



Estudio computacional de la reactividad de complejos de cobre como mimetizadores de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa

Nicolas Montoya Moreno

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2023

Estudio computacional de la reactividad de complejos de cobre como mimetizadores de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa

Nicolas Montoya Moreno

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Ciencias – Química

Director:

Jorge Isaac Alí Torres, Ph.D.

Grupo de Investigación:

Química Cuántica y Computacional

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2023

A mi familia, amigos y mi pareja

*“Saber partir el pan y repartirlo,
el pan de una verdad común a todos,
verdad de pan que a todos nos sustenta,
por cuya levadura soy un hombre,
un semejante entre mis semejantes”*

-Octavio Paz

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Universidad Nacional de Colombia por brindarme la oportunidad de estudiar la carrera y maestría en Química, el área del conocimiento que tanto he querido, además agradecerle al programa de becas Asistentes Docentes no sólo el apoyo económico sino también por la oportunidad de haber sido docente y entender el arduo y admirable trabajo de la docencia. Le agradezco a mi director de tesis, el profesor Jorge Alí-Torres, por toda la paciencia, el apoyo, motivación y el ejemplo que me ha dado tanto en el ámbito profesional como en el personal, desde incluso los inicios de mi carrera profesional. También quiero agradecer a los compañeros del grupo de investigación de Química Cuántica y Computacional por la compañía y los consejos brindados. Además, agradecerles a los profesores Luis Eduardo Seijas y Fernando Javier Torres quienes también me enseñaron valiosas herramientas para mi desarrollo profesional y personal.

Quiero agradecer a mi familia, en especial a mis abuelos Luis Alberto Moreno y Yaneth Demoya, a mi madre Gisel Moreno y mis hermanos Mateo y Thiago por cuyas enseñanzas, cariño y respeto me han hecho el hombre que soy actualmente y por quienes espero brindarles más alegrías en el futuro. Así mismo, quiero agradecer a todos mis amigos, pero en especial a Nicolas Guzmán quien fue el mayor soporte emocional en los momentos más complejos. Finalmente agradecer a mi pareja Camila Muñoz por sus consejos, compañía y las enseñanzas que me han dado una luz guía en mi camino.

Resumen

Estudio computacional de la reactividad de complejos de cobre como mimetizadores de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa

Son varias las especies radicales involucradas en el estrés oxidativo, un fenómeno que se ha relacionado con varias enfermedades que representan un gran riesgo a la salud como el cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Una de ellas es el anión superóxido, que se produce continuamente en procesos metabólicos normales de las células y puede llegar a ocasionar reacciones en cadena, formando otras especies reactivas. Por lo tanto, se ha generado interés en encontrar moléculas que sean capaces de imitar la actividad antioxidante de enzimas como la superóxido dismutasa y catalasa, combinando esfuerzos y estrategias computacionales y experimentales.

En este estudio se evaluaron mecanismos de reacción para 9 complejos de cobre como posibles mimetizadores de la enzima superóxido dismutasa (SOD) la enzima catalasa (CAT) mediante el cálculo de las energías libres de reacción para los mecanismos plausibles de la dismutación del anión radical superóxido y descomposición del peróxido de hidrógeno, usando la teoría del funcional de densidad con los funcionales M06-2X y modelo de solvatación implícita SMD. Posteriormente se realizó un análisis topológico de la distribución de la densidad electrónica siguiendo la teoría de átomos en moléculas o AIM, evaluando para los reactivos y productos parámetros electrónicos en los enlaces de coordinación en el mecanismo de la SOD. Como conclusión se encontró que los complejos estudiados mimetizarían a la SOD y la CAT mediante los mecanismos propuestos, además el análisis topológico demostró que los mecanismos favorables son aquellos en donde el cobre (II) y el superóxido presentan una interacción atractiva y parcialmente covalente que cambia en los productos a una interacción de carácter de capa cerrada, junto a un aumento ligero de la elipticidad.

Palabras clave: Superóxido dismutasa, Mimetizadores SOD, radical superóxido, estrés oxidativo, antioxidante, estrategias computacionales, análisis topológico.

Abstract

Computational study of the reactivity of copper complexes as superoxide dismutase and catalase enzyme mimics

There are several radical species involved in oxidative stress, a phenomenon that has been related to several diseases that represent a great risk to health such as cancer, diabetes, neurodegenerative diseases, among others; one of them is the superoxide radical anion, which is produced continuously in normal metabolic processes of cells and can cause chain reactions, forming other reactive species. Therefore, interest has been generated in finding molecules that can mimic the antioxidant activity of the superoxide dismutase and catalase enzymes, combining computational and experimental efforts and strategies.

In this study, reaction mechanisms for 9 copper complexes were evaluated as possible mimics of the superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes by calculating the reaction free energies for the plausible mechanisms of the dismutation of the superoxide radical anion and decomposition of hydrogen peroxide, using the density functional theory with the M06-2X functional and the SMD solvation model. Subsequently, a topological analysis of the electronic density distribution was carried out following the theory of atoms in molecules or AIM, evaluating electronic parameters in the coordination bonds for the reactants and products in the SOD mechanism. In conclusion, it was found that the complexes studied would mimic SOD and CAT through the proposed mechanisms. In addition the topological analysis discovered that the favorable mechanisms are those in which copper (II) and superoxide present an attractive and partially covalent interaction that changes in the products. to a closed shell character interaction, along with a slight increase in ellipticity.

Keywords: Superoxide dismutase, SOD mimics, superoxide radical, oxidative stress, antioxidant, computational strategies, topological analysis.

Contenido

Agradecimientos	I
Resumen	II
1. Introducción General.....	1
1.1. Radicales libres y su impacto en la salud humana.....	1
1.2. La enzima superóxido dismutasa	2
2. Topología de la densidad electrónica.....	11
2.1. Introducción	12
2.2. La densidad electrónica como vehículo de la teoría AIM.....	12
2.3. La topología de la densidad electrónica como caracterización de las moléculas	14
2.4. Propiedades de enlace.....	18
2.4.1. Laplaciano de la densidad electrónica.....	18
2.4.2. Elipticidad de enlace.....	18
2.4.3. Densidades energéticas	19
2.5. Usos de la QTAIM.....	20
3. Cálculo computacional de energías Gibbs de reacción para complejos de cobre.....	22
3.1. Metodología	23
3.1.1. Mimeticadores de la SOD.....	23
3.1.2. Mimeticadores de la catalasa	26
3.2. Resultados y discusión.....	29
3.2.1. Mimeticadores de la SOD.....	29
3.2.2. Mimeticadores de la catalasa	31
3.3. Conclusiones.....	32
4. Cálculo computacional de propiedades topológicas.....	33
4.1. Metodología	34
4.2. Resultados y discusión.....	35

4.2.1. Cálculo de las propiedades topológicas para los complejos de cobre.	36
4.2.2. Cálculo de las energías de unión para los complejos de cobre.....	38
4.3. Conclusiones	39
5. Referencias.....	41
6. Anexos.....	47

1. Introducción General

La respiración es un proceso biológico esencial para la vida en los organismos aerobios como los humanos y muchos animales. Gracias a ello estos seres obtienen energía al utilizar el oxígeno molecular como el oxidante final en el metabolismo de los nutrientes. Por lo tanto, es un proceso que se realiza continuamente en estos organismos. Sin embargo, en este proceso también se generan radicales libres, que son especies muy reactivas y que en grandes concentraciones pueden ocasionar daños a nivel celular afectando incluso al ADN y en consecuencia facilitar la aparición de diferentes enfermedades [1]. No obstante, estos organismos cuentan con un sistema de defensa natural ante los radicales libres, en el caso de los humanos la primera defensa contra estas especies son las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa. Estas enzimas se encargan de convertir los radicales libres en especies menos peligrosas para las células, es precisamente esta función protectora la que hace a dichas enzimas objeto de interés en el campo de la salud humana, en especial la superóxido dismutasa que se encarga de la conversión del anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Esta reacción es de gran importancia pues el anión superóxido es capaz de generar otras especies reactivas y por lo tanto aumentar el daño causado a las células [2]. Por esta razón, esta sección se va a centrar en la enzima SOD y especialmente en las estrategias que se han venido desarrollando en el campo de la química computacional para ayudar a la enzima en su función de mitigar el daño causado por el estrés oxidativo.

1.1. Radicales libres y su impacto en la salud humana.

Los radicales libres son especies muy reactivas pues cuentan con una estructura electrónica que los hace ser inestables al tener un electrón desapareado en su orbital externo, lo cual hace que estas especies sean susceptibles a reaccionar con moléculas cercanas con cierta facilidad. Son varias las especies de radicales libres en la naturaleza sin embargo, las que generan el daño celular son aquellas derivadas del oxígeno y que se producen en el proceso de respiración, las cuales se conocen como especies reactivas de oxígeno (ROS) que no sólo hacen referencia a especies radicalarias como los radicales anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) o hidroxilo ($\cdot OH$) sino

también a no radicalarias como el peroxinitrito (ONOO^-) o el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$).[3]

No obstante, las ROS no sólo generan daño celular, de hecho cumplen también con funciones importantes en procesos biológicos como señalización en procesos fisiológicos tales como la expresión de genes, crecimiento celular, regulación de la presión sanguínea, mecanismos de defensa ante ciertos patógenos, procesos mitogénicos, entre otros [4]. Pero a pesar de cumplir funciones importantes un desbalance en la producción de ROS y la capacidad del cuerpo de neutralizar el exceso de los mismos conlleva al estrés oxidativo. Este estrés oxidativo se ha relacionado con varias enfermedades en los humanos de acuerdo a diversos mecanismos de acción pero que, en general produce un daño significativo en una función biológica al dañar macromoléculas esenciales, ya sea en la membrana de las células, en el citosol, en el ADN o alguna otra estructura celular. Las enfermedades relacionadas con dicho estrés son enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, cáncer, Enfermedad de Alzheimer, respiratorias, neurológicas, infertilidad, entre otras más [2]. Por lo que es de gran importancia el rol de los antioxidantes que se encargan de regular el estrés oxidativo y la generación de estrategias para ayudar al organismo en caso de que ocurra un desbalance y falla en esta regulación.

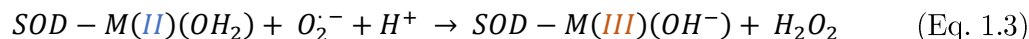
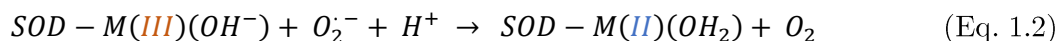
1.2. La enzima superóxido dismutasa

La SOD es una enzima que cataliza la dismutación del anión superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno (Eq. 1.1), es parte de la llamada primera línea de defensa antioxidante y es el antioxidante más potente en la naturaleza, está presente en todas las formas de vida y es la encargada de neutralizar los daños por estrés oxidativo causado por la generación del anión superóxido y en consecuencia mitigar los daños causados por las demás especies reactivas que genera dicho anión.



Es una metaloenzima y por lo tanto cuenta con un centro metálico que actúa como cofactor en su función catalítica. Los metales que se han encontrado como parte de su centro metálico han sido hierro (Fe), cobre (Cu), manganeso (Mn), zinc (Zn) y Níquel (Ni) [5], en la Tabla 1.2.1 se pueden ver diferentes características de las isoformas de la SOD. El mecanismo catalítico propuesto para la SOD se compone de una secuencia de dos reacciones que están descritas en las Eq. 1.2 y 1.3, en donde M

es el cofactor metálico, el cual cambia su estado de oxidación según se oxida o se reduce el anión superóxido.



Este mecanismo presenta ciertas ventajas termodinámicas a nivel biológico: reacciona con una molécula de anión superóxido a la vez, por lo que evita al máximo la repulsión electrónica. La especificidad de la unión del anión superóxido (cargado negativamente) al centro metálico (cargado positivamente) en el sitio activo de la enzima por atracciones electrostáticas. Los productos de la dismutación son moléculas neutras que no interactúan posteriormente con el centro metálico y finalmente, la reacción en la Eq. 1.2 es termodinámicamente favorable [5]. Todos estos factores influyen positivamente en la actividad de la SOD haciendo que la velocidad de reacción sea grande pues es limitada únicamente a la difusión y por ende haciendo que esta reacción sea eficiente.

Tabla 1.2.1. Algunas características de las SOD. Adaptada de la referencia [5]

x-SOD	Metal y función	Localización	Organismos
Cu/Zn-SOD	Cu ²⁺ : activación catalítica Zn ²⁺ : estabilización de enzima	Citoplasma, núcleo, membrana mitocondrial, membrana plasmática	Principalmente eucariotas y bacterias
Mn-SOD	Mn ²⁺ : activación catalítica	Matriz mitocondrial	Procariotas y eucariotas
Fe-SOD	Fe ²⁺ : activación catalítica	Cloroplastos	Procariotas
Ni-SOD	Ni ²⁺ : activación catalítica	--	Bacterias

En cuanto a la estructura de las SOD varían según sea el centro metálico y también puede verse afectada por mutaciones. Las Cu/Zn-SOD son enzimas homodiméricas en donde cada unidad monomérica presenta un centro activo de cobre el cual se enlaza con 4 histidinas presentando una geometría cuadrada, una de esas histidinas también se enlaza con el átomo de zinc y éste a su vez está enlazado con dos histidinas adicionales y una molécula de aspartato. No obstante, es el cobre el metal catalíticamente activo y el zinc ayuda a la estabilidad de la enzima (Fig. 1.2.1.A) [6][7]. Por otra parte, las Mn-SOD son enzimas que pueden ser homodímeros o tetrámeros con un átomo metálico en cada subunidad, en general los dímeros son típicos de bacterias y los tetrámeros de humanos, en su centro activo se encuentra

un átomo de manganeso enlazado con tres histidinas y un ácido aspártico en una geometría trigonal bipyramidal (Fig. 1.2.1.B) [7], [8]. De manera similar a las Mn-SOD, las Fe-SOD se encuentran como homodímeros o tetrámeros, de hecho se relacionan a las Mn-SOD por sus parecidos estructurales y otras evidencias genéticas, sin embargo su selectividad en el metal se mantiene, es decir que un cambio en el metal de una Fe-SOD por un átomo de Mn resulta en una baja actividad catalítica o incluso en una inactivación de la misma y viceversa. El átomo de hierro constituye el sitio activo de la enzima y se enlaza con tres histidinas, un aspartato y una molécula de agua, con una geometría trigonal bipyramidal (Fig. 1.2.1.C) [7], [9].

Finalmente, las Ni-SOD presentan una estructura hexamérica en donde cada subunidad tiene un sitio activo con un átomo de níquel con una estructura llamada “el gancho de níquel” pues cada átomo de níquel está enlazado con una cadena peptídica la cual se enlaza mediante dos amidas de la cisteína 2, dos tiolatos uno de la cisteína 2 y otro de la cisteína 6 y un imidazol de la histidina 3 (Fig. 1.2.1.D) [7], [10], aunque se sabe que el níquel es el metal activo en las reacciones redox el mecanismo todavía no es del todo claro.

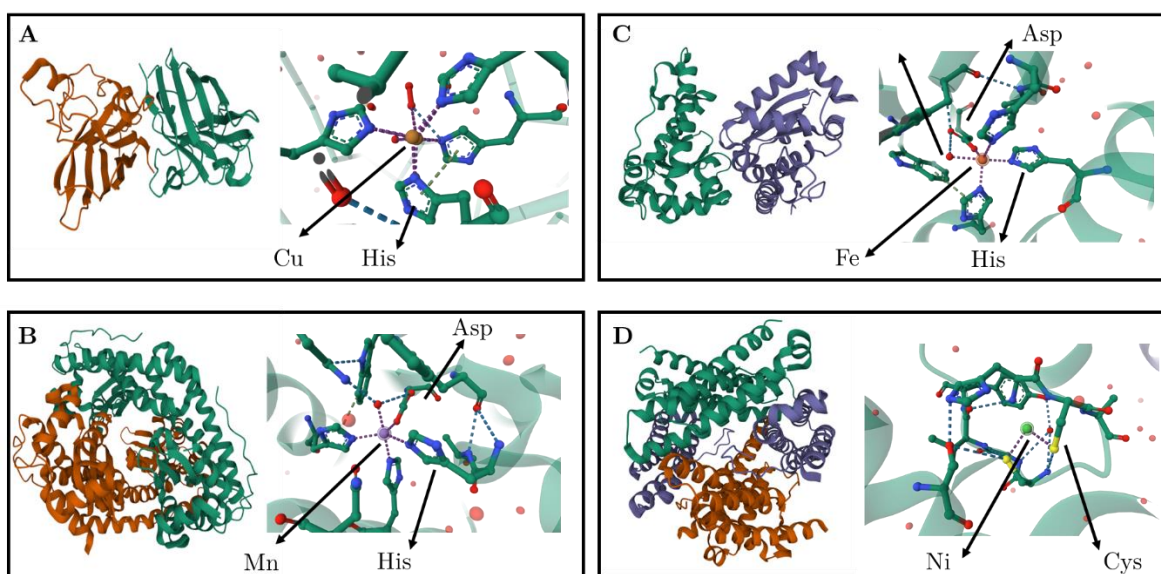


Fig. 1.2.1. Estructuras de los tipos de SOD tomadas del banco de datos de proteínas (PDB por sus siglas en inglés) a la izquierda la estructura cuaternaria y a la derecha un acercamiento a su sitio activo para (A) Cu/Zn-SOD humano (ref. 2V0A [3]), (B) Mn-SOD humano (ref. 1PM9 [8]), (C) Fe-SOD de *Pseudoalteromonas* (ref. 3LJF [9]) y (D) Ni-SOD de *Streptomyces coelicolor* (ref. 3G50 [10]).

Las diferentes formas de la SOD son codificadas por varios genes, para los humanos, roedores y bovinos el gen *sod1* localizado en los cromosomas 21q22 codifica para la Cu/Zn-SOD, mientras que el gen *sod2* también encontrado en humanos, roedores y bovinos se localiza en el cromosoma 6q25.3. y codifica para Mn-SOD y el gen *sod3* en humanos localizado en el cromosoma 4 codifica para Cu/Zn-SOD extracelular[11]. Por lo tanto, en el organismo de los seres vivos se controla el balance en la concentración de las ROS mediante la expresión de genes específicos y factores transcripcionales claves en cada especie y funcionan a través de diferentes mecanismos en respuesta al estrés oxidativo, aunque no es la única función reguladora pues se ha encontrado que la expresión del gen *sod3* en los tejidos óseos es esencial en la homeóstasis y la mineralización de los huesos [12]. No obstante, hay factores que pueden afectar la regulación de esos genes, como la regulación epigenética en donde la expresión de los genes que codifican la SOD puede verse afectada debido a cambios hereditarios en los niveles de expresión genética o incluso inducidos mediante la dieta. El gen más afectado por factores epigenéticos es el *sod2*, sin embargo, pueden presentarse mutaciones en otros genes, específicamente se ha encontrado que mutaciones en el gen *sod1* causan la aparición de la esclerosis lateral amiotrófica (ALS por sus siglas en inglés), una enfermedad neurodegenerativa grave que afecta a largo plazo el control muscular al alterar las neuronas motoras [13]. De la misma forma se han relacionado mutaciones en dicho gen con otras enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzhéimer [14], [15]. Además, se han asociado bajos niveles de la enzima SOD con enfermedades como diabetes, hipertensión, infertilidad, enfermedades cardiovasculares, entre otras[16], [17].

Por consiguiente, las SOD han sido sujeto de interés y estudio no sólo en el área de la medicina, sino también en la industria. Debido a las propiedades antioxidantes y relevancia en el mantenimiento de la salud, las SOD se han utilizado como suplementos con efecto terapéutico para prevenir o tratar las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo o bien con los bajos niveles de SOD. Sus principales usos en el ámbito farmacéutico están en el tratamiento de cáncer, el mantenimiento de la buena salud de la piel (debido a que el envejecimiento está relacionado con los radicales libres se utiliza la SOD como parte de productos de rejuvenecimiento) también en el tratamiento de la fibrosis quística, la diabetes, desórdenes inflamatorios, artritis reumatoide, isquemia y enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y parkinson, pues en todas estas enfermedades se ha encontrado una baja actividad de la SOD [18]. De igual manera, se ha propuesto a la SOD como una enzima clave en la protección de la toxicidad inducida por

fármacos al atenuar la formación de quinoneiminas, moléculas que generan daño en el hígado [19].

Por otra parte, en la industria se han utilizado las enzimas para generar procesos más eficientes y obtención de productos con mejores propiedades nutricionales, en este ámbito se ha reportado el uso de las SOD como aditivos en productos lácteos, en combinación con la enzima catalasa en los empaques de estos productos. También se utilizan las SOD en la producción de proteínas hidrolizadas las cuales proveen un soporte nutricional importante para pacientes con necesidades especiales como suplementos de antioxidantes. Por otra parte, las SOD son utilizadas en las industrias de panadería, vino y cervecería como reguladores de radicales libres, agentes desintoxicantes, potenciadores de capacidad de fermentación, como esterilizadores de envases de vino entre otros, mientras que en la industria de la carne se utiliza como suplemento dietario para los animales con el fin de mejorar la conservación y calidad de esta [20]. Por consiguiente, es innegable la importancia que tiene la SOD tanto en la industria como en la medicina, su utilidad como antioxidante en la prevención y tratamiento de enfermedades hace de ésta una enzima con un creciente interés científico.

1.3. Mimetizadores de la SOD

Como se ha mencionado el estrés oxidativo es una consecuencia de un desbalance entre la producción de ROS y la capacidad del organismo para neutralizarlos, aunque los ROS cumplen funciones importantes en el organismo cuando se producen en grandes cantidades y sobrepasan la capacidad de las células para regularlos ocurren daños a nivel celular que eventualmente pueden generar problemas a la salud. Estos desbalances pueden ser causados por factores externos como la dieta o internos como la expresión o mutación de genes, por lo tanto se han diseñado moléculas que buscan imitar a la SOD para actuar como un suplemento en caso de que las células no puedan controlar el estrés oxidativo. Aunque ya existen suplementos de la SOD, éstos presentan algunas limitaciones, como elevados costos de producción, son eliminados rápidamente del torrente sanguíneo, inmunogenicidad cuando son de fuentes no humanas o incluso la incapacidad de penetrar en el espacio celular en donde se genera el anión superóxido, por esta razón el interés en desarrollar moléculas que imiten la función de la SOD bajo condiciones fisiológicas es cada vez mayor [21].

Sin embargo el diseño de moléculas que imiten a la SOD también tiene sus retos, pues dichas moléculas deben cumplir ciertos requisitos como la permeabilidad en la célula, la actividad catalítica, estabilidad, toxicidad, entre otros. Esto sigue siendo un desafío en el diseño de las moléculas, para lo cual es necesario el uso de estrategias que permitan predecir algunas de las propiedades que se necesiten. En este sentido, una estrategia muy poderosa es la química computacional, que hace uso de las herramientas computacionales y el fundamento teórico de la química para realizar cálculos de propiedades atómicas y moleculares. Con esta herramienta se han podido predecir la capacidad de protección de algunos antioxidantes mediante el cálculo de algunas propiedades como reactividad, estabilidad termoquímica, constantes de velocidad de reacción y efectos de pH[22], [23]. No obstante, la forma de corroborar las predicciones hechas mediante estrategias computacionales es mediante medidas experimentales. El uso de ambos enfoques ha sido muy útil para encontrar aspectos de mecanismos de reacción importantes, como en el caso del anión superóxido el esfuerzo de ambos enfoques revelaron que dicho anión era un intermediario de reacción en la producción de peróxido de hidrógeno por el complejo Cu- β -amiloide [24], [25], lo que contribuía al estrés oxidativo y que eventualmente también sería un problema que le compete a la SOD. Por lo tanto, la mejor estrategia en estos problemas es combinar los enfoques teóricos y experimentales con el fin de obtener mejores resultados.

Entre los tipos de SOD los más relevantes para buscar una imitación son las que contienen manganeso y cobre/zinc como cofactores ya que son los que se encuentran presentes en los humanos. Además, se ha encontrado que la Mn-SOD es fundamental en la supervivencia de los organismos aerobios [26], lo que puede influir en que la mayoría de los imitadores de SOD tengan por metal al manganeso. Pero la búsqueda de los imitadores sigue siendo un desafío cuya principal dificultad radica en hacer encontrar compuestos que sean apropiados para la función, y además sean estables y eficientes en el medio fisiológico requerido. No obstante, para los imitadores de manganeso O. Iranzo propone las siguientes propiedades como etapa inicial en el diseño de los mismos: el primer requisito es que el potencial de reducción del centro metálico debe estar en el rango de los potenciales de oxidación y reducción del anión superóxido (-0.16V y 0.89V frente a electrodo normal de hidrógeno); el segundo requisito es que el manganeso debe ser capaz de cambiar su estado de oxidación entre Mn(III) y Mn(II) de forma más rápida que la velocidad de la dismutación del anión superóxido; el tercer requisito es que el ligando debe tener alta afinidad por el metal en sus dos estados de oxidación reducido y oxidado con el fin de evitar que el centro metálico salga de la esfera de coordinación; finalmente el último requisito es tener un

sitio de coordinación disponible al cual se pueda unir el anión superóxido [27]. Con estos requisitos se asegura que la molécula candidata para imitar a la SOD tenga el potencial para funcionar de la misma forma como lo hace la enzima. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que, aun cumpliendo con estos requisitos, complejos de manganeso no fueron capaces de remplazar funcionalmente a las SOD en cepas de *E. coli* y *S. cerevisiae* deficientes en SOD, pues el medio fisiológico es un medio complejo. En este sentido, Olga Iranzo propone que para poder entender bien las propiedades claves para una correcta función biológica de los imitadores de SOD es necesario entender los aspectos químicos y biológicos de estos complejos.

A pesar de estas complejidades se han logrado diseñar algunos imitadores de la SOD. Por ejemplo Riley y colaboradores haciendo cálculos de mecánica molecular y experimentos de síntesis lograron encontrar varios complejos imitadores de Mn-SOD utilizando ligandos macrocíclicos, entre ellos se encuentra el complejo M40403 (Fig. 1.3.1.A) que demostró tener una constante de velocidad de $3.55 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para la dismutación del anión superóxido, además de poseer propiedades terapéuticas en modelos animales y de la ventaja de tener menor peso molecular que la enzima SOD. De estos complejos se postuló que la flexibilidad conformacional es proporcional a la actividad de imitar la SOD, de ahí que otro de los complejos desarrollados por estos autores el M40401 (Fig. 1.3.1.B) con la capacidad de favorecer el cambio conformacional demostró tener una mejor actividad de SOD así como otro complejo el M40404 (Fig. 1.3.1.C) incapaz de favorecer cambios conformacionales no demostró actividad catalítica, al menos no cuantificable. Para estos complejos se encontró que los potenciales de reducción son 0.525, 0.464 y 0.452 V frente a electrodo normal de hidrógeno para M40403, M40401 y M40404 respectivamente[28].

De forma análoga, Li y colaboradores utilizaron otros ligandos macrocíclicos para diseñar dos moléculas MnL1Cl_2 (Fig. 1.3.1.D) y MnL2Cl (Fig.1.3.1.E), que presentaron buena estabilidad térmica, actividad SOD a pH 7.4 y se postuló que la actividad catalítica de MnL1Cl_2 fue mejor debido al ambiente hidrofóbico generado alrededor del centro metálico, no obstante estos complejos también presentaron actividad catalítica de la catalasa, de hecho fue mejor la actividad catalítica de la catalasa que de la SOD. Del mismo modo Bencine y colaboradores utilizando otros ligandos macrocíclicos prepararon dos complejos el MnL3 y MnL4 (Fig. 1.3.1.F), que presentaron gran afinidad, estabilidad y condiciones óptimas similares a las fisiológicas en cuanto a pH y temperatura. Estos complejos se postulan como buenos neutralizadores del anión superóxido pero no funcionan como la SOD debido a que presentan un proceso de óxido/reducción irreversible. De todos estos el complejo MnL4 fue el más prometedor ya que presentó un perfil de toxicidad seguro.

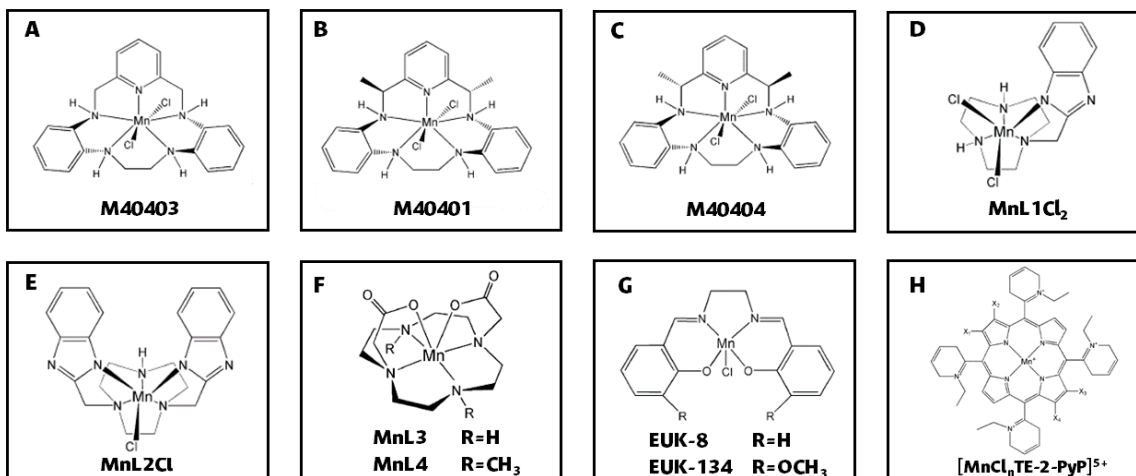


Fig. 1.3.1. Representaciones de las estructuras para los complejos de manganeso, tomada de ref. [27].

No obstante, no sólo los complejos con ligandos macrocíclicos han sido utilizados como imitadores de la SOD, también se han utilizado ligandos tipo salen, pues se ha reportado en trabajos como el de Baudry y colaboradores que este tipo de complejos pueden presentar actividad catalítica de la SOD [29]. En este mismo trabajo se propusieron los complejos EUK-8 y EUK-134 (Fig. 1.3.1.G) que sirvieron como prototipos para este tipo de complejos, los cuales presentaron actividad catalítica de SOD y catalasa. Sin embargo, la actividad catalítica de SOD se perdía al estar en presencia de EDTA. Con base en estos resultados se han propuesto cambios estructurales para mejorar sus propiedades. Por ejemplo, una de las principales limitaciones es la baja solubilidad en agua de los complejos Mn-salen lo cual se ha solucionado con la adición de grupos funcionales e incluso han llevado a mejorar la actividad de SOD de estos complejos. Además, otro tipo de ligando utilizado para el diseño de los imitadores de la SOD han sido las porfirinas, ligandos un poco más grandes y complejos, pero que gracias al trabajo de investigadores como Batinic-Haberle y colaboradores se han logrado optimizar su función catalítica hasta ser muy parecida a la SOD [30]. Uno de estos complejos es el $[\text{MnCl}_n\text{TE-2-PyP}]^{5+}$ (Fig. 1.3.1.H) que ha mostrado una gran capacidad de imitar la actividad de SOD. Sin embargo, en este tipo de complejos se sacrifica su estabilidad en condiciones fisiológicas por su actividad SOD. De esta forma se han diseñado también complejos con ligandos acíclicos multidentados e incluso con ligandos basados en péptidos. Los complejos que se obtienen son diversos y asimismo varían sus propiedades, cada uno de ellos presenta ventajas y desventajas frente a otros.

Una revisión de todas y cada una de las estructuras de los complejos propuestos sería muy extensa y no es el propósito de este trabajo. A modo de resumen las moléculas que se diseñan como posibles imitadores de SOD cumplen ciertas características. Sin embargo, no han sido del todo perfectas además que muchas de éstas sólo han sido evaluadas *in vitro*. No obstante, la evaluación *in vivo* se ha venido desarrollando recientemente, por ejemplo, Shariev A. y colaboradores han probado la capacidad de un imitador de la SOD llamado RM191A, una molécula pequeña con propiedades parecidas a las SOD en cuanto a su capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Al utilizarse en una solución tópica se encontró que tenía propiedades protectoras contra el daño al ADN inducido por radiación UV y en pruebas con ratones también presentó propiedades interesantes como reparación acelerada de heridas, disminución de envejecimiento en la piel, entre otros efectos benéficos, concluyendo que la RM191A puede servir como imitador de la SOD y en tratamientos a desórdenes de la piel [31]. Por otra parte, Vincent y colaboradores evaluaron en modelos celulares algunos complejos imitadores de SOD y catalasa, entre ellos complejos con ligandos tipo salen y porfirinas, encontrando que dichos complejos eran eficientes bajo condiciones biológicas y su bioactividad dependía de la actividad catalítica intrínseca y de la penetración en las células. Aunque fue un ensayo en modelos celulares es un gran avance para entender la actividad catalítica en las células de los imitadores de la SOD [32]. Por consiguiente, los esfuerzos de los investigadores en este campo aún siguen enfocados a mejorar las propiedades de estas moléculas hasta alcanzar el objetivo deseado, la obtención de una molécula que pueda actuar de la misma forma como la enzima SOD lo hace en el organismo.

2. Topología de la densidad electrónica

En 1990 Richar F. W. Bader publica el libro “*Atoms in Molecules: A Quantum Theory*” en el que propone una teoría que años después se conocería mejor como la teoría cuántica de átomos en moléculas o QTAIM, por sus siglas en inglés. En esta teoría Bader explica que, con la distribución electrónica o densidad de carga en los átomos se pueden entender las propiedades químicas de las moléculas, desarrollando todo un fundamento teórico detrás de la función de distribución de densidad electrónica. En este capítulo se revisarán los fundamentos más importantes de esta teoría, así como algunas aplicaciones en estudios químicos. Este capítulo se basa principalmente en los libros *Atoms in molecules: A Quantum Theory* [33] y *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design* [34].

2.1. Introducción

Desde el aporte de Dalton a la química con su teoría atómica las moléculas se reconocen como un conjunto de átomos unidos mediante enlaces, de esta forma la identidad de los átomos en una molécula y los enlaces que forman entre ellos generan la estructura molecular. Posteriormente a través de observaciones se determinaron los grupos funcionales, los cuales son un conjunto de átomos en estructuras específicas que presentan propiedades características y que se utilizan en el ámbito de la química para predecir reacciones o comportamientos de una molécula. Entonces, la teoría AIM surge de la hipótesis de que las propiedades atómicas, es decir los valores de una propiedad que presenta un átomo deben ser aditivas, de tal forma que en una molécula el valor promedio de una propiedad debe ser la suma de los valores de esa propiedad de los átomos que la componen de forma similar como ocurre con los grupos funcionales. Para corroborar su hipótesis y darle una base teórica, Bader se basó en la física, específicamente en la mecánica cuántica e hizo uso de los “observables cuánticos”, una propiedad o valor físico susceptible a ser medido, principalmente la densidad electrónica (denotada como $\rho(\mathbf{r})$) y la energía electrónica.

2.2. La densidad electrónica como vehículo de la teoría AIM

La QTAIM se fundamenta en la mecánica cuántica y a través de la densidad electrónica explica conceptos como átomos, enlaces y estructuras moleculares. El punto de partida es desde la teoría cuántica, en el *primer postulado* en donde *existe una función de estado o función de onda (denotada con el símbolo Ψ) la cual contiene toda la información de un sistema mecánico cuántico, dicha función de estado depende de las coordenadas de las partículas (q) que componen el sistema observado y del tiempo (t).* La función de onda además tiene propiedades matemáticas importantes, es una función compleja y cuenta con un complejo conjugado (Ψ^*), al multiplicar una función compleja con su conjugado se obtiene el cuadrado complejo:

$$\Psi^*_{(q,t)}\Psi_{(q,t)} = |\Psi|^2 \quad (\text{Eq. 2.1})$$

El cuadrado complejo de la función de onda corresponde con una probabilidad. Como el cuadrado complejo de la función de onda tiene una interpretación probabilística,

la función debe cumplir con una serie de condiciones físicas, una de ellas es que sea normalizada, de esta forma la probabilidad de encontrar, por ejemplo, una partícula en todo el espacio será:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \Psi^*_{(q,t)} \Psi_{(q,t)} d\tau = 1 \quad (\text{Eq. 2.2})$$

En donde $d\tau = dx dy dz$. Ahora, para el caso de una molécula la función de estado depende de las coordenadas electrónicas y de espín (x), nucleares (X) y del tiempo (t). En esta sección consideraremos los sistemas en estado estacionario, es decir un estado cuyas propiedades consideradas no cambien con el tiempo. De tal manera que la función de onda de un sistema molecular será $\Psi(\mathbf{x},\mathbf{X})$, entonces la probabilidad de encontrar cada uno de los electrones de un sistema molecular en un volumen determinado (considerando las coordenadas espaciales y de espín $d\mathbf{x} = d\tau * \sigma$) se expresa como:

$$P = \Psi^*_{(x,X)} \Psi_{(x,X)} d\mathbf{x} \quad (\text{Eq. 2.3})$$

Para obtener la probabilidad de encontrar sólo uno de los electrones en un volumen determinado basta con hallar la probabilidad de todos los electrones excepto uno, ya que los electrones son indistinguibles entre sí, tal que:

$$P = \int d\sigma_1 \int d\tau_2 \int d\sigma_2 \int d\tau_3 \int d\sigma_3 \cdots \int d\tau_N \int d\sigma_N \Psi^*_{(x,X)} \Psi_{(x,X)} \quad (\text{Eq. 2.4})$$

La probabilidad de la ecuación 2.1 corresponde a un solo electrón, por lo tanto para obtener la probabilidad de encontrar cualquier electrón del sistema molecular considerado basta con multiplicar la probabilidad de un electrón y el número total de electrones, a esta nueva probabilidad por unidad de volumen se le conoce como la densidad electrónica o densidad de carga electrónica:

$$\rho(r) = N \int d\sigma_1 \int d\tau_2 \int d\sigma_2 \int d\tau_3 \int d\sigma_3 \cdots \int d\tau_N \int d\sigma_N \Psi^*_{(x,X)} \Psi_{(x,X)} \quad (\text{Eq. 2.5})$$

$$\rho(r) = N \int \Psi^*_{(x,X)} \Psi_{(x,X)} d\tau' \quad (\text{Eq. 2.6})$$

La ecuación 2.6 muestra la ecuación de la densidad electrónica abreviada, en donde τ' son las coordenadas de todos los electrones menos uno. De esta forma se obtiene

una expresión para la densidad electrónica, una propiedad que se puede medir experimentalmente mediante técnicas de difracción de electrones.

2.3. La topología de la densidad electrónica como caracterización de las moléculas

En el marco de la QTAIM los átomos en las moléculas se pueden caracterizar mediante la densidad electrónica, esta caracterización se basa en análisis topológicos de la densidad electrónica. La densidad electrónica presenta un valor en cada punto del espacio y por lo tanto es un espacio escalar. Por otra parte, el gradiente de la densidad electrónica ($\nabla\rho$) agrupa las derivadas parciales de una función escalar y tiene la forma:

$$\nabla\rho(r) = \left[\frac{\partial\rho}{\partial r_x} + \frac{\partial\rho}{\partial r_y} + \frac{\partial\rho}{\partial r_z} \right] \quad (\text{Eq. 2.6})$$

El $\nabla\rho$ entonces es un campo vectorial que presenta líneas llamadas líneas o caminos de gradiente y son curvas en el espacio que inician y terminan en puntos en el espacio en donde $\nabla\rho$ es igual a cero. Debido a la definición de gradiente los puntos del espacio en donde la $\nabla\rho$ es igual a cero determinan puntos en donde la densidad electrónica presenta un máximo, mínimo o un punto de silla. Por lo tanto, estos puntos son de gran importancia y se llaman puntos críticos (CP por sus siglas en inglés). Ahora, los puntos críticos se pueden discriminar por las segundas derivadas y para esto se utiliza la matriz Hessiana que al ser evaluada en cada CP tendría la forma de:

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial r_x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial r_x\partial r_y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial r_x\partial r_z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial r_y\partial r_x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial r_y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial r_y\partial r_z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial r_z\partial r_x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial r_z\partial r_y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial r_z^2} \end{pmatrix} \quad (\text{Eq. 2.7})$$

La matriz Hessiana es una matriz real y simétrica, por lo tanto, es diagonalizable. En notación matricial su diagonalización sería igual a $\mathbf{U}^{-1}\mathbf{H}(\mathbf{r})\mathbf{U} = \mathbf{\Omega}(\mathbf{r})$, en donde

U es la matriz unitaria y Ω la matriz diagonal de la Hessiana. La traza de una matriz diagonalizable, que es la suma de sus elementos diagonales, es invariante ante una transformación unitaria como la que se hace al diagonalizar la matriz, en otras palabras, es invariante ante las rotaciones del sistema de coordenadas cartesianas. A la traza de la matriz Hessiana se le denomina el Laplaciano de la densidad ($\nabla^2\rho$) y tiene entonces la forma:

$$\text{tr } \mathbf{H}(\mathbf{r}) = \nabla^2\rho = \frac{\partial^2\rho}{\partial r_x^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial r_y^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial r_z^2} \quad (\text{Eq. 2.8})$$

La matriz Hessiana tiene en particular tres valores propios, que corresponden con los elementos diagonales, es decir que el laplaciano es la suma de los valores propios de la matriz Hessiana y éstos a su vez corresponden a las curvaturas de la densidad electrónica con respecto a cada uno de los ejes coordenados.

Entonces, los puntos críticos se clasifican según el número de curvaturas que no son cero: el rango (ω) y la suma de los signos de las curvaturas: la signatura (\mathcal{S}), y se simbolizan como (ω, \mathcal{S}) . En general los puntos críticos estables presentan un rango igual a 3 y las principales combinaciones de rango y signatura de los puntos críticos son:

- $(3, -3)$: Con tres curvaturas negativas $(-1 - 1 - 1)$, la ρ presenta un máximo local evaluado en el punto crítico.
- $(3, -1)$: Con dos curvaturas negativas $(1 - 1 - 1)$, la ρ es máxima en el plano definido por sus respectivos ejes, pero mínima a través del tercer eje en donde es perpendicular a este plano, es un punto de silla.
- $(3, +1)$: Con una curvatura negativa $(1 + 1 - 1)$, la ρ es mínima en el plano definido por sus respectivos ejes, pero máxima a través del tercer eje en donde es perpendicular a este plano, es un punto de silla.
- $(3, +3)$: Con tres curvaturas positivas $(1 + 1 + 1)$, la ρ presenta un mínimo local.

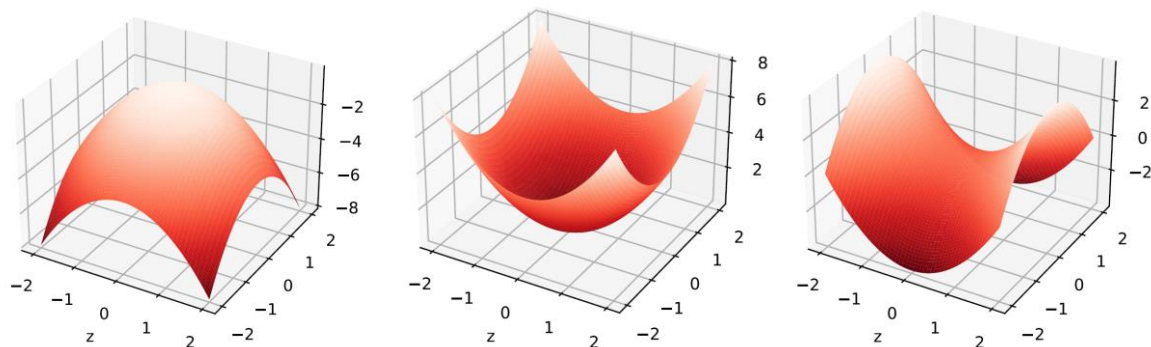


Fig. 2.1. Representaciones de una matriz Hessiana con 2 valores diagonales. A la izquierda la Hessiana con sus dos diagonales negativas, análogo a un punto crítico (3, -3). En el centro la Hessiana con sus dos valores diagonales positivos, análogo a un punto crítico (3, +3). A la derecha la Hessiana con uno de sus valores diagonales positivo y otro negativo, análogo a los puntos críticos (3, -1) y (3, +1).

Ahora, cada uno de los puntos críticos representan una característica estructural en una molécula, de tal forma que el punto crítico (3, -3) es el punto crítico nuclear (NCP por sus siglas en inglés) debido a que en las posiciones nucleares la densidad de carga se comporta como un máximo; el CP (3, -1) el punto crítico de enlace (BCP por sus siglas en inglés) debido que se encuentra entre cada par de núcleos que se espera estén conectados químicamente en una molécula; el CP (3, +1) punto crítico de anillo (RCP por sus siglas en inglés) debido a que se encuentra en el centro de una estructura de tipo anillo en una molécula; y el CP (3, +3) punto crítico de celda (CCP por sus siglas en inglés) debido a que se encuentra en el centro de una estructura delimitada por varios anillos conectados en forma de una celda.

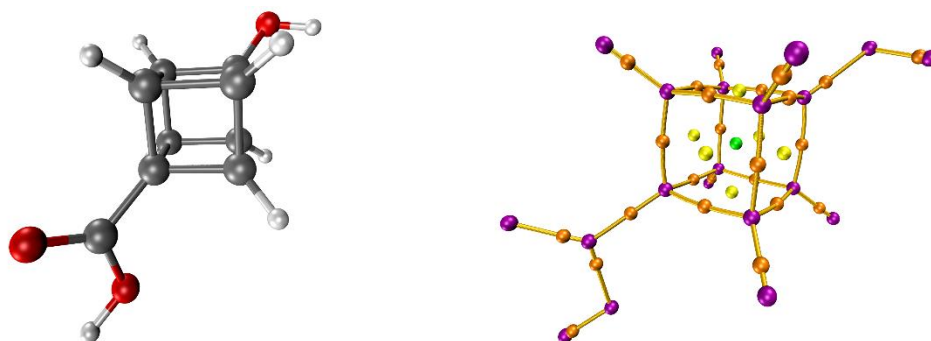


Fig. 2.2. Representaciones de una molécula del ácido 1-hidroxi-cubano-4-carboxílico. A la izquierda la estructura molecular. A la derecha los caminos de enlace y puntos críticos; en morado los NCP; en naranja los BCP; en amarillo los RCP y en verde el CCP.

En una molécula existen varios CP y estos siempre deben cumplir la relación topológica Poincaré-Hopf (PH), que establece:

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = 1 \quad (\text{Eq. 2.9})$$

En donde el n es la cantidad de CP en la molécula, la cantidad total de CP en la molécula se conoce como el conjunto característico y si en una molécula no se cumple la relación PH puede deberse a que no se encontraron todos los CPs en la molécula o el sistema. Asimismo, puede haber casos en donde se cumpla la relación PH sin que se hayan determinado todos los CP, pero estos casos son muy específicos. Por lo tanto, si se satisface la relación PH se considera el conjunto característico consistente y completo.

2.4. Propiedades de enlace

Los CPs identifican estructuras en las moléculas y sirven para caracterizarlas desde la QTAIM, pero también sirven para caracterizar y clasificar las interacciones químicas, especialmente en los enlaces químicos en donde se encuentra un punto crítico de enlace entre dos átomos químicamente enlazados. A las propiedades del BCP se le conocen como las propiedades de enlace y son las siguientes:

2.4.1. Laplaciano de la densidad electrónica

El laplaciano como se mencionó anteriormente es la suma de las tres curvaturas que presenta la densidad electrónica (ecuación 2.8), en general el laplaciano de una función determina si la función está localmente concentrada o dispersa. En este caso el laplaciano de la ρ evaluado en el BCP servirá para clasificar la interacción como una interacción de capa compartida (SS por sus siglas en inglés) o capa cerrada (CS por sus siglas en inglés). De tal manera que en un enlace de tipo covalente en donde predomina una interacción de tipo SS, la ρ en la región de contacto entre dos átomos está localmente concentrada, es decir el laplaciano de la densidad electrónica será negativo ($\nabla^2\rho < 0$). Por otra parte, en un enlace de tipo iónico en donde predomina una interacción de tipo CS, la ρ está dispersa en la región de contacto entre dos átomos, es decir el laplaciano de ρ es positivo ($\nabla^2\rho > 0$).

2.4.2. Elipticidad de enlace

La elipticidad es una medida de la preferencia de acumulación de densidad electrónica en un plano que contiene al enlace, formalmente se describe como:

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (\text{Eq. 2.10})$$

En donde λ_1 y λ_2 son las curvaturas perpendiculares a la trayectoria de enlace y son negativas, por convención $|\lambda_1| > |\lambda_2|$. Entonces si las dos curvaturas tienen la misma magnitud la $\varepsilon = 0$ lo que indica que el enlace tiene una forma cilíndrica y es

simétrico. Por ejemplo, en el enlace triple de C-C del acetileno, el alquino más sencillo la elipticidad es aproximadamente 0, pero en los enlaces aromáticos de un benceno la elipticidad es aproximadamente de 0.23.

2.4.3. Densidades energéticas

Las densidades energéticas son esencialmente tres: potencial, cinética y total. La densidad de energía potencial, $\mathcal{r}(\mathbf{r})$, es el campo potencial promedio que experimenta un electrón a una distancia \mathbf{r} en un sistema de muchas partículas. La $\mathcal{r}(\mathbf{r})$ evaluada en cualquier punto del espacio es negativa y al integrarla en todo el espacio se obtiene la energía potencial total del sistema. Por otra parte, la densidad de energía cinética es el promedio atómico de la energía cinética y evaluada en cualquier punto del espacio es positiva. Según el teorema del virial las densidades de energía cinética, potencial y el laplaciano de la densidad se relacionan según la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + \mathcal{r}(\mathbf{r}) \quad (\text{Eq. 2.11})$$

En donde $G(\mathbf{r})$ es el gradiente de la densidad de energía cinética la cual tiene la forma:

$$G(\mathbf{r}) = \frac{\hbar^2}{2m}N \int \nabla\Psi_{(x,X)}^* \nabla\Psi_{(x,X)} d\tau' \quad (\text{Eq. 2.12})$$

Ahora, ya que la densidad de energía potencial siempre es negativa $\mathcal{r}(\mathbf{r}) < 0$ y la cinética positiva $G(\mathbf{r}) > 0$, al evaluar el teorema del virial (Ecuación 2.11) en un BCP si $\nabla^2\rho > 0$ la interacción está dominada por la energía cinética. Mientras que si $\nabla^2\rho < 0$ la interacción está dominada por la energía potencial. Sin embargo, la mejor forma de comparar estas dos energías es mediante la densidad de energía electrónica total $H(\mathbf{r})$, que es la suma de las densidades de energía cinética y potencial:

$$H(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + \mathcal{r}(\mathbf{r}) \quad (\text{Eq. 2.13})$$

De esta forma si la $H(\mathbf{r}) < 0$ implicaría que predomina la energía potencial, esta característica se asocia a un carácter de capa compartida (SS), su magnitud entonces reflejaría la “covalencia” de las interacciones.

2.5. Usos de la QTAIM

La QTAIM se ha implementado en estudios de interacciones, especialmente describiendo las propiedades de enlace pues han demostrado estar correlacionadas con propiedades experimentales. Por ejemplo, Jabłoński y Palusiak estudiaron el enlace hidruro-halógeno, primero haciendo cálculos mecánico-cuánticos y luego con análisis utilizando la QTAIM; en su estudio encontraron que el enlace hidruro-halógeno genera un alargamiento en el enlace R-H del hidruro que se evidencia en el espectro infrarrojo como un aumento de la intensidad, dicho alargamiento se genera debido a una transferencia de carga del hidruro [35]. Por otra parte, Olga Syzgantseva y colaboradores realizaron un estudio a los enlaces de halógenos utilizando extensamente la QTAIM, en el que analizaron los enlaces entre algunos halógenos y bases de Lewis con cálculos computacionales de energías de enlace junto con análisis topológicos en los BCP evaluando la densidad electrónica y el laplaciano de la densidad en los enlaces. Clasificaron como CS las interacciones de los compuestos neutros y como SS las interacciones de los compuestos cargados [36]. De forma similar Grabowski realizó un análisis de interacciones no covalentes como enlaces de hidrógenos, hidruros y halógenos utilizando la QTAIM, caracterizando las interacciones mediante correlación entre energías de enlace y propiedades topológicas[37].

Estudios más recientes han utilizado la QTAIM para el diseño de drogas. Por ejemplo, Rajmohan M. y colaboradores propusieron una metodología para el diseño de formulaciones de Roxadustat, una droga utilizada en el tratamiento de la anemia renal, mediante el análisis de interacciones intermoleculares [38]. Por otra parte, Mohammadi y colaboradores demostraron el potencial del ácido decatungstato como adsorbente para remover gases contaminantes de la atmósfera, estudiando las interacciones no covalentes entre los gases y el adsorbente [39]. En otro estudio reciente realizado por Moradkhani M. y colaboradores, se analizaron complejos producidos de la interacción entre oxiácidos de halógenos (De estructura HOX, en donde X = F, Cl, Br y I) y acetonitrilo. El análisis se realizó mediante cálculos

computacionales a un nivel de teoría MP2 y encontraron tres diferentes conformaciones para los complejos, gracias a los análisis con la QTAIM y otros métodos encontraron las interacciones que estabilizaban la formación de los complejos [40].

3. Cálculo computacional de energías Gibbs de reacción para complejos de cobre

La energía Gibbs de reacción es un criterio de favorabilidad termodinámica, en este caso se calcularon los cambios en la energía de Gibbs de reacción para los intermediarios en cada uno de tres mecanismos propuestos con el fin de evaluar si los complejos considerados podrían mimetizar a la enzima SOD.

Para calcular las energías de reacción de Gibbs se hicieron cálculos de optimización de geometrías y frecuencias tanto de los complejos de cobre con el estado de oxidación del cobre (II) y (I) como de las otras moléculas involucradas en las reacciones consideradas. De esta forma se obtienen las energías de Gibbs de reactivos y productos, con las cuales se puede calcular el cambio de energía de Gibbs. Los resultados y discusión se presentan en la sección 3.2.

3.1. Metodología

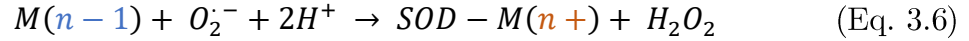
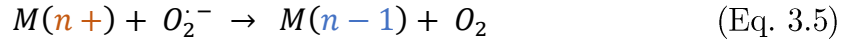
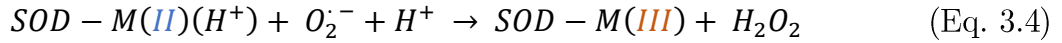
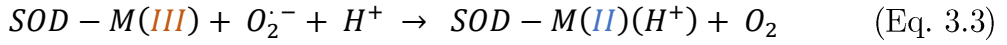
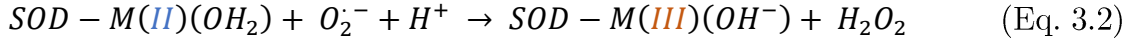
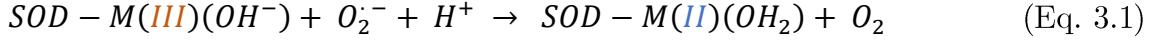
Para el cálculo de las energías de reacción de Gibbs en agua se realizaron optimizaciones de geometría y cálculos de frecuencias a un nivel de teoría del funcional de densidad (DFT) con el funcional M06-2X. Además, en los cálculos se utilizó el conjunto de bases 6-311++G(d,p) para todos los átomos. La combinación del funcional y el conjunto de bases fueron seleccionados para los sistemas de estudio ya que se ha demostrado que generan resultados que reproducen con gran precisión las propiedades moleculares de sistemas con centros metálicos de cobre [41]. Todas las optimizaciones se hicieron con el modelo de solvatación implícita SMD usando agua como solvente [42]. Todos los cálculos fueron realizados con el programa *Gaussian 16* [43].

3.1.1. Mimetizadores de la SOD

El conjunto de complejos estudiado fue seleccionado del trabajo de Puentes D. y colaboradores [44]. Dicho estudio encontró un gran potencial antioxidante en complejos de cobre como posibles candidatos a fármacos en el tratamiento de la enfermedad de alzhéimer. Se escogió un grupo de complejos de cobre diseñados computacionalmente a los cuales se les calcularon los potenciales de reducción estándar según el método isodésmico descrito por Chaparro D. y Alí Torres, J. [45] con el cual se logra minimizar errores en la determinación computacional de los potenciales de reducción estándar y así obtener resultados cercanos a los reportados experimentalmente. La selección de los complejos se hizo de tal manera que sus potenciales de reducción estándar estuvieran en el rango de los potenciales de oxidación y reducción del anión superóxido (-0.16V y 0.89V frente a electrodo normal de hidrógeno) buscando que pudieran ser buenos prospectos de mimetizadores de la SOD.

Después, se propusieron posibles intermediarios de reacción en la dismutación del anión radical superóxido mediada por dichos complejos y se evalúa en una primera instancia su viabilidad realizando cálculos de optimización de geometrías y energías, para obtener gráficos de perfiles energéticos con los cuales analizar los mecanismos de reacción. Los posibles intermediarios de reacción se escogieron al evaluar mecanismos reportados para la enzima superóxido dismutasa. Siendo el primero el reportado por Valko M. y colaboradores descrito en las Ecuaciones 3.1 y 3.2 [4],

seguido por el mecanismo reportado por Miller A. y colaboradores descrito en las Ecuaciones 3.3 y 3.4 [46] y finalmente el mecanismo de dismutación reportado por Bull C. y Fee J. descrito en las Ecuaciones 3.5 y 3.6 [47].



Para abreviar los mecanismos llamaremos mecanismo 1 al descrito por las Eq. 2 y 3; mecanismo 2 al descrito por las Eq. 4 y 5 y mecanismo 3 al descrito por las Eq. 6 y 7. A continuación se muestran las estructuras optimizadas de los complejos seleccionados y sus respectivas abreviaciones:

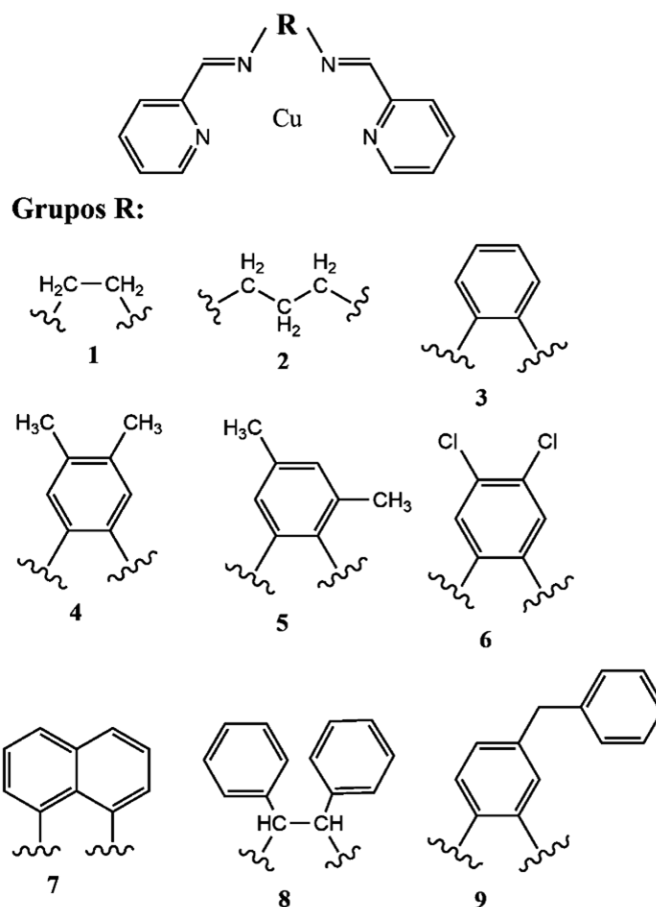


Fig. 3.1.1. Estructuras y abreviaciones de los complejos de cobre seleccionados en este estudio.

Para finalizar se calcularon las energías de reacción de Gibbs con los datos termodinámicos obtenidos de los cálculos de optimización y frecuencias. Con lo cual se calculan las energías de Gibbs de los productos y reactivos de la reacción considerada, entonces la diferencia de estas dos energías dará como resultado la energía de reacción, la siguiente ecuación resume este procedimiento:

$$\Delta_r G^\circ = \sum (EE_0 + C_{Gibbs})_{\text{productos}} - \sum (EE_0 + C_{Gibbs})_{\text{reactivos}}$$

Siendo $\Delta_r G^\circ$ el cambio de energía de reacción de Gibbs en condiciones estándar, EE_0 la energía electrónica y C_{Gibbs} un término de corrección a la energía de Gibbs debida a la temperatura.

3.1.2. Mimetizadores de la catalasa

El conjunto de complejos seleccionados es el mismo que el utilizado para los mimetizadores de la SOD. Para este caso se proponen dos mecanismos de reacción: el primero inspirado en el mecanismo de la catalasa [48], en donde el centro metálico del hierro reduce a una primera molécula, dando como producto un grupo oxoferril (Fe(IV)=O) y una molécula de agua [49]; luego interacciona con otra molécula de peróxido para restaurar el hierro en su estado inicial y dar como producto otra molécula de agua y oxígeno. En este caso entonces se propuso un mecanismo similar (Figura 3.1.2.1) en donde el complejo de cobre (I) reduce a la molécula de peróxido, en este punto se proponen dos posibles mecanismos, uno vía rupturas heterolíticas en donde se forman iones y otra vía rupturas homolíticas en donde se forman radicales. En todo caso, el producto de ambas vías es el mismo y es un complejo de cobre (II) enlazado con un átomo de oxígeno radical. El complejo de cobre (II) podría también convertirse en un complejo similar al oxoferril, una especie de “oxocupril” (Cu(III)=O), esta hipótesis se fundamenta en la existencia del Cu(III) principalmente en la reacción del cobre con peróxidos [50], [51]. Finalmente, el complejo de Cu (III) reacciona con otra molécula de peróxido dando como productos otra molécula de agua, una molécula de oxígeno y el complejo inicial de Cu (I).

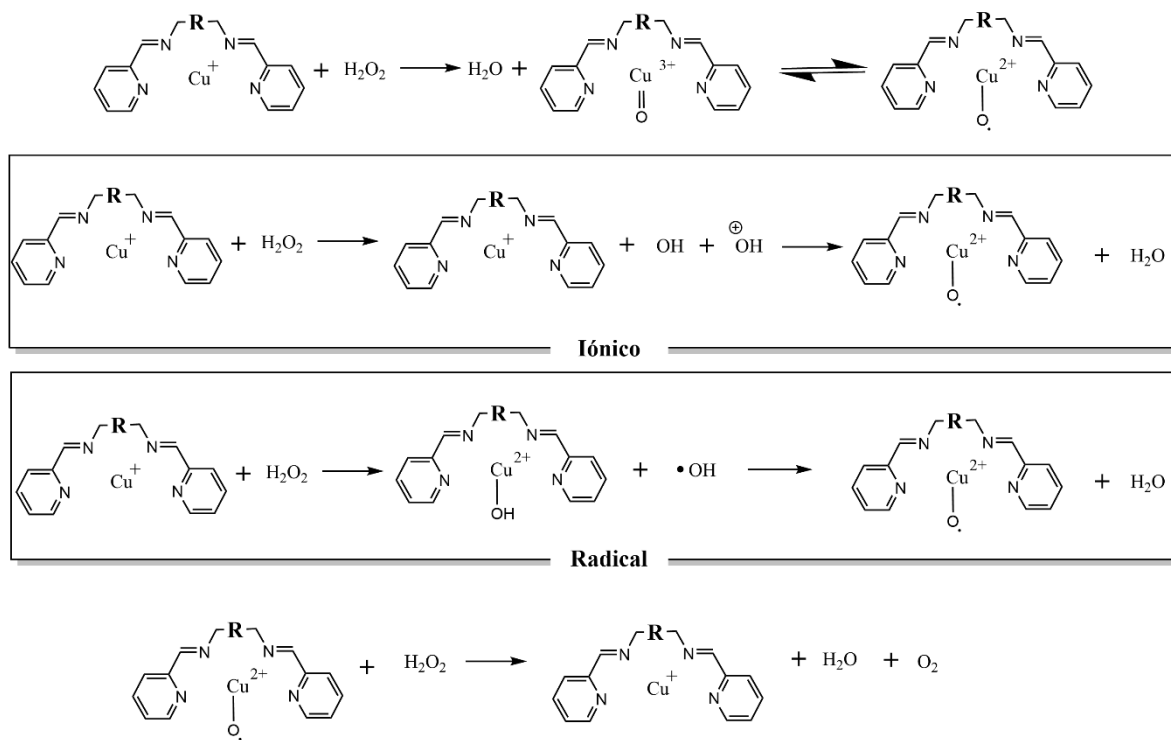


Figura 3.1.2.1. Mecanismo de reacción número 1 propuesto para los complejos de cobre.

El segundo mecanismo se propone según los resultados obtenidos de la reacción con el superóxido. En donde se encontró que los complejos de cobre (I) con un protón de hidrógeno (H^+) fueron los intermediarios de reacción con mayor cambio negativo en la energía de reacción de Gibbs, lo que indicaría que su formación sería muy favorable desde el punto de vista energético. El mecanismo 2 se propone por dos vías, vía iónica y radicalaria en donde se forma el complejo de $[\text{Cu(I)} (\text{H}^+)]$. En el caso iónico el complejo Cu(II) reacciona con una molécula de peróxido dando como productos el complejo $[\text{Cu(I)} (\text{H}^+)]$ y un hidroperoxo (HOO^-), posteriormente el hidroperoxo reacciona con el centro metálico de cobre reduciéndolo a Cu(I) y enlazándose, finalmente el complejo Cu(I)-OOH reacciona con otra molécula de peróxido regenerando el complejo de Cu(II) y dando como productos dos moléculas de agua y una de oxígeno. Por otra parte, el mecanismo radicalario parte de complejo $[\text{Cu(I)} (\text{H}^+)]$ y mediante la formación de radicales interacciona con una molécula de peróxido produciendo el complejo de Cu(II) , una molécula de agua y un radical OH , luego el complejo interacciona con otra molécula de peróxido regenerando el complejo $[\text{Cu(I)} (\text{H}^+)]$ y produciendo un radical hidroperoxo, finalmente el radical hidroperoxo y el

radical hidroxilo reaccionan produciendo una molécula de agua y una molécula de oxígeno.

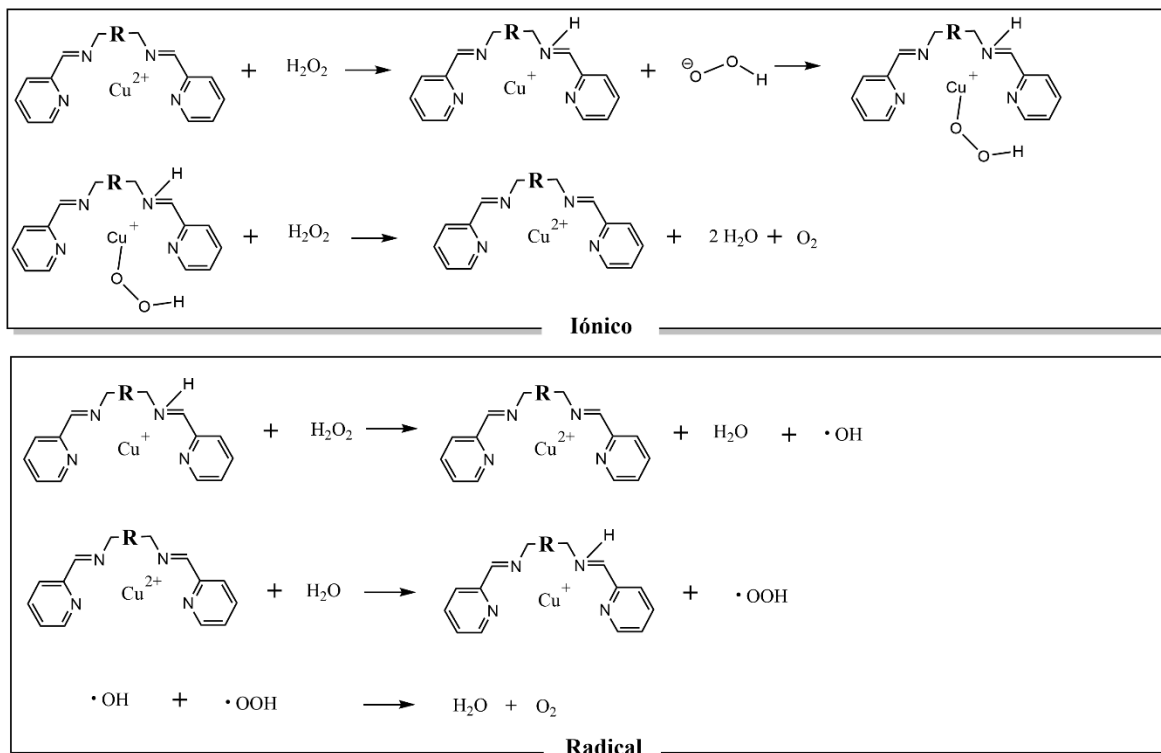


Figura 3.1.2.2. Mecanismo de reacción número 2 propuesto para los complejos de cobre.

3.2. Resultados y discusión

En esta sección se presentan los cambios en la energía de Gibbs de reacción para los intermediarios de las reacciones consideradas en los 9 complejos de cobre estudiados.

3.2.1. Mimeticadores de la SOD

En la Tabla 3.2.1. se resumen los cambios en la energía de Gibbs de reacción en los intermediarios de reacción. En general los intermediarios de reacción de los complejos presentaron cambios negativos en la energía de Gibbs, lo que indicaría que todos los mecanismos son favorables desde el punto de vista termodinámico. Los mayores cambios se presentaron para el mecanismo 2, seguido del mecanismo 1 y luego el mecanismo 3.

Tabla 3.2.1. Cambios en la energía de reacción de Gibbs para los intermediarios de reacción en los tres mecanismos contemplados.

Complejos	ΔG (kcal/mol)		
	Mecanismo 1	Mecanismo 2	Mecanismo 3
1	-132.9	-211.7	-79.4
2	-137.0	-215.2	-77.5
3	-137.8	-206.4	-81.0
4	-100.6	-206.4	-80.4
5	-113.8	-207.2	-113.8
6	-140.2	-206.1	-82.9
7	-138.1	-204.3	-81.5
8	-100.7	-206.3	-81.2
9	-103.1	-206.9	-80.8

En general, los complejos de cobre presentaron cambios en las distancias de las esferas de coordinación del cobre para el intermediario del mecanismo 2, las distancias de los nitrógenos alifáticos aumentaron y se acortaron las distancias en los nitrógenos aromáticos (Figura 3.2.1).

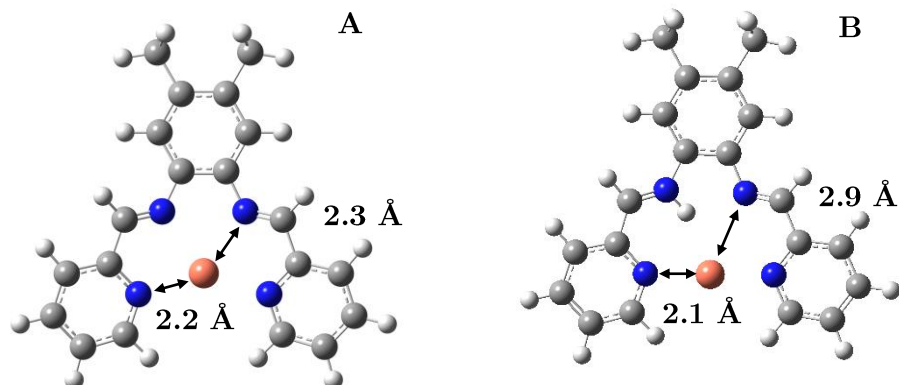


Figura 3.2.1. Estructuras optimizadas y distancias entre el cobre y nitrógenos de (A) el complejo 4-Cu(I) e (B) intermediario Cu(I)-H⁺.

Los intermediarios del mecanismo 1 presentaron geometrías similares a las de la Figura 3.2.2(A) en donde la molécula de agua se coordina con el centro metálico de cobre a manera de agua de hidratación. Por otra parte, los intermediarios de reacción del mecanismo 2 presentaron geometrías similares a la obtenida en la Figura 3.2.2(B) en donde un nitrógeno alifático se enlaza a un átomo de hidrógeno, la esfera de coordinación del cobre cambia quedando con sólo 3 nitrógenos coordinados. El cambio de energía es ligeramente más negativo para los primeros dos complejos, que presentan las estructuras más flexibles. Por último, los intermediarios de reacción para el mecanismo tres presentaron geometrías similares a la Figura 3.2.2(C) en donde una molécula de oxígeno se coordina al centro metálico de cobre a través de uno de los oxígenos.

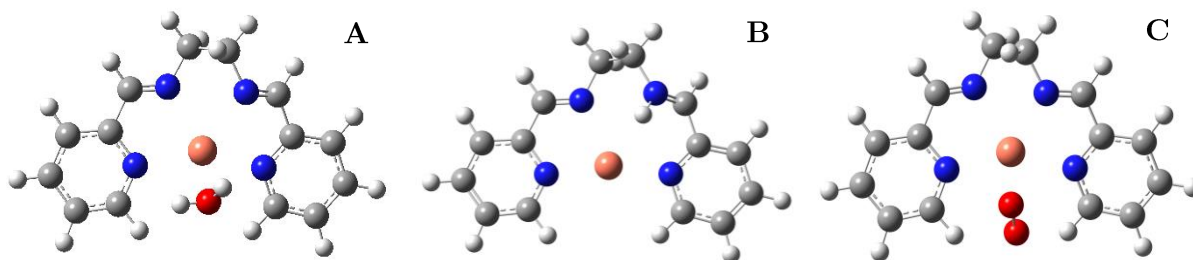


Figura 3.2.2. Estructuras optimizadas de los posibles intermediarios de reacción del complejo 1. (A) Intermediario Cu(I)-H₂O, (B) intermediario Cu(I)-H⁺ y (C) intermediario Cu(I)-O₂.

En general, las diferentes estructuras de los ligandos no muestran una tendencia clara en el cambio de energía de reacción de Gibbs, lo que indicaría que para los mecanismos propuestos la estructura del ligando no afecta significativamente la favorabilidad de las reacciones.

3.2.2. Mimetizadores de la catalasa

En la Tabla 3.2.2 se resumen los cambios en la energía de Gibbs de reacción para el mecanismo 1 y el mecanismo 2 por la vía radical. En ninguno de los complejos fue posible formar la especie “oxocupril” con éxito, las geometrías halladas no correspondían a lo esperado con el oxígeno muy alejado del centro metálico de cobre. La hipótesis de la formación del oxocupril se formuló teniendo en cuenta resultados experimentales de átomos de cobre reaccionando con peróxidos, sin embargo, la especie oxocupril no parece ser favorable para el cobre en los complejos, aunque es posible que si exista debido a que fue posible encontrar al complejo de cobre con un átomo radical de oxígeno, que según la literatura esta especie está en resonancia con el “oxocupril”. En general, los cambios de energía de reacción de Gibbs netos fueron negativos, lo que indicaría que los mecanismos son favorables energéticamente.

Tabla 3.2.2. Cambios en la energía de reacción de Gibbs para el mecanismo 1 y mecanismo 2 vía radical.

Complejos	ΔG (kcal/mol)				
	Mecanismo 1		Mecanismo 2 radical		
	Primer paso	Segundo paso	Primer paso	Segundo paso	Tercer paso
1	-21.5	-41.5	-28.6	33.6	-68.0
2	-23.7	-39.3	-25.2	30.2	-68.0
3	-30.7	-32.2	-33.9	38.9	-68.0
4	128.1	-191.2	-33.9	38.9	-68.0
5	158.0	-221.0	-33.1	38.1	-68.0
6	123.3	-186.3	-34.2	39.2	-68.0
7	163.9	-226.9	-36.0	41.0	-68.0
8	139.3	-202.4	-34.0	39.0	-68.0
9	318.9	-381.9	-33.4	38.4	-68.0

En el primer mecanismo los complejos 1 y 2 presentaron cambios negativos en la energía de reacción de Gibbs en los dos pasos del mecanismo, sin embargo los complejos 3 al 9 presentaron cambios positivos en la energía de Gibbs en el primer paso, esto indicaría que este primer paso la formación del complejo radical no es favorable desde el punto de vista energético, sin embargo, en el segundo paso los cambios en la energía de Gibbs son negativos y de mayor magnitud que el primer

paso, es decir que el cambio neto de energía es negativo y por lo tanto la reacción completa es favorable energéticamente.

En el primer paso del segundo mecanismo todos los complejos presentaron cambios negativos en la energía de reacción de Gibbs, es decir que la formación del complejo de Cu(II) es favorable desde el punto de vista energético. No obstante, el segundo paso presentó un cambio positivo en todos los complejos, lo que indicaría que la formación del complejo de Cu(I)-H⁺ no es favorable energéticamente, no obstante, el tercer paso en donde reaccionan dos radicales para formar agua y oxígeno es favorable. En todo caso, el cambio neto de la reacción es negativo para todos los complejos, es decir que este mecanismo podría ocurrir y es favorable energéticamente.

3.3. Conclusiones

En este capítulo se evaluaron tres mecanismos de reacción para 9 complejos de cobre en agua como posibles mimetizadores de la enzima SOD y dos mecanismos de reacción como mimetizadores de la catalasa. La evaluación se hizo mediante el cálculo a un nivel de teoría DFT/M06-2X de las energías libres de reacción. Se encontró que todos los complejos estudiados presentan cambios negativos en la energía de reacción de Gibbs. Estos resultados sugieren que los complejos podrían mimetizar a las enzimas SOD y CAT por los mecanismos considerados.

Además, en la mimetización de la SOD, a pesar de que el mecanismo 2 es el que presentó los cambios negativos en la energía de reacción de Gibbs con mayores magnitudes, no es posible afirmar que sea el mecanismo más favorable o aquel en el que los complejos mimetizarían a la SOD, esto es debido a que hace falta un estudio cinético para determinar las velocidades de reacción y con esos datos poder discriminar el mecanismo más favorable.

Por otra parte, en la mimetización de la CAT ambos mecanismos son favorables desde el punto de vista energético, los complejos estudiados entonces tienen el potencial de mimetizar a la CAT. Sin embargo, en este estudio no se puede discriminar por cuál mecanismo los complejos mimetizarían a la CAT, igual que con la SOD se necesitarían más estudios para determinarlo.

4. Cálculo computacional de propiedades topológicas

En el capítulo anterior se obtuvieron las energías de reacción de Gibbs para los intermediarios de reacción, de estos resultados se determinó que todos los complejos considerados mimetizarían a la enzima SOD por cualquiera de los tres mecanismos contemplados. Ahora, se centra el interés exclusivamente en la interacción directa de cada complejo con el superóxido, entonces el objetivo de este capítulo es el de estudiar la interacción del cobre con el superóxido modelando la reacción presentada en la Eq. 6. En este capítulo se presentan los cálculos de propiedades topológicas de la distribución de la densidad electrónica en las interacciones de los complejos presentados en el capítulo anterior con las moléculas superóxido y oxígeno molecular empleando la teoría de átomos en moléculas (AIM).

Para este propósito se estudiaron las interacciones usando la teoría de átomos en moléculas de Bader (AIM). En este estudio se consideraron diferentes propiedades topológicas de la distribución de la densidad para caracterizar las interacciones en la esfera de coordinación de los átomos de cobre en los complejos estudiados. Los resultados se presentan en la sección 4.2.

4.1. Metodología

Para el cálculo de las propiedades topológicas se realizaron cálculos de optimización de geometrías a un nivel de teoría DFT con el funcional M06-2X, con el conjunto de bases 6-311++G(d,p) y el modelo de solvatación implícita SMD de los complejos seleccionados en el capítulo anterior. Los cálculos de optimización se realizaron con el programa *Gaussian 16*. Con las funciones de onda optimizadas y utilizando el programa *multiwfn* [52], se calcularon propiedades topológicas de la distribución de la densidad electrónica y se calcularon las cargas y las multiplicidades de las especies involucradas en las reacciones para verificar que se estaba realizando una correcta descripción del sistema.

Haciendo uso de la teoría cuántica y de la metodología de átomos en moléculas (AIM) de Bader se pueden caracterizar las interacciones entre los átomos [34], [53]. Como se mencionó previamente, de acuerdo con esta teoría, en la topología de la densidad electrónica se pueden encontrar “puntos críticos” los cuales son puntos en el espacio en donde la primera derivada de la densidad electrónica tiene un valor de cero. Los puntos críticos se dividen en cuatro tipos: punto crítico nuclear (NCP), punto crítico de enlace (BCP), punto crítico de anillo (RCP) y punto crítico de celda (CCP). En este caso nos interesan los puntos críticos de enlace para los reactivos y productos del mecanismo de reacción correspondiente a la Eq. (6), los BCP corresponderán en cada uno de los complejos a la convención en la Figura 4.1.

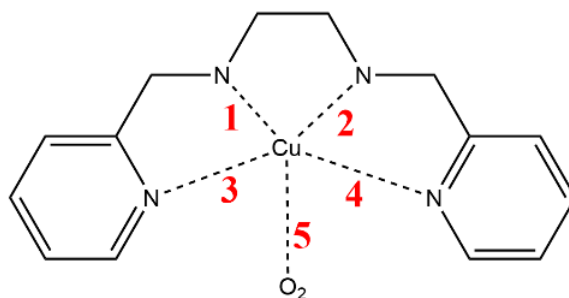


Figura 4.1. Convención utilizada para los BCP de los complejos trabajados.

En cada BCP se evalúan propiedades topológicas y electrónicas en la distribución de la densidad electrónica. La primera propiedad es la densidad electrónica $\rho(r)$ que se concentra en el BCP y evidencia una interacción interatómica en donde a mayor valor será más fuerte la interacción. La segunda propiedad es el laplaciano de la

distribución de la densidad electrónica $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ el cual es una segunda derivada y por lo tanto si $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ indica que en el BCP la densidad electrónica se ve disminuida, mientras que si $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ la densidad está localmente concentrada, esta propiedad sirve como clasificador de la interacción siendo una interacción de tipo capa compartida (SS o Shared Shell por sus siglas en inglés) una interacción en donde la densidad de carga no está concentrada y una interacción de tipo capa cerrada (CS o Closed Shell) en donde la densidad de carga se concentra. La tercera propiedad es la densidad energética en el BCP, la densidad energética (H) se compone de la densidad de energía potencial $V(\mathbf{r})$ y cinética $G(\mathbf{r})$ y sirven como indicadores de carácter CS o SS. La última propiedad evaluada es la elipticidad del enlace que mide la preferencia de la acumulación de densidad en un plano dado, de tal manera que, si la elipticidad es igual cero, el enlace es simétrico de forma cilíndrica [54].

Además, se calcularon las energías de enlace o de unión (BE por sus siglas en inglés) con el fin de comparar los resultados del análisis AIM. La energía de enlace se define como la mínima cantidad de energía necesaria para remover un átomo de un sistema molecular, está correlacionada con la fuerza de enlace y así mismo da indicios de la estabilidad de un enlace. El cálculo de las BE se realizó con la siguiente ecuación:

$$BE = (EE_0)_{Complejo+Oxígeno} - (EE_0)_{complejo} - (EE_0)_{Oxígeno} - (EE_0)_{CounterPoise}$$

En donde la EE_0 es la energía electrónica. En el cálculo de la BE se consideró el error por superposición de bases (BSSE por sus siglas en inglés), por lo que se estimó el error mediante un cálculo de contrapeso o Counterpoise y se le restó al valor de BE.

4.2. Resultados y discusión

En esta sección se presentan las propiedades topológicas calculadas para el conjunto de complejos considerados en el capítulo anterior. Los resultados se discuten para cada uno de los complejos y al final se comparan las BE para todos los complejos.

4.2.1. Cálculo de las propiedades topológicas para los complejos de cobre

Los primeros cálculos realizados en esta sección fueron las cargas y multiplicidades del sistema, puesto que en los reactivos tenemos un sistema biradical y en los productos uno dirradical, por lo que era necesario asegurar que los sistemas estuviesen bien descritos. A manera de ejemplo, en la Tabla 4.2.1 se encuentran los resultados de las densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y los dos oxígenos para los complejos 1 y 4, en ella se verifica que en los complejos de Cu(II) el espín corresponde al sistema birradical con una densidad de espín cercana a 1 para el cobre y aproximada de 0.5 para cada uno de los oxígenos. Por otra parte, en los complejos de Cu(I) el espín corresponde al sistema dirradical con una densidad de espín cercana a 0 para el cobre y aproximadamente 1 en cada uno de los oxígenos. Este resultado fue el mismo en todos los 9 complejos, por lo que se logró una correcta descripción de los sistemas.

Para los reactivos de los complejos 1, 2, 4, 5, 8 y 9 se evidencia una ligera mayor concentración de carga en los enlaces de coordinación con los nitrógenos alifáticos que los aromáticos. La elipticidad confirma que las interacciones del cobre con los nitrógenos son diferentes para los nitrógenos aromáticos y los alifáticos, siendo las interacciones con los nitrógenos alifáticos las menos distorsionadas. Mientras que en los complejos 3, 6 y 7 la densidad de carga y elipticidad es similar en los enlaces de los cuatro nitrógenos. Las interacciones de cobre con los nitrógenos en todos los complejos son de carácter parcialmente covalente. Para todos los complejos la concentración de carga en la interacción con el anión superóxido es menor que con la interacción de los enlaces coordinados y la elipticidad es mayor en este enlace, es decir, la distorsión en la densidad electrónica es mayor. Además, el cobre y el superóxido presentan una interacción en el límite entre CS y SS en el complejo 1 y de carácter SS para los demás complejos.

En cambio, para los productos de los complejos todas las densidades electrónicas fueron menores que las de los reactivos. Las densidades de carga en las interacciones del cobre y los nitrógenos alifáticos presentan valores menores que con los aromáticos. La elipticidad es similar en las interacciones del cobre con todos los nitrógenos de la esfera de coordinación, asimismo las interacciones tienen un carácter parcialmente covalente. Además, las interacciones del cobre con el oxígeno son de tipo CS y la

elipticidad en esta interacción es mayor que la que presentaban los complejos con el superóxido.

Tabla 4.2.1. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción para el complejo 1 y 4.

Complejo 1 - Superóxido			Complejo 4 - superóxido	
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu(II)	1.3993	0.8257	1.5226	0.8271
O	-0.4720	0.5178	-0.4708	0.5243
O	-0.4887	0.4685	-0.4586	0.4763
Complejo 1 - Oxígeno			Complejo 4 - Oxígeno	
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu(I)	0.6128	0.0051	1.1267	0.0106
O	-0.0072	0.9950	-0.0061	0.9931
O	-0.0118	0.9953	-0.0094	0.9896

Además, las gráficas de interacciones no covalentes (Figura 4.2.1) mostraron que el complejo 1 (Figura 4.2.1.A) presenta una interacción del Cu(II) con el superóxido de tipo Van Der Waals, mientras que para los complejos 2 al 9 (Figura 4.2.1.B) presenta una interacción fuertemente atractiva. Por otra parte, en todos los complejos el Cu(I) presenta una interacción de tipo Van Der Waals con el oxígeno. Este comportamiento es ideal para que la reacción sea posible, pues los complejos de Cu(II) atraen al superóxido, en donde se daría una transferencia de electrón del superóxido al cobre, dando como productos el oxígeno molecular y el complejo de Cu(I). Como la interacción que presenta el Cu(I) con el oxígeno es relativamente débil, es posible que pueda salir de la esfera de coordinación con facilidad.

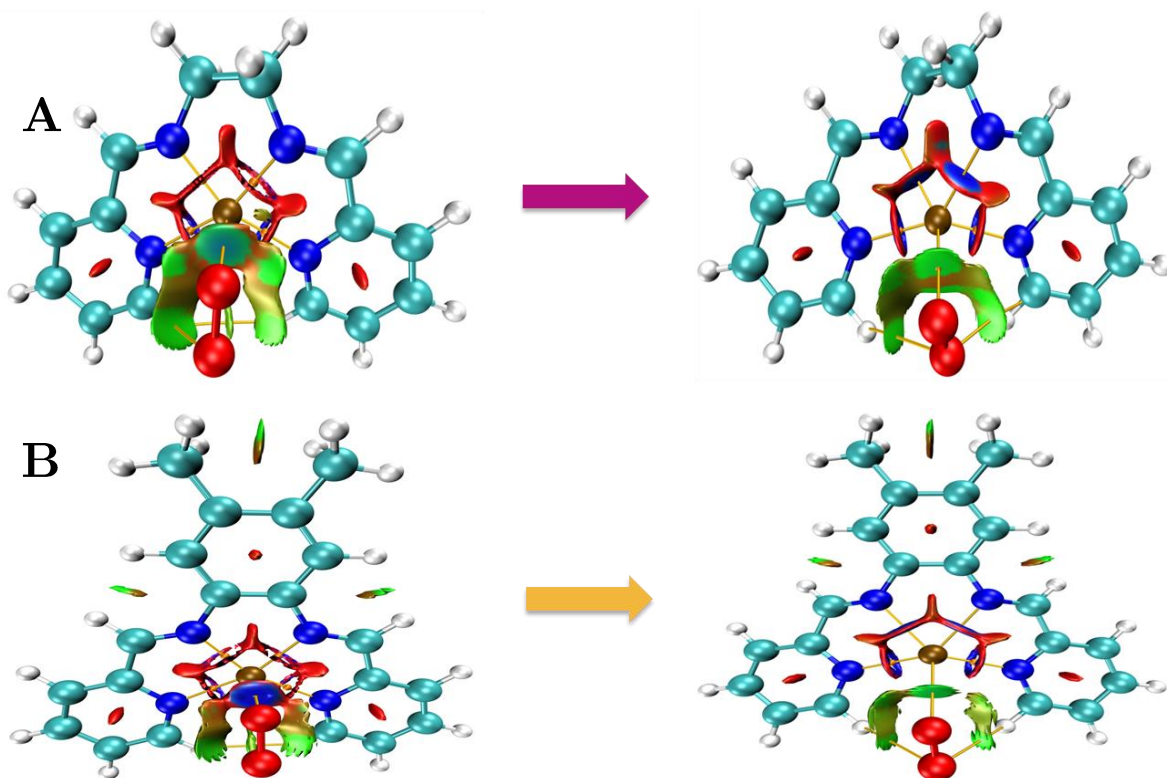


Figura. 4.2.1. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI) para (A) el complejo 1 y (B) el complejo 4. En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, estructura del complejo Cu(II) con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I) con el oxígeno.

4.2.2. Cálculo de las energías de unión para los complejos de cobre

En la sección anterior se demostró que las interacciones entre los complejos y el superóxido eran de carácter atractivo, mientras que la interacción de los complejos con el oxígeno era de un carácter más débil. Para comprobar estos resultados se calcularon las energías de enlace de cada uno de los complejos del cobre (II) con el superóxido y del cobre (I) con el oxígeno siguiendo la reacción escogida para este capítulo (Tabla 4.2.3). Se observa que las energías de enlace de los complejos de cobre (II) con el superóxido presentan valores altos, lo que concuerda con lo observado en la sección anterior mostrando una interacción con una fuerza de enlace media [55]. Por otra parte, las energías de enlace de los complejos de cobre (I) con el oxígeno presentan valores bajos, todos cercanos a 5 kcal/mol valor que está en el

rango de energía de un enlace de hidrógeno, es decir un enlace de fuerza baja [56] [57].

Tabla 4.2.3. Energías de unión de los complejos de cobre (II) con superóxido y cobre (I) con oxígeno.

Complejo	Complejos Cu (II) - superóxido	Complejos Cu (I) - Oxígeno
	BE (kcal/mol)	BE (kcal/mol)
1	-91.4	-4.9
2	-91.6	-4.3
3	-77.1	-5.0
4	-92.0	-4.9
5	-92.0	-4.9
6	-92.1	-4.9
7	-91.1	-5.1
8	-91.8	-5.1
9	-92.2	-5.2

Estos resultados concuerdan con lo observado en las secciones anteriores de este capítulo y sugieren que la interacción de los complejos de cobre (II) con el superóxido es más fuerte que la interacción de los complejos de cobre (I) con el oxígeno. Es decir, que los complejos de cobre presentan características favorables para la reacción estudiada, ya que en el estado de oxidación del cobre (II) la interacción con el superóxido es favorable desde el punto de vista energético y es de carácter atractivo, una vez el superóxido se coordina con el cobre ocurriría la transferencia de electrón del superóxido al cobre, entonces el carácter débil de la interacción del cobre (I) con el oxígeno permitiría que pudiera salir de la esfera de coordinación y quedara el complejo de cobre reducido.

4.3. Conclusiones

En este capítulo se evaluaron las interacciones en la reacción de los complejos de cobre con el superóxido. Se presentaron los cálculos de algunas propiedades topológicas de la densidad electrónica y energías de enlace para 9 complejos de cobre

en su estado oxidado con el superóxido y su estado reducido con oxígeno a un nivel de teoría DFT/M06-2X, con el fin de estudiar la interacción del centro metálico de los complejos con las especies de oxígeno involucradas en la reacción estudiada. De los análisis topológicos se pudo determinar el carácter parcialmente covalente y atractivo de la interacción del cobre (II) con el radical superóxido, además del carácter de capa cerrada y débilmente atractivo de la interacción del cobre (I) con el oxígeno.

Con los resultados de los análisis topológicos y las energías de enlace se concluye que los complejos de cobre estudiados sí podrían mimetizar la acción de la enzima SOD. Los resultados sugieren que esta reacción en donde existe una transferencia de electrón desde el radical superóxido al cobre en los complejos es favorable energéticamente, además las energías de enlace presentan menores valores en la interacción del cobre (I) con el oxígeno que en la interacción del cobre (II) con el radical superóxido. Estas características son deseadas en la búsqueda de mimetizadores de la enzima SOD puesto que es necesario que exista una interacción con el radical superóxido para ser atraído al centro metálico del mimetizador y éste a su vez debe ser capaz de liberar con cierta facilidad el oxígeno resultante de la reacción.

El uso del análisis topológico es de gran utilidad para estudiar y entender las interacciones entre moléculas, en este caso fue posible monitorear mediante la densidad de espín la correcta descripción del sistema, además de poder caracterizar las interacciones entre los centros metálicos de Cobre en los complejos estudiados y los oxígenos involucrados en la reacción. De esta forma se presentan 9 complejos de cobre con potencial de mimetizar a la enzima SOD.

Los complejos de cobre estudiados en este trabajo ya se han sintetizado y se espera poder contrastar experimentalmente su función como mimetizadores de la SOD. Así mismo se espera que la presente tesis sirva como una contribución en los futuros análisis de reactividad en general mostrando la utilidad de las herramientas computacionales en el estudio de las interacciones intermoleculares.

5. Referencias

- [1] M. Lawson, K. Jomova, P. Poprac, K. Kuča, K. Musílek, and M. Valko, “Free Radicals and Antioxidants in Human Disease,” in *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives*, Cham: Springer International Publishing, 2017, pp. 283–305. doi: 10.1007/978-3-319-67625-8_12.
- [2] O. M. Ighodaro and O. A. Akinloye, “First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid,” *Alexandria Journal of Medicine*, vol. 54, no. 4, pp. 287–293, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
- [3] V. Rani and U. C. Singh Yadav, *Free Radicals in Human Health and Disease*. New Delhi: Springer India, 2015. doi: 10.1007/978-81-322-2035-0.
- [4] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. D. Cronin, M. Mazur, and J. Telser, “Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease,” *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 39, no. 1, pp. 44–84, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
- [5] A. Bafana, S. Dutt, A. Kumar, S. Kumar, and P. S. Ahuja, “The basic and applied aspects of superoxide dismutase,” *J Mol Catal B Enzym*, vol. 68, no. 2, pp. 129–138, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.molcatb.2010.11.007.
- [6] R. W. Strange, C. W. Yong, W. Smith, and S. S. Hasnain, “Molecular dynamics using atomic-resolution structure reveal structural fluctuations that may lead to polymerization of human Cu–Zn superoxide dismutase,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 24, pp. 10040–10044, Jun. 2007, doi: 10.1073/pnas.0703857104.
- [7] I. A. Abreu and D. E. Cabelli, “Superoxide dismutases—a review of the metal-associated mechanistic variations,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, vol. 1804, no. 2, pp. 263–274, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.bbapap.2009.11.005.
- [8] A. S. Hearn *et al.*, “Amino Acid Substitution at the Dimeric Interface of Human Manganese Superoxide Dismutase,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 7, pp. 5861–5866, Feb. 2004, doi: 10.1074/jbc.M311310200.

- [9] A. Merlino *et al.*, “Structure and flexibility in cold-adapted iron superoxide dismutases: The case of the enzyme isolated from *Pseudoalteromonas haloplanktis*,” *J Struct Biol*, vol. 172, no. 3, pp. 343–352, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.jsb.2010.08.008.
- [10] R. W. Herbst *et al.*, “Role of Conserved Tyrosine Residues in NiSOD Catalysis: A Case of Convergent Evolution,” *Biochemistry*, vol. 48, no. 15, pp. 3354–3369, Apr. 2009, doi: 10.1021/bi802029t.
- [11] L. Miao and D. K. St. Clair, “Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease,” *Free Radic Biol Med*, vol. 47, no. 4, pp. 344–356, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018.
- [12] C. L. Matthiesen *et al.*, “Superoxide dismutase 3 is expressed in bone tissue and required for normal bone homeostasis and mineralization,” *Free Radic Biol Med*, vol. 164, pp. 399–409, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.027.
- [13] T. Siddique, H. X. Deng, and S. Ajroud-Driss, “Motor Neuron Disease,” in *Emery and Rimoin’s Principles and Practice of Medical Genetics*, Elsevier, 2013, pp. 1–22. doi: 10.1016/B978-0-12-383834-6.00141-5.
- [14] J. Choi, H. D. Rees, S. T. Weintraub, A. I. Levey, L.-S. Chin, and L. Li, “Oxidative Modifications and Aggregation of Cu,Zn-Superoxide Dismutase Associated with Alzheimer and Parkinson Diseases,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no. 12, pp. 11648–11655, Mar. 2005, doi: 10.1074/jbc.M414327200.
- [15] B. G. Trist, J. B. Hilton, D. J. Hare, P. J. Crouch, and K. L. Double, “Superoxide Dismutase 1 in Health and Disease: How a Frontline Antioxidant Becomes Neurotoxic,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 60, no. 17, pp. 9215–9246, Apr. 2021, doi: 10.1002/anie.202000451.
- [16] T. Fukai, “Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease,” *Cardiovasc Res*, vol. 55, no. 2, pp. 239–249, Aug. 2002, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00328-0.
- [17] L. A. Macmillan-Crow and D. L. Cruthirds, “Manganese superoxide dismutase in disease,” *Free Radic Res*, vol. 34, no. 4, pp. 325–336, Jan. 2001, doi: 10.1080/10715760100300281.
- [18] H. Younus, “Therapeutic potentials of superoxide dismutase.,” *Int J Health Sci (Qassim)*, vol. 12, no. 3, pp. 88–93, 2018.
- [19] T. Ogiso, T. Fukami, C. Zhongzhe, K. Konishi, M. Nakano, and M. Nakajima, “Human superoxide dismutase 1 attenuates quinoneimine metabolite formation from

- mefenamic acid,” *Toxicology*, vol. 448, p. 152648, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.tox.2020.152648.
- [20] M. N. Islam *et al.*, “Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications,” *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 62, no. 26, pp. 7282–7300, Sep. 2022, doi: 10.1080/10408398.2021.1913400.
- [21] D. Salvemini, C. Muscoli, D. P. Riley, and S. Cuzzocrea, “Superoxide Dismutase Mimetics,” *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 15, no. 5, pp. 439–447, Oct. 2002, doi: 10.1006/pupt.2002.0374.
- [22] A. Galano, “Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols,” *J Mex Chem Soc*, vol. 59, no. 4, pp. 231–262, 2015, [Online]. Available: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47545630002>
- [23] A. Galano and J. Raúl Alvarez-Idaboy, “Computational strategies for predicting free radical scavengers’ protection against oxidative stress: Where are we and what might follow?,” *Int J Quantum Chem*, vol. 119, no. 2, p. e25665, Jan. 2019, doi: 10.1002/qua.25665.
- [24] A. Mirats, J. Alí-Torres, L. Rodríguez-Santiago, M. Sodupe, and G. La Penna, “Dioxygen activation in the Cu–amyloid β complex,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 17, no. 41, pp. 27270–27274, 2015, doi: 10.1039/C5CP04025F.
- [25] K. Reybier *et al.*, “Free Superoxide is an Intermediate in the Production of H_2O_2 by Copper(I)-A β Peptide and O_2 ,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 55, no. 3, pp. 1085–1089, Jan. 2016, doi: 10.1002/anie.201508597.
- [26] A. Carlizoz and D. Touati, “Isolation of superoxide dismutase mutants in *Escherichia coli*: is superoxide dismutase necessary for aerobic life?,” *EMBO J*, vol. 5, no. 3, pp. 623–630, Mar. 1986, doi: 10.1002/j.1460-2075.1986.tb04256.x.
- [27] O. Iranzo, “Manganese complexes displaying superoxide dismutase activity: A balance between different factors,” *Bioorg Chem*, vol. 39, no. 2, pp. 73–87, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.bioorg.2011.02.001.
- [28] D. P. Riley *et al.*, “Synthesis, Characterization, and Stability of Manganese(II) C-Substituted 1,4,7,10,13-Pentaazacyclopentadecane Complexes Exhibiting Superoxide Dismutase Activity,” *Inorg Chem*, vol. 35, no. 18, pp. 5213–5231, Jan. 1996, doi: 10.1021/ic960262v.

- [29] M. Baudry, S. Etienne, A. Bruce, M. Palucki, E. Jacobsen, and B. Malfroy, "Salen-Manganese Complexes Are Superoxide Dismutase-Mimics," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 192, no. 2, pp. 964–968, Apr. 1993, doi: 10.1006/bbrc.1993.1509.
- [30] I. Batinić-Haberle, J. S. Rebouças, and I. Spasojević, "Superoxide Dismutase Mimics: Chemistry, Pharmacology, and Therapeutic Potential," *Antioxid Redox Signal*, vol. 13, no. 6, pp. 877–918, Sep. 2010, doi: 10.1089/ars.2009.2876.
- [31] A. Shariev *et al.*, "Skin protective and regenerative effects of RM191A, a novel superoxide dismutase mimetic," *Redox Biol*, vol. 38, p. 101790, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.redox.2020.101790.
- [32] A. Vincent *et al.*, "Evaluation of the compounds commonly known as superoxide dismutase and catalase mimics in cellular models," *J Inorg Biochem*, vol. 219, p. 111431, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111431.
- [33] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. in International series of monographs on chemistry. Clarendon Press, 1990. [Online]. Available: <https://books.google.com.co/books?id=up1pQgAACAAJ>
- [34] C. F. Matta and R. J. Boyd, *The quantum theory of atoms in molecules: from solid state to DNA and drug design*. Wiley-VCH, 2007.
- [35] M. Jabłoński and M. Palusiak, "Nature of a Hydride–Halogen Bond. A SAPT-, QTAIM-, and NBO-Based Study," *J Phys Chem A*, vol. 116, no. 9, pp. 2322–2332, Mar. 2012, doi: 10.1021/jp211606t.
- [36] O. A. Syzgantseva, V. Tognetti, and L. Joubert, "On the Physical Nature of Halogen Bonds: A QTAIM Study," *J Phys Chem A*, vol. 117, no. 36, pp. 8969–8980, Sep. 2013, doi: 10.1021/jp4059774.
- [37] S. J. Grabowski, "Non-covalent interactions – QTAIM and NBO analysis," *J Mol Model*, vol. 19, no. 11, pp. 4713–4721, Nov. 2013, doi: 10.1007/s00894-012-1463-7.
- [38] A. R. M, A. Singh, M. S. S. Sundaram, Y. Wagh, A. Jegorov, and A. K. Jain, "In-Silico aided screening and characterization results in stability enhanced Novel Roxadustat co-crystal," *J Pharm Sci*, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.xphs.2023.10.024.
- [39] M. Doust Mohammadi, F. Abbas, H. Louis, Z. Zeb, M. U. Akem, and I. Benjamin, "Computational Investigation of the Intermolecular Interactions between Decatungstate Acid and CX₂O (X=H, F, Cl, and Br)," *ChemistrySelect*, vol. 8, no. 39, Oct. 2023, doi: 10.1002/slct.202300504.

- [40] M. Moradkhani, A. Naghipour, and Y. A. Tyula, "Investigation of structural, spectral, and electronic properties of complexes resulting from the interaction of acetonitrile and hypohalous acids," *Struct Chem*, Oct. 2023, doi: 10.1007/s11224-023-02243-8.
- [41] J. Alí-Torres, A. Mirats, J.-D. Maréchal, L. Rodríguez-Santiago, and M. Sodupe, "Modeling Cu²⁺-A β complexes from computational approaches," *AIP Adv*, vol. 5, no. 9, p. 092402, Sep. 2015, doi: 10.1063/1.4921072.
- [42] A. L. Orjuela, F. Núñez-Zarur, and J. Alí-Torres, "A computational protocol for the calculation of the standard reduction potential of iron complexes: application to Fe^{2+/3+}-A β model systems relevant to Alzheimer's disease," *RSC Adv*, vol. 12, no. 37, pp. 24077–24087, 2022, doi: 10.1039/D2RA03907A.
- [43] M. J. Frisch *et al.*, "Gaussian 16." Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [44] N. Puentes-Díaz, D. Chaparro, V. Reyes-Marquez, D. Morales-Morales, A. Flores-Gaspar, and J. Alí-Torres, "Computational Evaluation of the Potential Pharmacological Activity of Salen-Type Ligands in Alzheimer's Disease," *Journal of Alzheimer's Disease*, pp. 1–14, Jul. 2023, doi: 10.3233/JAD-230542.
- [45] D. Chaparro and J. Alí-Torres, "Assessment of the isodesmic method in the calculation of standard reduction potential of copper complexes," *J Mol Model*, vol. 23, no. 10, p. 283, Oct. 2017, doi: 10.1007/s00894-017-3469-7.
- [46] A.-F. Miller, K. Padmakumar, D. L. Sorokin, A. Karapetian, and C. K. Vance, "Proton-coupled electron transfer in Fe-superoxide dismutase and Mn-superoxide dismutase," *J Inorg Biochem*, vol. 93, no. 1–2, pp. 71–83, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0162-0134(02)00621-9.
- [47] J. A. Fee and C. Bull, "Steady-state kinetic studies of superoxide dismutases. Saturative behavior of the copper- and zinc-containing protein.," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 261, no. 28, pp. 13000–13005, Oct. 1986, doi: 10.1016/S0021-9258(18)69261-0.
- [48] D. E. Heck, M. Shakarjian, H. D. Kim, J. D. Laskin, and A. M. Vetrano, "Mechanisms of oxidant generation by catalase," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1203, no. 1, pp. 120–125, Aug. 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05603.x.
- [49] M. Lundberg and T. Borowski, "Oxoferryl species in mononuclear non-heme iron enzymes: Biosynthesis, properties and reactivity from a theoretical perspective," *Coord Chem Rev*, vol. 257, no. 1, pp. 277–289, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.ccr.2012.03.047.

- [50] R. A. Himes and K. D. Karlin, "Copper–dioxygen complex mediated C–H bond oxygenation: relevance for particulate methane monooxygenase (pMMO)," *Curr Opin Chem Biol*, vol. 13, no. 1, pp. 119–131, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.cbpa.2009.02.025.
- [51] Y. Feng, P.-H. Lee, D. Wu, Z. Zhou, H. Li, and K. Shih, "Degradation of contaminants by Cu + -activated molecular oxygen in aqueous solutions: Evidence for cupryl species (Cu 3+)," *J Hazard Mater*, vol. 331, pp. 81–87, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jhazmat.2017.02.029.
- [52] T. Lu and F. Chen, "Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer," *J Comput Chem*, vol. 33, no. 5, pp. 580–592, Feb. 2012, doi: 10.1002/jcc.22885.
- [53] P. S. V. KUMAR, V. RAGHAVENDRA, and V. SUBRAMANIAN, "Bader's Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding," *Journal of Chemical Sciences*, vol. 128, no. 10, pp. 1527–1536, Oct. 2016, doi: 10.1007/s12039-016-1172-3.
- [54] C. Silva Lopez and A. R. de Lera, "Bond Ellipticity as a Measure of Electron Delocalization in Structure and Reactivity," *Curr Org Chem*, vol. 15, no. 20, pp. 3576–3593, Oct. 2011, doi: 10.2174/138527211797636228.
- [55] A. H. Pakiari and K. Eskandari, "The chemical nature of very strong hydrogen bonds in some categories of compounds," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 759, no. 1–3, pp. 51–60, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.theochem.2005.10.040.
- [56] S. J. Grabowski, W. A. Sokalski, E. Dyguda, and J. Leszczyński, "Quantitative Classification of Covalent and Noncovalent H-Bonds," *J Phys Chem B*, vol. 110, no. 13, pp. 6444–6446, Apr. 2006, doi: 10.1021/jp0600817.
- [57] S. Emamian, T. Lu, H. Kruse, and H. Emamian, "Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory," *J Comput Chem*, vol. 40, no. 32, pp. 2868–2881, Dec. 2019, doi: 10.1002/jcc.26068.

6. Anexos

Tabla A. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 1 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 1 + O ₂							
1	0,0790	0,3648	-0,1148	0,1030	1,11	-0,0117	0,0172
2	0,0790	0,3649	-0,1147	0,1030	1,11	-0,0117	0,0192
3	0,0675	0,2936	-0,0920	0,0827	1,11	-0,0093	0,0764
4	0,0675	0,2939	-0,0921	0,0828	1,11	-0,0093	0,0761
5	0,0201	0,0764	-0,0217	0,0204	1,06	-0,0013	0,1925
Complejo 1 + O ₂							
1	0,0385	0,1372	-0,0484	0,0414	1,17	-0,0071	0,0469
2	0,0385	0,1371	-0,0484	0,0413	1,17	-0,0071	0,0487
3	0,0608	0,2722	-0,0879	0,0780	1,13	-0,0099	0,0455
4	0,0608	0,2723	-0,0880	0,0780	1,13	-0,0099	0,0443
5	0,0102	0,0419	-0,0087	0,0096	0,91	0,0009	0,4038

Tabla B. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 2 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 2 + O ₂							
1	0,0764	0,3542	-0,1105	0,0995	1,1106	-0,0110	0,0441
2	0,0762	0,3533	-0,1099	0,0991	1,1090	-0,0108	0,0589
3	0,0685	0,3068	-0,0950	0,0859	1,1059	-0,0091	0,0452

4	0,0688	0,3081	-0,0960	0,0865	1,1098	-0,0095	0,0403
5	0,0362	0,1385	-0,0449	0,0398	1,1281	-0,0051	0,0897
Complejo 2 + O ₂							
1	0,0486	0,1902	-0,0654	0,0565	1,1575	-0,0089	0,0512
2	0,0485	0,1903	-0,0654	0,0565	1,1575	-0,0089	0,0521
3	0,0590	0,2605	-0,0848	0,0749	1,1322	-0,0099	0,0694
4	0,0590	0,2612	-0,0850	0,0751	1,1318	-0,0099	0,0680
5	0,0111	0,0417	-0,0089	0,0097	0,9175	0,0008	0,1294

Tabla C. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 3 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	V(r)	G(r)	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 3 + O ₂							
1	0,0768	0,3649	-0,1163	0,1037	1,1215	-0,0126	0,0937
2	0,0769	0,3660	-0,1167	0,1041	1,1210	-0,0126	0,0898
3	0,0704	0,3240	-0,1023	0,0916	1,1168	-0,0107	0,0799
4	0,0703	0,3236	-0,1018	0,0914	1,1138	-0,0104	0,0843
5	0,0746	0,4047	-0,1085	0,1048	1,0353	-0,0037	0,0914
Complejo 3 + O ₂							
1	0,0379	0,1355	-0,0477	0,0408	1,1691	-0,0069	0,0424
2	0,0378	0,1354	-0,0476	0,0407	1,1695	-0,0069	0,0424
3	0,0588	0,2599	-0,0843	0,0746	1,1300	-0,0097	0,0327
4	0,0588	0,2600	-0,0844	0,0747	1,1299	-0,0097	0,0328
5	0,0144	0,0572	-0,0138	0,0140	0,9857	0,0002	0,0935

Tabla D. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 4 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 4 + O ₂ ⁻							
1	0,0756	0,3515	-0,1095	0,0987	1,1094	-0,0108	0,0059
2	0,0755	0,3514	-0,1094	0,0986	1,1095	-0,0108	0,0072
3	0,0697	0,3091	-0,0966	0,0869	1,1116	-0,0097	0,0782
4	0,0697	0,3090	-0,0967	0,0870	1,1115	-0,0097	0,0772
5	0,0384	0,1513	-0,0485	0,0432	1,1227	-0,0053	0,1028
Complejo 4 + O ₂							
1	0,0397	0,1443	-0,0507	0,0434	1,1682	-0,0073	0,0456
2	0,0397	0,1443	-0,0507	0,0434	1,1682	-0,0073	0,0457
3	0,0575	0,2520	-0,0821	0,0725	1,1324	-0,0096	0,0311
4	0,0575	0,2519	-0,0820	0,0725	1,1310	-0,0095	0,0310
5	0,0127	0,0506	-0,0115	0,0121	0,9504	0,0006	0,1159

Tabla E. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 5 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 5 + O ₂ ⁻							
1	0,0725	0,3301	-0,1031	0,0928	1,1110	-0,0103	0,0092
2	0,0786	0,3720	-0,1160	0,1044	1,1111	-0,0116	0,0062
3	0,0725	0,3280	-0,1024	0,0922	1,1106	-0,0102	0,0730
4	0,0682	0,2997	-0,0939	0,0844	1,1126	-0,0095	0,0666
5	0,0382	0,1501	-0,0483	0,0429	1,1259	-0,0054	0,1034

Complejo 5 + O ₂							
1	0,0416	0,1540	-0,0539	0,0462	1,1667	-0,0077	0,0512
2	0,0357	0,1241	-0,0438	0,0374	1,1711	-0,0064	0,0396
3	0,0575	0,2512	-0,0820	0,0724	1,1326	-0,0096	0,0366
4	0,0605	0,2714	-0,0876	0,0777	1,1274	-0,0099	0,0302
5	0,0141	0,0560	-0,0134	0,0137	0,9781	0,0003	0,0968

Tabla F. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 6 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 6 + O ₂							
1	0,0746	0,3479	-0,1079	0,0974	1,1073	-0,0105	0,0084
2	0,0745	0,3483	-0,1079	0,0975	1,1065	-0,0104	0,0093
3	0,0699	0,3098	-0,0970	0,0872	1,1121	-0,0098	0,0817
4	0,0700	0,3101	-0,0972	0,0873	1,1125	-0,0098	0,0840
5	0,0415	0,1710	-0,0535	0,0481	1,1114	-0,0054	0,0658
Complejo 6 + O ₂							
1	0,0380	0,1367	-0,0480	0,0411	1,1679	-0,0069	0,0428
2	0,0380	0,1367	-0,0480	0,0411	1,1679	-0,0069	0,0428
3	0,0583	0,2573	-0,0835	0,0739	1,1299	-0,0096	0,0331
4	0,0583	0,2573	-0,0835	0,0739	1,1299	-0,0096	0,0331
5	0,0126	0,0508	-0,0115	0,0121	0,9504	0,0006	0,1130

Tabla G. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 7 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 7 + O ₂ ⁻							
1	0,0731	0,3425	-0,1053	0,0954	1,1038	-0,0099	0,0565
2	0,0778	0,3727	-0,1152	0,1042	1,1056	-0,0110	0,0439
3	0,0718	0,3295	-0,1021	0,0922	1,1074	-0,0099	0,0211
4	0,0685	0,3072	-0,0953	0,0861	1,1069	-0,0092	0,0490
5	0,0338	0,1259	-0,0412	0,0363	1,1350	-0,0049	0,1082
Complejo 7 + O ₂							
1	0,0422	0,1586	-0,0552	0,0474	1,1646	-0,0078	0,0502
2	0,0402	0,1478	-0,0518	0,0444	1,1667	-0,0074	0,0551
3	0,0649	0,2996	-0,0963	0,0856	1,1250	-0,0107	0,0409
4	0,0657	0,3045	-0,0978	0,0870	1,1241	-0,0108	0,0444
5	0,0103	0,0399	-0,0084	0,0092	0,9130	0,0008	0,1250

Tabla H. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 8 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 8 + O ₂ ⁻							
1	0,0780	0,3616	-0,1136	0,1020	1,1137	-0,0116	0,0197
2	0,0805	0,3763	-0,1187	0,1064	1,1156	-0,0123	0,0174
3	0,0647	0,2769	-0,0871	0,0781	1,1152	-0,0090	0,0738
4	0,0656	0,2832	-0,0888	0,0798	1,1128	-0,0090	0,0713
5	0,0361	0,1542	-0,0466	0,0426	1,0939	-0,0040	0,1481
Complejo 8 + O ₂							

1	0,0440	0,1672	-0,0583	0,0500	1,1660	-0,0083	0,0509
2	0,0393	0,1406	-0,0498	0,0425	1,1718	-0,0073	0,0468
3	0,0591	0,2610	-0,0849	0,0751	1,1305	-0,0098	0,0538
4	0,0590	0,2617	-0,0848	0,0751	1,1292	-0,0097	0,0326
5	0,0088	0,0349	-0,0069	0,0078	0,8846	0,0009	0,4142

Tabla I. Propiedades topológicas calculadas para el complejo 9 a partir de la distribución de la densidad electrónica en el BCP.

BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$ V(r) / G(r)$	H	Elipticidad
Complejo 9 + O ₂ ⁻							
1	0,0767	0,3590	-0,1119	0,1008	1,1101	-0,0111	0,0060
2	0,0758	0,3538	-0,1102	0,0993	1,1098	-0,0109	0,0073
3	0,0691	0,3058	-0,0957	0,0861	1,1115	-0,0096	0,0740
4	0,0697	0,3095	-0,0967	0,0870	1,1115	-0,0097	0,0775
5	0,0394	0,1578	-0,0503	0,0449	1,1203	-0,0054	0,1006
Complejo 9 + O ₂							
1	0,0396	0,1447	-0,0508	0,0434	1,1705	-0,0074	0,0444
2	0,0380	0,1359	-0,0479	0,0409	1,1711	-0,0070	0,0408
3	0,0582	0,2562	-0,0833	0,0737	1,1303	-0,0096	0,0302
4	0,0581	0,2564	-0,0833	0,0737	1,1303	-0,0096	0,0273
5	0,0104	0,0453	-0,0096	0,0104	0,9231	0,0008	1,8119

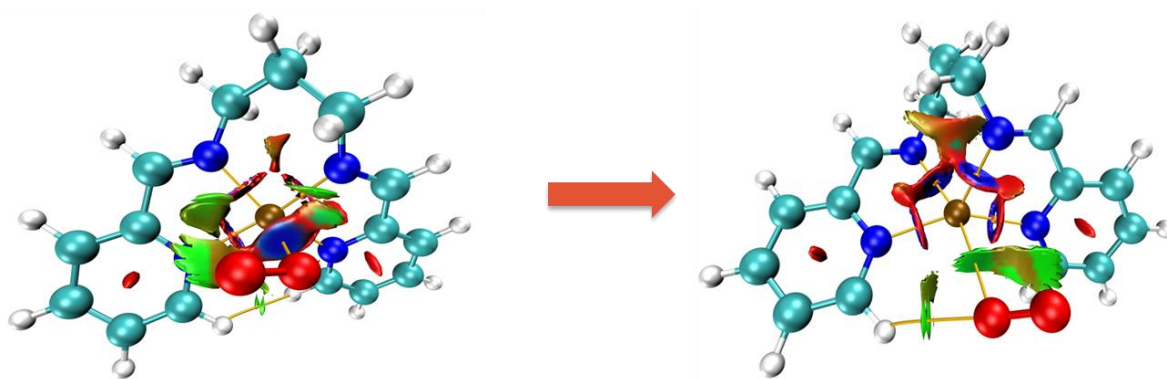


Figura. A. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo 2-Cu(II) con el superóxido. Derecha, imagen del complejo 2-Cu(I) con el oxígeno.

Tabla J. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 2 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.4258	0.8225
O	-0.4597	0.4826
O	-0.4707	0.5203
Complejo 2 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.0145	0.0097
O	-0.0162	0.9924
O	-0.0089	0.9937

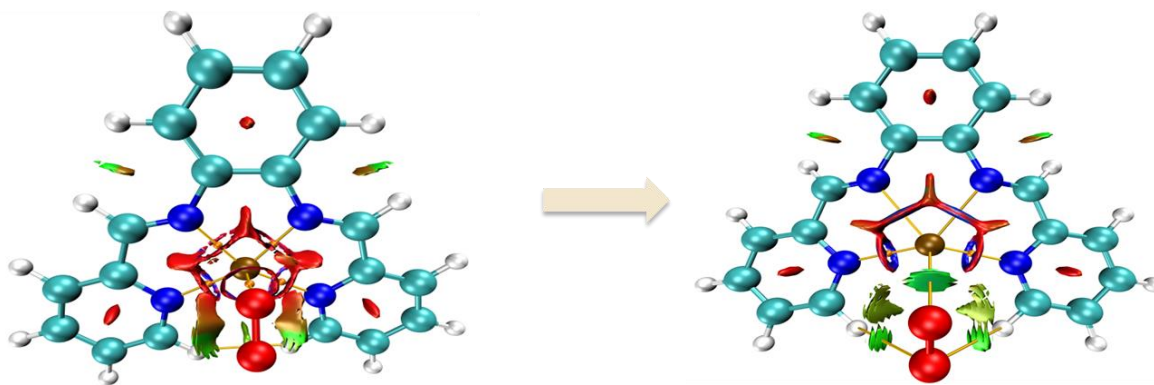


Figura. B. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo Cu(II)-3 con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I)-3 con el oxígeno.

Tabla K. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 3 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.6599	0.8553
O	-0.4330	0.5821
O	-0.3730	0.5360
Complejo 3 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	0.6128	0.0051
O	-0.0072	0.9950
O	-0.0118	0.9952

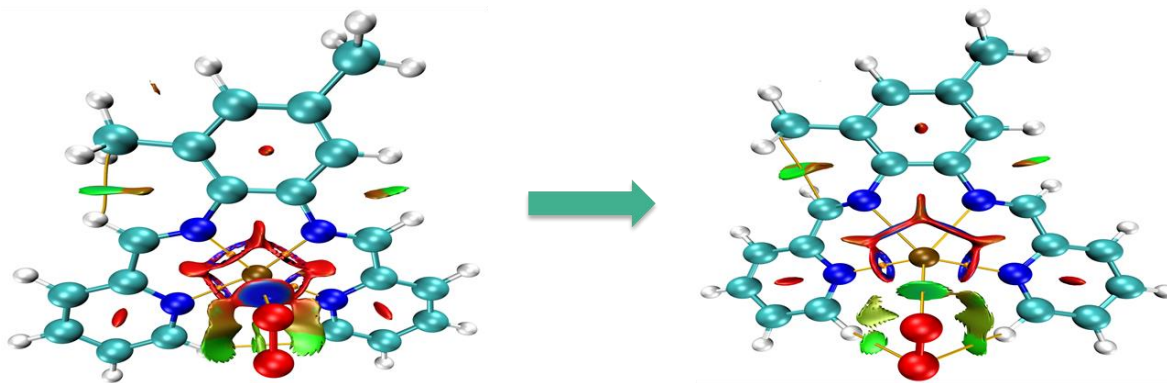


Figura C. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo Cu(II)-5 con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I)-5 con el oxígeno.

Tabla L. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 5 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.3271	0.8260
O	-0.4708	0.5246
O	-0.4675	0.4765
Complejo 5 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	0.4749	0.0116
O	-0.0084	0.9933
O	-0.0198	0.9879

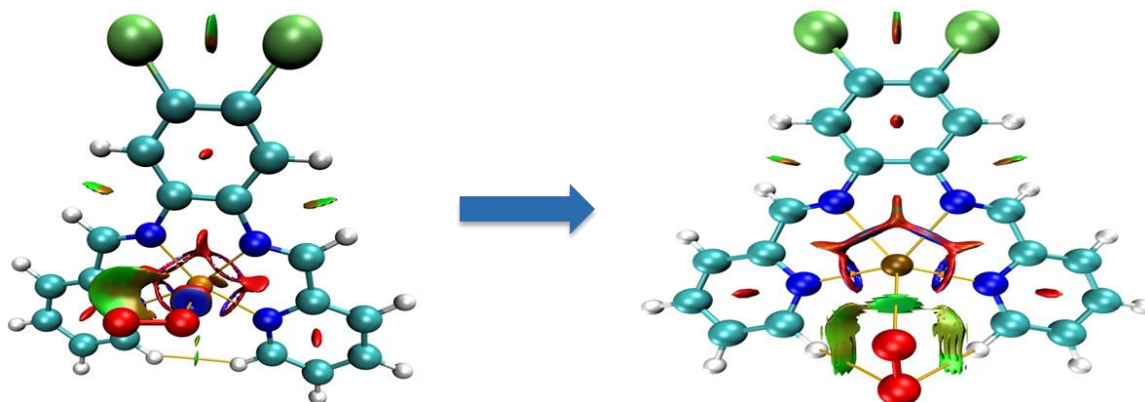


Figura. D. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo Cu(II)-6 con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I)-6 con el oxígeno.

Tabla M. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 6 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.6680	0.8314
O	-0.4441	0.4708
O	-0.4758	0.5310
Complejo 6 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.1051	0.0104
O	-0.0103	0.9939
O	-0.0067	0.9895

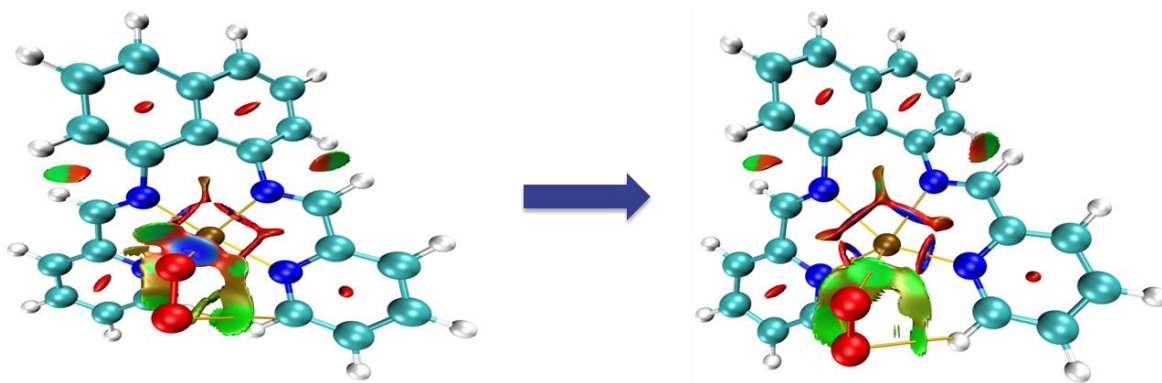


Figura E. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo Cu(II)-7 con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I)-7 con el oxígeno.

Tabla N. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 7 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.6132	0.8283
O	-0.4703	0.5178
O	-0.4657	0.4847
Complejo 7 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.0985	0.0063
O	-0.0065	0.9928
O	-0.0108	0.9945

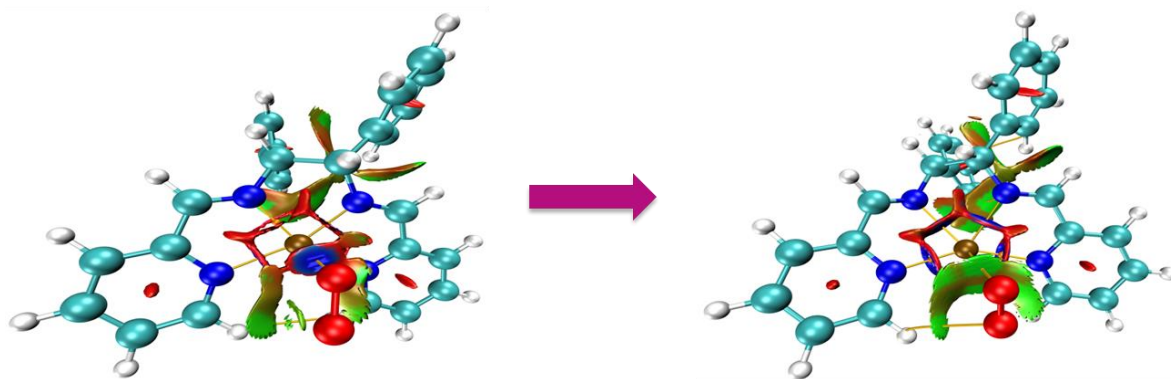


Figura. F. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo Cu(II)-8 con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I)-8 con el oxígeno.

Tabla R. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 8 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1.6222	0.8355
O	-0.4981	0.4375
O	-0.4454	0.5415
Complejo 8 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	0.1229	0.0042
O	-0.0064	0.9952
O	-0.0098	0.9959

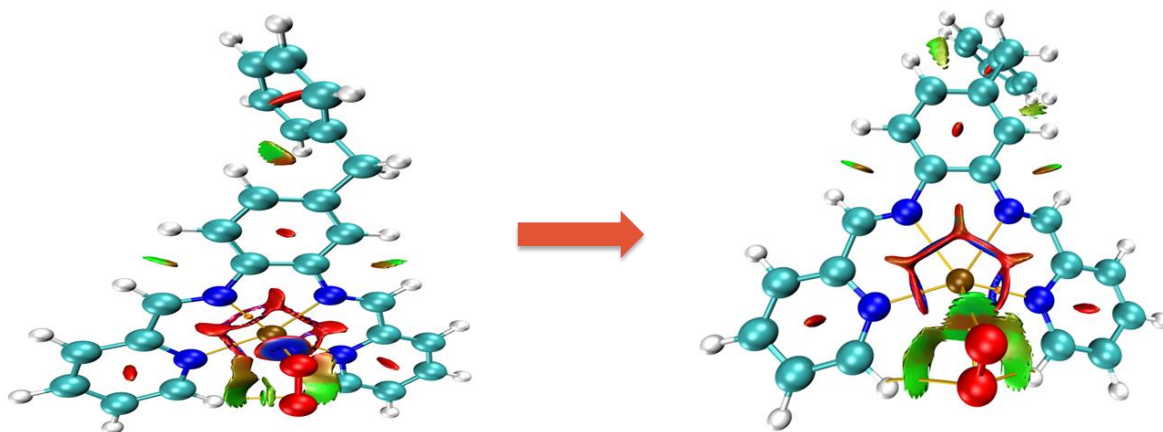


Figura G. Gráfica de interacciones no covalentes (NCI). En las isosuperficies el color azul representa interacciones fuertemente atractivas, verde representa interacciones Van Der Waals y el rojo representa interacciones repulsivas. Izquierda, imagen del complejo Cu(II)-9 con el superóxido. Derecha, imagen del complejo Cu(I)-9 con el oxígeno.

Tabla O. Densidades electrónicas y de espín en los átomos de cobre y oxígenos involucrados en la reacción.

Complejo 9 - superóxido		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	1,3946	0,8269
O	-0,4738	0,5261
O	-0,4543	0,4747
Complejo 9 - Oxígeno		
Átomo	Densidad electrónica	Densidad de espín
Cu	-0,7828	0,0065
O	-0,0030	0,9951
O	-0,0088	0,9950