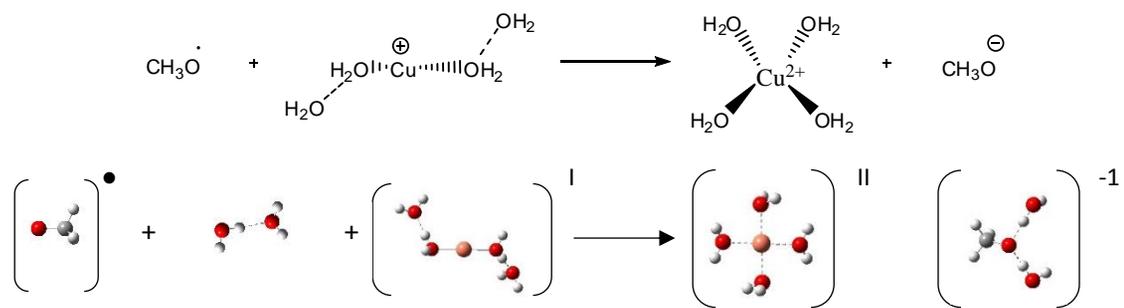
ANEXO 2. Modelo de Reactividad F&HW empleando ΔG_{ETP} en la superficie de Energía Libre de Gibbs



ANEXO 3. Evaluación DFT-mGGA de HO• y CH3OO• en ETR tipo Fenton (Oxidación del CuI)



ANEXO 4. Evaluación DFT-mGGA del perfil de reacción de $\text{CH}_3\text{O}\cdot$ en ETR tipo Fenton (Oxidación del CuI) empleando ΔGET y ΔG en la descripción del perfil de reacción



ANEXO 5. Evaluación DFT-mGGA del perfil de reacción de $\text{CH}_3\text{OO}\cdot$ en ETR tipo Fenton (Oxidación del CuI) empleando ΔGET y ΔG en la descripción del perfil de reacción

