



UNIVERSIDAD METROPOLITANA DE CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ESTUDIO TEÓRICO EXPERIMENTAL DE LA REACTIVIDAD E INFLUENCIA DE UN
METAL DE TRANSICIÓN EN COMPUESTOS CON PROPIEDADES
ANTIPROLIFERATIVAS

TESINA PARA OPTAR AL TÍTULO DE PROFESOR DE QUÍMICA CON MENCIÓN
ASTRONOMÍA

Autor: Paola Daniela Risco San Martín
Profesor guía: Germán Barriga González

SANTIAGO DE CHILE, MAYO DE 2023



2023, Paola Daniela Risco San Martín

Se autoriza la reproducción total o parcial de este material, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, siempre que se haga la referencia bibliográfica que acredite el presente trabajo y su autor.



Dedico esta tesis a:

 Mi mami, Leonides Irene San Martín Moncada.
Por siempre creer en mí y darme las herramientas para tener la vida que siempre soñó para mí.



Agradecimientos

La parte más compleja de escribir en esta Tesina han sido sin duda los agradecimientos, el poder agradecer a todas aquellas personas que fueron parte de este proceso y que han estado ahí de forma incondicional.

Agradecer a mi mamá por siempre creer en mí, por decirme siempre que estudiara algo que realmente me hiciera feliz y que, aunque ella no pueda verlo, lo he logrado. He logrado encontrar una carrera que, a pesar de ser muy dura, es también muy satisfactoria. Es mi mamá quien ha estado en mis pensamientos cada vez que he creído que esta carrera es demasiado para mí, que quizás no estoy hecha para enseñar a otros, pero son las palabras de aliento que me daba cuando inicie esta carrera las que han reaparecido cada vez que tengo dificultades. Jamás podré expresar todo el agradecimiento que siento por la vida, las enseñanzas y el amor que ella me dio.

También a mi familia, mi papá Marcelo, mis hermanas Andrea y Carolina. Agradecerles por el apoyo incondicional, por entender cuando estaba demasiado cansada para compartir por las noches pero que aun así no me dejaron nunca de lado. Por no juzgarme por tardar más de lo debido en la carrera y por cada palabra de aliento que me dieron. A mis sobrinos Ariel, Isidora y Vicente, quienes siempre me sacaban sonrisas en mis días de estudio o me daban un abrazo cuando me veían agobiada. Agradecerles infinitamente por siempre estar ahí.

Deseo también agradecerle a mi profesor Germán Barriga, quien vio en mi un potencial que ni yo misma veía. Agradecerle por los buenos momentos vividos, por siempre cuidar de mí sin importar qué y por ayudarme en esta investigación. Más que mi profesor guía, se volvió algo más cercano, más familiar y estaré siempre agradecida por su calidez como persona.

Por último, agradecer a mis amigos quienes estuvieron ahí a lo largo de mi carrera que, aunque algunos ya no sean parte de mi vida, no puedo no agradecer que me ayudaran a llegar donde estoy, que me ayudaran en las noches en vela estudiando, en los trabajos en grupo que a esta carrera tanto le gustan o en esas pruebas de 24 horas que parecían no tener fin. Agradecer a Ignacio Bravo, quien entró y salió de esta carrera lo más rápido que pudo, gracias infinitas por las tardes de tenis, por salir a comer pizza para hablar de lo caótico que es hacer una tesina y por apoyarme en mis crisis de ansiedad. También agradecer Sergio Jiménez, por estar ahí en estos últimos meses de preparación, por recuperar mis diagramas que por mi torpeza perdí infinitas veces, por darme un abrazo cada vez que lo necesitaba, por darme comida y decirme cada día que si podía, porque si se pudo, pero necesitaba que me lo dijeran, necesitaba que alguien creyera en mí cuando yo no podía, y todos los aquí mencionados fueron parte de eso, jamás dejaron de creer en mí, me falta vida para agradecerles todo el amor y apoyo.

Los quiero y amo mucho a todos y cada uno.





TABLA DE CONTENIDO

1.	Introducción	1
1.1.	Enfermedades proliferativas	1
1.2.	Química Organometálica	1
1.3.	Química Computacional	3
2.	Marco Teórico	7
2.1.	Tiosemicarbazonas	7
2.2.	Teoría Funcional de la Densidad	8
2.3.	Descriptores globales	8
2.4.	Descriptores locales	9
2.5.	Potencial Central Efectivos - Conjunto Básico Completo	11
2.6.	Orbitales de Enlaces Naturales (NBO)	12
2.7.	Espectroscopia Resonancia Paramagnética de Electrones (EPR)	13
3.	Hipótesis	16
4.	Objetivos	16
4.1.	Objetivos específicos	16
5.	Marco Metodológico	17
5.1.	Búsqueda conformacional y optimización de Compuestos	17
5.2.	Estudio de la reactividad	17
5.2.1.	Descriptores Globales	17
5.2.2.	Descriptores Locales	17
5.2.2.1.	Índices de Fukui	17
5.2.2.2.	Descriptor Dual de Reactividad	18
5.3.	Otras caracterizaciones: Orbitales Naturales de Enlace (NBO)	18
5.4.	Cálculo de propiedades espectroscópicas	18
5.5.	Simulación de espectros de EPR	19
5.6.	Detalles experimentales	19
5.6.1.	Obtención de espectros de EPR	19
6.	Resultados y Discusión	20
6.1.	Parte 1: caracterización de las moléculas neutras	20



6.1.1.	Obtención de confórmeros y optimización de geometría	20
6.1.2.	Índices de Reactividad Globales	21
6.1.3.	Índices de reactividad locales	21
6.1.4.	Índices de reactividad Locales condensados	23
6.1.5.	Análisis NBO Neutro	24
6.2.	Parte 2: caracterización de las moléculas radicalarias	26
6.2.1.	Optimización geometría radicales e isosuperficies orbitales de frontera	26
6.2.2.	Análisis NBO Radical	28
6.2.3.	Espectros experimentales de EPR	31
6.2.4.	Cálculo de propiedades espectroscópicas EPR con ORCA.	32
7.	Conclusiones y Proyección	35
8.	Referencias Bibliográficas	36
9.	Anexos	39
9.1.	Anexo 1	39
9.2.	Anexo 2	40
9.3.	Anexo 3	44
9.4.	Anexo 4	45
9.5.	Anexo 5	48
9.6.	Anexo 6	49
9.7.	Anexo 7	53



Lista de tablas

Tabla 1 índices de reactividad globales: dureza, blandura, potencial químico electrónico y electrofilicidad.	26
Tabla 2 Diferencia de energías orbitales de frontera	26
Tabla 3 comparación f^2 compuesto A.	28
Tabla 4 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto A.	28
Tabla 5 extracto resultados NBO compuesto A neutro	30
Tabla 6 Energías compuestos neutros	34
Tabla 7 Energías compuestos radicalarios	35
Tabla 8 extracto resultados NBO compuesto A radical en solvente	35
Tabla 9 Comparación espectros EPR simulados computacionalmente y experimentales .	39
Tabla 10 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto B	53
Tabla 11 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto C	53
Tabla 12 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto D	53
Tabla 13 extracto resultados NBO compuesto B neutro	55
Tabla 14 extracto resultados NBO compuesto C neutro	56
Tabla 15 extracto resultados NBO compuesto D neutro	58
Tabla 16 extracto resultados NBO compuesto B radical en solvente	61
Tabla 17 extracto resultados NBO compuesto C radical en solvente	62
Tabla 18 extracto resultados NBO compuesto D radical en solvente	64



Lista de figuras

Fig. 1 Estructura molecular del cisplatino	2
Fig. 2 estructura molecular Tiol y enzima Glutation Reductasa	3
Fig. 3 estructura molecular tiosemicarbazona que contiene 5-nitrofurilo	7
Fig. 4 Modificaciones Tiosemicarbazonas derivadas de 5-nitrofurilo	8
Fig. 5 Amplitudes de las componentes del campo eléctrico y magnético de un haz electromagnético en propagación.	16
Fig. 6 Niveles de energía para el sistema más simple de absorción ESR.	19
Fig. 7 Conformeros de mínima energía	25
Fig. 8 Moléculas optimizadas	26
Fig. 9 isosuperficie de los orbitales de frontera para el compuesto A	27
Fig. 10 NBO 20-77 compuesto A	29
Fig. 11 NBO enlaces 26-84 y 29-89 compuesto A	30
Fig. 12 Moléculas radicales en vacío optimizadas	32
Fig. 13 Orbital SOMO compuesto A radical en solvente	32
Fig. 14 Orbital SUMO compuesto A radical en solvente	32
Fig. 15 NBO 20-80 compuesto A radical en solvente	33
Fig. 16 NBO enlaces 28-84 y 39-89 compuesto A radical en solvente	34
Fig. 17 Espectro experimental Compuesto A	36
Fig. 18 Espectro experimental compuesto C	36
Fig. 19 Densidades de espín radicales en solvente	39
Fig. 20 Análisis NBO compuesto B	55
Fig. 21 Análisis NBO compuesto C	57
Fig. 22 Análisis NBO compuesto D	58
Fig. 23 Análisis NBO compuesto B radical en solvente	62
Fig. 24 Resultados NBO compuesto C radical en solvente	63
Fig. 25 Resultados NBO compuesto D radical en solvente	65



Resumen

Se ha demostrado a través de diversos estudios que las tiosemicarbazonas derivadas de 5-nitrofuril presentan propiedades antiproliferativas. A su vez la presencia de un metal de transición ha sido descrita como un factor determinante para que diversos compuestos organometálicos mejoren las interacciones con enzimas que contengan tioles. El objetivo de esta tesis es estudiar el efecto en la reactividad de compuestos con propiedades antiproliferativas cuando se introduce un metal de transición en la estructura mediante química computacional y racionalizar resultados experimentales provenientes de la resonancia paramagnética de electrones (EPR). En esta investigación se encontró que los compuestos organometálicos centran su reactividad principalmente sobre el grupo nitro. Mediante los índices de reactividad globales se determinó el compuesto con mayor reactividad, los índices de reactividad locales permitieron identificar las zonas más susceptibles a un ataque nucleofílico, electrofílico o radicalario y que el uso de la aproximación de diferencias finitas (FDA) permite describir de mejor manera la reactividad de estos compuestos. El análisis de orbitales naturales de enlaces (NBO) permitió determinar las interacciones donor-aceptor intramoleculares que estabilizan estos compuestos tanto en radicales como neutros. El uso de la química computacional para determinar la reactividad es de gran ayuda para estudiar el efecto de la presencia del metal de transición cuando se introducen en compuestos con actividad antiproliferativa. El uso de EPR en conjunto con cálculos computacionales permite la racionalización de espectros experimentales complejos. Como conclusión se ha determinado que la presencia del metal de transición no tiene efecto alguno sobre la reactividad de los compuestos de tiosemicarbazonas derivadas de 5-nitrofuril con propiedades antiproliferativas.

PALABRAS CLAVE: EPR, DFT, reactividad, espectros, organometálicos, NBO, Gaussian, antiproliferativa.

KEY WORDS: EPR, DFT, reactivity, spectra, organometallic, NBO, Gaussian, antiproliferative.





1. Introducción

1.1. Enfermedades proliferativas

En el mundo existen numerosas enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, artritis reumatoide, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia, cirrosis hepática y otras que tienen en común una proliferación excesiva de células en tejidos u órganos diana específicos debido a los mecanismos de acción de patogénesis de estas enfermedades (Sporn & Harris Jr., 1981). En estas enfermedades proliferativas puede incluirse también las enfermedades tropicales desatendidas, que son infecciones protozoarias producidas por parásitos. Actualmente, existe una necesidad de quimioterapias más eficientes y menos tóxicas para estas enfermedades, es decir, un diseño racional de fármacos. Para esto, el diseño de compuestos basados en metales de transición para coordinar un ligando orgánico con actividad biológica a un núcleo organometálico ha sido posible a través de la química inorgánica medicinal. (Gambino & Otero, 2021).

1.2. Química Organometálica

La química que estudia los compuestos que contienen al menos un enlace metal-carbono, es conocida como química organometálica y de esta derivan compuestos que poseen propiedades fisicoquímicas interesantes para la química medicinal. Estos compuestos organometálicos tienen la capacidad de intercambiar ligandos, así lo ejemplifica el (SP-4-2)-diaminodicloroplatino (II) o cisplatino (Fig. 1) el cual fue descubierto accidentalmente mientras se estudiaba el efecto de la corriente eléctrica en *Escherichia coli*. Este intercambio de ligandos abre un mundo de posibilidades para la química medicinal, en específico en la preparación de nuevos agentes quimioterapéuticos, ya que a través de este intercambio de ligandos existen compuestos organometálicos que producen una actividad antiproliferativa (Gasser & Metzler-Nolte, 2012).

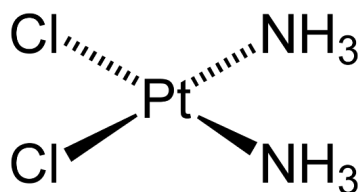


Fig. 1 Estructura molecular del cisplatino



Actualmente, las células se han vuelto resistentes al cisplatino, por lo cual se han estudiado complejos de oro citotóxicos que resultan efectivos contra estas células y que lo vuelven prometedor para desarrollar nuevas quimioterapias. Estos complejos de oro son propensos a objetivos específicos como proteínas o enzimas, en especial a las enzimas que contienen tioles (SH) (TRxR, glutatión reductasa GR, cisteína proteasa) (Fig. 2). Estas enzimas se vuelven de gran interés, ya que en ellas existe una sobreexpresión de células, tal es el caso de las células cancerígenas que tienen una mayor capacidad de sobrevivencia y crecimiento, lo que da claras ventajas proliferativas por sobre las células del sistema inmune (Sánchez, 2013). Debido a esto es que se cree que la inhibición de la actividad enzimática es responsabilidad del enlace Au-S (Zou et al., 2015).

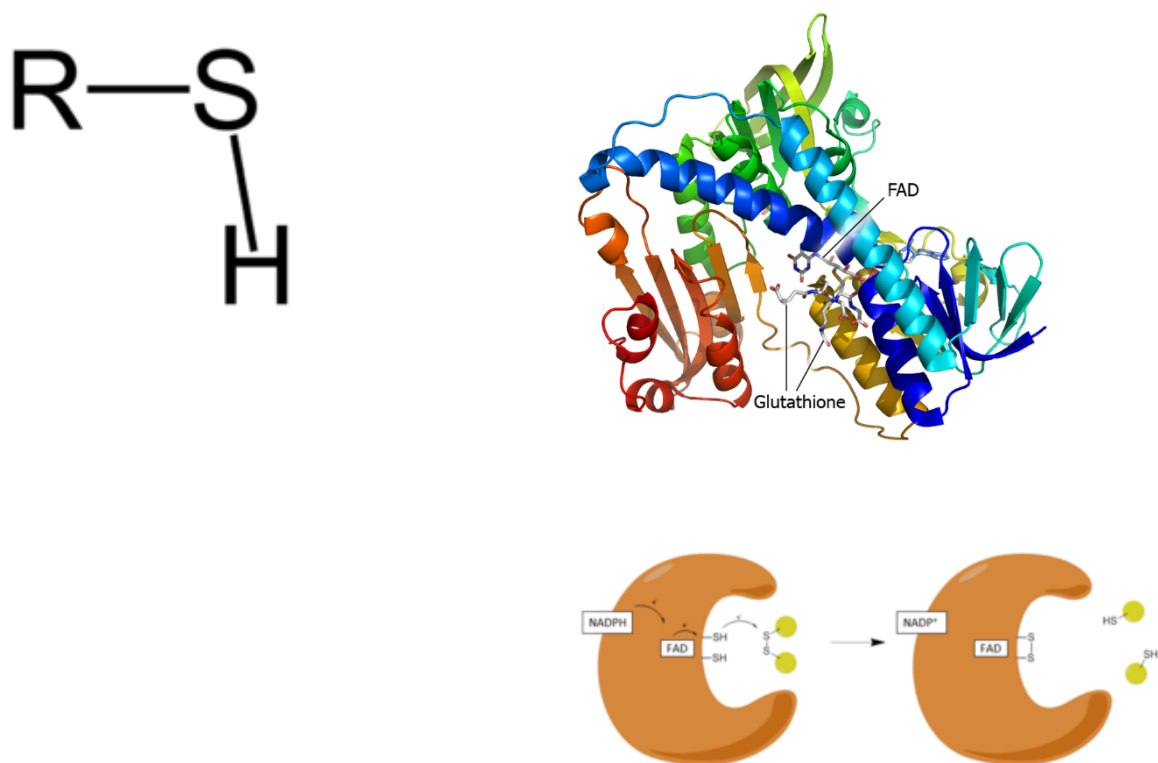


Fig. 2 estructura molecular Tiol y enzima Glutation Reductasa

A pesar de estos antecedentes, los mecanismos de acción específicos de las moléculas no son claros (Nguyen et al., 2006) y el análisis de reactividad vía química computacional se hace relevante para este tipo de compuestos.



1.3. Química Computacional

Hoy en día la química computacional se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica para explorar las interacciones de posibles fármacos con biomoléculas, es capaz de calcular geometrías moleculares, equilibrios, espectros y otras propiedades físicas, todo esto a través de herramientas tales como: mecánica molecular, métodos *ab initio*, métodos semiempíricos, funcionales de la densidad, y dinámica molecular. Una de las ramas que se suele investigar dentro de la química computacional es la reactividad química, la cual puede predecir donde ocurrirán los ataques nucleofílicos o electrofílicos en una molécula, ya que a través de esta, se puede conocer en qué lugar se concentran o no los electrones (Lewars, 2011).

Otra herramienta de gran importancia dentro de la química computacional es la teoría del funcional de la densidad o DFT, por sus siglas en inglés "*Density Functional Theory*". Esta teoría se basa en la ecuación de Schrödinger, pero no calcula una función de onda, en realidad obtiene distribuciones de electrones o funciones de densidad de electrones (Lewars, 2011).

Actualmente, los cálculos de estructuras moleculares, energías de reacción y propiedades espectroscópicas respaldan las investigaciones químicas. Estos cálculos son realizados empleando DFT evaluada en el conjunto de orbitales atómicos de base debido a su buen rendimiento y relación entre el tiempo de cálculo y calidad de resultados, además de su excelente índice coste-precisión en comparación a otros métodos computacionales. Sus aplicaciones van desde probar mecanismos de reacción a visualizar energías de los orbitales moleculares ocupados más altos (HOMO) y los orbitales moleculares desocupados más bajos (LUMO) al interpretar experimentos electroquímicos. Una de las claves al utilizar DFT es definir un conjunto básico completo (CBS) adecuado para describir con precisión un sistema químico. Lo más importante del CBS es el tamaño del conjunto básico, el cual está estrechamente relacionado con el número de funciones que se utilizan para representar un electrón dado. Para esto es necesaria una descripción de los electrones de valencia y a partir de estos se clasifican los CBS (Bursch et al., 2022).



Para los cálculos de los compuestos de metales de transición, el método de DFT es recomendado con el uso de pseudopotenciales, que son operadores Fock unielectrónicos que consideran el efecto de los electrones del núcleo sobre los electrones de valencia, esto a causa de la gran cantidad de electrones que estos poseen, los cuales generan integrales de repulsión de dos electrones que comienzan a ralentizar significativamente el cálculo (Lewars, 2011).

A partir de la estructura electrónica de una molécula se puede demostrar gran parte de la teoría de orbitales moleculares de frontera (*FMO*, por sus siglas en inglés) (Parr & Yang, 1984). El análisis de estos orbitales FMO describe el comportamiento químico, como por ejemplo la transferencia de carga, mecanismos de reacción y la distribución electrónica de los orbitales HOMO y LUMO, en donde, una brecha pequeña entre HOMO y LUMO indica mayor reactividad y una molécula más blanda, mientras que una brecha mayor indica menor reactividad y una molécula dura y estable (Costa et al., 2021).

Por otra parte, las funciones de Fukui son las representaciones del cambio de densidad electrónica cuando el número de electrones de un sistema cambia (Ruiz et al., 2013) y se utilizan para cálculos de reactividad global y local en los sistemas moleculares. Estas funciones permiten predecir ataques nucleofílicos, electrofílicos o radicalarios (Costa et al., 2021). En la Ecuación 1 se resume la forma general para las funciones de Fukui (Parr & Yang, 1984):

$$f(r^{\rightarrow}) = \left[\frac{\delta\mu}{\delta v(r^{\rightarrow})} \right]_N = \left[\frac{\delta E}{\delta v(r^{\rightarrow})\partial N} \right]_N = \left[\frac{\partial \rho(r^{\rightarrow})}{\partial N} \right]_v \quad (1)$$

A partir de la ecuación anterior, se pueden obtener tres descriptores de reactividad local (Ecuación 2 - 4), que son electrofílico (f^{-}), nucleófilo (f^{+}) y ataques radicales (f^0) respectivamente definidos como:

$$f^{-}(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (2)$$

$$f^{+}(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad (3)$$

$$f^0(r) = \frac{1}{2}[\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)] \quad (4)$$



Donde $\rho_{N+1}(r)$, $\rho_N(r)$ y $\rho_{N-1}(r)$ corresponden a la densidad electrónica de las especies químicas anión, neutra y catiónica respectivamente.

Estas funciones de Fukui son funcionales apropiados que describen los FMO (Yang et al., 1984). La diferencia entre los índices de Fukui nucleófilo y electrófilo, lleva a un método confiable para predecir sitios reactivos: el Descriptor Dual de reactividad (f^2), propuesto por Morell y colaboradores en 2005, obtiene simultáneamente los sitios susceptibles a ataques nucleofílicos ($f^2(r) > 0$) y electrofílicos ($f^2(r) < 0$) (Costa et al., 2021).

Se demuestra así que a partir de los cálculos de DFT bajo el marco de la FMO se puede caracterizar electrónicamente una molécula (Parr & Yang, 1984).

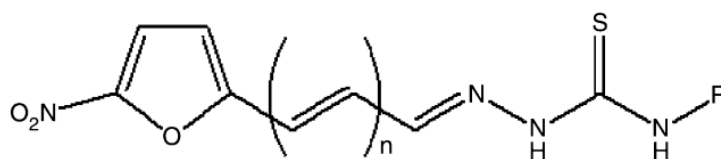
Uno de los esquemas de localización de orbitales moleculares (MO) es el método de orbitales naturales de enlaces (NBO, por sus siglas en inglés) (Lewars, 2011). A través de este método pueden realizarse análisis de estructuras de Lewis, cargas, orden de enlace, tipo de enlace, hibridación, resonancia o interacciones donador-aceptor, todo ello a partir de los cálculos obtenidos con DFT. Es decir que, a través de los enlaces químicos localizados tipo Lewis se pueden analizar las funciones de onda electrónicas con el método NBO (Glendening et al., 2012).

Un aspecto importante a considerar en estudios de reactividad química con DFT, es el medio ambiente en el que se producen estas reacciones (solvente), ya que este medio es clave para determinar las propiedades y reactividad de las moléculas (Orozco & Luque, 2000). Esto se debe a que las propiedades de los estados electrónicamente excitados son más dependientes del medio ambiente que las del estado fundamental, por lo cual es importante considerar los efectos del solvente en estudios DFT (Adamo & Jacquemin, 2013), ya que gracias a su naturaleza y propiedades como la estructura, polaridad, pares de electrones, acidez/basicidad, capacidad de donar-aceptar enlaces de hidrógeno o su hidrofobicidad-hidrofilicidad estos tienen una gran influencia en muchos fenómenos químicos como la solubilidad, transferencia de fase y los equilibrios cinéticos y químicos (Orozco & Luque, 2000).



La resonancia paramagnética de electrones (EPR) es un importante método de investigación sobre estructura y dinámica de compuestos paramagnéticos (Schweiger, 1991). Es utilizada para detectar electrones no apareados y caracterizar entornos químicos. Esta técnica es muy sensible en la detección de centros paramagnéticos, por lo que se considera muy relevante en la caracterización de especies magnéticas diluidas y la identificación de asociaciones de iones metálicos paramagnéticos. Esta técnica mide los campos magnéticos a los que las moléculas paramagnéticas entran en resonancia con la radiación monocromática de microondas aplicada (Goodman & Hall, 1994).

Finalmente, se puede dilucidar que la química computacional es muy rápida y tiene costos muy bajos si se compara con la química experimental, pero, a pesar de esto, no la sustituye (Lewars, 2011). Dada la dificultad para caracterizar este tipo de compuestos mediante técnicas experimentales se racionalizarán los resultados que se obtengan a partir de la resonancia paramagnética de electrones (EPR) de cuatro compuestos de tiosemicarbazonas derivadas del 5-nitrofuril (Fig. 3), a los que además se les realizaron modificaciones para así incluir en ellas átomos de oro y cloro (Fig. 4) mediante química computacional.



	n	R
NS1:	0	Ethyl
NS2:	1	Ethyl
NS3:	0	Phenyl
NS4:	1	Phenyl
NS5:	0	Methyl
NS6:	1	Methyl
NS7:	0	H
NS8:	1	H

Fig. 3 estructura molecular tiosemicarbazona que contiene 5-nitrofurilo

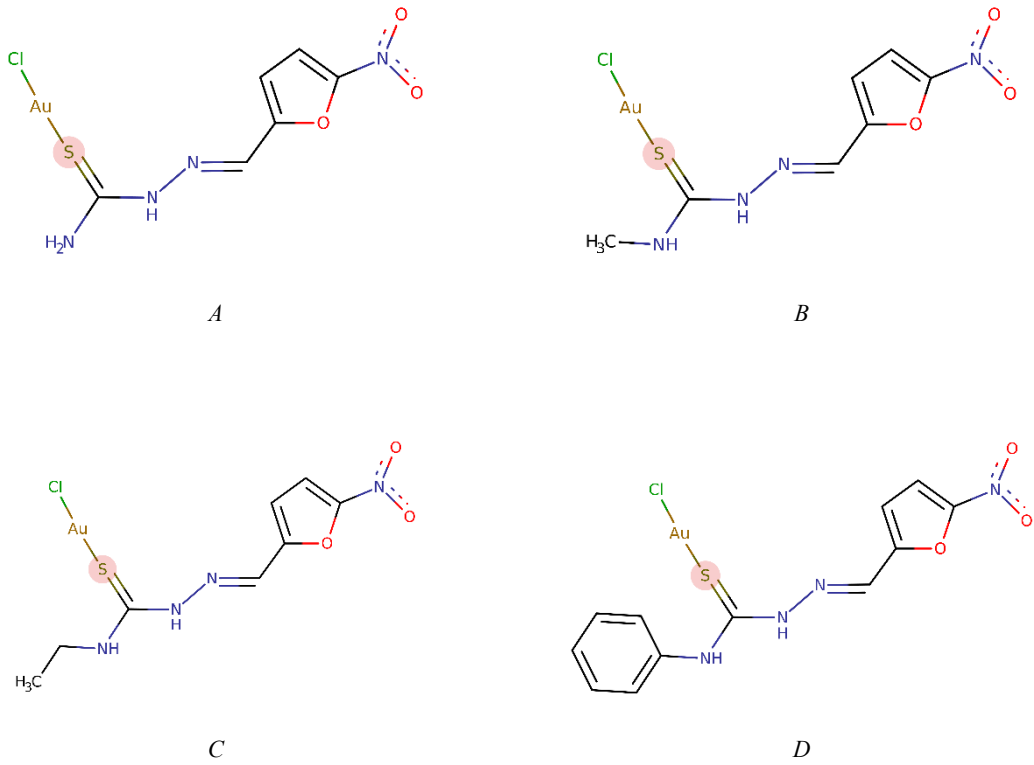


Fig. 4 Modificaciones Tiosemicarbazonas derivadas de 5-nitrofurilo



2. Marco Teórico

2.1. Tiosemicarbazonas

Debido a la resistencia de las células al cisplatino y a la necesidad de nuevas quimioterapias más efectivas y menos tóxicas mencionadas anteriormente, es que se buscan constantemente nuevas opciones de tratamiento, para ello se consideraron los complejos de coordinación clásicos basados en metales o compuestos organometálicos, ya que estos contienen en una sola molécula, especies químicas que podrían afectar diferentes objetivos. Las propiedades químicas de estos compuestos organometálicos permiten que interactúen con diferentes biomoléculas, como proteínas, enzimas, péptidos, ácidos nucleicos y carbohidratos. Para poder disminuir la toxicidad de los compuestos se deben incluir objetivos específicos en el diseño racional de complejos metálicos. Las enfermedades proliferativas tienen en común su capacidad de rápida división celular, estrategias de defensa y evasión inmunitaria, necesidad de biosíntesis, etc. Es por ello que el ADN se vuelve una atractiva diana para tratar las enfermedades proliferativas con compuestos organometálicos (Gambino & Otero, 2021).

De esta forma, se desarrollaron tiosemicarbazonas que contienen 5-nitrofuril (Fig. 2), este último es considerado el grupo farmacóforo de Nifurtimox, un fármaco utilizado para enfermedad de Chagas, que genera especies reactivas de oxígeno tóxicas para las células parasitas a través de la reducción de la fracción nitro seguida del ciclo redox (Aguirre et al., 2004; Gambino & Otero, 2021).

Para el presente estudio, se utilizaron compuestos de Oro(I)-tiosemicarbazonas que fueron previamente sintetizados y caracterizados en el Proyecto Postdoctoral dirigido por el Dr. Esteban Rodríguez Arce de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile (Fig. 3) (Rodríguez Arce, 2022).



2.2. Teoría Funcional de la Densidad

Esta teoría se basa principalmente en la utilización de la densidad de electrones en lugar de la función de onda. Lo cual ayuda a simplificar los sistemas (Geerlings, 2022).

Existen dos teoremas que constituyen la base de la teoría funcional de la densidad (DFT). Uno de ellos es el teorema de existencia de Hohenberg y Kohn. Este teorema se basa en que la función de onda electrónica depende de $3n$ variables: las coordenadas x, y, z de cada electrón que es difícil de interpretar. Por otro lado, existe otra manera de obtener la energía molecular: la densidad electrónica total $\rho(r)$, que es más sencilla que la función de onda, es igualmente observable y depende solo de las posiciones x, y, z en el espacio (Hohenberg & Kohn, 1964).

Ellos también demostraron el otro teorema que constituye la teoría DFT: el teorema variacional, al cual obedece la densidad electrónica, es decir, que a partir de una determinada densidad de electrones, la energía será mayor o igual a la energía exacta (Bachrach, 2014).

2.3. Descriptores globales

Se pueden definir distintos parámetros de reactividad global en las moléculas, algunos de ellos son dureza (η), blandura (S), potencial químico electrónico (μ), electronegatividad (χ) e índice de electrofilia (ω) (Costa et al., 2021).

En un estudio de las reacciones ácido-base generalizadas en la década de los '60 Pearson y Parr identificaron la segunda derivada de la energía con respecto a N a v constante como la dureza química (η):

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v \quad (5)$$

Con ello pudieron clasificar los ácidos y las bases de Lewis que interaccionan favorablemente, reconociendo y atribuyendo un papel predominante a la polarizabilidad e introdujeron el calificativo "duro" para las especies poco polarizables y "blando" para las especies muy polarizables (Geerlings, 2022).

Parr definió el potencial químico electrónico μ como los cambios de energía del sistema con respecto al número de electrones N a un potencial externo fijo $v(r)$, es decir, el potencial creado por los núcleos. El potencial químico electrónico μ está asociado con la viabilidad de



un sistema para intercambiar densidad electrónica con el entorno en el estado fundamental (Domingo et al., 2016).

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (6)$$

Aplicando la aproximación por diferencias finitas, se obtiene la siguiente expresión sencilla:

$$\mu = - \frac{(I+A)}{2} \quad (7)$$

Donde I es la primera ionización y A es la afinidad electrónica de un átomo o molécula.

La identificación del potencial químico electrónico μ con el negativo de la electronegatividad de Mulliken, χ , que es una medida de la resistencia a la pérdida de densidad electrónica, ofrece una forma de calcular los valores de electronegatividad para átomos y moléculas:

$$\chi = - \mu = \frac{(I+A)}{2} \quad (8)$$

De esta forma se puede establecer la relación entre la teoría del funcional de la densidad (DFT) y la química, uniendo el potencial químico electrónico con la electronegatividad.

El índice de electrofilicidad es definido como una medida de la estabilización energética de una molécula cuando adquiere una cantidad adicional de densidad electrónica, ΔN , del entorno. El índice de electrofilicidad ω viene dado por la expresión (Domingo et al., 2016):

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (9)$$

El índice de electrofilicidad ω engloba la tendencia de un electrófilo a adquirir una cantidad extra de densidad electrónica, dada por μ , y la resistencia de una molécula a intercambiar densidad electrónica con el entorno, dada por η . Así, un buen electrófilo es una especie caracterizada por un valor $|\mu|$ elevado y un valor η bajo (Domingo et al., 2016).

2.4. Descriptores locales

La función de Fukui (1) se utiliza comúnmente en cálculos de mecánica cuántica para investigar la reactividad local en sistemas moleculares (Costa et al., 2021).

La igualdad de la Ecuación (1) es una relación de Maxwell en donde la función $f(r^-)$ representa un descriptor local con diferentes valores en los distintos puntos de la especie, si el valor de esta función es grande, indicará que la reactividad está favorecida. Debido a ello es



que la función $f(r^{\vec{}})$ es llamada función frontera o función Fukui para una molécula (Costa et al., 2021; Parr & Yang, 1984).

También la Ecuación (1) proporciona tres índices de reacción, debido a que $\rho(r^{\vec{}})$ como función de N, tiene discontinuidades de pendiente y por ello se pueden obtener predicciones para:

Un ataque electrofílico:

$$f^{-}(r^{\vec{}}) = \left[\frac{\partial \rho(r^{\vec{}})}{\partial N} \right]_v^{-} \quad (10)$$

Un ataque nucleofílico:

$$f^{+}(r^{\vec{}}) = \left[\frac{\partial \rho(r^{\vec{}})}{\partial N} \right]_v^{+} \quad (11)$$

O un ataque radicalario:

$$f^0(r^{\vec{}}) = \left[\frac{\partial \rho(r^{\vec{}})}{\partial N} \right]_v^0 \quad (12)$$

Al considerar una aproximación de “frozen core” se puede decir que $d_{\rho} = d_{\rho_{valencia}}$ y por los tanto las tres ecuaciones (10), (11) y (12) se pueden plantear de la siguiente forma:

Un ataque electrofílico:

$$f^{-}(r^{\vec{}}) \approx \rho_{HOMO}(r^{\vec{}}) \quad (13)$$

Un ataque nucleofílico:

$$f^{+}(r^{\vec{}}) \approx \rho_{LUMO}(r^{\vec{}}) \quad (14)$$

Un ataque radicalario:

$$f^0(r^{\vec{}}) \approx \frac{1}{2} [\rho_{HOMO}(r^{\vec{}}) + \rho_{LUMO}(r^{\vec{}})] \quad (15)$$

De la misma manera, a partir de la Ecuación (1), Yang & Mortier propusieron índices atómicos aproximados para definir los ataques nucleofílicos (ec. 2), electrofílico (ec. 3) y radicalarios (ec. 4) desde el punto de vista de la aproximación de diferencias finitas (FDA) (Roy, 2003).

Tal como se mencionó anteriormente el descriptor dual de reactividad (método confiable para predecir la nucleofilia y electrofilia en una molécula) puede ser descrito también en términos de diferencias finitas y bajo esta aproximación este descriptor toma la forma de la ecuación (17) (Costa et al., 2021).



$$f^2(r) = \left(\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial N^2} \right)_v = \left(\frac{\partial f(r)}{\partial N} \right)_v = \left[\frac{\delta \eta}{\delta v(r)} \right]_N \quad (16)$$

$$f^2(r) \approx f^+(r) - f^-(r) = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_N + \rho_{N-1} \quad (17)$$

2.5. Potencial Central Efectivos - Conjunto Básico Completo

Los pseudopotenciales son potenciales efectivos construidos para reemplazar el potencial atómico de todos los electrones. Es decir que los electrones del núcleo químicamente inertes se sustituyen por un potencial efectivo que depende del momento angular que actúa sobre los electrones de valencia, de esta forma en los cálculos se consideran menos electrones explícitos y se reduce el tiempo de cálculo para elementos con muchos electrones, como los metales de transición (Burkatzki et al., 2007).

Los primeros que sugirieron el reemplazo de las interacciones de los electrones de valencia y del núcleo en un átomo con un potencial efectivo fueron Gombas y Hellmann en 1935 (Gombás, 1935; Hellmann, 1935). El estudio de las uniones metálicas ha impulsado el método del potencial efectivo. Una actividad necesaria para la utilización de este método es el reemplazo de las restricciones explícitas de ortogonalidad de valencia central, esto lo hicieron Philips y Kleiman en 1959 con una modificación del hamiltoniano de valencia en donde describieron la ecuación de valor propio para un solo electrón de valencia como (Krauss & Stevens, 1984):

$$H_v \phi_v \equiv (h + V_{core}) \phi_v = E_v \phi_v \quad (18)$$

donde ϕ_v satisface la restricción de ortogonalidad

$$\langle \phi_c \rangle = 0 \quad (19)$$

para todas las soluciones similares a un núcleo del mismo hamiltoniano

$$H_v \phi_c = E_c \phi_c \quad (20)$$

Si se escribe ϕ_v como

$$\phi_v = X_v - \sum_c \langle \phi_c \rangle \phi_c \quad (21)$$



Se observa que para cualquier X_v , ϕ_v será ortogonal a los orbitales centrales. Sustituyendo la Ecuación (21) en la Ecuación (18), la ecuación de valor propio de valencia se puede reescribir

$$\left(h + V_{core} + V^{PK}\right)X_v = E_v X_v \quad (22)$$

Tal que

$$V^{PK} = \sum_c \left[E_v - E_c \right] |\phi_c\rangle \langle \phi_c| \quad (23)$$

Donde V^{PK} es llamado pseudopotencial y X_v es el pseudo-orbital.

Existen varios potenciales efectivos utilizados para química cuántica. Por la naturaleza de los compuestos de este estudio, se utilizaron los conjuntos de base del Laboratorio Nacional de Los Álamos, conocidos como LANL2DZ desarrollados por Hay & Wadt, las cuales se obtuvieron a través del procedimiento de ajuste de pseudo-orbitales con funciones gaussianas (Chiodo et al., 2006).

2.6. Orbitales de Enlaces Naturales (NBO)

A partir del operador de densidad reducida de primer orden $\Gamma^{(1)}$, se derivan todas las construcciones basadas en NBO, este operador expresa una función de onda subyacente Ψ de forma reducida para evaluar la densidad y otras propiedades de un electrón, donde los orbitales naturales (NO) surgen como orbitales propios $\{\theta_i\}$ de $\Gamma^{(1)}$:

$$\Gamma^{(1)}\theta_i = q_i\theta_i (= 1, 2, \dots) \quad (24)$$

con valores propios de ocupación asociados q_i

$$q_i = \langle \theta_i | \quad (25)$$

Limitado por el principio de exclusión de Pauli ($0 \leq q_i \leq 2$). Las propiedades generales min-max de los problemas de valores propios Hermitianos permiten definir alternativamente los NO como orbitales de ocupación máxima, intrínsecamente óptimos para expresar Ψ (o la densidad asociada ρ) de la forma más compacta posible. Para las funciones de onda de un solo determinante, los NO (funciones propias de $\Gamma^{(1)}$) son equivalentes a los orbitales moleculares (MO) (funciones propias de F), con ocupaciones degeneradas (Glendening et al., 2012).

2.7. Espectroscopia Resonancia Paramagnética de Electrones (EPR)



La resonancia paramagnética de electrones (EPR), es una técnica basada en la absorción de radiación electromagnética, que generalmente se encuentra en la región de frecuencia de microondas, por una muestra paramagnética colocada en un campo magnético (Corvaja, 2008).

Se ha demostrado que un átomo que presenta un momento magnético neto de los electrones únicamente puede adoptar orientaciones discretas en un campo magnético. Es por ello que a través del análisis de los espectros de absorción molecular se ha obtenido una caracterización de las estructuras de las moléculas, dichos espectros se obtienen a partir de la atenuación en función de la longitud de onda o frecuencia de un haz de radiación electromagnética cuando atraviesa una muestra. Las líneas que se pueden observar en los espectros, representan transiciones entre niveles energéticos de la molécula, es decir, que la frecuencia de cada línea mide la separación energética de dos niveles, esta división del nivel de energía del espín del electrón en dos niveles en presencia de un campo magnético se denomina efecto Zeeman (Corvaja, 2008; Wertz & Bolton, 1972).

La radiación electromagnética utilizada en EPR se considera como campos eléctricos y magnéticos acoplados que oscilan perpendicularmente entre sí y con respecto a la dirección de propagación (Fig. 5). El componente eléctrico de esta radiación, es la que usualmente interactúa con las moléculas y para que se produzca una absorción de esta, es necesario que la energía de un cuanto corresponda a la separación entre los niveles energéticos de la molécula y que la componente del campo eléctrico oscilante logre estimular un dipolo eléctrico oscilante de una molécula (Wertz & Bolton, 1972).

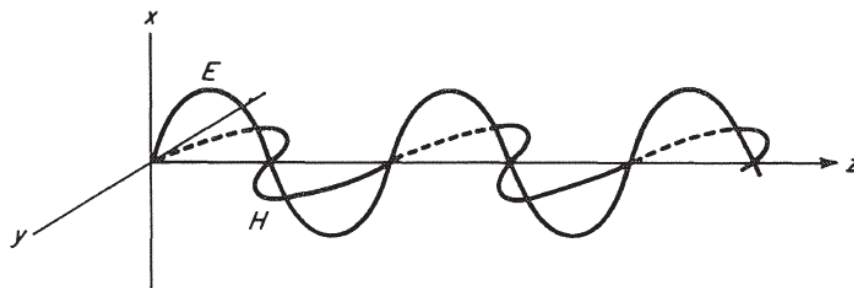


Fig. 5 Amplitudes de las componentes del campo eléctrico y magnético de un haz electromagnético en propagación.

De esta forma, una molécula que contenga dipolos magnéticos va a interactuar con el componente magnético de la radiación de microondas. Los dipolos magnéticos son aquellos



que surgen del momento angular neto o del momento angular orbital. En la mayoría de los casos el 99% del dipolo magnético corresponde al momento angular de espín con un bajo porcentaje de contribución orbital. Cuando en estos sistemas ocurre una absorción resonante de la radiación de un campo magnético estático, se denomina “resonancia paramagnética” o “Resonancia Paramagnética de Electrones (EPR)”.

La EPR es una técnica que solo puede aplicarse a sistemas con momento angular de espín de electrones neto como por ejemplo radicales libres en estado sólido, líquido o gaseoso, birradicales, sistemas en estado triplete, iones de metales de transición y de tierras raras. Un fundamento básico de la resonancia de espín electrónico o EPR es la dependencia a la orientación del campo magnético. Aquellos sistemas que son dependientes de la orientación del campo magnético se denominan sistemas anisotrópicos, mientras que aquellos sistemas independientes de esta orientación se denominan sistemas isotrópicos.

Aquellos dipolos magnéticos que no interactúan en un campo magnético fijo se pueden representar por dipolos nucleares. En donde el momento dipolar magnético μ se define mediante la expresión:

$$W = -\mu \cdot H = -\mu H \cos(\mu, H) \quad (26)$$

Donde W es la energía de un dipolo magnético de momento μ en un campo magnético H y donde (μ, H) representa el ángulo entre el momento dipolar magnético y el campo magnético.

El momento dipolar angular y el momento dipolar magnético, son considerados como proporcionales según la mecánica clásica y la mecánica cuántica.

Para el caso del momento angular de espín, existen algunos valores permitidos para la magnitud de este, la cual está dada por $[\sqrt{S(S + 1)}]\hbar$ donde S es el número cuántico de espín. El valor de S para sistemas de un solo electrón es $1/2$, para sistemas con dos o más electrones no apareados el valor máximo del número cuántico de espín (M_s) es $1, 3/2, 2$, etc. Donde S es el valor máximo de (M_s). Los estados con $S > 1/2$ son muy comunes para metales de transición (Wertz & Bolton, 1972).

Para el momento magnético de espín se tiene:



$$\mu_z = \frac{q}{c} \frac{v\pi r^2}{2\pi r^2} = \frac{q}{2mc} mvr = \frac{q}{2mc} p_{\phi_z} = \gamma p_{\phi_z} = \gamma M_l \hbar \quad (27)$$

Donde γ es la constante de proporcionalidad, cuando es considerada como $\gamma = q/2mc$ se le denomina relación giromagnética. M_l se considera como el momento angular y \hbar es la constante reducida de Planck. Si se considera ahora la expresión a lo largo de la dirección del campo magnético H, se puede obtener que:

$$\mu_z = \gamma M_s \hbar = -g\beta M_s \quad (28)$$

En la cual g corresponde al factor de Landé ($g = 2,00232$), β corresponde al magnetón de Bohr ($\beta = 9,2741 \times 10^{-21} \text{ erg gauss}^{-1}$), el signo negativo corresponde a la carga del electrón y M_s es el momento angular de espín.

Ahora bien, considerando la Ecuación (28) para la cuantización de los niveles de energía W de un sistema de dipolos magnéticos en un campo magnético H se tiene:

$$W = g\beta H M_s \quad (29)$$

Si se considera que la transición entre dos niveles Zeeman es capaz de ser inducida por un campo electromagnético de la frecuencia adecuada ν si la energía del fotón $h\nu$ coincide con la separación de los niveles de energía ΔW entonces:

$$\Delta W = h\nu = g\beta H_r \quad (30)$$

Donde H_r es el campo magnético al cual se cumple la condición de resonancia, ν es la frecuencia de la radiación aplicada (Hz) y h su constante de Planck. Cuando se cumple esta condición hay un fuerte acoplamiento entre el espín del electrón y la radiación y se produce una fuerte absorción cuando el espín del electrón hace la transición entre los dos estados, lo que implica que la energía (y la frecuencia) a la que se produce la resonancia es proporcional al campo magnético aplicado (Goodman & Hall, 1994; Wertz & Bolton, 1972).

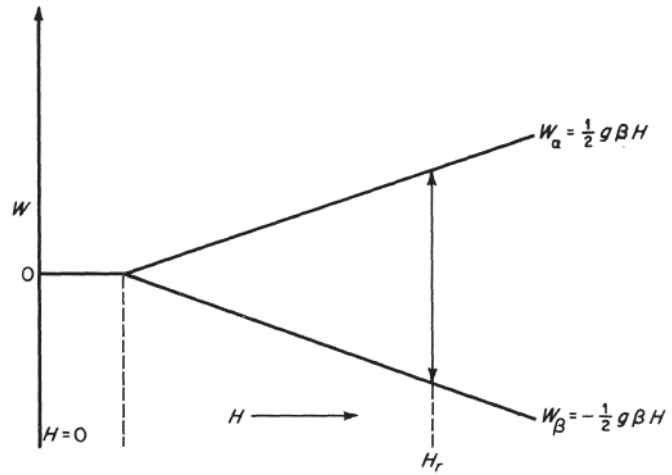


Fig. 6 Niveles de energía para el sistema más simple de absorción ESR.



3. Hipótesis

La presencia de un metal de transición modificaría las propiedades antiproliferativas de compuestos de tiosemicarbazonas derivados de 5-nitrofuril.

4. Objetivos

- Estudiar el efecto en la reactividad de compuestos con propiedades antiproliferativas cuando se introduce un metal de transición en la estructura mediante química computacional y racionalizar resultados experimentales provenientes de la resonancia paramagnética de electrones (EPR).

4.1. Objetivos específicos

- Realizar búsqueda conformacional mediante Avogadro para obtención de conformeros de mínima energía.
- Optimizar geometrías moleculares de conformeros de mínima energía en Gaussian '09.
- Caracterizar moléculas en estado neutro mediante descriptores de reactividad.
- Caracterizar moléculas en estado radicalario mediante descriptores de reactividad.
- Obtener espectros experimentales de los compuestos a estudiar mediante espectroscopia EPR.
- Simular espectros teóricos mediante EasySpin y ORCA.
- Racionalizar espectros experimentales a partir de la comparación con espectros simulados.



5. Marco Metodológico

5.1. Búsqueda conformacional y optimización de Compuestos

Para la búsqueda del conformero más estable de cada uno de los compuestos (A, B, C, D) se utilizó el software Avogadro v1.2.0. La búsqueda conformacional se realizó mediante mecánica molecular usando como campo de fuerza MMFF94 dadas las características moleculares. La optimización de geometría se efectuó con el algoritmo de descenso por gradiente mediante el método de búsqueda sistemática. Los conformeros de mínima energía fueron exportados al software Gaussian '09 revisión D.01 para la optimización de geometría de los compuestos (M. J. Frisch et al., 2013), utilizando el funcional DFT wB97XD junto a las funciones de base LANL2DZ y el conjunto de ajuste DEF2TZV. Se utilizó esta combinación debido a la cantidad de electrones que posee esta molécula a causa del metal de transición Au (Bursch et al., 2022; Chiodo et al., 2006). Por otra parte, todos los compuestos se optimizaron en solvente mediante el modelo de solvatación SMD (Solvation Model Based on Density) (Marenich et al., 2009). Se consideró el solvente DMSO debido a que este fue el utilizado para el análisis experimental mediante EPR.

5.2. Estudio de la reactividad

5.2.1. Descriptores Globales

En primer lugar, se realizó una caracterización de las moléculas estudiadas desde el punto de vista de la reactividad de estas. De forma global, se determinaron el potencial químico electrónico, la dureza, la blandura y la electrofilicidad de cada uno de los compuestos mediante el programa Fukui v4.1. Para tal propósito se realizaron cálculos de energía (single point) de los compuestos considerando N, N+1 y N-1 electrones para cada sistema. Además, se consideró cada compuesto en ausencia y presencia del solvente antes señalado.

5.2.2. Descriptores Locales

5.2.2.1. Índices de Fukui

Para poder analizar el comportamiento nucleofílico y electrofílico de los compuestos, se realizó una comparación de métodos para determinar cuál de ellos describiría mejor la naturaleza de los compuestos. Estos métodos fueron la aproximación de orbitales moleculares



de frontera (*FMOA*) (Parr & Yang, 1984) y la aproximación de diferencias finitas (*FDA*) (Roy, 2003). Posteriormente se obtuvieron los cubos de densidad total de cada compuesto, mediante la utilidad cubegen que permite generar cubos para graficar densidades electrónicas. Todas las operaciones aritméticas involucradas se realizaron con la utilidad cubman, la cual permite realizar dichas operaciones entre cubos, siendo ambas utilidades parte de Gaussian '09 (Martínez-Araya, 2016). Además, se determinaron los valores de cada una de las funciones de Fukui condensada en los átomos incluida la función de ataque radicalario ($f^{(0)}$) mediante Fukui v4.1.

5.2.2.2. Descriptor Dual de Reactividad

El Descriptor Dual de reactividad ($f^{(2)}$), propuesto por Morell y colaboradores en 2005, obtiene simultáneamente los sitios susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos a partir de las funciones de Fukui, lo cual permite obtener los sitios reactivos de las moléculas generando isosuperficies con una densidad de 0,002 u. a. Estos cálculos se generaron con el software Gaussian '09 y las imágenes 3D del descriptor dual de reactividad se visualizaron por medio de GaussView v5.0.9 (Martínez-Araya, 2016) Además, se determinaron los valores condensados en los átomos de este descriptor mediante Fukui v4.1.

5.3. Otras caracterizaciones: Orbitales Naturales de Enlace (NBO)

El software NBO v6.0 (Glendening et al., 2018) fue utilizado para el análisis perturbacional de segundo orden (E2PERT) que permite caracterizar las zonas de estabilización de las moléculas. Para la visualización de estos análisis, se utilizó el visualizador Jmol de código abierto (Jmol, 2007) junto con el programa Jmol NBO Visualization Helper, el cual genera un script para lograr visualizar las interacciones NBO donador - aceptor en Jmol.

5.4. Cálculo de propiedades espectroscópicas

El software ORCA v5.0.3 (Neese, 2012) se utilizó para calcular las propiedades espectroscópicas EPR de todos los compuestos de este estudio en estado radical a partir de los cálculos obtenidos en Gaussian '09 revisión D.01 en ausencia y presencia del solvente DMSO. Por otra parte, se obtuvieron los cubos de las densidades electrónicas y de espín de cada compuesto.



5.5. Simulación de espectros de EPR

A partir de los resultados obtenidos mediante ORCA, se procedió a realizar las simulaciones de los espectros teóricos de cada uno de los compuestos para su posterior análisis. Estas simulaciones se realizaron con la caja de herramientas gratuita EasySpin v6.0.0-dev50 que opera en el entorno de MATLAB (Stoll & Schweiger, 2006). Las propiedades de EPR se obtuvieron a través de la función *orca2easyspin* para generar una estructura del sistema de espín de cada compuesto y proceder a la simulación.

5.6. Detalles experimentales

1.1.1. Obtención de espectros de EPR

Para la generación de las especies radicalarias se utilizaron dos viales Eppendorf, en uno de ellos se añadió sólido hasta la marca de 1,25 mL del Eppendorf de Perclorato de Tetrabutilamonio (PTA) y se agregó solvente (DMSO) hasta completar los 1,5 mL. En el otro vial Eppendorf se añadió una punta de espátula del compuesto a analizar y posteriormente se completaron los 1,5 mL con solvente (DMSO). Luego se utilizó un agitador vortex para mezclar cada vial durante dos minutos hasta diluir el contenido de estos y se purgaron con nitrógeno durante cinco minutos cada uno. Una vez purgados, los contenidos de ambos viales se añadieron a una celda electroquímica abriendo suavemente la tapa inferior de la celda para que las mezclas se distribuyeran a lo largo de esta.

Finalmente, todas las mediciones se llevaron a cabo en un espectrómetro EPR de banda X (9,85 GHz) modelo Bruker ECS 106 con una cavidad rectangular y un campo de modulación de 50 KHz. Cuenta con un imán de 6", sistema digital de control de temperatura (100–700K), goniómetro programable y potencióstatos para la generación electroquímica de radicales libres. Este equipo se calibró inicialmente con 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) con una atenuación de 25 dB y al iniciar las mediciones de cada compuesto se cambió la atenuación a 10 dB. Se realizó el mismo procedimiento experimental para los cuatro compuestos (A-D).



2. Resultados y Discusión

A continuación, se resumen los principales resultados obtenidos en este estudio, los cuales se han dividido en dos partes. En la primera parte, se caracterizan los compuestos en estado neutro y se discute la influencia del centro metálico en las propiedades antiproliferativas de los compuestos. En la segunda parte, se estudia los compuestos radicalarios tanto desde lo experimental como desde el punto de vista de la química computacional, en este sentido se busca racionalizar y dilucidar los resultados experimentales mediante la química computacional y la simulación de espectros de EPR.

2.1. Parte 1: caracterización de las moléculas neutras

2.1.1. Obtención de conformeros y optimización de geometría

A partir de lo especificado en la metodología se obtuvieron todos los conformeros de mínima energía para cada uno de los compuestos estudiados. La Fig. 7 resume los conformeros encontrados.

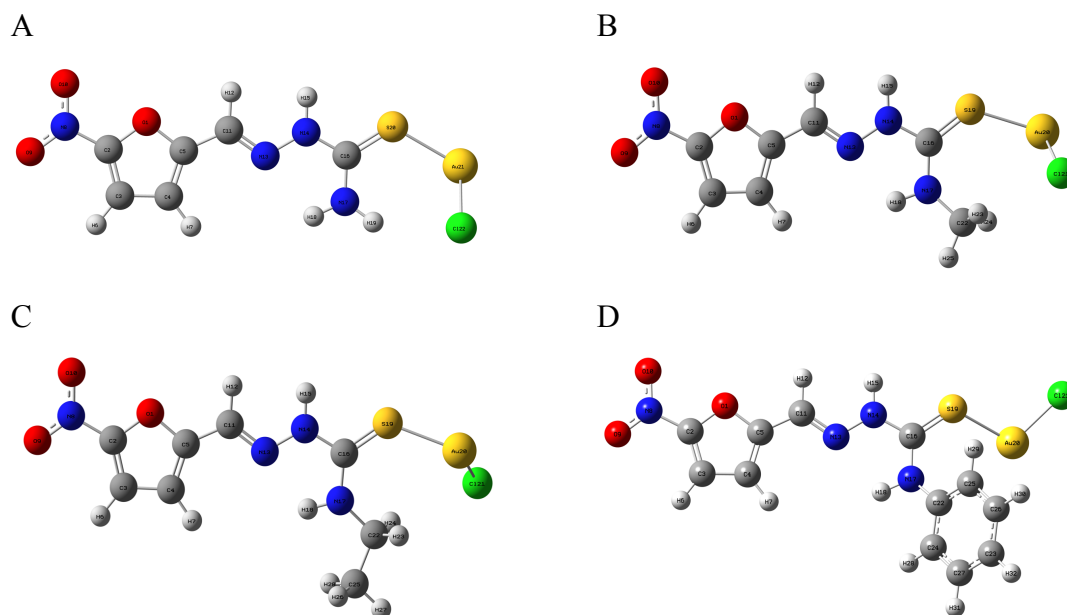


Fig. 7 Conformeros de mínima energía

Una vez obtenidos los conformeros de mínima energía, se procedió a efectuar la optimización de geometría empleando Gaussian con los parámetros B3LYP/LANL2DZ para realizar los



diversos estudios de reactividad y caracterización de los compuestos. A continuación (Fig. 8) se muestran las moléculas optimizadas mediante Gaussian de los compuestos A, B, C y D.

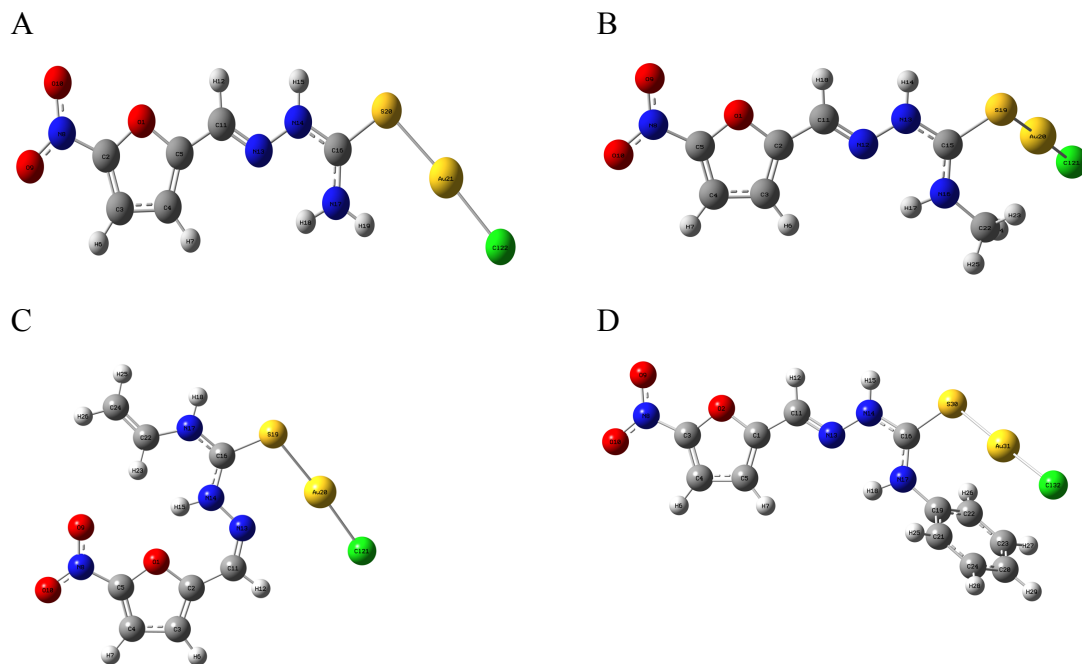


Fig. 8 Moléculas optimizadas

2.1.2. Índices de Reactividad Globales

Tabla 1 índices de reactividad globales: dureza, blandura, potencial químico electrónico y electrofilicidad.

Comp. Índice	η (eV)	S (eV)	μ (eV)	ω (eV)
A	6,09	0,16	-5,55	2,53
B	5,92	0,16	-5,44	2,49
C	5,34	0,18	-5,42	2,75
D	5,81	0,17	-5,32	2,44



2.1.3. Índices de reactividad locales

En primera instancia se procedió a obtener la energía de los orbitales de frontera HOMO y LUMO. El análisis de la energía de estos orbitales se resume en la Tabla 2:

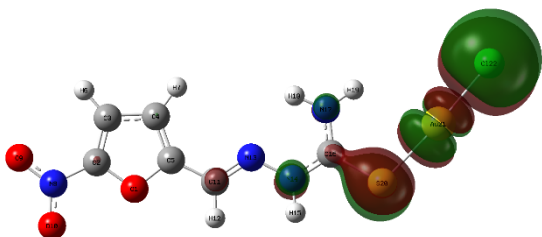
Tabla 2 Diferencia de energías orbitales de frontera

Compuesto	<i>E</i> HOMO (eV)	<i>E</i> LUMO (eV)	<i>Dif.</i> (eV)
A	-8,60	-2.51	6,09
B	-8.40	-2.47	5,93
C	-8.10	-2.75	5,35
D	-8.23	-2.42	5,81

Se observa que el compuesto C presenta la menor diferencia entre las energías HOMO y LUMO (Tabla 2) lo cual se condice con sus índices de dureza y blandura presentes en la Tabla 1, esta relación indica una mayor reactividad, blandura e inestabilidad para dicha molécula.

Por otra parte, la obtención de los índices de reactividad de las moléculas se efectuó mediante la aproximación FMOA y se obtuvieron los cubos con cubegen (Fig. 9). Posteriormente se realizaron las operaciones aritméticas sobre los cubos con cubman para obtener los descriptores duales de reactividad de las moléculas en base a las ecuaciones (13)-(15) descritas anteriormente. Se ejemplifican los índices de reactividad con el compuesto A, para ver todos los compuestos véase el Anexo 1. Esta aproximación de orbitales moleculares de frontera (FMOA) no considera un cambio en la cantidad de electrones y, por ende, no permite observar los cambios de densidad electrónica en detalle (ver Tabla 3).

Comp. A HOMO



Comp. A LUMO

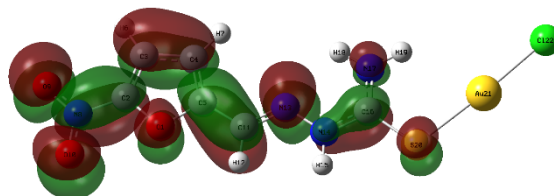


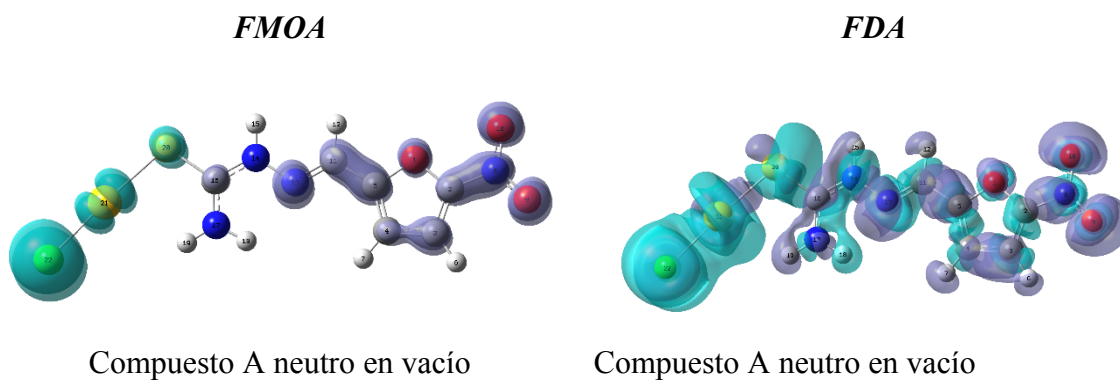


Fig. 9 isosuperficie de los orbitales de frontera para el compuesto A

Por otra parte, se empleó la FDA para determinar los mismos índices de reactividad local, pero de una forma más específica, describiendo mejor la reactividad de la molécula ya que los electrones no se encuentran estáticos. Para este cálculo se generaron los correspondientes aniones y cationes de los compuestos en estudio, y al igual que en FMOA se utilizó cubegen y cubman, pero esta vez considerando las ecuaciones (2)-(4) descritas anteriormente.

Al comparar los descriptores duales de reactividad obtenidos por ambas aproximaciones es posible observar en la Tabla 3 que las isosuperficies obtenidas con FDA describen con mayor detalle la reactividad de los compuestos. Al ser la aproximación FDA más precisa para poder definir los índices de reactividad de las moléculas para este estudio se consideró la discusión en base a esta aproximación descartándose la aproximación FMOA. Se ejemplifica con el compuesto A, para ver todos los compuestos véase el Anexo 2.

Tabla 3 comparacion f^{\pm} compuesto A.



2.1.4. Índices de reactividad Locales condensados

Para observar de forma más concisa las zonas más reactivas de las moléculas se procedió a condensar los índices de reactividad local mediante el software Fukui para cuantificar el comportamiento electrofílico, nucleofílico o radicalario en zonas específicas de las moléculas. La Tabla 4 resume los índices de reactividad locales condensados para el compuesto A. Para el resto de los compuestos véase el Anexo 3.



Tabla 4 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto A.

átomo	$f^{(-)}$	$f^{(+)}$	$f^{(0)}$	$f^{(2)}$
N-8	0,0000	0,1382	0,0691	0,1382
O-9	0,0004	0,1453	0,0729	0,1449
O-10	0,0003	0,1498	0,0751	0,1495
N-13	0,0009	0,1170	0,0590	0,1160
Au-21	0,1734	0,0024	0,0879	-0,1710
Cl-22	0,7140	0,0002	0,3571	-0,7138

Se puede observar que los cuatro compuestos en estado neutro, tienen un comportamiento similar en donde los átomos Au y Cl son los más propensos a ataques electrofílicos, mientras que el N-8, O-9, O-10 y N-13 son los átomos más propensos a ataques nucleofílicos, con algunos cambios como el N-12 del compuesto B o el C-4 del compuesto C. Esto se confirma con los datos obtenidos de los descriptores duales en donde los valores negativos indican los sitios susceptibles a ataques electrofílicos ($f^2(r) < 0$) y los valores altos positivos indican los sitios susceptibles a ataques nucleofílicos ($f^2(r) > 0$) (Costa et al., 2021).

2.1.5. Análisis NBO Neutro

Todos los compuestos neutros en vacío presentaron un comportamiento similar (ver Anexo 4) en donde las interacciones más comunes fueron en las que el enlace del N-8 estabiliza en 861,84 kcal/mol la zona conformada por los átomos O-9 y O-10 (Fig. 10).

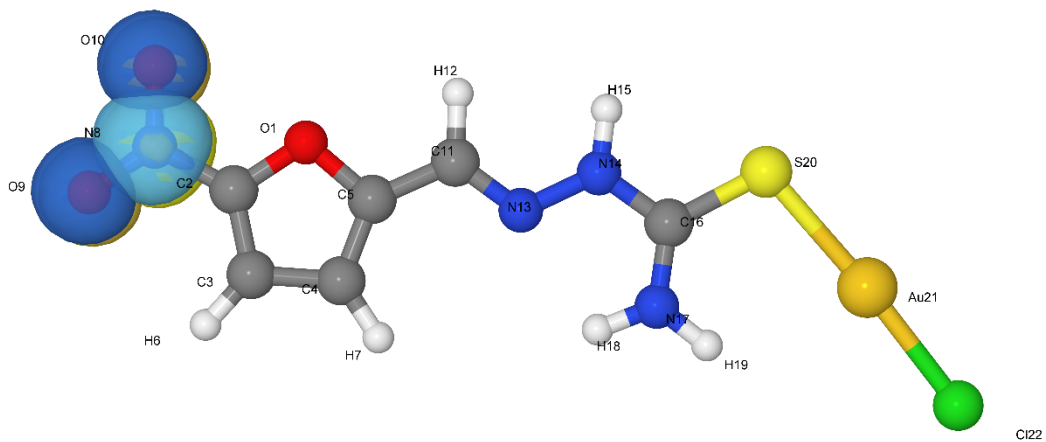
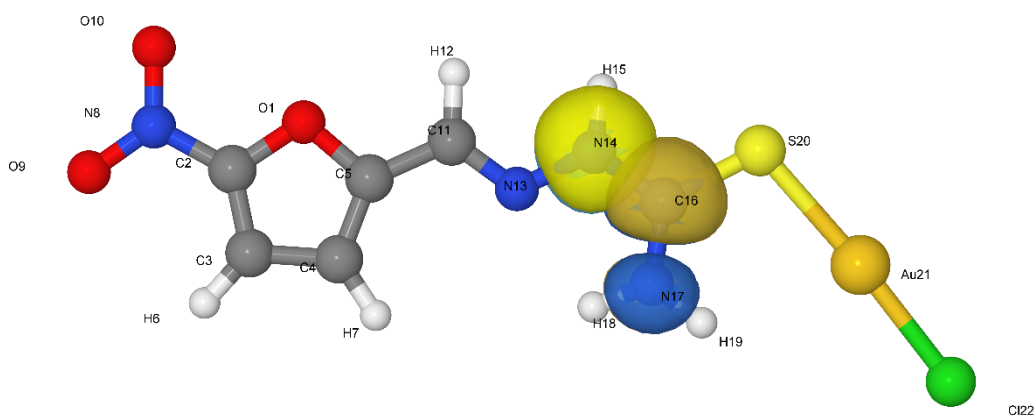


Fig. 10 NBO 20-77 compuesto A

También el enlace del N-14 estabiliza en 108,93 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-16 y N-17 (Fig. 11- A). Mientras que para el caso del metal el enlace del S-20 estabiliza en 102,39 kcal/mol la zona conformada por los átomos Au-21 y Cl-22 (Fig. 11- B).

11-A (26-84)





11-B (29-89)

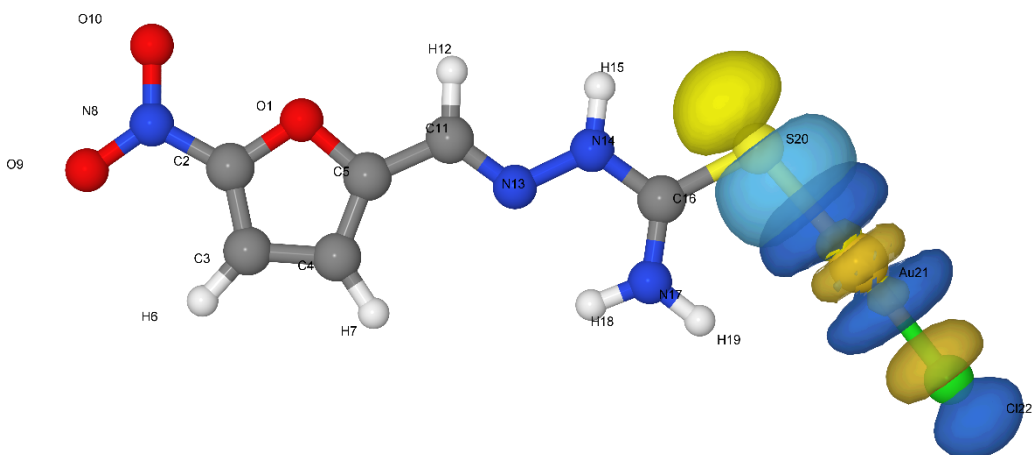


Fig. 11 NBO enlaces 26-84 y 29-89 compuesto A

Los números de los átomos cambian debido a la diferencia de carbonos presentes en cada uno de los compuestos, pero hacen referencia a las mismas interacciones, por lo cual se puede inferir que el cambio en las cadenas de carbonos no es relevante para la reactividad de los compuestos neutros. La Tabla 5 resume el tipo de interacción donador-aceptor y la energía de estabilización.

Tabla 5 extracto resultados NBO compuesto A neutro

Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	E kcal/mol
20. LP (1) N 8	77. BD*(1) O 9- O 10	861,84
26. LP (1) N 14	84. BD*(1) C 16- N 17	108,93
29. LP (3) S 20	89. BD*(1) Au 21-Cl 22	102,39

nota: LP, pares electrónicos solitarios u orbitales no enlazantes. BD, orbital enlazante. BD*, orbital antienlazante)

Se puede observar que la reactividad de la molécula está centrada en el grupo nitro, donde además se puede dilucidar que no hay flujo de electrones desde la zona del metal hacia la zona reactiva de la molécula y se hace notorio que el metal de transición Au se estabiliza con los átomos de Cl y S más que con el resto de la molécula.



2.2. Parte 2: caracterización de las moléculas radicalarias

A continuación, se resumen los resultados para los radicales de los compuestos estudiados considerando en el modelamiento la presencia del solvente (DMSO) para mantener la coherencia con la caracterización experimental realizada.

2.2.1. Optimización geometría radicales e isosuperficies orbitales de frontera

A continuación, se muestran las estructuras optimizadas para cada uno de los compuestos en su forma radicalaria en vacío (Fig. 12). Estas estructuras emplearon como estructura de partida la de las moléculas neutras.

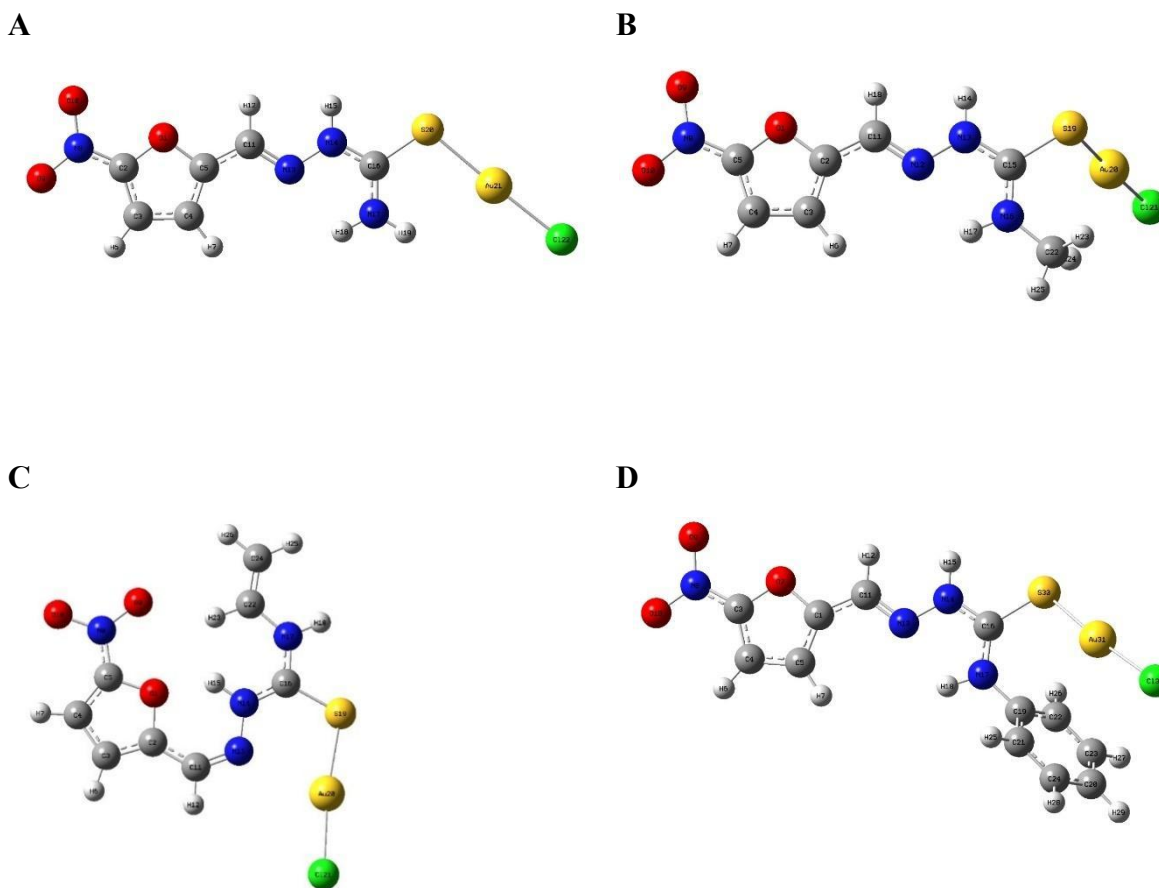


Fig. 12 Moléculas radicales en vacío optimizadas

Por otra parte, se obtuvieron los orbitales de frontera para cada una de las especies estudiadas, a continuación, se muestran el orbital SOMO (singly occupied molecular orbital) y SUMO



(singly unoccupied molecular orbital) para el compuesto A. Para más detalle de los otros compuestos revisar Anexo 5.

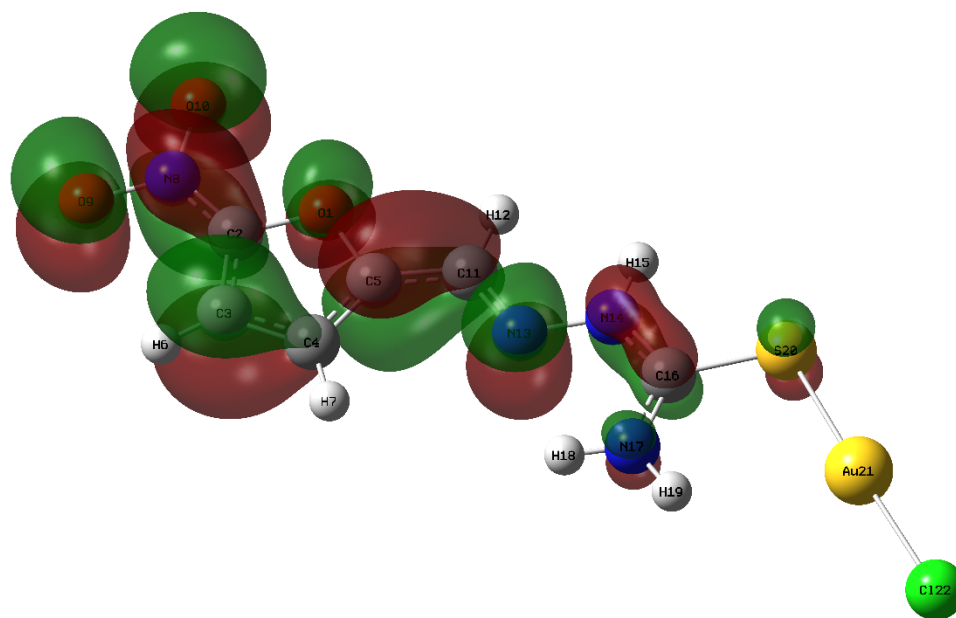


Fig. 13 Orbital SOMO compuesto A radical en solvente

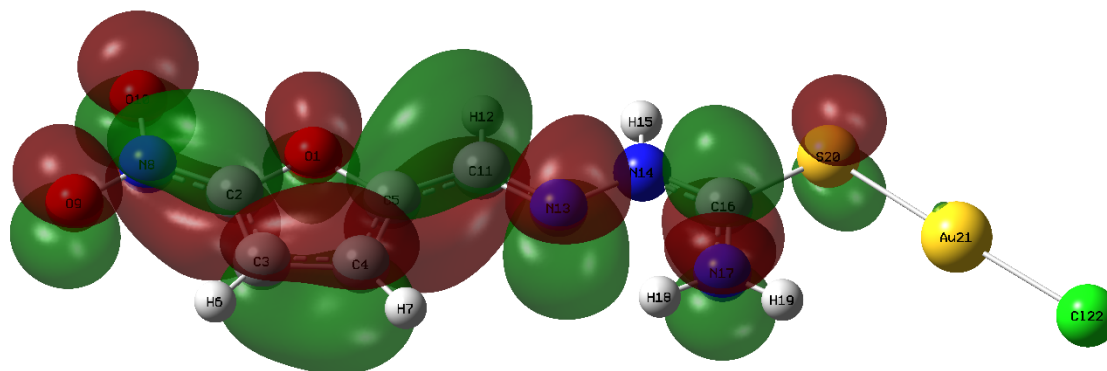


Fig. 14 Orbital SUMO compuesto A radical en solvente

Se puede observar que todas las isosuperficies muestran que el orbital SOMO y el orbital SUMO se localizan principalmente sobre la parte orgánica de la molécula, indicando nuevamente la separación existente entre el centro metálico y la zona reactiva de la molécula.



2.2.2. Análisis NBO Radical

En el caso de los compuestos radicales en solvente, ocurre un cambio relevante en la reactividad cercana al átomo de Au-21, ya que, en lugar de estabilizarse a través del S-20, lo hace a través del Cl-22 en todos los compuestos.

En estos compuestos el enlace del C-5 estabiliza en 90,39 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-11 y N-13 (Fig. 13).

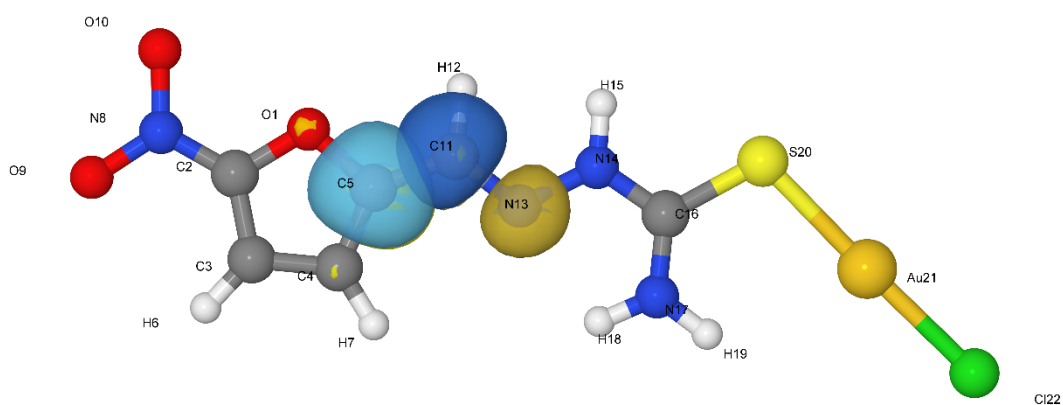
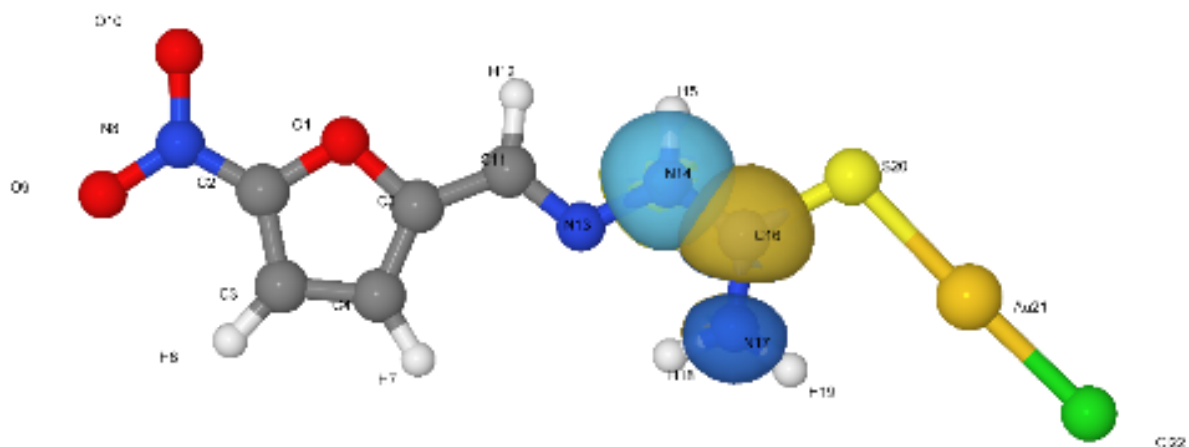


Fig. 15 NBO 20-80 compuesto A radical en solvente

También el enlace del N-14 estabiliza en 27,81 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-16 y C-17 (Fig. 14– A), en el caso del metal el enlace del Cl-22 estabiliza en 53,44 kcal/mol la zona conformada por los átomos S-20 y Au-21 (Fig. 14– B).



12-A (28-84)



12-B (39-89)

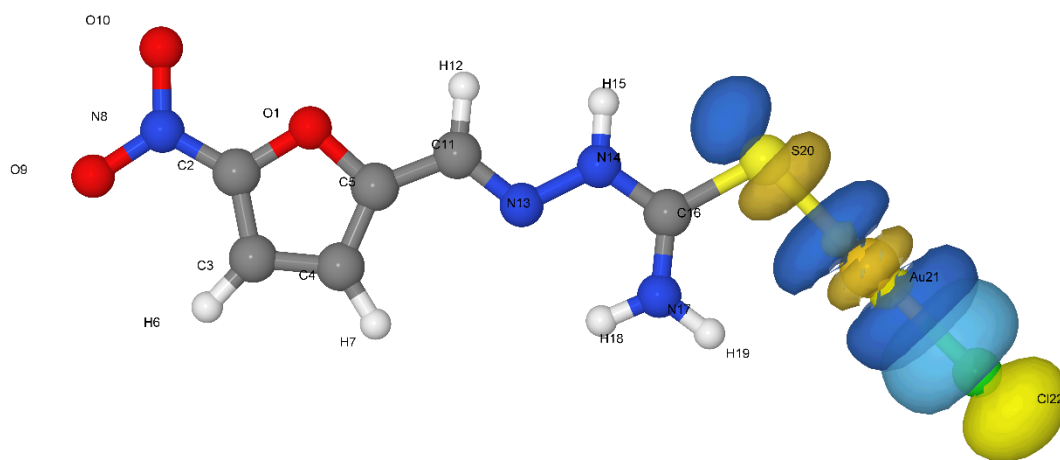


Fig. 16 NBO enlacs 28-84 y 39-89 compuesto A radical en solvente

Todos los compuestos radicales en solvente demostraron requerir una menor energía para estabilizarse (ver Anexo 5), lo que indicaría que estos compuestos son más estables como radicales en solvente que como compuestos neutros (Tabla 6 y Tabla 7).

Tabla 6 Energías compuestos neutros

Compuesto	E (Hartree)	E (kcal/mol)	E (kJ/mol)
A	-837.075036	-525265	-2197741
B	-876.361877	-549917	-2300888



C	-914.41485	-573795	-2400796
D	-1,068.010713	-670177	-2804062

Tabla 7 Energias compuestos radicalarios

Compuesto	E (Hartree)	E (kcal/mol)	E (kJ/mol)
A	-837.212003	-525351	-2198100
B	-876.498622	-550003	-2301247
C	-914.561898	-573888	-2401182
D	-1,068.148158	-670263	-2804423

Esto podría explicarse debido al uso de un solvente aprotico, el cual es crucial para trabajar con radicales ya que estabiliza radicales libres. La Tabla 8 resume el tipo de interacción donor-aceptor y la energía de estabilización.

Tabla 8 extracto resultados NBO compuesto A radical en solvente

Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	E kcal/mol
20. LP (1) C 5	80. BD*(2) C 11- N 13	90,39
28. LP (1) N 14	84. BD*(1) C 16- N 17	72,81
39. LP (4) Cl 22	89. BD*(1) S 20-Au 21	53,44



2.2.3. Espectros experimentales de EPR

Paralelamente a la caracterización computacional se realizó un estudio experimental de todos los compuestos en forma radicalaria, tomando las mediciones de estos en un equipo de espectroscopia EPR y se generaron los espectros correspondientes a cada radical. Se observan principalmente un triplete proveniente del nitrógeno del grupo nitro y un posible desdoblamiento atribuible al hidrogeno más cercano a este grupo (Fig. 15 y Fig. 16).

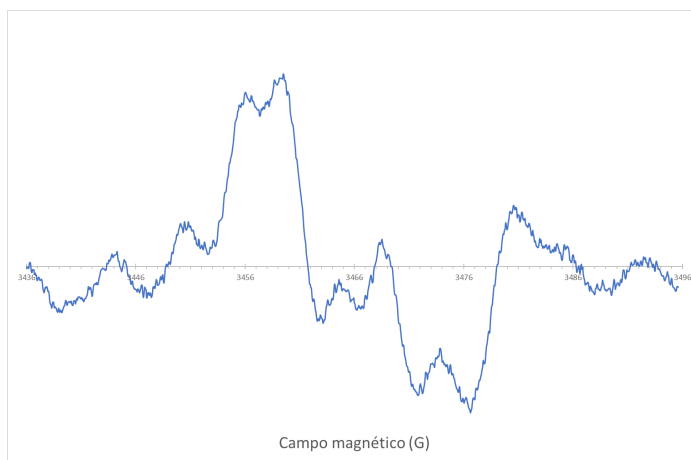


Fig. 17 Espectro experimental Compuesto A

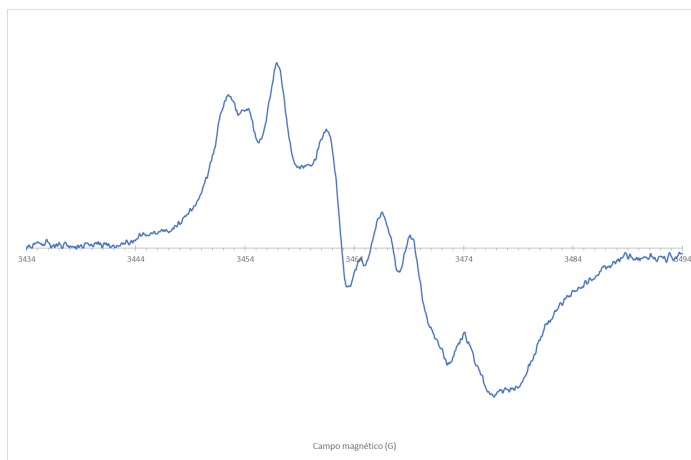


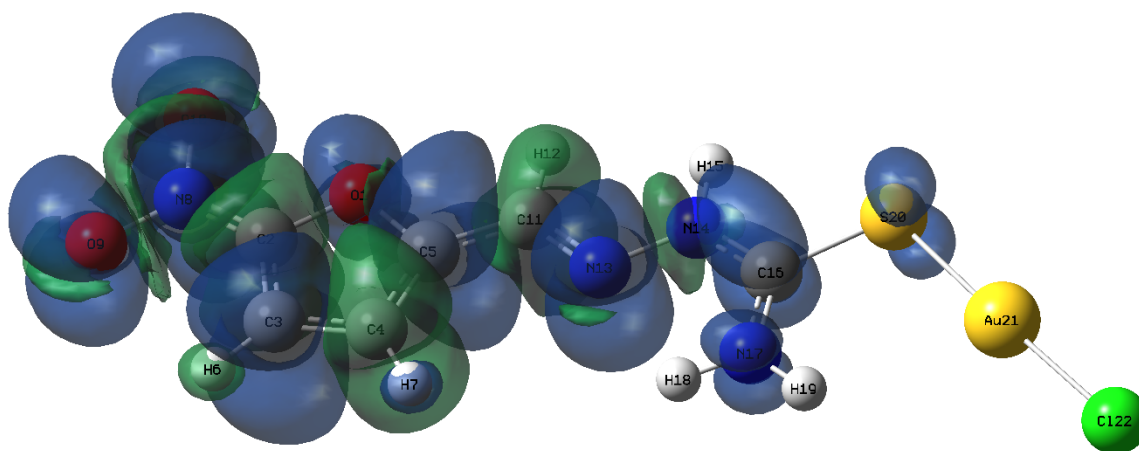
Fig. 18 Espectro experimental compuesto C



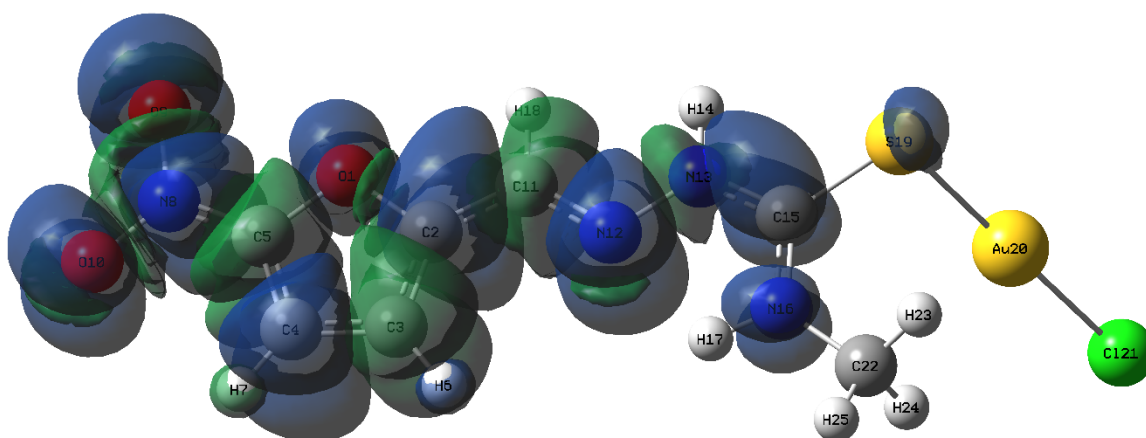
2.2.4. Cálculo de propiedades espectroscópicas EPR con ORCA.

Al intentar analizar los espectros experimentales, se hizo visible la complejidad de estos y de sus análisis, por lo que se decidió realizar el modelamiento computacional de todos los compuestos para obtener sus espectros simulados y, de esta forma, realizar la caracterización de los compuestos radicalarios. Los primeros datos obtenidos fueron las densidades de espín.

Compuesto A Radical en Solvente

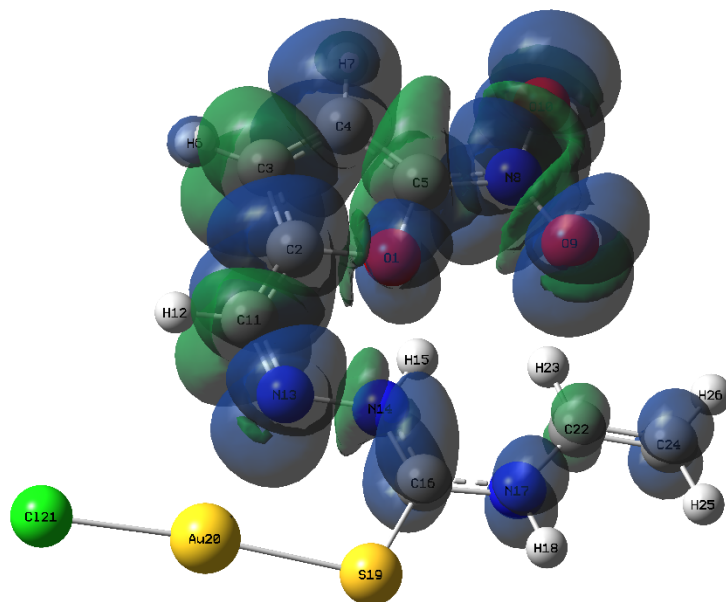


Compuesto B Radical en Solvente





Compuesto C Radical en Solvente



Compuesto D Radical en Solvente

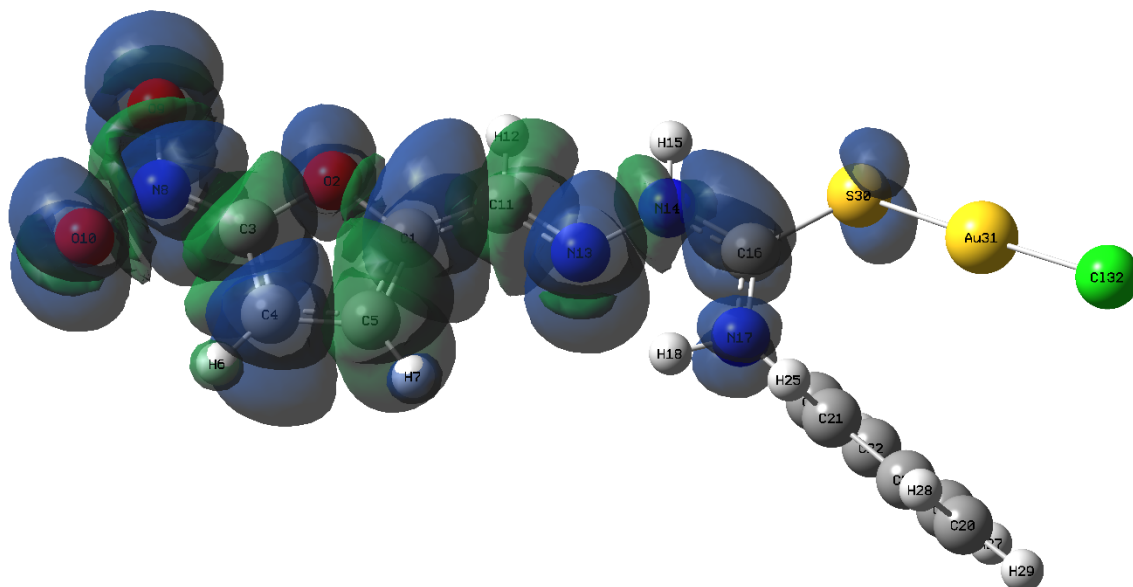


Fig. 19 Densidades de espín radicales en solvente

La densidad de espín electrónico corresponde a la diferencia entre la densidad electrónica beta y la densidad electrónica alfa, esta indica donde se ha localizado el electrón dentro de la



molécula. Esta diferencia de densidades ayuda nuevamente a dilucidar que el centro metálico de estos compuestos no influye en la reactividad de la molécula ni afecta el patrón hiperfino de los espectros experimentales.

A partir de estos resultados de densidad de espín se realizaron los espectros simulados de resonancia de espín electrónico mediante EasySpin, para compararlos con los espectros experimentales.

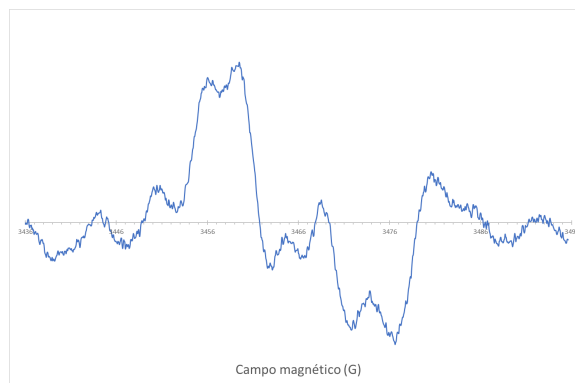
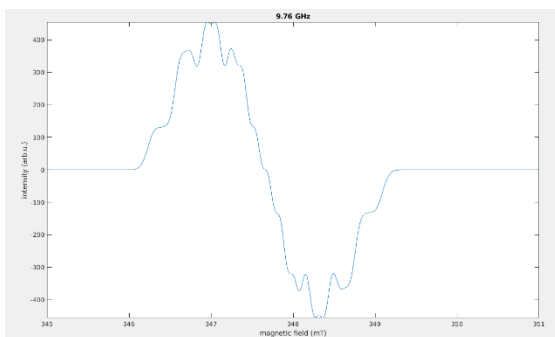
Tabla 9 Comparación espectros EPR simulados computacionalmente y experimentales .

Espectro Teórico

Espectro Experimental

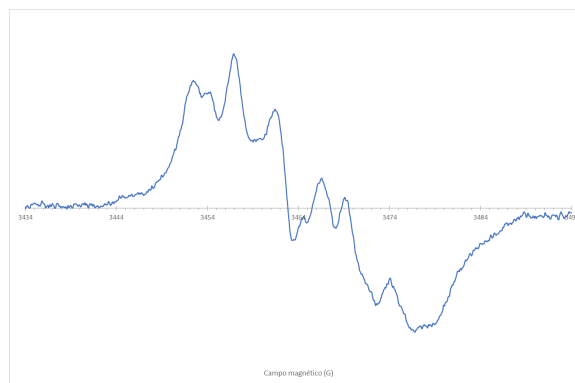
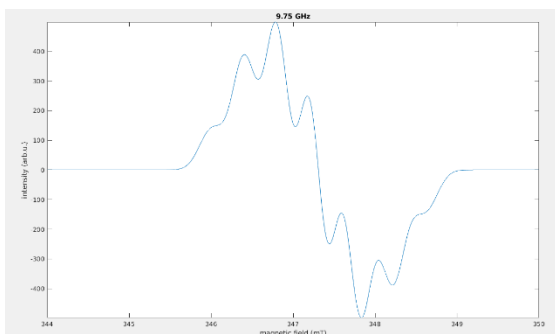
CA

CA



CC

CC



Efectivamente en la Tabla 9 se puede observar para todos los compuestos un patrón correspondiente a un triplete que proviene de un nitrógeno por donde se deslocaliza el electrón, y el desdoblamiento de este triplete se debe a un átomo de hidrogeno cercano a este. Esto es posible de observar también en la Fig. 17 correspondiente a las densidades de espín.



3. Conclusiones y Proyección

Se logró estudiar la reactividad de los compuestos organometálicos mediante química computacional encontrándose las siguientes conclusiones:

- Con respecto al análisis de las moléculas en estado neutro se observó mediante los índices globales, locales y estudios de NBO que el metal de transición no es determinante en la reactividad de estos compuestos y por lo tanto no modifica las propiedades antiproliferativas de los compuestos de Tiosemicarbazona derivados de 5-nitrofuril.
- Al analizar los compuestos en su estado radical se observó que experimentalmente presentan espectros de EPR semejantes, además dados los patrones hiperfinos encontrados se dificulta el análisis de este y mediante cálculos computacionales y simulaciones es posible dilucidar y racionalizar estos patrones, por lo tanto, el uso de EPR en conjunto con cálculos computacionales permite la racionalización de espectros experimentales complejos.
- Mediante el análisis de densidades de espín se determinó que el uso de la aproximación FDA permite describir de mejor manera la reactividad de estos compuestos que la aproximación FMO.
- Este estudio si bien demuestra que el centro metálico no es determinante en la estructura de los compuestos estudiados, se debe cautelar que el análisis efectuado no considera los compuestos dentro de una enzima y por lo tanto bajo estas condiciones podrían cambiar la reactividad de los compuestos y el efecto del metal sobre la reactividad de estos derivados.
- Los resultados obtenidos en este estudio serán publicados en conjunto con el grupo del Dr. Esteban Rodríguez Arce de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.



4. Referencias Bibliográficas

- Adamo, C., & Jacquemin, D. (2013). The calculations of excited-state properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chemical Society Reviews*, 42(3), 845-856.
- Aguirre, G., Boiani, L., Cerecetto, H., Fernández, M., González, M., Denicola, A., Otero, L., Gambino, D., Rigol, C., & Olea-Azar, C. (2004). In vitro activity and mechanism of action against the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* of 5-nitrofuryl containing thiosemicarbazones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(18), 4885-4893.
- Bachrach, S. M. (2014). *Computational organic chemistry*. John Wiley & Sons.
- Burkatzki, M., Filippi, C., & Dolg, M. (2007). Energy-consistent pseudopotentials for quantum Monte Carlo calculations. *The Journal of Chemical Physics*, 126(23), 234105.
- Bursch, M., Mewes, J. M., Hansen, A., & Grimme, S. (2022). Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry. *Angewandte Chemie*, e202205735.
- Chiodo, S., Russo, N., & Sicilia, E. (2006). LANL2DZ basis sets recontracted in the framework of density functional theory. *The Journal of Chemical Physics*, 125(10), 104107.
- Corvaja, C. (2008). Introduction to electron paramagnetic resonance. In *Electron Paramagnetic Resonance*.
- Costa, R. A., Barros, G. d. A., da Silva, J. N., Oliveira, K. M., Bezerra, D. P., Soares, M. B., & Costa, E. V. (2021). Experimental and theoretical study on spectral features, reactivity, solvation, topoisomerase I inhibition and in vitro cytotoxicity in human HepG2 cells of guadiscine and guadiscidine aporphine alkaloids. *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129844.
- Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M., & Pérez, P. (2016). Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, 21(6), 748.
- Gambino, D., & Otero, L. (2021). Facing diseases caused by trypanosomatid parasites: rational design of Pd and Pt complexes with bioactive ligands. *Frontiers in Chemistry*, 9.
- Gasser, G., & Metzler-Nolte, N. (2012). The potential of organometallic complexes in medicinal chemistry. *Current opinion in chemical biology*, 16(1-2), 84-91.
- Geerlings, P. (2022). From Density Functional Theory to Conceptual Density Functional Theory and Biosystems. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1112.



- Glendening, E., Badenhop, J., Reed, A., Carpenter, J., Bohmann, J., Morales, C., Landis, C., & Weinhold, F. (2018). NBO 6.0. *Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison*.
- Glendening, E. D., Landis, C. R., & Weinhold, F. (2012). Natural bond orbital methods. *Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science*, 2(1), 1-42.
- Gombás, P. (1935). Über die metallische Bindung. *Zeitschrift für Physik*, 94(7), 473-488.
- Goodman, B. A., & Hall, P. L. (1994). Electron paramagnetic resonance spectroscopy. In *Clay Mineralogy: spectroscopic and chemical determinative methods* (pp. 173-225). Springer.
- Hellmann, H. (1935). A new approximation method in the problem of many electrons. *The Journal of Chemical Physics*, 3(1), 61-61.
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B), B864.
- Jmol. (2007). *Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D*. <http://www.jmol.org/>
- Krauss, M., & Stevens, W. J. (1984). Effective potentials in molecular quantum chemistry. *Annual Review of Physical Chemistry*, 35(1), 357-385.
- Lewars, E. (2011). Computational chemistry. *Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*, 318.
- M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, , M. A. Robb, J. R. C., G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, , G. A. Petersson, H. N., M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, , A. F. Izmaylov, J. B., G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, , M. Ehara, K. T., R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, , Y. Honda, O. K., H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., , J. E. Peralta, F. O., M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, , K. N. Kudin, V. N. S., T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, , K. Raghavachari, A. R., J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, , M. Cossi, N. R., J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, , V. Bakken, C. A., J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, , O. Yazyev, A. J. A., R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, , R. L. Martin, K. M., V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, , P. Salvador, J. J. D., S. Dapprich, A. D. Daniels, , O. Farkas, J. B. F., J. V. Ortiz, J. Cioslowski, , & and D. J. Fox, G., Inc., Wallingford CT, 2013. (2013). Gaussian 09, Revision D.01. *Gaussian, Inc*.
- Marenich, A. V., Cramer, C. J., & Truhlar, D. G. (2009, 2009/05/07). Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(18), 6378-6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>



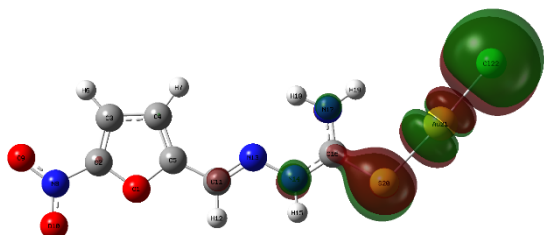
- Martínez-Araya, J. I. (2016). A generalized operational formula based on total electronic densities to obtain 3D pictures of the dual descriptor to reveal nucleophilic and electrophilic sites accurately on closed-shell molecules. *Journal of Computational Chemistry*, 37(25), 2279-2303.
- Neese, F. (2012). The ORCA program system. *Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science*, 2(1), 73-78.
- Nguyen, P., Awwad, R. T., Smart, D. D. K., Spitz, D. R., & Gius, D. (2006). Thioredoxin reductase as a novel molecular target for cancer therapy. *Cancer letters*, 236(2), 164-174.
- Orozco, M., & Luque, F. J. (2000). Theoretical methods for the description of the solvent effect in biomolecular systems. *Chemical reviews*, 100(11), 4187-4226.
- Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049-4050.
- Rodríguez Arce, E. (2022). *Development of novel Gold(I)-Thiosemicarbazone compounds with activity against cancer cells and parasites.*
- Roy, R. K. (2003). Nucleophilic substitution reaction of alkyl halides: a case study on density functional theory (DFT) based local reactivity descriptors. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107(3), 397-404.
- Ruiz, R., Calvo, L. G., Incháustegui, J. P., & Pumachagua, R. (2013). Evaluación teórica de la reactividad química en especies indólicos 5-sustituido. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 79(2), 107-115.
- Schweiger, A. (1991). Pulsed Electron Spin Resonance Spectroscopy: Basic Principles, Techniques, and Examples of Applications [New Analytical Methods (43)]. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(3), 265-292.
- Stoll, S., & Schweiger, A. (2006, 2006/01/01/). EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. *Journal of Magnetic Resonance*, 178(1), 42-55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmr.2005.08.013>
- Wertz, J. E., & Bolton, J. R. (1972). *Elementary theory and practical applications*. Springer.
- Yang, W., Parr, R. G., & Pucci, R. (1984). Electron density, Kohn–Sham frontier orbitals, and Fukui functions. *The Journal of Chemical Physics*, 81(6), 2862-2863.
- Zou, T., Lum, C. T., Lok, C.-N., Zhang, J.-J., & Che, C.-M. (2015). Chemical biology of anticancer gold (III) and gold (I) complexes. *Chemical Society Reviews*, 44(24), 8786-8801.



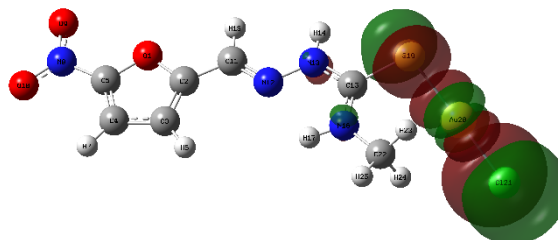
5. Anexos

5.1. Anexo 1

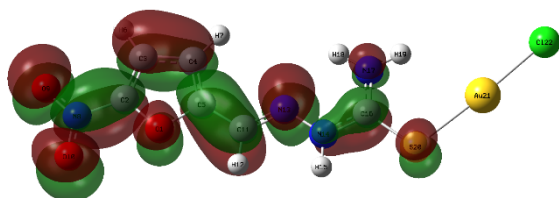
CA HOMO



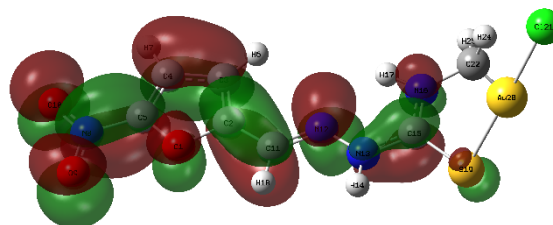
CB HOMO



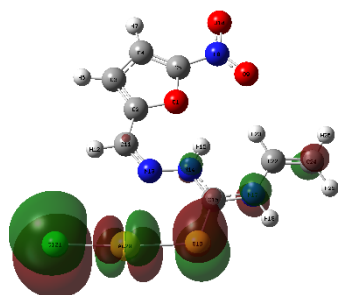
CA LUMO



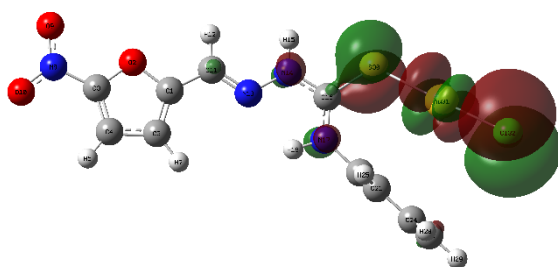
CB LUMO



CC HOMO

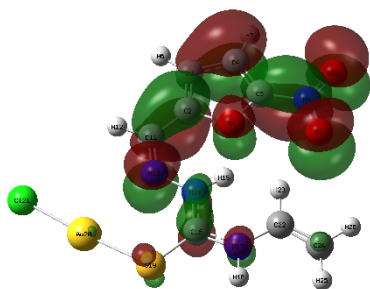


CD HOMO

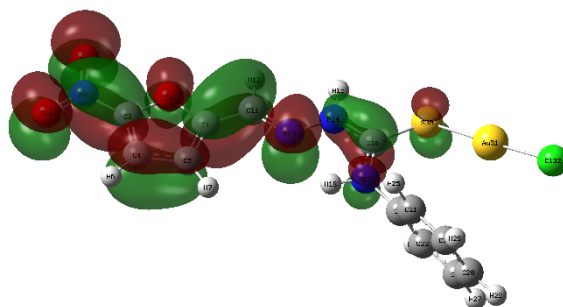




CC LUMO

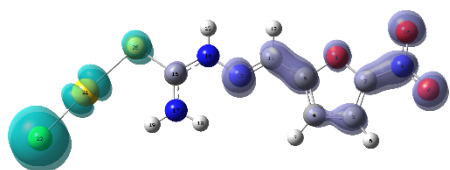


CD LUMO

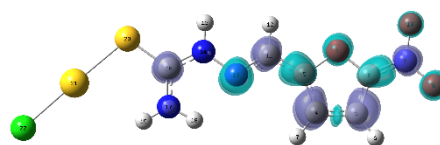


5.2. Anexo 2

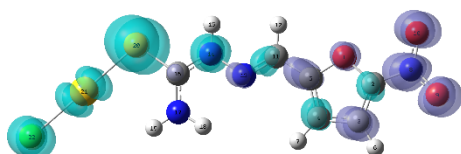
FMOA



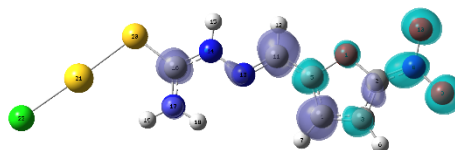
Compuesto A neutro en vacío



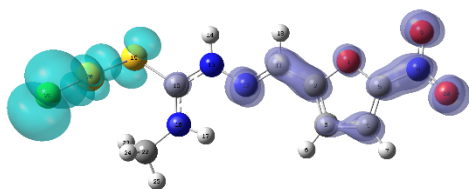
Compuesto A radical en vacío



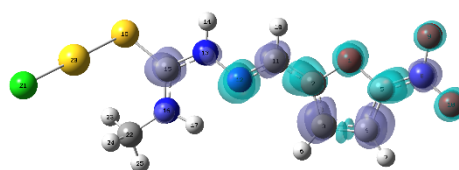
Compuesto A neutro en solvente



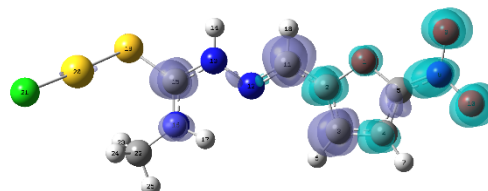
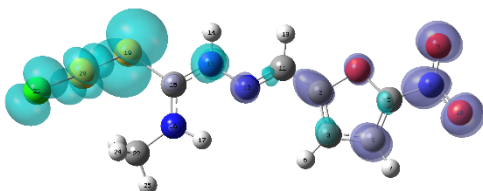
Compuesto A radical en solvente



Compuesto B neutro en vacío



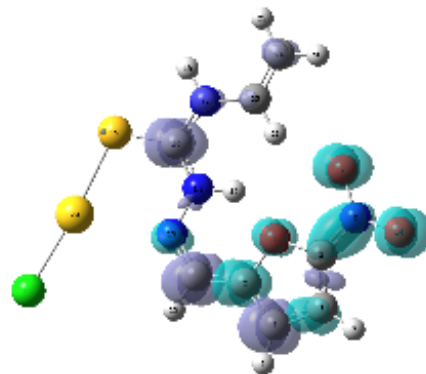
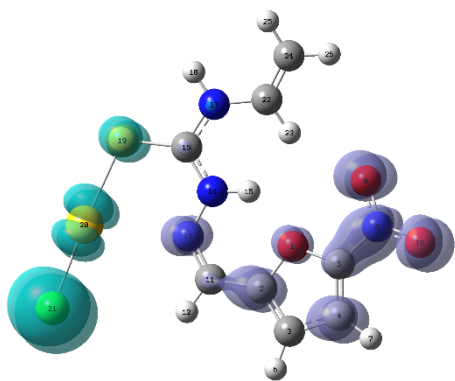
Compuesto B radical en vacío



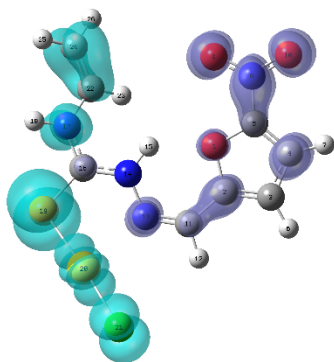
Compuesto B radical en solvente



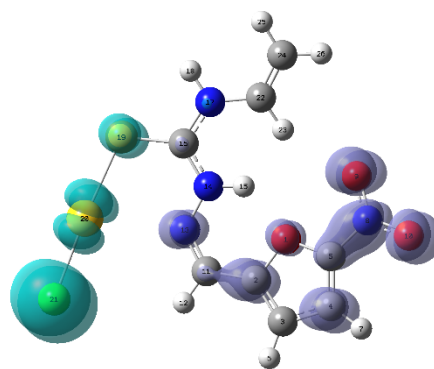
Compuesto B neutro en solvente



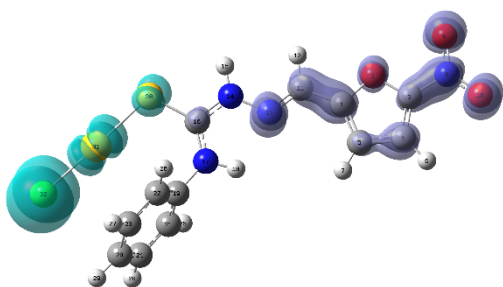
Compuesto C neutro en vacío



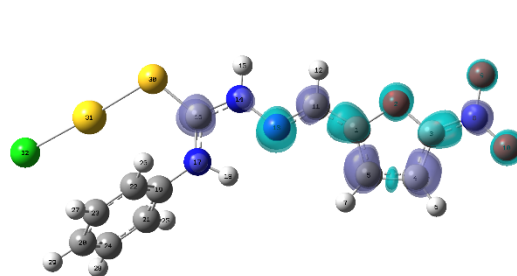
Compuesto C radical en vacío



Compuesto C neutro en solvente



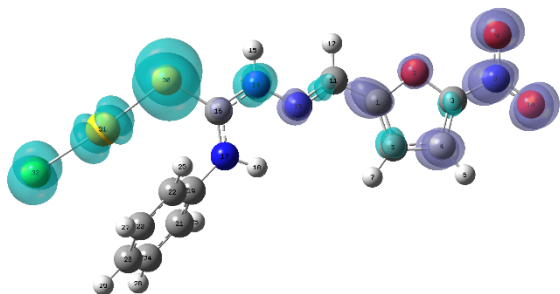
Compuesto C radical en solvente



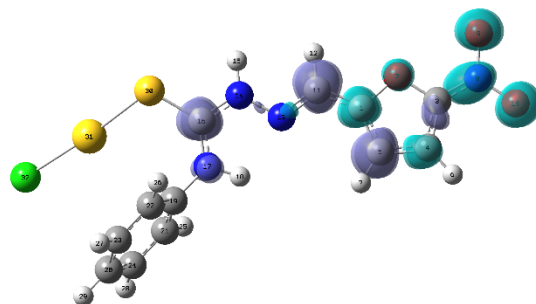
Compuesto D neutro en vacío



Compuesto D radical en vacío

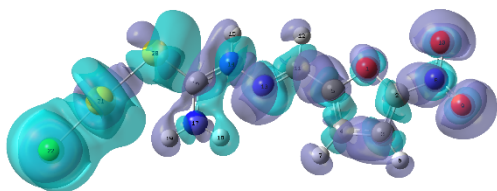


Compuesto D neutro en solvente

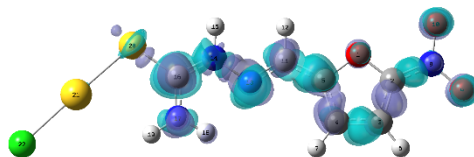


Compuesto D radical en solvente

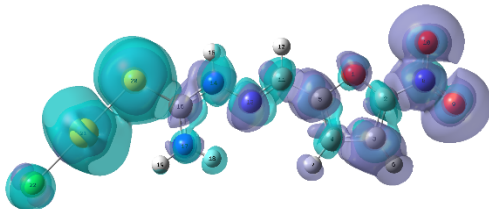
FDA



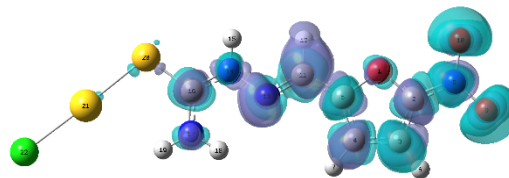
Compuesto A neutro en vacío



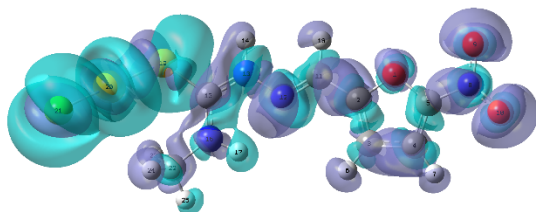
Compuesto A radical en vacío



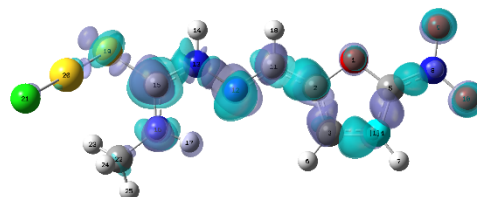
Compuesto A neutro en solvente



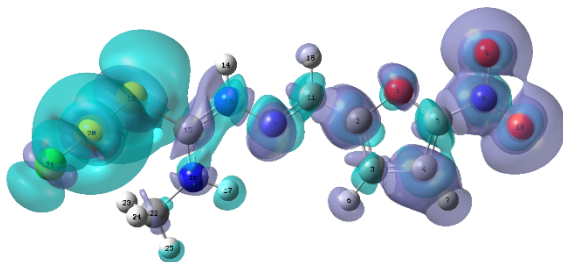
Compuesto A radical en solvente



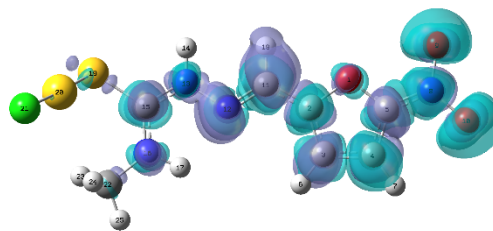
Compuesto B neutro en vacío



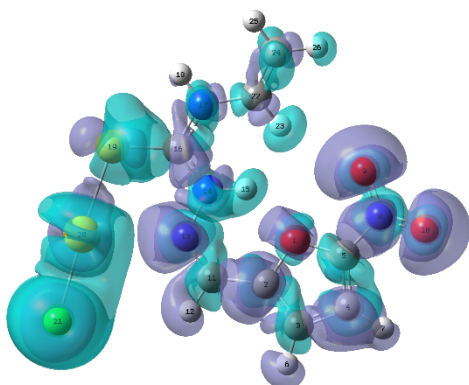
Compuesto B radical en vacío



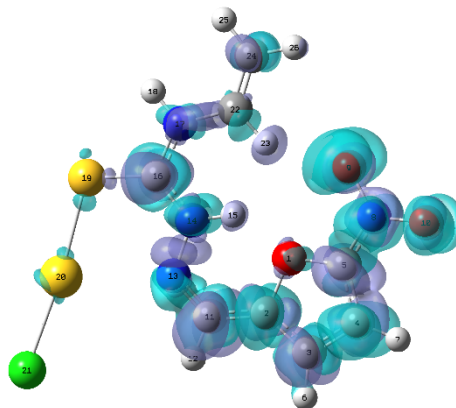
Compuesto B neutro en solvente



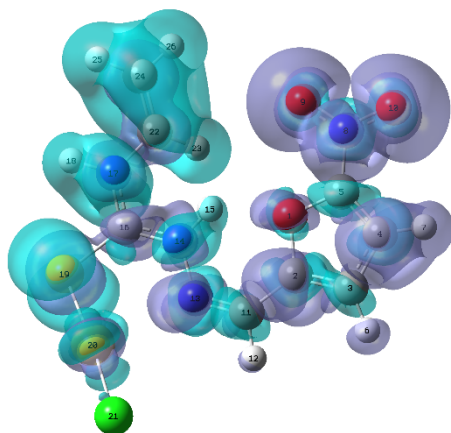
Compuesto B radical en solvente



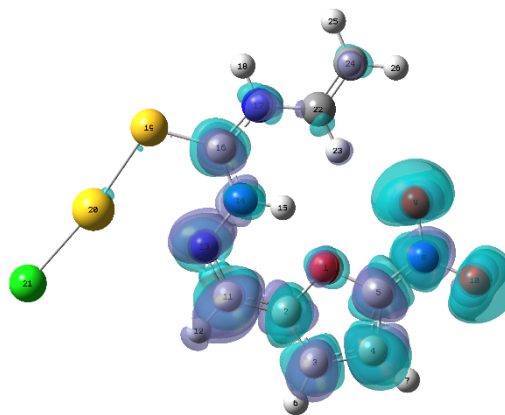
Compuesto C neutro en vacío



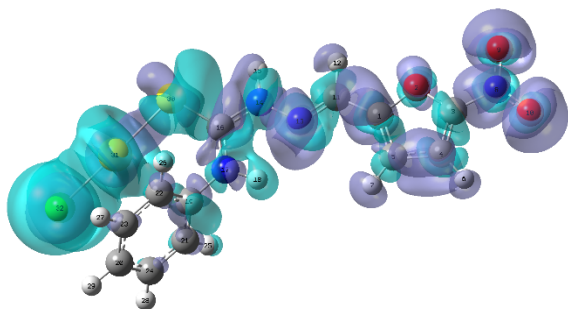
Compuesto C radical en vacío



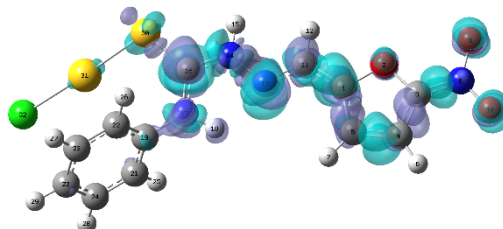
Compuesto C neutro en solvente



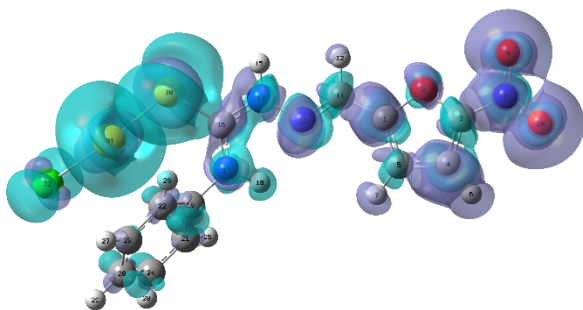
Compuesto C radical en solvente



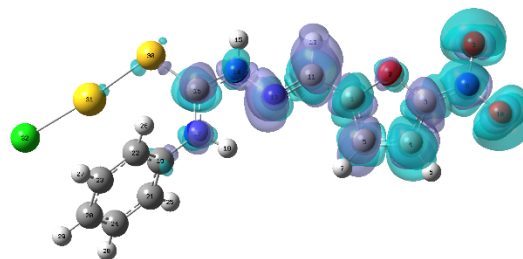
Compuesto D neutro en vacío



Compuesto D radical en vacío



Compuesto D neutro en solvente



Compuesto D radical en solvente



5.3. Anexo 3

Fukui

Para el compuesto B:

Tabla 10 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto B

átomo	f(-)	f(+)	f(0)	Dual
8 N	0,0000	0,1383	0,0691	0,1383
9 O	0,0001	0,1498	0,0749	0,1497
10 O	0,0001	0,1450	0,0726	0,1449
12 N	0,0008	0,1153	0,0580	0,1145
20 Au	0,1868	0,0052	0,0960	-0,1816
21 Cl	0,7061	0,0009	0,3535	-0,7052

Para el compuesto C:

Tabla 11 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto C

átomo	f(-)	f(+)	f(0)	Dual
4 C	0,0000	0,1132	0,0566	0,1132
8 N	0,0000	0,1848	0,0924	0,1848
9 O	0,0001	0,1789	0,0895	0,1787
10 O	0,0001	0,1878	0,0940	0,1876
20 Au	0,2042	0,0026	0,1034	-0,2016
21 Cl	0,6755	0,0005	0,3380	-0,6750

Para el compuesto D:

Tabla 12 Extracto de los sitios más susceptibles a ataques nucleofílicos y electrofílicos del compuesto D

Átomo	f(-)	f(+)	f(0)	Dual
8 N	0,0000	0,1428	0,0714	0,1428
9 O	0,0002	0,1535	0,0768	0,1533
10 O	0,0002	0,1485	0,0743	0,1482
13 N	0,0006	0,1130	0,0568	0,1124
31 Au	0,1878	0,0030	0,0954	-0,1848
32 Cl	0,7014	0,0004	0,3509	-0,7010



5.4. Anexo 4

Compuesto B

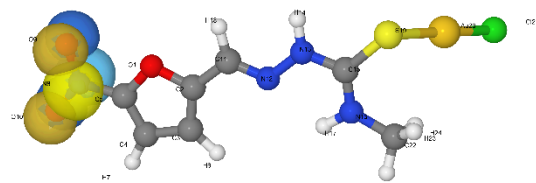
El enlace del N-8 estabiliza en 862,22 kcal/mol la zona conformada por los átomos O-9 y O-10 (Fig. 20– A). También el enlace del N-13 estabiliza en 102,64 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-15 y N-16 (Fig. 20– B).

Mientras que para el caso del metal el enlace del S-19 estabiliza en 87,48 kcal/mol la zona conformada por los átomos Au-20 y Cl-21 (Fig. 20– C).

Tabla 13 extracto resultados NBO compuesto B neutro

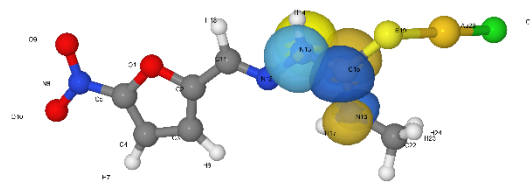
Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	kcal/mo I
21. LP (1) N 8	81. BD*(1) O 9- O 10	862,22
27. LP (1) N 13	89. BD*(2) C 15- N 16	102,64
30. LP (3) S 19	93. BD*(1)Au 20-Cl 21	87,48

A



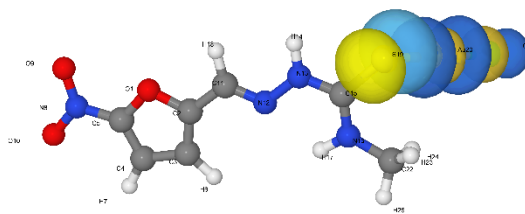
21-81

B



27-89

C



30-93



Fig. 20 Análisis NBO compuesto B

Compuesto C

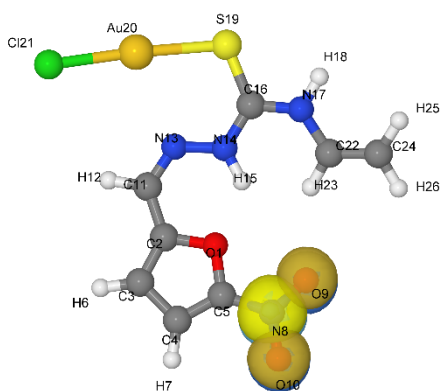
El enlace del N-8 estabiliza en 885,84 kcal/mol la zona conformada por los átomos O-9 y O-10 (Fig. 21– A). El enlace del N-17 estabiliza en 142,44 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-16 y S-19 (Fig. 21– B). También el enlace N-17 estabiliza en 119,54 kcal/mol la zona conformada por los átomos de C-16 y S-19 (Fig. 21– C).

Mientras que para el caso del metal el enlace del S-19 estabiliza en 85,97 kcal/mol la zona conformada por los átomos Au-20 y Cl-21 (– D).

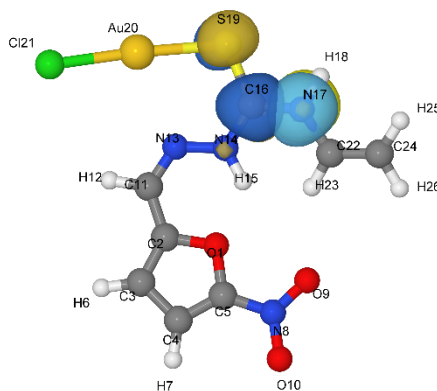
Tabla 14 extracto resultados NBO compuesto C neutro

Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	kcal/mo l
22. LP (1) N 8	84. BD*(1) O 9- O 10	885,84
29. LP (1) N 17	92. BD*(1) C 16- S 19	142,44
28. LP (1) N 14	92. BD*(1) C 16- S 19	119,54
31. LP (2) S 19	96. BD*(1) Au 20-Cl 21	85,97

A: 22-84



B: 29-92





C: 28-92

D: 31-96

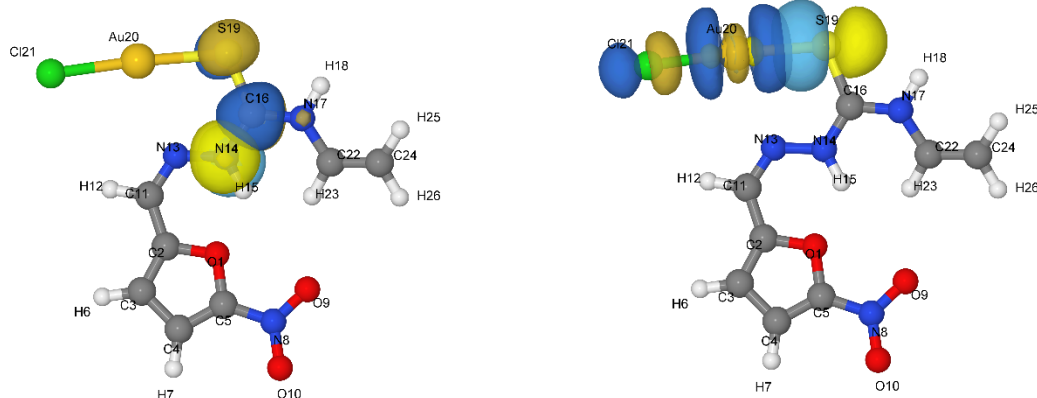


Fig. 21 Análisis NBO compuesto C

Compuesto D

El enlace del N-8 estabiliza en 863,94 kcal/mol la zona conformada por los átomos O-9 y O-10 (Fig. 22– A). El enlace del N-14 estabiliza en 94,51 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-16 y N-17 (Fig. 22– B).

Mientras que para el caso del metal el enlace del S-30 estabiliza en 92,43 kcal/mol y en 58,99 kcal/mol al átomo de Au-31 (Fig. 22– C y D).

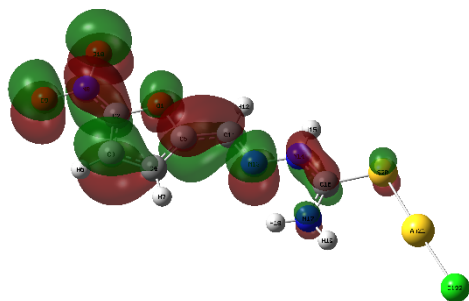
Tabla 15 extracto resultados NBO compuesto D neutro

Donor (L) NBO	Acceptor (NL) NBO	kcal/mol
26. LP (1) N 8	98. BD*(1) O 9- O 10	863,94
44. LP (4)Cl 32	84. LV (1)Au 31	182,00
32. LP (1) N 14	106. BD*(2) C 16- N 17	94,51
35. LP (3) S 30	84. LV (1)Au 31	92,43

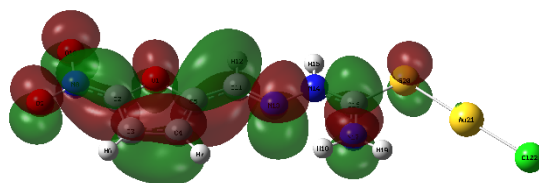


5.5. Anexo 5

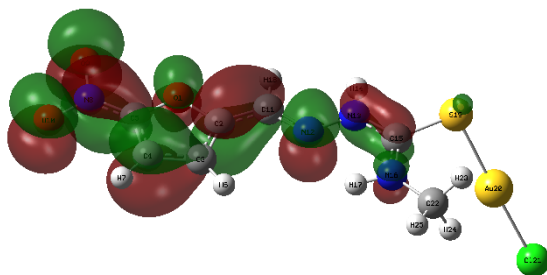
CARS SOMO



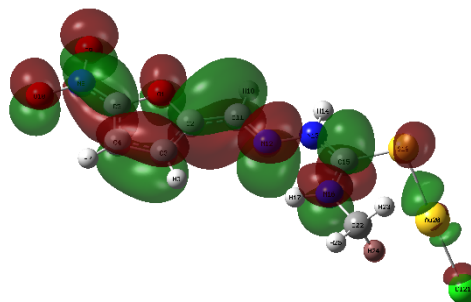
CARS SUMO



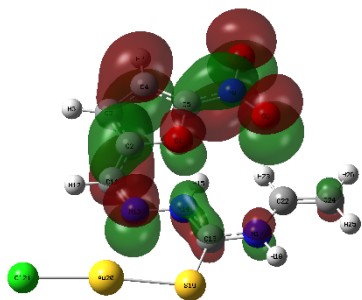
CBRS SOMO



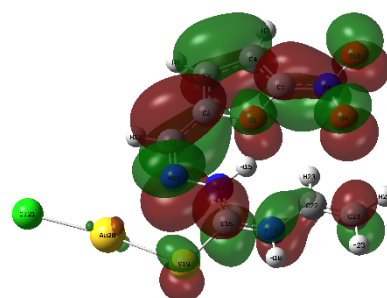
CBRS SUMO



CCRS SOMO

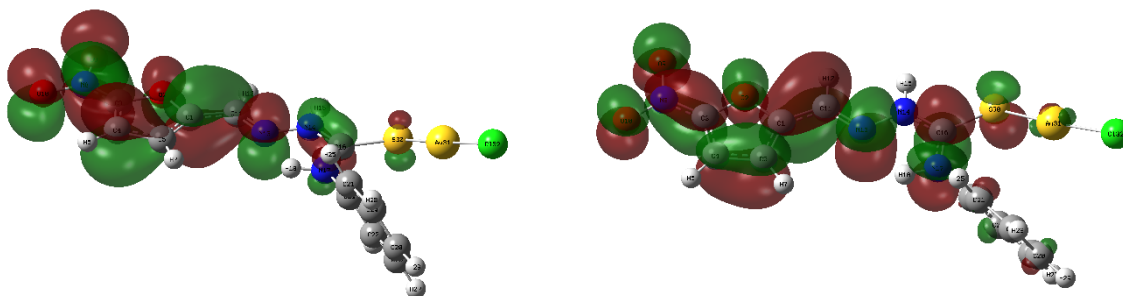


CCRS SUMO



CDRS SOMO

CDRS SUMO



5.6. Anexo 6

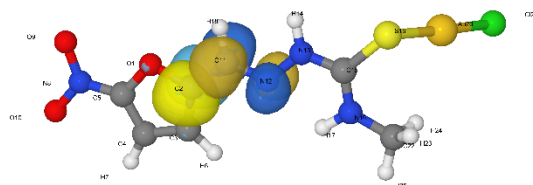
Compuesto B Radical en Solvente

El enlace del C-2 estabiliza en 89,58 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-11 y N-2 (Fig. 23– A). El enlace del N-13 estabiliza en 67,90 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-15 y N-16 (Fig. 23– B). También el enlace C-2 estabiliza en 65,96 kcal/mol la zona conformada por los átomos de C-3 y C-4 (Fig. 23– C). Mientras que para el caso del metal el enlace del S-19 estabiliza en 87,48 kcal/mol la zona conformada por los átomos Au-20 y Cl-21 (Fig. 23– D).

Tabla 16 extracto resultados NBO compuesto B radical en solvente

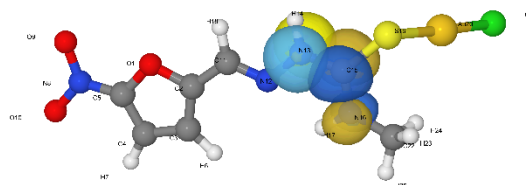
Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	kcal/mo I
21. LP (1) C 2	83. BD*(2) C 11- N 12	89,58
29. LP (1) N 13	89. BD*(2) C 15- N 16	67,90
21. LP (1) C 2	74. BD*(2) C 3- C 4	65,96
40. LP (4)Cl 21	93. BD*(1) S 19-Au 20	52,49

A



21-83

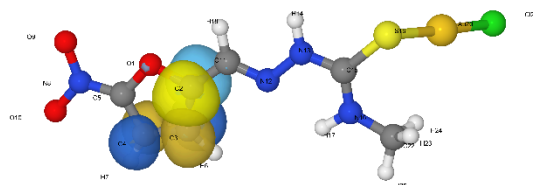
B



29-89

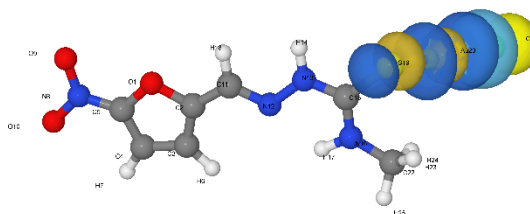


C



21-74

D



40-93

Fig. 23 Análisis NBO compuesto D B radical en solvente

Compuesto C Radical en Solvente

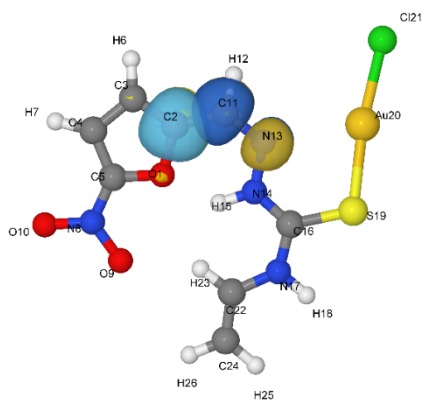
El enlace del C-2 estabiliza en 85,76 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-11 y N-13 (Fig. 24– A). El enlace C-2 estabiliza en 66,29 kcal/mol la zona conformada por los átomos de C-3 y C-4 (Fig. 24– B). También el enlace del N-17 estabiliza en 65,91 kcal/mol la zona conformada por los átomos N-14 y C-16 (Fig. 24– C). Mientras que para el caso del metal el enlace del Cl-21 estabiliza en 52,42 kcal/mol la zona conformada por los átomos S-19 y Au-20 (Fig. 24– D).

Tabla 17 extracto resultados NBO compuesto C radical en solvente

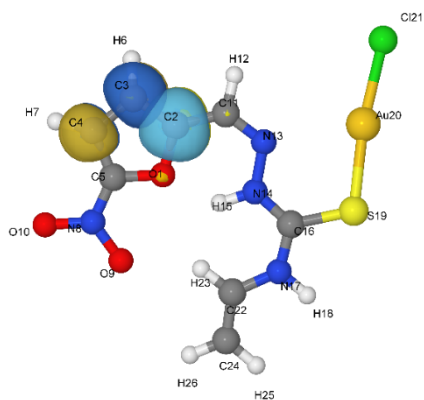
Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	kcal/mo I
22. LP (1) C 2	87. BD*(2) C 11- N 13	85,76
22. LP (1) C 2	77. BD*(2) C 3- C 4	66,29
30. LP (1) N 17	91. BD*(2) N 14- C 16	65,91
41. LP (4) Cl 21	96. BD*(1) S 19-Au 20	52,42



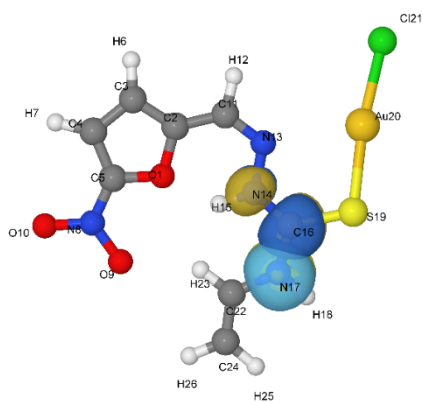
A22-87



B: 22-77



C: 30-91



D: 41-96

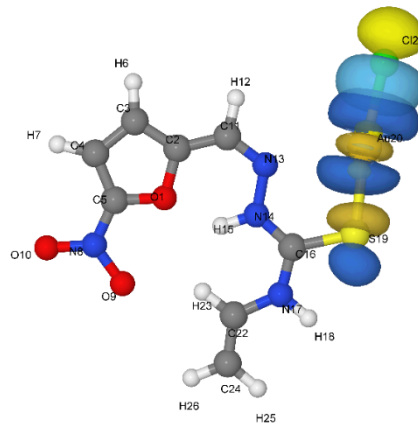


Fig. 24 Resultados NBO compuesto C radical en solvente



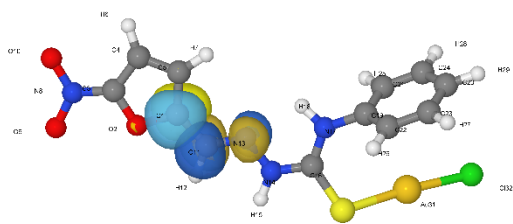
Compuesto D Radical en Solvente

El enlace del C-1 estabiliza en 92,87 kcal/mol la zona conformada por los átomos C-11 y N-13 (Fig. 25– A). El enlace N-17 estabiliza en 73,77 kcal/mol la zona conformada por los átomos de N-14 y C-16 (Fig. 25– B). Mientras que para el caso del metal el enlace del S-30 estabiliza en 77,31 kcal/mol al átomo de Au-20 (Fig. 25– C) y el enlace del Cl-32 estabiliza también este átomo en 72,64 kcal/mol (Fig. 25– D)

Tabla 18 extracto resultados NBO compuesto D radical en solvente

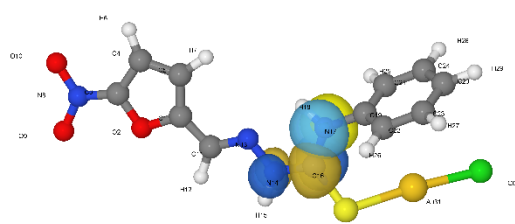
Donor (L) NBO	Aceptor (NL) NBO	kcal/mo I
24. LP (1) C 1	101. BD*(2) C 11- N 13	92,87
34. LP (1) N 17	105. BD*(2) N 14- C 16	73,77
37. LP (3) S 30	85. LV (1) Au 31	77,31
46. LP (4) Cl 32	85. LV (1) Au 31	72,64

A



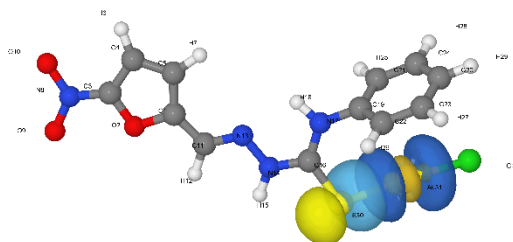
24-101

B



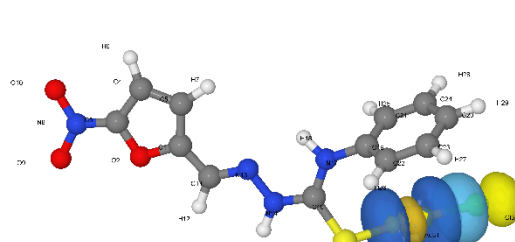
34-105

C



37-85

D



46-85



Fig. 25 Resultados NBO compuesto D radical en solvente



5.7. Anexo 7

