



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Estudio teórico de complejos de *cis*-dicloroplatino(II) y *cis*-dicloropaladio(II), con el ligante ditiobencil-perezona”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
I N G E N I E R O Q U Í M I C O

P R E S E N T A:
JORGE GONZÁLEZ SANDOVAL

ASESORA: DRA. MARÍA INÉS NICOLÁS VÁZQUEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARIA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado: "Estudio teórico de complejos de cis-dicloroplatino(II) y cis-dicloropaladio(II) con el ligante ditiobencil-perezona"

_____, que presenté para obtener el título/grado de: Ingeniero Químico, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi Entidad Académica, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente



Jorge González Sandoval 317336470

Nombre y número de cuenta del egresado(a)



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRACIO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

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

Estudio teórico de complejos de cis-dicloroplatino (II) y cis- dicloropaladio (II) con el ligante ditiobencil-perezona.

Que presenta el pasante: **Jorge González Sandoval**

Con número de cuenta: **317336470** para obtener el título de: **Ingeniero Químico**

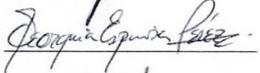
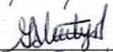
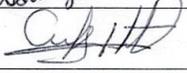
Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Mayo de 2024.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. María Inés Nicolás Vázquez	
VOCAL	M. C. Georgina Enriqueta Espinosa Pérez	
SECRETARIO	M. C. Gilberto Atilano Amaya Ventura	
1er. SUPLENTE	Mtro. Carlos Montaña Osorio	
2do. SUPLENTE	Lic. F. Adriana Lizbeth Rivera Espejel	



El presente trabajo se realizó en el cubículo anexo al A-216 del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección de la Dra. María Inés Nicolás Vázquez, de la sección de Química Inorgánica.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, porque siempre fue un sueño ser parte de la máxima casa de estudios en nuestro país. La decisión de estudiar para poder entrar, significó mucho sacrificio, y el ser alumno del Colegio de Ciencias y Humanidades ha sido una de las mejores etapas de mi vida, lugar donde adquirí los conocimientos que la humanidad ha hecho hasta estos tiempos en todos los ámbitos, lugar donde aprendí a ser la persona que soy hoy en día y la cuna de mis sueños y aspiraciones, camino que me llevó a elegir a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, espacio donde seguí desarrollando mi persona, donde aprendí la verdadera autonomía, donde comprendí que los sueños se cumplen si uno está dispuesto a hacerlo cueste lo que cueste. A la U.N.A.M. le debo mi alma, mi vida.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán mediante el Programa: Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Clave del proyecto: IN212421.

A Supercómputo-Miztli-DGTIC-UNAM, por aprobar el apoyo de memoria y tiempo para el proceso de los cálculos químico-cuánticos necesarios para el desarrollo de esta tesis. Código: LANCAD-UNAM-DGTIC-400.

Al Programa Interno de Cátedras de Investigación 2024 (PICI) “Contribución a la química de la perezona: síntesis, estudios cuánticos, simulación molecular y actividad farmacológica de derivados de perezona” con clave CI2413, por el apoyo otorgado en la realización de este trabajo.

A mis sinodales, Dra. María I. Nicolás V., M.C. Georgina E. Espinosa P., M.C. Gilberto A. Amaya V., I.Q. Carlos Montaña O., y Lic. F. Adriana L. Rivera E., por su tiempo y dedicación al presente trabajo, además del tiempo dedicado a la enseñanza porque gracias a ustedes, estudiantes como su servidor, logramos cumplir nuestros sueños.

DEDICATORIAS

A Dios, porque decidí creer en el señor al sentir una enorme paz cuando acepté que mi vida siempre estuvo en sus manos en todo momento. Yo empecé a creer en Dios cuando me di cuenta de que había puesto las condiciones necesarias para que mi vida significara algo, porque nunca me ha dejado solo y me ha permitido tener una familia, conocer el amor, despertar día con día y sentir al mundo.

A mi señor y amado papá, Jorge Martín, porque tú eres mi héroe y eres mi inspiración en esta vida. Tú me enseñaste los valores éticos y morales que poseo, de ti heredé la facilidad en las matemáticas, además, me has enseñado a ser un hombre de bien. Por ti, yo conocí el esfuerzo, constancia y disciplina al verte luchar día con día, has aguantado tanto por tantos años y al final, tú sí te quedaste.

A mi tía María Rosa, porque tú has sido la mano derecha de mi papá, siempre has cuidado de Ángel y de mí, sentí que nos aceptaste como si fuéramos tus hijos. Gracias por tus consejos directos y también por ayudarme a tomar buenas decisiones. Contigo conocí el amor de una mamá.

A mi tío † Juan Manuel, porque me hubiera hecho muy feliz que estuvieras conmigo, con nosotros mucho tiempo más. Siempre tendré en mis recuerdos aquellas enseñanzas de la vida, y como trataste de ser una mejor persona por nosotros. Un abrazo hasta el cielo.

A mis hermanos, Ángel y Blanca, ustedes son mis compañeros de vida y han estado conmigo en momentos difíciles. Gracias por aquella infancia que pasamos jugando, por sus consejos, por hacer mi vida más feliz con su presencia.

A mis primos, Omar e Ivan, pues siempre nos hemos considerado hermanos. En mí viven recuerdos muy lindos con ustedes desde niños. Gracias por los apoyos emocionales, por el café, por cada vez que me instalaron un programa para la escuela, por su hospitalidad, por las pláticas interesantes, por los viajes, por estar ahí cuando lo necesitaba sin importar la hora del día.

A mi tío Pablo, por ser parte del soporte de la familia, porque contigo extendí los conocimientos de filosofía. Fuiste quien cada domingo nos llevaba a jugar fútbol a tus hijos, mis primos, y a mí. Eres un gran ejemplo para seguir.

A la doctora María Inés, porque con usted amplí mis conocimientos de química inorgánica y orgánica. Me costó mucho esfuerzo la primera vez que tuve el honor de ser su alumno y eso culminó en un cambio drástico en mí, camino que me llevó a ser su tesista. Agradezco que haya compartido tantos conocimientos conmigo, usted es la figura científica que yo más admiro y respeto, pues lejos de ser una gran profesionalista, también es poseedora de una gran calidad humana. Su confianza también fue parte de haber conseguido mi primera oportunidad laboral.

Al ingeniero químico Carlos Montaña, gracias a usted, desarrollé la confianza que necesitaba para la carrera. Siempre fue mi guía cada vez que lo necesité y valoro mucho que siempre creyó en mí en momentos difíciles, situación que incluso benefició en que yo consiguiera mi primera oportunidad laboral.

A mi amigo Joshua, por ser mi hermano de otra sangre. Contigo yo siempre sentí que tenía a alguien en quien confiar cuando estuvimos en CCH, fuiste quien siempre me integró a todo, me diste muchos consejos y vivimos muchas experiencias inolvidables. Fuiste mi hermano mayor.

A mi amigo Emiliano y su hermosa familia, pues ustedes han sido mis amigos por mucho tiempo, y de todas las oportunidades que tuve de estar con ustedes, llevo en mi corazón el haber sido parte de las comidas en su hogar y de las aventuras en el cerro, así como las palabras de aliento con la esperanza de tener un mejor futuro.

A mi amigo Josué, porque juntos iniciamos la carrera y juntos salimos de ella, sin tu ayuda yo no hubiera comprendido muchos conceptos. Tu lealtad nunca fue puesta en duda, pues siempre fuiste aquel que nunca falló en las buenas y en las malas.

A mi amigo Antonio, agradezco que tu llegada a mi vida fue sin pedirlo y eso sin duda, fue una de las mejores bendiciones porque juntos logramos mucho, pasamos noches sin dormir por estar resolviendo tareas, me brindaste techo y mi cafecito en las horas libres. Fuiste mi mayor confidente y tu ayuda en aquel momento en el que mi vida pasó por un enorme que pudo haber cambiado mi vida, siempre se valorará, así como tu amistad.

A la mejor ingeniera química que conozco, una mujer muy inteligente, Paola, a ti que te debo mucho soporte intelectual por muchos años. Fuiste una gran persona conmigo y abriste mi mente a nuevos mundos. Te agradezco la música, pero, sobre todo, me llevo tus palabras de cuando decías que confiabas y creías en mí, en todos los aspectos.

A mis amigos, Nallely, Karen, Cindy, Belén, Monty, Mara, Rubi, Valeria, Carlos, Andy y Eric, porque ustedes me ayudaron mucho de manera académica y personal, con ustedes hubo muchas risas, muchas vivencias, y también entendí que la distancia no es un factor que impida el estar presente.

A dos grandes seres humanos, a Nahomy y Elías. Importan aquellos con quienes empezó el camino universitario. Siempre los recuerdo con mucho cariño, como si fueran mis hermanitos. Les mando un abrazo. Gracias por aquellas desveladas de previos, por las risas, por los apuntes y las explicaciones, por toda la ayuda recibida.

Por último, este trabajo también lo dedico a mis grandes profesores de la secundaria, de CCH, de la FESC, de la escuela de inglés, a las personas con los que alguna vez existió un lazo que abarcó tantas experiencias y a todos aquellos por los que hoy llegué tan lejos.

Los ingenieros químicos no son gente
tranquila; Gustan de altas presiones y
temperaturas.

Steve LeBlanc

Hay una fuerza motriz más poderosa que el
vapor, la electricidad y la energía atómica:
la voluntad.

Albert Einstein

La vida no es fácil, para ninguno de
nosotros. Pero... ¡qué importa! Hay que
perseverar y, sobre todo, tener confianza en
uno mismo. Hay que sentirse dotado para
realizar alguna cosa y que esa cosa hay que
alcanzarla, cueste lo que cueste.

Marie Curie

Recuerda mirar arriba, a las estrellas, y no
abajo, a tus pies. Intenta encontrar el
sentido a lo que ves y pregúntate qué es lo
que hace que el universo exista. Sé curioso.

Por muy difícil que te parezca la vida,
siempre hay algo que puedes hacer y en lo
que puedes tener éxito. Lo único que
cuenta es no rendirse.

Stephen Hawking

El trabajo científico no sólo es importante
para avanzar en el conocimiento, sino
también para resolver problemas que
afectan la vida cotidiana de las personas.

Mario Molina

ÍNDICE

I. ACRÓNIMOS Y DEFINICIONES.....	16
II. SINOPSIS.....	18
II.1. Introducción	18
II.2. Hipótesis.....	19
II.3. Objetivos	19
II.3.1. Objetivo general	19
II.3.2. Objetivos particulares.....	19
III. MARCO TEÓRICO	21
III.1. Enfermedades crónicas, no transmisibles, ENTs	21
III.2. Neoplasia y Cáncer	23
III.2.1. Antecedentes.....	23
III.2.2. Desarrollo de cáncer y tratamiento.....	25
III.3. Perezona.....	26
III.3.1. Generalidades de la perezona	26
III.3.2. Actividad antineoplásica de la perezona	27
III.4. Cisplatino	30
III.4.1. Generalidades del cisplatino.....	30
III.4.2. Farmacodinamia del Cisplatino.....	31
III.5. Química computacional	35
III.5.1. Definición de la química computacional.....	35
III.5.2. Antecedentes.....	36
III.5.3. Métodos de la química computacional.....	38
III.5.3.1. Mecánica Molecular (MM)	39
III.5.3.2. Mecánica Cuántica (MQ)	39
III.5.3.2.1. Cálculos ab initio	40
III.5.3.2.2. Cálculos semiempíricos	41
III.5.3.2.3. Teoría del Funcional de Densidad.....	41
III.5.4. Funciones de base.....	41
III.5.5. Software computacional.....	43

III.5.5.1. Gaussian 16 y GaussView 6.0	43
III.5.5.2. Spartan' 06	43
III.5.6. Miztli	43
III.6. Propiedades moleculares calculadas	44
III.6.1. Distancia de enlace	44
III.6.2. Ángulo de enlace	45
III.6.3. Ángulo diedro	45
III.6.4. Cargas	45
III.6.5. Mapa de potencial electrostático	45
III.6.6. Orbitales moleculares	45
III.6.7. Espectroscopía de absorción en el infrarrojo	45
III.6.8. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H	45
III.6.9. Descriptores de reactividad	46
III.6.9.1. Potencial químico	46
III.6.9.2. Electronegatividad	46
III.6.9.3. Dureza molecular	46
III.6.9.4. Índice de electrofilicidad	46
III.6.9.5. Potencial de ionización	46
III.6.9.6. Afinidad electrónica	46
IV. METODOLOGÍA	47
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
V.1. Ligantes	52
V.1.1. Parámetros geométricos	53
V.1.1.1. Distancias de enlace	53
V.1.1.2. Ángulo de enlace	54
V.1.1.3. Ángulo diedro	55
V.1.2. Cargas atómicas	56
V.1.3. Propiedades electrónicas	57
V.1.3.1. Mapa de potencial electrostático	57
V.1.3.2. Orbitales moleculares	58
V.1.4. Propiedades espectroscópicas	59



V.1.4.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo.....	59
V.1.4.2. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H	61
V.1.5. Descriptores de reactividad.....	65
V.2. Complejos.....	67
V.2.1. Parámetros geométricos de los complejos de platino y paladio	69
V.2.1.1. Distancias de enlace de los complejos de platino y paladio.....	69
V.2.1.2. Ángulo de enlace de los complejos de platino y paladio	71
V.2.1.3. Ángulo diedro de los complejos de platino y paladio	72
V.2.2. Cargas atómicas de los complejos de platino y paladio.....	73
V.2.3. Propiedades electrónicas de los complejos de platino y paladio	74
V.2.3.1. Mapa de potencial electrostático de los complejos de platino y paladio	74
V.2.3.2. Orbitales moleculares de los complejos de platino y paladio	76
V.2.4. Propiedades espectroscópicas de los complejos de platino y paladio	79
V.2.4.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo de los complejos de platino y paladio	79
V.2.4.2. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H de los complejos de platino y paladio	81
V.2.5. Descriptores de reactividad de los complejos de platino y paladio	86
VI. CONCLUSIONES.....	88
VII. PROSPECTIVAS	89
VIII. REFERENCIAS.....	90
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	100
X. ANEXOS.....	102

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de cáncer más detectados en el mundo. (Statista, 2020) ⁹	24
Figura 2. Fases del ciclo celular. (Herrera-Martínez, M. y Aguila-Ponce, J.L., 2017) ¹⁴	26
Figura 3. Perezia Cuernavacana. Las raíces de este espécimen contienen concentraciones pequeñas de perezona, compuesto químico de interés en este estudio. (José Vázquez, 2010 y Red de Herbarios del Noroeste de México, s.f.) ^{18,19}	27
Figura 4. Perezona (a) e Isoperezona (b). (Sánchez-Torres, L.E. et al, 2010) ²⁰	28
Figura 5. Indolilquinonas. (Escobedo-González, R.G. et al, 2016) ²¹	28
Figura 6. Acoplamiento molecular de la perezona y angelato perezona. (Hernández-Rodríguez, M. et al, 2022) ²²	29
Figura 7. Síntesis general de fenilglicina. (Estévez-Carmona, M.M. et al, 2023) ²³	29
Figura 8. Estructura química del CDDP. (DrugBank, s.f.; García-Orozco, I. y Morales-Juárez, T.J., 2020) ^{24,25}	30
Figura 9. Cisplatino y transplatino. (Hernández M. R., s.f.) ²⁶	30
Figura 10. Entrada de CDDP por medio de CTR1. (Hernández M. R., s.f.) ³⁷	32
Figura 11. Ruta propuesta del Cisplatino hacia el ADN. (Hernández M. R., s.f.) ³⁶	33
Figura 12. Posibles interacciones moleculares entre el cisplatino y el ADN. (Hernández M. R., s.f.) ³⁶	34
Figura 13. Relación entre la computadora cuántica y la clásica. (Anaya Morales, A. y Delgado Cepeda, F.J., 2022) ⁵²	38
Figura 14. MM. (Lewars, 2011) ⁵³	39
Figura 15. Supercomputadora Miztli. (UNAM, LANCAD, s.f.) ⁶⁵	44
Figura 16. Ligante	49
Figura 17. Complejo de cisplatino.	50
Figura 18. Complejo de cispaladio.....	51
Figura 19. Geometría optimizada de M5C1.....	52
Figura 20. Geometría optimizada de M5C2.....	52
Figura 21. Mapa de potencial electrostático del confórmero M5C1.....	57
Figura 22. Mapa de potencial electrostático del confórmero M5C2.....	57

Figura 23. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5C1.....	58
Figura 24. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5C2.....	58
Gráfico 1. Regresión lineal ^{13}C de los conformeros del ligante entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.....	63
Gráfico 2. Regresión lineal ^1H de los conformeros del ligante entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.....	65
Figura 25. Geometría optimizada de M5-Pt-C1.....	68
Figura 26. Geometría optimizada de M5-Pt-C2.....	68
Figura 27. Geometría optimizada de M5-Pd-C1.....	68
Figura 28. Geometría optimizada de M5-Pd-C2.....	68
Figura 29. Geometría optimizada de M5-Pd-C3.....	68
Figura 30. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pt-C1.....	74
Figura 31. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pt-C2.....	74
Figura 32. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pd-C1.....	74
Figura 33. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pd-C2.....	74
Figura 34. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pd-C3.....	75
Figura 35. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pt-C1.....	76
Figura 36. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pt-C2.....	76
Figura 37. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pd-C1.....	77
Figura 38. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pd-C2.....	77
Figura 39. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pd-C3.....	78



Gráfico 3. Regresión lineal ^{13}C de los confórmers de complejos de platino entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados. 83

Gráfico 4. Regresión lineal ^{13}C de los confórmers de complejos de paladio entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados. 83

Gráfico 5. Regresión lineal ^1H de los confórmers de complejos de platino entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados 85

Gráfico 6. Regresión lineal ^1H de los confórmers de complejos de paladio entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados. 85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. 10 principales causas de muerte según grupos de edad. (INEGI, 2022) ⁴	22
Tabla 2. Energía electrónica y relativa de los confórmers del ligante.	52
Tabla 3. Distancia de enlace (Å) de los confórmers del ligante.	53
Tabla 4. Ángulos de enlace (°) de los confórmers del ligante.	54
Tabla 5. Ángulos diedros (°) de los confórmers del ligante.	55
Tabla 6. Cargas atómicas naturales obtenidas bajo el esquema de NPA (e ⁻) de los confórmers del ligante.	56
Tabla 7. Energía de los orbitales frontera y obtención del GAP de los confórmers del ligante.	59
Tabla 8. Frecuencias de absorción (cm ⁻¹) de los confórmers del ligante y datos teóricos de desviación con respecto a los valores experimentales de perezona reportados.....	60
Tabla 9. Desplazamientos químicos de ¹³ C (ppm) de los confórmers del ligante.	62
Tabla 10. Desplazamientos químicos de ¹ H (ppm) de los confórmers del ligante.	64
Tabla 11. Parámetros de reactividad de los confórmers del ligante.....	65
Tabla 12. Energía electrónica y relativa de los confórmers de los complejos de platino y paladio.	67
Tabla 13. Distancia de enlace (Å) de los confórmers de los complejos de platino y paladio..	69
Tabla 14. Ángulos de enlace (°) de los confórmers de los complejos de platino y paladio.....	71
Tabla 15. Ángulos diedros (°) de los confórmers de los complejos de platino y paladio.....	72
Tabla 16. Cargas atómicas naturales obtenidas bajo el esquema de NPA (e ⁻) de los confórmers de los complejos de platino y paladio.....	73
Tabla 17. Energía de los orbitales frontera y obtención del GAP de los confórmers de los complejos de platino y paladio.	78
Tabla 18. Frecuencias de absorción (cm ⁻¹) por cada confórmero de los complejos de platino y paladio, y datos teóricos de desviación con respecto a los valores experimentales de perezona reportados.	79
Tabla 19. Desplazamientos químicos de ¹³ C (ppm) para los confórmers de los complejos de platino y paladio.	82
Tabla 20. Desplazamientos químicos de ¹ H (ppm) para los confórmers de los complejos de platino y paladio.	84
Tabla 21. Parámetros de reactividad de los confórmers de los complejos de platino y paladio.	86

I. ACRÓNIMOS Y DEFINICIONES

<i>ab initio</i>	Desde el inicio.
AE	Afinidad electrónica.
Antineoplásico	Clase de fármaco usado en tratamientos de cáncer con el fin de impedir la multiplicación de células malignas. ⁹⁷
ENT	Enfermedades crónicas no transmisibles.
Electrófilo	Agente químico que acepta un par de electrones para formar un nuevo enlace covalente. ⁹⁸
Electronegatividad	Propiedad de una especie química que cuantifica la capacidad de atraer electrones de otra especie química. ⁵⁵
Enlace pi (π)	Enlace constituido por traslapamiento lateral de los orbitales. La densidad electrónica se concentra arriba y abajo del plano de los núcleos de los átomos enlazantes. ⁵⁵
Enlace sigma (σ)	Enlace covalente formado por orbitales que se traslapan por los extremos. La densidad electrónica está concentrada entre los núcleos de los átomos enlazantes. ⁵⁵
GAP	Diferencia de energía entre los orbitales de frontera LUMO y HOMO. ⁹⁹
Heteroátomo	Átomo distinto a los átomos de carbono e hidrógeno. En esta tesis, el heteroátomo puede ser referido al azufre, al platino o al paladio, dependerá de la situación donde se mencione la palabra.
HOMO	Siglas en inglés de Highest Occupied Molecular Orbital, es decir, el orbital ocupado de mayor energía. ⁷¹
<i>in silico</i>	Expresión que refiere a que algo está “hecho a computadora”.
Ligante	Especie química que posee la capacidad de formar un enlace con un centro metálico para formar un complejo. ⁵⁵

LUMO	Siglas en inglés de Lowest Unoccupied Molecular Orbital, es decir, el orbital desocupado de menor energía. ⁷¹
MM	Mecánica Molecular.
MPE	Mapa de Potencial Electrostático.
MQ	Mecánica Cuántica.
NPA	Siglas en inglés de Natural Population Analysis, es decir, Análisis de Población Natural. ⁸¹
Nucleófilo	Agente químico que provee un par de electrones para formar un nuevo enlace covalente. ⁹⁸
Oncogén	Gen que tiene probabilidad de ser activado y ser base de desarrollo de neoplasias malignas. ⁷
Oncovirus	Tipo de virus que tiene probabilidad de ser causante del desarrollo de neoplasias malignas. ¹⁰⁰
TFD	Teoría de Funcionales de Densidad.

II. SINOPSIS

II.1. Introducción

La palabra cáncer es tener en la mente un grave problema de salud a nivel mundial. Actualmente no existe una cura para todo lo que el cáncer conlleva, sin embargo, existen múltiples maneras de sobrellevarlo dependiendo en la etapa en la que este se detecta. Uno de estos tratamientos, es la quimioterapia, y dentro del uso de fármacos que se utilizan, existe el *cisplatino*, un fármaco muy común que ha indicado buenos resultados cuando se usa, pero también, es un medicamento que trae consigo efectos secundarios muy graves debido al mecanismo de acción que este presenta.

Por otro lado, se han realizado múltiples investigaciones científicas publicadas en artículos de revistas de ciencia en los que se describe la actividad citotóxica que presenta la perezona, molécula extraída de raíces de especímenes del género *Acourtia*.

Entonces, de acuerdo con lo anterior, se propone el diseño de un complejo metálico que esté integrado por un centro metálico, dos cloruros, un ligante bidentado de dos perezonas unidas a 1,2-bencenditiol, esto con la finalidad de estudiar y caracterizar la reactividad que presentaría una molécula así frente a las ya existentes, con el fin de obtener alternativas menos tóxicas. Es por esto por lo que, además de trabajar con *cisplatino*, también se integra el *cispladio*, este último es un metal que también se ha estudiado en este tipo de moléculas que han llegado a presentar actividad citotóxica.

Dado lo anterior, el presente estudio teórico computacional consiste en la determinación de una serie de parámetros que forman parte de la caracterización de dichos complejos metálicos derivados de perezona y esto se lleva a cabo mediante el uso de algunas metodologías de la química computacional.

Así, la presente tesis inicia con la teoría respecto a los temas que dan origen a esta investigación, tales como el cáncer, el *cisplatino*, la química computacional, etc. También se integra la descripción metodológica de cómo se realizó dicho trabajo, así como los resultados obtenidos que se analizan con respecto a lo que otros autores han determinado en los últimos años, finalizando este estudio con conclusiones y prospectivas que señalan de manera concreta y resumida lo que se analizó en este escrito.

En palabras muy generales, se encuentra que los complejos metálicos derivados de paladio son más estables que los de platino, lo anterior, se concluye a través de diversos resultados obtenidos en este trabajo y sus respectivos análisis. Algunos de ellos, son:

- Energía total. Los complejos de paladio poseen valores más negativos que los complejos de platino.
- Parámetros de reactividad. De todos los complejos estudiados, resulta que, tanto para los derivados de platino como los de paladio, la estructura número dos resultó ser la que posee valores de dureza y potencial químico menores entre los demás complejos, indicando así, sistemas químicos más aptos para ser considerados moléculas de síntesis en el laboratorio.

Trabajos como estos, tienen su importancia en que se emplea a la química computacional como una herramienta de apoyo a las actividades experimentales que un profesional de la rama de la química debe poseer, además, temas relacionados a este estudio, siguen siendo vigentes, mismos que se encuentran citados en esta tesis y que siguen siendo importantes en la comunidad científica puesto que estos aportes pueden ser bases de apoyo para sistemas químicos similares o para descartarlos, todo con el fin mayor de contribuir a reducir la mortalidad por las múltiples enfermedades que se desarrollan debido al cáncer.

II.2. Hipótesis

De acuerdo con la literatura, si la perezona y sus derivados han mostrado actividad como antineoplásicos, entonces el estudio teórico de dos complejos derivados de perezona y metales, como platino y paladio, por medio de la determinación de propiedades moleculares empleando mecánica molecular y química cuántica, se obtendrán resultados que puedan ser de ayuda a otras investigaciones con el fin de explicar la actividad citotóxica de estos posibles nuevos agentes químicos para el uso en quimioterapia.

II.3. Objetivos

II.3.1. Objetivo general

Determinar con un estudio *in silico*, las propiedades moleculares de ligante y complejos derivados de perezona por medio de la química cuántica y realizar un análisis de los resultados para explicar la reactividad de las especies químicas de estudio.

II.3.2. Objetivos particulares

- Modelar el ligante de estudio por medio del software Spartan'06 y realizar un análisis conformacional usando mecánica molecular para la obtención de algunos conformeros del ligante deseado para poder elegir a los más estables usando como criterio la energía total y su estructura molecular.

- Modelar los complejos del ligante y del metal (platino y paladio) por medio del software Spartan'06, así como poder realizar un análisis conformacional usando mecánica molecular para la obtención de algunos conformeros del ligante deseado para elegir a los más estables usando como criterio la energía total y su estructura molecular.
- Obtener las geometrías optimizadas de los conformeros del ligante y de los complejos con el fin de determinar aquellas geometrías de máxima estabilidad, usando la supercomputadora Miztli.
- Calcular parámetros geométricos (distancias, ángulos de enlace y ángulos diedros), parámetros electrónicos (cargas, orbitales moleculares y potencial electrostático molecular), parámetros espectroscópicos (infrarrojo y resonancia magnética nuclear de ^{13}C e ^1H) y descriptores de reactividad (potencial de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad, dureza y electrofilicidad) a los conformeros del ligante y de los complejos, usando la Teoría de Funcionales de Densidad (TFD), el funcional híbrido B3LYP, el conjunto de funciones 6-311G(d,p), más el potencial efectivo del *core* LANL2DZ (para los átomos Pt y Pd).

III. MARCO TEÓRICO

III.1. Enfermedades crónicas, no transmisibles, ENTs

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS):

Las enfermedades crónicas, no transmisibles (ENT) son la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. El término, enfermedades no transmisibles se refiere a un grupo de enfermedades que no son causadas principalmente por una infección aguda, dan como resultado consecuencias para la salud a largo plazo y con frecuencia crean una necesidad de tratamiento y cuidados a largo plazo. ¹

Como se indica en la cita anterior, las ENT no son causadas por agentes infecciosos, sino que se desarrollan por una combinación de diversos factores, como los genéticos, fisiológicos, ambientales y de comportamiento. Además, suelen ser duraderas este tipo de enfermedades. ²

De acuerdo con el informe de estadísticas de salud mundial 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS), indicó que las ENT continúan causando la mayor carga de morbilidad en todo el mundo y su impacto ha empeorado. De 2000 a 2019, la cantidad de muertes aumentó de 31 millones a 41 millones. Dentro de este grupo, cuatro principales enfermedades son las causas de mortalidad más frecuentes a nivel mundial y estas son: enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes. ³

El grupo de enfermedades que se plantea es una problemática de la salud muy grande a nivel mundial, pero ¿qué sucede con México?

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), a través del comunicado de prensa número 419/23, registra que, en el año 2022, ocurrieron un total de 819,448 defunciones contando con un 0.06% del año 2021. Del total de defunciones registradas, 90% se debe a las ENT, de las cuales, el cáncer es la tercera enfermedad más mortal de ese 90%.⁴

En la Tabla 1, se registran las 10 principales causas de muerte por grupos de edad, donde se observa la prevalencia del cáncer en casi todas las etapas de la vida y que, a partir de los 45 años en adelante, este es la tercera causa de muerte entre los mexicanos.

Tabla 1. 10 principales causas de muerte según grupos de edad. (INEGI, 2022)⁴

Rango	Grupos de edad										Total
	<1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65+	
1	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal 7 970	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 791	Accidentes 438	Accidentes 675	Agresiones (homicidios) 6 390	Agresiones (homicidios) 9 227	Agresiones (homicidios) 6 949	Enfermedades del corazón 12 270	Diabetes mellitus 24 461	Enfermedades del corazón 154 942	Enfermedades del corazón 200 535
2	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 4 131	Accidentes 695	Tumores malignos 425	Tumores malignos 562	Accidentes 5 898	Accidentes 6 524	Enfermedades del corazón 5 544	Diabetes mellitus 12 110	Enfermedades del corazón 23 333	Diabetes mellitus 73 796	Diabetes mellitus 115 681
3	Accidentes 493	Tumores malignos 329	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 247	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 246	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios) 2 006	Enfermedades del corazón 2 721	Accidentes 5 426	Tumores malignos 11 113	Tumores malignos 18 420	Tumores malignos 49 483	Tumores malignos 90 018
4	Influenza y neumonía 450	Influenza y neumonía 274	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 152	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios) 232	Tumores malignos 1 628	Tumores malignos 2 594	Tumores malignos 5 389	Enfermedades del hígado 8 686	Enfermedades del hígado 10 390	Enfermedades cerebrovasculares 26 730	Enfermedades del hígado 41 420
5	Septicemia 241	Enfermedades infecciosas intestinales 179	Agresiones (homicidios) 77	Agresiones (homicidios) 198	Eventos de intención no determinada 938	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios) 2 271	Enfermedades del hígado 4 505	Accidentes 4 762	COVID-19 6 249	COVID-19 24 225	Accidentes 37 438
6	Enfermedades infecciosas intestinales 210	Epilepsia 124	Influenza y neumonía 72	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 166	Enfermedades del corazón 926	Enfermedades del hígado 1 477	Diabetes mellitus 3 868	Agresiones (homicidios) 4 042	Enfermedades cerebrovasculares 4 615	Influenza y neumonía 20 562	COVID-19 36 880
7	Enfermedades del corazón 127	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 109	Epilepsia 68	Enfermedades del corazón 97	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 488	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana 1 275	Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios) 1 619	COVID-19 3 467	Influenza y neumonía 3 938	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 16 965	Enfermedades cardiovasculares 36 158
8	Eventos de intención no determinada 122	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 109	Enfermedades del corazón 60	Epilepsia 90	Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos 366	Eventos de intención no determinada 1 246	COVID-19 1 497	Enfermedades cerebrovasculares 2 619	Accidentes 3 868	Enfermedades del hígado 15 834	Agresiones (homicidios) 32 223
9	COVID-19 112	Septicemia 72	Septicemia 52	Influenza y neumonía 81	Influenza y neumonía 352	Diabetes mellitus 1 058	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana 1 224	Influenza y neumonía 2 246	Insuficiencia renal 2 370	Insuficiencia renal 8 400	Influenza y neumonía 30 062
10	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 111	Eventos de intención no determinada 70	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales 52	Eventos de intención no determinada 70	Epilepsia 308	Insuficiencia renal 819	Influenza y neumonía 1 182	Insuficiencia renal 1 482	Agresiones (homicidios) 1 674	Accidentes 7 942	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 18 560

III.2. Neoplasia y Cáncer

“Neoplasia (en griego, “nuevo crecimiento”) es el proceso de proliferación descontrolada de células en un tejido, el cual, por sus características histológicas o inclusive genéticas, puede ser benigno o maligno” (Valencia y Ancer, 2014, p. 132).⁵

Existen dos tipos de neoplasias, la benigna y la maligna. El primer tipo es una masa de tejido con un crecimiento anormal (un tumor) que no posee características infiltrativas y que, además, sus células son similares a las de su origen. Afortunadamente, esta neoplasia no metastatiza, es decir, no se propaga a otras partes del cuerpo, pero si causa daños a los alrededores de la posición del tumor, debido a la compresión que podría generar. Una vez extirpado, el problema podría cesar.⁵

Por el contrario, las neoplasias malignas son tumores con células anormales y que tienen un crecimiento descontrolado, aunado a que estos tejidos de masa si invaden tejidos cercanos. La metástasis en este caso ocurre a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático.⁵

Es común que al escuchar la palabra cáncer, se confunde lo que a veces se quiere decir, es por esto por lo que se realizan las precisiones entre neoplasia y cáncer.

“El término “cáncer” o “tumor maligno” se usa para describir una forma más avanzada de neoplasia que implica la invasión y destrucción de tejidos y define un proceso biológico inherentemente progresivo que puede culminar en una enfermedad sistémica y en muerte del hospedador” (Moasser y Ai, 2019, p. 89).⁶ En otras palabras, cáncer es un tipo de neoplasia, pero no todas las neoplasias se pueden denominar cáncer.

Es importante señalar que el proceso de desarrollo de un descontrol de células anormales puede darse por múltiples causas y factores, como: “la senectud, variaciones epigenéticas, la exposición a virus, mutágenos químicos y por la radiación” (López y Cardona, 2020, p. 531).⁷

III.2.1. Antecedentes

Resulta muy interesante el hecho de que el cáncer ha sido un mal con el que el mundo ha estado conviviendo desde hace mucho tiempo atrás... ¡desde los dinosaurios y del hombre en las cavernas! Y a los romanos, se les debe la palabra cáncer, que hoy por hoy se sigue utilizando.⁷

A pesar de que el interés por las neoplasias haya surgido desde tiempos muy antiguos, no se pudieron realizar más avances científicos al respecto, puesto que no existía la tecnología necesaria para detectarlos y poder hacer algo en contra de estas.⁷

Recordando grandes momentos históricos de la humanidad, como el antiguo Egipto y la civilización Sumeria, parte de las herencias culturales, fueron los indicios de los primeros informes sobre lo que podrían haber sido señales de cáncer (principalmente, manifestaciones visibles físicas).⁷

Para muchas personas de la comunidad científica, es un hecho que nunca se deja de aprender ni de conocer al planeta Tierra, a la ciencia, a la historia, por lo que, es imprescindible mencionar a Heródoto, a Hipócrates y a Galeno, gracias a ellos, los conocimientos respecto al cáncer siguieron avanzando en historia, en paradigmas y en la incorporación de la palabra *onkos*.⁷

Posteriormente, con la llegada del Renacimiento y el nacimiento del humanismo, la medicina tuvo un avance que permitió una mayor comprensión respecto al cáncer, aunque no de una tan correcta en cuanto a definiciones. Ya por los años 1800, Johanner Müller demostró que el cáncer tiene su base en un crecimiento anormal de células.⁷

En 1989, Bishop M. y Varmus H., obtuvieron el premio Nobel por demostrar que los oncogenes, muchas veces, corresponden a genes propios mutados y alterados debido a material genético de agentes agresores, como los virus. Se han clasificado algunos virus como oncogénicos y con el paso del tiempo, podrían encontrarse más de estos.⁷

Un ejemplo de lo antes mencionado es el virus SARS-CoV-2. Este virus causó un problema de salud mundial que azotó a la humanidad y paralizó al mundo, empezando a finales del año 2019. Actualmente, se ha empezado a estudiar la posibilidad de que este virus sea un agente oncogénico, y aunque es muy pronto para saberlo, ya hay artículos que estudian la posibilidad.⁸

La lista de los años en los que se realizaron grandes avances es muy extensa, por lo que basta con abarcar sólo algunas fechas importantes con el fin de entender que el cáncer es un mal que ha perseguido a la humanidad y que lo seguirá haciendo tal vez hasta el fin de los tiempos.

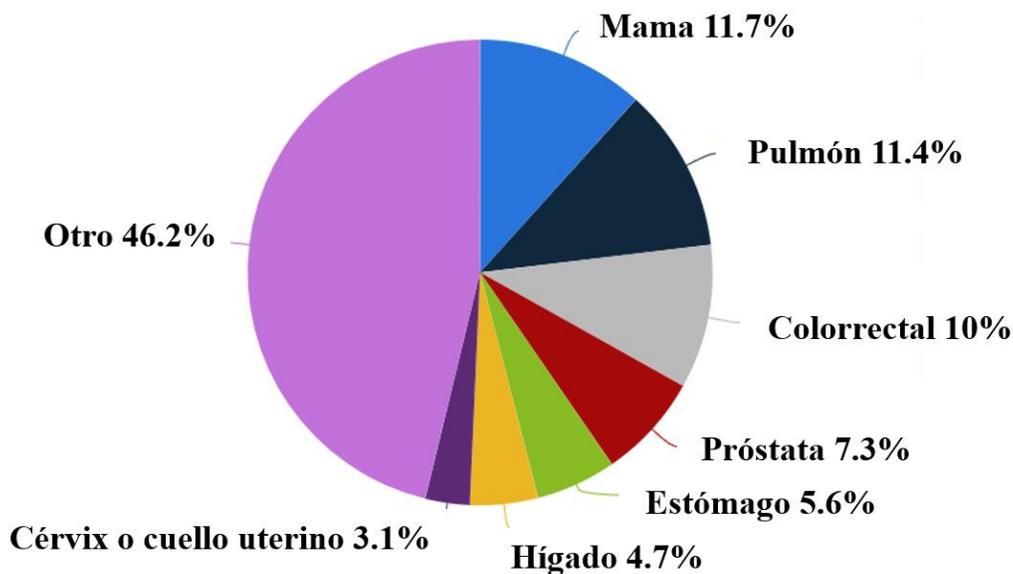


Figura 1. Tipos de cáncer más detectados en el mundo. (Statista, 2020)⁹

III.2.2. Desarrollo de cáncer y tratamiento.

Al proceso mediante el cual las células normales se transforman en células malignas, se denomina carcinogénesis. Dado que en el cuerpo humano existen microsatélites de ADN repetitivo existente en los cromosomas, se ha ligado el número de estos fragmentos cortos al área de la carcinogénesis, que producen inestabilidad del genoma.¹⁰

Los seres humanos, poseen genes silenciados que pueden ser activados, y este mecanismo biológico, hace que una célula se vuelva diferente a las demás, que no sea regulada y que, además, se vuelva inmortal. Como ya se ha mencionado, hay muchos factores que pueden detonar este mecanismo, que es una de las formas en las que se puede desarrollar el cáncer.¹⁰

Desafortunadamente, existen varios tipos de cáncer que se identifican por su origen anatómico, potencial de malignidad, características histopatológicas y por sus características genético-moleculares, y las neoplasias se clasifican por histología primaria como: carcinomas, sarcomas, mielomas, leucemias, linfomas, mesoteliomas y mixtos, y por etapificación y gradificación.¹⁰

Por la razón de la existencia de los tipos de cáncer y neoplasias, también existen tipos de tratamientos. El Instituto Nacional del Cáncer (NIH)¹¹, señala los siguientes:

- Cirugía
- Inmunoterapia
- Pruebas de biomarcadores
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Terapia dirigida
- Terapia fotodinámica
- Terapia de hipertermia
- Terapia hormonal
- Trasplantes de células madre

La naturaleza de este trabajo se dirige a la quimioterapia debido a las moléculas de estudio, siendo así, se debe entender a este tipo de tratamiento como el uso de fármacos con el objetivo de destruir células cancerosas. Su funcionamiento radica en evitar el crecimiento de estas, su división y la formación, por supuesto.¹²

El principio de funcionamiento de la quimioterapia, en palabras generales, es atacar al ciclo celular de las células neoplásicas en alguna de sus fases, para la inducción a la muerte celular programada, es en este ciclo donde se regula la multiplicación de éstas.¹³

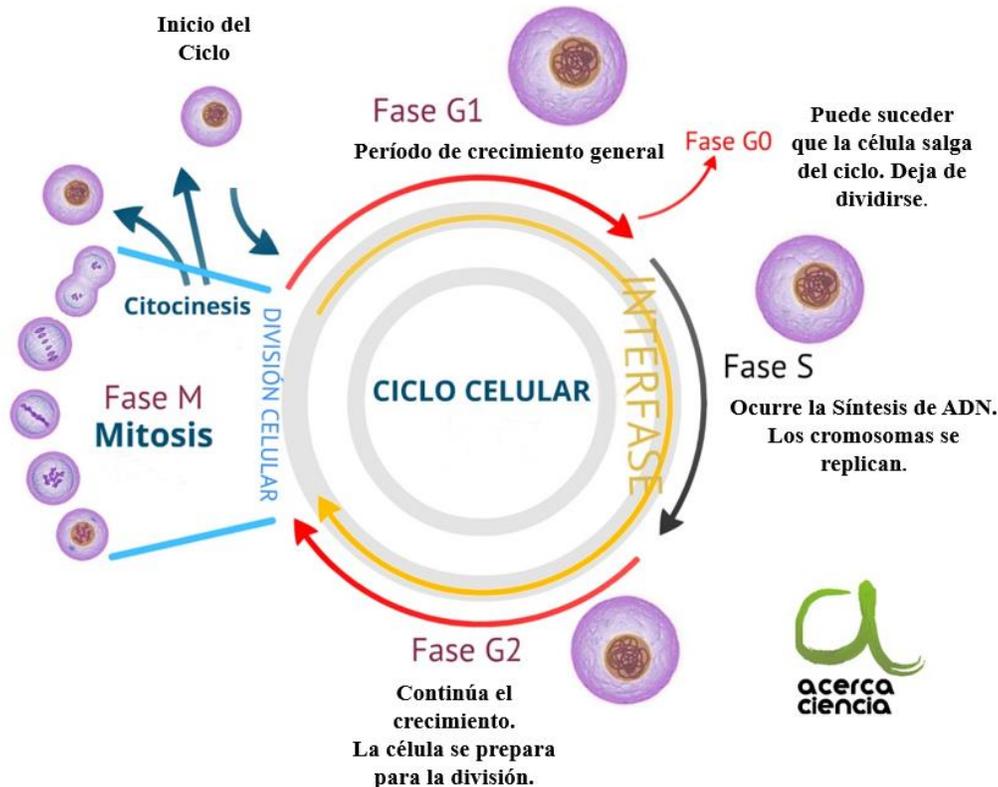


Figura 2. Fases del ciclo celular. (Herrera-Martínez, M. y Aguila-Ponce, J.L., 2017)¹⁴

Los fármacos que se utilizan en la quimioterapia se denominan antineoplásicos, y a pesar de que tienen una alta efectividad en el tratamiento, resulta que también atacan a las células normales, son medicamentos sistémicos (llegan a todo el cuerpo), esa es la razón de que existan muchos efectos secundarios.

III.3. Perezona

III.3.1. Generalidades de la perezona

La perezona es una quinona sesquiterpénica. Es una molécula que fue presentada el día 23 de noviembre del año 1852 durante un discurso por el entonces, Catedrático de Química Médica de la Escuela de Medicina, el Dr. Leopoldo Río de la Loza Guillén, primer químico mexicano.¹⁵

El Dr. Leopoldo Río de la Loza Guillén en 1852, dijo entonces:

“Pretendo dar a conocer un nuevo principio inmediato, curioso por su aspecto, precioso por las reacciones que presenta, y útil por la acción que ejerce sobre el organismo. A este principio, que tengo el honor de presentar, con la cristalización que le es propia, he dado el nombre de Ácido Pipitzahoico, para conservar el mexicano, que tal vez cambiaré por el de Eupatórico, sin duda más científico, si encuentro el ácido en las otras especies del mismo género.” (p. 95).¹⁵

Existen muchas obras que escriben sobre la historia del Doctor Río de la Loza por su destacable carrera en las Ciencias Químicas (entre otras), pues con todo el honor y respeto que al Padre de la Química Orgánica Mexicana, en lo que concierne a los Productos Naturales Orgánicos, hoy en día muchos científicos siguen honrando su trabajo con estudios de derivados del Ácido Pipitzahoico, primer metabolito secundario aislado en el Nuevo Mundo, que junto a la sacarosa, fueron los únicos sólidos cristalinos conocidos en aquel entonces y que dicha estructura se conoció 113 años después, en 1965.¹⁶

En la actualidad, la perezona, o 2-[(1*R*)-1,5-dimetil-4-hexenil]-3-hidroxi-5-metil-2,5-ciclohexdien-1,4-diona, es objeto de estudio por muchos científicos debido a las propiedades que esta presenta y muchos de estos estudios se encuentran compilados en el Resumen histórico sobre la perezona, 1852 – 2022. En este trabajo, se indica que la perezona se extrae de las raíces de especímenes del género *Acourtia* (antes *Perezia*).¹⁷



Figura 3. *Perezia Cuernavacana*. Las raíces de este espécimen contienen concentraciones pequeñas de perezona, compuesto químico de interés en este estudio. (José Vázquez, 2010 y Red de Herbarios del Noroeste de México, s.f.)^{18,19}

III.3.2. Actividad antineoplásica de la perezona

Una vez presentada a la molécula base, se debe indicar la importancia que tiene para este trabajo. Resulta que han estado surgiendo investigaciones donde la perezona y algunos derivados de esta, presentan actividad anticancerígena, y dado que más adelante se presentan a los derivados de perezona estudiados, primero, se deben leer algunos resúmenes de estas investigaciones para entrar en materia:

En el año 2010, se investigó la citotoxicidad de la perezona y de la isoperezona, un isómero del ácido pipitzahoico, en la línea celular K562 de leucemia humana. A grandes rasgos, la perezona es mejor que la isoperezona en cuando a citotoxicidad se refiere, y esto se demostró en una prueba en la que, a la línea celular mencionada, se dejó incubar a distintas concentraciones de ambos compuestos, pero, a una concentración de $50\mu M$, fue donde se observó la diferencia de la actividad citotóxica. Por otro lado, ambas moléculas inducen a la apoptosis a través de los mecanismos dependientes e independientes de caspasa.²⁰

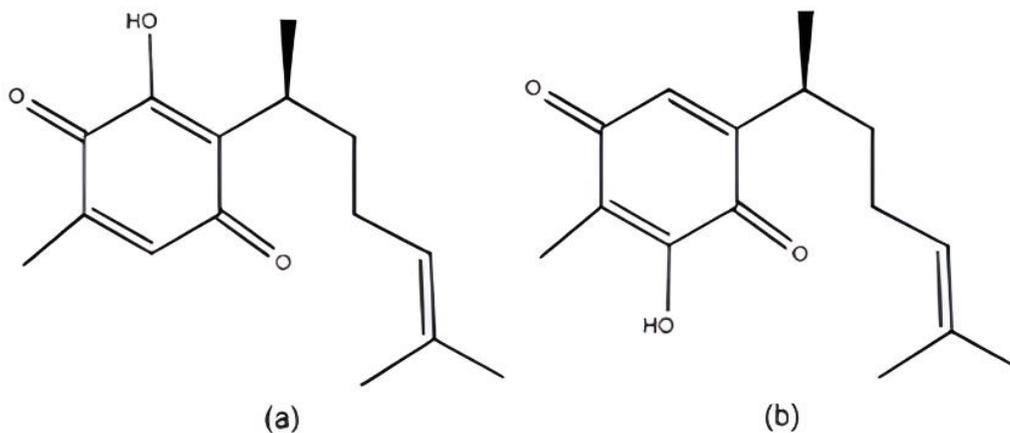


Figura 4. Perezona (a) e Isoperezona (b). (Sánchez-Torres, L.E. et al, 2010)²⁰

Años más tarde, en 2016, y haciendo uso de los doce principios de la química verde, se realizó la síntesis de indolilquinonas, derivados de la perezona, en el que se realizaron pruebas citotóxicas en las líneas celulares MDA-MB-231, de cáncer de mama. Aunado a esto, se incluye un estudio computacional en el que, se estudiaron las geometrías óptimas de estas moléculas y se calcularon algunas propiedades moleculares. En pocas palabras, se reportó que la síntesis se llevó a cabo cumpliendo los doce principios de la química verde, que las moléculas obtenidas presentan actividad citotóxica en células de cáncer de mama y que la molécula más citotóxica, corresponde a la molécula con la energía GAP mínima calculada teóricamente con el estudio computacional.²¹

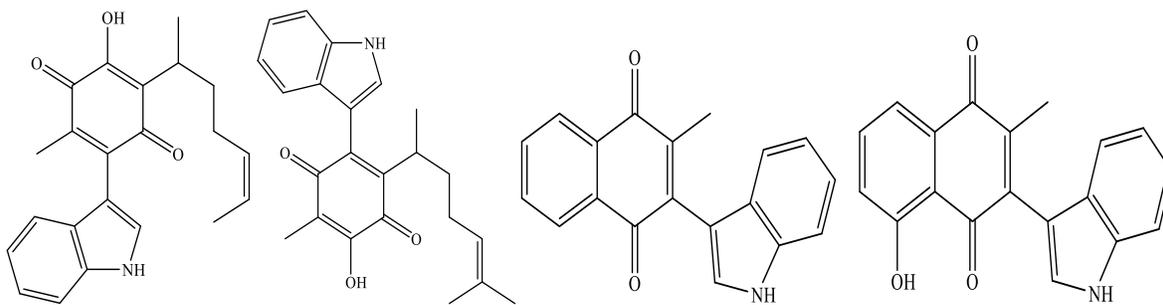


Figura 5. Indolilquinonas. (Escobedo-González, R.G. et al, 2016)²¹

Recientemente, en el año 2022, se reportaron los resultados de una investigación sobre dos agentes potenciales contra un tipo de astrocitoma malino, glioblastoma multiforme o GBM. Estos dos agentes son: la perezona (por supuesto) y el angelato perezona, donde este último, mostró mayor eficacia en la línea celular GBM por medio de la inducción de apoptosis, esto se determinó a través de la práctica experimental, pero también, por medios computacionales, se comprobó que el angelato perezona tiene mayor afinidad por el sitio activo de la proteína PARP-1, que la perezona.²²

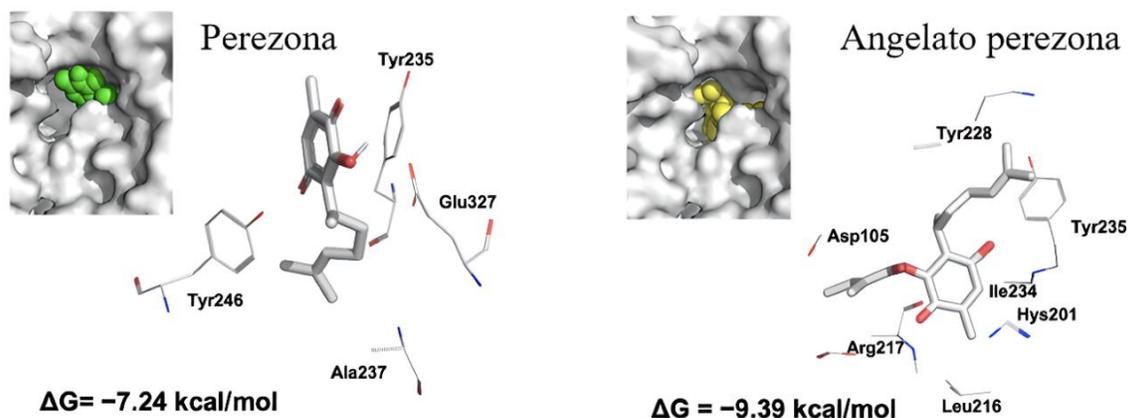


Figura 6. Acoplamiento molecular de la perezona y angelato perezona. (Hernández-Rodríguez, M. et al, 2022)²²

Por último, lo más actualizado que se ha dado a conocer, es que, en el año 2023, un trabajo informó sobre la fenilglicina, derivado de la perezona que se obtuvo con una adición tipo Michael. Esta molécula presentó una alta actividad citotóxica en la línea celular U-251 astrocitoma e incrementos significativos en la expresión de los genes caspasa 8, 9 y 3. Estos resultados sugieren que este derivado podría inducir señales de apoptosis en células de glioblastoma U-251. Así, con estos hallazgos, se puede realizar una nueva búsqueda en nuevos agentes terapéuticos para tratar cáncer cerebral.²³

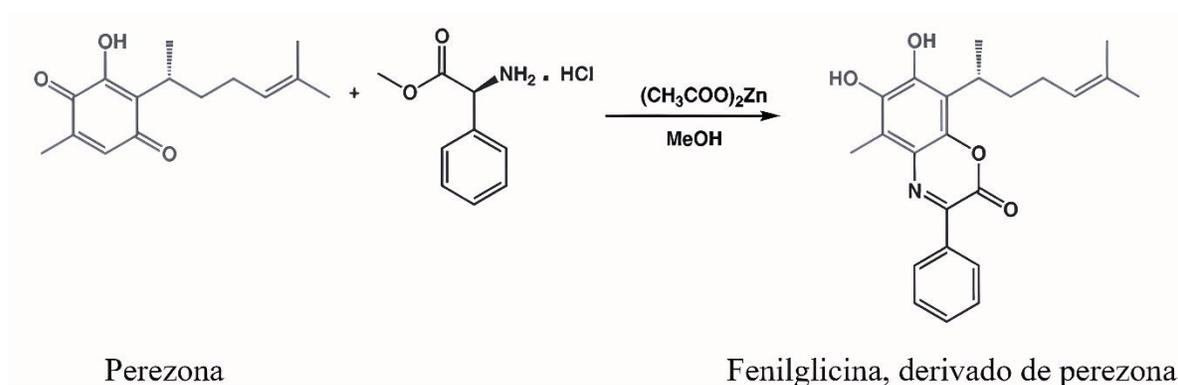


Figura 7. Síntesis general de fenilglicina. (Estévez-Carmona, M.M. et al, 2023)²³

III.4. Cisplatino

III.4.1. Generalidades del cisplatino

De manera general, el *cis*platino, *cis*-diaminodichloroplatino (II) (CDDP), o Platinol (nombre comercial), es un fármaco de quimioterapia a base de platino, de tipo agente alquilante, esto último es referido a la farmacodinamia que sigue para hacerle frente a algunos tipos de cáncer.²⁴

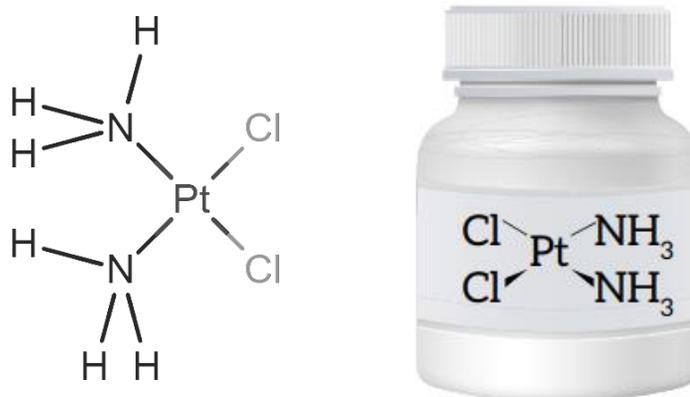


Figura 8. Estructura química del CDDP. (DrugBank, s.f.; García-Orozco, I. y Morales-Juárez, T.J., 2020)^{24,25}

En términos químicos, el *cis*-diaminodichloroplatino (II) es un compuesto de coordinación conformado por un metal de transición, platino, y cuatro ligantes monodentados, ver Figura 8, pues, de cada uno de los cuatro ligantes, sólo un átomo de estos comparte su par electrónico con el ion metálico central, formando un enlace covalente coordinado. La fórmula condensada del *cis*platino, *cis* – $[PtCl_2(NH_3)_2]$, posee un número de coordinación igual a cuatro y su geometría molecular es un cuadrado plano.

Ahora, es notable que la palabra *cis* hace pensar en la isomería de este complejo metálico, entonces, ¿qué sucede con el *trans*platino? Resulta que este compuesto es un estereoisómero o un isómero geométrico, porque difiere en la distribución espacial de los ligantes, pero conserva la misma fórmula que el *cis*platino.

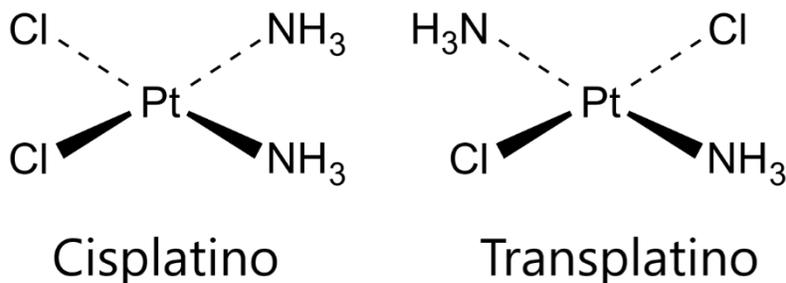


Figura 9. Cisplatino y transplatino. (Hernández M. R., s.f.)²⁶

Para el año 1999, se escribió una tesis, en donde se realizó una investigación acerca de nuevas estrategias terapéuticas con el *transplatino*. Parte de las conclusiones de este trabajo, mencionan la confirmación de reactividad del *transplatino* a distintos niveles de platinación y secciones de ADN, como condiciones experimentales.²⁷ Sin embargo, a este isómero se le ha estudiado ya anteriormente y se le reconoce su inactividad terapéutica, pero no por eso, deja de ser objeto de estudio actual, por ejemplo, en el año 2020, otro estudio del *transplatino*, mostró que, por medio de una espectroscopia de fuerza de una sola molécula, se explican las razones de la ineficacia de esta molécula como agente anticancerígeno.²⁸

Volviendo con el *cisplatino*, la historia de cómo se convirtió en un agente antineoplásico, fue como muchos grandes eventos científicos, un accidente, como cuando el físico y químico, Hans Christian Ørsted, descubrió el Electromagnetismo en 1820, por ejemplo.²⁹ Entre los años 1842 y 1844, el químico italiano Michele Peyrone, se encontraba estudiando la sal verde de Magnus, $[Pt(NH_3)_4][PtCl_4]$, cuando en el proceso de la síntesis de esta, visualizó otro compuesto de color amarillo hasta ese entonces, desconocido por Peyrone.³⁰ En años posteriores, en 1893, Alfred Werner dilucidó la estructura química del *cisplatino*, o de lo que algunos llaman, la Penicilina de los medicamentos anticancerígenos.³¹

Tuvieron que pasar 72 años después de Werner para seguir informando sobre el *cisplatino*, pues a mediados del invierno del año 1965, en la revista Nature, Bennett Rosenberg publicó un artículo en el que, en las primeras líneas del primer párrafo se lee el anuncio de un nuevo descubrimiento. En *E. coli*, se presenció la inhibición del proceso celular causada por la presencia de ciertos compuestos de metales de transición del grupo VIIIb. El artículo describe los materiales que se utilizaron para construir una cámara donde se llevó a cabo el experimento, también, los posibles factores que pudieron haber causado el no crecimiento de las bacterias, sin embargo, determinaron que sales de platino eran las responsables de estos fenómenos.³²

Esta investigación, hizo que, en 1971, por fin se conociera el efecto antineoplásico del *cis*-diaminodicloroplatino (II) y que incluso, se encontraba ya en ensayos preclínicos por el Instituto Nacional del Cáncer, (NCI, por sus siglas en inglés). En el mismo año, se estudiaban complejos derivados de platino y sus efectos biológicos anticancerígenos, mencionados por Rosenberg en aquel entonces.³³ Finalmente, en 1979, la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), aprobó al *Cisplatino* como agente antineoplásico para uso humano y así mismo, recibió el nombre comercial de Platinol.³⁴

III.4.2. Farmacodinamia del Cisplatino

Se dice que el mecanismo de acción *cis*-diaminodicloroplatino (II), aún es incierto, pero las propuestas presentadas por diversos autores, hace que haya un paradigma comúnmente aceptado y que es realmente fascinante e interesante. En la red, se pueden encontrar resúmenes de este proceso biológico, como el que ofrece la Asociación Española de Pediatría (2020), en la siguiente cita:

“El cisplatino inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado. Aunque la actividad principal del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, el proceso antineoplásico incluye otras actividades, tales como ampliación de la inmunogenicidad tumoral. Las funciones oncolíticas del cisplatino son comparables con las funciones de los agentes alquilantes. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas. El cisplatino no parece ser específico del ciclo celular. Las actividades citotóxicas del cisplatino se producen por unión a todas las bases de ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina”.³⁵

Aunque la cita 35 posee un gran resumen, existen trabajos de grado doctoral que explican estas propuestas de una manera más exhaustiva y justo uno de estos trabajos, será objetivo de paráfrasis en este escrito porque la información recaudada, es digna de mencionarse por su relevancia científica. Así, la tesis doctoral de Virginia del Solar, (2012), indica tres procesos diferentes:³⁶

1. Acumulación del platino. En este primer apartado, se discute sobre el acceso del cisplatino a la célula, entrada que puede ser por difusión simple o facilitada o por la mediación de transportadores de membrana, como ejemplo, el transportador de cobre 1, (CTR1, por sus siglas en inglés).³⁶

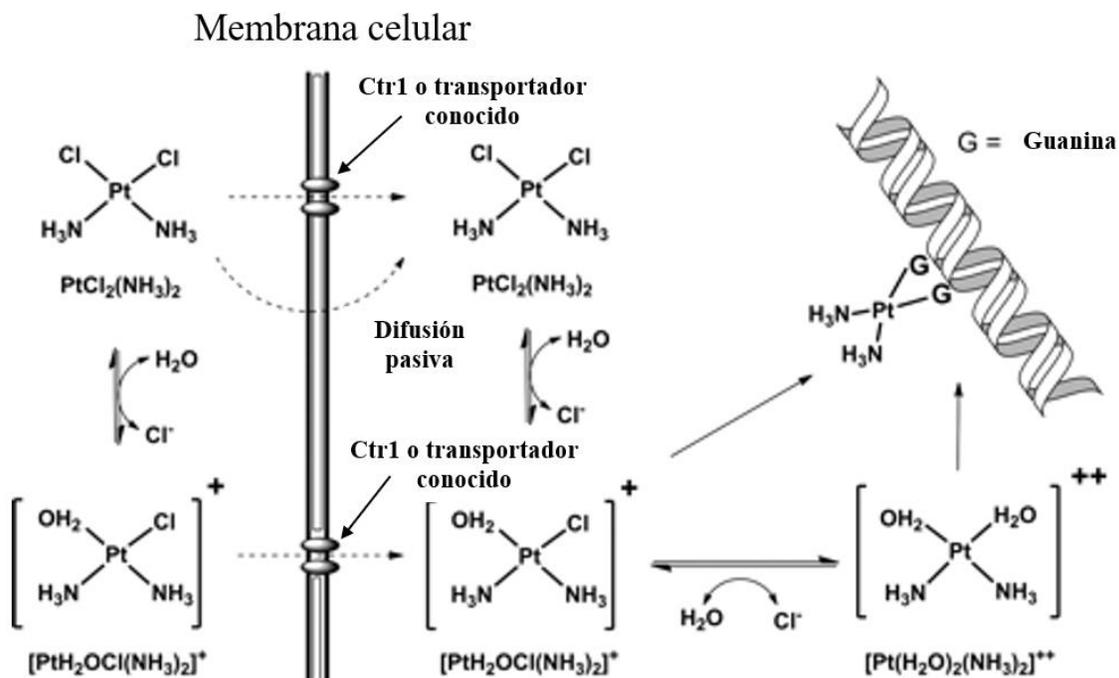


Figura 10. Entrada de CDDP por medio de CTR1. (Hernández M. R., s.f.)³⁷

2. Activación del complejo. En algunos fluidos biológicos, como la sangre, se encuentra una concentración de cloruros relativamente alta y esto, permite la estabilidad del cisplatino, sin embargo, una vez que este ingresa a la célula, la concentración de cloruros es baja y la concentración de agua es alta, factor que provoca la sustitución de iones cloro por moléculas de agua del CDDP. Los iones obtenidos por esta reacción son los iones que participan en el proceso que dará lugar a la apoptosis.³⁶

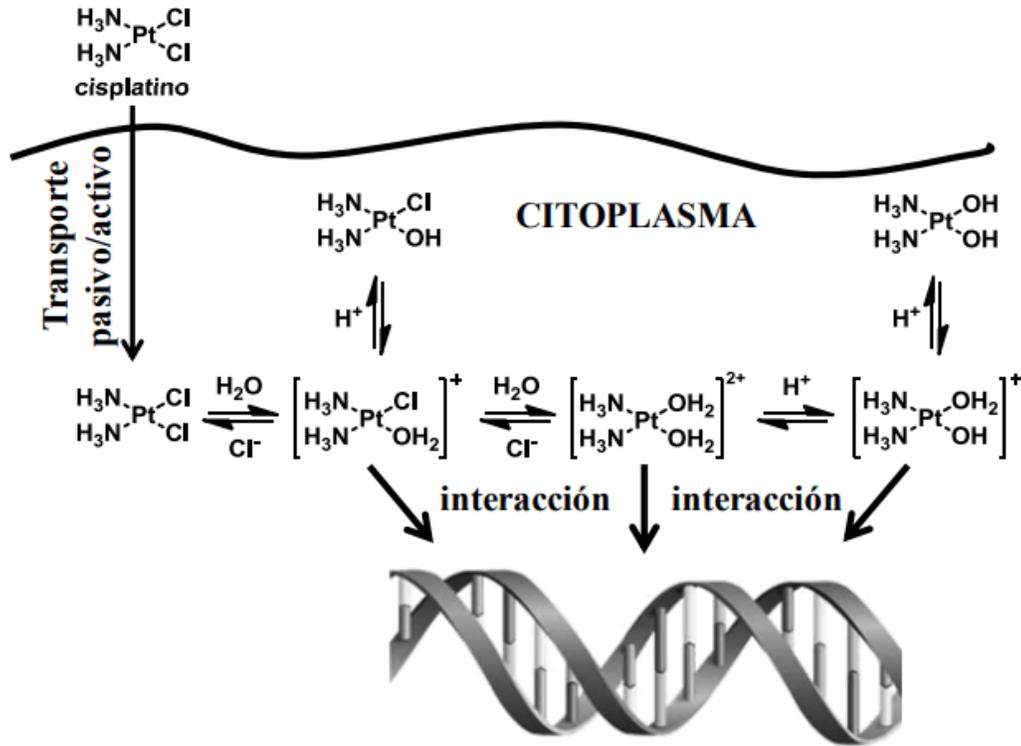


Figura 11. Ruta propuesta del Cisplatino hacia el ADN. (Hernández M. R., s.f.)³⁶

3. Proceso celular. El *cis*-DDP, provoca una desregulación en el proceso de replicación y transcripción en el ADN genómico (ADNg), vías de desarrollo de crecimiento de células tumorales. Parte de las propuestas del mecanismo de acción del *cis*platino, son las modificaciones químicas a la cadena polinucleótida, o aductos, debidas a la especie $[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$. Específicamente, la especie acuosa del CDDP interacciona con los átomos N7 de ácido desoxirribonucleico porque es donde menos efecto estérico hay, en palabras generales.³⁶

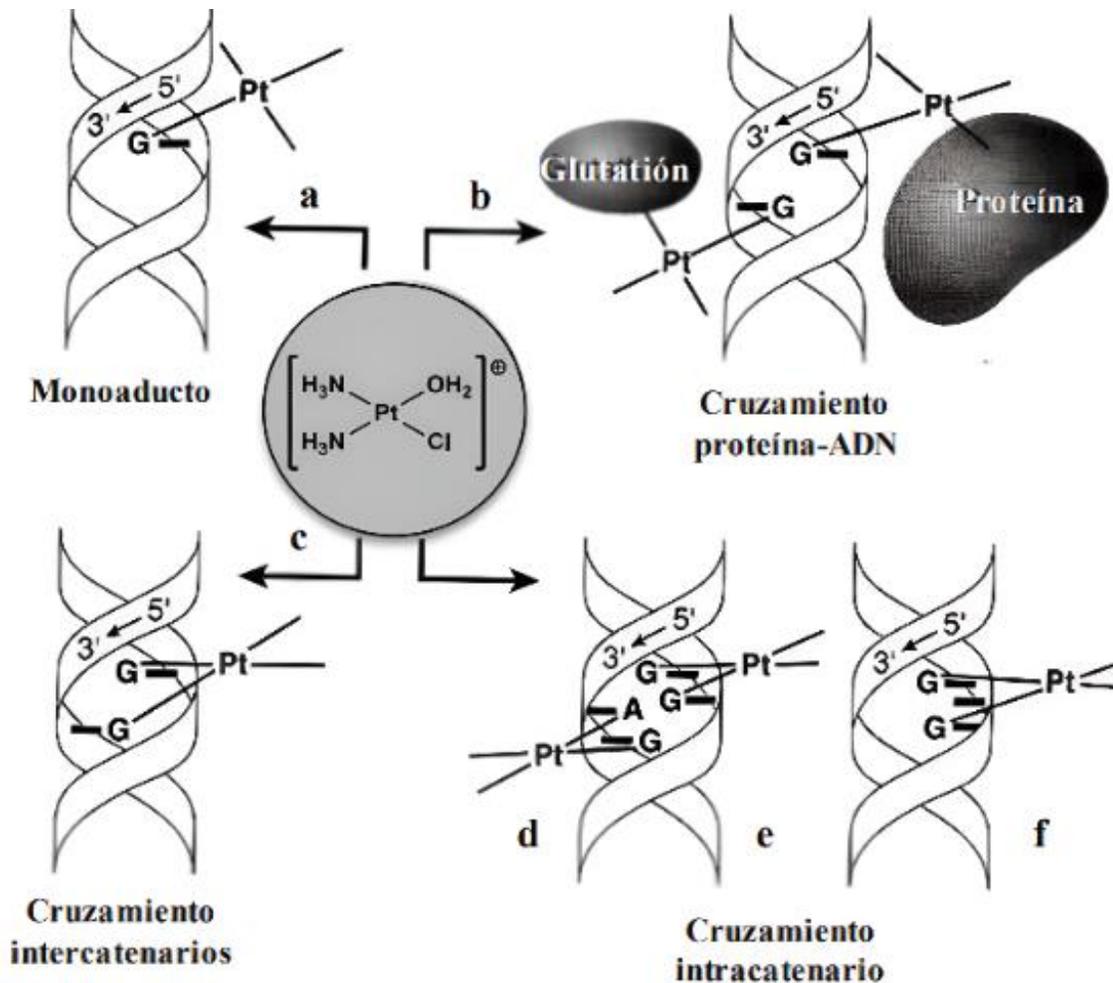


Figura 12. Posibles interacciones moleculares entre el cisplatino y el ADN. (Hernández M. R., s.f.)³⁶

Básicamente, esto es el camino más aceptado que sigue el *cis*platino para inducir a la muerte celular programada a las células cancerígenas. Esto podría extenderse aún más porque se puede seguir explicando algunos otros temas como las interacciones que tienen los iones del CDDP con algunas proteínas, o los tipos de aductos con los tipos de ADN, o de los tipos de reacciones que se dan en todo el proceso, etc.³⁶

Por último, con respecto al *cisplatino*, este compuesto, le genera efectos secundarios al usuario muy severos, como la ototoxicidad, neurotoxicidad y nefrotoxicidad³⁸, además de problemas en la salud reproductiva.³⁹

Sobre la nefrotoxicidad, un porcentaje considerable desarrolla una lesión renal agudo (AKI, por sus siglas en inglés) y esto a su vez, provoca más padecimientos, por lo que la búsqueda de posibles soluciones a este efecto secundario fue objetivo de una investigación en la que se sugiere el uso de productos naturales como potenciales contra restantes al daño renal agudo, tales como flavonoides, alcaloides y polisacáridos, por mencionar algunos.⁴⁰

Por esta razón, es que se han desarrollado otros fármacos a base de platino que se asocian a resultados similares a los de *cisplatino*, pero, con menor número de reacciones adversas. Uno de estos análogos, es el carboplatino (*cis*-diamino-ciclobutanodicarboxilato-platino (II)).⁴¹ Y la búsqueda debe seguir hasta encontrar alguna otra propuesta igual o más eficiente, pero con menor daño como efecto secundario al paciente.

III.5. Química computacional

III.5.1. Definición de la química computacional

La química computacional, “Es la disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician de la aplicación de las computadoras” (Cuevas, G, 2005, p. 33).⁴² Esta definición es correcta porque, como el mismo autor advierte, la definición no se limita al modelado de moléculas, determinación de sus propiedades o al uso de modelos matemáticos, sino que es un concepto extensible a muchas áreas y que se sigue desarrollando junto con la evolución de las computadoras.

Aunque la definición anterior es del año 2005, actualmente, la química computacional se sigue entendiendo de esta manera por diversos autores, por ejemplo, en un artículo pedagógico, Suárez Milán, M. del C. y Betancourt Arango, J.P. (2023) mencionan: “...*la química computacional (QC), entendiéndose esta, como la unión entre la química y la tecnología...*”⁴³

Por lo que esta será la dirección que se tomará en este trabajo, sin desmeritar otras definiciones distintas, ya que muchos conceptos son en sí, subjetivos al autor.

La química computacional, tiene muchos usos, como el pedagógico. Suficientes conceptos que antes, el profesor o la profesora tenían que explicar con dibujos en el pizarrón, hoy en día se pueden hacer con una laptop y un proyector, y visualizar a tres dimensiones una molécula, por ejemplo. Ahora, se pueden determinar parámetros geométricos, energías de tensión, mapas de potencial electrostático, propiedades físicas, perfiles de energía de reacciones, etc., de sistemas que involucren una, dos o más especies químicas.⁴⁴

Este subcampo tiene muchas ventajas, tales como: el ahorro de tiempo, salida de dudas al momento, comprobación de resultados, ahorro de dinero en reactivos, etc., pero también, tiene desventajas, como: los bancos de datos, el requerimiento de ordenadores, el pago de licencia de algún software, etc.

Tener en cuenta que la química computacional tiene sus límites es importante porque un profesionista debe considerar que esto sólo es una parte de la formación académica y necesaria para la nueva era digital, la otra parte importante, es el desarrollo y la puesta en práctica de habilidades físicas en un laboratorio real. Resultados experimentales pueden ser validados con los resultados teóricos, como se hace usualmente, o viceversa.

III.5.2. Antecedentes

Como indican Martínez Rojas, E. y Saavedra Amórtegui, J. B. (2017), hay dos componentes base para el desarrollo de la química computacional, un componente teórico y otro tecnológico.⁴⁵

Estas dos componentes explican bien las bases de esta área de conocimiento, pues el hablar del componente teórico, es hablar de la historia de la física y de la química, desde Demócrito y el átomo, hasta la formulación de la famosa ecuación del físico austriaco Erwin Schrödinger en 1925, es aquí donde diversos autores consideran que es el punto de partida de la química computacional.⁴⁶

Por otro lado, el componente tecnológico abarca la historia de la computación, partiendo desde la definición de los logaritmos, por el matemático e inventor escocés, John Napier en 1614⁴⁷, pasando por la invención de la válvula Fleming, por el físico e ingeniero eléctrico, John Fleming, en 1904⁴⁸, hasta la creación de la primer máquina programable y automática, la Z3, en 1941⁴⁹. Esto no podría tener un fin, puesto que se sigue desarrollando más y más tecnología computacional que seguirá dando paso a más avances de la vertiente principal de este apartado, la química computacional.

Mó, O. y Yáñez, M. (2011), describieron el desarrollo de la química cuántica en cuatro eras, de la química cuántica nace la química computacional.⁵⁰

La ecuación propuesta por el físico austriaco sólo podría ser resuelta para sistemas monoeléctricos (el hidrógeno) y esto generó que, la solución a sistemas más complejos implicara que sólo se tuviesen aproximaciones de lo que podría ser la realidad.⁵⁰

Entonces, Hartree y Fock, propusieron un método que arrojaría valores cuantitativos de la estructura electrónica de sistemas polielectricos pero con la limitación de no poder interpretarlos. Después, Roothaan y Hall, proponen las funciones de base, con el fin de reducir el problema a hallar los coeficientes de estas funciones para describir los orbitales de Fock. Estos sucesos, fueron la cuna de los métodos *ab initio*.⁵⁰

Ante los avances descritos, en ese entonces la química cuántica era sólo una ciencia muy limitada ante los ojos de la sociedad, sin embargo, en 1998, se otorgaba un premio Nobel que haría de esta rama de la química, una ciencia predictiva, pues gracias a John A. Pople y Walter Kohn, se estableció la teoría MPn ($n=2,3, 6\dots 9$), teoría que contemplaba la correlación del movimiento de electrones y sus cargas.⁵⁰

Se ha establecido que, la química computacional no debe ser sustituto de la química experimental, sino que deben ser campos de estudio complementarios, y el mejor ejemplo de cómo se desarrolló esta situación, data del año 1960 y el estudio del metileno (CH_2). En aquel año, se llevaron a cabo múltiples investigaciones que culminaron en la evidencia de que el ángulo de enlace de esta molécula era de 137.7° , evidencia que se obtuvo tanto de manera teórica con los métodos *ab initio* y con la manera experimental por medio de técnicas de resonancia de espín electrónico (ESR, por sus siglas en inglés).⁵⁰

Con el comienzo de grandes desarrollos en los ordenadores, los métodos *ab initio* se iban fortaleciendo con nuevas metodologías, una de ellas, la teoría del funcional de densidad (DFT, por sus siglas en inglés).⁵⁰

También, los cálculos de frecuencias de vibración permitieron obtener mejores resultados de variables termodinámicas, resultados que ayudarían a comprender la química cuántica, y con esto, el universo mismo... ¡vaya, qué locura!, ¿no?⁵⁰

El premio Nobel del año 1998, contemplaba el desarrollo de técnicas físico-químico-matemático-computacionales, para la solución a múltiples sistemas químicos que contemplaran alrededor de mil electrones, sin embargo, sistemas químicos biológicos, tienen más de mil electrones y aunque a finales del siglo XX, era un gran avance lo que se sabía, no fue hasta el año 2013 que, Martin Karplus, Michael Levitt y Arieh Warshel, obtuvieron el premio Nobel por proponer una metodología nueva que permitiría estudiar sistemas polielectrónicos de más de mil electrones por medio del uso de la mecánica clásica.⁵¹

¡Excelente! Otro obstáculo más que se ha vencido, todo era felicidad hasta que, la nueva solución del estudio de grandes sistemas químicos también trajo consigo nuevos retos, como el tiempo en el que los resultados se tardan en obtener, por ejemplo.⁵²

Otro de estos retos es la correlación electrónica (o entrelazamiento cuántico), propiedad que hace que las propiedades de sistemas individuales se combinen en sistemas conjuntos. Esta propiedad es difícil de contemplar a la hora de hacer química computacional aún con los métodos anteriormente mencionados, así que, por medio del procesamiento cuántico, que no es más que la simulación de sistemas cuánticos complejos a partir de resultados ya conocidos de sistemas cuánticos simples, se ha tratado de solucionar este obstáculo.

Para lo anterior, se necesitan computadoras cuánticas que funcionan con algoritmos diseñados específicamente para la solución de sistemas químico – cuánticos, así, se pretende reducir el tiempo de obtención de datos de los sistemas grandes de estudio, y luego de obtener estos datos, seguir utilizando las computadoras clásicas, por lo que se entiende que, las computadoras cuánticas son otra herramienta de apoyo más a la química computacional.⁵²

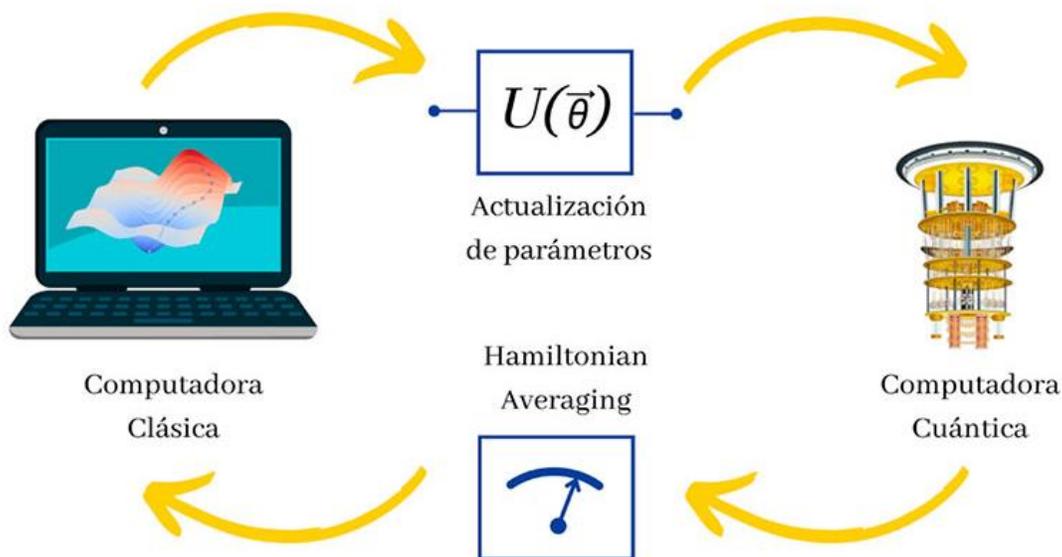


Figura 13. Relación entre la computadora cuántica y la clásica. (Anaya Morales, A. y Delgado Cepeda, F.J., 2022)⁵²

Como se puede notar, la importancia de la química computacional va en ascenso, tanto así que ya ha dado grandes frutos, como los anteriormente mencionados. Con las nuevas super computadoras que se están desarrollando y la nueva tecnología que está en proceso, es emocionante pensar en el futuro, en sus nuevas extensiones y sus nuevos retos.

III.5.3. Métodos de la química computacional

La manera en la que se pueden determinar las propiedades moleculares del modelo molecular que represente el sistema químico deseado, es por medio del uso de modelos teóricos que han sido computarizados y que sus resultados se han corroborado con datos experimentales de sistemas ya conocidos. Estos métodos se describen a continuación, y están divididos en dos secciones, Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.⁵³

III.5.3.1. Mecánica Molecular (MM)

En palabras generales, hay que entender a la MM como un modelo de esferas y resortes, donde las esferas representan a los átomos y los resortes a los enlaces. Al igual que un resorte, si a este se estira mucho, podría romperse. Estos valores de ruptura son los valores de energía de rompimiento reales que ya son conocidos. Pero este modelo sólo se queda en esto, en lo mecánico y como es de esperar, no contempla los efectos de los electrones.⁵³

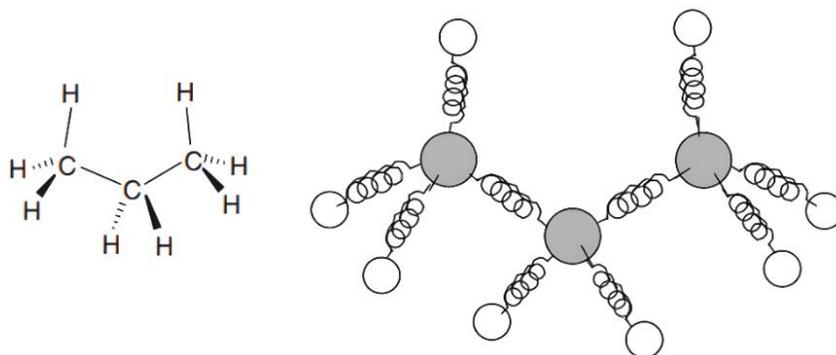


Figura 14. MM. (Lewars, 2011)⁵³

El principio de funcionamiento de este método radica en una expresión matemática en el que la energía de la molécula está en función de cuatro energías individuales. Así, el método encontrará aquella geometría en el que la energía total sea la más mínima. A este método a veces se le suele conocer también como método de campo de fuerza.⁵³

La expresión matemática mencionada es la siguiente:

$$E = \sum_{\text{Enlaces}} E_{\text{Estiramiento}} + \sum_{\text{Ángulos}} E_{\text{Flexión}} + \sum_{\text{Diedros}} E_{\text{Torsión}} + \sum_{\text{Interacciones}} E_{\text{No enlazantes}}$$

Donde:

$E_{\text{Estiramiento}}$: Es la contribución de energía del estiramiento de los enlaces

$E_{\text{Flexión}}$: Es la contribución de energía de la flexión de los ángulos

$E_{\text{Torsión}}$: Es la contribución de energía del movimiento de rotación sobre enlaces sencillos

$E_{\text{No enlazante}}$: Es la contribución de energía de las interacciones entre átomos o grupos no enlazantes

III.5.3.2. Mecánica Cuántica (MQ)

Para la mecánica cuántica, existen varios métodos que tienen su base en la ecuación de Schrödinger. Ya se ha establecido que diversos autores concuerdan en que la presentación de esta ecuación al mundo es el inicio de la química computacional, sin embargo, ¿cuál es la relevancia de esta ecuación?

La ecuación de Schrödinger es una de las ecuaciones fundamentales de la física moderna que básicamente describe cómo es el comportamiento de los electrones en una molécula.⁵⁰ Como muchas veces, una ecuación se puede escribir de distintas maneras según las condiciones que se estén considerando en el sistema de estudio. La ecuación que se presenta es la forma estacionaria, independiente del tiempo:⁵⁴

$$E\Psi = \hat{H}\Psi$$

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$

Donde:

E : Energía

\hat{T} : Energía cinética

Ψ : Función de onda

\hat{V} : Energía potencial

\hat{H} : Operador Hamiltoniano

El objetivo de esta expresión matemática es determinar Ψ (ψ), es decir, la función de onda, específicamente, el cuadrado de la función de onda. El valor de Ψ da información sobre los posibles estados energéticos del electrón y sus correspondientes funciones de onda, que, a su vez, se caracterizan por los números cuánticos (n , l , m_l y m_s). Una vez que se tiene este conjunto de datos, es posible determinar Ψ^2 , esta se relaciona con la probabilidad de encontrar al electrón en el átomo.⁵⁵

El problema es que esta operación matemática se vuelve muy compleja cuando se habla de más de un átomo. Una de las razones de su complejidad, son las operaciones que el Hamiltoniano involucra porque son numerosas, tanto que a las computadoras más avanzadas les cuesta trabajo resolver. Dada esta situación, se han desarrollado múltiples métodos que tienen la intención de ofrecer aproximaciones de la ecuación de Schrödinger usando diversos algoritmos, unos más sofisticados que otros.

III.5.3.2.1. Cálculos *ab initio*

Los cálculos *ab initio* se usan para geometrías moleculares, energías, frecuencias vibracionales, espectros, potenciales de ionización, afinidades electrónicas, así como propiedades como momentos dipolares. Estos cálculos siguen los principios de la mecánica cuántica, de ahí el nombre de *ab initio*, que quiere decir: “desde el principio”.⁵³

Cabe destacar que el empleo de estos métodos es muy tardado y dependiendo de la naturaleza de las aproximaciones que se necesiten, se determina el grado de dificultad y cuanto más difícil, más tiempo se necesita. La manera de emplear estos métodos, son a través de la metodología Hartree – Fock (HF) y las metodologías post-Hartree – Fock (HF).⁵³

¿Qué es lo que hace que los métodos *ab initio* sean tan tardados y complejos? La respuesta a esta pregunta también resuelve el por qué estos métodos son desde el principio. Resulta que estos métodos consideran todos los electrones del sistema químico de estudio, toman en cuenta también las constantes físicas de las partículas como la masa, la carga, la constante de Planck y la velocidad de la luz. Esto hace que estos métodos sean tan cercanos a la realidad.

III.5.3.2.2. Cálculos semiempíricos

Estos métodos, se ayudan de datos experimentales como parámetros definidos, así, se reduce el número de cálculos que la computadora tiene que hacer, por lo tanto, el tiempo de obtención de resultados es menor con respecto a los *ab initio*. Las metodologías más usadas son AM1 y PM3, metodologías parametrizadas cuidadosamente para reproducir valores experimentales. Como se lee, se deduce que son semiempíricos porque, se combinan parámetros de la teoría física con la experimentación.⁵³

III.5.3.2.3. Teoría del Funcional de Densidad

La Teoría del Funcional de Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), hace uso de un funcional, una entidad matemática relacionada a una función, la función de densidad electrónica. Estos métodos, tienen su base en dos teoremas que establecen las propiedades del estado fundamental de un átomo o una molécula por su función de densidad electrónica. La dificultad de estas aproximaciones radica en hallar un funcional que se acerque a los valores deseados. Por fortuna, estos cálculos son usualmente más rápidos que los *ab initio*, pero más lentos que los semiempíricos.⁵³

III.5.4. Funciones de base

Una vez que se han encontrado las aproximaciones de la función de onda de la ecuación de Schrödinger, hay que interpretar los resultados. Así, se hace uso de un conjunto de funciones que permitirán obtener una representación de los orbitales de un sistema químico. Hay muchos tipos de funciones de base, y si las bases son pequeñas, el tiempo de cálculo es pequeño, y si la base es grande, el tiempo también aumentará. Pero no sólo el tiempo es crucial cuando de funciones de base se trata, también de otros recursos computacionales, como el rendimiento del procesador de la computadora y la memoria. Otra consideración que se debe tomar en cuenta es que, mientras las funciones de base sean más pequeñas, menor será la precisión a valores reales y viceversa.⁴²

Usualmente, se usan dos tipos de funciones de base, los orbitales tipo Slater (STO) y los orbitales tipo gaussiano (GTO). El número de funciones y la precisión de estas (y del método) es lo que hay que contemplar de acuerdo con el sistema químico. Entonces, se dice que las funciones de base son expresiones matemáticas que ayudan a un método de cómputo, a ofrecer un panorama más amplio sobre los orbitales moleculares de nuestro sistema químico de interés. Dependiendo las características de este, es como se determina qué función de base se debe usar.⁴²

La base más sencilla se denomina base mínima, y esta sólo sirve para contener los electrones de átomos neutros. De aquí parte todo.⁴²

Sin embargo, es difícil estudiar átomos neutros solamente. Por lo que, con el tiempo, se fueron mejorando las bases simples hasta tener funciones de base doble, esto permite estudiar sistemas como el acetileno. Luego, están las funciones de base triple, mismas que permiten el estudio de la segunda fila de la tabla periódica.⁴²

Con lo anterior, Pople desarrolló las funciones de base tipo k-nlmG. La letra k se refiere al número de funciones gaussianas primitivas, y nlm es el número de funciones en que los orbitales de valencia se dividieron y la cantidad de funciones gaussianas primitivas que se necesitan para representar los orbitales. Existen las bases de función 3-21G y 6-31G.⁴²

Ahora, a las bases de valencia dividida (las de Pople), se les puede extender su alcance a cambiar la forma de los orbitales, por medio de la integración de funciones con polarización. Por otro lado, también existen las funciones difusas que tiene como función permitir a los orbitales un espacio mayor. Finalmente, si se requieren estudios de reactividad, el empleo de potenciales efectivos o pseudopotenciales, es el camino para hacerlo. Entonces, nuevamente se aclara que el uso de funciones de base depende de los requerimientos de interés y también, de las herramientas que el usuario pueda acceder.⁴²

Para esta investigación, se utilizó: el funcional híbrido B3LYP, el conjunto de bases 6-311G(d,p) y el potencial efectivo de *core* LANL2ZD.

B3LYP es un funcional híbrido porque, con el uso de la teoría de Hartree-Fock, hace uso de una mezcla de funcionales dependientes de la densidad. B es el funcional de intercambio de Becke, 3 quiere decir tres parámetros obtenidos de resultados experimentales y LYP significa que son los funcionales de correlación de Lee, Yang y Parr.⁵⁶ Este funcional se utiliza para la optimización de la geometría de moléculas y es relativamente rápido.⁵⁷ Es un método común para los cálculos con átomos de carbono.⁵⁸

El conjunto de bases 6-311G(d,p), es: el uso de 6 funciones primitivas gaussianas para construir los orbitales de *core* (6 y G) y el uso de la triplicación de los orbitales de valencia, donde uno es descrito por tres funciones primitivas, y las otras dos, por una función primitiva. (d, p) son funciones polarizadas.⁵⁹ Este conjunto se usa como complemento a B3LYP.

Por último, el potencial efectivo del *core* LANL2DZ, de Hay y Wadt, se usa para el reemplazo de los 60 electrones de la capa más interna del átomo de platino y para los 18 electrones de valencia restantes se incluyen al usar la base doble zeta de este mismo potencial.⁶⁰ Este tipo de potenciales son importantes cuando se usan metales de transición.⁶¹

III.5.5. Software computacional

En este apartado, se menciona el software utilizado para realizar química computacional, pues si bien ya se ha desmenuzado cómo funciona esta extensión de la química, es momento de continuar con el proceso que una persona con conocimientos químicos puede llevar a cabo para comenzarse en el desarrollo de una nueva habilidad complementaria a las técnicas experimentales.

III.5.5.1. Gaussian 16 y GaussView 6.0

Gaussian 16 es parte de una serie de programas y se utiliza para el modelado molecular y GaussView 6.0 es su interfaz gráfica. En estos programas, el usuario puede construir los sistemas químicos que se deseen, y con base a los métodos de mecánica molecular, mecánica cuántica y junto a las funciones de base, se pueden calcular las propiedades moleculares que se deseen estudiar. Estas herramientas fueron las que se utilizaron en este trabajo, y los resultados de mapas de superficie que se presentan en el capítulo V, se obtuvieron con estos programas.⁶²

La página web oficial de Gaussian ofrece una amplia descripción de los usos que tiene esta herramienta, y de manera específica, se detallan los métodos computacionales y las funciones de base que abarca (que la mayoría se explican en este escrito). Es como leer el manual completo de los programas, pero aquí está de más presentar tales especificaciones.⁶³

III.5.5.2. Spartan' 06

Otro software que se usó fue Spartan' 06. El principal uso que tuvo esta herramienta fue establecer las primeras geometrías moleculares de los sistemas químicos deseados, resulta más sencillo manejar Spartan que GaussView al inicio. También, otra utilidad que tuvo fue que una vez que se tenía el modelo molecular, se obtenían los conformeros a través de MM.⁶⁴

Spartan'06 tiene el mismo objetivo que GaussView 6.0, ser una herramienta de apoyo en los cálculos que se necesitan para estudiar química de una manera teórica, es una herramienta que también emplea métodos de la química computacional y sus respectivas funciones de base.

Gaussian 16, GaussView 6.0 y Spartan'06, tienen sus versiones más nuevas, y posiblemente seguirán teniendo más y más actualizaciones. Existen otros paquetes para realizar modelado molecular y la realidad es que no son complicados de aprender a usar.

III.5.6. Miztli

Del Náhuatl, la palabra Miztli significa “felino mayor” o “puma”. Miztli es una supercomputadora que se encuentra en el corazón de la UNAM, en Ciudad Universitaria. Esta supercomputadora integra un conjunto de computadoras capaces de trabajar al mismo tiempo y de forma coordinada, como si fuese una sola.⁶⁵

Miztli tiene una gran importancia en el sector de la investigación científica. Algunos de los eventos más conocidos, son: la simulación de la creación de una galaxia como la Vía Láctea⁶⁶, el soporte al entendimiento de los eventos sísmicos de México⁶⁷ y la herramienta que realiza los cálculos de las propiedades moleculares en química computacional. El uso de la supercomputadora ha sido clave en los trabajos de la línea de investigación de la que esta tesis forma parte.



Figura 15. Supercomputadora Miztli. (UNAM, LANCAD, s.f.)⁶⁵

III.6. Propiedades moleculares calculadas

De acuerdo con el Dr. Contreras (2011):

*“Las diversas propiedades que presenta una molécula están fundamentalmente definidas por la forma en que los electrones se distribuyen dentro de ella. Esa distribución, que está sujeta a las leyes de la mecánica cuántica, se conoce habitualmente como su estructura electrónica molecular”.*⁶⁸

Las siguientes propiedades moleculares, se calcularon con el uso de la supercomputadora Miztli. La razón de haberlas calculado es para detallar las moléculas de estudio. Anteriormente, se han reportado valores de algunas de estas propiedades para la perezona, y esto fue una de las guías para saber que el proceso de obtención de estas propiedades iba de manera correcta. Las propiedades podrían ser:

III.6.1. Distancia de enlace

La distancia de enlace o longitud de enlace o distancia internuclear, es la distancia de equilibrio entre los núcleos atómicos. Es medible experimentalmente por técnicas espectroscópicas o de difracción.⁶⁹

III.6.2. Ángulo de enlace

Esta propiedad, es el ángulo formado por tres átomos en los ejes imaginarios que unen el núcleo del átomo central con los núcleos de los átomos unidos a él.⁶⁹

III.6.3. Ángulo diedro

Un ángulo diedro es un ángulo que se forma por cuatro átomos consecutivos. Otra definición, es que es el ángulo formado entre dos planos.⁷⁰

III.6.4. Cargas

Estos valores indican si los átomos de la molécula presentan un exceso o defecto de carga. Es decir, permiten caracterizar de una forma cuantitativa las regiones de la molécula donde se acumula la carga electrónica (susceptibles de ataques electrófilos) y las regiones que se encuentran con defecto de carga (susceptibles de ataques nucleófilos).⁷¹

III.6.5. Mapa de potencial electrostático

En términos generales, es un mapa que muestra las regiones del exceso y deficiencia de densidad electrónica de la molécula. Estas regiones, son fuerzas de atracción o repulsión que se dan en la molécula en varios puntos del espacio.⁷²

III.6.6. Orbitales moleculares

Los orbitales moleculares son calculados para obtener sus energías con el fin de conocer el orden de “llenado” de estos y así, su configuración electrónica. Hay muchos de estos orbitales y dependen del sistema químico en estudio, sin embargo, los de interés son sólo dos, el HOMO y el LUMO.⁷¹

Por un lado, el Orbital Molecular Ocupado más Alto (HOMO, por sus siglas en inglés), es el último orbital molecular que se encuentra doblemente ocupado e indica dónde se encuentra el par de electrones que más pueden ser cedidos y, por otro lado, el Orbital Molecular Vacante más Bajo (LUMO, por sus siglas en inglés), es el orbital de menos energía que está vacío e indica el lugar donde más fácilmente se aceptarían un par de electrones.⁷¹

III.6.7. Espectroscopía de absorción en el infrarrojo

Este tipo de espectroscopia tiene sus bases en la absorción de la radiación infra roja (IR) por las moléculas en vibración. Cuando una molécula es irradiada con IR, comienza a vibrar y puede tener tipos de vibraciones, de tensión y de flexión. Esta técnica de caracterización es importante porque cada sistema químico presenta un espectro IR único.⁷³

III.6.8. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H

Esta técnica espectroscópica no destructiva se basa en las propiedades magnéticas de la materia y se aplica a cualquier sistema químico que contenga núcleos con espines nucleares. Tiene múltiples usos, entre ellos, la elucidación estructural de compuestos químicos de interés.⁷⁴

III.6.9. Descriptores de reactividad

Los descriptores de reactividad se han usado para entender procesos biológicos de moléculas orgánicas, pero sucede que, para compuestos inorgánicos, no hay tantos estudios que los reporten, y el problema con esto, es que estos descriptores son de gran utilidad para comprender la naturaleza reactiva producto de la geometría del sistema químico de interés y con esto, definir una actividad farmacológica o química específica para dicho sistema.⁷⁵

III.6.9.1. Potencial químico

Este descriptor, brinda información sobre la tendencia de los electrones a escapar de un sistema. La expresión matemática que permite calcular esta tendencia es:⁷⁵

$$\mu = -\frac{(AE + I)}{2}$$

III.6.9.2. Electronegatividad

La electronegatividad es el potencial químico con el signo contrario, según la definición de Mulliken, por lo que:⁷⁵

$$-\mu = \chi = \frac{(AE + I)}{2} = \frac{\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}}{2}$$

III.6.9.3. Dureza molecular

La dureza molecular es considerada una medida de la resistencia a la transferencia de carga.⁷⁵ Se calcula a partir de:

$$\eta = \frac{I - AE}{2} = \frac{\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}}{2}$$

III.6.9.4. Índice de electrofilicidad

Es una medida de la estabilización energética que ocurre cuando el sistema adquiere una carga adicional del ambiente.⁷⁶ Su valor se determina con:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

III.6.9.5. Potencial de ionización

Es la energía mínima necesaria para separar el electrón más externo del núcleo de un átomo neutro en estado gaseoso y así, convertirlo en un ión monopositivo gaseoso a condiciones de temperatura y presión de 1 atm y 25°C.⁷⁷ Se obtiene con la ecuación:

$$I = E_{positiva} - E_{neutra}$$

III.6.9.6. Afinidad electrónica

Tipo de energía que el sistema posee al aceptar un electrón en estado gaseoso y fundamental.⁷⁸ Se calcula usando:

$$AE = E_{neutro} - E_{negativa}$$

IV. METODOLOGÍA

La metodología que se describe a continuación es una síntesis de lo que se hizo en realidad, de no ser así y colocar los pasos de manera minuciosa, se podría caer en una lectura aburrida.

Paso 1. Teniendo en cuenta cuál es el sistema químico que se quiere estudiar, se pudo empezar a modelar este sistema en el software de Spartan'06. Ya que la molécula se encontraba estructurada de acuerdo con las necesidades, era momento de prepararla el análisis conformacional.

Paso 2. Existe una herramienta del programa computacional Spartan'06 que permite la selección de los sitios rotacionales que el usuario desee estudiar. En este trabajo fueron seleccionados seis sitios de rotación teniendo en mente qué átomos de la molécula podrían tener más relevancia que otros.

Paso 3. Haciendo uso de los conocimientos de química computacional, fue elegido el método de mecánica molecular para obtener los conformeros más estables del sistema químico que interesa, esto se hizo con el criterio de querer obtener distintas geometrías cercanas a la realidad en un tiempo muy corto (cuestión de minutos), Más adelante esto tendrá otro uso.

Paso 4. Los conformeros obtenidos (alrededor de 20) fueron discriminados con el fin de hallar las geometrías más estables con ayuda de la energía relativa y la posición usual de la perezona.

Paso 5. Ya que se han seleccionado los conformeros, estos tienen una extensión general llamada PDB (Protein Data Bank). Esta extensión abre en muchos tipos de programas computacionales, y entonces, es cuando se recurrió a la ayuda de GaussView 6.0. Este software, fue de gran ayuda para transformar los archivos PDB a la extensión GIF (Gaussian Input File), esto debido a que es la extensión que se necesitará más adelante. En el cambio de extensión y de archivo, a veces se suelen borrar enlaces o los enlaces triples o dobles, cambian a sencillos, entonces, se verificó que siempre que se seguía trabajando a la misma molécula.

Paso 6. Al momento de generar los archivos GIF, haciendo uso de un patrón de comandos, se realizaron los ajustes a los funcionales que se requieran, B3LYP, 6-311G(d,p) y en el caso de moléculas con platino y paladio, se añadió el potencial efectivo del *core* LANL2DZ.

Paso 7. Con lo anterior, se puede realizar una primera optimización con ayuda de la Supercomputadora *Miztli* (DGTIC-UNAM). Para la generación de los archivos, también se hizo uso de patrones creados anteriormente y sólo fue cuestión de acomodar datos del archivo a optimizar, datos como: nombre, funcionales, propiedad a calcular, coordenadas en tres dimensiones de la molécula y si es el caso, añadir LANL2DZ para cuando se usan metales. El patrón tiene espacios entre líneas de código, estos espacios son muy importantes y en todo momento deben respetarse. Una vez generados los archivos, se mandaron a calcular con el uso de comandos y para corroborar que esto se realizó de manera correcta, al finalizar, se debería de visualizar un archivo .com y otro tipo .log.

Paso 8. Algunas horas o días después, se podrían visualizar los cálculos. De los conformeros enviados a Miztli, se vuelven a discriminar con la estabilidad de sus energías. Así, se reduce el número de conformeros y a los elegidos se les calculan las propiedades geométricas, electrónicas, espectroscópicas y sus descriptores de reactividad. Esto también se realizó con ayuda de patrones ya establecidos en Miztli.

Paso 9. Finalmente, los valores resultantes de cada propiedad y cada descriptor se colocan en tablas de una hoja de cálculo de Excel, generando el resumen de la descripción de un sistema químico en particular. Algunas de estas propiedades, como los mapas de potencial electrostático y los orbitales HOMO y LUMO, se verán reflejados en imágenes. Estos resultados son los que se muestran y analizan en el siguiente apartado.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este trabajo contempló el estudio de tres sistemas químicos. El primero es un ligante formado por un benceno que está unido a dos átomos de azufre, y en cada átomo de azufre, se une una perezona.

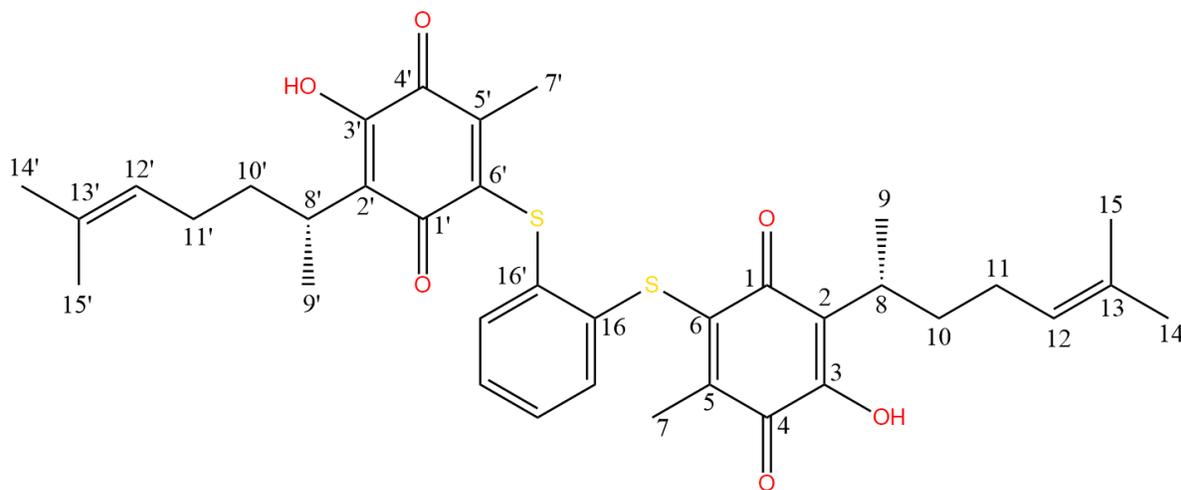


Figura 16. Ligante.

Para el ligante, se proponen dos nombres que lo identifican:

Nombre de acuerdo a las reglas IUPAC: (*R*)-6-6'-(16,16'-fenilenbis(sulfanedilo))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-13-metilhept-14-en-8-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona)

Nombre corto: Perezona-fenilen-16,16'-ditiol o PFD, siglas que evitarán el uso del nombre completo en el resto del escrito.

El segundo sistema es un complejo entre el ligante de la Figura 16 y un *cis*-dicloroplatino (II). El *cis*platino, es una molécula ya conocida a nivel mundial, se han determinado sus propiedades y se han propuesto derivados del mismo con el fin de reducir sus efectos tóxicos.

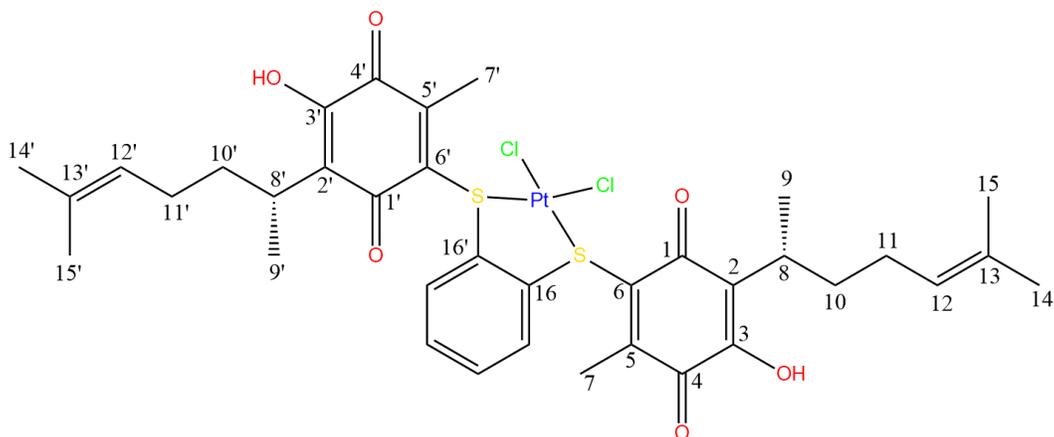


Figura 17. Complejo de *cis*platino.

Para el complejo de platino, se proponen dos nombres que lo identifican:

Nombre de acuerdo a las reglas IUPAC: (*R*)-6-6'-(16,16'-fenilenbis(sulfanedilo))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-13-metilhept-14-en-8-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona)-dicloroplatino(II)

Nombre corto: *Cis*-dicloroplatino(II)-perezona-fenilen-16,16'-ditiol o [PtCl₂(PFD)], siglas que evitarán el uso del nombre completo en el resto del escrito.

El tercer sistema químico es un complejo entre el ligante y un *cis*-dicloropaladio (II). Para este caso, la propuesta de este complejo es ir formando un camino que ayude a estudiar la viabilidad de emplear paladio en este complejo como una alternativa más.

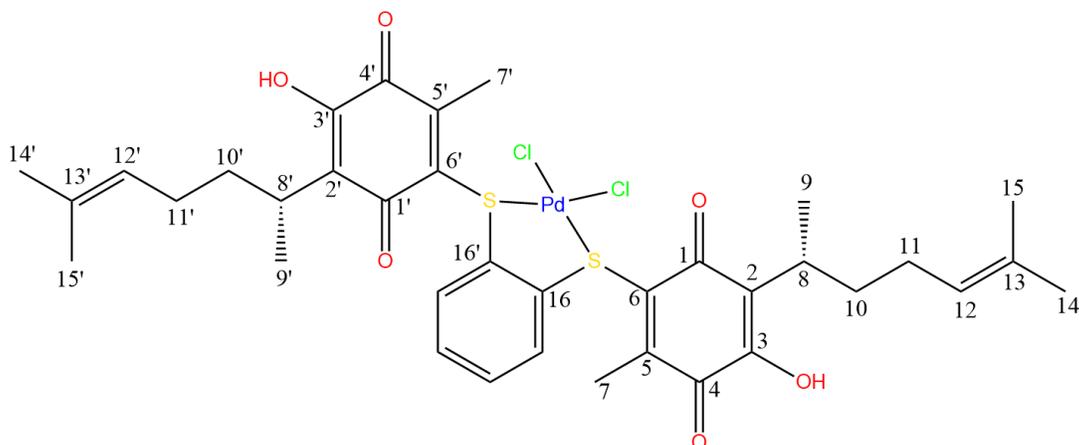


Figura 18. Complejo de *cis*paladio.

Para el complejo de paladio, se proponen dos nombres que lo identifican:

Nombre de acuerdo a las reglas IUPAC: (*R*)-6-6'-(16,16'-fenilenbis(sulfanedilo))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-13-metilhept-14-en-8-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona)-dicloropaladio(II)

Nombre corto: *Cis*-dicloropaladio(II)-perezona-fenilen-16,16'-ditiol o [PdCl₂(PFD)], siglas que evitarán el uso del nombre completo en el resto del escrito.

Las Figuras 16, 17 y 18, presentan una numeración específica en la perezona, así es como en publicaciones anteriores sobre perezona, se estableció esta numeración. Como se tiene una perezona por cada átomo de azufre, basta con decir que una de las dos perezonas tiene la misma numeración, pero con un apóstrofo. Lo mismo para cada átomo de azufre y de cloro.

En la metodología de esta tesis, se menciona el uso de sitios rotacionales. Estos sitios, se marcaron en los enlaces: S-C6, C2-C8, C10-C11, S'-C6', C2'-C8' y C10'-C11'. La razón de haber marcado estos sitios es que son puntos donde se esperan rotaciones más relevantes, pues no tendría importancia alguna marcar más sitios y menos aún, sitios juntos.

Ya que los sitios rotacionales se habían marcado con el párrafo anterior, se realizó el análisis conformacional con Spartan'06 y de los confórmeros obtenidos, se tomaron dos criterios para la selección de estos:

1. Que la diferencia de mínima energía entre los confórmeros no fuese de más de 5 kcal/mol.
2. Y que tuvieran distinta distribución espacial, predominando aquella estructura conocida que se está buscando.

V.1. Ligantes

Para los conformeros de los ligantes, sucedió que, a pesar de haber calculado aproximadamente 20 conformeros, sólo dos de ellos fueron elegidos porque los demás poseían geometrías que no eran de interés, dado que no poseían la cadena lateral hidrocarbonada en la parte superior o inferior del anillo quinónico, situación que aporta más estabilidad al ligante.

La Tabla 2 registra los valores de la energía electrónica de los conformeros, así como la energía relativa. Se presentan en dos unidades de medición.

Tabla 2. Energía electrónica y relativa de los conformeros del ligante.

Conformero	Energía electrónica (Hartree)	Energía relativa (Hartree)	Energía electrónica (kcal)	Energía relativa (kcal)
M5C1	-2645.328986	0	-1659977.987	0
M5C2	-2645.332775	0.003789	-1659980.364	2.37

Nota: Para el cálculo de la energía relativa, se resta la energía electrónica del conformero más estable con la energía del conformero.

Las Figuras 19 y 20, muestran las geometrías optimizadas de los conformeros del ligante. La geometría del conformero M5C1, muestra un espacio más abierto en la posición de los dos átomos de azufre en comparación de la geometría del M5C2, es decir, M5C1 tiene un efecto estérico menor que M5C2, pudiendo favorecer la formación de un enlace covalente coordinado más estable con platino o paladio.

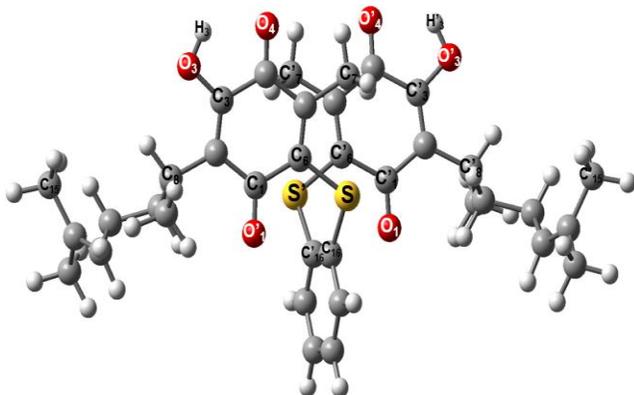


Figura 19. Geometría optimizada de M5C1.

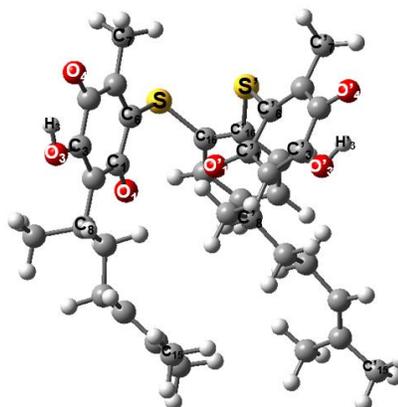


Figura 20. Geometría optimizada de M5C2.

En el anillo quinónico, específicamente en el carbono 2, que es el átomo donde se encuentra la cadena lateral, se busca que esta cadena tenga una distribución espacial de tal forma que esta se encuentre sobre el anillo quinónico, pues es la geometría que anteriormente ha mostrado más estabilidad respecto a otras geometrías moleculares.⁷⁹

La visualización de estas imágenes es posible gracias al uso de GaussView 6.0. También, se observa que los átomos de carbono poseen un color gris, los de hidrógeno son blancos, los de azufre son amarillos y los de oxígeno son rojos.

V.1.1. Parámetros geométricos

V.1.1.1. Distancias de enlace

Las distancias de los enlaces que se presentan en la Tabla 3, son los enlaces que tienen mayor relevancia respecto a los demás debido a la naturaleza misma del enlace, es decir, vale la pena estudiar los enlaces de los átomos con los que puede haber una formación de un enlace coordinado (azufre), o con aquellos en donde existe una mayor densidad de electrones (oxígeno). La numeración que sigue la Tabla 3 es de acuerdo con la numeración que se presenta en la Figura 16.

Tabla 3. *Distancia de enlace (Å) de los conformeros del ligante.*

Enlace	M5C1	M5C2
	Distancia (Å)	Distancia (Å)
S-C6	1.770	1.781
S-C16	1.797	1.801
C6-C1	1.521	1.516
C1-O1	1.218	1.218
(OH), O3-H3	0.977	0.976
S'-C6'	1.770	1.769
S'-C16'	1.797	1.796
C6'-C1'	1.521	1.522
C1'-O1'	1.218	1.218
(OH), O3'-H3'	0.977	0.977

Ahora, dada la estructura molecular de ambos conformeros, se puede observar una diferencia de valores de distancia de enlace entre ellas.

La distancia de enlace los enlaces: S-C6, S-C16, S'-C6', S'-C16', poseen valores de 1.770 Å hasta 1.801 Å, y en la literatura se reportan valores teóricos de 1.76-1.77 Å,⁷⁹ se puede decir que los valores son similares, aunque, los valores teóricos reportados en la referencia 79 se obtuvieron con el funcional B3LYP y el conjunto de funciones de base 6-311G++(d,p) y los valores obtenidos en este trabajo son con el mismo funcional, pero con el conjunto de funciones de base 6-311G(d,p).

Por otro lado, los valores de C6-C1 y C6'-C1', poseen valores muy distintos a los reportados en literatura (1.469 Å experimental y 1.492 Å teórico).⁷⁹ Lo que influye en estas diferencias, es el ambiente químico del ligante y la posición de su estructura en el espacio.

En cambio, las distancias de enlace de C1-O1 y C1'-O1' vuelven a conservar una relación muy cercana al valor de referencia teórico (1.226 Å experimental y 1.225 Å teórico).⁷⁹ Sucede lo mismo con los grupos hidroxilos (O3-H3 y O3'-H3'), es decir, el valor reportado (0.975 Å)⁷⁹ a comparación de los obtenidos en la Tabla 3, no indican una relevancia en cuanto a diferencias de longitud de enlace.

V.1.1.2. Ángulo de enlace

La determinación de ángulos de enlace de los confórmeros, por medio del uso del software GaussView 6.0, resultó bastante sencillo. Se muestran los resultados obtenidos:

Tabla 4. Ángulos de enlace (°) de los confórmeros del ligante.

Ángulo de enlace	M5C1	M5C2
	Ángulo (°)	Ángulo (°)
C16-S-C6	108.0	104.6
S-C6-C1	120.1	117.9
C6-C1-O1	119.3	119.4
O1-C1-C2	121.4	120.9
C1-C6-C5	121.6	121.7
C3-O3-H3	105.1	105.1
C16'-S'-C6'	108.0	103.1
S'-C6'-C1'	120.1	117.8
C6'-C1'-O1'	119.3	119.4
O1'-C1'-C2'	121.4	121.2
C1'-C6'-C5'	121.6	121.6
C3'-O3'-H3'	105.1	105.2

Ambos confórmeros del mismo ligante, a simple vista, parecen estructuras moleculares muy distintas, pero al momento de centrar la atención en los ángulos comprendidos entre tres átomos, se puede notar que hay muchos ángulos que no son tan diferentes entre los confórmeros.

El acomodo de los átomos en el espacio de ambos confórmeros, presentan diferencias más notables en la parte donde se encuentra el azufre.

Los ángulos: C16-S-C6, S-C6-C1, C16'-S'-C6' y S'-C6'-C1', presentan valores considerablemente más distintos entre M5C1 y M5C2, y esto es debido a la geometría molecular que presentan estos confórmeros.

S-C6-C1 y S'-C6'-C1' son valores que se pueden comparar con algunos derivados de perezona con azufre. Estos derivados, tienen ángulos teóricos donde el menor es 118.7° y el mayor es de 121.5°.⁷⁹ En la Tabla 4, podemos identificar que los resultados obtenidos no difieren de manera significativa con los valores teóricos reportados.

En los conformeros M5C1 y M5C2, los ángulos C6-C1-O1 y C6'-C1'-O1' obtenidos en este trabajo, también se pueden comparar con los de la literatura, pues los reportados son: 119.3° valor experimental y 118.3 ° valor teórico⁷⁹, y los ángulos que se reportan en la Tabla 4, son más cercanos a los reportados en la literatura. Sucede lo mismo con O1-C1-C2 y O1'-C1'-C2', pues los reportados son: 120.4° valor experimental y 121.9° valor teórico.⁷⁹

Que los valores reportados en este escrito sean parecidos a otros trabajos de índole internacional, refleja que el funcional B3LYP y el conjunto de funciones de base 6-311G(d,p), son buenos parámetros para obtener valores teóricos bastante similares a los reportados de manera experimental.

La diferencia (mínima) que pueda llegar a existir entre los ángulos de este trabajo y los de artículos científicos de esta rama, es debido a que el sistema químico no es idéntico, pues, aunque sean derivados de perezona, las moléculas que estén unidas a esta claramente afectan el ambiente químico en cuestiones de efecto estérico, geometría molecular y densidad electrónica en zonas específicas, por ejemplo.

V.1.1.3. Ángulo diedro

Los ángulos diedros son valores que forman parte de la caracterización de moléculas y por tal motivo, en esta investigación se presentan los ángulos diedros de los conformeros de PFD.

Tabla 5. Ángulos diedros (°) de los conformeros del ligante.

Diedro	M5C1	M5C2
	Ángulo (°)	Ángulo (°)
S-C6-C1-O1	4.4	-2.8
S-C6-C5-C4	-177.5	176.1
C1-C6-S-C16	30.4	-52.0
O1-C1-C6-C5	-167.4	168.3
S'-C6'-C1'-O1'	4.4	-3.8
S'-C6'-C5'-C4'	-177.5	176.0
C1'-C6'-S'-C16'	30.3	-51.5
O1'-C1'-C6'-C5'	-167.4	167.0

Es aceptado que, aquellos carbonos con hibridación sp^2 usualmente tienen ángulos diedros de 0° y 180°, y las simetrías que contienen estos valores, suelen ser planares.⁸⁰ Dicho esto, los ángulos O1-C1-C6-C5 y O1'-C1'-C6'-C5' son ángulos pertenecientes a la quinona y que difieren de ser valores exactos de 0° o 180° debido al efecto estérico por parte de la cadena lateral, de ambos oxígenos de la quinona, del grupo OH y del heteroátomo azufre.

El hecho de presentar valores negativos es indiferente de los valores positivos porque el signo sólo indica una referencia de la posición en el espacio del ángulo diedro.

La Tabla 5, también muestra información sobre el efecto de la geometría molecular de cada confórmero y sus ángulos diedros medidos, porque, los valores primos de los valores sin apóstrofe son parecidos en el confórmero M5C1, pero en el caso de M5C2, existen diferencias ligeramente apreciables.

V.1.2. Cargas atómicas

Respecto a las cargas atómicas naturales, existen dos situaciones. Primero, los átomos que se reportan en la Tabla 6, fueron seleccionados por la diferencia que presentan entre ellos, ya sea por la naturaleza de su número atómico o por la hibridación que presentan. Como segunda situación, estos valores se obtuvieron mediante el Análisis de Poblaciones Naturales (NPA, por sus siglas en inglés), que es un método de cálculo computacional usual para sistemas químicos de alto carácter iónico.⁸¹

Tabla 6. Cargas atómicas naturales obtenidas bajo el esquema de NPA (e^-) de los confórmeros del ligante.

Átomo	M5C1	M5C2
	Carga (e^-)	Carga (e^-)
S	0.332	0.293
C16	-0.158	-0.168
C6	-0.168	-0.159
O1 (C1)	-0.534	-0.536
O3 (C3)	-0.652	-0.658
H3 (O3)	0.484	0.482
O4 (C4)	-0.566	-0.564
S'	0.332	0.332
C16'	-0.158	-0.151
C6'	-0.168	-0.191
O1' (C1')	-0.534	-0.536
O3' (C3')	-0.652	-0.654
H3' (O3')	0.484	0.484
O4' (C4')	-0.566	-0.561

Debido a las fuerzas de Van der Waals, específicamente un puente de hidrógeno intramolecular fuerte entre el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo adyacente (O-H --- O=C), se presencia que los átomos con carga más negativa son los O3 y O3'.

Si la atención se presta hacia los hidrógenos del grupo hidroxilo, se observa que estos poseen la carga más positiva. Los valores anteriores descritos son resultados que tienen el mismo comportamiento que otras investigaciones de este tipo.^{79, 82, 83}

También se puede observar, que las cargas de los mismos átomos de los dos conformeros, poseen valores muy similares, a excepción de: S, C16, C6, S', C16' y C6', esto debido a la geometría de la molécula, pues, principalmente en M5C2, tiene más diferencias entre sus átomos porque la geometría que posee no es tan simétrica y esto afecta en el efecto de resonancia de la perezona sobre los átomos de azufre, del carbono 6 y 16.

V.1.3. Propiedades electrónicas

V.1.3.1. Mapa de potencial electrostático

Los MPE son herramientas que contemplan como indicadores de regiones de reactividad y se han empleado para estudiar interacciones de electrón-donador y electrón-receptor⁸², en complemento a lo explicado al apartado III.6.5.

Las Figuras 21 y 22, son los MPE de los conformeros M5C1 y M5C2, con el detalle de poseer la misma posición que las Figuras 19 y 20, con el fin de mostrar con la mayor claridad posible, las regiones de reactividad.

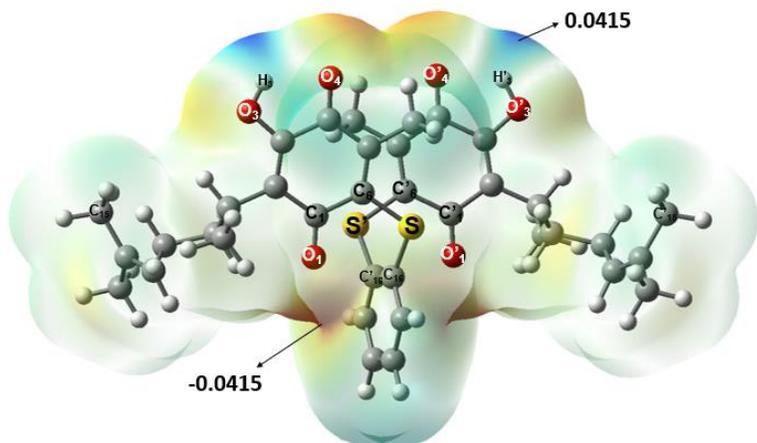


Figura 21. Mapa de potencial electrostático del conformero M5C1.

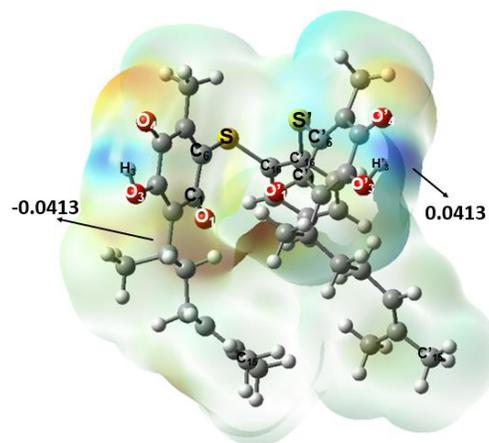


Figura 22. Mapa de potencial electrostático del conformero M5C2.

Los valores señalados con flechas son los extremos del rango de color que conforman las zonas reactivas de la molécula. En cualquier otro punto donde no esté señalado, se hallarían valores intermedios. Los colores más intensos (rojos), son las zonas más negativas, los sitios nucleofílicos y en los colores con tonos más claros (azules) representan los sitios electrofílicos.⁸²

A pesar de ser la misma molécula, la geometría que esta presenta influye nuevamente en otra propiedad. Nótese que M5C1 posee la zona de mayor densidad electrónica (-0.0451).

Los oxígenos de la quinona ubicados en los carbonos 1, 2, 1' y 2', son poseedores de los sitios nucleofílicos debido al par electrónico libre, en cambio, los hidrógenos del grupo hidroxilo, tienen los sitios electrofílicos. Las cadenas hidrocarbonadas no presentan valores significativos como zonas reactivas, como es de esperarse.

V.1.3.2. Orbitales moleculares

Las siguientes imágenes que se presentan, son las representaciones de los orbitales HOMO y LUMO, calculados por Miztli y visualizados por GaussView 6.0.

El valor de la energía aportado por el orbital HOMO, regularmente se asocia con la capacidad de donar electrones hacia los orbitales no ocupados. Por otra parte, el valor de la energía aportado por el orbital LUMO, comúnmente se relaciona a la habilidad de la molécula para aceptar electrones.⁸²

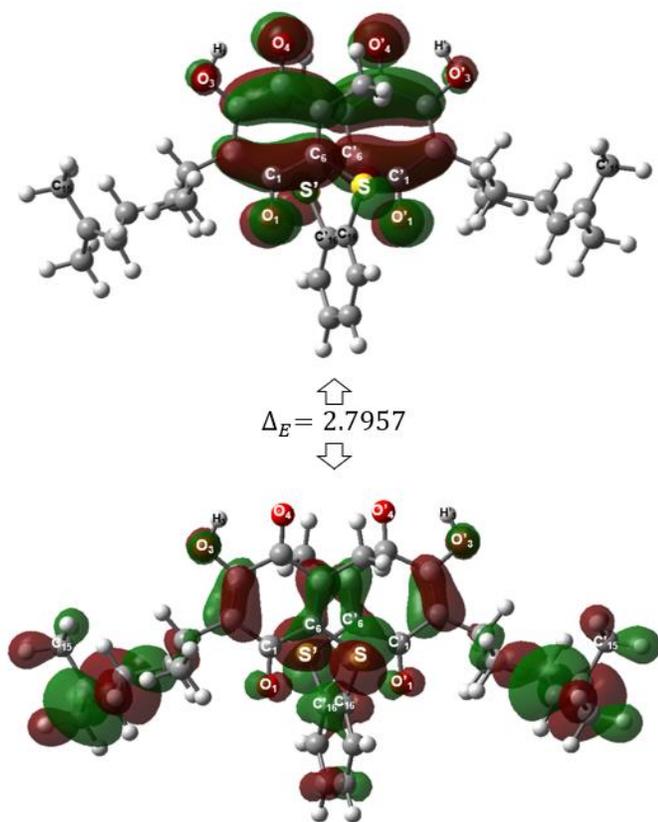


Figura 23. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5C1.

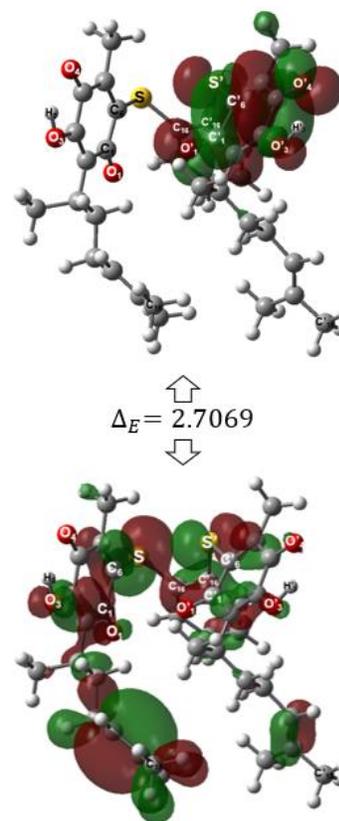


Figura 24. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5C2.

Es interesante señalar los átomos que contribuyen al HOMO y al LUMO en ambos conformeros. En el caso de M5C1, el LUMO se construye por los anillos quinónicos y por los heteroátomos, pero en el caso de M5C2, el mismo orbital sólo es construido por un solo anillo quinónico y un átomo de azufre. En cuanto a los orbitales HOMO de ambos conformeros, estos se componen por casi toda la molécula, a excepción de los átomos que aportan al LUMO.

Una de las utilidades de obtener los orbitales HOMO y LUMO, es que el LUMO, por definición de concepto, nos indica las zonas de interacción para posibles ataques nucleofílicos.

Al momento de calcular los orbitales moleculares, dado que la molécula ligante es un sistema químico grande, se obtuvieron muchos orbitales moleculares, pero se debe recordar que sólo interesan dos de todos, estos dos orbitales se encuentran ubicados en la Tabla 7:

Tabla 7. *Energía de los orbitales frontera y obtención del GAP de los conformeros del ligante.*

Confórmero	Posición HOMO	Posición LUMO	HOMO (Hartree)	LUMO (Hartree)	GAP (Hartree)	GAP (eV)
M5C1	169	170	-0.23224	-0.1295	0.10274	2.795658
M5C2	169	170	-0.2308	-0.13132	0.09948	2.70695

En la Tabla 7, se puede visualizar que la posición de los orbitales HOMO y LUMO son las mismas en ambos conformeros, pero, debido a la disposición en el espacio de la molécula, la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO (LUMO-HOMO), o GAP, muestra un valor diferente para cada conformero.

La comparación de estos dos conformeros en este ámbito, está sujeta al valor del GAP. Aquel conformero con menor valor de GAP, M5C2, es aquella estructura química que más reactividad tendrá, y el conformero con un mayor valor de GAP, M5C1, es el sistema químico que más estable será. Por otro lado, los datos de GAP de los conformeros M5C1 y M5C2 concuerdan con los indicados para los ligantes perezona-propan-1,3-ditioi.⁸⁴

V.1.4. Propiedades espectroscópicas

V.1.4.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo

Por medio de instrucciones y una serie de coordenadas, se pudo obtener un espectro IR teórico de ambos conformeros. En la Tabla 8, se registraron los valores más representativos de las bandas del espectro, valores que también corresponden a distintos tipos de vibraciones que el sistema químico presenta.

El rango de operación del espectro IR fue de 4,000 a 500 cm^{-1} . Los resultados obtenidos son los valores más altos para cada tipo de vibración en la zona específica señalada en la Tabla 8, aunque, los valores que se reportan no son los arrojados por el programa, pues a los valores calculados reales, se les aplicó un factor de corrección de escala de 0.9654 para aquellas frecuencias con valores mayores a 1000 cm^{-1} , y para frecuencias menores a 1000 cm^{-1} , se aplicó un factor de 0.9808. Correcciones que se tienen que aplicar para cuando se hace uso del funcional B3LYP.⁸⁵ Los valores corregidos son aquellos que están marcados en negritas.

Por otro lado, el porcentaje de error se calculó de la siguiente manera:

$$\%E = \frac{\text{Valor calculado corregido} - \text{Valor teórico}}{\text{Valor teórico}} \times 100\%$$

Tabla 8. Frecuencias de absorción (cm^{-1}) de los confórmers del ligante y datos teóricos de desviación con respecto a los valores experimentales de perezona reportados.

Asignación		Perezona	Confórmero	Error	Confórmero	Error	
Tipo de vibración	Par atómico	Experimental ⁸⁶ / Teórico ⁷⁹	M5C1	%E	M5C2	%E	
O-H Estiramiento	O3-H3	3310 ⁸⁶ -3304/3513	3591.37	-1.31	3595.91	-1.18	
			3467.11		3471.49		
	O3'-H3'		3591.37	-1.31	3589.31	-1.36	
			3467.11		3465.12		
C=O Estiramiento simétrico	C1-O1	1605 ⁸⁶ -1648/1637	1716.05	1.20	1707.92	0.72	
			1656.67		1648.83		
	C1'-O1'		1716.05	1.20	1702.21	0.39	
			1656.67		1643.31		
	C4-O4	1605 ⁸⁶ -1648/1647	1687.96	-1.06	1691.23	-0.87	
			1629.56		1632.71		
			C4'-O4'	1687.96	-1.06	1688.70	-1.02
				1629.56		1630.27	
O-H Flexión	O3-H3	1420/n.r.	1422.75	-3.27	1425.76	-3.07	
			1373.52		1376.43		
	O3'-H3'		1422.75	-3.27	1427.23	-2.97	
			1373.52		1377.85		
C-O Estiramiento	C3-O3	n.r./1199(exp.)	938.69	-23.21	1009.05	-18.75	
			920.67		974.14		
	C3'-O3'		938.69	-23.21	999.55	-18.24	
			920.67		980.36		

NOTA: en algunos valores de referencia, se colocaron tres datos debido a que las fuentes de donde se obtuvieron, en algunos casos, había valores experimentales y teóricos, y en otros casos, sólo había un valor experimental como referencia, y también, n.r. quiere decir: “no reportado”.

Estos valores de referencia colocados en la Tabla 8, corresponden a los tipos de vibraciones señalados observables en el espectro de la perezona (cualquiera de las dos) que forma parte de la estructura del precursor de los complejos metálicos, por eso son datos que sirven para comparar el trabajo realizado.

Cabe resaltar que estos números corresponden a los resultados que GaussView 6.0 permite ver. Otra manera de haberlos escrito pudo haber sido mediante el mismo espectro IR, que también se puede apreciar en el programa, con intervalos de las barras que corresponden a cada tipo de vibración. Este espectro no se muestra en este trabajo debido a que los valores que se mostrarían no serían los valores corregidos.

Una de las primeras observaciones notables en la Tabla 8, es que, los valores corregidos, tienen un parecido entre ambos confórmeros y las diferencias insignificantes, se deben a la geometría de la molécula.

Entonces, en la vibración de estiramiento del grupo hidroxilo, se presentan valores calculados que son más cercanos al valor teórico reportado (3513 cm^{-1}), que a los dos valores experimentales registrados (3310 y 3304 cm^{-1}). Para el caso del estiramiento simétrico de C=O, los datos calculados se acercan más al valor experimental de 1648 cm^{-1} .

La flexión de O-H y el estiramiento de C-O, presentan discrepancias entre los valores calculados por la computadora y los valores de referencia. Estas discrepancias, como se ha mencionado antes, son debidas al estudio de los diferentes sistemas químicos y diferentes métodos de cálculo, pues las referencias teóricas son exclusivamente de la molécula de la perezona con el uso del conjunto de bases 6-311++G(d,p).⁷⁹

De manera general, para los valores calculados corregidos, se les realizó una operación matemática para la determinación del porcentaje de error entre estos y el valor teórico reportado. El signo del porcentaje de error, indica si el dato correspondiente al ligante está por encima o por debajo del valor de referencia correspondiente a la perezona.

V.1.4.2. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H

La segunda propiedad espectroscópica calculada, también requirió de dos correcciones en los valores que Mitzli calculó usando el funcional B3LYP y el conjunto de funciones de base 6-311G(d,p). Esta corrección de valores se usa porque al momento de realizar una la RMN o NMR (por las siglas en inglés y que es más común dirigirse de esta manera) se necesita un estándar que fije una escala en el espectro, y es muy usual el uso del tetrametilsilano (TMS).⁸⁸

La primera corrección es para la NMR de los carbonos o ^{13}C , y se utiliza el valor de 183.8594 ppm , y la segunda corrección, es para la NMR de los hidrógenos o ^1H con un valor de 31.9901 ppm . Estos valores, son valores promedios obtenidos por los correspondientes átomos de carbono y de hidrógeno de la molécula de TMS. Ahora, es importante mencionar que la corrección mencionada, se realizó de tal manera que, los valores visualizados en GaussView 6.0 fueron restados a los valores de referencia y así, se obtuvieron los datos registrados en las Tablas 9 y 10.

Como información adicional, los valores experimentales de ^{13}C de referencia fueron obtenidos con ayuda de un espectrómetro con frecuencia de 75MHz para carbono e hidrógeno, usando como solvente químico el cloroformo deuterado para RMN, o CDCl_3 y el TMS como referencia interna.⁸⁹

Para el caso de los valores experimentales de ^1H de referencia, fueron obtenidos a condiciones de frecuencia de 500 MHz y a una temperatura de 25°C , con el uso de CDCl_3 y el TMS, con la misma función que con los valores de ^{13}C .

A continuación, se presentan las Tablas 9 y 10 obtenidas.

Tabla 9. Desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) de los conformeros del ligante.

	Átomo	Perezona (Experimental/Teórico ⁷⁹)	Conformeros	
			M5C1	M5C2
Grupo Carbonilo	C1	195.4/187.3	186.105	186.451
	C1'		186.105	185.333
	C4	192.1/184.2	183.521	186.504
	C4'		183.521	184.591
Sistema benzoditiol	C16	-	146.705	143.437
	C16'		146.705	154.890
Grupo hidroxilo	C3	158.6/151	155.424	156.314
	C3'		155.424	156.663
Carbono vinílico de la cadena lateral	C12=C13	134.9 a 141.3/ 124.4 a 131.2	132.657	133.764
	C13=C12		139.740	139.311
	C12'=C13'		132.657	133.156
	C13'=C12'		139.740	139.551
C=C de la quinona	C2-C3	130.3, 158.6, 147.9 y 143.1/ 124.2, 151, 140.5 y 135.6	130.721	132.563
	C3-C2		155.424	156.314
	C5-C6		137.878	145.189
	C6-C5		163.055	159.916
	C2'-C3'		130.721	130.295
	C3'-C2'		155.424	156.663
	C5'-C6'		137.878	146.210
	C6'-C5'		163.055	161.573

Por medio del programa GaussView 6.0, se puede visualizar el espectro de RMN que muestra los núcleos de ^{13}C y con la identificación de la función de “labels” del mismo software, se pueden seleccionar aquellos núcleos de interés.

La teoría indica que, aquellos agentes químicos que se ubican en desplazamientos químicos altos, se les asigna el concepto de campo bajo y son aquellos que poseen menor densidad electrónica, y, por lo tanto, se encuentran con menos protección, mientras que aquellos que se encuentran a un desplazamiento químico bajo, se dice que se absorben a campo alto y que poseen mayor densidad electrónica, es decir, son mayormente protegidos.⁹⁰

En la Tabla 9, se puede observar que la perezona posee un intervalo de 120 a 200 ppm de desplazamiento químico, aquellos valores que estén más cercanos a 120, son átomos que poseen mayor densidad electrónica y mientras más desplazamiento químico posean los átomos, menor densidad electrónica tendrán.

Lo anterior, explica por qué los átomos de carbono 1, 4, 1' y 4', sean los valores más altos en cuanto a desplazamiento químico se refiere, puesto que se encuentran enlazados a átomos de oxígeno, quiere decir que estos isótopos de carbono son los que menor densidad electrónica poseen, son los más desprotegidos.

Regularmente, se puede encontrar una relación muy cercana entre los datos teóricos reportados y los datos calculados en esta investigación, a excepción de los átomos de carbono 6 y 6', ¿por qué? La respuesta es muy sencilla. Los valores teóricos reportados son referidos al estudio único de la perezona, y el ligante que se estudia en este trabajo, en el átomo de carbono 6, posee un enlace con un azufre, otro átomo con gran densidad electrónica, por eso es por lo que la diferencia es muy notable específicamente en ese lugar de la molécula ligante.

Una representación más explícita sobre la relación entre los datos obtenidos en este trabajo con respecto a los valores teóricos reportados es una regresión lineal. Como se puede notar, los carbonos que poseen un enlace con los átomos de azufre son los valores que hacen disminuir al coeficiente de determinación, R^2 . Sin embargo, sigue habiendo una buena relación entre ambas técnicas de determinación, esto indica que el uso del conjunto de funciones 6-311G(d,p) es una buena herramienta, puesto que los valores teóricos reportados hacen uso del mismo funcional híbrido B3LYP pero, con el conjunto de funciones de base 6-311G++(d,p). M5C2 muestra una mejor correlación de datos que M5C1, es decir, los resultados de M5C2 son valores más cercanos a los de la literatura.

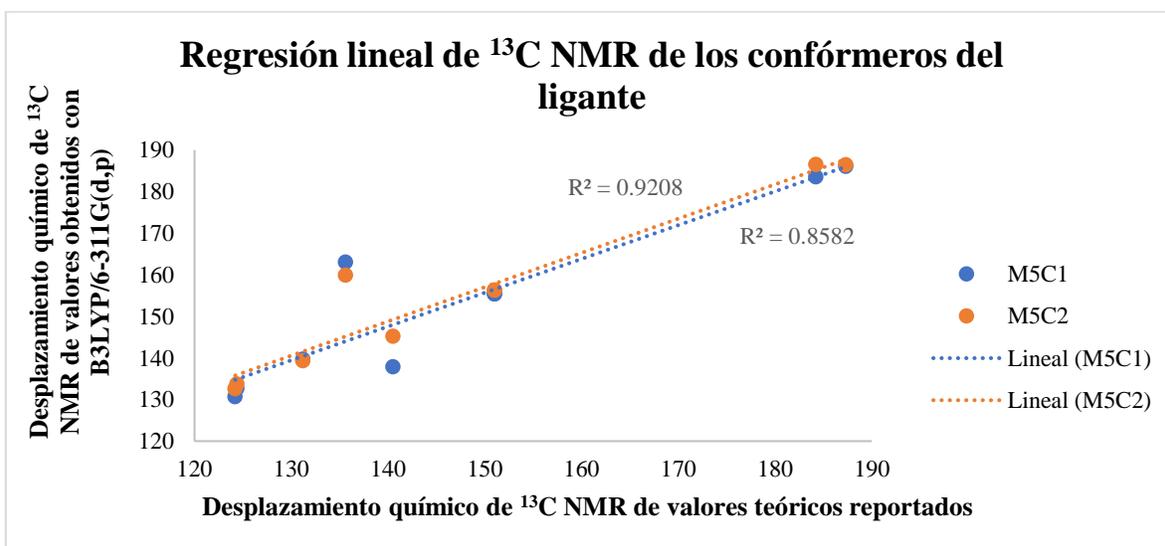


Gráfico 1. Regresión lineal ^{13}C de los conformeros del ligante entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.

La NMR de ^1H es interesante. Los valores que se ordenan en la Tabla 10, son promedios, es decir, para el átomo de hidrógeno 7, es un valor promedio entre los hidrógenos que se encuentran enlazados al carbono 7. Así, para el átomo de hidrógeno 10, fue un promedio entre dos valores y para el átomo de hidrógeno 8, sólo se tomó un solo valor. Esto se realizó con cada átomo de hidrógeno y su respectivo caso.

Tabla 10. Desplazamientos químicos de ^1H (ppm) de los confórmeros del ligante.

Átomo	Perezona (Experimental ⁸⁷ /Teórico ⁷⁹)	Confórmeros	
		M5C1	M5C2
H7	2.056, 1.98/2.06	1.942	2.386
H7'		1.942	2.286
H8	3.050, 3.15/3.06	2.837	3.176
H8'		2.837	2.700
H9	1.198, 1.31/1.20	1.139	1.170
H9'		1.139	0.984
H10	1.805, 1.73/1.78-1.92	1.348	2.244
H10'		1.348	1.470
H11	1.864, 1.98/1.78-1.92	1.988	2.059
H11'		1.988	1.592
H12	5.077, 5.46/5.07	5.378	5.475
H12'		5.378	5.361
H14	1.644, 1.71/1.64	1.684	1.678
H14'		1.642	1.536
H15	1.536, 1.70/1.53	1.642	1.597
H15'		1.684	1.674

Sobre el desplazamiento químico (δ), la densidad electrónica, el campo bajo y campo alto, aplica lo mismo para los átomos de hidrógeno. En general, se indica una buena concordancia entre los valores teóricos de este escrito contra los valores teóricos reportados, porque con los datos experimentales, existe un poco más de diferencia dado que no se está comparando perezona con perezona, sino con un ligante compuesto por dos perezonas, dos átomos de azufre y un benceno.

Si nuevamente se recurre a una cuantificación de la relación que hay entre los valores calculados en esta tesis con respecto a los valores teóricos reportados, se puede elucidar un coeficiente de determinación muy bueno para ambos confórmeros, en donde el confórmero M5C2 presenta una mejor correlación que el confórmero M5C1, tal como sucede en el Gráfico 1.

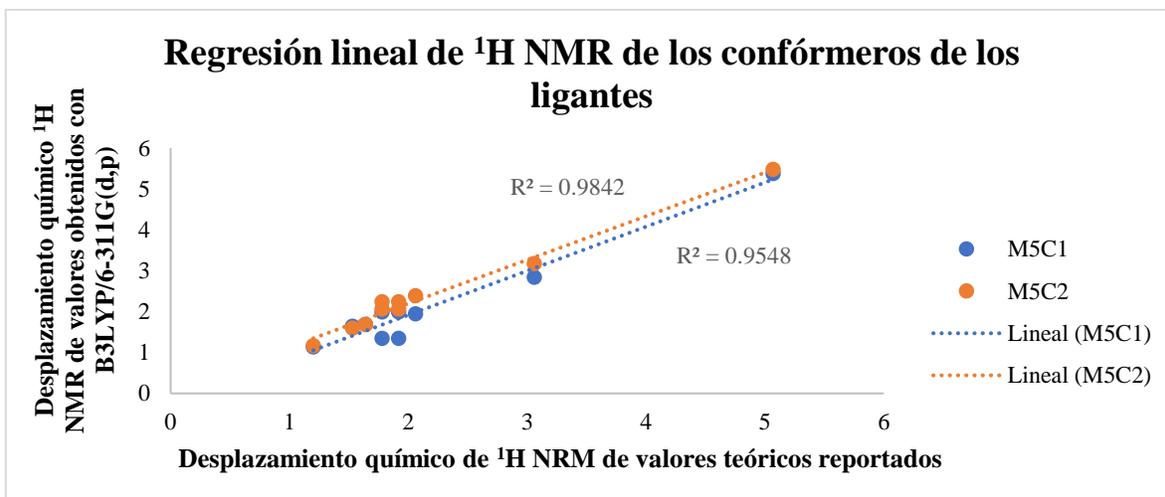


Gráfico 2. Regresión lineal 1H de los conformeros del ligante entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.

Estos valores de R^2 determinados en los Gráficos 1 y 2, permiten la dicha de agregar otro ejemplo más sobre la calidad de los cálculos computacionales y sus diferentes métodos de empleo.

Una regresión lineal entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los valores experimentales reportados, nos arrojaría un coeficiente de determinación menor que los reportados en los Gráficos 1 y 2, una situación de esperarse por diversos factores tales como el sistema químico de estudio y el uso de las funciones de base.

Se debe recordar que los diferentes niveles del empleo de estas funciones pueden traer como consecuencia una mejor obtención de datos, valores más cercanos a la realidad, pero, el precio a pagar es el tiempo y los recursos computacionales.

V.1.5. Descriptores de reactividad

Los descriptores de reactividad son una serie de parámetros de caracterización que se suman a los cálculos que Miztli determinó para el fin de este trabajo. Los valores que se muestran en la Tabla 11 se determinaron con las expresiones matemáticas que se presentan en el apartado III.6.9. Descriptores de reactividad.

Tabla 11. Parámetros de reactividad de los conformeros del ligante.

Conformero	Neutro (Hartree)	Positivo (Hartree)	Negativo (Hartree)	I (eV)	AE (eV)	η (eV)	μ (eV)	χ (eV)	ω (eV)
M5C1	-2645.328986	-2645.060033	-2645.41251	7.318	2.272	2.522	-4.795	4.795	4.558
M5C2	-2645.332775	-2645.062719	-2645.40933	7.348	2.083	2.632	-4.715	4.715	4.223

El ligante se conforma por un total de 86 átomos y 338 electrones, en estado neutro, de acuerdo con el programa de GaussView 6.0.

Cuando la molécula es neutra, la energía que le corresponde a cada conformero fue ordenada en la columna “neutro” de la Tabla 11. Si la molécula posee carga positiva, el total de átomos se conserva, pero el número de electrones disminuye a 337. Por otro lado, cuando la molécula presenta carga negativa, se siguen conservando los 86 átomos, pero el total de electrones aumenta a 339.

Potencial de ionización (I). Con la primera energía de ionización, se puede saber qué sistema químico es más susceptible a sufrir un distanciamiento de su electrón más externo para ser convertido a un ion monopositivo gaseoso y el conformero que tiene más a esta situación, es M5C1, pues para obtener su ion monopositivo se necesita menos energía que con M5C2.

Afinidad electrónica (AE). AE es un parámetro que indica la facilidad con la que un átomo neutro capta un electrón y forma un ion negativo. Se distingue que M5C1 tendría mayores dificultades para formar un ion negativo comparándolo con M5C2. Esta energía es positiva y quiere decir, que para lograr este proceso se necesita una fuente de energía, a lo que usualmente nos referimos como proceso endotérmico.

Dureza (η). Esta propiedad, es un apoyo para determinar un sistema químico reactivo por medio del Principio de Máxima Dureza (PMD), mientras más grande sea la dureza, menor reactividad mostrará la molécula de estudio. Por lo que M5C2 es el conformero más duro de acuerdo con el PMD.⁹¹

Potencial químico (μ). Entre los dos conformeros del ligante reportados, M5C1 es quien posee un mayor valor de μ , indicando que M5C1 es el conformero que tiene la mayor tendencia del escape de sus electrones.

Electronegatividad (χ). Por el lado contrario al potencial químico, la electronegatividad ofrece información sobre aquel sistema químico que aceptará los electrones, siendo M5C1 el conformero que posee el valor de χ más alto.

Electrofilicidad (ω). Otra forma de entender a la electrofilicidad es que, se refiere a cuando un sistema químico presenta una oportunidad de sustitución electrofílica, por lo que, se dice que un valor bajo de electrofilia, indica un valor alto de nucleofilia. En pocas palabras, M5C2 necesita menos energía para estabilizarse al momento de querer adquirir electrones hasta saturarse, es decir, es más electrofílico que M5C1.

Como se puede observar y entender, M5C1 y M5C2 eran los conformeros más estables que se obtuvieron al momento de realizar el análisis conformacional. Dado que, entre estos conformeros, la energía electrónica registrada en la Tabla 2 no es tan diferente entre moléculas y se trata del mismo sistema químico, pero con una disposición espacial diferente de los átomos que lo conforman, no sería raro esperar que, en cierto momento, un conformero se comporte como el otro conformero, sin embargo, sí se puede decir que la mayoría de los resultados muestran que M5C2 es más estable y menos reactivo que su análogo, M5C1.

V.2. Complejos

Una vez que las estructuras de los ligantes fueron analizadas, se eligió el confórmero M5C1 como precursor de los complejos dado que su disposición atómica en el espacio propicia un efecto estérico menos importante para la formación de un enlace covalente coordinado con *cis*-dicloroplatino(II) y *cis*-dicloropaldio(II).

La Tabla 12 muestra la comparación de los confórmeros obtenidos de las estructuras moleculares de las Figuras 17 y 18. Aquellos confórmeros que están marcados en negritas, son los que presentaron estructuras moleculares interesantes y a su vez, son los más negativos, los más estables. La energía relativa también se reporta.

Tabla 12. Energía electrónica y relativa de los confórmeros de los complejos de platino y paladio.

Confórmero	Energía (Hartree)	E. Rel. (Hartree)	Energía (kcal)	E. Rel. (kcal)
Platino				
M5-Pt-C1	-3685.036103	0	-2312407.585	0
M5-Pt-C2	-3685.034922	-0.001181	-2312406.844	-0.74
M5-Pt-C3	-3685.020264	-0.015839	-2312397.646	-9.93
Paladio				
M5-Pd-C1	-3692.615255	0	-2317163.6	0
M5-Pd-C2	-3692.614088	-0.001167	-2317162.868	-0.73
M5-Pd-C3	-3692.611665	-0.00358964	-2317161.348	-2.25
M5-Pd-C4	-3692.609841	-0.005414	-2317160.203	-3.39
M5-Pd-C5	-3692.602542	-0.012713	-2317155.623	-7.97
M5-Pd-C6	-3692.601158	-0.01409747	-2317154.754	-8.84
M5-Pd-C7	-3692.599916	-0.015339	-2317153.975	-9.62

Nota: Para el cálculo de la energía relativa, se resta la energía electrónica del confórmero más estable con la energía del confórmero que le sea de interés.

Las Figuras 25, 26, 27, 28 y 29, son las geometrías optimizadas de los confórmeros seleccionados. Nuevamente, estos fueron obtenidos usando el funcional híbrido B3LYP, el conjunto de funciones de base 6-311G(d,p) y sólo con los confórmeros metálicos, se utilizó el potencial efectivo del *core* LANL2DZ.

Al momento de estar construyendo los confórmeros, se realizó la selección de seis sitios rotacionales, mismos que se describen al inicio del capítulo V. Resultados y discusión.

Respecto a las geometrías optimizadas de los complejos metálicos, es interesante notar la posición de las cadenas laterales de las perezonas, ofreciendo dos posibilidades interesantes sobre el efecto estérico que estas conllevan al momento de la interacción del ADN de las células cancerígenas.

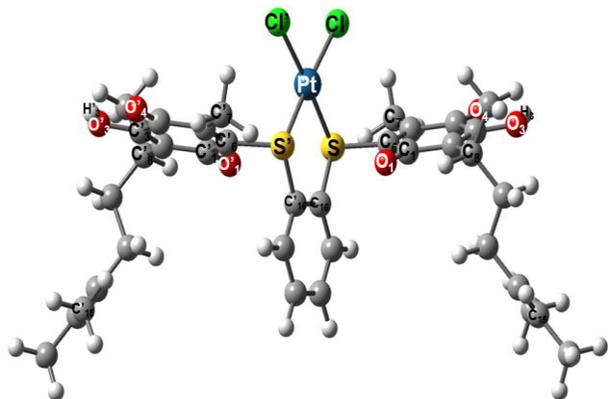


Figura 25. Geometría optimizada de M5-Pt-Cl1.

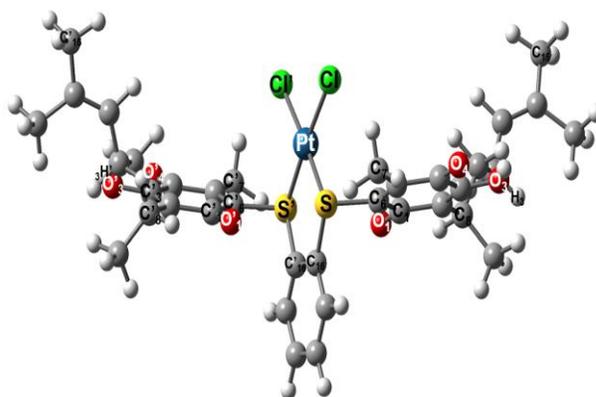


Figura 26. Geometría optimizada de M5-Pt-C2.

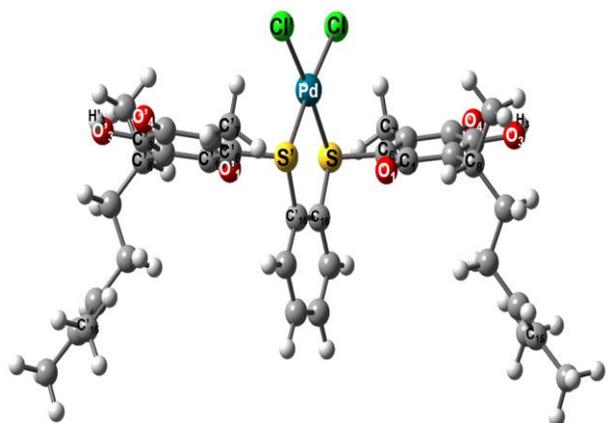


Figura 27. Geometría optimizada de M5-Pd-Cl1.

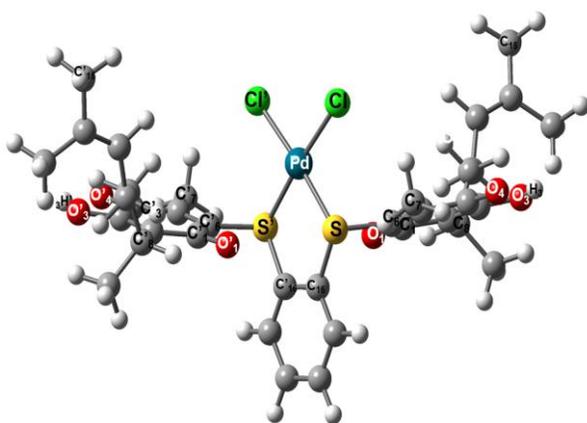


Figura 28. Geometría optimizada de M5-Pd-C2.

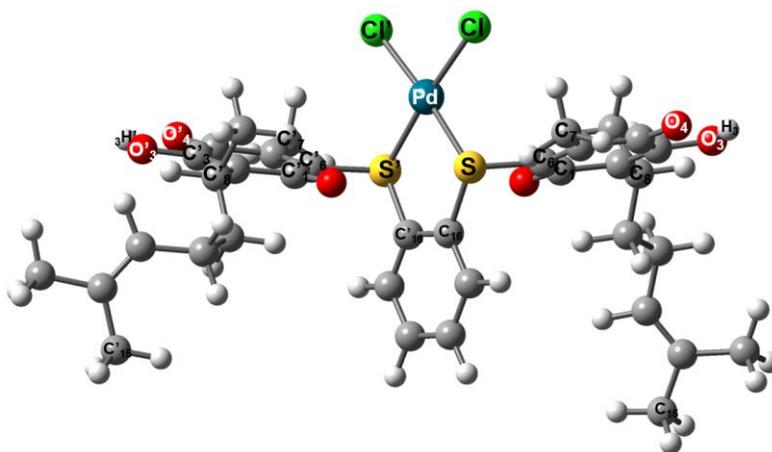


Figura 29. Geometría optimizada de M5-Pd-C3.

V.2.1. Parámetros geométricos de los complejos de platino y paladio

V.2.1.1. Distancias de enlace de los complejos de platino y paladio

Los siguientes enlaces son los más representativos de los confórmeros metálicos. Estos enlaces son parte del anillo quinónico y de la unión entre los átomos de cloro, platino o paladio, y azufre.

Tabla 13. *Distancia de enlace (Å) de los confórmeros de los complejos de platino y paladio*

Enlace	M5-Pt-C1	M5-Pt-C2	Enlace	M5-Pd-C1	M5-Pd-C2	M5-Pd-C3
	Distancia (Å)	Distancia (Å)		Distancia (Å)	Distancia (Å)	Distancia (Å)
Cl-Pt	2.373	2.373	Cl-Pd	2.354	2.354	2.354
S-Pt	2.336	2.336	S-Pd	2.370	2.370	2.370
S-C6	1.806	1.806	S-C6	1.799	1.799	1.799
S-C16	1.809	1.809	S-C16	1.808	1.808	1.808
C6-C1	1.511	1.511	C6-C1	1.511	1.511	1.514
C1-O1	1.219	1.219	C1-O1	1.219	1.220	1.220
(OH), O3-H3	0.975	0.975	(OH), O3-H3	0.975	0.975	0.975
Cl'-Pt	2.373	2.373	Cl'-Pd	2.354	2.354	2.354
S'-Pt	2.336	2.336	S'-Pd	2.370	2.370	2.370
S'-C6'	1.806	1.806	S'-C6'	1.799	1.799	1.799
S'-C16'	1.809	1.809	S'-C16'	1.808	1.808	1.808
C6'-C1'	1.511	1.511	C6'-C1'	1.511	1.511	1.514
C1'-O1'	1.219	1.219	C1'-O1'	1.219	1.220	1.220
(OH), O3'-H3'	0.975	0.975	(OH), O3'-H3'	0.975	0.975	0.975

Se observa que la distancia más grande de los enlaces es la que hay entre: Cl-Pt, S-Pt, Cl'-Pt y S'-Pt. Esta característica se encuentra en todos los confórmeros de platino y en el caso de los de paladio, Cl-Pd, S-Pd, Cl'-Pd y S'-Pd, sucede lo mismo.

La situación de Cl-Pt y Cl'-Pt es típica en la molécula de cisplatino y algunos estudios científicos que también lo calcularon con el funcional B3LYP lo reportaron hace algunos años.⁹²

La literatura más actualizada respecto a la distancia de los enlaces S-Pt y S'-Pt es un estudio teórico de esta misma línea de investigación, en la que, para estos enlaces, se reportan valores de 2.370 Å y 2.361 Å.⁸⁴ En referencia 84, se menciona un estudio del año 2005 en el que se reportan valores de estos enlaces, yendo desde los 2.30 hasta los 2.34 Å de distancia, y estos valores son calculados de sistemas químicos muy diferentes a los que se encuentran en este escrito.⁹³

Con respecto a los enlaces de paladio, en el estudio teórico de la misma línea de investigación de esta tesis, también se reportan valores de Cl-Pd (2.357 Å), S-Pd (2.405 Å), Cl'-Pd (2.360 Å) y S'-Pd (2.400 Å), obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p).⁸⁴

Los valores de Cl-Pd y Cl'-Pd son parecidos a los de la Tabla 13, pero existen diferencias en los enlaces S-Pd y S'-Pd debido a que la molécula que se enlaza al azufre después de la perezona y del paladio, es un benceno en este caso, y en el otro estudio, un propano.

Por otro lado, artículos internacionales también propician valores que pueden ser comparados, por ejemplo, un primer estudio indica que la distancia entre Pd-Cl es de 2.393 Å⁹⁴, y otro artículo reporta, para el mismo enlace, un intervalo de 2.315 Å a 2.326 Å.⁹⁵ Valores parecidos a los obtenidos en esta investigación pero que no pueden ser iguales dado la naturaleza misma de cada sistema químico que del que se obtuvieron los valores mencionados.

Para el enlace de S-Pd, se toma como referencia el estudio de complejos que involucran enlaces de Pd-Cl y S-Pd. La perezona no forma parte de estos complejos, pero, los valores que los enlaces con el paladio son, en este apartado, lo que interesa. Así, se reporta un intervalo de 2.286 Å a 2.443 Å, para el enlace S-Pd. Estos datos fueron calculados con B3LYP/6-31G(d,p) y aunque no son las mismas moléculas ni el mismo conjunto de funcionales de base, son valores que sirven como guía, pues los calculados en este estudio están dentro del intervalo señalado.⁹⁶

Se ha esclarecido y se entiende que el ambiente químico en el que se encuentra un sistema químico es relevante para este, y con los enlaces: S-C6, S-C16, S'-C6' y S'-C16, son un ejemplo de lo anterior escrito, pues al comparar estos enlaces de los confórmeros con los confórmeros de los ligantes, se nota un incremento de distancia de los confórmeros metálicos con respecto los enlaces de los precursores, y la razón de esto es la adición del metal, platino o paladio.

Con lo anterior, también se explica por qué C6-C1, C1-O1, O3-H3, C6'-C1', C1'-O1' y O3'-H3', son valores que no se vieron tan afectados en los confórmeros metálicos, pues se encuentra más alejados del átomo metálico. Los valores de los ligantes son parecidos a estos valores, con sus respectivas e insignificantes diferencias.

V.2.1.2. Ángulo de enlace de los complejos de platino y paladio

Los ángulos de enlace también fueron determinados para los complejos metálicos. Los siguientes son resumidos en la Tabla 14 y se encuentran los valores para los confórmeros de los complejos de platino y paladio.

Tabla 14. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) de los confórmeros de los complejos de platino y paladio.

Ángulo de enlace	M5-Pt-C1	M5-Pt-C2	Ángulo de enlace	M5-Pd-C1	M5-Pd-C2	M5-Pd-C3
	Ángulo ($^{\circ}$)	Ángulo ($^{\circ}$)		Ángulo ($^{\circ}$)	Ángulo ($^{\circ}$)	Ángulo ($^{\circ}$)
Cl-Pt-S	90.0	89.9	Cl-Pd-S	89.8	89.7	89.7
C16-S-C6	103.2	103.2	C16-S-C6	103.3	103.2	103.2
S-C6-C1	118.2	118.2	S-C6-C1	117.8	117.8	117.8
C6-C1-O1	119.4	119.3	C6-C1-O1	119.2	119.2	119.0
O1-C1-C2	121.3	121.3	O1-C1-C2	121.4	121.4	121.7
C1-C6-C5	123.2	123.2	C1-C6-C5	123.1	123.0	123.2
C3-O3-H3	106.0	105.9	C3-O3-H3	105.9	105.9	106.0
Cl'-Pt-S'	90.0	89.9	Cl'-Pd-S'	89.8	89.7	89.7
C16'-S'-C6'	103.2	103.2	C16'-S'-C6'	103.3	103.2	103.3
S'-C6'-C1'	118.2	118.2	S'-C6'-C1'	117.8	117.8	117.8
C6'-C1'-O1'	119.4	119.3	C6'-C1'-O1'	119.2	119.2	119.0
O1'-C1'-C2'	121.3	121.3	O1'-C1'-C2'	121.4	121.4	121.7
C1'-C6'-C5'	123.2	123.2	C1'-C6'-C5'	123.1	123.0	123.2
C3'-O3'-H3'	106.0	105.9	C3'-O3'-H3'	105.9	105.9	106.0

Para la Tabla 14, se añaden cuatro ángulos de átomos nuevos, además de los ya conocidos por la Tabla 4 de los confórmeros de los ligantes. Estos nuevos ángulos de enlace son: Cl-Pt-S, Cl'-Pt-S', Cl-Pd-S y Cl'-Pd-S'.

En el apartado III.4. Cisplatino, se informa que la geometría molecular de esta molécula metálica es cuadrada plana, por lo que el cispaladio, un homólogo, también presenta esta geometría molecular. Lo anterior, se refleja en los valores de los ángulos nuevos añadidos, los mencionados en el párrafo anterior, porque reportan valores de 90° con más o menos 0.3° como margen de error.

La influencia de la adición de los átomos metálicos platino y paladio repercutió en el ángulo C16-S-C6 y C16'-S'-C6'. Esto se observa en la Tabla 14, los valores son de 103° , tanto para platino y paladio, y los valores de los ligantes, eran de 120° y 117° respectivamente.

Con el resto de los ángulos, dado que se encuentran más alejados de ambiente químico que propician cisplatino y cispaladio, prácticamente son valores iguales a los reportados en la Tabla 4. Es decir, los valores de la quinona no se vieron afectados de manera significativa.

V.3.1.3. Ángulo diedro de los complejos de platino y paladio

Como seguimiento a la caracterización de las moléculas de los complejos metálicos, los ángulos diedros siguen siendo parte constitucional de esta caracterización, por lo que los valores calculados se resumen en la Tabla 15.

Es de suma importancia recordar que el signo negativo o positivo en los ángulos diedros sólo indica la posición de estos en el espacio, ya que la base matemática de estos son conceptos que involucran planos con ejes positivos y negativos.

Tabla 15. Ángulos diedros ($^{\circ}$) de los confórmeros de los complejos de platino y paladio.

Diedro	M5-Pt-C1	M5-Pt-C2	Diedro	M5-Pd-C1	M5-Pd-C2	M5-Pd-C3
	Ángulo ($^{\circ}$)	Ángulo ($^{\circ}$)		Ángulo ($^{\circ}$)	Ángulo ($^{\circ}$)	Ángulo ($^{\circ}$)
Cl-Pt-S-C16	174.9	-175.0	Cl-Pd-S-C16	174.0	-174.0	-173.8
Cl-Pt-S-C6	66.5	-66.6	Cl-Pd-S-C6	65.8	-65.9	-65.6
Pt-S-C6-C1	60.2	-60.0	Pd-S-C6-C1	58.3	-58.1	-58.2
S-C6-C1-O1	4.4	-4.5	S-C6-C1-O1	2.6	-2.6	-2.4
S-C6-C5-C4	175.0	-174.8	S-C6-C5-C4	175.4	-175.2	-175.7
C1-C6-S-C16	-49.0	49.2	C1-C6-S-C16	-50.8	50.9	50.9
O1-C1-C6-C5	177.5	-177.7	O1-C1-C6-C5	175.1	-175.1	-175.1
Cl'-Pt-S'-C16'	174.9	-175.0	Cl'-Pd-S'-C16'	174.0	-174.0	-174.2
Cl'-Pt-S'-C6'	66.5	-66.6	Cl'-Pd-S'-C6'	65.8	-65.9	-65.9
Pt-S'-C6'-C1'	60.2	-60.0	Pd-S'-C6'-C1'	58.3	-58.1	-58.3
S'-C6'-C1'-O1'	4.4	-4.5	S'-C6'-C1'-O1'	2.6	-2.6	-2.3
S'-C6'-C5'-C4'	175.0	-174.8	S'-C6'-C5'-C4'	175.4	-175.2	-175.7
C1'-C6'-S'-C16'	-49.0	49.2	C1'-C6'-S'-C16'	-50.8	50.9	50.9
O1'-C1'-C6'-C5'	177.5	-177.7	O1'-C1'-C6'-C5'	175.1	-175.1	-174.9

Los diedros Cl-Pt-S-C16, Cl'-Pt-S'-C16', Cl-Pd-S-C16 y Cl'-Pd-S'-C16', son ángulos que por ahora no pueden ser comparados con alguna referencia externa porque no hay, más que entre sí mismos. De manera general, sólo se puede evidenciar que poseen valores muy similares, dejando de lado el signo que poseen.

Por otro lado, Cl-Pt-S-C6 y Cl'-Pt-S'-C6' son ángulos que se han presentado en el estudio teórico antes referenciado, donde esta investigación reporta, para estos diedros y con perezona, valores de -40.2° y -82.8° . En el caso de los diedros Cl-Pd-S-C6 y Cl'-Pd-S'-C6', se reportan valores de -44.4° y -76.0° , respectivamente. Como se puede observar, no son valores parecidos a los que se resumen en la Tabla 15, nuevamente por el sistema químico que se une al azufre, el benceno en este caso y el propano en la referencia señalada.

Los confórmeros de platino y sus diedros Pt-S-C6-C1 y Pt-S'-C6'-C1' son valores más grandes que los confórmeros de paladio y sus diedros homólogos Pd-S-C6-C1 y Pd-S'-C6'-C1'.

Ahora, dentro de la quinona, también se marcaron los ángulos diedros: S-C6-C1-O1, S-C6-C5-C4, S'-C6'-C1'-O1' y S'-C6'-C5'-C4', y estos valores, tanto los que corresponden a los confórmeros metálicos de platino y de paladio, son similares a los de los ligantes.

Los valores que son distintos a los de los ligantes son C1-C6-S-C16 y C1'-C6'-S'-C16', pero no son significativamente diferentes entre los confórmeros metálicos, en este caso, ya es debido a una situación de disposición de los átomos de la molécula en el espacio, tanto de los confórmeros metálicos como de los ligantes.

V.2.2. Cargas atómicas de los complejos de platino y paladio

En cuanto a las cargas atómicas naturales, se añaden las cargas de los átomos platino, paladio y cloro, como diferencia a las cargas atómicas naturales de los ligantes.

Tabla 16. Cargas atómicas naturales obtenidas bajo el esquema de NPA (e^-) de los confórmeros de los complejos de platino y paladio.

Átomo	M5-Pt-C1	M5-Pt-C2	Átomo	M5-Pd-C1	M5-Pd-C2	M5-Pd-C3
	Carga (e^-)	Carga (e^-)		Carga (e^-)	Carga (e^-)	Carga (e^-)
Pt	-0.041	-0.041	Pd	0.064	0.064	0.065
Cl	-0.395	-0.395	Cl	-0.408	-0.408	-0.409
S	0.568	0.568	S	0.532	0.532	0.53
C16	-0.148	-0.147	C16	-0.148	-0.148	-0.148
C6	-0.184	-0.184	C6	-0.184	-0.185	-0.182
O1 (C1)	-0.534	-0.534	O1 (C1)	-0.536	-0.537	-0.539
O3 (C3)	-0.649	-0.648	O3 (C3)	-0.648	-0.648	-0.647
H3 (O3)	0.485	0.485	H3 (O3)	0.485	-0.485	0.485
O4 (C4)	-0.535	-0.535	O4 (C4)	-0.535	-0.535	-0.534
Cl'	-0.395	-0.395	Cl'	-0.408	-0.408	-0.408
S'	0.568	0.568	S'	0.532	0.532	0.53
C16'	-0.148	-0.147	C16'	-0.148	-0.148	-0.148
C6'	-0.184	-0.184	C6'	-0.184	-0.185	-0.182
O1' (C1')	-0.534	-0.534	O1' (C1')	-0.536	-0.537	-0.541
O3' (C3')	-0.649	-0.648	O3' (C3')	-0.648	-0.648	-0.645
H3' (O3')	0.485	0.485	H3' (O3')	0.485	-0.485	0.485
O4' (C4')	-0.535	-0.535	O4' (C4')	-0.535	-0.535	-0.534

La comparación de los átomos de Pt, Pd, Cl, Cl', S y S', resultan interesantes. Paladio, en sus tres confórmeros, posee un valor positivo, a diferencia del platino y sus confórmeros, donde este es negativo. Respecto a los átomos de cloro, estos presentan valores semejantes tanto en los confórmeros de platino como en los de paladio. La carga que presentan los átomos de azufre en todos los confórmeros es positiva dado que este átomo cede su par libre de electrones a los centros metálicos.

Así como en las cargas atómicas naturales de los conformeros de los ligantes, nuevamente se presenta el caso de que los oxígenos O3 y O3' son los átomos más negativos, como ya se estableció, debido a las fuerzas de Van der Waals. Este caso se repite en los conformeros tanto de platino como de paladio.

Para el resto de los átomos (C16, C6, O1, H3, O4, C16', C6', O1', H3' y O4'), se pueden comparar estos valores con los de la Tabla 6, la que corresponde a los ligantes, pues muestran datos similares, indicando que el ambiente químico propiciado por *cis*platino y *cis*paladio no impacta en los átomos de la quinona que no están juntos al enlace químico donde se encuentra el azufre.

V.2.3. Propiedades electrónicas de los complejos de platino y paladio

V.2.3.1. Mapa de potencial electrostático de los complejos de platino y paladio

La presentación de los mapas de potencial electrostático de los conformeros metálicos muestra la densidad electrónica que las moléculas poseen, y son mapas comparables a los de sus precursores. En las Figuras 30-34 se presentan dichos mapas.

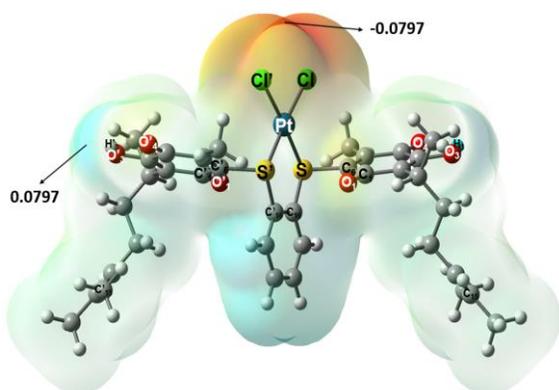


Figura 30. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pt-C1.

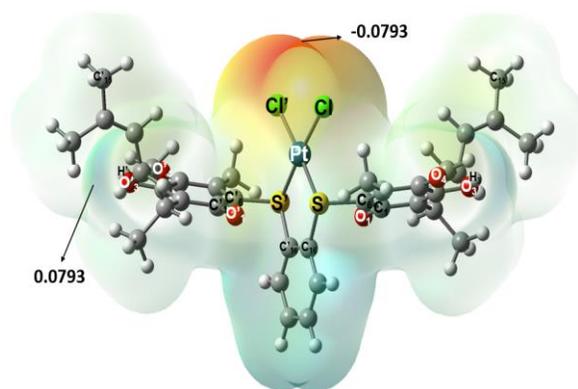


Figura 31. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pt-C2.

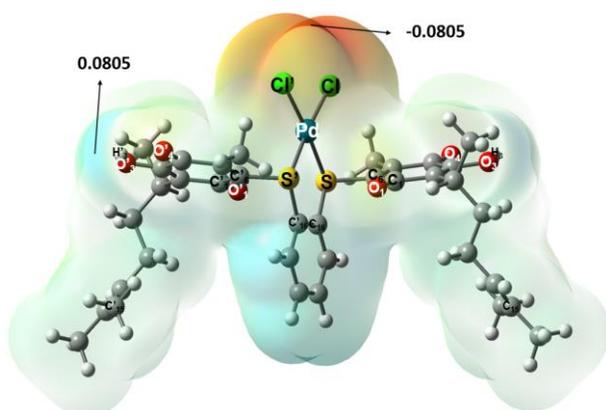


Figura 32. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pd-C1.

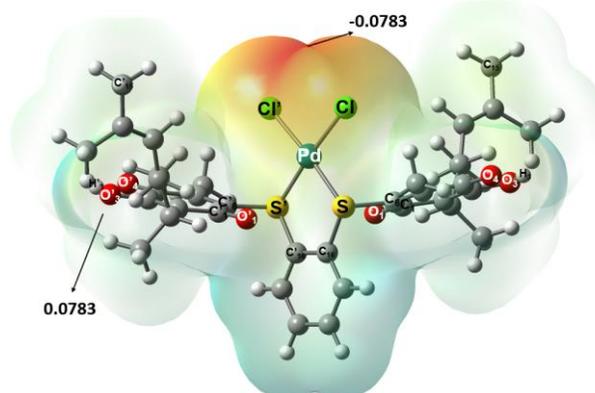


Figura 33. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pd-C2.

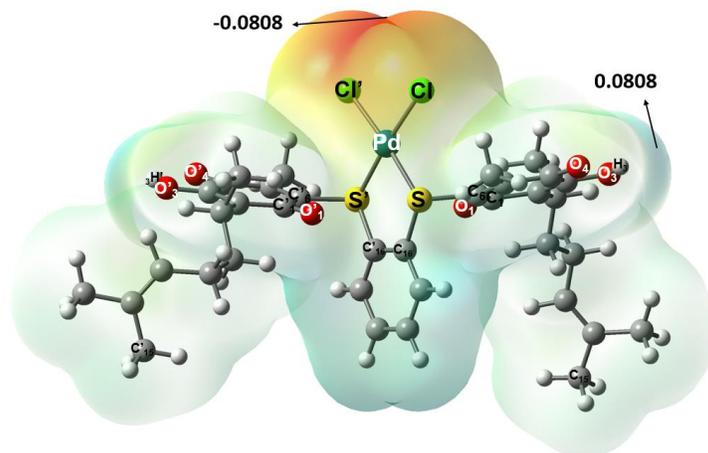


Figura 34. Mapa de potencial electrostático del conformero M5-Pd-C3.

De los dos conformeros de platino, M5-Pt-C1, es el conformero que posee una mayor densidad electrónica, con un valor de $-0.0797 e^-$. En cuanto a los conformeros de paladio, M5-Pd-C3 es la molécula que posee una densidad electrónica de $-0.0808 e^-$, el más alto entre los tres. Estas densidades, son debidas a los pares electrónicos libres de los átomos de cloro, lo que hace que estos sistemas químicos sean más nucleófilos que cuando sólo son la estructura de ligante.

En todos los sistemas químicos de las Figuras 30-34, la zona electrófila de las moléculas se encuentra en el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo, pues el oxígeno, al ser un átomo más electronegativo, confiere una carga positiva al hidrógeno adjunto.

En la Figura 10, se encuentra el proceso de la sustitución de iones cloro por moléculas de agua en el *cis*platino. Este proceso podría favorecerse con una densidad electrónica mayor en los átomos de cloro, pues estos son los grupos salientes en dicho proceso.

Una vez que la sustitución de iones cloro por moléculas de agua termina, los sistemas químicos de las Figuras 30-34 quedarían ionizados y con el metal, platino o paladio, desprotegido, entonces es cuando se tendrían las interacciones anteriormente descritas, con el DNA. Podría parecer, que el candidato óptimo para realizar este proceso sería el complejo M5-Pd-C3, sin embargo, sería pronto para afirmar tal situación, puesto que se necesitan otro tipo de herramientas para corroborar lo anterior, por ejemplo, un estudio teórico computacional docking entre una proteína y el complejo M5-Pd-C3.

La adición de *cis*-dicloroplatino(II) y *cis*-dicloropaladio(II) en el ligante para formar estos complejos, aumentó el valor de la zona susceptible a ataques nucleofílicos de sistemas químicos externos. Y de acuerdo con un estudio teórico que determinó la reactividad química y biológica de *cis*platino y algunos derivados, mientras más sitios susceptibles a ataques nucleofílicos, mayor actividad anticancerosa, pues otra zona susceptible a estos ataques, son los metales platino y paladio de los conformeros anteriores, zonas que no estaban en los ligantes.⁶⁰

V.2.3.2. Orbitales moleculares de los complejos de platino y paladio

A continuación, se presentan los orbitales de frontera HOMO y LUMO, y el GAP de todos los complejos metálicos que este estudio contempla.

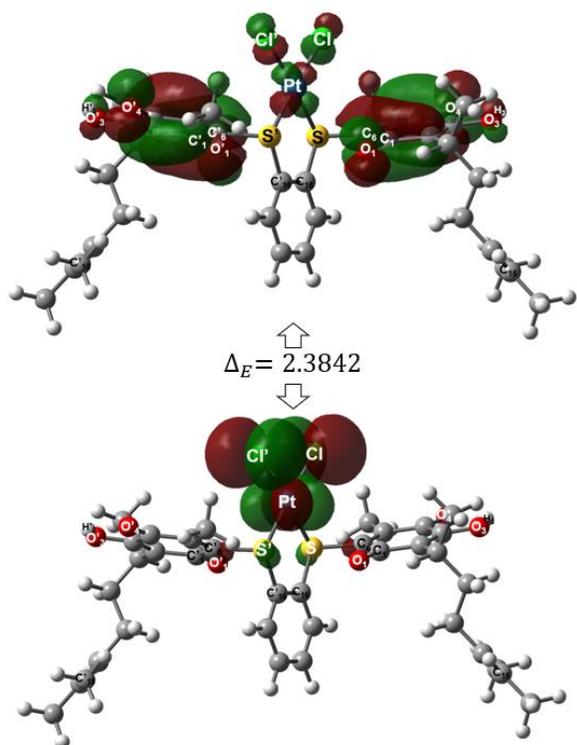


Figura 35. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pt-C1.

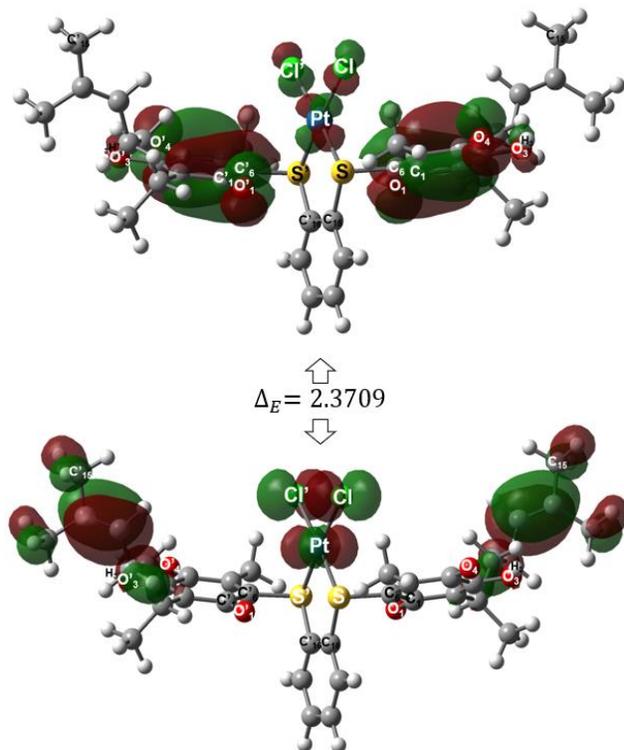


Figura 36. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pt-C2.

Las Figuras 35 y 36, son representaciones de los orbitales de frontera HOMO y LUMO de los complejos de platino que reportan en este apartado.

Para el conformero M5-Pt-C1, el orbital HOMO se encuentra constituido principalmente por los átomos de cloro y de platino, mientras que el orbital LUMO se constituye por los mismos átomos en menor proporción y por los átomos que constituyen el anillo quinónico de ambas perezonas.

Por otro lado, el conformero M5-Pt-C2, difiere la construcción del orbital HOMO en que, además de los átomos de cloro y platino, también aportan los átomos del final de la cadena lateral de ambas perezonas. Básicamente, el orbital LUMO se constituye por los mismos átomos que conforman el LUMO de M5-Pt-C1.

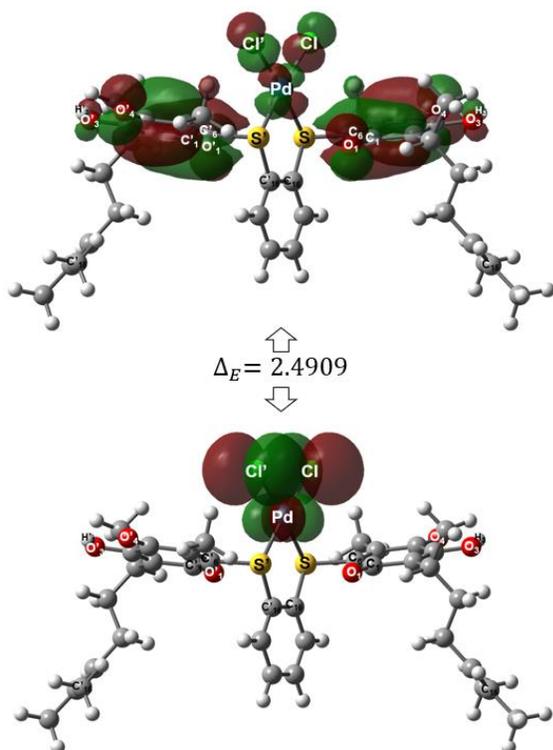


Figura 37. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pd-C1.

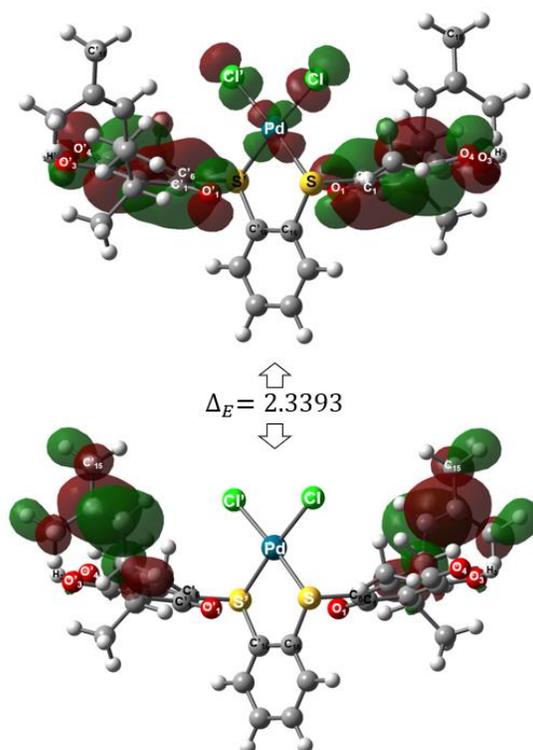


Figura 38. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pd-C2.

En el conformero M5-Pd-C1, se visualiza que el orbital HOMO es construido por los átomos de cloro y paladio, mientras que el orbital LUMO, también se constituye por los átomos mencionados en un porcentaje menor, más, el aporte de los átomos de los anillos quinónicos de ambas perezonas. Esta situación es parecida a la que se presenta en las Figuras 35 y 36.

Sin embargo, el conformero M5-Pd-C2, es un conformero con orbitales de frontera interesantes, pues el orbital HOMO tiene sus bases estructurales no en los átomos de cloro y paladio, como en los conformeros análogos a este, sino que se constituye por los átomos de las cadenas laterales de las perezonas. Si ahora se dirige la atención al orbital LUMO, se observa que los átomos de cloro, paladio y los que conforman los dos anillos quinónicos, son los responsables de formar dicho orbital de frontera.

M5-Pd-C3, presenta un caso muy similar a la descripción de M5-Pd-C1, y la verdad es que la geometría de estos dos conformeros es lo único destacable de diferenciar.

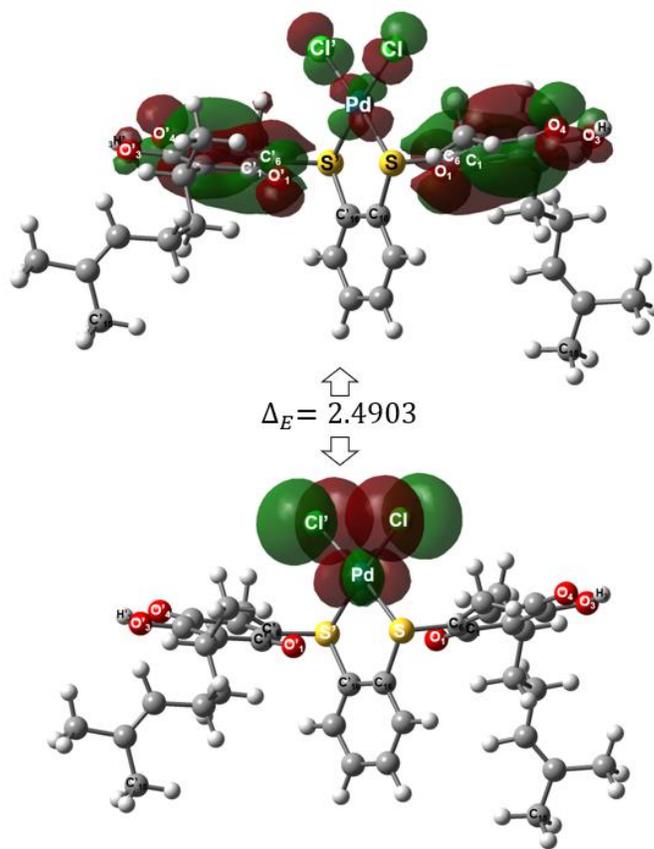


Figura 39. Contornos de densidad electrónica calculados con el método y base B3LYP/6-311G(d,p) para el orbital molecular HOMO (inferior) y LUMO (superior) del conformero M5-Pd-C3.

Tabla 17. Energía de los orbitales frontera y obtención del GAP de los conformeros de los complejos de platino y paladio.

Conformero	Posición HOMO	Posición LUMO	HOMO (Hartree)	LUMO (Hartree)	GAP (Hartree)	GAP (eV)
M5-Pt-C1	195	196	-0.23433	-0.14671	0.08762	2.38422782
M5-Pt-C2	195	196	-0.23301	-0.14588	0.08713	2.37089443
M5-Pd-C1	195	196	-0.23946	-0.14792	0.09154	2.49089494
M5-Pd-C2	195	196	-0.2331	-0.14713	0.08597	2.33932967
M5-Pd-C3	195	196	-0.23885	-0.14733	0.09152	2.49035072

La Tabla 17 muestra la diferencia de energía entre el orbital LUMO y el orbital HOMO, el GAP. Este valor se relaciona con la reactividad de los sistemas químicos, y se sabe que, aquel conformero de menor GAP es la estructura química más reactiva. Por lo que, para los conformeros de platino, M5-Pt-C2 representa aquella molécula más reactiva, y para los conformeros de paladio, M5-Pd-C2, es la molécula menos estable.

V.2.4. Propiedades espectroscópicas de los complejos de platino y paladio

V.2.4.1. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo de los complejos de platino y paladio

Para la espectrofotometría IR de los conformeros metálicos, nuevamente se operó en el rango de 4,000 a 500 cm^{-1} . Es pertinente recordar que, a los valores calculados reales, se les aplicó un factor de corrección de escala de 0.9654 para aquellas frecuencias con valores mayores a 1000 cm^{-1} , y para frecuencias menores a 1000 cm^{-1} , se aplicó un factor de 0.9808. Correcciones que se tienen que aplicar para cuando se hace uso del funcional B3LYP.⁸⁵ Los valores corregidos son aquellos que están marcados en negritas.

Tabla 18. Frecuencias de absorción (cm^{-1}) por cada conformero de los complejos de platino y paladio, y datos teóricos de desviación con respecto a los valores experimentales de perzona reportados.

Asignación		Perezona	Conformero	Error	Conformero	Error	Conformero	Error	Conformero	Error	Conformero	Error
Tipo de vibración	Par atómico	Experimental ⁸⁶ / Teórico ⁷⁹	M5-Pt-C1	%E	M5-Pt-C2	%E	M5-Pd-C1	%E	M5-Pd-C2	%E	M5-Pd-C3	%E
O-H Estiramiento	O3-H3	3310- 3304/3513	3619.61	-0.53	3620.27	-0.51	3617.82	-0.58	3618.29	-0.57	3626.96	-0.33
			3494.37		3495.01		3492.64		3493.10			
	O3'-H3'		3619.59	-0.53	3620.24	-0.51	3617.82	-0.58	3618.29	-0.57	3627.72	-0.31
			3494.35		3494.98		3492.64		3493.10			
C=O Estiramiento simétrico	C1-O1	1605- 1648/1637	1698.78	0.18	1697.02	0.08	1697.39	0.10	1696.99	0.08	1695.61	0.00
			1640.00		1638.30		1638.66		1638.27			
	C1'-O1'		1698.78	0.18	1698.45	0.16	1697.39	0.10	1696.99	0.08	1693.33	-0.14
			1640.00		1639.68		1638.66		1638.27			
	C4-O4	1605- 1648/1647	1711.14	0.30	1710.91	0.29	1710.51	0.26	1710.30	0.25	1715.61	0.56
			1651.93		1651.71		1651.33		1651.12			
	C4'-O4'		1711.14	0.30	1710.91	0.29	1710.51	0.26	1710.30	0.25	1715.61	0.56
			1651.93		1651.71		1651.33		1651.12			
O-H Flexión	O3-H3	1420/n.r.	1425.52	-3.08	1422.21	-3.31	1425.52	-3.08	1422.06	-3.32	1418.51	-3.56
			1376.20		1373.00		1376.20		1372.86			
	O3'-H3'		1425.52	-3.08	1422.21	-3.31	1425.52	-3.08	1422.06	-3.32	1420.10	-3.45
			1376.20		1373.00		1376.20		1372.86			
C-O Estiramiento	C3-O3	n.r./1199(exp)	1274.55	2.62	1272.32	2.44	1275.27	2.68	1272.88	2.49	1261.36	1.56
			1230.45		1228.30		1231.15		1228.84			
	C3'-O3'		1274.55	2.62	1272.32	2.44	1275.27	2.68	1272.88	2.49	1262.33	1.64
			1230.45		1228.30		1231.15		1228.84			
Pt-Cl y Pd-Cl Estiramiento	Pt-Cl y Pd-Cl	-	315.44	-	315.32	-	318.70	-	318.43	-	318.48	-
			309.38		309.27		307.67		312.32			
	Pt-Cl' y Pd-Cl'		315.44	-	315.32	-	318.70	-	318.43	-	318.48	-
			309.38		309.27		307.67		312.32			

El porcentaje de error se calculó de la siguiente manera:

$$\%E = \frac{\text{Valor calculado corregido} - \text{Valor teórico}}{\text{Valor teórico}} \times 100\%$$

Una vez más, a partir de los valores teóricos y experimentales reportados para la perezona, se comparan los valores obtenidos de estos derivados. Aunque no se espera tener resultados muy cercanos dado que los derivados de este trabajo son más grandes que la perezona en sí, si se esperaba obtener valores semejantes.

Para los confórmeros de platino, en primer lugar, se nota que todos los valores son muy parecidos entre ambas moléculas, por lo que el análisis siguiente puede abordar una generalización para estos dos confórmeros.

En cuanto a los confórmeros de paladio, los confórmeros M5-Pd-C1 y M5-Pd-C2, también poseen valores muy parecidos, pero al analizar a M5-Pd-C3, se nota una diferencia significativa en casi todos los valores con respecto a los dos primeros confórmeros.

En el caso del estiramiento O-H, para los confórmeros de platino, se observa una diferencia de 19 unidades (aprox.) por debajo del valor teórico reportado, 3513 cm^{-1} , y existe una gran diferencia con respecto los valores experimentales. Retomando a los confórmeros de paladio C1 y C2, la comparación con respecto al valor teórico muestra valores de estiramiento O-H más alejados del valor teórico, pero si se apunta a C3, se mira el valor más cercano al teórico de los cinco confórmeros, con 12 unidades aproximadamente abajo del dato de referencia.

Con respecto al estiramiento simétrico de C=O, en los átomos C1-O1 y C1'-O1', los valores de M5-Pt-C2 son sólo un poco más pequeños que M5-Pt-C1, sin embargo, ambos confórmeros son de 1 a 3 unidades de frecuencia (aprox.) arriba del valor teórico reportado (1637 cm^{-1}), y de 8 a 10 unidades (aprox.) del valor experimental reportado igual a 1648 cm^{-1} . Estas observaciones se repiten en los confórmeros de paladio M5-Pd-C1 y M5-Pd-C2, pero con el confórmero M5-Pd-C3, los valores calculados están todavía un poco más abajo respecto al valor teórico y al experimental.

Retomando el estiramiento simétrico de C=O, pero ahora en los átomos C4-O4 y C4'-O4', los valores de ambos confórmeros son muy similares entre ellos, y están 4 unidades aproximadamente, por encima del valor teórico, 1647 cm^{-1} , y 3 unidades (aprox.) por encima del valor experimental, 1648 cm^{-1} . El fenómeno anterior también se presenta en los confórmeros de paladio M5-Pd-C1 y M5-Pd-C2, y en el caso aparte de M5-Pd-C3, se observa que está 9 unidades por encima del valor teórico y 8 por encima del valor experimental, aproximadamente.

Enfocando la atención a la flexión de O-H y al estiramiento de C-O, se dilucida que los valores de los cinco confórmeros están alejados de los valores de referencia, esto puede ser debido a la geometría de la molécula y al ambiente químico de la misma.

La referencia más cercana a los valores del estiramiento Pt-Cl, es la referencia 84 de este documento, pues en dicho estudio, se reportan valores del conformero Pt-S-C01 para Pt-Cl, un valor de 306 cm^{-1} , y los resultados de ambos conformeros de platino de este apartado, se encuentran en 309 cm^{-1} (aprox.).

De la misma referencia, pero del conformero Pd-S-C05, se extrae que para el estiramiento Pd-Cl se reporta un valor de 306 cm^{-1} , valor que sólo es cercano al conformero M5-Pd-C1, porque con los conformeros M5-Pd-C2 y M5-Pd-C3, se sobrepasa por 6 unidades aproximadamente al valor de referencia.

Las diferencias entre los conformeros de este estudio contra los del estudio de referencia mencionada anteriormente, se deben al sistema propanol de Pt-S-C01 y Pd-S-C05 contra el sistema benceno en los conformeros de platino y paladio de la Tabla 18.

En los párrafos anteriores, se mencionan los números por los que los escalares calculados se encuentran por encima o por debajo de los valores de referencia, ya sean los experimentales o los teóricos, pero esta mención sólo es una métrica cuantitativa aproximada y para tener otra métrica más exacta, se calcula el porcentaje de error, que básicamente indica cómo es un valor obtenido respecto al valor teórico o al único que se encuentre disponible. El signo de este escalar, sólo indica si está por arriba (positivo) o por debajo (negativo).

V.2.4.2. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H de los complejos de platino y paladio

En la NMR de los conformeros de los complejos, es importante recordar que al momento de los cálculos hechos utilizando usando el funcional híbrido B3LYP, el conjunto de funciones de base 6-311G(d,p) y el potencial efectivo del *core* LANL2DZ, con ayuda de Miztli, también se requirió de dos correcciones, la primera corrección es para la NMR de los carbonos o ^{13}C , y se utiliza el valor de 183.8594 ppm , y la segunda corrección, es para la NMR de los hidrógenos o ^1H con un valor de 31.9901 ppm .

También se debe recordar que la teoría indica que, aquellos agentes químicos que se absorben a desplazamientos químicos altos, se les asigna el concepto de campo bajo y son aquellos que poseen menor densidad electrónica, y, por lo tanto, se encuentran con menos protección, mientras que aquellos que se absorben a un desplazamiento químico bajo, se dice que se absorben a campo alto y que poseen mayor densidad electrónica, es decir, son mayormente protegidos.⁹⁰

Los valores de los átomos de carbono 1,4,1' y 4' registrados en las Tablas 9 y 19, son valores muy similares, son los átomos que presentan una mayor frecuencia de todos los datos y a mayor frecuencia o mayor desplazamiento químico, menor densidad electrónica poseen.

Dado que en los átomos de la cadena lateral no se encuentran elementos electronegativos, es de esperar que en esta zona se encuentren los átomos que tengan las menores frecuencias de entre todos, siendo así, aquellos que son mayormente protegidos. Este párrafo refiere a los átomos de carbono 12, 12', 13 y 13'.

Tabla 19. Desplazamientos químicos de ^{13}C (ppm) para los conformeros de los complejos de platino y paladio.

	Átomo	Perezona (Experimental/Teórico ⁷⁹)	Conformeros				
			M5-Pt-C1	M5-Pt-C2	M5-Pd-C1	M5-Pd-C2	M5-Pd-C3
Grupo Carbonilo	C1	195.4/187.3	186.704	186.231	186.965	186.534	187.438
	C1'		186.704	186.231	186.965	186.534	187.545
	C4	192.1/184.2	187.854	188.171	187.378	187.705	187.580
	C4'		187.854	188.171	187.378	187.705	187.545
Sistema benzoditiol	C16	-	148.271	148.449	149.569	149.770	149.622
	C16'		148.271	148.449	149.569	149.770	149.564
Grupo hidroxilo	C3	158.6/151	156.924	156.980	157.137	157.213	155.800
	C3'		156.924	156.980	157.137	157.213	156.213
Carbono vinílico de la cadena lateral	C12=C13	134.9 a 141.3/ 124.4 a 131.2	132.099	131.941	132.119	131.975	132.141
	C13=C12		139.660	140.182	139.669	140.245	140.013
	C12'=C13'		132.099	131.941	132.119	131.975	129.896
	C13'=C12'		139.660	140.182	139.669	140.245	142.214
C=C de la quinona	C2-C3	130.3, 158.6, 147.9 y 143.1/ 124.2, 151, 140.5 y 135.6	131.471	132.992	131.653	133.170	133.050
	C3-C2		156.924	156.981	157.137	157.213	155.800
	C5-C6		154.045	154.039	154.111	154.120	153.720
	C6-C5		150.282	150.044	152.128	151.895	152.436
	C2'-C3'		131.471	132.992	131.653	133.170	133.131
	C3'-C2'		156.924	156.981	157.137	157.213	156.213
	C5'-C6'		154.045	154.039	154.111	154.120	153.720
	C6'-C5'		150.282	150.044	152.128	151.895	152.504

A continuación, se muestran dos gráficos de regresión lineal en donde se comparan los valores calculados con el funcional híbrido B3LYP, el conjunto de funciones de base 6-311G(d,p) y el potencial efectivo del *core* LANL2DZ contra los valores teóricos reportados para los conformeros de platino y paladio.

En los Gráficos 3 y 4, se muestra la determinación de los coeficientes de determinación de los conformeros metálicos, con respecto al platino, el conformero M5-Pt-C2 es el que mejor concordancia posee en cuanto a la comparación de los valores calculados contra los valores teóricos reportados. En cuanto a los conformeros de paladio, M5-Pd-C2 es el mejor entre sus otros dos homólogos.

Aunque haya conformeros con mejor R^2 que otros, de manera general se dice que hubo un incremento significativo de estos valores contra los que se reportan en el apartado de los ligantes, de tener valores de coeficiente de terminación arriba de 0.85 en los ligantes, hasta tener valores por encima de 0.96 en los conformeros metálicos. En la siguiente página se observan los gráficos de regresión lineal de los conformeros de platino y de paladio.

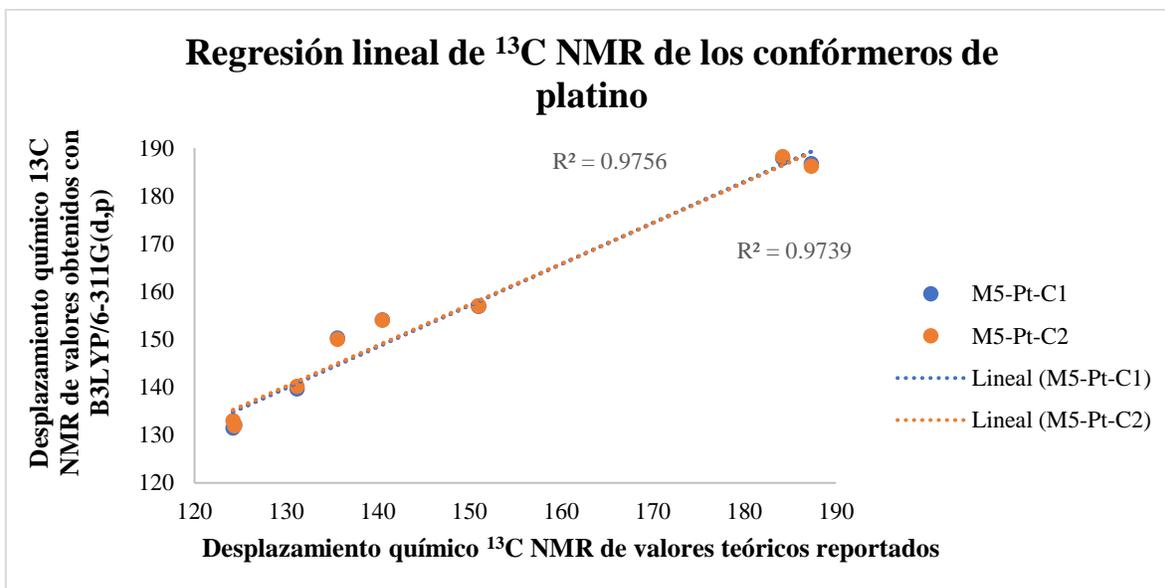


Gráfico 3. Regresión lineal ^{13}C de los conformeros de complejos de platino entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.

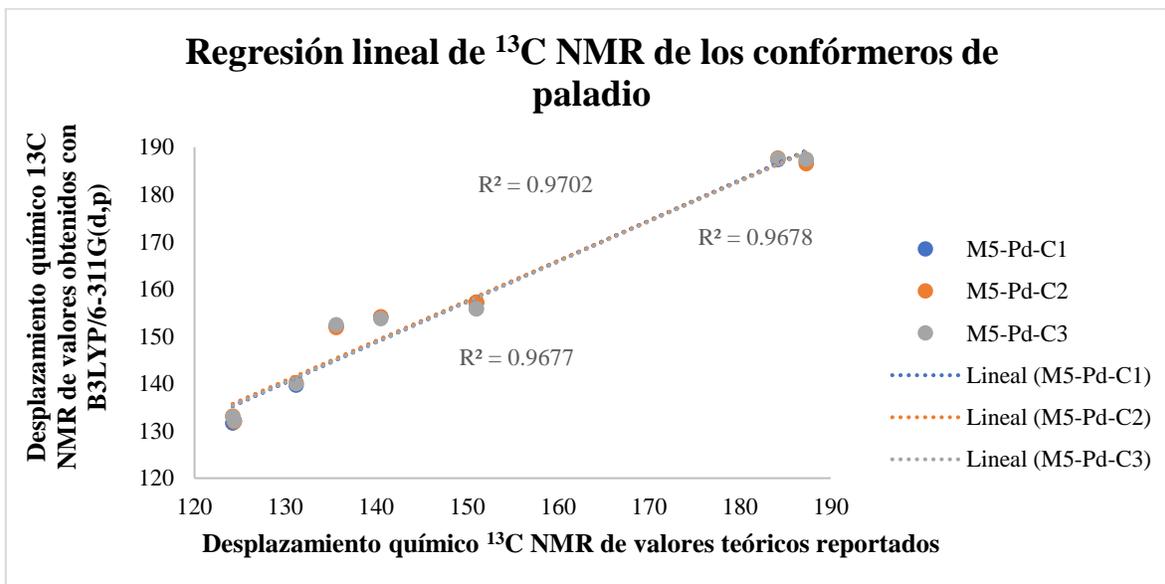


Gráfico 4. Regresión lineal ^{13}C de los conformeros de complejos de paladio entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.

Para los átomos de hidrógeno, también se realizó una RMN con el fin de complementar la estructura de los complejos de platino y paladio.

Se debe recordar que los valores de los hidrógenos de ciertas posiciones que involucran más de dos átomos de hidrógeno fueron obtenidos a partir de promedios, a excepción de aquellas posiciones donde sólo existía un átomo de hidrógeno, tal y como se realizó en la Tabla 18.

Tabla 20. Desplazamientos químicos de ^1H (ppm) para los conformeros de los complejos de platino y paladio.

Átomo	Perezona (Experimental/Teórico)	Conformeros				
		M5-Pt-C1	M5-Pt-C2	M5-Pd-C1	M5-Pd-C2	M5-Pd-C3
H7	2.056, 1.98/2.06	2.631	2.609	2.624	2.603	2.592
H7'		2.631	2.609	2.624	2.603	2.592
H8	3.050, 3.15/3.06	2.980	2.873	3.060	2.953	2.892
H8'		2.980	2.873	3.060	2.953	3.129
H9	1.198, 1.31/1.20	1.342	1.057	1.283	1.089	1.349
H9'		1.342	1.057	1.283	1.089	1.378
H10	1.805, 1.73/1.78-1.92	1.534	1.527	1.564	1.568	1.149
H10'		1.534	1.527	1.564	1.568	1.263
H11	1.864, 1.98/1.78-1.92	1.442	2.009	1.467	2.043	1.997
H11'		1.442	2.009	1.467	2.043	2.042
H12	5.077, 5.46/5.07	5.363	5.557	5.376	5.580	5.267
H12'		5.363	5.557	5.376	5.580	5.721
H14	1.644, 1.71/1.64	1.618	1.729	1.624	1.673	1.597
H14'		1.618	1.729	1.624	1.673	1.554
H15	1.536, 1.70/1.53	1.434	1.663	1.440	1.737	1.589
H15'		1.434	1.663	1.440	1.737	1.733

Las frecuencias más altas las reportan los núcleos de hidrógeno H12 y H12', esto pasa, como se puede ver, en los conformeros de platino y paladio, estos valores corresponden a un solo núcleo de hidrógeno.

Los núcleos de hidrógeno de las posiciones H7, H7', H8 y H8' corresponden a las frecuencias que le siguen después de los mencionados anteriormente.

Por otro lado, los núcleos del metilo de la posición 9 y 9', resultan ser los desplazamientos químicos más bajos, es decir, son aquellos núcleos que se encuentran mayormente protegidos de entre todos los que se reportan en la Tabla 20.

Los valores anteriores y su relación con los datos reportados teóricamente se analizan por medio de una técnica cuantitativa, una regresión lineal, pues los números representan con una exactitud y, en resumen, lo que se quisiera explicar con palabras.

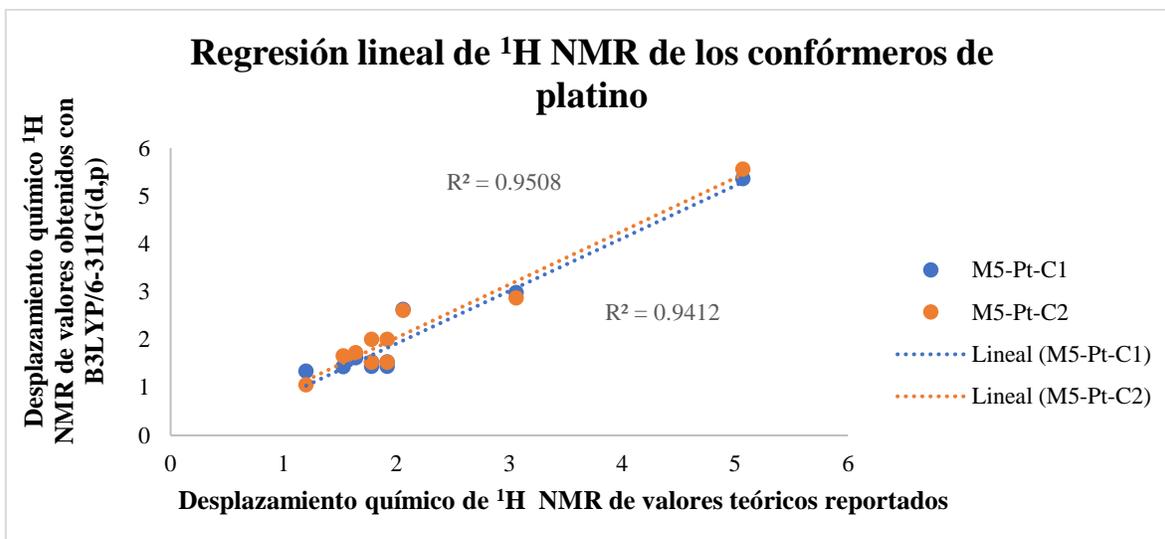


Gráfico 5. Regresión lineal ^1H de los conformeros de complejos de platino entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.

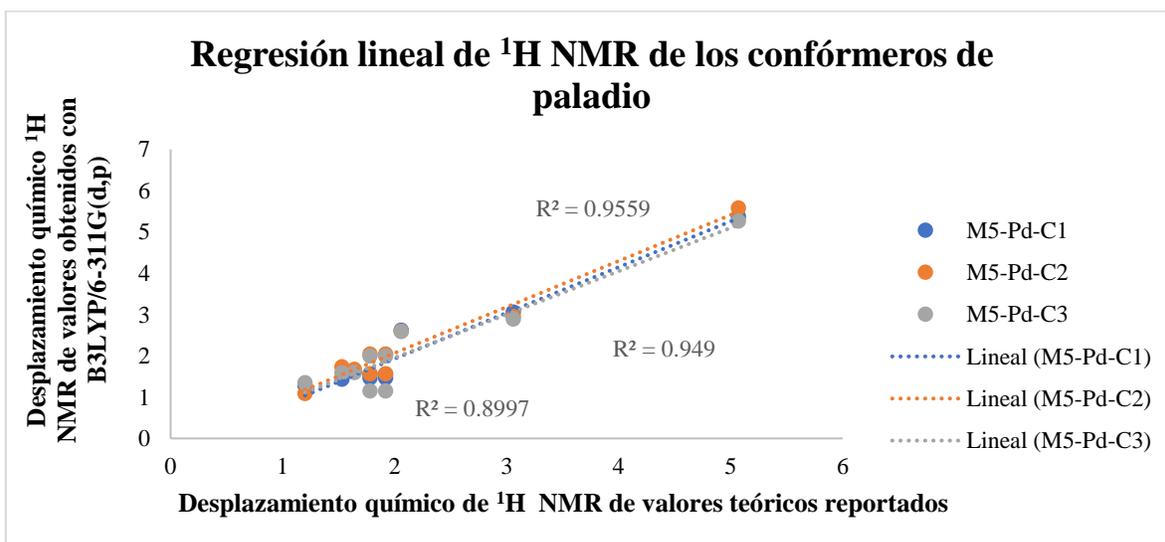


Gráfico 6. Regresión lineal ^1H de los conformeros de complejos de paladio entre los datos obtenidos con B3LYP/6-311G(d,p) y los datos teóricos reportados.

Los Gráficos 5 y 6, muestran los coeficientes de determinación de cada uno de los conformeros metálicos que se estudian, y en el caso de las moléculas con platino, M5-Pt-C2 es quien tiene la mejor R^2 , y en el caso de los sistemas químicos con paladio, M5-Pd-C2, es quien posee el mejor coeficiente de determinación.

V.2.5. Descriptores de reactividad de los complejos de platino y paladio

Como parte de caracterización de la reactividad química de los conformeros metálicos descritos en este estudio teórico, se presentan algunos parámetros de reactividad que indicarán la estabilidad y la propuesta más viable entre el centro metálico platino o el de paladio.

Tabla 21. Parámetros de reactividad de los conformeros de los complejos de platino y paladio.

Confórmero	Neutro (Hartree)	Positivo (Hartree)	Negativo (Hartree)	<i>I</i> (eV)	<i>AE</i> (eV)	η (eV)	μ (eV)	χ (eV)	ω (eV)
M5-Pt-C1	-3685.0361	-3684.7566	-3685.13884	7.605	2.795	2.405	-5.200	5.200	5.622
M5-Pt-C2	-3685.03492	-3684.764	-3685.13702	7.372	2.778	2.296	-5.075	5.075	5.606
M5-Pd-C1	-3692.61526	-3692.24417	-3692.71616	10.097	2.745	3.676	-6.421	6.421	5.608
M5-Pd-C2	-3692.61409	-3692.33786	-3692.71838	7.516	2.837	2.339	-5.177	5.177	5.728
M5-Pd-C3	-3692.61167	-3692.33149	-3692.7164	7.623	2.850	2.386	-5.236	5.236	5.744

El conformero de platino, se conforma por un total de 89 átomos y 450 electrones, en estado neutro, de acuerdo con el programa de GaussView 6.0. Cuando la molécula es neutra, la energía que le corresponde a cada conformero fue ordenada en la columna “neutro” de la Tabla 21. Si la molécula posee carga positiva, el total de átomos se conserva, pero el número de electrones disminuye a 449. Por otro lado, cuando la molécula presenta carga negativa, se siguen conservando los 89 átomos, pero el total de electrones aumenta a 451.

En cambio, el conformero de paladio, posee un total de 89 átomos y 418 electrones en estado neutro. En estado positivo, los electrones disminuyen a 417 y en estado negativo, estos aumentan a 419, conservándose los 89 átomos en cada estado.

Se analizan los parámetros de reactividad de la Tabla 21:

Potencial de ionización (*I*). Recordando que, con la primera energía de ionización, se puede saber qué sistema químico es más susceptible a sufrir un distanciamiento de su electrón más externo para ser convertido a un ion monopositivo gaseo, y bajo este concepto, el conformero M5-Pt-C2 y el conformero M5-Pd-C2, son los conformeros que son más susceptibles a sufrir este parámetro, dado que tienen el menor potencial de ionización respecto a los otros conformeros de platino y paladio, es decir, se necesita menos energía para inducir esta propiedad.

Afinidad electrónica (*AE*). Sabiendo que la *AE* es un parámetro que indica la facilidad con la que un átomo neutro capta un electrón y puede formar un ion negativo, establecemos que el conformero M5-Pt-C2 y el conformero M5-Pd-C2, son los sistemas químicos que poseen la mayor facilidad de afinidad electrónica de entre el resto de los complejos.

Dureza (η). Se ha establecido que, esta propiedad es un apoyo para determinar un sistema químico reactivo por medio del Principio de Máxima Dureza (PMD), mientras más grande sea la dureza, menor reactividad mostrará el sistema químico de estudio, por lo que, los sistemas menos estables (con mayor reactividad), son M5-Pt-C2 y M5-Pd-C2, y los sistemas que son menos propensos a cambios de configuración electrónica, son M5-Pt-C1 y M5-Pd-C1.⁹¹

Potencial químico (μ). Los complejos M5-Pt-C2 y M5-Pd-C2, son los confórmeros que tienen la mayor tendencia del escape de sus electrones.

Electronegatividad (χ). Por el lado contrario al potencial químico, la electronegatividad ofrece información sobre aquel sistema químico que aceptará los electrones, y aquellos confórmeros que son menos propensos ataques electrófilos, son los complejos M5-Pt-C2 y M5-Pd-C2, porque poseen los valores de electronegatividad más bajos.

Electrofilicidad (ω). Contemplando otra forma de entender a la electrofilicidad es que, se refiere a cuando un sistema químico presenta una oportunidad de sustitución electrofílica, por lo que, podríamos decir que un valor bajo de electrofilia, indica un valor alto de nucleofilia, entonces, aquellos sistemas químicos con altos valores de nucleofilia, son M5-Pt-C2 y M5-Pd-C1.

Generalizando, los descriptores de reactividad de los confórmeros de paladio suelen ser más altos que los valores que resultan de los confórmeros de platino, al igual que las energías electrónicas.

Se puede establecer que los confórmeros de paladio son más estables que los de platino, a grandes rasgos, pues además de estos descriptores que lo indican, especialmente la dureza, resulta que, al mirar los valores de GAP, los confórmeros de paladio también indican ser los más estables.

Y se puede indicar también, que, de manera puntual, M5-Pt-C2 y M5-Pd-C1, son los confórmeros más estables entre los estudiados en esta tesis.

VI. CONCLUSIONES

A nivel teórico, se determinaron los parámetros geométricos (distancias, ángulos de enlace y ángulos diedros), parámetros electrónicos (cargas, orbitales moleculares y potencial electrostático molecular), parámetros espectroscópicos (infrarrojo y resonancia magnética nuclear de ^{13}C e ^1H) y descriptores de reactividad (potencial de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad, dureza y electrofilicidad) para una serie de confórmeros de dos tipos, los del ligante y los de los complejos metálicos, por medio de la química computacional y sus métodos de aplicación.

De manera puntual, se tiene que establecer que:

El confórmero de ligante M5C2, fue la molécula que presentó menor reactividad, sin embargo, muchas veces presentó poca diferencia en los valores determinados que tenían relación con la reactividad cuando se comparaban con los valores obtenidos de M5C1, lo ideal debió ser haber determinado valores de complejos con M5C2 como precursor.

Dirigiendo la atención ahora a los complejos metálicos, los complejos de platino resultan ser los más estables en términos de GAP, sin embargo, utilizando a la dureza como justificación, los confórmeros de paladio resultaron ser los más estables.

Los complejos metálicos, poseen en su estructura molecular, un anillo de benceno unido a los átomos de azufre, y la referencia 84, una de las referencias más importantes en este trabajo, estudió estructuras químicas similares., la diferencia fue que en la unión de los átomos de azufre, se empleó una molécula de propano, y al comparar los resultados de los descriptores de reactividad y de los valores GAP, todo indica que estos sistemas químicos son mejores cuando se emplea la molécula de propano en vez de la de benceno, sin embargo, para corroborar lo escrito anteriormente, se deben realizar otras pruebas para ver la eficacia.

Con respecto a las propiedades determinadas de todos los confórmeros, las diferencias que se presentan entre los valores calculados con los funcionales B3LYP/6-311G(d,p), con el potencial del *core* LANDL2Z en los confórmeros metálicos, y con los valores teóricos y experimentales reportados en trabajos científicos de índole internacional, se justifican con el argumento del sistema químico empleado, pues en ningún momento se encontró información respecto a los mismos sistemas químicos empleados en esta tesis, sin embargo, a pesar de que existieron dichas diferencias, los valores de referencia fueron muy útiles para la guía de la determinación de todas las propiedades, pues si se iban obteniendo valores cercanos o no, eran indicativos del camino que se estuvo llevando a lo largo del tiempo empleado en esta investigación, es decir, ayudó a minimizar errores.

Con lo anterior, se puede generalizar que:

- Se realizó un análisis satisfactorio que permitió identificar aquellas moléculas que poseen las características más viables en caso de una síntesis a nivel experimental.
- Fue posible la asimilación de una nueva área de estudio y de muchos de los conceptos que esto conlleva gracias a una autonomía estricta y a una guía profesional en el campo mencionado, así como la identificación del camino adecuado hacia la determinación de todos los resultados.
- La importancia de un trabajo como este, es que es una de las aportaciones a los caminos de solución hacia un problema de salud mundial y nacional que tiene un alto índice de mortalidad, el cáncer, y gracias a este tipo de estudios, es que otros interesados podrían retomar estas investigaciones, podrían mejorarlas, podrían tomarlas como referencias para la síntesis de alguna de estas moléculas, podrían dilucidar nuevos caminos... etc.
- Se comprueba que la química computacional es una gran herramienta que permite obtener resultados satisfactorios, es una herramienta teórica que, como ya se ha establecido, debe ser complementaria a estudios experimentales.
- Finalmente, se entiende que el uso de la mecánica molecular, de la teoría de funcionales de densidad y de los funcionales empleados, resulta que fueron métodos adecuados para este pequeño estudio y el empleo de métodos más complejos no sería lo ideal si no se tiene seguridad de que estas moléculas sean las mejores entre un grupo de sistemas químicos homólogos.

VII. PROSPECTIVAS

De acuerdo con el análisis realizado y las conclusiones, se puede indicar lo siguiente:

- Se recomienda elegir del análisis conformacional, otro conformero para determinar los parámetros moleculares y la formación de los respectivos complejos metálicos y de esta manera contar con información con respecto a diferentes conformeros.
- Respecto al complemento de técnicas experimentales, sería posible llevar la síntesis de estas moléculas estudiadas, de PFD, [PtCl₂(PFD)] y [PdCl₂(PFD)].
- Aunque los datos reportados en esta tesis resultan satisfactorios, aún se puede realizar una simulación de acoplamiento molecular, docking, que mostraría otro tipo de parámetros que apoyarían o no, la interacción de los compuestos de coordinación y el DNA.
- De poder tener la posibilidad de llevar a cabo a nivel experimental la investigación completa de la cual es partícipe esta tesis, una vez que los compuestos propuestos se hayan sintetizado, se podrían someter a un estudio *in vitro*.

VIII. REFERENCIAS

- [1]. Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (s.f). *Enfermedades no transmisibles*. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles> (acceso septiembre 5, 2023)
- [2]. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2023, 16 de septiembre). *Enfermedades no transmisibles*. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases#:~:text=Las%20enfermedades%20no%20transmisibles%20\(ENT\)%2C%20tambi%C3%A9n%20conocidas%20como%20enfermedades,fisiol%C3%B3gicas%20ambientales%20y%20de%20comportamiento](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases#:~:text=Las%20enfermedades%20no%20transmisibles%20(ENT)%2C%20tambi%C3%A9n%20conocidas%20como%20enfermedades,fisiol%C3%B3gicas%20ambientales%20y%20de%20comportamiento) (acceso septiembre 5, 2023)
- [3]. World Health Organization [WHO]. (2023, May 19). *World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323> (acceso septiembre 5, 2023)
- [4]. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI]. (2023). Estadísticas de Defunciones Registradas (EDR) 2022. 419(23), 1-13 <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/EDR/EDR2022.pdf> (acceso septiembre 5, 2023)
- [5]. Valencia, P.F. y Rodríguez, J. A. (2014). *Patología*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliodgbmhe/detail.action?docID=3216161#>
- [6]. Moasser, M.M y Ai, W.Z. (2019). Capítulo 5: Neoplasia. En Hammer, G.D. (8ª ed). *Fisiopatología de la enfermedad* (pp. 89). McGRAW-Hill.
- [7]. López, M. M. y Cardona, A.F. (2021). Historia del cáncer y el cáncer en la historia. *Medicina*. 42(4), 528-562. <https://doi.org/10.56050/01205498.1559>
- [8]. Knack, R., & Hanada, T.B., & Knack, R.S., & Dana, S., & Afonso, G.L., & Omena, T., & Mayr, K., & Knack R.S. (2023). SARS-Cov-2, a posible new oncovirus? *Qeios*. <https://doi.org/10.32388/7G3IND>
- [9]. Fernández, R. (2024, julio 4). *Distribución porcentual de los nuevos casos de cáncer detectados a nivel mundial en 2020, por tipo*. Statista. <https://es.statista.com/estadisticas/636251/porcentaje-de-nuevos-casos-de-cancer-a-nivel-mundial-por-tipo/> (acceso septiembre 5, 2023)
- [10]. Rivera Rivera, Samuel. (2018). *Oncología general para profesionales de la salud de primer contacto*. Permanyer México. https://smeo.org.mx/wp-content/uploads/2022/01/3399AX161_Oncologia-Basica_SMEO.pdf

- [11]. Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (s.f.). *Tipos de tratamiento*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos> (acceso septiembre 16, 2023)
- [12]. American Society of Clinical Oncology [ASCO]. (2022). *¿Qué es la quimioterapia?* Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia> (acceso septiembre 21, 2023)
- [13]. Herrera-Martínez, M. y Aguila-Ponce, J.L. (2017). Capítulo 17. Principios de quimioterapia. En Herrera-Gómez, A. (6ª ed.) *Manual de oncología, procedimientos médico quirúrgicos*. McGraw-Hill.
- [14]. Acerca Ciencia. (2012, octubre 15). *Ciclo celular*. <https://www.acercaciencia.com/amp/2012/10/15/ciclo-celular/> (acceso septiembre 21, 2023).
- [15]. Noriega, J.M. (Compilador), Río de la Loza, L. (1911). Discurso pronunciado por el Catedrático de Química Médica de la Escuela de Medicina, en el acto público de ramo, el día 23 de noviembre de 1852. *Escritos de Leopoldo Río de la Loza*, Edición digital basada en la de México: Imprenta del I. Escalante, 1911. <https://www.cervantesvirtual.com/nd/ark:/59851/bmcm60d8> (acceso septiembre 26, 2023)
- [16]. Joseph-Nathan. P. (2007). Homenaje al Doctor Don Leopoldo Río de la Loza en el Bicentenario de su Natalicio. *Boletín de la Sociedad Química de México*, 1(3), 173-179. <https://bsqm.org.mx/volumen-1-numero-3/>
- [17]. Nicolás Vázquez, M.I., Hernández Rodríguez, M., Martínez, J., Morales Morales, D., Francisco Cortés, J., Miranda, R. (2022). Resumen histórico sobre la perezone, 1852-2022: Historical summary related to perezone, 1852-2022. *TECNOCENCIA Chihuahua*, 16(3), e1012, 2-10. <https://doi.org/10.54167/tch.v16i3.1012>
- [18]. IREKANI, Instituto de Biología, UNAM. (2004). *Perezia cuernavacana*. Irekani. <http://unibio.unam.mx/irekani/handle/123456789/11075?proyecto=Irekani> (acceso octubre 3, 2023)
- [19]. Red de Herbarios del Noroeste de México. (s.f.). *Perezia cuernavacana*. <https://herbanwmex.net/portal/taxa/index.php?taxon=44189> (acceso octubre 3, 2023)
- [20]. Sánchez-Torres, L.E., & Torres Martínez, J.A., & Godínez Victoria, M., & Omar, J.M., & Velasco Bejarano, B. (2010). Perezone and its isomer isoperezone induce caspase-dependent and caspase-independent cell death. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 17(8-9), 614-620. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.011>

- [21]. Escobedo-González, R.G., & Pérez Martínez, H., & Nicolás Vázquez, M.I., & Martínez, J., & Gómez, G., & Nava Serrano, J., & Carranza Téllez, V., & Vargas Requena, C.L., & Miranda Ruvalcaba, R. (2016). Green Production of Indolyquinones, Derivatives of Perezone and Related Molecules, Promising Antineoplastic Compounds. *Journal of Chemistry* 2016, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2016/3870529>
- [22]. Hernández-Rodríguez, M., & Mendoza Sánchez, P.I., & Martínez, J., & Macías Pérez, M.E., & Rosales Cruz, E., & Zolek, T., & Maciejewska, D., & Miranda Ruvalcaba, R., & Mera Jiménez, E., & Nicolás Vázquez, M.I. (2022). In Vitro and Computational Studies of Perezone and Perezone Angelate as Potential Anti-Glioblastoma Multiforme Agents. *Molecules*, 27(5), 1565. <https://doi.org/10.3390/molecules27051565>
- [23]. Estévez-Carmona, M.M., & Ramírez-Apan, M.T., & Zaragosa-Ojeda, M., & Vega Miranda, A., & Arenas-Huertero, F., & Reynolds, W.F., & Obregón-Mendoza, M.A. (2023). Perezone and its phenyl glycine derivative induce cytotoxicity via caspases on human glial cancer cells. *Natural product research*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2225121>
- [24]. DrugBank. (s.f.). *Cisplatin*. DRUGBANK online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00515> (acceso octubre 9, 2023)
- [25]. García Orozco, I y Morales Juárez, T.J. (2020). La interesante historia del cisplatino: el primer compuesto inorgánico anticancerígeno. *UNIVERSITARIA*, 3(21), 22-23. <https://revistauniversitaria.uaemex.mx/article/view/14090>
- [26]. Hernández M, R. (s.f.). Estequiometría. *GuateQuímica*. <https://guatequimica.com/bootstrap/pages/estequiometria/introduccion.html> (acceso octubre 9, 2023)
- [27]. Bernal Méndez, E. (1999). *El transplatino: de isómero inactivo a nuevo agente terapéutico [Tesis de grado doctoral inédita, Universidad de Sevilla]*. Depósito de Investigación, Universidad de Sevilla. <https://hdl.handle.net/11441/105817>
- [28]. Oliveira, Leandro & Caquito, Jr & Rocha, Márcio. (2020). Transplatin ineffectiveness against cancer from a molecular perspective: A single-molecule force-spectroscopy study. *Physical Review E*, 101, 062412. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.101.062412>
- [29]. López Valverde, R. (s.f.). Historia del electromagnetismo. En línea. https://www2.ulpgc.es/hege/almacen/download/7053/7053326/historia_del_electromagnetismo.pdf (acceso octubre 13, 2023)
- [30]. George B. K. et al. (2010). Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of Cisplatin. *Platinum Metals Review*, 54(4), 250-256. [10.1595/147106710X534326](https://doi.org/10.1595/147106710X534326)
- [31]. Trzaska, Stephen. (2005). Cisplatin, purpose: Typical Anticancer. *Chemical and Engineering News*. c&en. <https://cen.acs.org/articles/83/i25/Cisplatin.html>
-

- [32]. Rosenberg, B., & Van Camp, L., & Krigas, T. (1965). Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* 205, 698–699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>
- [33]. Rosenberg, B. (1971). Some Biological Effects of Platinum Compounds. New Agents for the Control of Tomours. *Platinum Metals Review*, 15(2), 42-51. <https://technology.matthey.com/article/15/2/42-51/>
- [34]. López, J.M., Ensuncho, A.E. y Robles, J. et al. (2013). Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. *Información tecnológica*, 24(3), 3-14. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642013000300002>
- [35]. Asociación Española de Pediatría. [AEP]. (2020, noviembre 1). *Cisplatino*. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/cisplatino> (acceso octubre 15, 2023)
- [36]. Solar Fernández, Virginia del. (2012). *Síntesis, actividad catalítica y evaluación biológica de nuevos compuestos de Pt (II) y Pt (IV)*. [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Biblos-e Archivo, Repositorio. <http://hdl.handle.net/10486/12826>
- [37]. More, S.S., & Akrl, O., & Ianculescu, A.G., & Geier, E.G., & Lustig, L.R., & Giacomini K.M. (2010). Role of the Copper Transporter, CTR1 in Platinum-Induce Ototoxicity. *Journal of Neuroscience*, 30(28), 9500-9509. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1544-10.2010>
- [38]. McSweene, K.R., & Ganadec, L.K., & Qaradakhi, T., & Ali, B.A., & Zulli, A., & Apostolopoulos, V. (2021). Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations. *Cancers*. 2021; 13(7):1572. <https://doi.org/10.3390/cancers13071572>
- [39]. Healy, M. (2023, 19 de julio). Cisplatin (Platinol®). OncoLink. <https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/oncolink-rx/cisplatin-platinol-r> (acceso octubre 19, 2023)
- [40]. Chun-yan, F., & Da-young, L., & Li-qin, Z., & Jin-cheng, W., & Qiao-jun He, B.Y., & Qin-jie, W. (2022). Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol Sin* 42, 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00620-9>
- [41]. Ho, G. Y., & Woodward, N., & Coward, J.I.G. (2016). Cisplatin versus carboplatin: Comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 102, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.014>
- [42]. Cuevas, G. y Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. Fondo de Cultura Económica.

- [43]. Suárez Millán, M. del C. y Betancourt Arango, J.P. (2023). La Química Computacional como mediación pedagógica para el aprendizaje de conceptos inorgánicos. *Educación química*, 34(1), 70-85. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2023.1.77684>
- [44]. Reyes Trejo, L.J., Reyes Chumacero, L.A., Nicolás Vázquez, M.I., y Álvarez Idaboy, J.R. (2011). Manual de Prácticas de Química Orgánica Computacional. UNAM.
- [45]. Martínez Rojas, E. y Saavedra Amórtegui, J.B. (2017). *QUÍMICA COMPUTACIONAL. UNA REVISIÓN HISTÓRICA* [Trabajo de grado, Universidad Nacional Pedagógica (Colombia)]. Repositorio Institucional de la Universidad Pedagógica Nacional. <http://hdl.handle.net/20.500.12209/9606>
- [46]. Román García, A. S. (2018). Química computacional. *NATURALIS*, No.29. pp.1-5. http://www.dcb.unam.mx/Publicaciones/Naturalis/bfyq_29.pdf (acceso octubre 24, 2023).
- [47]. Medina Albós, A. (2017). Efemérides: 400 años: John Napier, inventor de los algoritmos. *100cias@uned*, No. 10, 188-193. <http://e-spacio.uned.es/fez/view/bibliuned:revista100cias-2017-numero10ne-5245>
- [48]. Universidad Politécnica de Madrid [UPM]. (s.f.). *Válvula o tubos de vacío*. Museo histórico de la informática. <https://mhi.ws.fi.upm.es/exposicion-evoluciontecnologica-transistores-bipolares-y-mos/> (acceso octubre 24, 2023).
- [49]. Lagos Preller, T. (2016, mayo). *La generación Z: Konrad Zuse, pionero alemán de la computación*. Centro Alemán de la Información para Latinoamérica. <https://alemaniparati.diplo.de/mxdz-es/aktuelles/konradzuse/1087764> (acceso octubre 24, 2023).
- [50]. Mó, O. y Yañez, M. (2011). La química computacional en la nueva frontera. *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura*, 187, 143-155. [10.3989/arbor.2011.extran1119](https://doi.org/10.3989/arbor.2011.extran1119)
- [51]. Domínguez, L., y Bedolla, C. A. (2014). El Premio Nobel de Química 2013 para Químicos Computacionales. *Educación química*, 25(1), 82-85. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2014000100013&lng=es&tlng=es
- [52]. Anaya Morales, A. y Delgado Cepeda, F.J. (2022). *De la química computacional a la química cuántica*. Gobierno de México, Revista Avance y Perspectiva. <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/de-la-quimica-computacional-a-la-computacion-cuantica/>
- [53]. Lewars, E.G. (2011). *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics (2ª ed.)*. Springer.
- [54]. Turbiner, A.V. y López Vieyra, J.C. (2021). *Notas del curso. El Arte de resolver la ecuación de Schrödinger*. Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM. https://nucleares.unam.mx/~vieyra/Notas_2021-final-fenomec.pdf

- [55]. Chang, R. & Goldsby, K.A. (2017). *Química (12^a ed.)*. McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES.
- [56]. Bustamante Sánchez, M., Zavala Arvizu, J., Cartas, R., Castro Martínez, M., Montero Cabrera, L. A., & Samalea Martínez, G. (2011). DESCRIPCIÓN TEÓRICA DE COMPLEJOS AMONIACALES DE Ni (II) POR LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD. *Revista Cubana de Química*, XXIII (1), 68-75. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=443543722009>
- [57]. Carrero Gelves, Y.S. (2019). *Estudio teórico de las propiedades en medio solvente de derivados de N-fenilmaleimidias* [Trabajo de grado, Universidad Nacional Abierta y a Distancia, UNAD]. Repositorio UNAD. <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/26954>
- [58]. Berrezueta Cumbe, W.I. (2018). *Estudio de complejos de magnesio con flavonoides aplicando técnicas de modelización molecular* [Trabajo de Fin de Grado, Universidad de JAÉN, Facultad de Ciencias Experimentales]. Colección de Recursos Educativos abiertos. <https://crea.ujaen.es/handle/10953.1/8727?locale=fr>
- [59]. Manuel Arpa, E. (2022, September 8). *What is the difference between 6-31G(d,p) basis set and 6-311G(d,p) basis set?*. ResearchGate. https://www.researchgate.net/post/What_is_the_difference_betweenn_6-31Gd_p_basis_set_and_6-311gd_p_basis_set (acceso noviembre 02, 2023).
- [60]. López, Jesús M, Ensuncho, Adolfo E, & Robles, Juana. (2013). Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. *Información tecnológica*, 24(3), 3-14. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642013000300002>.
- [61]. Rios-Reyes, C.H, Ponce-Rodriguez, A, Romero-Romo, M, & Mendoza-Huizar, L.H. (2008). A theoretical quantum study on the distribution of electrophilic and nucleophilic active sites on Cu (100) surfaces modeled as finite clusters. *Revista mexicana de física*, 54(2), 104-111. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-001X2008000200004&lng=es&nrm=iso
- [62]. Gaussian Inc. (2018, October 25). *Using GaussView 6*. Expanding the limits of computational chemistry. <https://gaussian.com/gv6main/> (acceso noviembre 02, 2023).
- [63]. Gaussian Inc. (2017, July 5). *About Gaussian 16*. Expanding the limits of computational chemistry. <https://gaussian.com/g16main/> (acceso noviembre 02, 2023).
- [64]. Wavefunction, Inc. (2006-2007). *Spartan '06 for Windows, Macintosh and Linux: Tutorial and User's Guide*.
- [65]. UNAM, Laboratorio Nacional de Cómputo de Alto Desempeño [LANCAD]. (s.f.). MIZTLI. <http://www.lancad.mx/?p=59> (acceso noviembre 02, 2023).
-

- [66]. UNAM, Dirección General de Comunicación Social [DGCS]. (2021, junio 28). *MIZTLI, SUPERCOMPUTADORA DE LA UNAM, ENTRE LAS DEL MUNDO QUE RECREARON EL DESARROLLO DE GALAXIAS*. https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2021_546.html (acceso noviembre 02, 2023).
- [67]. Fundación UNAM. (2019, junio 27). *CONOCE A MIZTLI, LA SUPERCOMPUTADORA*. <https://www.fundacionunam.org.mx/vanguardia-unam/conoce-a-miztli-la-supercomputadora/> (acceso noviembre 02, 2023).
- [68]. UBAExactas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. (2011, abril 12). *Estructura molecular*. Lo que pasa en exactas. <https://exactas.uba.ar/estructura-molecular/> (acceso noviembre 06, 2023).
- [69]. QuimiTube. (2012). *Parámetros moleculares: energía de enlace, longitud de enlace y ángulo de enlace*. <https://www.quimitube.com/videos/parametros-moleculares-energia-de-enlace-longitud-de-enlace-y-angulo-de-enlace/#:~:text=La%20longitud%20de%20enlace%20es,t%C3%A9cnicas%20espectrosc%C3%B3picas%20o%20de%20difracci%C3%B3n>. (acceso noviembre 06, 2023).
- [70]. ScienceDirect. (2003). *Dihedral Angle*. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/dihedral-angle> (acceso noviembre 06, 2023).
- [71]. Universidad Autónoma de Madrid. (s.f.). *Práctica 7: Análisis de resultados: Orbitales Moleculares, Densidad Electrónica y Potencial Electrostático*. <http://www.qfa.uam.es/informatica/Informatica/practica7.pdf> (acceso noviembre 06, 2023).
- [72]. Illustrated Glossary of Organic Chemistry. (s.f.). *Electrostatic potential map*. http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/E/electrostatic_potential_map.html (acceso noviembre 06, 2023).
- [73]. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. (2006). *Espectroscopia Infrarroja [IR]*. <https://www.ehu.eus/imacris/PIE06/web/IR.htm> (acceso noviembre 06, 2023).
- [74]. UNAM, Laboratorio RMN. (2019). *Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear*. <https://www.iquimica.unam.mx/servicios-iq/laboratorios-certificados/laboratorio-de-rmn> (acceso noviembre 07, 2023).
- [75]. Andrés, J. y Beltrán, J. (2000). *QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL*. Universitat Jaume.
- [76]. Rivas, C.F., Núñez, J. y Marquez, E. (2013). Predicción teórica de la constante de sustituyente de hammett usando el índice de electrofilicidad. *Saber*, 25(4), 445-448. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01622013000400013&lng=es

- [77]. Universidad de Granada. (s.f.). *Tema 4: Propiedades periódicas de los elementos*. <https://www.ugr.es/~jruiz/Ficheros/EnlaceQ/Tema4.pdf> (acceso noviembre 07, 2023).
- [78]. Rubio Muñoz, M. (2022). *Estructura y reactividad de sistemas oxicíclicos: deltamida, escuaramida, croconamida y rodizonamida* [Trabajo Fin de Grado, Universidad de Valladolid. Facultad de Ciencias]. Universidad de Valladolid, Repositorio Documental. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/57482>
- [79]. Martínez, J., & Hernández Rodríguez, M., & Escobedo-González, R., & Nicolás-Vázquez, M.I., & Saavedra Leos, Z., & Miranda-Ruvalcaba, R. (2019). Computational Characterization of Perezone, Isoperezone and their Sulfur-Derivatives: Anti-inflammatory Activity. *ChemistrySelect*, 4, 13333-13346. [10.1002/slct.201903055](https://doi.org/10.1002/slct.201903055)
- [80]. Pelayo Cárdenas. J. de J. [iTunes U-UAEH]. (2022). *Ángulos diedros en moléculas orgánicas* [Video]. YouTube. https://www.youtube.com/watch?v=rIxi5fvOJOA&ab_channel=iTunesU-UAEH (acceso noviembre 10, 2023).
- [81]. Reed, A., & Weinstock, R.B., & Weinhold, F. (1985). Natural Population Analysis. *Chemical Physics*, 83, 735-746. [10.1063/1.449486](https://doi.org/10.1063/1.449486)
- [82]. Escobedo-González, R., & Vargas-Requena, C.L., & Moyers-Montoya, E., & Aceves-Hernández, J.M., & Nicolás-Vázquez, M.I., & Miranda-Ruvalcaba, R. (2017). In silico Study of the Pharmacologic Properties and Cytotoxicity Pathways in Cancer Cells of Various Indolylquinone Analogues of Perezone. *Molecules*, 22(7), 1060. <https://doi.org/10.3390/molecules22071060>
- [83]. Martínez, J., & Hernández Rodríguez, M., & Miranda Ruvalcaba, R., & Escobedo González, R., & Nicolás Vázquez, M.I. (2021). Can (S)-Stereoisomers of Perezone and Its Derivatives Show Similar Activity to Its (R)-Stereoisomers? A Computational Characterization and Docking Study. *ChemistrySelect*, 6, 10974-10985. <https://doi.org/10.1002/slct.202102539>
- [84]. Rivera Espejel, A.L. (2022). *Estudio teórico de complejos de cisplatino y cispaladio con ligantes quelantes ditiopropan-perezona-isoperezona* [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. TESIUNAM. https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/JVIL42HRD2M5PQY6KJ4BP6TA7UY46X6XKXPIX21MX1XS13A4IJ-03318?func=full-set-set&set_number=045684&set_entry=000004&format=999
- [85]. Laury, M. L., Carlson, M. J., & Wilson, A. K. (2012). Vibrational frequency scale factors for density functional theory and the polarization consistent basis sets. *Journal of Computational Chemistry*, 33(30), 2380–2387. <https://doi.org/10.1002/jcc.23073>

- [86]. Hernández-Rodríguez, M., Mendoza Sánchez, P. I., Macías Perez, M. E., Cruz, E. R., Jiménez, E. M., Aceves-Hernández, J. M., Nicolás-Vázquez, M. I., & Ruvalcaba, R. M. (2020). In vitro and computational studies of natural products related to perezone as anti-neoplastic agents. *Biochimie*, 171-17, 158-169. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.03.003>
- [87]. Zepeda, L. G., Burgueño-Tapia, E., Pérez-Hernández, N., Cuevas, G., & Joseph-Nathan, P. (2013). NMR-based conformational analysis of perezone and analogues. *Magnetic resonance in chemistry: MRC*, 51(4), 245–250. <https://doi.org/10.1002/mrc.3940>
- [88]. Brust, G. (1997). *Corrimientos químicos en RMN*. Nuclear Magnetic Resonance. <https://pslc.ws/spanish/nmrsft.htm> (acceso noviembre 13, 2023)
- [89]. Martínez, J. & Velasco B., Benjamín & Delgado, F. & Pozas, R. & Domínguez, H. & Ferrara, J. & Arroyo, G. & Ruvalcaba, R. (2008). Eco-contribution to the Chemistry of Perezone, a Comparative Study, Using Different Modes of Activation and Solventless Conditions. *Natural Product Communications*. 3(9), 1465-1468. [10.1177/1934578X0800300912](https://doi.org/10.1177/1934578X0800300912)
- [90]. Laurrella, S.L. (2017). *Resonancia magnética nuclear: Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares*. Editorial de la Universidad Nacional de Plata (EDULP). <https://libros.unlp.edu.ar/index.php/unlp/catalog/book/781>
- [91]. Moncada, J.L. y Salgado Morán, G. (2008). Caracterización de la reactividad intrínseca de los halobencenos en el modelo conceptual de la teoría de funcionales de la densidad (TFD). *Quim. Nova*, 31(5), 1255-1258.
- [92]. López, J. M., Ensuncho, A. E., & Robles, J. R. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino (II). *Química Nova*, 36(9), 1308–1317. <https://doi.org/10.1590/S0100>
- [93]. Zimmermann, T., Chval, Z., & Burda, J. V. (2009). Cisplatin interaction with cysteine and methionine in aqueous solution: computational DFT/PCM study. *The journal of physical chemistry. B*, 113(10), 3139–3150. <https://doi.org/10.1021/jp807645x>
- [94]. Comanescu, Cezar & Iluc, Vlad. (2014). Synthesis and Reactivity of a Nucleophilic Palladium (II) Carbene. *Organometallics*. <https://doi.org/10.1021/om500682s>
- [95]. Novikov, Anton & Volkov, Mikhail & Safonov, Alexey & Grigoriev, Mikhail & Abkhalimov, E.V. (2021). Synthesis and Characterization of New Guanine Complexes of Pt (IV) and Pd (II) by X-Ray Diffraction and Hirshfeld Surface Analysis. *Crystals*. 11(11). 1417. <https://doi.org/10.3390/cryst11111417>

- [96]. Mohdee, Vanee & Parasuk, Vudhichai & Pancharoen, Ura. (2021). Synergistic effect of Thiourea and HCl on Palladium (II) recovery: An investigation on Chemical structures and thermodynamic stability via DFT. *Arabian Journal of Chemistry*. 14. 103196. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103196>
- [97]. Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (s.f.). *Antibiótico antineoplásico*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/antibiotico-antineoplasico> (acceso noviembre 20, 2023).
- [98]. Ashenurst, J. Master Organic Chemistry. (2022). *A Primer On Organic Reactions. Nucleophiles and Electrophiles*. <https://www.masterorganicchemistry.com/2012/06/05/nucleophiles-and-electrophiles/> (acceso noviembre 20, 2023).
- [99]. Blanco-Acuña EF, Pérez-Hincapié L, Pérez-Gamboa A, Castellar-Ortega G, Cely-Bautista M. (2018). Estudio computacional conformacional, espectroscópico, ONL, HOMO-LUMO y reactividad de 1,3,5-trifenilpirazol. *rev.ion*. 2018;31(2):51-66. [10.18273/revion.v31n2-2018004](https://doi.org/10.18273/revion.v31n2-2018004)
- [100]. Clínica Universidad de Navarra. (2023). *Oncovirus*. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/oncovirus> (acceso noviembre 20, 2023).

IX. BIBLIOGRAFÍA

García, A.K. (2023, enero 24). 4 de cada 10 muertes en México son a causa de enfermedades del corazón y diabetes. *El Economista*. <https://www.economista.com.mx/arteseideas/4-de-cada-10-muertes-en-Mexico-son-a-causa-de-enfermedades-del-corazon-y-diabetes-20230124-0047.html> (acceso septiembre 5, 2023)

Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A.C. [AMIIF]. (2023, mayo 29). *Estadísticas de salud mundial 2023 de la OMS*. AMIFF. Innovación para la vida. <https://amiif.org/estadisticas-de-salud-mundial-2023-de-la-oms/#:~:text=Las%20cuatro%20principales%20ENT%20son,%2C0%20millones%20de%200muertes> (acceso septiembre 5, 2023)

Urbán, G. A y Aceves, P. E. (2001). Leopoldo Río de la Loza en la institucionalización de la química mexicana. *Revista de la Sociedad Química de México*, 45(1), pp. 35-39. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0583-76932001000100009 (acceso septiembre 12, 2023)

Guillén Ponce, C y Molina Garrido, M. J. (2023). *Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia*. SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/157-informacion-al-publico-guia-de-%20tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia#:~:text=La%20quimioterapia%20mata%20a%20las,f%C3%A1rmaco%20y%20tipo%20de%20tumor> (acceso octubre 14, 2023)

Julia Pajuelo, J.C. (2020). *COMPUESTOS ANTITUMORALES BASADOS EN PLATINO* [Trabajo de Fin de Grado, Universidad de La Laguna]. RIULL – Repositorio institucional. <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/20477>

Leigh, J. (2023, October 15). What is Computational Chemistry?, All the Science. <https://www.allthescience.org/what-is-computational-chemistry.htm> (acceso octubre 23, 2023).

Lugo García, M.G. (2023). Química computacional, una herramienta útil para el diseño de fármacos. *Gaceta UNAM No. 5,438*. pp.15. <https://www.gaceta.unam.mx/wp-content/uploads/2023/06/230619.pdf> (acceso octubre 23, 2023).

Martínez Sulvarán, I. D. (2022). Nuevas formas y retos para aprender ingeniería química: ¿Por qué son importantes los simuladores de química computacional? *Docencia Politécnica*, No. 14, pp.13-19. <https://www.ipn.mx/innovacion/revista/publicacion/docencia-politecnica.html> (acceso octubre 23, 2023).

Quimitube Tu libro de Química. (2012). *QUIMICA Estructura de la materia – Ecuación de Schrödinger* [Video].

https://www.youtube.com/watch?v=4wwMrB6dZkI&ab_channel=QuimitubeTulibrodeQu%C3%ADmica (acceso octubre 30, 2023)

Solá, M. (2001). Principios fundamentales de reactividad química basados en la estructura electrónica de las moléculas. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 4, pp:12-18
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1977015>

López, J.M., Ensuncho, A.E. y Robles, J.R. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino (II). *Química Nova* 36(9), pp: 1308-1317. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000900006>

Mendoza Luna, G.E. (2022). Estudio teórico de propiedades y acoplamiento moleculares de amino derivados de perezona [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. TESIUNAM.
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/JVIL42HRD2M5PQY6KJ4BP6TA7UY46X6XKXPIX21MX1XS13A4IJ-05025?func=full-set-set&set_number=045735&set_entry=000002&format=999

Mateo Flores, J. (2017). Estudio teórico-experimental de algunos aminoácidos usados en alimentos [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. TESIUNAM.
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/JVIL42HRD2M5PQY6KJ4BP6TA7UY46X6XKXPIX21MX1XS13A4IJ-08074?func=full-set-set&set_number=045753&set_entry=000006&format=999

Vázquez Cisneros, G.I. (2009). Determinación de propiedades geométricas y electrónicas mediante la química computacional, de seis moléculas tipo Bis-Hantzsch [Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. TESIUNAM.
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/JVIL42HRD2M5PQY6KJ4BP6TA7UY46X6XKXPIX21MX1XS13A4IJ-06674?func=full-set-set&set_number=045753&set_entry=000011&format=999

X. ANEXOS

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Secretaría de Posgrado e Investigación



Secretaría
de Posgrado
e Investigación
FES Cuautitlán

Otorgan la presente

Constancia

A: Jorge González Sandoval, René Miranda
Ruvalcaba, María Inés Nicolás Vázquez

Por su participación con la presentación del cartel

Estudio teórico de complejos de cis-dicloroplatino(II) y cis-dicloropaladio(II) con el ligante ditiobencil-perezona

En el 2º Congreso Nacional e Internacional de Ciencias Multidisciplinarias realizado del 23 al 26 de abril de 2024, en el Marco de los festejos del 50 Aniversario de la FES Cuautitlán.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, abril de 2024.



Folio: 202400183

Dr. David Quintanar Guerrero
Director

50#SÍ Cuenta La INVESTIGACIÓN