



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

TESIS

ESTUDIO TEÓRICO Y ELECTROQUÍMICO DE LOS PROCESOS
REDOX DE DICLOFENACO SOBRE SUBSTRATOS
CARBONÁCEOS Y ÓXIDO DE COBRE

Para obtener el grado de
Maestra en Química

PRESENTA

L. Q. Mitzi Daniela Moreno Islas

Director de Tesis

Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar

Comité Tutorial

Dr. Giaan Arturo Álvarez Romero

Dra. Gabriela Alejandra Vázquez Rodríguez

Dr. Israel Samuel Ibarra Ortega

Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

Junio 2024



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/793/2024

Asunto: Autorización de impresión

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
PRESENTE.**

El Comité Tutorial de la Tesis de Maestría titulada "ESTUDIO TEÓRICO Y ELECTROQUÍMICO DE LOS PROCESOS REDOX DE DICLOFENACO SOBRE SUBSTRATOS CARBONÁCEOS Y ÓXIDO DE COBRE", realizada por la sustentante **Mitzi Daniela Moreno Islas** con número de cuenta **277623** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:


AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

**Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 21 de junio de 2024**

El Comité Tutorial


 Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar
 Director de Tesis

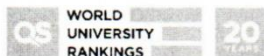

 Dr. Juan Arturo Álvarez Romero


 Dra. Gabriela Alejandra Vázquez Rodríguez


 Dr. Israel Samuel Ibarra Ortega

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
 Área Académica de Química

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087
aaq_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx



uaeh.edu.mx

Agradecimientos

Agradezco a CONAHCYT por aprobar mi solicitud de beca y darme los recursos económicos para realizar mis estudios de posgrado.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por permitirme realizar mis estudios medio superiores, superiores y ahora, de posgrado a través de la Maestría en Química.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo el financiamiento otorgado para la realización del presente trabajo a través del Proyecto PAO-2022-1389 UAEH.

Agradezco al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONAHCYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados, a través del proyecto No. 202203072N.

Se agradece los recursos de supercómputo proporcionados a través del proyecto CONAHCYT 123732.

Agradezco a los integrantes de mi comité tutorial: Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar, Dr. Gaaan Arturo Álvarez Romero, Dra. Gabriela Alejandra Vázquez Rodríguez, Dr. Israel Samuel Ibarra Ortega, por compartir sus conocimientos conmigo, apoyarme cuando lo necesitaba para mi crecimiento profesional.

El aspecto más triste de la vida en este preciso momento es que la ciencia reúne el conocimiento más rápido de lo que la sociedad reúne la sabiduría.

Isaac Asimov (1920 – 1992) fue un bioquímico y escritor de origen ruso y nacionalizado estadounidense. En esta frase, Asimov hablaba de las limitaciones de la sabiduría en nuestra sociedad y de nuestra valoración de la información sobre la comprensión.

PRESENTACIONES

Este trabajo fue presentado en los siguientes congresos y/o publicaciones:

- ◆ Moreno-Islas, M. D., Mendoza-Huizar, L. H., Álvarez-Romero, G. A., & Vázquez-Rodríguez, G. A. (2023). Estudio computacional del proceso de adsorción de las especies aniónica, protonada y par iónico del diclofenaco sobre una superficie de fibra de carbono. *Pädi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*, 11(Especial 5), 149-155. <https://doi.org/10.29057/icbi.v11iEspecial5.11636>
- ◆ Moreno-Islas, M. D., Mendoza-Huizar, L. H., Álvarez-Romero, G. A., & Ibarra-Ortega, I. S. (2023). Estudio del comportamiento electroquímico del diclofenaco en su forma aniónica y ion-par en un medio acuoso sobre un ultramicroelectrodo de fibra de carbono. *Pädi Boletín Científico De Ciencias Básicas E Ingenierías Del ICBI*, 11(21), 136-141. <https://doi.org/10.29057/icbi.v11i21.10970>
- ◆ Presentación en póster de manera oral “Estudio in silico del proceso de adsorción de especies de diclofenaco sobre fibra de carbono” cuya autoría se comparte con: M. D. Moreno Islas, L. H. Mendoza Huizar, G. A. Álvarez Romero y G. A. Vázquez Rodríguez, durante el VII Seminario Regional de Materiales Avanzados, organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales. Mineral de la Reforma, Hgo. (23 de octubre de 2023).
- ◆ Presentación en póster de manera oral “Estudio del comportamiento electroquímico del diclofenaco en un medio acuoso sobre un ultramicroelectrodo.” cuya autoría se comparte con: M. D. Moreno Islas, L. H. Mendoza Huizar, G. A. Álvarez Romero e I. S. Ibarra Ortega, durante el VII Seminario Regional de Materiales Avanzados, organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales. Mineral de la Reforma, Hgo. (23 de octubre de 2023).
- ◆ Presentación en póster de manera oral “Estudio teórico (DFT) de la degradación de diclofenaco”, cuya autoría se comparte con: L. H. Mendoza Huizar, G. A. Vázquez Rodríguez, G. A. Álvarez Romero e I. S. Ibarra Ortega, misma que se efectuó de manera virtual, durante el VI Seminario Regional de Materiales Avanzados, organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales. Mineral de la Reforma. (5-7 de octubre de 2022).
- ◆ Moreno Islas, M. D., Álvarez Romero, G. A., & Mendoza Huizar, L. H. (2022, noviembre). Las baterías, el desarrollo tecnológico que cambió la vida moderna de la humanidad. Divulgación de la Ciencia. Universidad Autónoma Del Estado de Hidalgo, *La Luciérnaga*. <https://www.uaeh.edu.mx/divulgacion-ciencia/baterias-desarrollo-tecnologico/>
- ◆ Moreno Islas, M. D., Mendoza Huizar, L. H., Álvarez Romero, G. A., & Ibarra Ortega, I. S. (2022, mayo). Herbicidas, contaminantes del agua :: Divulgación de la Ciencia. Universidad Autónoma Del Estado de Hidalgo, *La Luciérnaga*. <https://www.uaeh.edu.mx/divulgacion-ciencia/herbicidas/index.html>

Contenido

PRESENTACIONES	4
Lista de siglas y símbolos	8
Lista de siglas.....	8
Lista de símbolos	9
Índice de figuras	12
Índice de tablas	15
Introducción	16
Capítulo 1. Antecedentes	18
1.1 Planteamiento del problema	20
1.2 Hipótesis	20
1.3 Justificación	20
1.4 Objetivos	21
1.5 Objetivos específicos	21
Capítulo 2. Teoría	22
2.1.1 La función de onda	22
2.1.2 Método de Hartree –Fock	22
2.1.3 Método semiempírico	24
2.1.4 Teorema de Hohenberg-Kohn	24
2.1.5 Funcionales empleados en este trabajo	26
2.1.5.1 B3LYP	26
2.1.5.2 M06	26
2.1.5.3 ωB97XD	26
2.1.6 Funciones base	27
2.1.7 Distribución de Maxwell-Boltzmann	28
2.1.8 Descriptores de reactividad	28
2.1.9 Función Fukui	29
2.1.10 Teoría de la densidad de estados	30
2.1.11 Teoría de las colisiones	31
2.1.12 Teoría del estado de transición	32
2.2.1 Técnicas electroquímicas	35
2.2.2 Reacciones y celdas electroquímicas	35
2.2.3 Factores que afectan a la velocidad de reacción y a la corriente del electrodo	35

2.2.5	Transferencia de electrones que determina la velocidad	38
2.2.6	Importancia sobre la cinética de transferencia de carga	39
2.2.7	Voltamperometría cíclica (CV)	41
Capítulo 3. Propiedades electrónicas del diclofenaco		43
3.1	Introducción	43
3.2	Metodología	43
3.3	Obtención de la conformación más estable	44
3.4	Optimización de geometría en fase acuosa del conformero principal de diclofenaco.	45
3.5	Análisis de orbitales moleculares frontera	48
3.6	Función Fukui Condensada.....	49
3.7	Función Fukui evaluada mediante diferencias finitas	53
3.8	Conclusiones preliminares.....	53
Capítulo 4. Mecanismos de degradación de diclofenaco		54
4.1	Introducción	54
4.2	Metodología	54
4.3	Coordenada de reacción.....	55
4.4	Conclusión preliminar	59
Capítulo 5. Proceso de adsorción del DCF sobre una superficie de fibra de carbono.....		61
5.1	Introducción	61
5.2	Métodos de cálculo semiempírico PM6.....	61
5.3	Resultados	62
5.4	Conclusión preliminar	70
Capítulo 6. Proceso de adsorción del DCF sobre una superficie de óxido de cobre (I).....		71
6.1	Introducción	71
6.2	Métodos de cálculo semiempírico PM6.....	71
6.3	Resultados	72
6.4	Conclusión preliminar	78
Capítulo 7. Perfil electroquímico de diclofenaco (transferencia de carga)		79
7.1	Introducción	79
7.2	Metodología	79
7.3	Resultados	79
7.3.1	[DCF]=0.05 M	79
7.3.2	[DCF]=0.005 M	81

7.3.3 [DCF]= 1×10^{-4} M.....	83
7.3.4 [DCF]= 1×10^{-5} M.....	84
7.3.5 [DCF]= 5×10^{-5} M.....	86
7.4 Conclusiones preliminares.....	87
Capítulo 8. Perfil electroquímico de diclofenaco (transferencia de masa: difusión)	89
8.1 Introducción	89
8.2 Metodología	89
8.2.1 Metodología experimental	89
8.2.2 Metodología teórica.....	90
8.3 Resultados.....	90
8.3.1 Resultados experimentales.....	90
8.3.2 Resultados teóricos	94
8.4 Conclusiones preliminares.....	95
Conclusiones generales	96
Perspectivas	97
Referencias generales.....	98

Lista de siglas y símbolos

Lista de siglas

Sigla	Significado
AM1	Austin Model 1
B3LYP	Becke, 3-parameter Lee Yang Parr
CLOA	Combinación Lineal de Orbitales Atómicos
CNDO	Complete Neglect Differential Overlap
DZ	Base Doble Zeta
DZV	Base de Doble Zeta de Valencia
GTF	Funciones Tipo Gaussianas
HF	Hartree Fock
INDO	Intermediate Neglect Differential Overlap
MC	Mecánica Cuántica
MEE	Métodos de Estructura Electrónica
MM	Modelado Molecular
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
OA	Orbital Atomic
OM	Orbital Molecular
QZ	Base Quadruple Zeta
PM6	Parametrized Model Six
PMC	Polarized Continuum Model
STO	Orbitales Tipo Slater
TZ	Base Triple Zeta

Lista de símbolos

Símbolo	Significado
A	Afinidad Electrónica
$f_j^-(\mathbf{r})$	Ataque Electrofílico
$f_j^+(\mathbf{r})$	Ataque Nucleofílico
$f_j^0(\mathbf{r})$	Ataque por Radicales libres
q_i, q_j	Carga Atómica en el átomo i y en el átomo j
k_B	Constante de Boltzmann
\hbar	Constante de Planck entre 2π
(\vec{R})	Coordenadas Nucleares
$\rho(\mathbf{r})$	Densidad Electrónica
$\rho_{N+1}(\mathbf{r})$	Densidad Electrónica del anión
$\rho_{N-1}(\mathbf{r})$	Densidad Electrónica del catión
$\rho_N(\mathbf{r})$	Densidad Electrónica del neutro
$R_{i,a}$	Distancia Núcleo-Electrón
$r_{1,2}$	Distancia Electrón-Electrón
η	Dureza Absoluta
X	Electronegatividad
ϵ_i	Energía de la Molécula en la configuración i
I	Energía de Ionización
E_{HF}	Energía Óptima de Hartree Fock
ϵ_i	Energía Orbital
E_v	Energía que Depende del potencial externo
E	Energía Total del sistema

$E_0[\rho_0]$	Energía Total del sistema en su estado basal dependiente del funcional de la densidad
ε_i	Energías Orbitales
ϕ_i	Espín Orbitales Moleculares
ζ	Exponente del Orbital de Gaussianas
$\chi(x)$	Exponente Orbital de Slater
x_s	Funciones de Base
Ψ	Función de Onda del Sistema
ψ^{ele}	Función de Onda Electrónica
ϕ_{1s}^{FS}	Función Normalizada tipo Slater
ϕ_{1s}^{GS}	Función Normalizada tipo Gaussiana
$f(r)$	Función Fukui
P_i	Función de Distribución de Maxwell-Boltzmann
$T[\rho]$	Funcional de la Energía Cinética
$T_s[\rho]$	Funcional de la Energía Cinética de Kohn-Sham
$V_{ee}[\rho]$	Funcional de la Energía de Interacción Electrón-Electrón
$Exc[\rho]$	Funcional de Intercambio y Correlación
m_{nuc}, M	Masa del Núcleo
m_{el}	Masa de los Electrones
N	Número de Electrones
Z	Número Atómico de los Núcleos
\hat{T}	Operador de Energía Cinética
\hat{V}	Operador de Energía Potencial
\bar{F}	Operador de Fock
\bar{K}_l	Operador de Intercambio

\bar{V}_{ne}	Operador de las Interacciones entre los Electrones y los Núcleos
\bar{V}_{ee}	Operador de las Interacciones Electrón-Electrón
$\mathbf{h}^{ks}(\mathbf{1})$	Operador de Kohn-Sham
∇_i^2	Operador Laplaciano
∇	Operador Nabla
$\phi(\vec{r})$	Orbitales Atómicos
$(\theta_i^{ks})^2$	Orbitales Atómicos de Kohn-Sham
ω^-	Poder de Electrodonación
ω^+	Poder de Electroaceptación
$v(\mathbf{r}_i)$	Potencial Externo
V_{xc}	Potencial de Intercambio y Correlación
μ	Potencial Químico Electrónico
$(\mathbf{N}+1)$	Molécula de tipo Anión
$(\mathbf{N}-1)$	Molécula de tipo Cation
\mathbf{T}	Temperatura Absoluta

Índice de figuras

Figura		Página
Figura 1.1.	Ácido 2-(2(2,6-diclorofenilamino)fenil)ácido acético (Fuente: elaboración propia).	16
Figura 1.2.	4-hidroxiclofenaco (Fuente: elaboración propia).	18
Figura 1.3.	DCF3 (Fuente: elaboración propia).	19
Figura 1.4.	Ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético (Fuente: elaboración propia).	19
Figura 1.5.	Ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético (Fuente: elaboración propia).	20
Figura 2.1.	Aproximaciones de DFT y funcional híbrido (Fuente: elaboración propia).	25
Figura 2.2	Funciones de base (Fuente: elaboración propia).	28
Figura 2.3.	Cronología de la Teoría del estado de transición (van't Hoff, 1884).	34
Figura 2.4.	Ruta de una reacción general del electrodo.	36
Figura 2.5.	Los procesos en un electrodo de reacción representados como resistencias.	36
Figura 2.6.	Voltamperometría de dos sustancias presentes en la misma solución (Bard et al., 1980).	38
Figura 2.7.	Modelo microcinético que muestra procesos elementales para CO ₂ (de Souza Lucas et al., 2021).	39
Figura 2.8.	Relación i-E desde el punto de vista cinético de las reacciones de transferencia de electrones (Bard et al., 1980).	41
Figura 2.9.	Magnitud del voltamperograma cíclico según las reglas propuestas por la IUPAC (Fogg & Wang, 1999).	42
Figura 3.1.	Diagrama de flujo de la evaluación de la reactividad del contaminante emergente seleccionado.	43
Figura 3.2.	Estructura de diclofenaco (Fuente: elaboración propia).	44
Figura 3.3.	Confórmero de diclofenaco optimizado en fase acuosa, a) nivel de teoría B3LYP/6-311G** b) ωB97XD/6-311G** y c) M06/6-311G**.	45
Figura 3.4.	Espectro experimental de infrarrojo de la molécula diclofenaco (Tomado de (Biotechnology, 2024)).	45
Figura 3.4a.	Espectro de Infrarrojo de la molécula diclofenaco en fase acuosa al nivel de Teoría B3LYP/6-311G**.	46
Figura 3.4b.	Espectro Infrarrojo de la molécula diclofenaco en fase acuosa al nivel de Teoría ωB97XD/6-311G**.	46
Figura 3.4c.	Espectro Infrarrojo de la molécula diclofenaco en fase acuosa al nivel de Teoría M06/6-311G**.	47
Figura 3.5.	Distribución espacial del orbital HOMO en el nivel de teoría a) B3LYP, b) ωB97XD, c) M06, el orbital LUMO en el nivel de teoría d) B3LYP, e) ωB97XD, f) M06 en fase gas. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.4 u.a. ³ .	48
Figura 3.6.	Distribución espacial del orbital HOMO en el nivel de teoría a) B3LYP, b) ωB97XD, c) M06, el orbital LUMO en el nivel de teoría d) B3LYP, e) ωB97XD, f) M06 en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.4 u.a. ³ .	49
Figura 3.7.	Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para diclofenaco en el nivel de Teoría B3LYP/6-311G**.	50

Figura 3.8.	Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para diclofenaco en el nivel de Teoría ω B97XD/6-311G**.	51
Figura 3.9.	Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para diclofenaco en el nivel de Teoría M06/6-311G**.	52
Figura 3.10.	Isosuperficies de la función Fukui para diclofenaco de acuerdo a a) la ecuación (2.58), b) a la ecuación (2.59) y c) a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311G**. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ .	53
Figura 3.11.	Isosuperficies de la función Fukui para diclofenaco de acuerdo a a) la ecuación (2.58), b) a la ecuación (2.59) y c) a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría M06/6-311G**. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ .	53
Figura 4.1.	Diagrama de flujo de la coordenada de reacción.	54
Figura 4.2.	Diclofenaco y metabolitos principales.	55
Figura 4.3.	Esquema de coordenada de reacción posición 2C.	56
Figura 4.4.	Esquema de coordenada de reacción posición 1C.	56
Figura 4.5.	Esquema de coordenada de reacción posición 3C.	57
Figura 4.6.	Esquema de coordenada de reacción posición 5C.	57
Figura 4.7.	Esquema de coordenada de reacción posición 12C.	58
Figura 4.8.	Esquema de coordenada de reacción posición 13C.	58
Figura 5.1.	Metodología de adsorción de DCF sobre fibra de carbono.	62
Figura 5.2.	La disposición atómica en el sistema finito de carbono empleado en este trabajo.	62
Figura 5.3.	DCF sobre fibra de carbono, optimizada por medio del nivel semiempírico PM6.	63
Figura 5.4.	Espectro DOS del sistema DCF-FC evaluado en el nivel semiempírico PM6.	64
Figura 5.5.	Espectro LDOS de DCF-fibra de carbono, donde se muestra la densidad total en color rojo, LDOS del DCF en color azul y LDOS correspondiente a los átomos de carbono que están interaccionando con el DCF en color verde.	64
Figura 5.6.	DCF-Na ⁺ -FC con una blandura de $S = 0.1754$.	66
Figura 5.7.	Estructura optimizada del sistema DCFA-FC en el nivel semiempírico PM6.	67
Figura 5.8.	Puente de hidrógeno intramolecular formado entre los átomos O186-H224 durante la interacción del DCFA con la FC.	67
Figura 5.9.	Fragmentos susceptibles en el fármaco: grupo acético y nitrógeno del grupo amino.	68
Figura 5.10.	Diagramas NCI para el a) diclofenaco, b) diclofenaco sódico y c) diclofenaco en su forma aniónica.	69
Figura 6.1.	La disposición atómica en el cúmulo de óxido de cobre (I) diseñado.	72
Figura 6.2.	DCF sobre óxido de cobre (I), optimizada al nivel semiempírico PM6.	73
Figura 6.3.	Espectro DOS de DCF-óxido de cobre.	73
Figura 6.4.	Espectro LDOS de DCF-óxido de cobre (I).	74
Figura 6.5.	DCF-Cu ₂ O con una blandura de $s_k = 2.00$.	74
Figura 6.6.	DCF-Na ⁺ -FC con una blandura de $s_k = 2.6$.	75
Figura 6.7.	DCFA-Cu ₂ O con una blandura de $s_k = 1.5$.	76

Figura 6.8.	Fragmentos susceptibles en el fármaco.	77
Figura 6.9.	Diagramas NCI para el a) diclofenaco, b) diclofenaco sódico y c) diclofenaco en su forma aniónica.	78
Figura 7.1.	Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 0.05 M + 0.1 M=[Na ₂ SO ₄] a diferentes velocidades de barrido.	80
Figura 7.2.	Gráfico de log J _{pa} vs log v.	81
Figura 7.3.	Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 0.005 M + 0.1 M=[Na ₂ SO ₄] a diferentes velocidades de barrido.	82
Figura 7.4.	Gráfico de log J _{pa} vs log v.	82
Figura 7.5.	Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 1x10 ⁻⁴ M + 0.1 M=[Na ₂ SO ₄] a diferentes velocidades de barrido.	83
Figura 7.6.	Gráfico de log J _{pa} vs log v.	84
Figura 7.7.	Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 1x10 ⁻⁵ M + 0.1 M=[Na ₂ SO ₄] a diferentes velocidades de barrido.	84
Figura 7.8.	Gráfico de log J _{pa} vs log v.	85
Figura 7.9.	Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 5x10 ⁻⁵ M + 0.1 M=[Na ₂ SO ₄] a diferentes velocidades de barrido.	86
Figura 7.10.	Gráfico de log J _{pa} vs log v.	87
Figura 8.1.	Mecanismo de oxidación del diclofenaco en medio acuoso (Boumya et al., 2021).	89
Figura 8.2.	Diagrama unidimensional de predominancia de especies químicas a un pH mayor de 4.2 a) DCF-H, b) DCF-A, y c) {DCF-A-Na ⁺ } ⁰ (par iónico).	91
Figura 8.3.	Voltamperograma cíclico obtenido a 10 mVs-1 obtenido a partir de sistema (-) UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na ₂ SO ₄ y (- - -) UME-FC/0.1 M de Na ₂ SO ₄ , a un pH=7 y 25 °C.	91
Figura 8.4.	Mecanismo de reducción propuesto para el par iónico {DCF-A-Na ⁺ } ⁰ .	92
Figura 8.5.	Voltamperogramas cíclicos obtenidos a partir del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF + 0.1 M de Na ₂ SO ₄ a pH=7 y 25 °C y diferentes velocidades de barrido.	92
Figuras 8.6.	Trazado de J _p vs v ^{1/2} de acuerdo con la ecuación de Randles-Sevcik (J. E. B. Randles, 1947) (A. Sevcik, 1948).	93
Figura 8.7.	Trazado de log J _p vs log v.	93
Figura 8.8.	Trazados de Tafel a partir de un voltamperograma obtenido del sistema UME-FC/0.001 M DCF + 0.1 M de Na ₂ SO ₄ a pH=7 y 25 °C y a 5 mVs ⁻¹ .	94
Figura 8.9.	Estructuras optimizadas en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H con distancias de enlace: N-C:1.41, N-H:1.03, C=O:1.21, C-O:1.35, O-H:0.99, C-Cl:1.70 y b) {DCF-A-Na ⁺ } ⁰ N-C:1.41, N-H:1.04, C=O:1.27, C-O:1.26, O-Na:2.30, C-Cl:1.70. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a. ³ .	94
Figura 8.10.	Distribución del orbital frontera HOMO a un valor de isodensidad de 0.08 e/u.a. ³ , en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H y b) {DCF-A-Na ⁺ } ⁰ .	95
Figura 8.11.	Distribución del orbital frontera LUMO a un valor de isodensidad de 0.08 e/u.a. ³ , en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H y b) {DCF-A-Na ⁺ } ⁰ .	95

Índice de tablas

Tabla		Página
Tabla 3.1.	Calor de formación en kcalmol ⁻¹ para los diferentes conformeros de diclofenaco en el nivel semiempírico PM6 en fase gaseosa.	44
Tabla 3.2.	Valores de energías electrónicas para la molécula de diclofenaco en fase gaseosa.	47
Tabla 3.3.	Valores de energías electrónicas para la molécula de diclofenaco en fase acuosa.	47
Tabla 3.4.	Parámetros de reactividad global, para diclofenaco, evaluados al nivel de teoría X/6-311G** (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.21-2.24).	47
Tabla 3.5.	Parámetros de reactividad global, para diclofenaco, evaluados al nivel de teoría X/6-311G** (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ωB97XD) en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.21-2.24).	48
Tabla 4.1.	Energías de activación y productos de la reacción en el nivel de teoría B3LYP/6-311G**.	59
Tabla 5.1.	Valores de la $s(\vec{r})$ en la FC y el DCF-FC evaluadas de acuerdo a la ecuación (6.14) y en el nivel semiempírico PM6.	65
Tabla 5.2.	Valores de la $s(\vec{r})$ en la FC y el DCF ⁻ -Na ⁺ -FC evaluadas de acuerdo a la ecuación (6.14) y en el nivel semiempírico PM6.	66
Tabla 5.3.	Valores de la $s(\vec{r})$ de la FC y el DCFA-FC evaluadas de acuerdo a la ecuación (6.14) y en el nivel semiempírico PM6.	67
Tabla 5.4.	Cargas de Mulliken en Hartree para DCF, DCFA y DCF ⁻ -Na ⁺ .	68
Tabla 6.1.	Cargas de Mulliken para DCF, DCFA y DCF ⁻ Na ⁺ .	76
Tabla 7.1.	Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 0.05 M.	80
Tabla 7.2.	Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 0.05 M.	80
Tabla 7.3.	Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 0.005 M.	82
Tabla 7.4.	Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 0.005 M.	82
Tabla 7.5.	Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 1x10 ⁻⁴ M.	83
Tabla 7.6.	Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 1x10 ⁻⁴ M.	83
Tabla 7.7.	Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 1x10 ⁻⁵ M.	85
Tabla 7.8.	Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 1x10 ⁻⁵ M.	85
Tabla 7.9.	Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 5x10 ⁻⁵ M.	86
Tabla 7.10.	Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 5x10 ⁻⁵ M.	87
Tabla 8.1.	Parámetros de reactividad global para las especies protonada y par iónico del DCF en el nivel semiempírico PM7.	95

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son compuestos químicos no relacionados entre sí, que se emplean para el control del dolor, la inflamación y la fiebre; tienen efectos centrales y periféricos, muchos de los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) (Rivera-Ordóñez, 2006). Su efecto analgésico se basa en la inhibición de la producción de prostaglandinas periféricas y centrales; a nivel central, desensibiliza las neuronas medulares y supramedulares, lo que permite la regulación central (inhibición) de la sensación de dolor (Rivera-Ordóñez, 2006). No provocan depresión respiratoria, tolerancia ni dependencia física. Su efecto analgésico es limitado e independiente de la dosis; aumentar la dosis puede prolongar el efecto, pero deja de ser analgésico y aumenta la incidencia de efectos secundarios. Son eficaces en el tratamiento del dolor leve a moderado y, en algunos casos, pueden controlar las infecciones graves, el dolor posoperatorio y dolor de colon (Valdivielso Serna, 1998).

El término AINE incluye los tradicionalmente considerados AINE (como ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco), los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), también conocidos como COXIB, y el ácido acetilsalicílico (AAS) (Loza, 2011). La ciclooxigenasa (COX) es una enzima que impulsan la conversión del ácido araquidónico en PG y prostanoides. COX-2 produce prostaglandina E2 (PGE2) y prostaciclina (PGI2), ambos intermediarios de la inflamación (Stolfi et al., 2013).

Debido a su efectividad comprobada, los AINEs se trata de un grupo farmacológico sumamente utilizado en situaciones de automedicación y se estima que entre el 40% y el 60% de su uso se debe a personas mayores de 60 años (Castel-Branco et al., 2013). En muchas ocasiones se minimizan los riesgos gastrointestinales (Rahme & Nedjar, 2007) y cardíacos (McGettigan & Henry, 2006). Por otro lado, con respecto al uso animal, también son prescritos para tratamiento de osteoartritis en caninos, en donde el riesgo es gastrointestinal, mientras que en felinos el riesgo es mayor, al grado de provocar insuficiencia renal (González-Corrales et al., 2020).

El diclofenaco (DCF), o ácido 2-(2(2,6-diclorofenilamino)fenil)acético (**Figura 1.1**), es un fármaco de tipo AINE, de venta libre en todos los países, fuerte inhibidor de la ciclooxigenasa y de la producción de leucotrienos (Lagos Quezada et al., 2019). Es preferentemente selectivo por la enzima COX-2 (Martínez Ruiz & Gómez Rojas, 2014); y se prescribe por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se estima que más del 50% del total de la dosis de diclofenaco se excreta en la orina junto a su principal metabolitos (Pérez & Barceló, 2008).

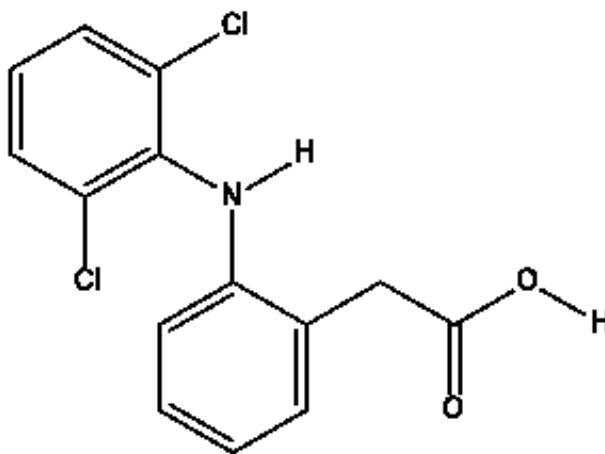


Figura 1.1. Ácido 2-(2(2,6-diclorofenilamino)fenil)acético (Fuente: elaboración propia).

Por tratarse de un contaminante emergente muy frecuente en el agua, en este proyecto nos interesamos por estudiar su comportamiento electroquímico modelado por la química computacional, para llevarlo a cabo de manera experimental encontrando información para coadyuvar a otros grupos de investigación a degradar este tipo de contaminantes. Así, el Capítulo 1 de este estudio se centra en el diclofenaco y sus metabolitos, por qué son de preocupación ambiental, las hipótesis de este estudio y los objetivos generales y específicos que guiaron el desarrollo de este proyecto. El Capítulo 2 proporciona, por una parte, la descripción general de la función de onda, los métodos computacionales utilizados, por qué se usan y algunas teorías específicas, como la teoría de la densidad de estados; por otra parte, también incluye las teorías más importantes para el desarrollo de teorías experimentales, a saber, las ecuaciones relacionadas con el proceso cinético entre el sistema y el microelectrodo. El Capítulo 3 presenta los primeros resultados sobre la reactividad del diclofenaco utilizando tres niveles diferentes de teoría, y se selecciona el más apropiado para las siguientes investigaciones. El Capítulo 5 presenta las coordenadas de reacción del diclofenaco con especies radicales, sus energías de activación y sus productos. El Capítulo 6 describe el comportamiento del diclofenaco en superficies, que sirve como guía para estudios experimentales. En el Capítulo 7 evaluamos diferentes concentraciones del fármaco para comprender su perfil electroquímico, y se destaca que es un comportamiento regido por la transferencia de carga, a diferencia del Capítulo 8, donde demostramos un comportamiento difusional en solo una de las concentraciones estudiadas. Finalmente, se presentan las conclusiones y perspectivas de este trabajo.

Capítulo 1. Antecedentes

La frecuencia con la que se detecta el diclofenaco (DCF) en el agua impacta en el medio ambiente, debido al alto consumo y la baja eficiencia de remoción por los procesos convencionales, tales como las plantas de tratamiento de aguas residuales (Pérez & Barceló, 2008). En México, el DCF se ha detectado en agua superficial (28-32 ng/L)(Félix-Cañedo et al., 2013); en agua residual (1720-6360 ng/L) (Gibson et al., 2007); y en la trucha arcoíris, que sufre alteraciones citológicas en el hígado, riñón y branquias (Saravanan et al., 2011). Específicamente el diclofenaco se ha detectado en los canales de Xochimilco, en las zonas agrícola (2161.5 ng/L) como en la urbana (586.5 ng/L) y turística (419.5 ng/L) (Campos & Alvarado, 2007). Con base a lo anterior se ha concluido que, las aguas de esa zona que se usan para regar cultivos o que son usadas para consumo humano por agricultores están contaminadas con DCF. Además, los metabolitos primarios se excretan junto con el diclofenaco.

De acuerdo con Davies, el patrón de los metabolitos del diclofenaco en la orina humana es el mismo tras el uso tópico y oral (Davies & Anderson, 2012). En total, son seis metabolitos y representan el 90% y el 65% del total de diclofenaco excretado en la orina y en las heces, respectivamente (Blum et al., 1996) y se describen a continuación:

Los principales metabolitos humanos del diclofenaco son el 4-hidroxiclofenaco y el 5-hidroxiclofenaco. Ambos se excretan principalmente en forma conjugada y sólo menos del 1% se excreta sin cambios (Stierlin & Faigle, 1979). En algunos animales, se ha demostrado que el 4-hidroxiclofenaco tiene un 30% del efecto antiinflamatorio y antipirético del diclofenaco (Davies & Anderson, 1997).

El principal metabolito del DCF en humanos es el 4-hidroxiclofenaco o 4'-OH-DCF (ácido 2-(2-((2,6-dicloro-4-hidroxifenil)amino)fenil)acético) (**Figura 1.2**). Así, en aguas residuales, las concentraciones a las que se han encontrado fueron: para diclofenaco 349 ng/L, y para el 4-hidroxiclofenaco 237 ng/L (Pérez & Barceló, 2008). Este metabolito constituye entre el 20-30% de la dosis excretada en la orina, y 10-20% de la dosis excretada en la bilis (Riess et al., 1978; Stierlin & Faigle, 1979). De igual forma, representa un producto de la degradación del diclofenaco por el hongo de pudrición blanca *P. hanerochaete sordida* (Hata et al., 2010).

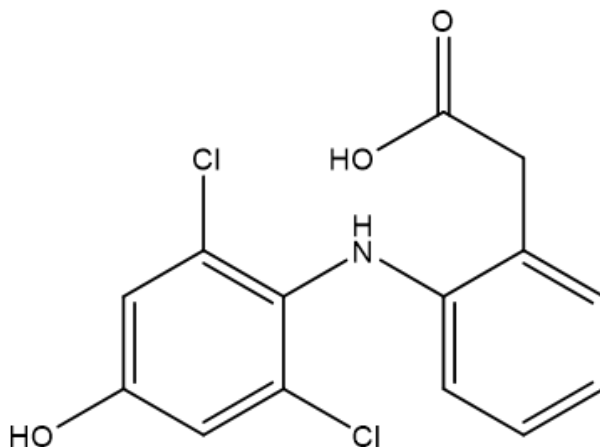


Figura 1.2. 4-hidroxiclofenaco (Fuente: elaboración propia).

Otro metabolito no mayoritario es el ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético (**Figura 1.3**), resulta de la hidroxilación en un sitio sustituido con cloro (Moreira et al., 2018). También resulta de la degradación fotocatalítica de diclofenaco (Cordero García, 2018).

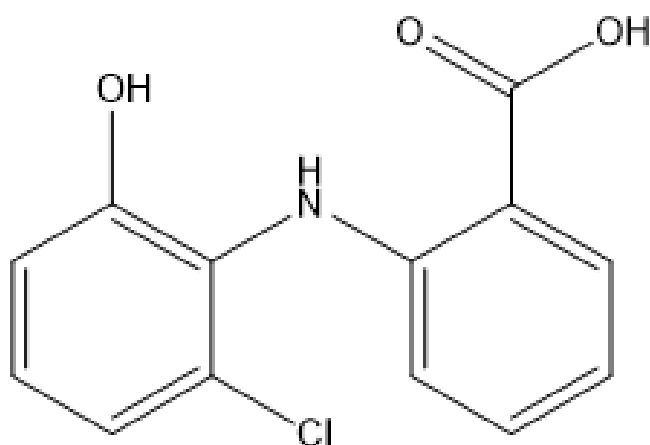


Figura 1.3. DCF3 (Fuente: elaboración propia).

Por otro lado, el 3-hidroxidiclofenaco (ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético) (**Figura 1.4**), se produce con ayuda de las enzimas del citocromo P450 hepático en humanos y animales (Facey et al., 2018). También lo generan los hongos *Pestalotiopsis sp.* y *Epicoccum nigrum* (Webster et al., 1998).

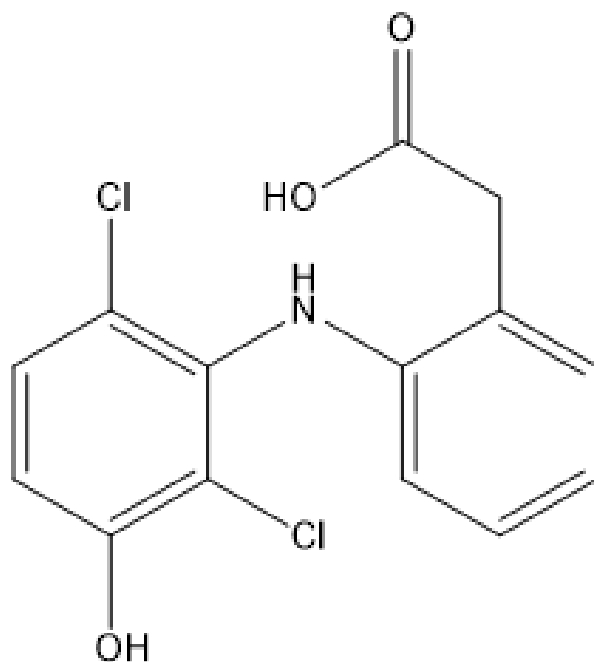


Figura 1.4. Ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético (Fuente: elaboración propia).

Como último metabolito, tenemos al 5-hidroxidiclofenaco (**Figura 1.5**), considerado como el segundo en importancia en la metabolización humana. Este metabolito, comúnmente denominado 5-OH-DCF (ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético), también puede ser un

producto de la degradación de diclofenaco utilizando un biorreactor basado en *P. oxalicum*, que posee la habilidad de degradar compuestos aromáticos (Olicón-Hernández et al., 2019). Asimismo, es un producto de la degradación del diclofenaco por el hongo de pudrición blanca *P. sordida* (Hata et al., 2010).

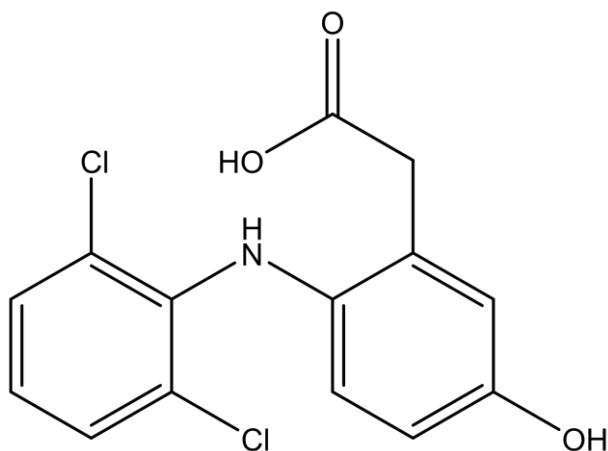


Figura 1.5. Ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético (Fuente: elaboración propia).

1.1 Planteamiento del problema

La presencia de principios activos farmacéuticos en el medio ambiente es cada vez más preocupante, debido a que son liberados al medio ambiente, lo que los convierte en agentes contaminantes, a través de desechos y subproductos industriales, excreciones humanas y animales, basura doméstica, etcétera (Moreno-Ortiz et al., 2013). Los fármacos contaminantes que destacan son los de venta libre, como el paracetamol o el ibuprofeno, entre otros, pertenecientes al grupo de los AINE. Los AINE representan los fármacos utilizados en el primer peldaño de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Prieto Seteín, 2007). Otro de los AINE que se encuentra en la lista de contaminantes es el diclofenaco. Se ha sugerido que en los próximos años la concentración de este fármaco aumentará hasta alcanzar concentraciones peligrosas debido a su amplio uso, lo que puede causar afectación en la vida animal y vegetal que se encuentre en contacto con aguas contaminadas con dicho fármaco (Pérez & Barceló, 2008). Sin embargo, hasta donde sabemos, existe controversia en el mecanismo de degradación propuesto para explicar la eliminación este fármaco de aguas contaminadas. Por lo que, en el presente proyecto se propone utilizar las teorías aceptadas de la mecánica cuántica para determinar el comportamiento del fármaco y posteriormente pueda ser utilizado para determinar un mecanismo de degradación.

1.2 Hipótesis

El empleo de las teorías aceptadas de la mecánica cuántica y simulaciones computacionales, permite evaluar las propiedades electrónicas del DCF, para proponer nuevos métodos experimentales para su degradación electroquímica en medio acuoso.

1.3 Justificación

En el presente trabajo analizaremos la reactividad molecular del DCF mediante el uso de descriptores de reactividad global y local derivados dentro de la Teoría de los Funcionales de la Densidad. Así como su proceso de adsorción sobre superficies electroactivas. Consideramos que este tipo de estudio contribuirá a una mejor comprensión del comportamiento químico de este importante fármaco y será

la base para proponer mecanismos de degradación específicos orientado a este contaminante emergente.

1.4 Objetivos

Determinar la reactividad del DCF a nivel molecular tanto en fase gaseosa como acuosa, y analizar el comportamiento electroquímico predicho por estudios teóricos, para proponer una posible ruta de degradación experimental por vía electroquímica.

1.5 Objetivos específicos

- Evaluar la reactividad del diclofenaco empleando descriptores globales y locales de reactividad en los niveles de teoría X/6-311G++(2d,2p) (donde X= B3LYP, M06, ω B97XD) para identificar los sitios más reactivos a las moléculas.

- Analizar los estados de transición involucrados en las coordenadas de reacción, basadas en la reactividad mostrada por el fármaco, empleando los niveles de teoría B3LYP/6-311G++(2d,2p) para identificar la ruta con la menor energía de activación.

- Utilizar la mecánica cuántica para evaluar la reactividad a nivel molecular que exhibe el diclofenaco y sus metabolitos al interactuar con una superficie de fibra de carbono.

- Utilizar la mecánica cuántica para evaluar la reactividad a nivel molecular que exhibe el diclofenaco y sus metabolitos al interactuar con una superficie de óxido de cobre (I).

- Diseñar baños electroquímicos/acuosos modelo que contengan al fármaco, para analizar las propiedades termodinámicas y cinéticas involucradas durante el proceso redox del DCF.

- Diseñar baños electroquímicos/acuosos modelo que contengan al fármaco, para analizar las propiedades termodinámicas y cinéticas involucradas durante el proceso redox del DCF, respaldadas por la mecánica cuántica.

Capítulo 2. Teoría

2.1.1 La función de onda

Para explicar el estado de un sistema en mecánica cuántica, es posible postular una función de las coordenadas de las partículas, llamada función de onda o función de estado ψ (Griffiths, 1955). Ya que el estado cambia con el tiempo, ψ es también función del tiempo. Para un sistema unidimensional de una sola partícula tenemos $\psi = \psi(x, t)$. La función de onda contiene toda la información que es posible comprender acerca de un sistema, de manera que en lugar de hablar de “estado descrito por la función de onda ψ ” se habla simplemente de “estado ψ ”. En este sentido, para conocer el estado futuro de un sistema mecanocuántico conociendo el estado presente se necesita una ecuación que prediga cómo cambia la función de onda con el tiempo, por ejemplo, para un sistema unidimensional de una sola partícula se postula que esta ecuación es (Shankar, 1994):

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \psi}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi(x,t)}{\partial x^2} + V(x,t)\psi(x,t) \quad (2.1)$$

donde la constante \hbar se define como

$$\hbar = \frac{h}{2\pi} \quad (2.2)$$

En esta ecuación (2.1), conocida como ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (o ecuación de onda de Schrödinger), las variables se definen como m es la masa de la partícula, y $V(x, t)$ es la función de energía potencial del sistema. El concepto de función de onda y la ecuación que proporciona la forma en la que dicha función cambia con el tiempo fueron derivadas en 1926 por el físico austriaco Erwin Schrödinger (1887-1961) (Shankar, 1994). La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo contiene la primera derivada de la función de onda respecto al tiempo y permite calcular la función de onda futura (estado) en cualquier tiempo, si se conoce la función de onda en el instante de tiempo t_0 (Shankar, 1994). Empleando esta función Max Born poco después de que Schrödinger descubriese su ecuación, postuló que la función (2.3) corresponde a la probabilidad de encontrar la partícula en el tiempo t en la región del eje x comprendida entre x y $x + dx$ (Born, 1954):

$$|\Psi(x, t)|^2 dx \quad (2.3)$$

En la ecuación (2.3), las barras indican valor absoluto y dx es la longitud infinitesimal del eje x . La función $|\Psi(x, t)|^2$ es la densidad de probabilidad de encontrar a la partícula en cualquier lugar infinitesimal del eje x .

2.1.2 Método de Hartree –Fock

Para el átomo de hidrógeno, se conoce la función de onda exacta. Para los átomos de helio y litio, se han calculado funciones de onda muy precisas, incluyendo distancias interelectrónicas en las funciones variacionales. Para átomos con números atómicos más elevados, el mejor procedimiento para obtener una mejor función de onda consiste en determinar, en primer lugar, una función de onda aproximada empleando el método de Hartree-Fock, mismo que es el punto de partida para emplear orbitales atómicos y moleculares en sistemas polielectrónicos (Szabo & Ostlund, 1996).

El operador Hamiltoniano para un átomo con n electrones es

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \frac{Ze^2}{r_i} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2.4)$$

donde se considera que el núcleo es una masa puntual infinitamente pesada. La primera suma en la ecuación (2.4) abarca los operadores de energía cinética para los n electrones. La segunda suma es la energía potencial para las atracciones entre los electrones y el núcleo de la carga Ze (para un átomo

neutro $Z=n$). La última suma es la energía potencial para las repulsiones interelectrónicas; la restricción $j>i$ evita contar dos veces la misma repulsión interelectrónica y excluye los términos de tipo e^2/r_{ii} .

Note que el término de repulsión interelectrónica e^2/r_{ij} no es separable. Para resolver esta situación, la ecuación de Schrödinger se separa en n ecuaciones hidrogenoides monoeléctricas y la función de onda de orden cero es el producto de n hidrogenoides (monoeléctricos) (Szabo & Ostlund, 1996).

$$\psi^{(0)} = f_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) f_2(r_2, \theta_2, \Phi_2) \cdots f_n(r_n, \theta_n, \Phi_n) \quad (2.5)$$

donde los orbitales hidrogenoides, ecuación (2.6) son:

$$f = R_{nl}(r) Y_l^m(\theta, \Phi) \quad (2.6)$$

Para el estado fundamental de un átomo, rellenamos cada uno de los orbitales más bajos con dos electrones de espín opuesto, de acuerdo con el principio de exclusión de Pauli, obteniendo así la configuración del estado fundamental. Pese a que la función de onda aproximada (2.5) es útil cualitativamente, no tiene precisión cuantitativa. Una razón de ello es que todos los orbitales emplean la carga total Z , para resolver lo anterior se emplea una función de onda variacional que tenga la misma forma que (2.6) pero sin que este restringida al orbital hidrogenoide o cualquier otra forma particular, de tal forma que:

$$\Phi = g_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) g_2(r_2, \theta_2, \Phi_2) \cdots g_n(r_n, \theta_n, \Phi_n) \quad (2.7)$$

y se busca las funciones g_1, g_2, \dots, g_n que minimizan la integral variacional $\int \Phi^* \hat{H} \Phi dv / \int \Phi^* \Phi dv$

Como simplificación, se aproximan los mejores orbitales atómicos posibles por orbitales dados, por el producto de un factor radial por un armónico esférico:

$$g_i = h_i(r_i) Y_{m_i}^{l_i}(\theta_i, \Phi_i) \quad (2.8)$$

Esta aproximación se emplea generalmente en cálculos atómicos (Szabo & Ostlund, 1996).

El procedimiento para calcular las funciones g_i , fue introducido por Hartree en 1928, y se denomina método del campo autoconsistente (SCF) de Hartree. El método de Hartree considera seleccionar una función de onda en la forma de:

$$\Phi_0 = s_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) s_2(r_2, \theta_2, \Phi_2) \cdots s_n(r_n, \theta_n, \Phi_n) \quad (2.9)$$

donde cada función s_i es una función normalizada multiplicada por un esférico armónico. La energía potencial de interacción entre las cargas puntuales Q_1 y Q_2 es $V_{12} = Q_1 Q_2 / r_{12} = Q_1' Q_2' / (4\pi\epsilon_0 r_{12})$. Tomamos ahora Q_2 y la esparcimos hasta tener una distribución continua de carga, de tal forma que p_2 sea la correspondiente densidad de carga, o carga por unidad de volumen. La carga infinitesimal que hay en el volumen infinitesimal dv_2 es $p_2 dv_2$, y, sumando las interacciones entre Q_1 y los elementos infinitesimales de carga, se tiene:

$$V_{12} = \frac{Q_1}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{p_2}{r_{12}} dv_2 \quad (2.10)$$

Para el electrón 2 (con carga $-e$), la densidad de carga de la hipotética nube de carga viene dada por $p_2 = -e|s_2|^2$, y para el electrón 1 $Q_1 = -e$. Por tanto,

$$V_{12} = e'^2 \int \frac{p_2}{r_{12}} dv_2 \quad (2.11)$$

donde $e'^2 = e^2 / (4\pi\epsilon_0)$. Sumando las interacciones con los otros electrones, se tiene

$$V_{12} + V_{13} + \dots + V_{1n} = \sum_{j=2}^n e'^2 \int \frac{|s_j|^2}{r_{1j}} dv_j \quad (2.12)$$

La energía potencial entre el electrón 1 y los restantes electrones y el núcleo es entonces

$$V_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) = \sum_{j=2}^n e'^2 \int \frac{|s_j|^2}{r_{1j}} dv_j - \frac{ze'^2}{r_1} \quad (2.13)$$

Es posible también hacer una aproximación adicional, aparte de suponer que la función de onda es un producto de orbitales monoeléctricos. Si se supone que el potencial efectivo actúa sobre un electrón en un átomo puede aproximarse adecuadamente mediante una función que depende solamente de r . Puede demostrarse que esta *aproximación del campo central* es, en general, válida. Si se promedia, $V_1(r_1, \theta_1, \Phi_1)$ sobre los ángulos, para obtener una energía potencial que solo depende de r_1 , se tiene que:

$$V_1(r_1) = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} V_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) \sin \theta_1 d\theta_1 d\Phi_1}{\int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \sin \theta d\theta d\Phi} \quad (2.14)$$

Si ahora se usa $V_l(r_l)$ como energía potencial de la ecuación de Schrödinger monoeléctrica:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 V_1(r_1) \right] t_1(1) = \epsilon_1 t_1(1) \quad (2.15)$$

si se resuelve la ecuación (2.13) es posible obtener la función propia $t_1(1)$ y el valor propio ϵ_1 , que será el orbital mejorado para el electrón 1. En la ecuación (2.14), ϵ_1 , es la energía orbital del electrón 1 en esta etapa de la aproximación. Puesto que la energía potencial en la ecuación (2.15) es esféricamente simétrica, el factor angular de $t_1(1)$ es un esférico armónico caracterizado por los números cuánticos l_l y m_l .

En 1951, Roothaan propuso representar los orbitales de Hartree-Fock como combinaciones lineales de un conjunto completo de funciones conocidas, llamadas funciones base (Tsuneda, 2014). El método de Roothaan accede a la función de onda de Hartree-Fock empleando algebra matricial y puede implementarse fácilmente en una computadora. Este método se usa con frecuencia para calcular funciones de onda de Hartree-Fock atómicas, y casi siempre para calcular funciones de onda de Hartree-Fock moleculares.

2.1.3 Método semiempírico

Los métodos semiempíricos se originan de un formalismo ab initio o de primeros principios y, a continuación, introducen suposiciones bastante drásticas para acelerar los cálculos, normalmente despreciando muchos de los términos menos importantes de las ecuaciones subyacentes. Para compensar los errores provocados por estas aproximaciones, se incorporan parámetros empíricos y se calibran con datos de referencia experimentales o teóricos fiables. Si el modelo semiempírico elegido conserva la física esencial para describir las propiedades de interés, la parametrización puede dar cabida a todos los demás efectos en un sentido promedio, y entonces es cuestión de validación y evaluación comparativa establecer la precisión numérica de tales métodos (Thiel, 2014).

2.1.4 Teorema de Hohenberg-Kohn

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn argumentaron que, para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y las demás propiedades electrónicas, están determinadas por la densidad de probabilidad electrónica del

estado fundamental $\rho_0(x, y, z)$ una función de solamente tres variables. La energía electrónica del estado fundamental E_0 es una función de ρ_0 y se escribe $E_0 = E_0[\rho_0]$, donde los corchetes denotan la relación funcional (Fiolhais et al., 2002). En este sentido dentro de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) se trata de calcular E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental empleando la densidad electrónica del estado fundamental, ρ_0 . La función de onda electrónica del estado fundamental, ψ_0 , de una molécula de n -electrones es una función propia del Hamiltoniano puramente electrónico de la siguiente ecuación (2.16) que está en unidades atómicas

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.16)$$

$$v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (2.17)$$

La cantidad $v(\mathbf{r}_i)$, energía potencial de la interacción entre el *electrón* i y los núcleos, depende de las coordenadas x_i, y_i, z_i del *electrón* i y de las coordenadas nucleares. Ya que en la ecuación de Schrödinger electrónica se resuelve para posiciones fijas de los núcleos, las coordenadas de los núcleos no son variables en la ecuación de Schrödinger electrónica. En DFT, $v(\mathbf{r}_i)$ se denomina potencial externo que actúa sobre el electrón i , ya que está producido por las cargas externas al sistema de electrones.

Por lo que, se determinan las funciones de onda electrónicas y las energías emitidas de la molécula como soluciones de la ecuación de Schrödinger electrónica. El Hamiltoniano puramente electrónico es la suma de los términos de la energía cinética electrónica, atracciones electrón-núcleo y repulsiones electrón-electrón (Fiolhais et al., 2002). En la **Figura 2.1**, se muestra cómo se parte del funcional universal para describir las aproximaciones de la Teoría de los Funcionales de la Densidad y con las aproximaciones describir los funcionales, en este caso solo se describen los que utilizaremos en este trabajo.

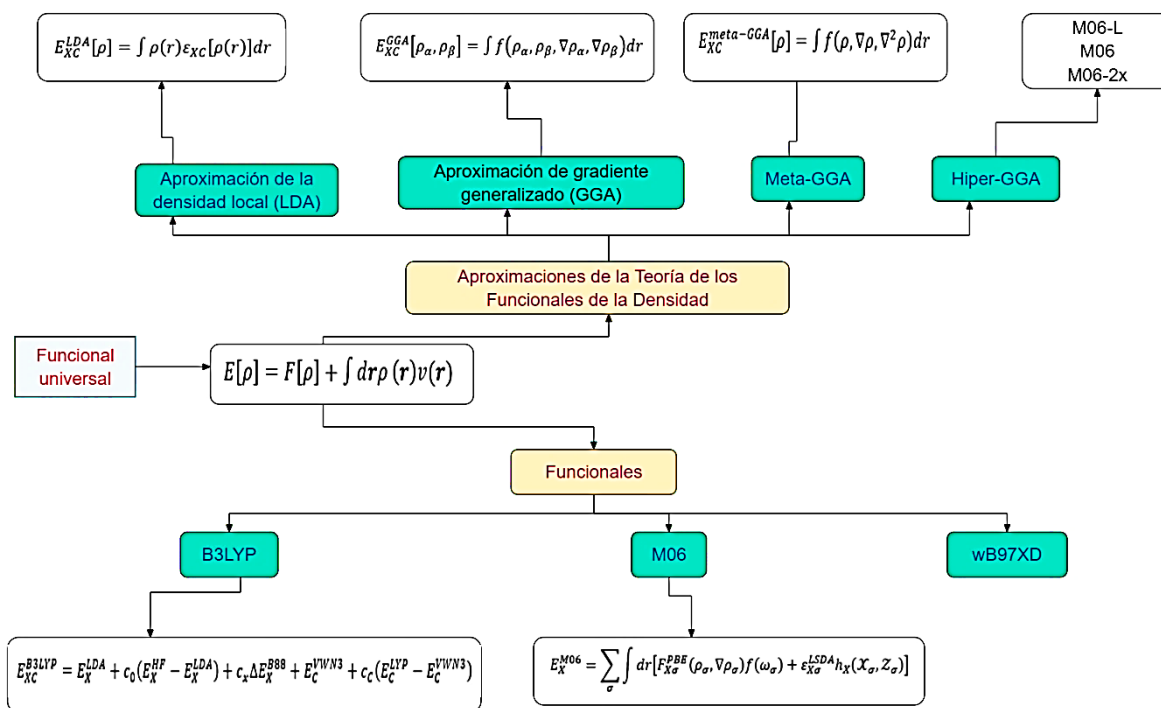


Figura 2.1. Aproximaciones de DFT y funcional híbrido (Fuente: elaboración propia).

2.1.5 Funcionales empleados en este trabajo

2.1.5.1 B3LYP

El funcional BLYP combina el funcional de intercambio de tres parámetros de Becke B3 (Becke, 1988), con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr, LYP (Lee et al., 1988; Miehlich et al., 1989). El funcional híbrido B3LYP se define como:

$$F_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)F_X^{Slater} + aF_X^{HF} + bF_X^{B88} + cF_C^{LYP} + (1 - c)F_C^{VWN} \quad (2.18)$$

Donde F_X^{Slater} se refiere al intercambio de Slater, F_X^{HF} el intercambio de Hartree-Fock, F_X^{B88} funcional de intercambio de Beckeys (Becke, 1988), F_C^{LYP} el funcional de correlación de Lee Yang y Parr (Lee et al., 1988) y F_C^{VWN} el funcional de correlación de Vosko, Wil y Nusair (Vosko et al., 1980). Los coeficientes son $a=0.20$, $b=0.72$ y $c=0.81$, que se adaptaron de otro funcional híbrido (Becke, 1993). Los valores de los coeficientes fueron originalmente determinados empíricamente por un ajuste lineal de mínimos cuadrados a 116 energías determinadas experimentalmente (Becke, 1993).

Esta función es óptima en el contexto de sistemas pequeños, ya que los sistemas con un tamaño creciente pueden experimentar errores en el calor de formación (Curtiss et al., 2000), para sistemas donde C-X está vinculado a un menor grado de alquilación (Check & Gilbert, 2005).

2.1.5.2 M06

Funcional completo de intercambio Hartree-Fock, M06-HF (Zhao & Truhlar, 2006), que es construido con las estrategias satisfacción de restricciones, modelado de la correlación de intercambio, hueco, ajustes empíricos y mezcla de intercambio Hartree-Fock y DFT de aproximación (Zhao & Truhlar, 2008). Este funcional depende de tres variables: densidad del espín ($\rho\sigma$), la densidad de gradiente reducido del espín ($\chi\sigma$), la energía cinética de la densidad del espín ($\tau\sigma$). Incluye términos basados en el funcional VSXC, y estos términos implican una variable de trabajo ($z\sigma$) y dos funciones de trabajo γ y h :

$$E_X^{M06} = \sum_{\sigma} \int dr [F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_{\sigma}, \nabla\rho_{\sigma})f(\omega_{\sigma}) + \varepsilon_{X\sigma}^{LSDA}h_X(\mathcal{X}_{\sigma}, \mathcal{Z}_{\sigma})] \quad (2.19)$$

Donde $h_X(\mathcal{X}_{\sigma}, \mathcal{Z}_{\sigma})$ se define como $h_X(\mathcal{X}_{\sigma}, \mathcal{Z}_{\sigma}) = \left(\frac{d_0}{\gamma(\mathcal{X}_{\sigma}, \mathcal{Z}_{\sigma})} + \frac{d_1\chi_{\sigma}^2 + d_2Z_{\sigma}}{\gamma_{\sigma}^2(\mathcal{X}_{\sigma}, \mathcal{Z}_{\sigma})} + \frac{d_3\chi_{\sigma}^4 + d_4\chi_{\sigma}^2Z_{\sigma} + d_5Z_{\sigma}^2}{\gamma_{\sigma}^3(\mathcal{X}_{\sigma}, \mathcal{Z}_{\sigma})} \right)$; $F_{X\sigma}^{PBE}$ es la densidad de energía de intercambio del modelo de intercambio PBE (Perdew et al., 1996), $\varepsilon_{X\sigma}^{LSDA}$ es la aproximación de la densidad de espín local (Kohn & Sham, 1965) para el intercambio y $f(\omega_{\sigma})$ es el factor de mejora de densidad de energía cinética de espín. Es el mejor funcional para una combinación termoquímica de grupo principal, es decir los cambios en energía calorífica; cinética e interacciones no covalentes; también para analizar moléculas organometálicas (Zhao & Truhlar, 2006).

2.1.5.3 ω B97XD

Es un funcional híbrido doble que incluye tanto el intercambio Hartree-Fock como la teoría de perturbaciones de segundo orden, ofrece errores estadísticos relativamente pequeños cuando se considera la estructura general y las distancias seleccionadas. Solamente para la geometría del centro de coordinación es la precisión de ω B97XD igualada por funcionales estándar como PBE y TPSS, mientras que M06 y M06L están asociados con errores más grandes (Minenkov et al., 2012). ω B97XD es una versión separada por rangos de la función 97 de Becke con corrección de dispersión adicional (Halsey-Moore et al., 2019); incluye un intercambio de HF del 65 % a largo alcance, contiene un 22 % de intercambio de HF de corto alcance y $\omega = 0.2$ (Salzner & Aydin, 2011).

WB97XD también incluye un término de corrección de largo alcance para tener en cuenta la descripción incorrecta de la transferencia de carga y los efectos de polarización en los métodos DFT estándar. Además, integra una corrección de dispersión para tener en cuenta las interacciones de Van der Waals entre moléculas (Chai & Head-Gordon, 2008). En general, se considera que WB97XD es más preciso que B3LYP, especialmente para interacciones no covalentes y compuestos de metales de transición. Sin embargo, también es computacionalmente más caro.

Pople propuso una notación compacta de uso común para describir el método teórico utilizado y la base para representar la función de onda. Este modelo hace referencia al método utilizado para obtener la función de onda (en este trabajo B3LYP, M06 y ω B97XD) y la base corresponde a la base utilizada en el cálculo.

2.1.6 Funciones base

Las funciones de base posibilitan expresar los orbitales moleculares (OMs) Φ_i , con energías orbitales ϵ_i , que constituyen un determinante de Slater a través de la función de onda electrónica del sistema, en base a la cual se pueden definir todas las propiedades del mismo, por lo que el uso de un conjunto de bases adecuado es esencial para el éxito del cálculo.

Actualmente se utilizan dos tipos de funciones base, las funciones de Slater exponenciales y las funciones gaussianas. Las primeras se aplican principalmente en los métodos semiempíricos, mientras que las segundas se utilizan en los métodos ab initio. Para moléculas poliatómicas, el método CL-STO usa los STO centrados en cada uno de los átomos (San-Fabián, 2011). La presencia de más de dos átomos causa dificultades en la evaluación de las integrales necesarias. Para una molécula triatómica, se debe tratar con integrales de tres centros, dos centros y un centro. Para una molécula con cuatro o más átomos, se tienen también integrales de cuatro centros, pero el número de centros en cualquiera de las ecuaciones no excede de cuatro (Levine, 2001). Aquí es importante mencionar que las integrales de tres y cuatro centros no se pueden resolver de manera analítica, por lo que se deben descomponer en la suma de integrales de dos centros mediante el uso del teorema del producto gaussiano. Esta reducción en los centros hace factible la resolución de integrales de tres y cuatro centros.

En la **Figura 2.2**, se muestran diferentes funciones de base con las cuales describimos los orbitales moleculares, las que utilizaremos en este trabajo es una función de tipo gaussiana, 6-311G (2d, 2p), también se puede denotar como 6-311G**; “(d, p)” y “**” son sinónimos que significan un complemento por funciones difusas, 2 conjuntos de funciones d y complementado con 2 conjuntos de funciones p en hidrógenos.

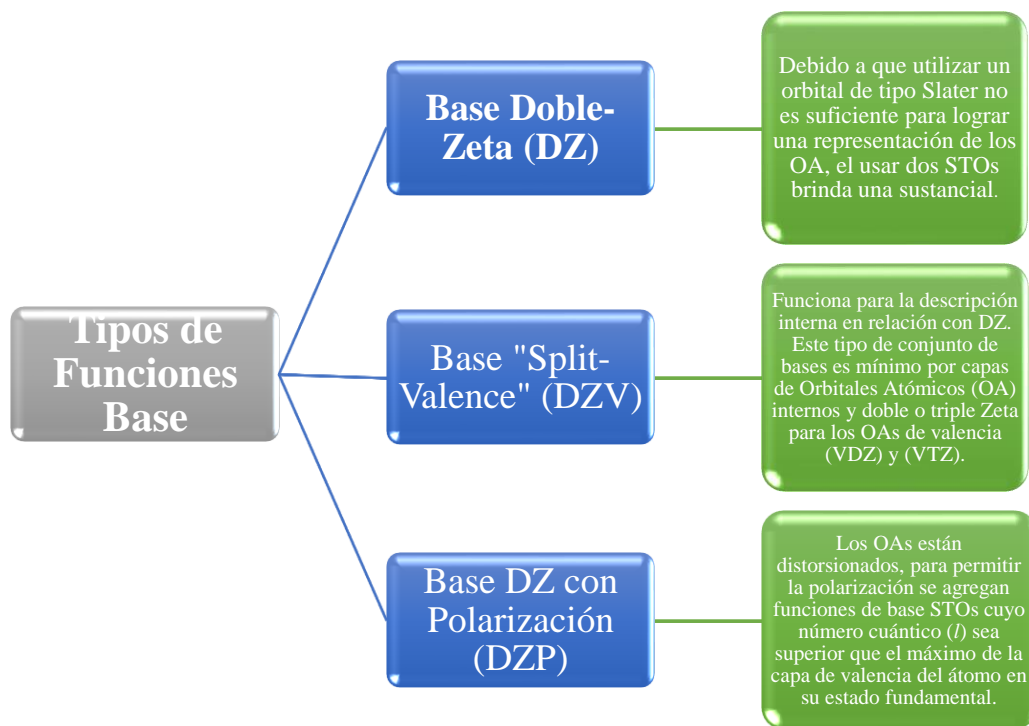


Figura 2.2 Funciones de base (Fuente: elaboración propia, adaptación de (Levine, 2001)).

En los cálculos para la molécula se aplicaron los modelos ya mencionados a cada conformero, y analizando su distribución (2.1.7) se obtuvo un modelo estable, el cual también se utiliza en los estudios posteriores.

2.1.7 Distribución de Maxwell-Boltzmann

Para determinar el porcentaje de distribución de cada uno de los conformeros de las moléculas de estudio se utiliza la función de distribución de Maxwell-Boltzmann (Levine, 2001):

$$P_j = \frac{e^{-\beta e_j}}{\sum_j e^{-\beta e_j}} \quad (2.20)$$

Donde P_j es la probabilidad que corresponde a la configuración j ; $\beta = 1/(k_B * T)$ donde k_B es la constante de Boltzmann, T es la temperatura absoluta, y e_j es la energía de la molécula en la configuración j .

Del conformero que seleccionamos como más estable, partes de los resultados de los cálculos efectuados son los descriptores de reactividad que proporcionan mucha información importante para esta investigación.

2.1.8 Descriptores de reactividad

Dentro del marco de DFT (por sus siglas en inglés: *Density Functional Theory*), es viable definir los parámetros de la reactividad global los cuales otorgan información acerca del comportamiento general de una molécula. Estos parámetros son el potencial químico electrónico (μ), la electronegatividad (χ) y la dureza (η) (Gázquez, 2008), las cuales están definidas por:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (2.21)$$

$$\chi = -\mu \quad (2.22)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = (I - A) \quad (2.23)$$

El potencial químico electrónico (μ) (Geerlings et al., 2003) está asociado a la tendencia de escape de un electrón; la electronegatividad (χ) indica la capacidad de un átomo para atraer electrones hacia sí mismo cuando se combina con otro átomo en un enlace químico y la dureza (η) está relacionada con la estabilidad del sistema molecular (Parr & Pearson, 1983).

En estas ecuaciones, E , N , $v(r)$ son la energía, el número de electrones y el potencial externo del sistema, respectivamente, mientras que I y A corresponden al potencial de ionización que puede ser calculado como $I = E_{(N-1)} - E_{(N)}$ donde $E_{(N-1)}$ y $E_{(N)}$ son las energías totales de estado-fundamental con carga neutra N y con carga catiónica ($N-1$) y la afinidad electrónica puede ser calculada como $A = E_{(N)} - E_{(N+1)}$, donde $E_{(N)}$ y $E_{(N+1)}$ son las energías totales de estado-fundamental con carga neutra N y con carga aniónica ($N+1$) (Pearson, 1986), respectivamente. Otro descriptor de reactividad global es el índice de electrofilicidad global (ω) definido como una medida de la susceptibilidad de una especie química para aceptar electrones, que se puede calcular como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.24)$$

De acuerdo a esta definición, valores bajos de ω sugieren un buen nucleófilo mientras valores altos indican la presencia de un buen electrófilo (Pearson, 1986).

Todos los cálculos se realizarán con el software Gaussian 09 (Frisch et al., 2009). La estructura inicial de aceclofenaco y diclofenaco serán visualizadas usando el software GaussView 16 (Dennington et al., 2008).

Otro parámetro para determinar la reactividad es la Función de Fukui (2.1.9), que enfatiza que es la reactividad local del sistema la que tiene como objetivo encontrar átomos o grupos funcionales clave en la interpretación de los resultados.

2.1.9 Función Fukui

La función de Fukui ($f(r)$) se puede utilizar para analizar la reactividad local de un sistema molecular, además de los parámetros globales antes mencionados (Parr & Yang, 1984) ecuación (2.25):

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(\vec{r})} \right)_N \quad (2.25)$$

Donde $\rho(\vec{r})$ es la densidad electrónica, $v(\vec{r})$ es el potencial externo. La Función Fukui puede evaluarse utilizando las siguientes aproximaciones como: a) aproximación del núcleo congelado (Contreras et al., 1999), b) diferencias finitas, c) cargas atómicas, d) condensación de FMO a FF (Fuentelba et al., 2000). De hecho, la ecuación (25) proporciona tres índices de reacción, ya que $\rho(\vec{r})$ en función de N , al igual que $E(N)$, tiene discontinuidades de pendiente (Perdew et al., 1982). Por tanto, tenemos las predicciones que rigen el ataque nucleofílico, electrofílico y por radicales libres, respectivamente:

$$f_k^-(\vec{r}) = \rho_{N+1}^k(\vec{r}) - \rho_N^k(\vec{r}) \quad (2.26)$$

$$f_k^+(\vec{r}) = \rho_N^k(\vec{r}) - \rho_{N-1}^k(\vec{r}) \quad (2.27)$$

$$f_k^0(\vec{r}) = \rho_{N+1}^k(\vec{r}) - \rho_{N-1}^k(\vec{r}) \quad (2.28)$$

Donde $\rho_{N+1}^k(\vec{r})$ corresponde a la densidad electrónica del anión, $\rho_N^k(\vec{r})$ la densidad electrónica de la molécula neutra y $\rho_{N-1}^k(\vec{r})$ la densidad electrónica del catión.

2.1.10 Teoría de la densidad de estados

De igual forma se utilizan superficies semimetálicas, teniendo en cuenta que cuando la separación HOMO-LUMO, en el caso de un metal, el método FDA no da valores físicamente aceptables de estos descriptores (Nguyen et al., 2003), por lo tanto, el estudio de su reactividad procederá con la teoría de la densidad de estados (DOS, por sus siglas en ingles Density Of States).

Según el sistema mecánico cuántico en cuestión, es posible calcular la cantidad de estados disponibles para electrones o fotones, y esto puede expresarse en términos de energía o vector de onda k . Para realizar la conversión entre la densidad de estados (DOS) en función de la energía y la densidad de estados (DOS) en función del vector de onda, es necesario conocer la relación específica de dispersión de energía del sistema entre E y k (Kittel & Holcomb, 1967). El propósito es comprender que hay una conexión entre la configuración de bandas de energía y el comportamiento atómico en un nivel local y las características electrónicas.

Examinar la generación de grupos en un diagrama simple que considera solo la banda s , donde a cada partícula se le asigna un estado s , nos lleva al grupo de estados. El patrón de banda s es una simplificación debido a que el átomo está unido a más de un estado s . Dependiendo del valor del número cuántico principal, cada capa del átomo puede tener estados s , p , d ,. (Rojas et al., 2007).

En vista de la presencia de un sistema orgánico (diclofenaco) extendido en fibra de carbono que involucra una gran cantidad de átomos de carbono, el método clásico de orbitales moleculares (HMO) de Hückel, es insuficiente por ello la estimación de la blandura ofrece una prueba sencilla de las fórmulas de trabajo para estos descriptores y los factores que influyen en la reactividad de la fibra de carbono.

La blandura global y local son definidas como:

$$S = \frac{1}{2\eta} = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(\vec{r})} \quad (2.29)$$

$$s(\vec{r}) = Sf(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial \mu} \right)_{T,v(\vec{r})} \quad (2.30)$$

Yang y Parr (Yang & Parr, 1985) demostraron que:

$$S = g(\epsilon_F) \quad (2.31)$$

$$s(\vec{r}) = g(\epsilon_F, \vec{r}) \quad (2.32)$$

Donde S es la blandura global, $s(\vec{r})$ es la blandura local, μ el potencial químico, ϵ_F la energía de Fermi, $g(\epsilon_F)$ la densidad de estados y $g(\epsilon_F, \vec{r})$ la densidad de estados locales en el nivel de Fermi. La densidad de estados $g(\epsilon)$ y la densidad local de estados $g(\epsilon, \vec{r})$, la energía ϵ está dada por (Yang & Parr, 1985):

$$g(\epsilon) = \sum_i \delta(\epsilon_i - \epsilon) \quad (2.33)$$

$$g(\epsilon, \vec{r}) = \sum_i |\psi_i(\vec{r})|^2 \delta(\epsilon_i - \epsilon) \quad (2.34)$$

Donde ϵ_i es la energía del orbital molecular de ψ_i . Para evitar la discontinuidad de la función δ donde aplicamos estas expresiones a sistemas finitos, por ejemplo, sistemas largos como SWNTs (por sus siglas en ingles Single-Walled NanoTubes, es decir nanotubos de pared simple), reemplazamos la función δ por una normalizada de Gaussian, como en

$$DOS = g(\epsilon) = \frac{1}{\Delta\sqrt{\pi}} \sum_i \exp \left[- \left(\frac{\epsilon - \epsilon_i}{\Delta} \right)^2 \right] \quad (2.35)$$

$$LDOS(k) = g(\epsilon, k) = \frac{1}{\Delta\sqrt{\pi}} \sum_i |C_{ki}|^2 \exp \left[- \left(\frac{\epsilon - \epsilon_i}{\Delta} \right)^2 \right] \quad (2.36)$$

Donde Δ es el ancho de la función Gaussiana, $LDOS(k)$ es la densidad local de estados en el átomo k ; C_{ki} y ϵ_i son los coeficientes y la energía del orbital molecular i . La suma se toma de todos los Orbitales Moleculares. En la $T=0K$, las condiciones de normalización son

$$N = \int_0^\mu g(\epsilon) d\epsilon \quad (2.37)$$

$$\rho(\vec{r}) = \int_0^\mu g(\epsilon, \vec{r}) d\epsilon \quad (2.38)$$

Donde el potencial químico μ es igual a la energía de Fermi ϵ_F . De acuerdo a (1) y (2) debemos tomar las derivadas del número de electrones N y la densidad con respecto al potencial químico. Utilizando (1)-(4), (9), y (10), la blandura global y local se pueden escribir como (Brommer et al., 1994):

$$S = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{v(\vec{r})} = \lim_{\delta\mu \rightarrow 0} \frac{1}{\delta\mu} \int_0^{\mu+\delta\mu} g(\epsilon) d\epsilon \quad (2.39)$$

$$s(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial \mu} \right)_{T, v(\vec{r})} = \lim_{\delta\mu \rightarrow 0} \frac{1}{\delta\mu} \int_0^{\mu+\delta\mu} g(\epsilon, \vec{r}) d\epsilon \quad (2.40)$$

En un sistema infinitamente extendido como un sólido o una superficie, los estados de los electrones no son aislados, sino que se agrupan en bandas continuas (Cárdenas et al., 2008). La primera derivada del número de electrones con respecto del potencial químico es continuo en los alrededores del nivel de Fermi, lo que lleva a la igualdad de las derivadas de la derecha y la izquierda, perdiendo la distinción habitual (Yang & Parr, 1985) entre s^+ y s^- . La blandura global S y la blandura local condensada s_k al átomo k puede ser aproximada por

$$S = \frac{1}{2b} \int_{\epsilon_F-b}^{\epsilon_F+b} g(\epsilon) d\epsilon = \frac{1}{2b\Delta\sqrt{\pi}} \sum_i \int_{\epsilon_F-b}^{\epsilon_F+b} \exp \left[- \left(\frac{\epsilon - \epsilon_i}{\Delta} \right)^2 \right] d\epsilon = \frac{1}{4b} \sum_i \left[\operatorname{erf} \left(\frac{\epsilon_F+b-\epsilon_i}{\Delta} \right) - \operatorname{erf} \left(\frac{\epsilon_F-b-\epsilon_i}{\Delta} \right) \right] \quad (2.41)$$

$$s_k = \frac{1}{2b\Delta\sqrt{\pi}} \sum_i |C_{ki}|^2 \int_{\epsilon_F-b}^{\epsilon_F+b} \exp \left[- \left(\frac{\epsilon - \epsilon_i}{\Delta} \right)^2 \right] d\epsilon = \frac{1}{4b} \sum_i |C_{ki}|^2 \left[\operatorname{erf} \left(\frac{\epsilon_F+b-\epsilon_i}{\Delta} \right) - \operatorname{erf} \left(\frac{\epsilon_F-b-\epsilon_i}{\Delta} \right) \right] \quad (2.42)$$

2.1.11 Teoría de las colisiones

Existen diversas teorías sobre la frecuencia de colisión entre moléculas reactivas. En las primeras teorías (Laidler, 1996), las moléculas reactivas se consideraban esferas duras y se consideraba que se producía una colisión cuando la distancia entre los centros de dos moléculas era igual a la suma de sus radios. Para un gas que contiene sólo un tipo de molécula, A, la densidad de colisión viene dada por la teoría de colisión simple como:

$$Z_{AA} = \frac{\sqrt{2}\pi\sigma^2 u N_A^2}{2} \quad (2.43)$$

Donde N_A^2 es la densidad del número de moléculas y u es la velocidad molecular media, que según la teoría cinética es $\sqrt{\frac{8k_B T}{\pi m}}$, donde m es la masa molecular, y $\sigma = \pi d_{AA}^2$. Por lo tanto:

$$Z_{AA} = 2N_A^2 \sigma^2 \sqrt{\frac{\pi k_B T}{m}} \quad (2.44)$$

La expresión correspondiente para la densidad de colisión Z_{AB} para dos moléculas distintas A y B, de masas m_A y m_B , es:

$$Z_{AB} = N_A N_B \sigma^2 \sqrt{\frac{\pi k_B T}{\mu}} \quad (2.45)$$

Donde μ es la masa reducida $\frac{m_A m_B}{m_A + m_B}$, y $\sigma = \pi d_{AB}^2$. Para el factor de frecuencia de colisión estas formulaciones conducen a la siguiente expresión (Laidler, 1996):

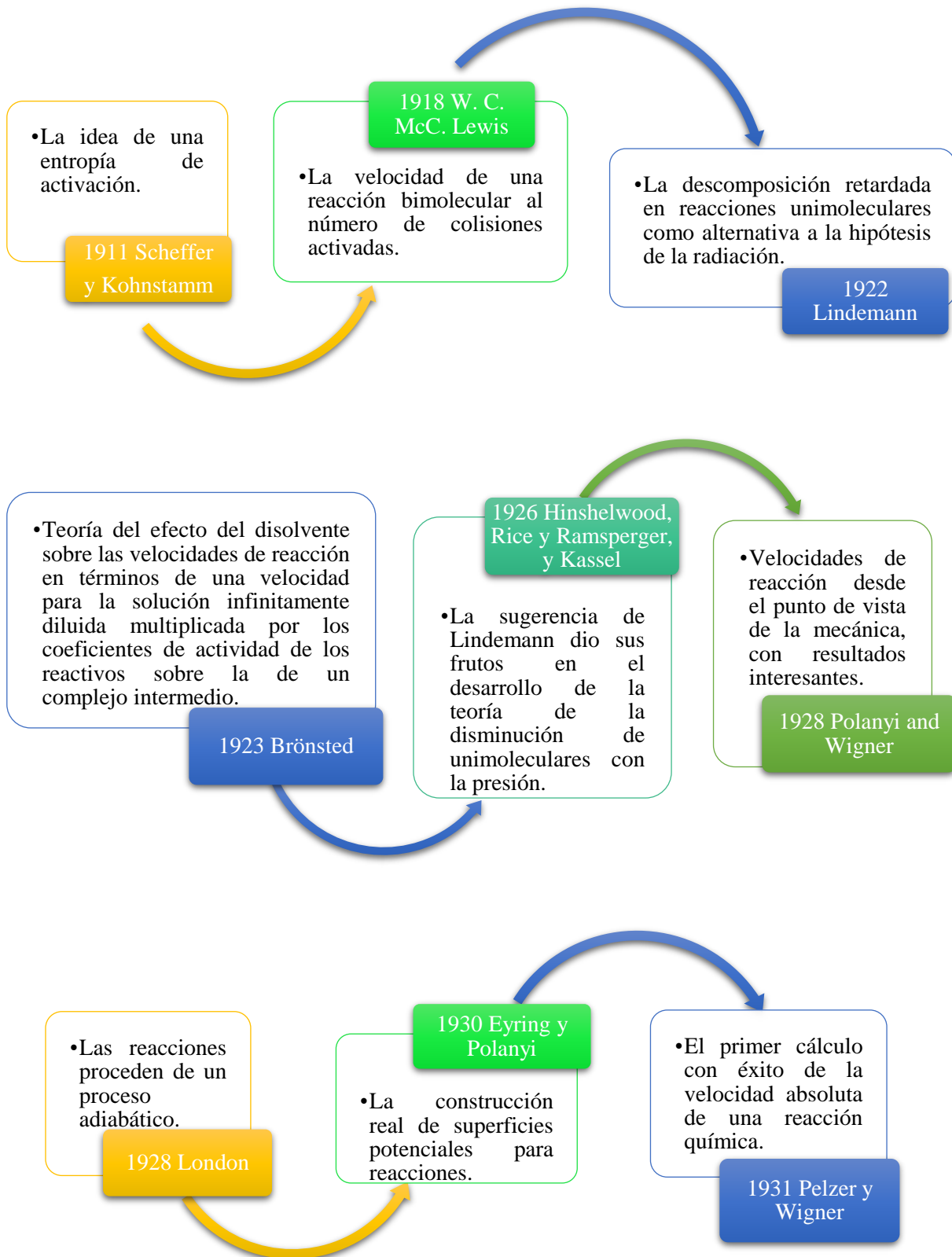
$$Z_{AA} \text{ o } Z_{AB} = L \sigma^2 \sqrt{\frac{8\pi k_B T}{\mu}} \quad (2.46)$$

donde L es la constante de Avogadro. Las teorías de colisión más avanzadas, que no implican la suposición de que las moléculas se comportan como esferas duras, se conocen como teorías cinéticas generalizadas, como la teoría de Max Trautz (Trautz, 1916) y William Lewis (Bawn, 1958) que explica la condición para que una reacción ocurra, las partículas reaccionantes deben colisionar. Una parte de las todas las colisiones posibles resultan en un cambio químico; estas son llamadas colisiones efectivas (Itikawa, 1973). Las colisiones efectivas tienen la energía requerida (*energía de activación*) para llevar a cabo la reacción química, al momento del choque, para deshacer los enlaces existentes y formar nuevos enlaces, culminando en los productos de la reacción.

2.1.12 Teoría del estado de transición

Dentro de la cinética química se encuentra el método de los estados de transición (Marcelin, 1915), el cual da por sentado que existe un pequeño número de moléculas activadas en equilibrio con las especies reaccionantes, con una constante de equilibrio K^\ddagger (Laidler, 1996) y por lo tanto, describe la velocidad de reacciones elementales a escala molecular (Bigeleisen, 1952), la teoría fue formulada por Henry Eyring, Meredith Gwyne Evans y Michael Polanyi en 1935, también se conoce como teoría del complejo activado (Eyring, 1935a). El estado activado es siempre un punto de silla de montar con curvatura positiva en todos los grados de libertad excepto en el que corresponde al cruce de la barrera, para el que, es negativa. Una configuración de átomos correspondiente al estado activado tiene así todas las propiedades de un compuesto estable excepto en el modo normal correspondiente a la descomposición y este modo debido a la pequeña curvatura puede ser tratado estadísticamente como un grado de libertad traslacional. Una configuración de átomos correspondiente al estado activado, tiene todas las propiedades de un compuesto estable, excepto en el modo normal correspondiente a la descomposición y este modo debido a la pequeña curvatura puede ser tratado estadísticamente como un grado de libertad traslacional, es decir el movimiento de los átomos en un espacio tridimensional (Eyring, 1935b).

Las consideraciones que se tomaron para formular esta teoría vienen desde la termodinámica de van't Hoff (van't Hoff, 1884) que es la base para el concepto de molécula activada de Arrhenius. A continuación, en el diagrama siguiente (**Figura 2.3**), se muestra el orden cronológico para la formulación de la teoría, aunque son aproximaciones, permitieron por primera vez estimar las energías de activación y responder así a muchas preguntas sobre el mecanismo de una reacción:



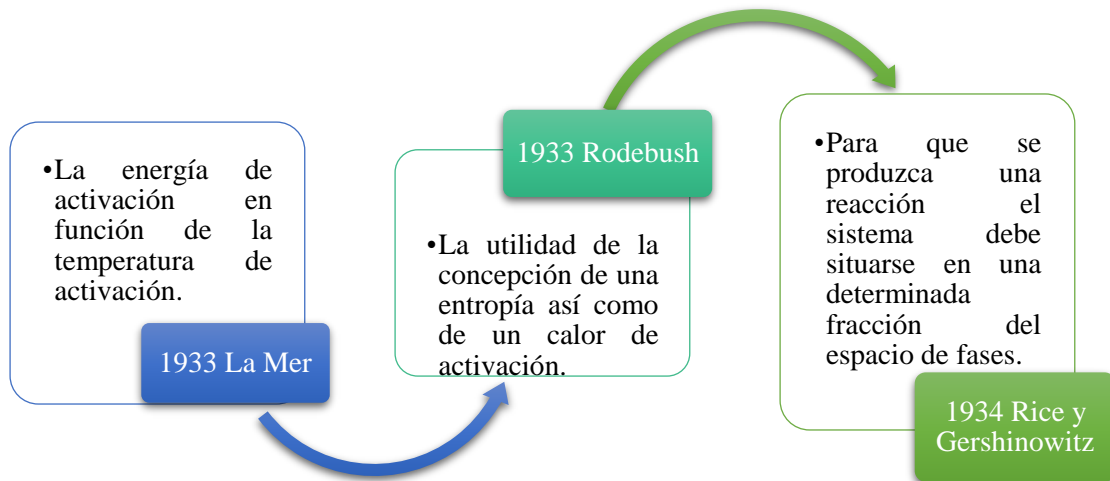


Figura 2.3. Cronología de la Teoría del estado de transición (van't Hoff, 1884).

Por lo tanto, la velocidad de una reacción viene dada por el número de equilibrio de complejos activados por unidad de longitud normal y cercana a la parte superior de la barrera de potencial multiplicado por la velocidad media de cruce de la barrera. Así para la constante de velocidad k_i para una reacción de cualquier orden en cualquier fase (Eyring, 1935b)

$$k_i = \kappa K^* \frac{(2\pi m \kappa K)^{\frac{1}{2}}}{h} \sqrt{\frac{\kappa T}{2\pi m}} = \kappa K^* \frac{\kappa T}{h} \quad (2.47)$$

Donde $K^* \frac{(2\pi m \kappa K)^{\frac{1}{2}}}{h}$ es la constante de equilibrio entre el complejo activado y los reactivos; esto multiplicada por la velocidad de cruce de la barrera $\sqrt{\frac{\kappa T}{2\pi m}}$ y por la probabilidad κ de no volver se obtiene la velocidad de reacción específica k_i . Aquí K^* es la constante de equilibrio para una molécula hipotética exactamente igual al complejo activado.

Capítulo 2.2 Teoría sobre el desarrollo experimental

2.2.1 Técnicas electroquímicas

Los métodos basados en técnicas electroquímicas, han demostrado su eficacia para el análisis cuantitativo de muchos AINE en productos farmacéuticos. Estos métodos no solo son efectivos, sino que también son fáciles de implementar con un bajo uso de reactivos y solventes, respetuosos con el medio ambiente, tiempos de análisis cortos, alta sensibilidad y límites de detección de 10 a 100 veces más bajos. En este proyecto utilizamos la técnica de voltamperometría cíclica que es una técnica de barrido de potencial (Brett et al., 1993).

Las ventajas de esta técnica incluyen, entre otras: Versatilidad: oxidación directa o indirecta, reducción, tratamiento de pequeñas o grandes cantidades de impurezas, separación de fases, concentradas o diluidas. Eficiencia energética: Ideal para la destrucción anódica de contaminantes orgánicos en lugar de la combustión térmica. Los requisitos de baja temperatura hacen que el uso de estas técnicas sea muy atractivo. Potencial de automatización: se pueden manipular variables como el potencial del electrodo y el potencial de la celda. Rentable: Los periféricos y las celdas electroquímicas son simples y económicos (Tapiero, 2011).

2.2.2 Reacciones y celdas electroquímicas

Las reacciones electroquímicas que implican transferencia de carga en la interfaz electrodo-solución son una clase de reacciones llamadas procesos heterogéneos. La cinética de reacciones heterogéneas está gobernada por una serie de pasos que implican, el transporte a través de la fase de solución como la transferencia de carga en la interfaz (MacDonald, 1977).

El método electroquímico, se basa en las reacciones químicas que se dan en un conductor eléctrico (llamado electrodo, que puede ser un metal o un semiconductor) y un conductor iónico (el electrolito) puede ser una disolución y en algunos casos un sólido (Chang & Goldsby, 2017). Además esta rama del conocimiento es una intersección de la química, la termodinámica y la electricidad (Albarrán, 2008).

2.2.3 Factores que afectan a la velocidad de reacción y a la corriente del electrodo

Considere la reacción general del electrodo $O + ne^- \rightleftharpoons R$. Consiste en una serie de pasos que convierten la especie oxidada disuelta O en la forma reducida R en solución (**Figura 2.4**). En general, la corriente (o velocidad de reacción de un electrodo) está determinada por la velocidad de alguno de los siguientes procesos: (1, 2) (Bard et al., 1980):

1. Transferencia de masa.
2. Transferencia de electrones en la superficie del electrodo.
3. Reacciones químicas que preceden o siguen a la transferencia de electrones. Puede tratarse de procesos homogéneos (por ejemplo, protonación o dimerización) o heterogéneos (por ejemplo, descomposición catalítica) en la superficie del electrodo.
4. Otras reacciones superficiales, como adsorción, desorción o cristalización (electrodeposición).

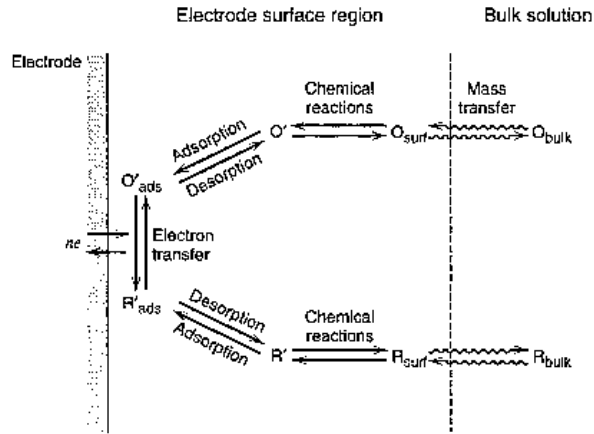


Figura 2.4. Ruta de una reacción general del electrodo (Bard et al., 1980).

Las constantes de velocidad de algunos de estos procesos, como la transferencia de electrones y la adsorción en la superficie del electrodo, dependen del potencial eléctrico. Las reacciones más simples implican la transferencia de masa de reactivos al electrodo, la transferencia heterogénea de electrones por especies no adsorbidas y la transferencia de masa de productos a la solución en masa. Se utilizan ampliamente secuencias de reacciones más complejas que involucran diversas transferencias de electrones y protonaciones, mecanismos de ramificación, rutas paralelas o modificaciones de la superficie de los electrodos.

Una vez que se logra una corriente constante, las velocidades de todas las reacciones en serie son iguales. La magnitud de esta corriente suele estar limitada por la lentitud inherente de una o más reacciones, llamadas determinantes de clasificación. Las reacciones más fáciles no alcanzan su velocidad máxima debido a la lentitud con la que un paso determinante de la velocidad elimina sus productos o crea sus reactivos. Cada valor de densidad de corriente, j , está impulsado por un determinado sobrepotencial, η . Este sobrepotencial puede considerarse como una suma de términos asociados con los diferentes procesos de reacción. Este sobrepotencial puede verse como la suma de términos asociados con los diferentes pasos de la reacción:

η_{mt} (sobrepotencial para transferencia de masa), η_{ct} (sobrepotencial para transferencia de carga), η_{rxn} (sobrepotencial asociado a una reacción), etc. La respuesta del electrodo (con sobrepotencial asociado) puede expresarse mediante la resistencia R . La resistencia R consta de una serie de resistencias (más precisamente impedancias) que representan diferentes etapas como R_{mt} , R_{ct} , etc. (**Figura 2.5**). Los pasos de respuesta rápida se caracterizan por una pequeña resistencia (o impedancia) y los pasos de respuesta lenta se caracterizan por una alta resistencia. Sin embargo, a diferencia de los elementos eléctricos reales analógicos, aparte de variaciones muy pequeñas de corriente y potencial, estas impedancias son función de E o i .

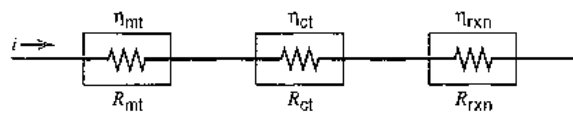


Figura 2.5. Los procesos en un electrodo de reacción representados como resistencias.

2.2.4 Reacciones controladas por transferencia de masa

Con respecto a la velocidad de una reacción, es decir, el cambio en la concentración de un reactivo o producto por unidad de tiempo, que se expresa como un aumento en la concentración del producto o una disminución en la concentración del reactivo por unidad de tiempo. Como se muestra en la ecuación (2.48):

$$\text{Velocidad} \left(\frac{\text{mol}}{\text{s cm}^2} \right) = \frac{i}{nFA} = \frac{j}{nF} \quad (2.48)$$

En relación con i , debemos ser capaces de describir la velocidad de la reacción, v , en la superficie del electrodo (Bard et al., 1980). Las reacciones de electrodo más sencillas son aquellas en las que las velocidades de todas las reacciones químicas asociadas son muy rápidas en comparación con las de los procesos de transferencia de masa. En estas condiciones, las reacciones químicas pueden tratarse normalmente de forma particularmente sencilla.

Si, un proceso de electrodo implica sólo una cinética de transferencia de carga rápida y heterogénea, encontraremos a continuación que (a) las homogéneas pueden considerarse como en equilibrio y (b) las concentraciones superficiales de especies involucradas en el proceso faradaico están relacionadas con el potencial del electrodo mediante una ecuación de la forma de la ec. de Nernst. Por lo tanto, la velocidad neta de la reacción del electrodo, v_{rxn} , estará gobernada totalmente por la velocidad a la que la especie electroactiva llega a la superficie mediante transferencia de masa, v_{mt} . Por lo tanto, de la ecuación (2.48) se obtiene la ecuación (2.49) (Bard et al., 1980):

$$v_{rxn} = v_{mt} = \frac{i}{nFA} \quad (2.49)$$

Estas reacciones de los electrodos a menudo se denominan reversibles o nernstianas, porque las especies principales obedecen a relaciones termodinámicas en la superficie del electrodo. Dado que la transferencia de masa juega un papel importante en la dinámica electroquímica. La **transferencia de masa**, es decir, el movimiento de material de un lugar en solución a otro, surge de diferencias en el potencial eléctrico o químico en los dos lugares o del movimiento de un elemento volumétrico de la solución (Bard et al., 1980). Los modos de transferencia de masa son:

1. Migración. Movimiento de un cuerpo cargado bajo la influencia de un campo eléctrico (un gradiente de potencial eléctrico).
2. Difusión. Movimiento de una especie bajo la influencia de un gradiente de potencial químico (es decir, un gradiente de concentración).
3. Convección. Agitación o transporte hidrodinámico. Generalmente, el flujo de fluido se produce debido a la convección natural (convección causada por gradientes de densidad) y la convección forzada, y puede caracterizarse por regiones estancadas, flujo laminar y flujo turbulento.

La transferencia de masa a un electrodo se rige por la ecuación de Nernst-Planck, escrita para la transferencia de masa unidimensional a lo largo del eje x (Bard et al., 1980) como se muestra en la ecuación (2.50):

$$J_i(x) = -D_i \frac{\partial C_i(x)}{\partial x} - \frac{z_i F}{RT} D_i C_i \frac{\partial \phi(x)}{\partial x} + C_i v(x) \quad (2.50)$$

Donde $J_i(x)$ es el flujo de especies i ($\text{mols}^{-1}\text{cm}^{-2}$) a una distancia x de la superficie, D_i es el coeficiente de difusión (cm^2s^{-1}) $\partial C_i(x)/\partial x$ es el gradiente de concentración a una distancia x , $\partial \phi(x)/\partial x$ es el gradiente de potencial, z_i y C_i son la carga (adimensional) y la concentración (mol cm^{-3}) de la especie i , respectivamente, y $v(x)$ es la velocidad (cms^{-1}) con la que se mueve un elemento de volumen en

solución a lo largo del eje. Los tres términos del lado derecho representan las contribuciones de la difusión, la migración y la convección, respectivamente, al flujo.

Consideremos el caso en el que dos sustancias reducibles, O y O', están presentes en la misma solución, de modo que pueden ocurrir reacciones consecutivas de electrodos $O + ne \rightarrow R$ y $O' + n'e \rightarrow R'$. Supongamos que el primer proceso tiene lugar a potenciales menos extremos que el segundo y que el segundo no comienza hasta que se haya alcanzado la región limitada de transferencia de masa para el primero (**Figura 2.6**). La reducción de las especies O puede entonces estudiarse sin interferencia de O', pero se debe observar la corriente de O' superpuesta a la causada por el flujo de O limitado por transferencia de masa.

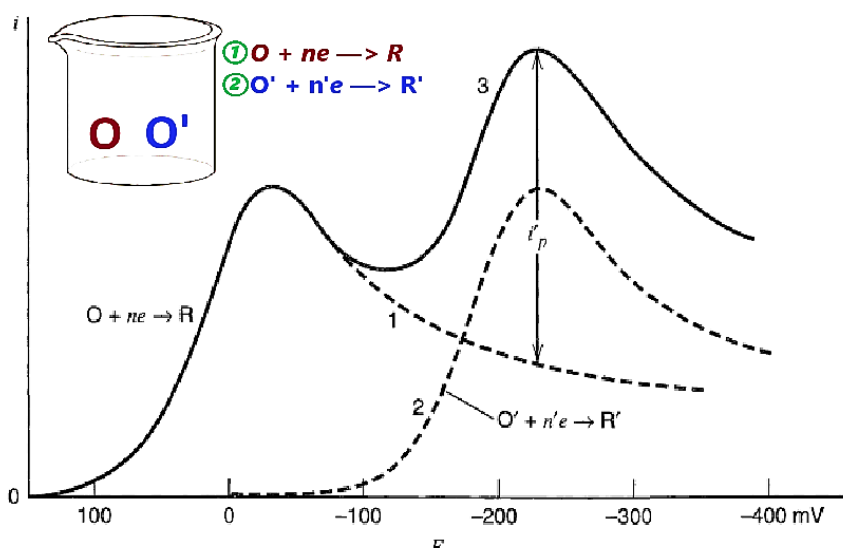


Figura 2.6. Voltamperometría de dos sustancias presentes en la misma solución (Bard et al., 1980).

2.2.5 Transferencia de electrones que determina la velocidad

Al estudiar la cinética de una reacción química, reconocer que un paso en un mecanismo es mucho más lento que todos los demás simplifica la predicción y el análisis del comportamiento, controlando así la velocidad de reacción general. Si el mecanismo es un proceso de electrodo, este paso limitante de la velocidad (RDS, por sus siglas en inglés) (Bard et al., 1980) podría ser una reacción de transferencia de electrones heterogénea.

Un concepto ampliamente aceptado en electroquímica es que las reacciones de transferencia de electrones verdaderamente elementales siempre implican el intercambio de un electrón, de modo que un proceso global que implique un cambio de n electrones debe implicar n distintos pasos de transferencia de electrones. Un ejemplo es el esquema creado por Francisco Willian de Souza y colaboradores (**Figura 2.7**) acerca de los procesos que ocurren en su investigación de materias primas derivadas de biomasa (de Souza Lucas et al., 2021).

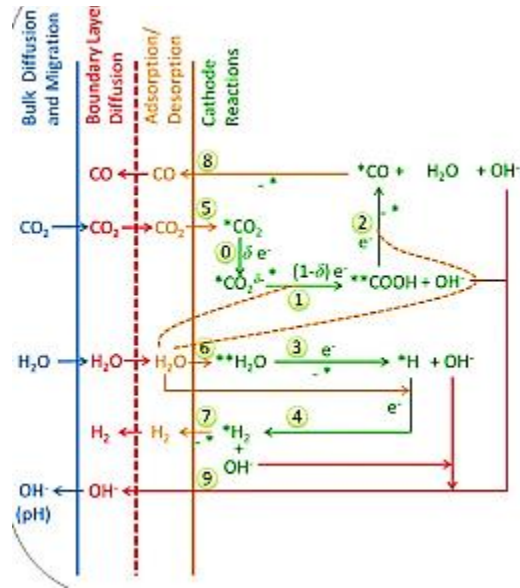


Figura 2.7. Modelo microcinético que muestra procesos elementales para CO₂ (de Souza Lucas et al., 2021).

Por supuesto, también puede implicar otras reacciones elementales, como adsorción, desorción o diversas reacciones químicas fuera de la interfaz. Desde este punto de vista, una transferencia de electrones que determina la velocidad es siempre un proceso de un solo electrón.

2.2.6 Importancia sobre la cinética de transferencia de carga

El transporte de carga es otro proceso en las reacciones de los electrodos que implica un paso en el que una carga pasa a través de una interfaz (Brett et al., 1993). La velocidad de reducción (ecuación 2.51) y la velocidad de oxidación (ecuación 2.52) se muestran a continuación:

$$v_{red} = k^0 e^{\left(\frac{-\alpha n F}{RT}(E-E^0)\right)} C_{Ox}^S \quad (2.51)$$

$$v_{ox} = k^0 e^{\left(\frac{-(1-\alpha)n F}{RT}(E-E^0)\right)} C_{red}^S \quad (2.52)$$

Donde:

k^0 = constante estándar heterogénea de velocidad de transferencia de electrones

n = número de electrones transferidos

T = temperatura

F = constante de Faraday, $F = 96485.34 \text{ C mol}^{-1}$

E^0 = potencial de equilibrio

E = potencial de inicio de proceso

α = coeficiente de transferencia de electrones

C_{Ox}^S = concentración del oxidante en la superficie del electrodo

C_{red}^S = concentración del reductor en la superficie del electrodo

Para determinar la corriente total se deben determinar las contribuciones de corriente catódica y anódica mediante la siguiente fórmula:

$$I_{total} = nFAk^0(v_{red} - v_{ox}) \quad (2.53)$$

Finalmente, desde un punto de vista cinético, la ecuación de Butler-Volmer se aplica a reacciones de transferencia de n electrones:

$$I_{total} = nFAk^0 \left\{ C_{ox} \left[e^{\left(\frac{-\alpha nF}{RT}(E-E^0) \right)} \right] - C_{red} \left[e^{\left(\frac{(1-\alpha)nF}{RT}(E-E^0) \right)} \right] \right\} \quad (2.54)$$

Si existe equilibrio, la velocidad de reducción es igual a la velocidad de oxidación, por lo que la corriente total es cero. Por lo tanto, despejar E , que es el potencial en condiciones de equilibrio (E_{eq}), nos da:

$$E_{eq} = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \left(\frac{C_{ox}}{C_{red}} \right) \quad (2.55)$$

La ecuación (2.55) es la ecuación de Nernst y es válida sólo en condiciones de equilibrio, es decir, cuando $I_{total} = 0$. Resolviendo E^0 en la ecuación 2.55 y sustituyéndolo en la ecuación de Eyring (ecuación 2.54), obtenemos sustituyendo el término de sobretensión (η) correspondiente:

$$I = I_0 \left[e^{\left(\frac{-\alpha nF}{RT}\eta \right)} - e^{\left(\frac{(1-\alpha)nF}{RT}\eta \right)} \right] \quad (2.56)$$

La relación anterior se llama ecuación de Butler-Volmer y describe la relación de reacción $i - E$ que está controlada por la velocidad de transferencia de carga. El valor de I_0 es la corriente de intercambio que se produce cuando $E_{eq} = E^0$ para una señal de corriente, independientemente de si es ánodo o cátodo.

$$I_0 = nFAk^0(C_{ox}^S)^{1-\alpha}(C_{red}^S)^\alpha \quad (2.57)$$

Como se puede ver en la **Figura 2.8**, para un valor de $\eta = 0$, el valor de la corriente total es cero cuando la concentración del agente oxidante es igual a la concentración del agente reductor. Para diferentes concentraciones de agentes oxidantes y reductores, la intensidad de la corriente en $\eta = 0$ tiene el valor $I = I_0$, y en el potencial equilibrio E_{eq} depende de las concentraciones de C_{Ox} y C_{Red} , descritas por la ecuación de Nernst.

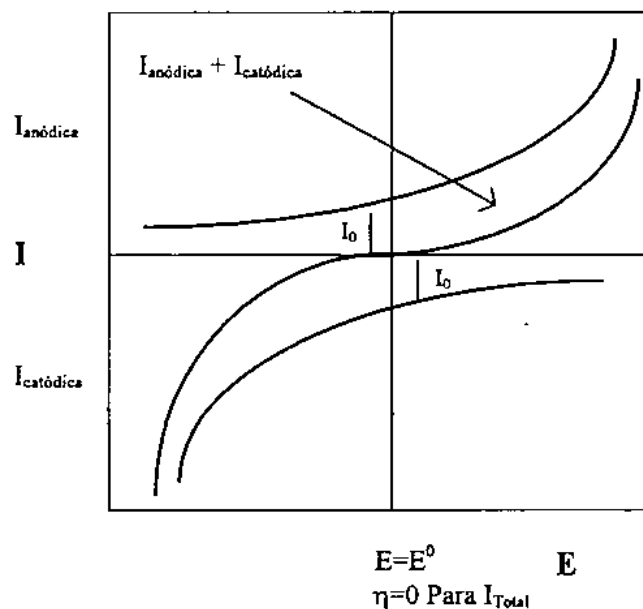


Figura 2.8. Relación $i-E$ desde el punto de vista cinético de las reacciones de transferencia de electrones (Bard et al., 1980).

Siguiendo la aproximación de Butler-Volmer (Dickinson & Wain, 2020), hay dos funciones (electro reducción y electro oxidación, respectivamente) para las cuales la constante de velocidad de transferencia de electrones heterogénea estándar k^0 , se puede encontrar a partir de la combinación de la corriente máxima y el potencial redox condicional habitual:

$$i_p^a = 0.227nFAC_{ox}k^0 e^{-anf(E_p - E^0)} \quad (2.58)$$

$$i_p^c = 0.227nFAC_{red}k^0 e^{[(1-\alpha)nf(E_p - E^0)]} \quad (2.59)$$

Donde $f = \frac{F}{RT}$ en unidades de $[V^{-1}]$. La grafica de $\ln i_p = f(E_p - E^0)$ a diferentes velocidades de barrido, debe producir una línea recta con pendiente $-anf$ y una intercepción que es proporcional a k^0 .

2.2.7 Voltamperometría cíclica (CV)

Consisten en la aplicación de un potencial continuamente variable en el tiempo al electrodo de trabajo. Esto da lugar a la aparición de reacciones de oxidación o reducción de especies electroactivas en solución (reacciones faradaicas), posiblemente adsorción de especies en función del potencial, y una corriente capacitiva debida a la carga de doble capa. Su uso principal ha sido diagnosticar mecanismos de reacciones electroquímicas, para la identificación de especies presentes en solución y para el análisis semicuantitativo de velocidades de reacción (Kissinger & Heineman, 1983).

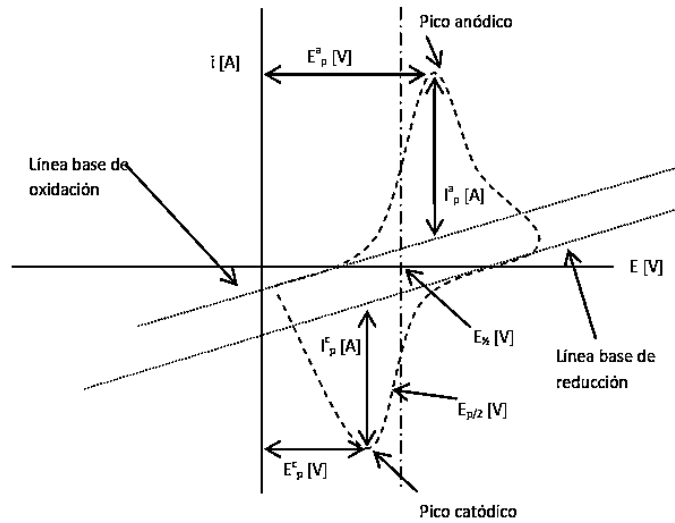


Figura 2.9. Magnitud del voltamperograma cíclico según las reglas propuestas por la IUPAC (Fogg & Wang, 1999).

En cuanto a la velocidad de cambio de voltaje a lo largo del tiempo en cada una de estas etapas se denomina velocidad de barrido (V/s). El potencial se mide entre los electrodos de trabajo y de referencia, y la corriente se mide entre los electrodos de trabajo y el contraelectrodo. Estos datos se expresan como corriente (i) versus potencial aplicado (E) a menudo denominado simplemente "potencial". Por lo que los parámetros relevantes son:

El potencial inicial E_i

La velocidad de barrido v

El potencial máximo E_{max}

El potencial mínimo E_{min}

El potencial final E_f

Los diagramas de Anson (Bard et al., 1980) son útiles para cuantificar la respuesta del electrodo de las reacciones de las especies adsorbidas. El valor de su pendiente está directamente relacionado con la adsorción, el proceso de adsorción influye en el proceso electroquímico si la pendiente es mayor que 0.5, no hay efecto si la pendiente es menor que 0.5.

Capítulo 3. Propiedades electrónicas del diclofenaco

3.1 Introducción

En el capítulo dos, se realizó la revisión bibliográfica acerca de las propiedades electrónicas de un sistema, con la finalidad de terminar las propiedades de nuestro fármaco se utiliza la metodología computacional, se realizó el estudio del sistema utilizando niveles semiempíricos (PM6 y PM7), DFT (B3LYP, M06 y ω B97XD) en fase gas y fase acuosa. Para poder realizar el cálculo de las propiedades electrónicas del fármaco seleccionado, mediante una búsqueda conformacional se genera una geometría inicial, en la geometría inicial se comenzará a variar el ángulo diedral θ y se calculará la energía de cada conformero.

3.2 Metodología

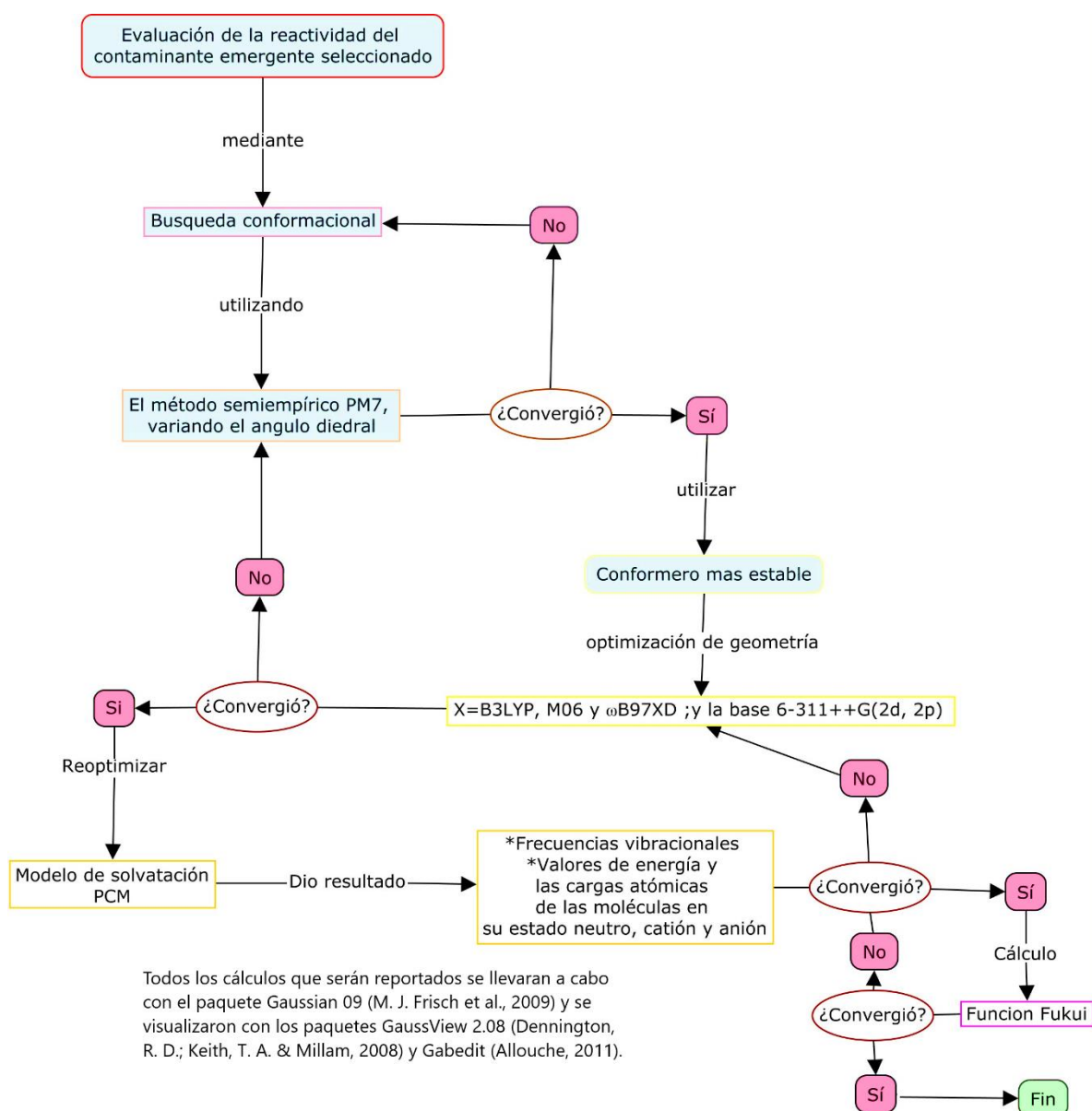


Figura 3.1. Diagrama de flujo de la evaluación de la reactividad del contaminante emergente seleccionado.

3.3 Obtención de la conformación más estable

Con la intención de determinar las propiedades electrónicas de la estructura más estable del DCF en la naturaleza, se realizó una búsqueda conformacional. Para evaluar el conformero más estable, modelamos una barrera rotacional. Esto se realizó construyendo los conformeros de diclofenaco en donde el ángulo diedro flexible es $\theta(\text{CCOH})$ (**Figura 3.2**), se modificó cada 30 grados. El calor de formación obtenido para cada conformero y el método utilizado se reporta en la **Tabla 3.1**, para el caso de la fase gas y la en caso de fase acuosa. Con la intención de determinar el porcentaje de distribución de cada uno de los conformeros de estudiados, se utilizó la función de distribución de Maxwell-Boltzmann (Levine, 2001). En la **Tabla 3.1** se muestran los porcentajes de distribución calculados con la ecuación (2.20) para los conformeros de diclofenaco obtenidos en fase gaseosa y acuosa, respectivamente. A partir de los datos reportados de las **Tabla 3.1**, note que la modificación del ángulo diedro esquematizado en la **Figura 3.2** que corresponde al ángulo que se modificó durante la búsqueda conformacional no cambia el calor de formación. Por lo tanto, se concluye que tanto en fase gaseosa como en acuosa el ángulo diedro de la molécula de diclofenaco no presenta un cambio significativo en energía por lo tanto el conformero más estable es aquél con el ángulo diedral de 180° .

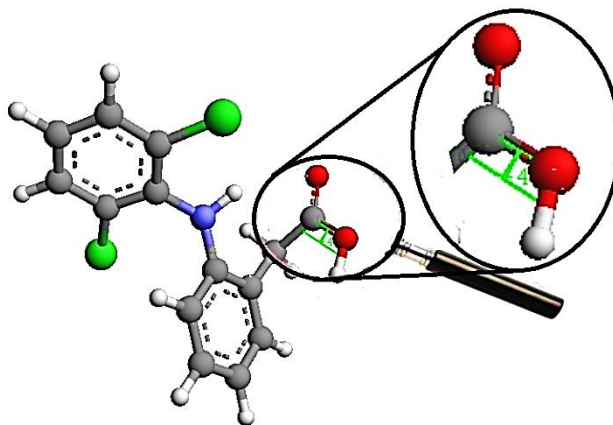


Figura 3.2. Estructura de diclofenaco (Fuente: elaboración propia).

Tabla 3.1. Calor de formación en kcalmol^{-1} para cada uno de los diferentes conformeros de diclofenaco analizados en el nivel semiempírico PM6 en fase gaseosa y acuosa.

$\theta(\text{CCOH})$	Fase gas		Fase acuosa	
	ϵ (kcalmol^{-1})	%	ϵ (kcalmol^{-1})	%
30	-48.413	4.26	-61.694	7.45
60	-44.516	0.89	-58.302	1.9
90	-43.249	0.53	-57.217	1.22
120	-46.791	2.22	-59.681	3.31
150	-52.104	18.88	-64.205	20.51
180	-54.379	47.28	-65.986	42.07

210	-51.669	15.85	-63.257	14
240	-46.510	1.98	-58.353	1.94
270	-43.766	0.65	-55.329	0.57
300	-45.715	1.44	-57.322	1.28
330	-49.277	6.04	-61.051	5.75
360	-50.629	0	-62.822	11.74

3.4 Optimización de geometría en fase acuosa del conformero principal de diclofenaco.

A partir del análisis conformacional, es posible identificar la conformación de más baja energía de diclofenaco. Esta conformación fue optimizada sin restricciones en fase acuosa en el nivel de teoría B3LYP/6-311G** (Becke, 1988, 1993), **Figura 3.3a**; M06/6-311G** (Zhao & Truhlar, 2008) **Figura 3.3b** y ω B97XD/6-311G** (Chai & Head-Gordon, 2008) **Figura 3.3c**. Todos los valores de frecuencia calculados al nivel teórico B3LYP; M06 y ω B97XD, son positivos y corresponden con los valores reportados en la literatura, (Biotechnology, 2024) **Figura 3.4**, que sugieren que el nivel de teoría empleado es capaz de predecir las propiedades electrónicas del diclofenaco. En cuanto a la energía del conformero, se obtuvo de -1665.970093 Hartree en el nivel B3LYP/6-311G**, de -1665.701733 Hartree en el nivel ω B97XD/6-311G** y de -1665.398770 Hartree en el nivel M06/6-311G**.

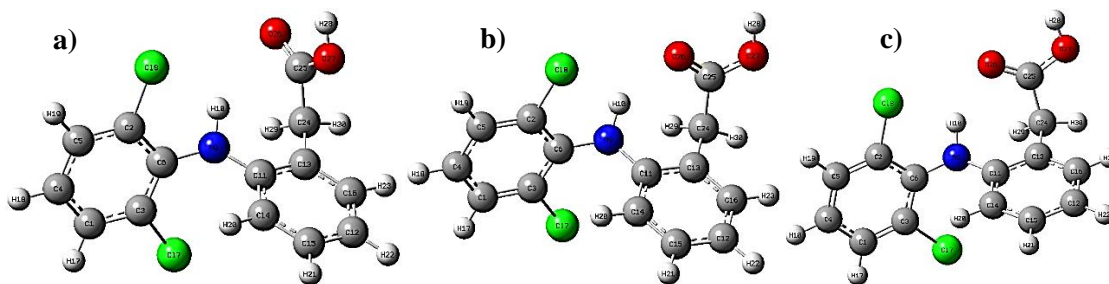


Figura 3.3. Conformero de diclofenaco optimizado en fase acuosa, **a)** nivel de teoría B3LYP/6-311G** **b)** ω B97XD/6-311G** y **c)** M06/6-311G**. Distancias de enlace: a) Cl-C=1.73, N-C=1.41, N-H=1.02, C-O=1.35, C=O=1.22 y O-H=0.98 θ (CCOH)=179.96; b) Cl-C=1.75, N-C=1.41, N-H=1.02, C-O=1.33, C=O=1.21 y O-H=0.97 θ (CCOH)=179.55; c) Cl-C=1.75, N-C=1.41, N-H=1.02, C-O=1.32, C=O=1.21 y O-H=0.97 θ (CCOH)=182.54. Las distancias de enlace se indican en Angstroms, θ (CCOH)=ángulo diedro (Dihedral Angle).

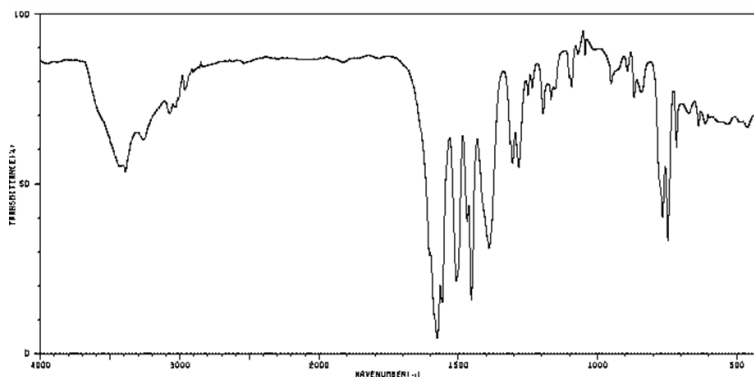


Figura 3.4. Espectro experimental de infrarrojo de la molécula diclofenaco (Tomado de (Biotechnology, 2024)).

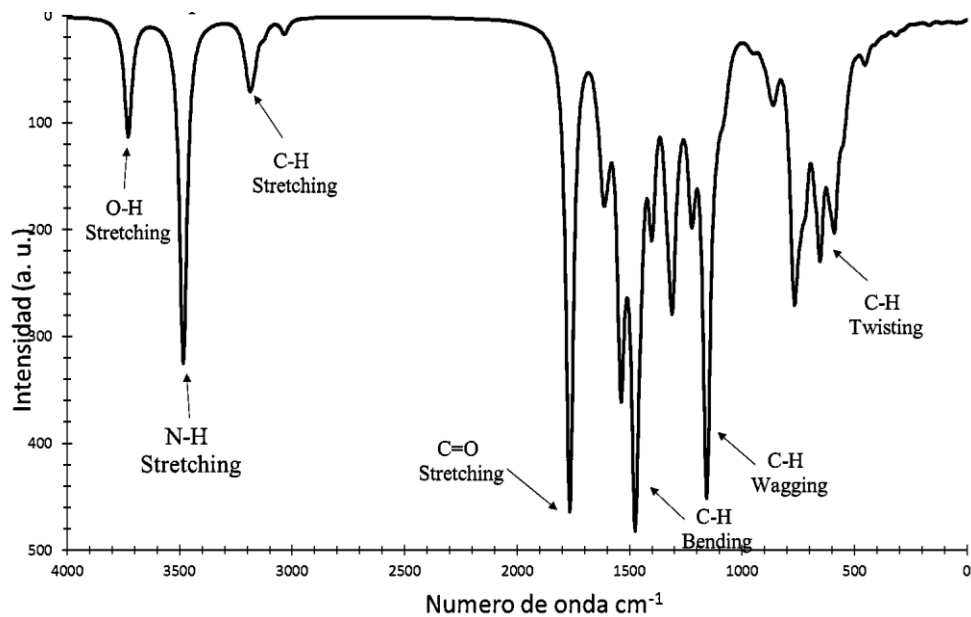


Figura 3.4a. Espectro de Infrarrojo de la molécula diclofenaco en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/6-311G**.

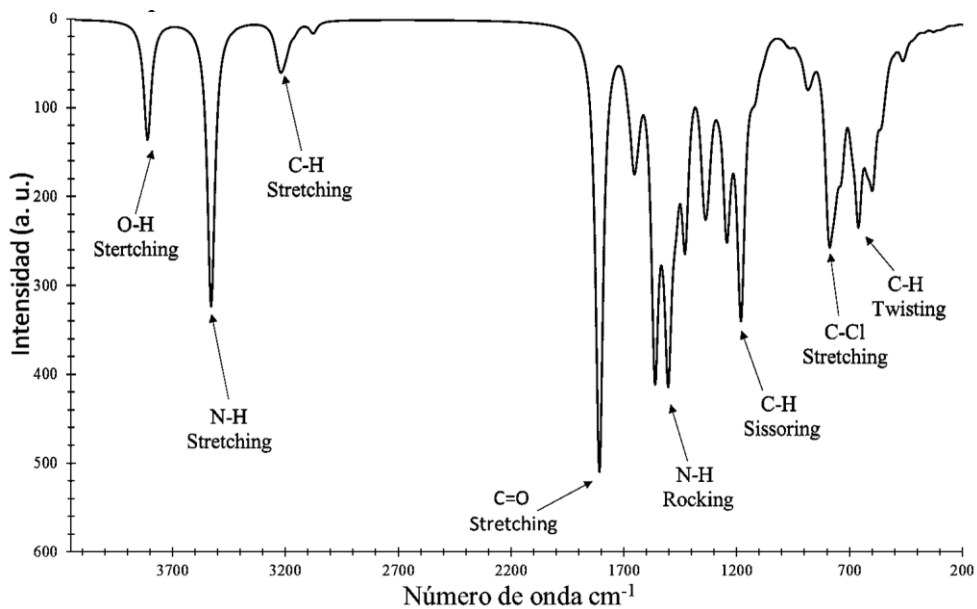


Figura 3.4b. Espectro Infrarrojo de la molécula diclofenaco en fase acuosa al nivel de Teoría ω B97XD/6-311G**.

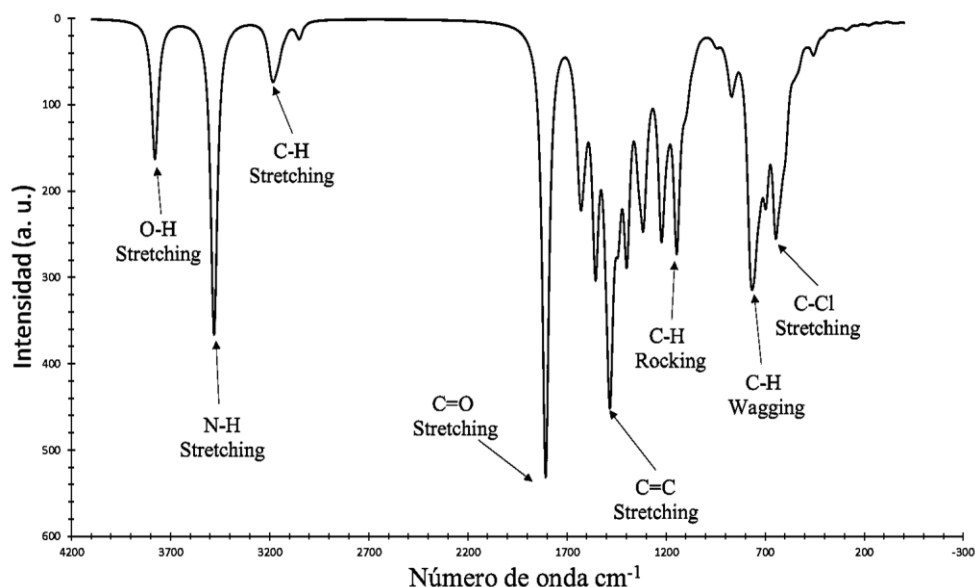


Figura 3.4c. Espectro Infrarrojo de la molécula diclofenaco en fase acuosa al nivel de Teoría M06/6-311G**.

Es claro que a los diferentes niveles de teoría(Figura 3.4a, 3.4b, 3.4c) algunas señales como la del grupo amino (NH) van desapareciendo ($\lambda=1503.14 \text{ cm}^{-1}$), o algunas señales se acortan como la del grupo carbonilo (C=O) ($\lambda=1807.21 \text{ cm}^{-1}$), estas diferencias en las señales son respecto a los niveles de teoría empleados donde el nivel que reproduce mejor al espectro experimental es B3LYP y el nivel que le sigue es ω B97XD. También, se reportan los valores de las energías electrónicas calculadas para diclofenaco con cargas en fase gaseosa (Tabla 3.2) y acuosa (Tabla 3.3) en el nivel de teoría X/6-311G++(2d,2p) (donde X= B3LYP, M06, ω B97XD) y los valores de los descriptores de reactividad se calcularon a partir de los valores de estas energías electrónicas.

Tabla 3.2. Valores de energías electrónicas para la molécula de diclofenaco en fase gaseosa.

	Catión (eV)	Anión (eV)	Neutro (eV)
B3LYP	-45327.556	-45334.552	-45333.739
ω B97XD	-45327.061	-45319.978	-45326.076

Tabla 3.3. Valores de energías electrónicas para la molécula de diclofenaco en fase acuosa.

	Catión (eV)	Anión (eV)	Neutro (eV)
B3LYP	-45327.556	-45334.552	-45333.379
ω B97XD	-45319.978	-45327.060	-45326.076
M06	-45311.797	-45319.034	-45317.832

Tabla 3.4. Parámetros de reactividad global, para diclofenaco, evaluados al nivel de teoría X/6-311G** (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en la fase gaseosa, empleando ecuaciones (2.21-2.24).

	I/eV	A/eV	w / eV	w+ / eV	w- / eV	μ eV	η eV	χ eV
B3LYP	6.18	0.81	1.14	0.06	3.56	-3.50	5.37	3.50

ω B97XD	-0.99	-6.10	1.23	3.64	0.09	3.54	5.11	-3.54
----------------	-------	-------	------	------	------	------	------	-------

Tabla 3.5. Parámetros de reactividad global, para diclofenaco, evaluados al nivel de teoría X/6-311G** (donde X=B3LYP, M06, M06L, y ω B97XD) en la fase acuosa, empleando ecuaciones (2.21-2.24).

	I/eV	A/eV	w / eV	w+ / eV	w- / eV	μ eV	η eV	χ eV
B3LYP	5.82	1.17	1.32	0.15	3.64	-3.5	4.65	3.5
ω B97XD	6.10	0.98	1.22	0.09	3.63	-3.54	5.11	3.54
M06	6.04	1.20	1.35	0.15	3.77	-3.62	4.83	3.62

Para la fase gaseosa, el nivel B3LYP predice mejor los parámetros en comparación con ω B97XD. Los parámetros que no arrojaron predicciones aceptables fueron: la energía de ionización siempre es positiva porque requiere que se suministre energía para extraer el electrón; el potencial electrónico, la electroaceptación, el potencial químico electrónico y la electronegatividad. Respecto a la fase acuosa los tres niveles de teoría utilizados tienen resultados aceptables, el único parámetro que no predice con precisión ω B97XD, es la electroaceptación.

3.5 Análisis de orbitales moleculares frontera

La disposición de los sitios electrofílicos en un sistema puede derivarse de la teoría de los Orbitales Moleculares Frontera (Fukui et al., 1952) dentro de la aproximación de núcleo congelado. Para encontrar la distribución de los sitios electrofílicos, analizamos los sitios donde el orbital frontera HOMO alcanza su mayor valor absoluto. Se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel B3LYP/6-311G**, M06/6-311G** y ω B97XD/6-311G** está en los átomos 9N, 6C, 11C, 4C, 12C, 7Cl y 8Cl; en fase gaseosa (**Figura 3.5**) y en la fase acuosa (**Figura 3.6**). En el caso de las distribuciones de LUMO (ver **figura 3.4b**), calculada en el nivel B3LYP/6-311G**, M06/6-311G** y ω B97XD/6-311G** está en los átomos: 8C, 9C, 10C, 11C y 17C.

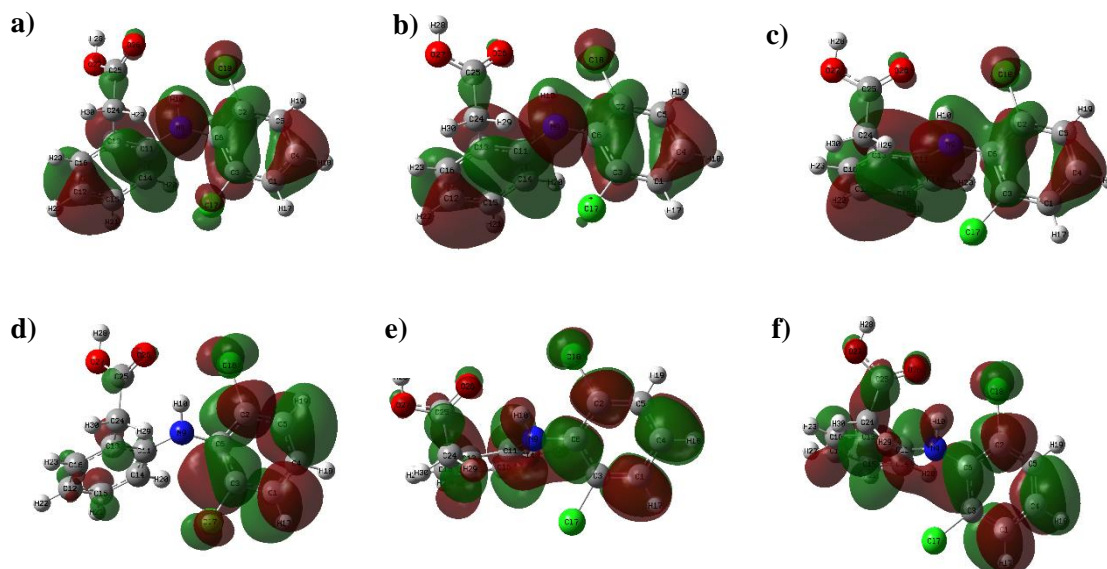


Figura 3.5. Distribución espacial del orbital HOMO en el nivel de teoría **a)** B3LYP, **b)** ω B97XD, **c)** M06, el orbital LUMO en el nivel de teoría **d)** B3LYP, **e)** ω B97XD, **f)** M06 en fase gas. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.4 u.a.³.

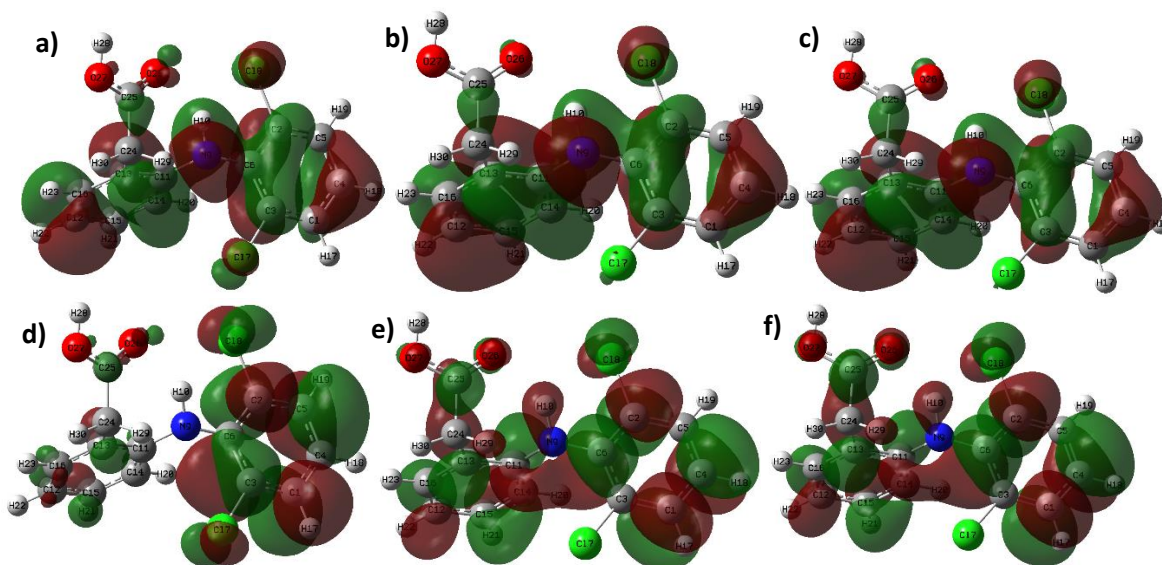


Figura 3.6. Distribución espacial del orbital HOMO en el nivel de teoría **a)** B3LYP, **b)** ω B97XD, **c)** M06, el orbital LUMO en el nivel de teoría **d)** B3LYP, **e)** ω B97XD, **f)** M06 en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.4 u.a.³.

3.6 Función Fukui Condensada

La Función Fukui condensada para diclofenaco usando el análisis poblacional de Hirshfeld, de acuerdo a las ecuaciones 2.26, 2.27 y 2.28, calculado en el nivel B3LYP/6-311G** (**Figura 3.7**), indican que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 9N. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 1C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 2C y 9N.

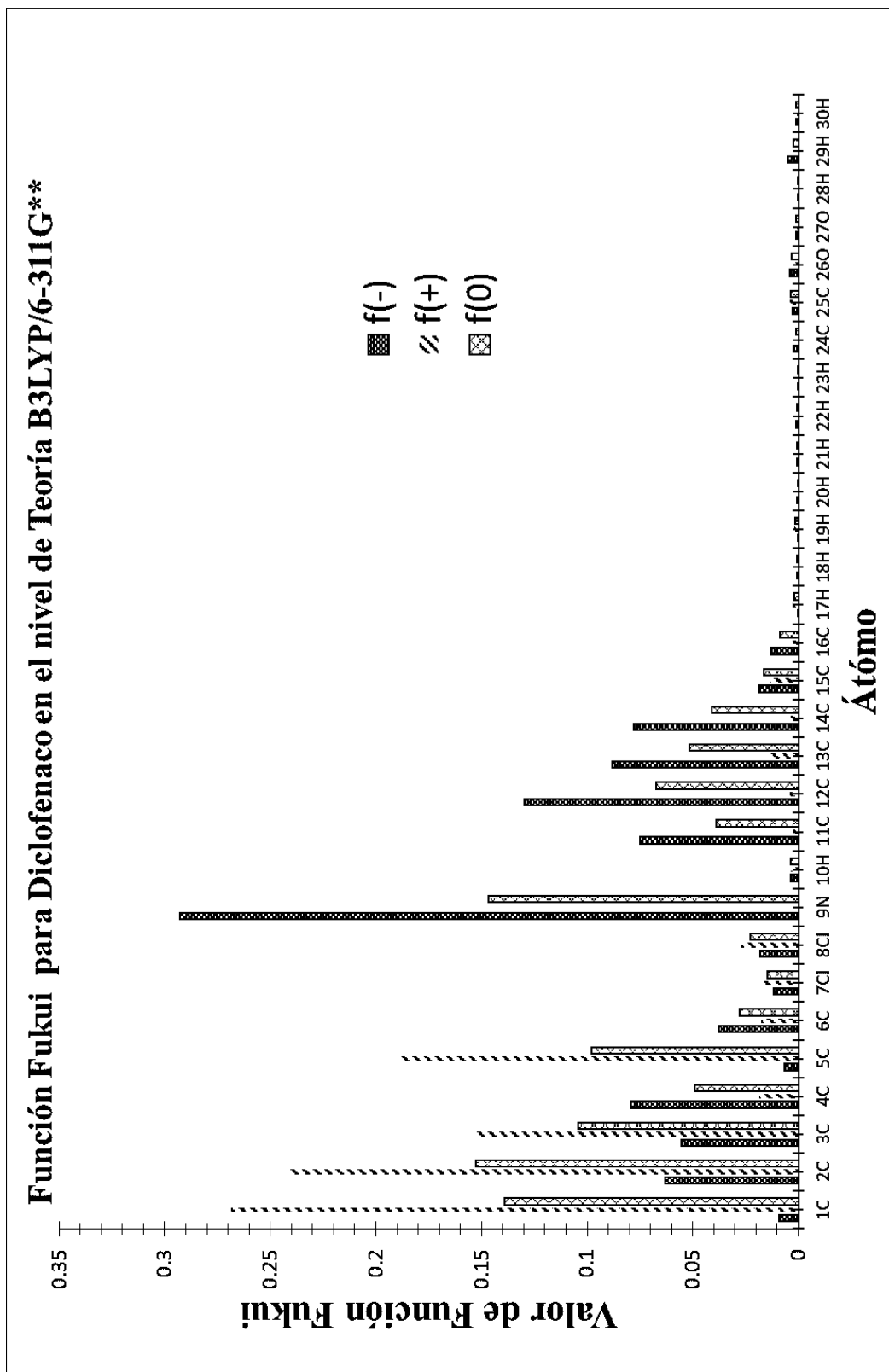


Figura 3.7. Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para diclofenaco en el nivel de Teoría B3LYP/6-311G**.

Cuando se utilizó 1 nivel de teoría ω B97XD /6-311G**, (ver **Figura 3.8**) el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 9N. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 1C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 9N.

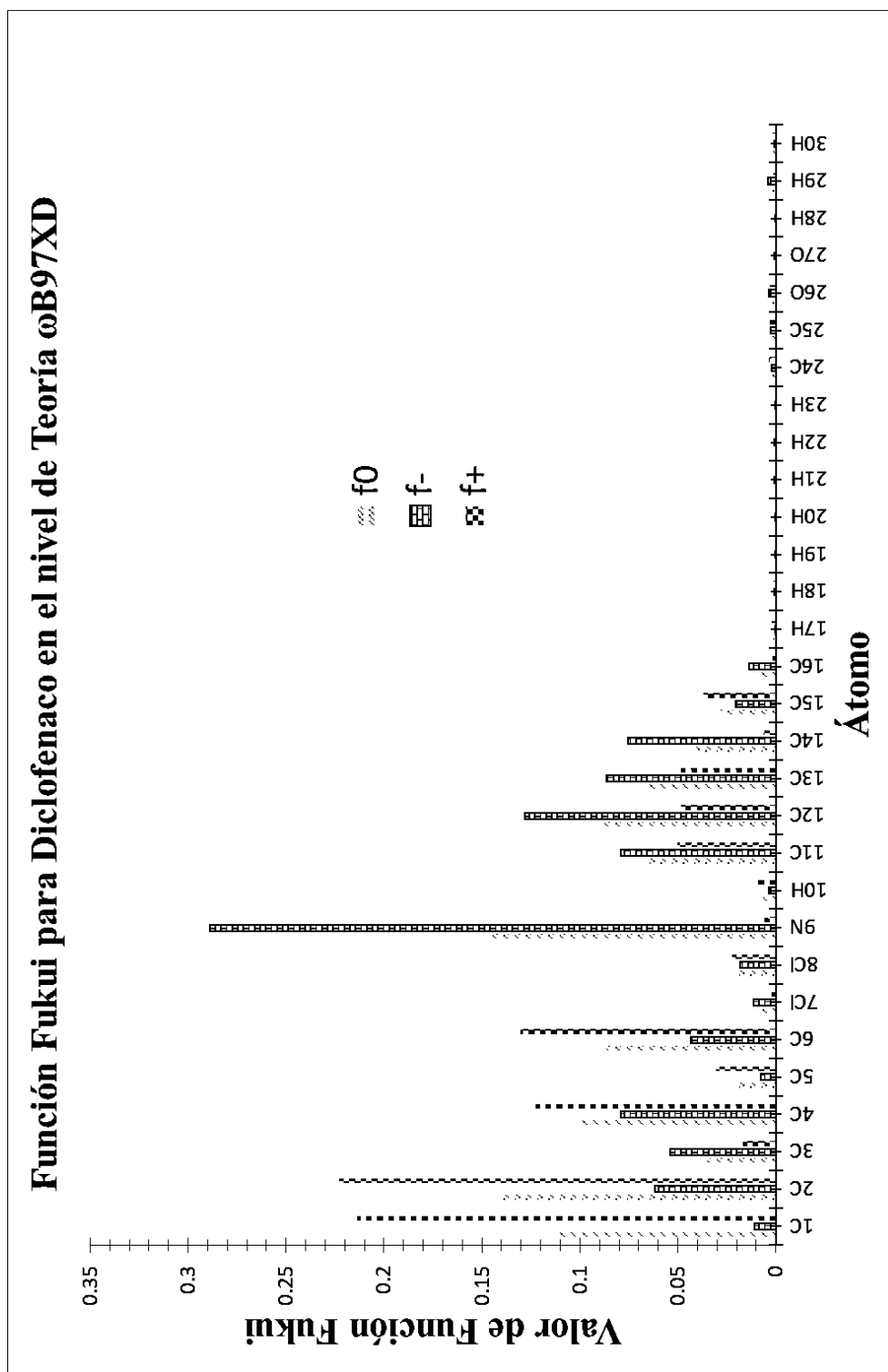


Figura 3.8. Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para diclofenaco en el nivel de Teoría ω B97XD/6-311G**.

Calculado en el nivel M06/6-311G** (**Figura 3.9**), indican que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 9N. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 1C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 9N.

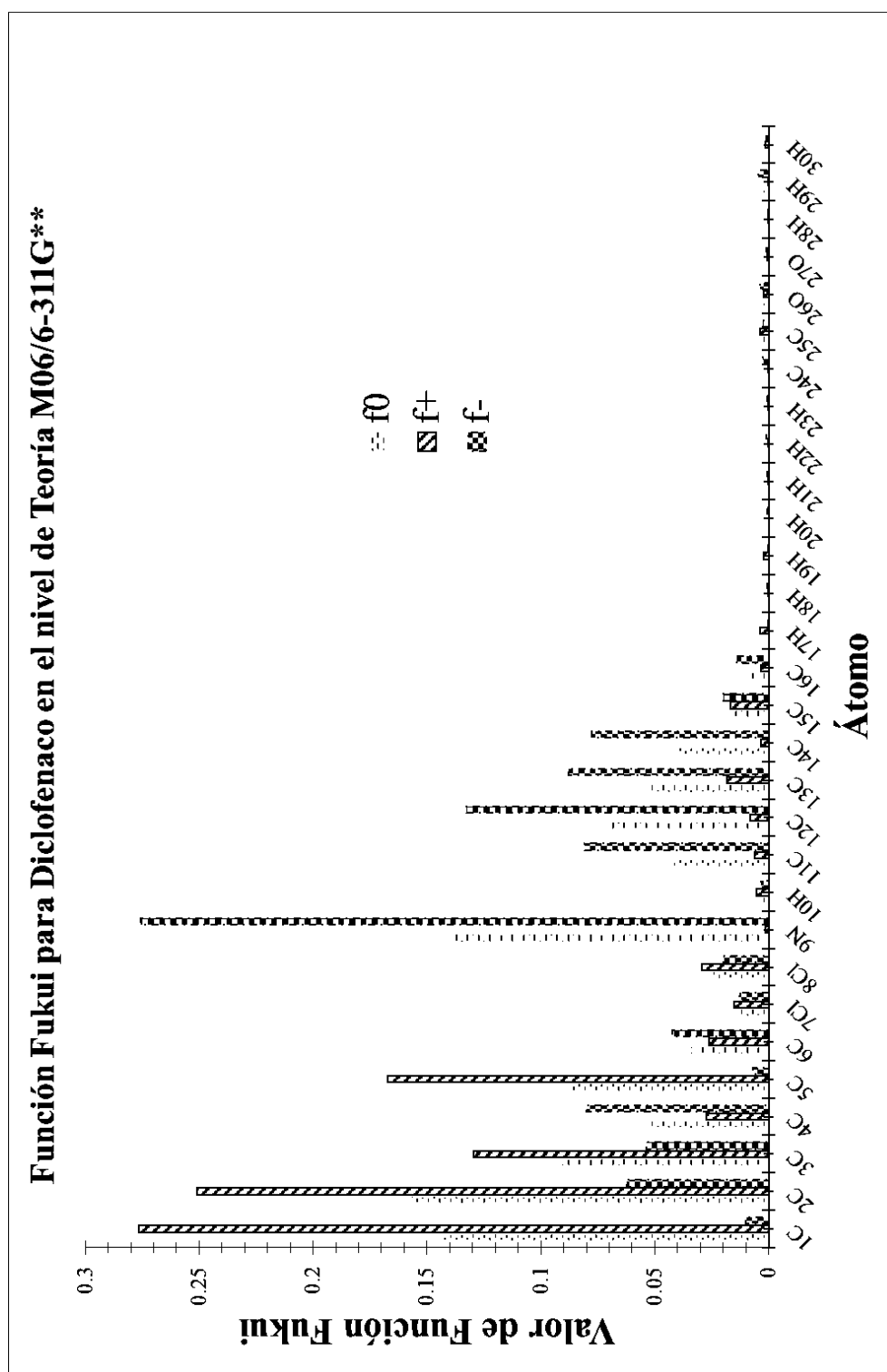


Figura 3.9. Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para diclofenaco en el nivel de Teoría M06/6-311G**.

3.7 Función Fukui evaluada mediante diferencias finitas

La evaluación de FF empleando las ecuaciones, 2.26, 2.27 y 2.28 indican que los sitios más reactivos se ubican en las posiciones 12C, 17N y 17N, (ver **Figuras 3.9, 3.10**) en el nivel de Teoría B3LYP, y M06 con la base 6-311G**.

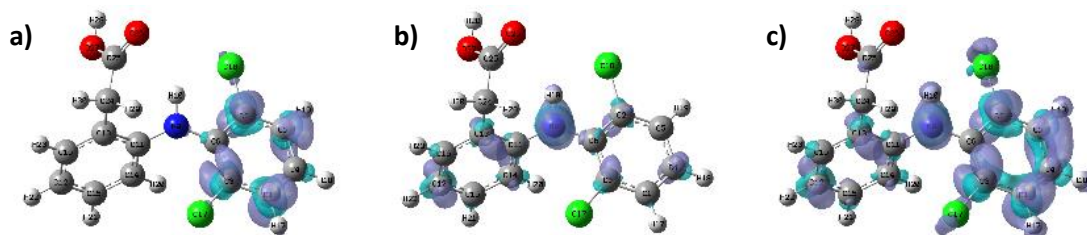


Figura 3.10. Isosuperficies de la función Fukui para diclofenaco de acuerdo a **a)** la ecuación (2.27), **b)** a la ecuación (2.26) y **c)** a la ecuación (2.28) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311G**. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

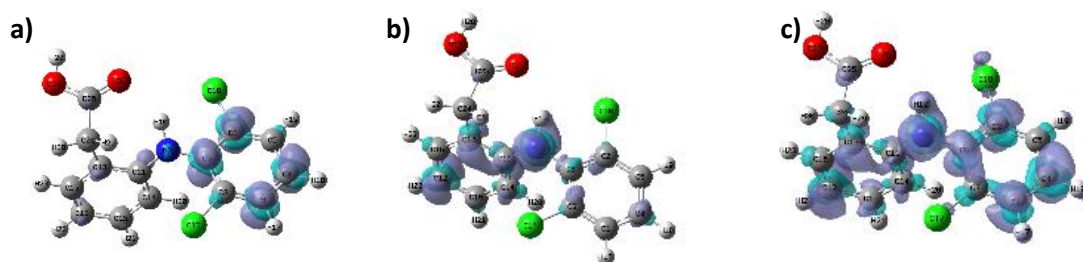


Figura 3.11. Isosuperficies de la función Fukui para diclofenaco de acuerdo a **a)** la ecuación (2.27), **b)** a la ecuación (2.26) y **c)** a la ecuación (2.28) en el nivel de Teoría M06/6-311G**. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

3.8 Conclusiones preliminares

Al utilizar diferentes niveles de teoría, se concluye que el nivel que se utilizara para las metodologías posteriores es B3LYP, debido a su predicción tan cercana a los resultados experimentales, por su parte el funcional ω B97XD no es muy acertado para la predicción de parámetros de reactividad y para la Función Fukui evaluada mediante diferencias finitas es inutilizable, con respecto a M06 el funcional predice el sistema, pero no tan cercano al valor real (experimental) y con algunos errores mencionados en el Capítulo 2.

Capítulo 4. Mecanismos de degradación de diclofenaco

4.1 Introducción

Dentro de este capítulo, se evalúan distintas rutas de degradación del DCF derivadas de estudios teóricos, empleando la Teoría del estado de transición, y evaluando diferentes coordenadas de reacción, para identificar el progreso de una reacción mediante la conversión de uno o más reactivos en uno o varios productos.. En este trabajo evaluamos la conversión del diclofenaco a seis diferentes metabolitos reportados en la literatura (Facey et al., 2018; Hata et al., 2010; Schmidt et al., 2018). Retomando que el funcional de trabajo es B3LYP y la base 6-311G**.

4.2 Metodología

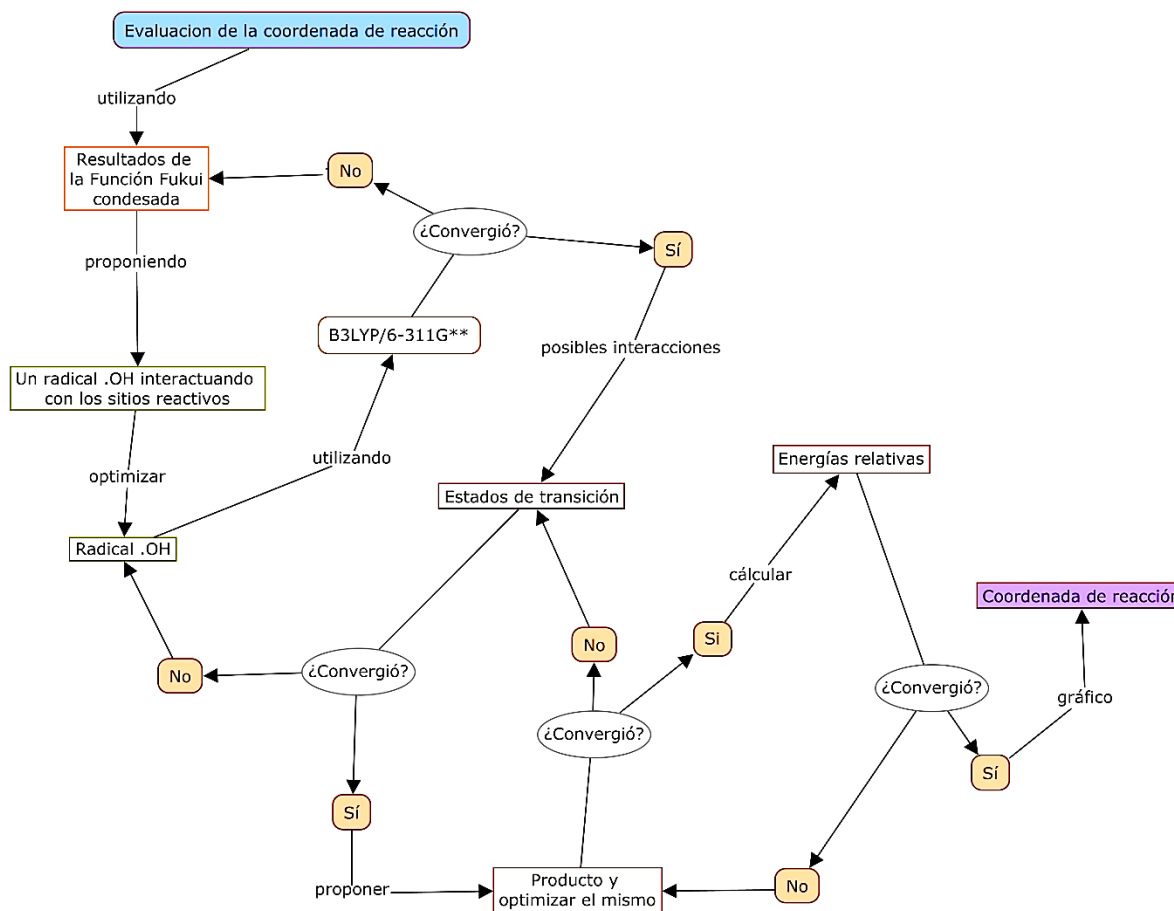


Figura 4.1. Diagrama de flujo de la coordenada de reacción.

Los estados de transición que no presentan errores durante el cálculo, se consideran viables y se emplean para evaluar la energía de activación para obtener el producto propuesto. Con las energías de los reactivos, el estado de transición y los productos, se realiza un cálculo de energías relativas, y estos resultados se grafican y se obtiene la coordenada de reacción respectiva propuesta. Todos los cálculos en este trabajo se llevarán a cabo con el paquete Gaussian 09 (Frisch et al., 2009) y se visualizaron con los paquetes GaussView 2.08 (Dennington et al., 2008) y Gabedit (Allouche, 2011).

4.3 Coordenada de reacción

En este trabajo se analizó la conversión del diclofenaco a seis diferentes metabolitos (ver **Figura 4.2**), mediante la determinación de sus coordenadas de reacción. Las estructuras moleculares de los reactivos y productos se optimizaron considerando el estado basal, mientras que la estructura molecular en el estado activado involucra la optimización hacia el estado de transición correspondiente. En todos los casos, el estado respectivo se verificó mediante el cálculo de las frecuencias vibraciones respectivas.

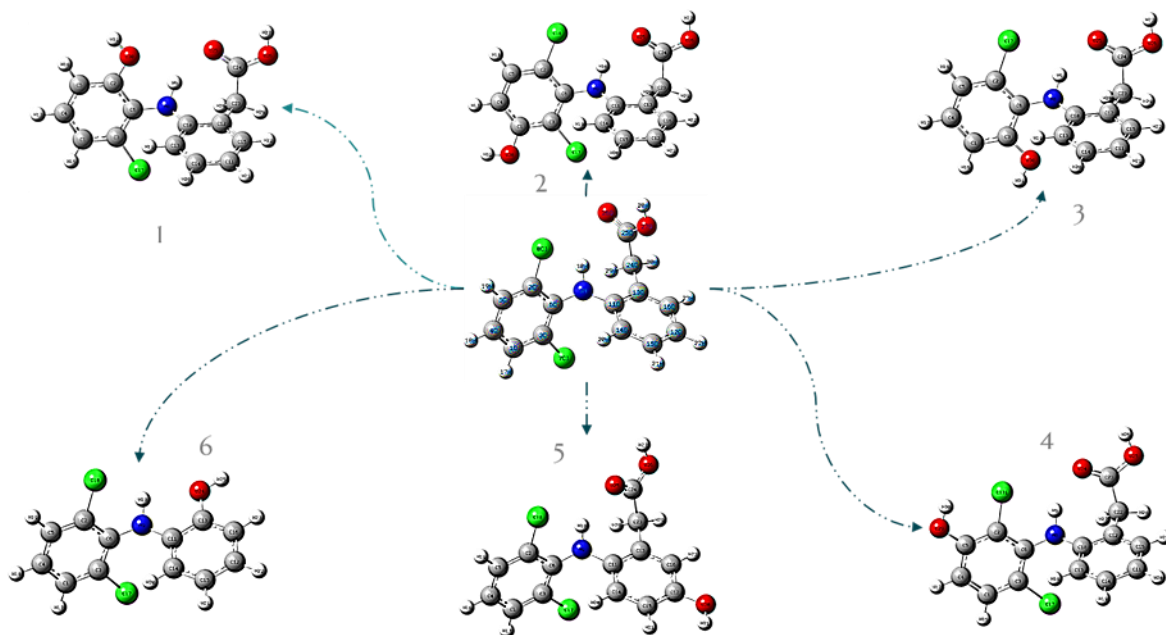


Figura 4.2. Diclofenaco y metabolitos principales.

De acuerdo a la Función Fukui, el sitio más reactivo ante un ataque de tipo radicalario está en la posición 2C en el diclofenaco (ver **Figura 3.7**), por lo tanto, evaluamos la conversión del diclofenaco a ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético **Figura 4.3**.

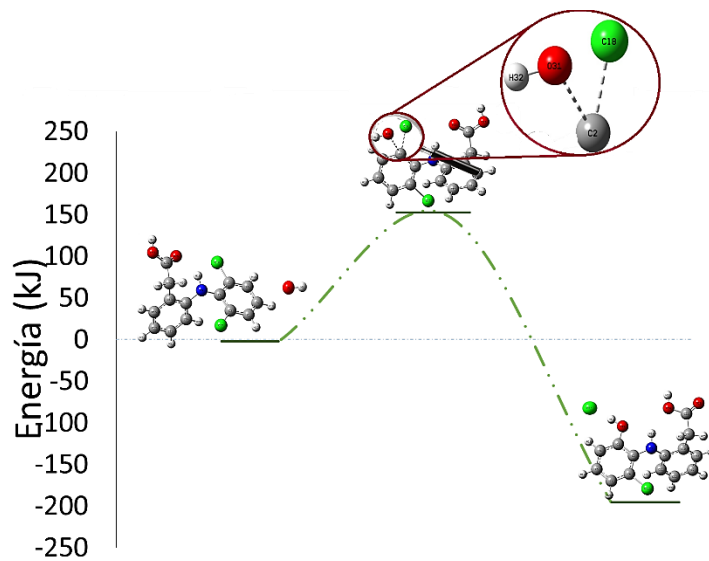


Figura 4.3. Esquema de coordenada de reacción propuesta considerando la interacción en la posición 2C.

En la optimización de las moléculas, se obtuvo la energía de optimización de diclofenaco igual a -1665.98 Hartrees, para el radical $\cdot\text{OH}$ de -75.76 Hartrees, mientras que la energía del estado de transición es de -1741.685568 Hartrees, y la energía del producto es de -460.413935 Hartrees. Utilizando las energías relativas y convirtiendo a kJmol^{-1} se obtiene una energía de activación de $149.84 \text{ kJmol}^{-1}$ que coincide con la reportada de 138.7 kJmol^{-1} (Tita et al., 2011). El producto de la reacción es un metabolito directo del diclofenaco.

El siguiente sitio más reactivo del DCF ese encuentra en la posición 1C (ver **Figura 3.7**), por lo tanto, evaluamos la conversión del diclofenaco a ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3hidroxifenil)amino)fenil)acético **Figura 4.4**.

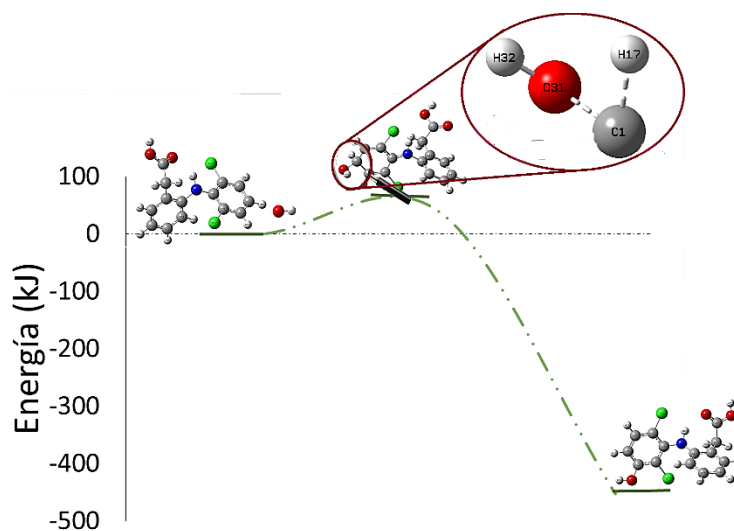


Figura 4.4. Esquema de coordenada de reacción propuesta considerando la interacción en la posición 1C.

Para el diclofenaco, la energía de optimización de -1665.98 Hartrees, para el radical de -75.76 Hartrees, obtenemos una energía de activación de -1741.728713 Hartrees, y por último la energía del producto es de -1741.91525 Hartrees, utilizando las energías relativas y convirtiendo a kJmol^{-1} se obtiene una energía de activación de 36.56 kJmol^{-1} .

El sitio que sigue es en la posición 3C en el diclofenaco, por lo tanto, evaluamos la conversión del diclofenaco a ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético **Figura 4.5**.

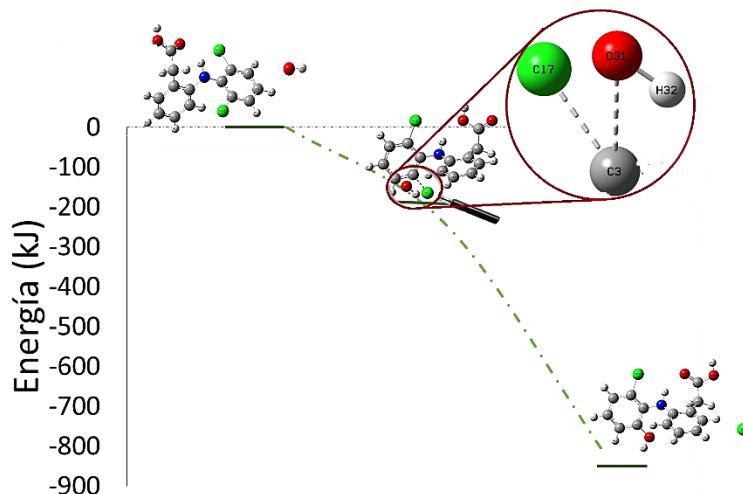


Figura 4.5. Esquema de coordenada de reacción posición 3C.

El diclofenaco tiene una energía de optimización de -1665.98 Hartrees, el radical de -75.76 Hartrees, la energía de activación es -1741.728713 Hartrees, y la energía del producto es de -1741.835735 Hartrees, utilizando las energías relativas y convirtiendo a kJmol^{-1} se obtiene una energía de activación de $-244.43 \text{ kJmol}^{-1}$.

El sitio que sigue es en la posición 5C en el diclofenaco, por lo tanto, evaluamos la conversión del diclofenaco a ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético **Figura 4.6**.

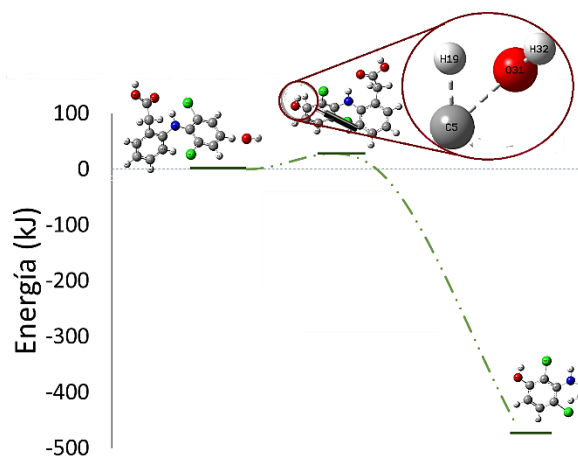


Figura 4.6. Esquema de coordenada de reacción posición 5C.

Para el diclofenaco, la energía de optimización de -1665.98 Hartrees y para el radical de -75.76 Hartrees, obtenemos una energía de activación de -1741.728713 Hartrees, y por último la energía del producto es de -1741.745523 Hartrees, utilizando las energías relativas y convirtiendo a kJmol^{-1} se obtiene una energía de activación de 7.57 kJmol^{-1} .

El sitio que sigue es en la posición 12C en el diclofenaco, por lo tanto, evaluamos la conversión del diclofenaco a ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético **Figura 4.7**.

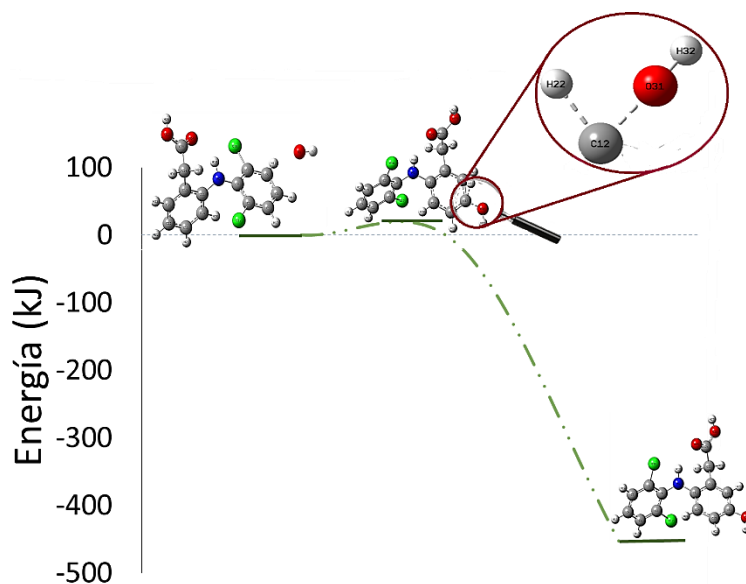


Figura 4.7. Esquema de coordenada de reacción posición 12C.

Para el diclofenaco, la energía de optimización de -1665.98 Hartrees y para el radical de -75.76 Hartrees, obtenemos una energía de activación de -1741.728713 Hartrees, y por último la energía del producto es de -1741.771196 Hartrees, utilizando las energías relativas y convirtiendo a kJmol^{-1} se obtiene una energía de activación de 74.98 kJmol^{-1} .

El sitio que sigue es en la posición 13C en el diclofenaco, por lo tanto, evaluamos la conversión del diclofenaco a 2-((2,6-diclorofenil)amino)fenol **Figura 4.8**.

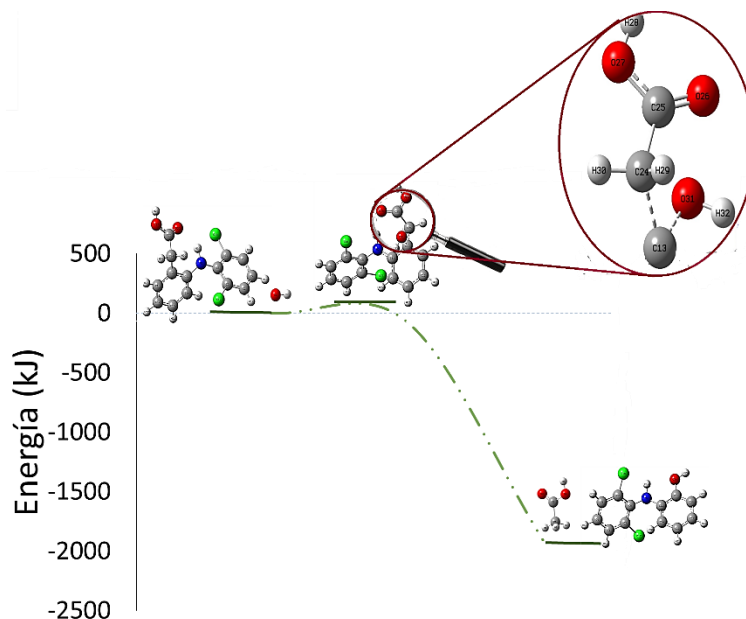


Figura 4.8. Esquema de coordenada de reacción posición 13C.

Para el diclofenaco, la energía de optimización de -1665.98 Hartrees y para el radical de -75.76 Hartrees, obtenemos una energía de activación de -1741.728713 Hartrees, y por último la energía del

producto es de -1741.771196 Hartrees, utilizando las energías relativas y convirtiendo a kJmol^{-1} se obtiene una energía de activación de 74.98 kJmol^{-1} .

Para obtener la energía de activación utilizamos la siguiente ecuación:

$$E_a^0 = E_{edo\ transición}^0 - E_{reactivos}^0$$

En la siguiente tabla se reportan las energías de activación de cada metabolito y el nombre IUPAC del producto obtenido.

Tabla 4.1. Energías de activación y productos de la reacción en el nivel de teoría B3LYP/6-311G**.

Sitio en el diclofenaco	Energía de activación (kJmol^{-1})	Producto
2C	149.84	Ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético
1C	36.56	Ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético
3C	-244.43	Ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético
5C	7.57	Ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético
12C	18.08	Ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético
13C	74.98	2-((2,6-diclorofenil)amino)fenol

La interacción con el radical $\cdot\text{OH}^{\bullet}$ en la posición 2C (**Figura 4.3**), arroja un valor de energía de activación de 149.8 kJmol^{-1} y como producto el metabolito ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético. Note que es el mayor valor, lo que indicaría que es el metabolito que requiere más energía para su producción, y sucede de esta manera en la naturaleza (Olicón-Hernández et al., 2019). La interacción con el radical $\cdot\text{OH}^{\bullet}$ en la posición 1C (**Figura 4.4**) produce el ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético que es uno de los principales metabolitos del fármaco (Facey et al., 2018) y corresponde con la energía menor además. En la interacción con 3C (**Figura 4.5**) tenemos un valor negativo esto es por la aproximación que utilizamos, ya que, al inmovilizar los átomos, el enlace no está rotando, aunque es equivalente al átomo 2C. Mientras que para la interacción con 5C (**Figura 4.6**) que es la de menor tamaño igual esto se podría dar por los efectos de inmovilizar, por tanto, aunque es equivalente a 1C la energía de activación es menor. En la interacción con C12 (**Figura 4.7**) tenemos que se forma el segundo metabolito principal (ácido 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)-5-hidroxifenil)acético) (Olicón-Hernández et al., 2019) y se corrobora porque requiere una energía de activación menor, por último la interacción con el sitio C13 que de igual forma requiere poca energía, pero el metabolito formado (2-((2,6-diclorofenil)amino)fenol) no se ha reportado en la literatura que se pueda formar en la naturaleza (**Figura 4.8**).

4.4 Conclusión preliminar

Se contrastaron los valores de energía de activación para la obtención de los metabolitos ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético y ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético, donde para el ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético la energía de activación tiene el mayor valor esto se debe a que en la naturaleza es complicado degradar al diclofenaco y llegar a ese producto, mientras que para el ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético que tiene la menor energía de activación, lo que

sugiere una mayor velocidad de reacción en comparación con la que corresponde la formación del 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético.

Capítulo 5. Proceso de adsorción del DCF sobre una superficie de fibra de carbono

5.1 Introducción

Dado lo expuesto en el capítulo de antecedentes acerca del diclofenaco y sus metabolitos, no es extraño que en la literatura se hayan reportado diferentes metodologías experimentales orientadas a la eliminación de este fármaco de diferentes cuerpos de agua. Algunos de estos métodos son: la adsorción de este fármaco con biocarbón (Correa-Navarro et al., 2020), membranas poliméricas (Cevallos-Mendoza et al., 2022), membranas de emulsión y/o membranas líquidas (Gómez-Espinosa & Arizmendi-Cotero, 2020), sistemas oxidativos de doble dinámica compuestos por pseudomonas diseñados y óxidos de Mn biogénicos (BMO) (Y. Liu et al., 2023), eliminación fotocatalítica con UV/PMS/Fe²⁺ (Rehman et al., 2021), procesos Fenton (Oral & Kantar, 2019), irradiación ultravioleta (UV) (Yu et al., 2019), ozonización fotocatalítica (Hama Aziz et al., 2017), adsorción en organobentonitas (França et al., 2020), radiación ultrasónica (Hartmann et al., 2008), y descarga corona pulsada (Dobrin et al., 2013), el cual es un método de descomposición que funciona en un amplio rango de temperaturas y presiones, produce electrones, radicales libres, moléculas excitadas y luz UV (Kebriaei et al., 2015). Adicionalmente, una variedad de contaminantes orgánicos nocivos se puede degradar mediante la escisión directa de enlaces y las interacciones mediadas por radicales, degradación sonoelectroquímica (Finkbeiner et al., 2015), irradiación gamma (Nisar et al., 2016), utilizando microorganismos (Facey et al., 2018) y radiación de haz de electrones (EBI) (Tominaga et al., 2018), entre otras.

Específicamente los métodos catalíticos y los electroquímicos involucran un proceso de adsorción previo a la etapa de transformación del DCF a especies más simples. En este sentido, se han realizado diversos estudios analizando el proceso de adsorción de DCF sobre superficies de pasta de carbón activado (Sellaoui et al., 2017), telas de fibra de carbón activado (Fallou et al., 2016), carbón activado granulado (Salvestrini et al., 2020), biocarbón (Correa-Navarro et al., 2020), aerogel de óxido de grafeno (Hiew et al., 2019), carbón activado con membranas de matriz mixta (Back et al., 2020) y fieltro de carbono impregnado de hierro (Sklari et al., 2015), entre otros. Por otro lado, estudios teóricos han analizado el proceso de adsorción de este fármaco sobre: superficies de estructuras metal-orgánicas (MOFs) a base de circonio (UiO-66-(COOH)₂) utilizando la metodología LDA/PWC (Younes et al., 2022), nanotubos de titanio y carbón activado con la teoría B3LYP/6-31+G(d,p) (Dang et al., 2020), MOFs tipo MIL-100 (Fe) bajo la aproximación PBE0/6-31G (d,p) (Zhuang et al., 2019), y en fluoruro de polivinilideno con PBE0-D3/6-31G (d,p) (Fischer et al., 2020). Sin embargo, es importante recalcar que los estudios mencionados no han considerado la adsorción de diferentes especies de DCF sobre una superficie de fibra de carbono. Por lo que en el presente trabajo analizamos desde el punto de vista de la química computacional, el proceso de adsorción de las especies: aniónica (DCFA), protonada (DCF) y par iónico (DCF⁻-Na⁺) del diclofenaco sobre una superficie de fibra de carbono, cuya existencia se ha evidenciado electroquímicamente (Islas et al., 2023). Donde se ha reportado que estas especies son predominantes a valores de pH mayores a 4.2, en medios acuosos y concentraciones altas de iones Na⁺. Para el desarrollo de este estudio se ha empleado el método semiempírico PM6 (Parametrical Method 6) (Praveen et al., 2015) y los parámetros de reactividad derivados de la Teoría del funcional de la densidad (DFT) (Yang & Parr, 1985).

5.2 Métodos de cálculo semiempírico PM6

La evaluación de las propiedades electrónicas de una molécula, mediante el empleo de la química cuántica computacional por lo general implica la determinación de su función de onda en el estado basal o de mínima energía. En este sentido, es posible utilizar los métodos semiempíricos que emplean

parámetros derivados de experimentos para simplificar el proceso de solución de las ecuaciones de onda. Lo que hace que estos sean computacionalmente menos costosos en comparación, con los métodos *ab initio* o DFT. En este sentido, el método PM6 ha logrado que la predicción de las energías de formación de moléculas orgánicas sea 10% más preciso en comparación con métodos previos (Stewart, 2007). Asimismo, se ha comprobado que el método PM6 es más preciso que métodos como el PM3 y el AM1, en el cálculo de energías de formación de compuestos orgánicos simples (Stewart, 2013). Más aún, se ha reportado que el nivel de confianza de la predicción de frecuencias vibracionales, entropías de gases ideales, capacidades térmicas y energías libres de Gibbs de moléculas orgánicas es equivalente a la obtenida cuando se emplean cálculos DFT (Stewart, 2007).

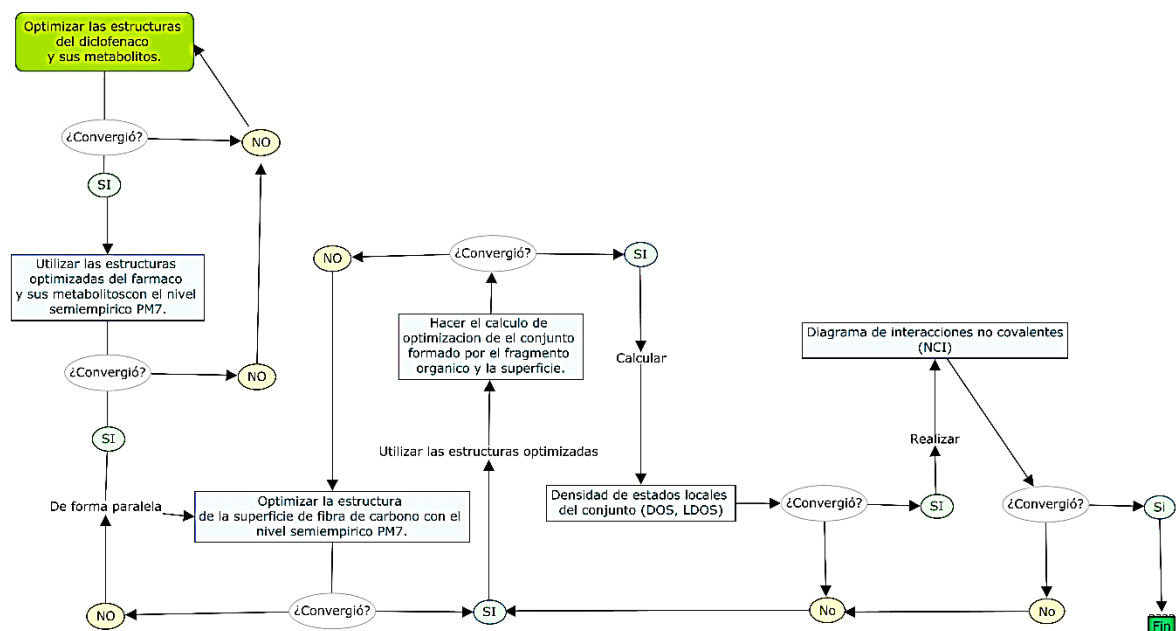


Figura 5.1. Metodología de adsorción de DCF sobre fibra de carbono.

5.3 Resultados

La fibra de carbono se modelo como una hoja de grafeno de 204 átomos dispuestos en una estructura de panal (Figura 5.2).

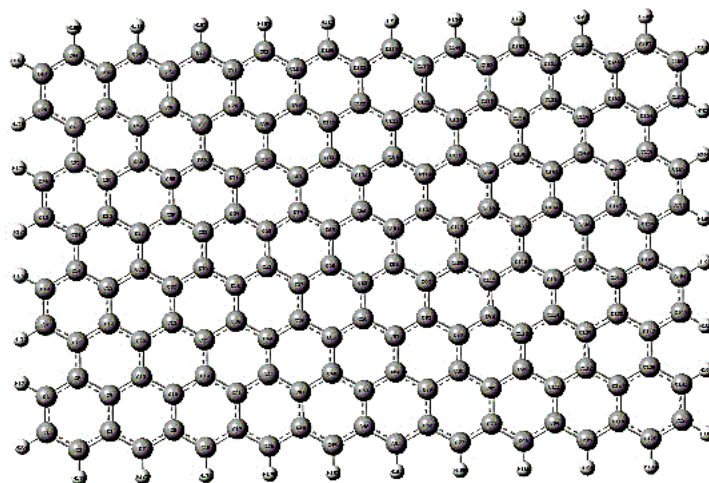


Figura 5.2. La disposición atómica en el sistema finito de carbono empleado en este trabajo.

Esta estructura se optimizó mediante la teoría semiempírica PM6, dando como resultado una longitud de enlace de C-C de 1 Å y una hibridación sp^2 (planar).

Para modelar la adsorción de DCF sobre la FC, primero se buscó la conformación de menor energía de diclofenaco esta geometría, se posicionó encima de la FC y se optimizó sin restricciones, (ver **Figura 5.3**). El cambio de reactividad del sistema DCF-FC se evaluó empleando las ecuaciones (6.11-6.14), para lograrlo se determinó el espectro de DOS total, (ver **Figura 5.4**).

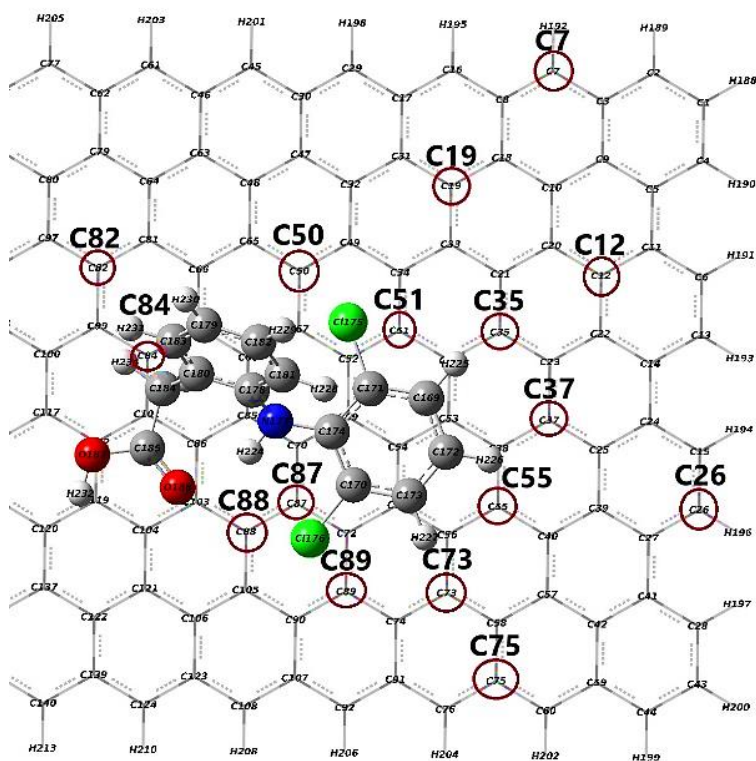


Figura 5.3. DCF sobre fibra de carbono, optimizada por medio del nivel semiempírico PM6.

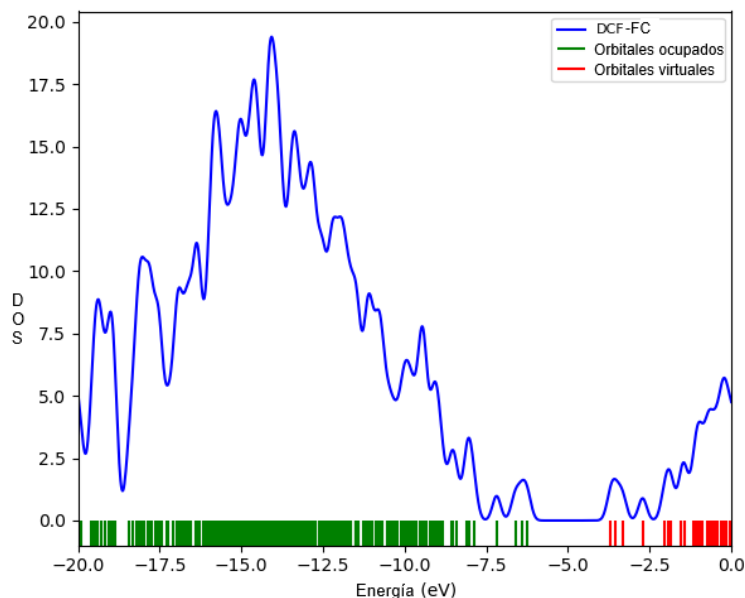


Figura 5.4. Espectro DOS del sistema DCF-FC evaluado en el nivel semiempírico PM6.

A partir del espectro DOS mostrado en la **Figura 5.4**, se determinaron las contribuciones totales, y las parciales LDOS (por sus siglas en inglés Local Density Of States), correspondientes al DCF y al conjunto de átomos que se encuentran bajo este último. Los átomos de la superficie que se consideraron en el proceso de adsorción fueron aquéllos que se encontraron dentro de un radio de 5 Å (ver **Figura 5.5**).

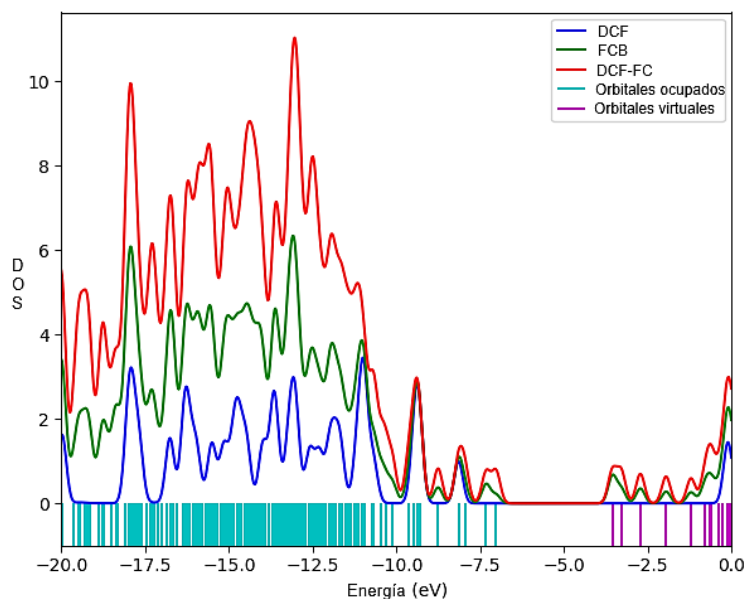


Figura 5.5. Espectro LDOS de DCF-fibra de carbono, donde se muestra la densidad total en color rojo, LDOS del DCF en color azul y LDOS correspondiente a los átomos de carbono que están interactuando con el DCF en color verde.

Para evaluar la $s(\vec{r})$ en la FC se midió el valor de LDOS de cada átomo de carbono en el nivel de Fermi, es decir el nivel de energía en el que la probabilidad de encontrar un electrón es de 0.5 (Kahn, 2016). La energía del HOMO tiene una probabilidad de 1.0 y el LUMO tiene una probabilidad de cero. Por lo tanto, el nivel de Fermi se encuentra entre el HOMO y el LUMO, para nuestro sistema la energía del HOMO es -6.254 eV, mientras que la del LUMO es de -3.704 eV. Entonces la energía de Fermi es -4.979 eV para el sistema mostrado en la **Figura 5.2**. El valor de la blandura total, de acuerdo con la ecuación (6.14), para este sistema es de $S = 0.175 \text{ eV}^{-1}$, y no se modificó apreciablemente cuando se adsorbió el DCF sobre la FC (ver **Figura 5.3**), lo que indica que el DCF no afecta la S de la superficie. Adicionalmente, se realizó una comparación de los valores de $s(\vec{r})$ obtenidos en los sistemas FC y DCF-FC, y los más significativos se reportan en la **Tabla 5.1**. Note que los valores más bajos de $s(\vec{r})$ se registran cuando el fármaco se adsorbe sobre la superficie. Lo anterior indica que la blandura local en el fármaco es alterada por su interacción con la superficie, pero el fármaco no modifica la blandura global de la FC.

Tabla 5.1. Valores de la $s(\vec{r})$ en la FC y el DCF-FC evaluadas de acuerdo a la ecuación (6.14) y en el nivel semiempírico PM6.

#	Átomo	FC $s(\vec{r})(\text{eV}^{-1})$	DCF-FC $s(\vec{r})(\text{eV}^{-1})$
7	C	0.00489	7.4074×10^{-5}
12	C	0.00007	5.5555×10^{-5}
19	C	0.00006	3.7037×10^{-5}
26	C	0.00002	7.4074×10^{-5}
35	C	0.00011	1.8518×10^{-5}
36	C	0.00043	0.00046
37	C	0.00011	9.2592×10^{-5}
50	C	0.00015	0.00011
51	C	0.00006	1.8518×10^{-5}
55	C	0.00009	3.7037×10^{-5}
68	C	0.00011	1.8519×10^{-5}
73	C	0.00006	0.00011
75	C	0.00015	0.00020
82	C	0.00015	7.4074×10^{-5}
84	C	0.00011	3.7037×10^{-5}
87	C	0.00015	5.5555×10^{-5}
88	C	0.00031	0.00024
89	C	0.00013	3.7037×10^{-5}
96	C	0.00006	3.7037×10^{-5}
102	C	0.00083	0.00093
104	C	0.00031	0.00029

La optimización del sistema DCF- Na^+ -FC, siguió el mismo procedimiento descrito para el sistema DCF-FC, y la estructura de mínima energía se muestra en la **Figura 5.6**. El valor de $s(\vec{r})$, para los átomos que están interaccionando con los átomos de la superficie se muestra en la **Tabla 5.2**. Note que el valor de $s(\vec{r})$, para aquellos átomos que se encuentran más alejados de la zona de interacción,

es similar a la que muestran los átomos más cercanos de la FC al DCF- Na^+ . Lo que sugiere que el proceso de adsorción no modifica la reactividad de la FC.

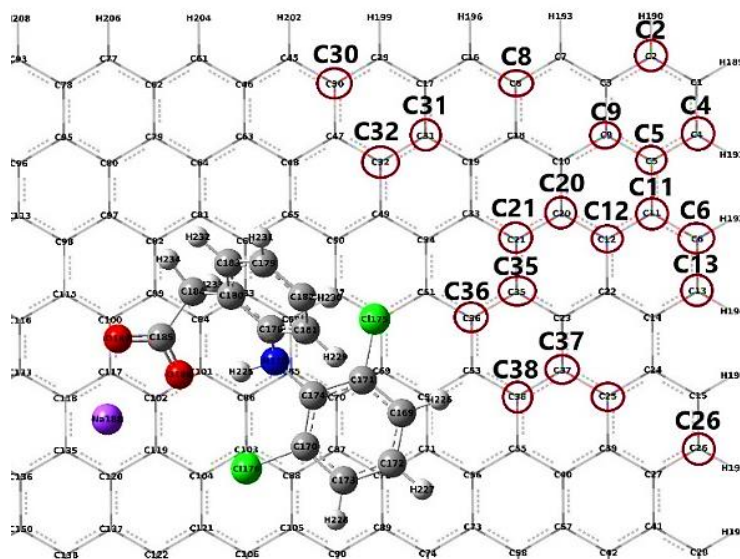


Figura 5.6. DCF- Na^+ -FC con una blandura de $S = 0.1754$.

Tabla 5.2. Valores de la $s(\vec{r})$ en la FC y el DCF- Na^+ -FC evaluadas de acuerdo a la ecuación (6.14) y en el nivel semiempírico PM6.

#	Átomo	FC $s(\vec{r})(\text{eV}^{-1})$	DCF-FC $s(\vec{r})(\text{eV}^{-1})$
2	C	0.00119	0.00124
4	C	0.00152	0.00157
5	C	0.00002	1.8518×10^{-5}
6	C	0.00001	1.8518×10^{-5}
8	C	0.00014	9.2593×10^{-5}
9	C	0.00135	0.00126
11	C	0.00019	0.00022
12	C	0.00007	5.5555×10^{-5}
13	C	0.00026	0.00029
20	C	0.00102	9.2592×10^{-5}
21	C	0.00009	0.00109
25	C	0.00029	0.00035
26	C	0.00002	3.7037×10^{-5}
27	C	0.00019	0.00020
30	C	0.00015	0.00017
31	C	0.00063	0.00068
32	C	0.00012	3.7037×10^{-5}
35	C	0.00011	7.4074×10^{-5}
36	C	0.00042	0.00037
37	C	0.00011	0.00017
38	C	0.00011	0.00013

#	Átomo	FC $s(\vec{r}) / \text{eV}^{-1}$	DCF-FC $s(\vec{r}) / \text{eV}^{-1}$
49	C	0.001796	0.001759
67	C	0.000833	0.000925

Se analizó también la distribución de cargas bajo el esquema poblacional de Mulliken en las especies de DCF adsorbidas sobre la FC. Se identifica que los átomos que modificaron sus cargas (ver **Tabla 5.4**) son aquéllos que están interactuando con los átomos de la FC. Lo anterior sugiere que la reactividad de la especie adsorbida se ve influenciada por la superficie. Sin embargo, las especies de diclofenaco no son capaces de alterar la reactividad que exhibe la superficie de FC.

Tabla 5.4. Cargas de Mulliken en Hartree para DCF, DCFA y DCF⁻Na⁺.

Átomo	DCF	DCFA	DCF ⁻ Na ⁺
C185	-0.3961	-0.4875	-0.4269
O186	-0.5473	-0.7914	-0.7599
O187	-0.5127	-0.7083	-0.6746
N177	-0.3961	-0.4875	-0.4269
C184	-0.3961	-0.4759	-0.4173

Adicionalmente, se encontró que el fragmento susceptible a cambiar su reactividad es el grupo acético de la molécula, al igual que el átomo de hidrógeno del grupo amino (**Figura 5.9**).

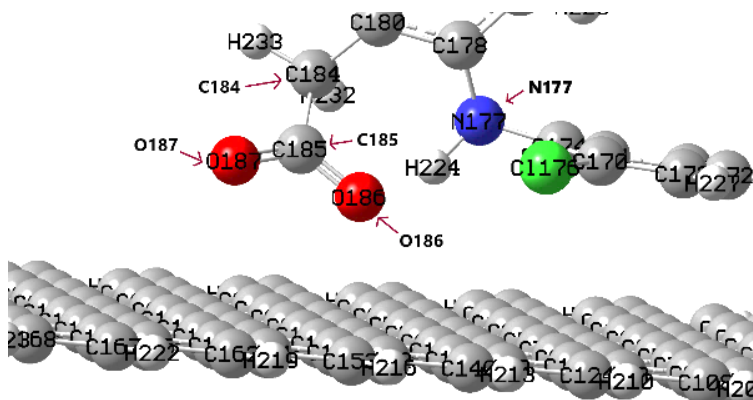
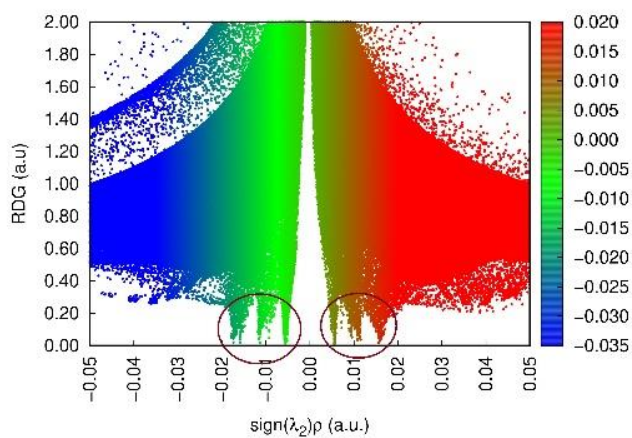


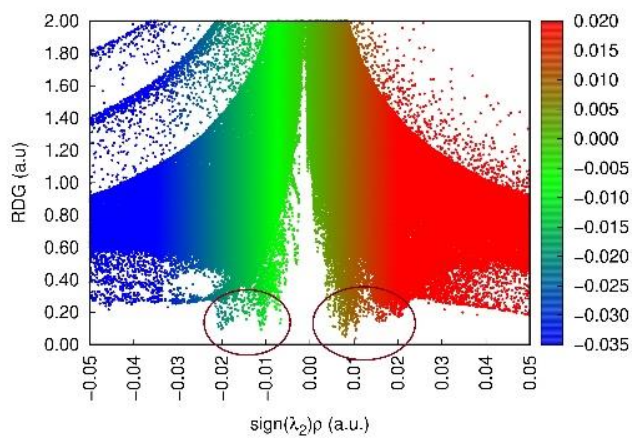
Figura 5.9. Fragmentos susceptibles en el fármaco: grupo acético y nitrógeno del grupo amino.

Para visualizar las regiones de interacciones no covalentes NCI (Laplaza et al., 2021) (*non-covalent interactions*, por sus siglas en inglés) se analizaron los diagramas respectivos (**Figura 5.10**). Lo que permitió realizar la interpretación de los picos presentes y su relación con interacciones estabilizantes (picos en la zona negativa) y no estabilizantes (picos en la zona positiva).

a)



b)



c)

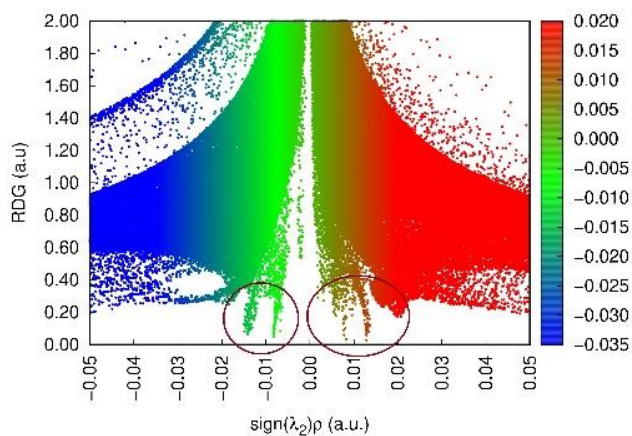


Figura 5.10. Diagramas NCI para el **a)** diclofenaco, **b)** diclofenaco sódico y **c)** diclofenaco en su forma aniónica.

En los diagramas NCI se muestran pseudo picos (señalados con círculos en las imágenes); en color azul se representan las interacciones fuertemente atractivas, en verde, las de tipo Van der Waals y en rojo los choques estéricos. Note que en el diagrama NCI mostrado en la **Figura 5.9(a)**, la densidad de gradiente reducida indica que para el DCF protonado existen mayoritariamente interacciones dipolo-dipolo entre los hidrógenos unidos al fármaco de forma covalente y la superficie, este resultado respalda lo encontrado por Zhao y colaboradores (Zhao et al., 2020). En la **Figura 5.9(b)** el sistema DCF-Na⁺-FC muestra predominantemente interacciones ion-dipolo y en la **Figura 5.9(c)**, se identificaron en el sistema DCFA-FC, interacciones de tipo anión- π , que son contribuciones electrostáticas. Lo anterior coincide con lo reportado experimentalmente por Zhao y colaboradores al analizar el efecto del pH (Zhao et al., 2020).

5.4 Conclusión preliminar

El estudio de densidad de estados para la superficie de fibra de carbono arroja un valor de blandura igual para las tres especies, el diclofenaco cambia su reactividad al interactuar con la superficie, además los cambios más representativos están el grupo acético de la molécula, para determinar el tipo de interacción del fármaco con la superficie, se realiza un diagrama de interacciones no covalentes, que indica para el DCF interacciones dipolo-dipolo, que se dan entre los hidrógenos unidos al fármaco de forma covalente y la superficie; para el DCF-Na⁺ indica interacciones ion-dipolo de manera más intensa y para DCFA tenemos interacciones de tipo anión- π , que son contribuciones electrostáticas.

Capítulo 6. Proceso de adsorción del DCF sobre una superficie de óxido de cobre (I)

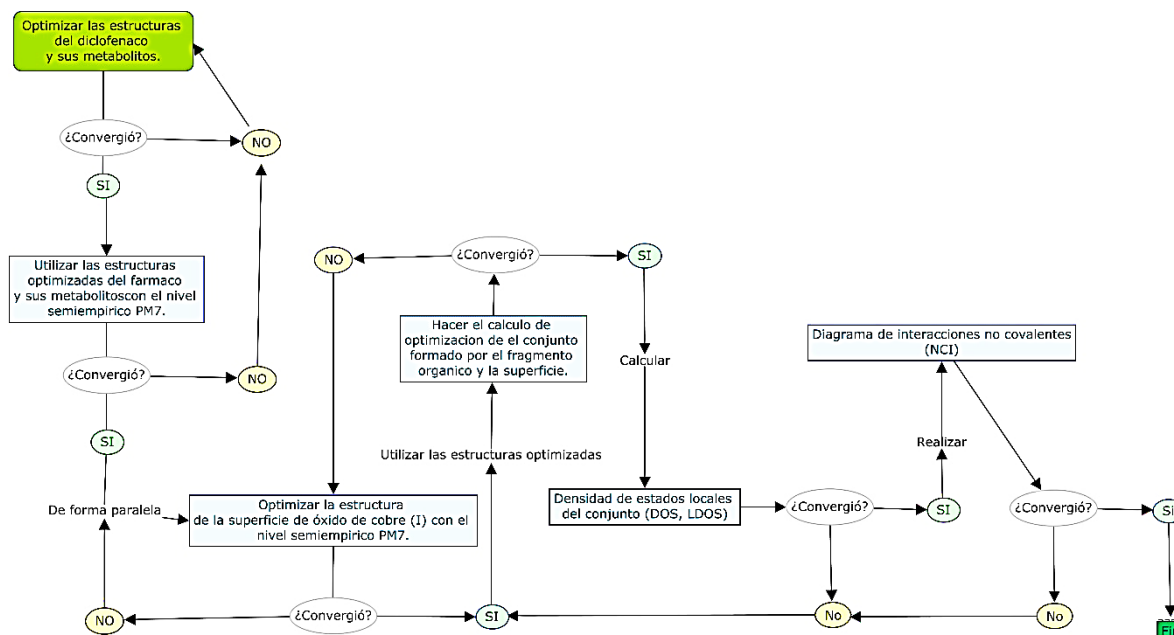
6.1 Introducción

Los cambios en la blandura de la superficie se vuelven visibles cuando se adsorben moléculas, por esta razón, se ha propuesto una superficie a base de óxido de cobre (I) (Cu_2O), es un semiconductor muy utilizado en celdas fotovoltaicas (Olsen et al., 1979) de igual forma se utiliza para degradación de contaminantes (G. Liu et al., 2021).

En base a lo anterior, en la literatura se han reportado diferentes metodologías experimentales orientadas a la eliminación de este fármaco de diferentes cuerpos de agua. Algunos de estos métodos son degradación fotoelectrocatalítica con cristales de $\text{Cu}_2\text{O}/\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (Cheng et al., 2018), como membrana fotocatalítica de $\text{Cu}_2\text{O}/\text{TiO}_2$ (X. Liu et al., 2016; Senevirathna et al., 2005), degradación de diclofenaco activando peroxidisulfato a través de $\text{GO}/\text{Cu}_2\text{O}$ (Huang et al., 2022; Huang & Luo, 2021), fotodegradación de tetraciclina bajo luz visible con $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Bi}_2\text{S}_3$ (R. Zhang et al., 2021), para la reducción de sulfametoxazol con $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (Koiki et al., 2021), en la adsorción de colorantes azoicos en $\text{MBC}/\text{Cu}_2\text{O}$ (Y. Zhang et al., 2023), en el campo de la medicina, se utiliza para tratamientos anticáncer, en forma de nanocompositos de $\text{C}/\text{Cu}_2\text{O}/\text{Cu}$ (Al-Hakkani et al., 2021).

Entre estos métodos, el Cu_2O se encuentra en heterounión con otros semimetales, metales u otros compuestos no metálicos. En este sentido, se han realizado diversos estudios teóricos y experimentales para analizar el proceso de degradación de diferentes compuestos empleando óxido de cobre, por ejemplo en la degradación de norfloxacin mediante cálculos DFT utilizando $\text{Cu}_2\text{O}/\text{WO}_3$ (Cai et al., 2022), la fotodegradación de tetraciclina con cálculos GGA-PBE 0D/2D $\text{Cu}_2\text{O}/\text{BiOC}$ (Yuan et al., 2022), en la oxidación fotocatalítica de levofloxacin con el nivel B3LYP/6-31 G (d) utilizando $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{Cu}_2\text{O}$ (Nie et al., 2023). Estos estudios sugieren que el Cu_2O se usa principalmente para la degradación y también para la adsorción.

6.2 Métodos de cálculo semiempírico PM6



6.3 Resultados

La adsorción del diclofenaco a la superficie de óxido de cobre (I) se atribuye a su *band gap* (1.7-2 eV) (Pastor, 2020) y una alta movilidad de huecos, en ese sentido, para mostrar la adsorción a nivel molecular utilizamos la densidad de estados de electrones tanto para el óxido de cobre (I) como para la molécula orgánica.

Se utilizó un cúmulo con 150 átomos dispuestos en una estructura cúbica (**Figura 6.1**) para modelar la estructura superficial de una capa de óxido de cobre, es decir, con los iones de oxígenos localizados en una subred bcc, mientras que los iones de cobre están localizados en una subred fcc.

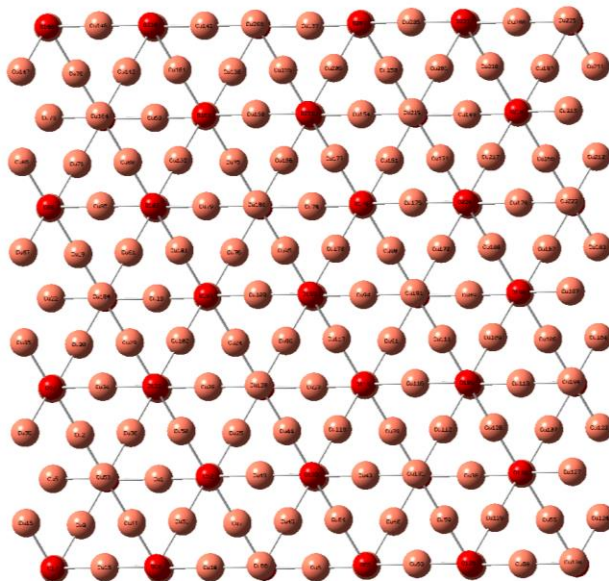


Figura 6.1. La disposición atómica en el cúmulo de óxido de cobre (I) diseñado.

La estructura geométrica del conjunto se optimizó minimizando su energía la energía para este conjunto es de 0.035993 Hartree, mientras que la longitud del enlace Cu-O es de 1.8 Ångstrom.

En la adsorción superficial de diclofenaco sobre el óxido de cobre (I), inicialmente se buscó la estructura de menor energía del diclofenaco y luego se optimizó utilizando el método semiempírico PM6. De manera similar, se calculó la energía de la interacción entre el diclofenaco y la superficie (**Figura 6.2**), por cuestión de claridad en esta figura se han representado de manera diferente la superficie y el DCF. Utilizando el concepto de la densidad de estados, se muestra la **Figura 6.3**, donde se muestra el espectro DOS del conjunto DCF-óxido de cobre (I).

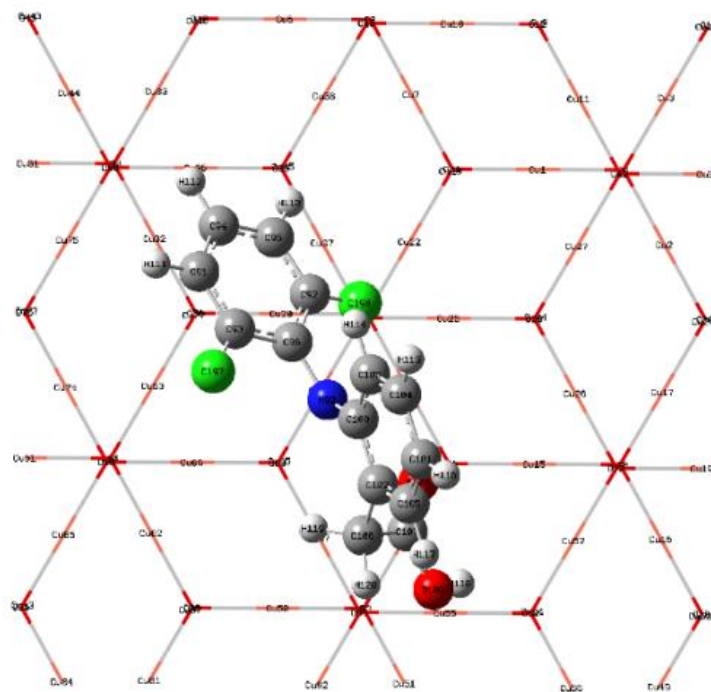


Figura 6.2. DCF sobre óxido de cobre (I), optimizada al nivel semiempírico PM6.

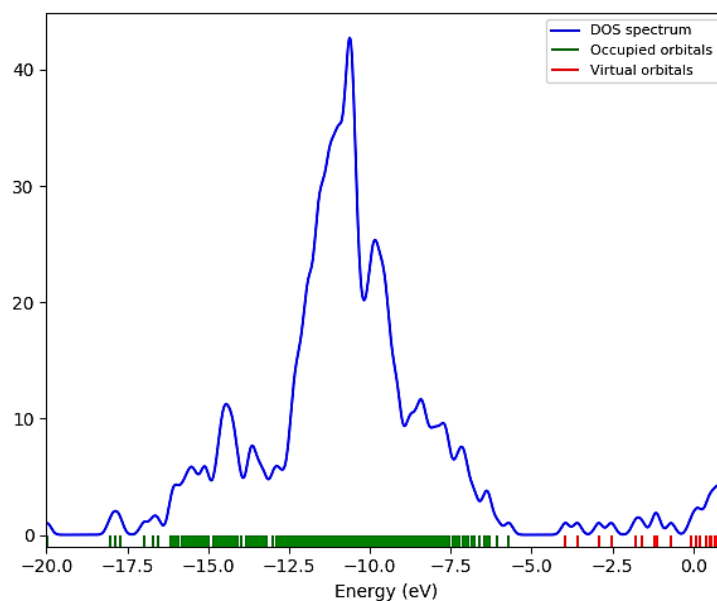


Figura 6.3. Espectro DOS de DCF-óxido de cobre (I).

El espectro muestra la densidad de estados del conjunto para obtener la densidad de cada una de las partes, se hace el LDOS (por sus siglas en inglés *Local Density Of States*), así obtenemos la densidad de cada fragmento. En la **Figura 6.4**, se muestra la densidad total de estados de la superficie en color rojo, del DCF como la línea azul y los átomos de cobre y oxígeno que están bajo el fragmento orgánico en color verde.

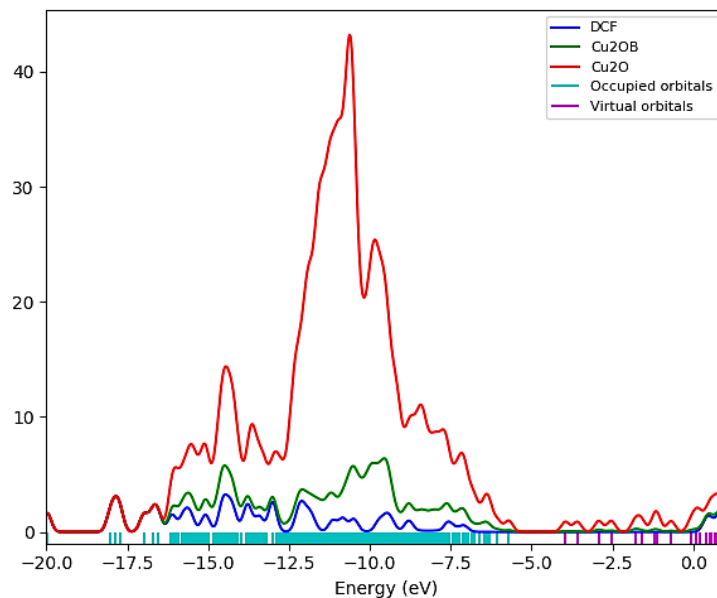


Figura 6.4. Espectro LDOS de DCF-óxido de cobre (I).

Entonces tomamos el valor del nivel de Fermi para el óxido de cobre (I) que es de $\Delta E_F = 5.28$ eV (Abou-Ras et al., 2011), lo situamos en el gráfico hacemos el cálculo de la blandura para cada átomo de carbono bajo la molécula orgánica, para cada uno de los átomos el valor de blandura es de dos, interaccionando con la molécula y sin interaccionar (**Figura 6.5**), por lo que, de acuerdo con el modelo estudiado, el DCF no afecta la blandura de los átomos de la superficie de óxido de cobre.

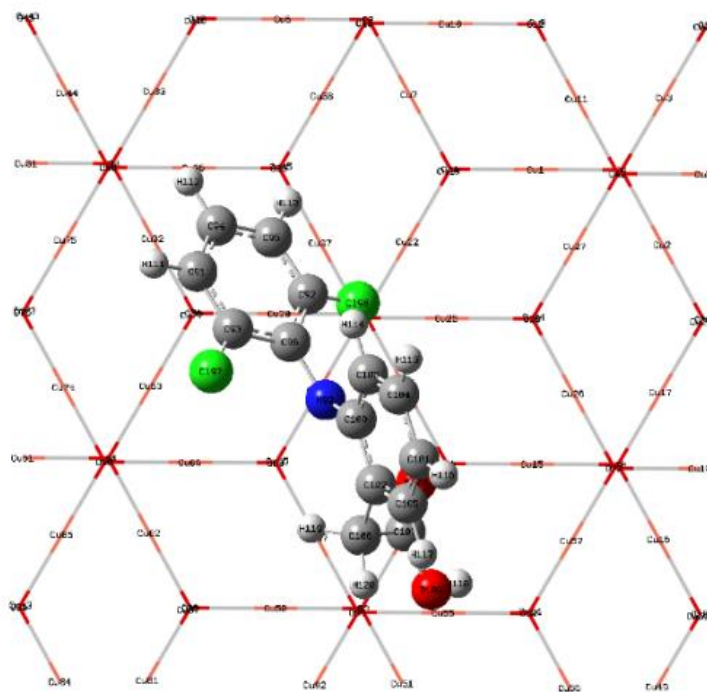


Figura 6.5. DCF-Cu₂O con una blandura de $s_k = 2.00$.

Se llevará a cabo el mismo experimento utilizando la especie sódica de diclofenaco (diclofenaco sódico), se comenzará con la especie sódica a la que denominaremos DCF^-Na^+ sobre la superficie (Figura 6.6) en la cual el nivel de blandura para los átomos bajo la molécula es de $s_k = 2.6$ y también es el mismo valor para los átomos que no interaccionan con la molécula.

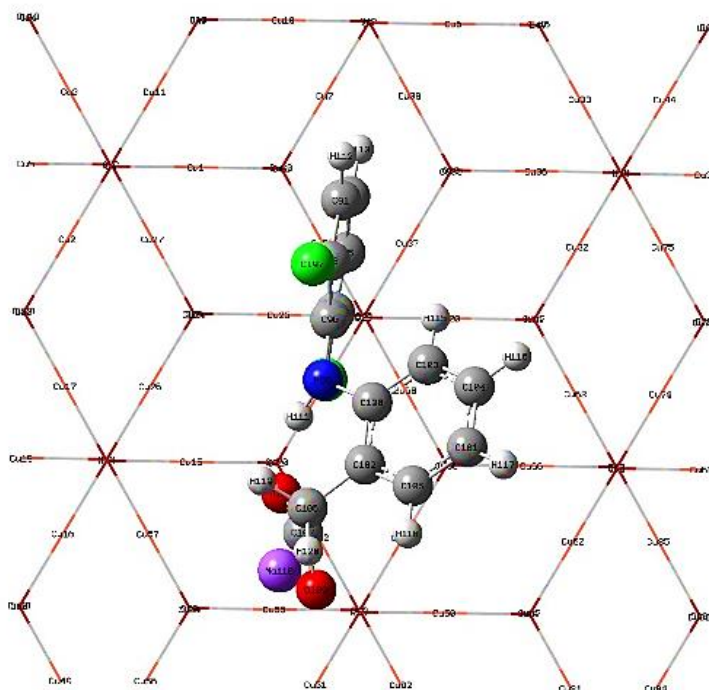


Figura 6.6. DCF^-Na^+ -FC con una blandura de $s_k = 2.6$.

Después tendremos la especie aniónica, a la cual denominaremos DCFA (Figura 6.7) que como podemos apreciar tiene un acomodo sobre la superficie diferente a las dos moléculas anteriores y también tiene un puente de hidrogeno intermolecular con uno de los oxígenos del carboxilo y el nitrógeno, y de igual forma nos da una blandura de $s_k = 1.5$ para toda la superficie.

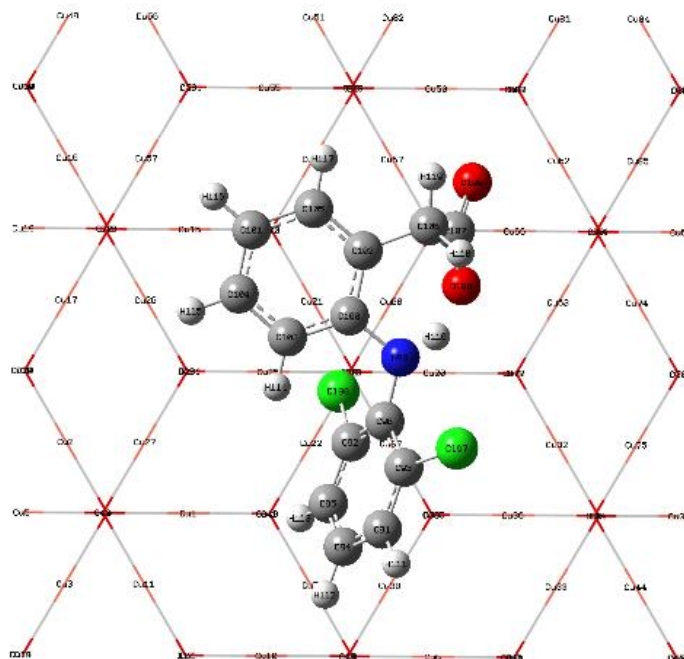


Figura 6.7. DCFA-Cu₂O con una blandura de $s_k = 1.5$.

Como se observa en los resultados, si hay una variación de reactividad en la superficie al modificar la especie de diclofenaco que interactúa con ella, además, se analiza el cambio en las cargas del diclofenaco en presencia de la superficie semimetálica, en la **Tabla 6.1** se aprecian los átomos más susceptibles al cambio en sus cargas.

Tabla 6.1. Cargas de Mulliken para DCF, DCFA y DCF·Na⁺.

Átomo	DCF	DCFA	DCF·Na ⁺
C92	-0.2799	-0.0551	-0.0505
C93	-0.2219	-0.0388	0.0082
C94	-0.0400	-0.1606	-0.1385
C95	-0.2403	-0.1259	-0.1778
C96	0.0276	0.1462	0.1580
Cl97	0.3063	-0.0507	-0.0541
Cl98	0.3291	-0.0523	-0.0144
C107	0.6365	0.7349	0.7572
O109	-0.4792	-0.6949	-0.7220

Se hace notar que el fragmento susceptible es el grupo fenilo di clorado, al igual que el carbonilo del grupo acetato (**Figura 6.8**), esto podría deberse a que la naturaleza de los enlaces en el fármaco es diferente en cada presentación y con ayuda de la superficie estos pueden mostrar cambios más perceptibles.

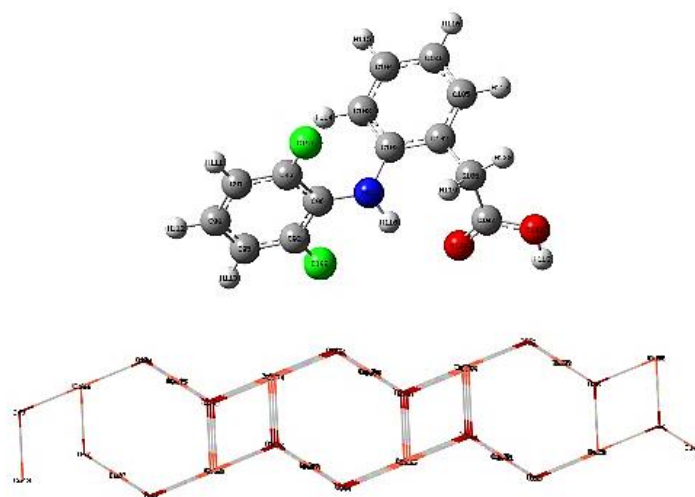
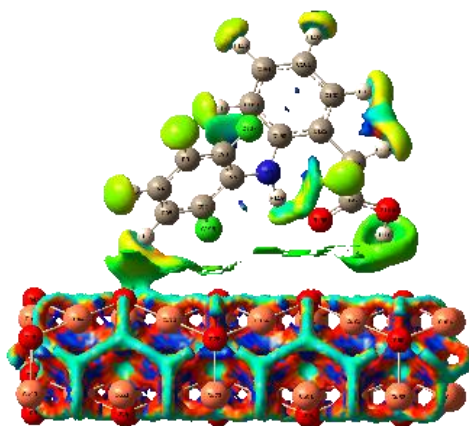
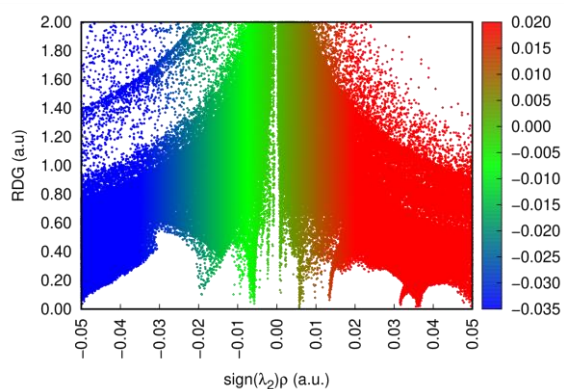


Figura 6.8. Fragmentos susceptibles en el fármaco.

Se muestra un gráfico (**Figura 6.9**) que visualiza la región de interacciones NCI no covalentes (Laplaza et al., 2021) y permite la interpretación de diferentes valles y la comparación de la fuerza de diferentes componentes. En este diagrama NCI, las interacciones fuertes y atractivas se muestran en azul, las interacciones de tipo van der Waals en verde y los choques estéricos en rojo. En el primer diagrama de interacción no covalente (a), la caída de densidad del gradiente conduce a interacciones predominantemente dipolo-dipolo entre el fármaco y los átomos de hidrógeno unidos covalentemente a la superficie, como se ve en el DCF protonado, DCF- Na^+ en la parte b) muestra interacciones ion-dipolo más débiles y c) para DCFA, la densidad de gradiente reducida, que se muestra principalmente en color rojo, sugiere que estas son interacciones dentro del mismo fármaco, sin interactuar con la superficie.

a)



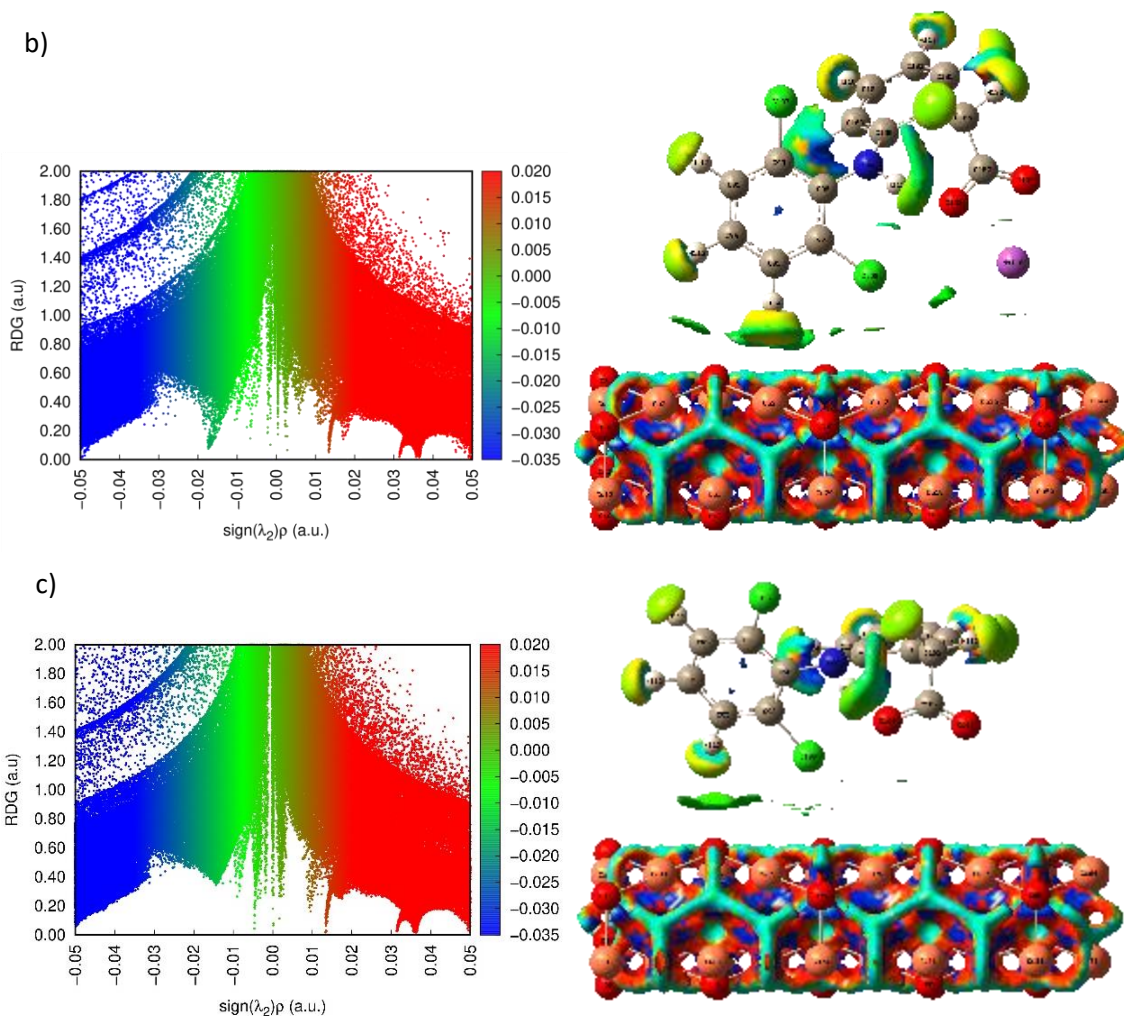


Figura 6.9. Diagramas NCI para el **a)** diclofenaco, **b)** diclofenaco sódico y **c)** diclofenaco en su forma aniónica.

6.4 Conclusión preliminar

En cuanto a la densidad de estados, los experimentos demostraron que la reactividad de la superficie de la fibra de carbono no cambia al interactuar con el fármaco, de igual forma mostraron que la superficie de Cu_2O cambia con respecto al sustrato.

El análisis de densidad de estados para la superficie tiene un valor variable, respectivo a cada sustrato, y de igual manera la molécula modifica su reactividad al interactuar con la superficie, además los cambios más destacados se encuentran en el grupo fenilo di clorado y el carbonilo del grupo acetato de la molécula lo cual indica que este sí tiene una interacción intensa con la superficie en comparación con los otros grupos que componen el medicamento, para determinar el tipo de interacción del fármaco con la superficie, se realiza un diagrama de interacciones no covalentes, que indica para el DCF interacciones dipolo-dipolo, para el $\text{DCF}^- \text{-Na}^+$ indica interacciones dipolo-dipolo en menor proporción que con la molécula protonada y para DCFA no tenemos interacciones con la superficie, todas son dentro de la misma.

Capítulo 7. Perfil electroquímico de diclofenaco (transferencia de carga)

7.1 Introducción

Considerando lo dicho en el capítulo previo sobre estudios electroquímicos, este capítulo presenta los resultados obtenidos en relación con la adsorción electroquímica y la voltamperometría cíclica en el cálculo de las constantes de transferencia de carga, a diferentes concentraciones del fármaco.

7.2 Metodología

Se realizó un estudio voltamperométrico a diferentes velocidades de barrido para identificar los potenciales de reducción y oxidación del diclofenaco en el sistema propuesto considerando Na₂SO₄, como electrolito soporte. Se analizaron siete concentraciones de diclofenaco.

En estos experimentos el electrodo de referencia es de Ag/AgCl, el electrodo de trabajo fue un UME de fibra de carbono y el electrodo auxiliar es de grafito.

Los experimentos electroquímicos se llevaron a cabo con la ayuda de un potenciostato/galvanostato EC-Epsilon acoplado a una PC para el control de los experimentos.

La constante de velocidad de reducción (k_f) y la constante de velocidad de oxidación (k_b) en el pico están dadas por la relación de Butler-Volmer (Dickinson & Wain, 2020):

$$k_f = k^0 e^{\left(-\frac{\alpha n F}{RT}(E-E^0)\right)} \quad (7.1)$$

$$k_b = k^0 e^{\left(\frac{(1-\alpha)nF}{RT}(E-E^0)\right)} \quad (7.2)$$

Donde k^0 es la constante heterogénea estándar, E^0 es potencial de equilibrio, E es potencial de inicio de proceso, α es el coeficiente de transferencia de electrones, n es el número de electrones transferidos.

7.3 Resultados

7.3.1 [DCF]=0.05 M

En la **Figura 7.1**, se reporta los voltamperogramas obtenidos a partir del sistema compuesto de un ultramicroelectrodo (UME) de fibra de carbono (FC) en una solución de 0.05 M diclofenaco (DCF) mas 0.1 M de sulfato de sodio (Na₂SO₄) a velocidades de barrido desde 5 mVs⁻¹ a 200 mVs⁻¹. El barrido se inició en sentido catódico. En la **Tabla 7.1**, se muestran las señales de pico anódico para cada velocidad de barrido, donde a velocidades bajas se muestran los picos más definidos, por lo tanto, los datos se encuentran hasta los 100 mVs⁻¹.

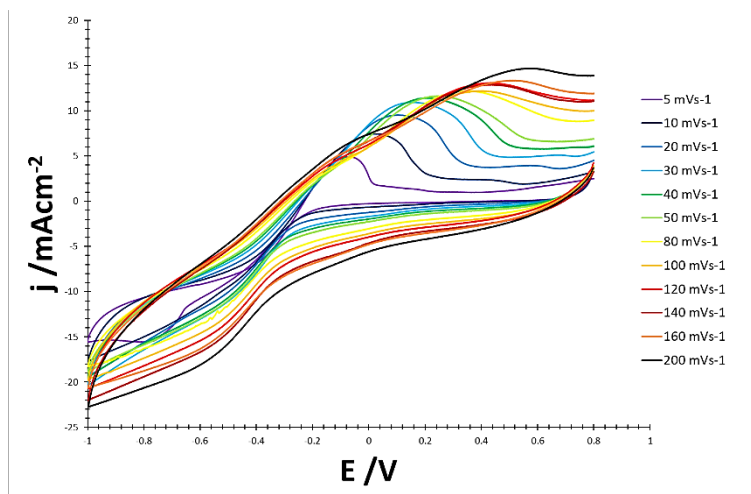


Figura 7.1. Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 0.05 M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a diferentes velocidades de barrido.

Tabla 7.1 Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 0.05 M.

v (s)	E (V)	J _p (mAcm ⁻²)
5	-0.070	4.9405
10	0.024	7.4703
20	0.104	9.5559
30	0.165	10.9675
40	0.209	11.4513
50	0.253	11.6654
80	0.348	12.2284
100	0.395	12.2284

La señal electroquímica en la zona catódica se asocia a la reducción del protón ácido del grupo carboxilo (Motoc et al., 2019). Utilizando los datos reportados en la **Tabla 7.1**, podemos hacer el despeje de la ecuación 2.58 para encontrar el valor de la constante heterogénea estándar k^0 ,

Tabla 7.2 Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 0.05 M.

v (s)	$\alpha_{\text{anódica}}$	k_b (cm s ⁻¹)	$\alpha_{\text{catódica}}$	k_f (cm s ⁻¹)
5	0.6165	1.22x10 ⁻⁰⁵	0.3835	1.00x10 ⁻⁰³
10	0.7289	5.03x10 ⁻⁰⁴	0.2711	7.39x10 ⁻⁰²
20	0.7648	4.32x10 ⁻⁰⁷	0.2352	1.41x10 ⁻⁰²
30	0.7774	5.32x10 ⁻⁰⁸	0.2226	1.06x10 ⁻⁰²
40	0.767	3.77x10 ⁻⁰⁶	0.233	2.87x10 ⁻⁰²
50	0.7666	8.75x10 ⁻⁰⁶	0.2334	3.68x10 ⁻⁰²
80	0.7588	2.70x10 ⁻⁰⁵	0.2412	4.48x10 ⁻⁰²
100	0.7752	9.36x10 ⁻⁰⁵	0.2248	8.71x10 ⁻⁰²

En la literatura (Heli et al., 2009) podemos encontrar valores de $\alpha_{\text{anódica}}$ similares a los obtenidos, pero para los valores de la constante de heterogénea con electrodos de fibra de carbono, hasta donde sabemos no existe información al respecto.

Adicionalmente se utilizó la metodología de la ecuación de Randles (J. E. B. Randles, 1947), para comprobar si existe un proceso de adsorción que interfiera con el proceso electroquímico y de acuerdo a la **Figura 7.2**, no existe un proceso de adsorción interferente, debido a que su pendiente no es mayor o igual que 0.5.

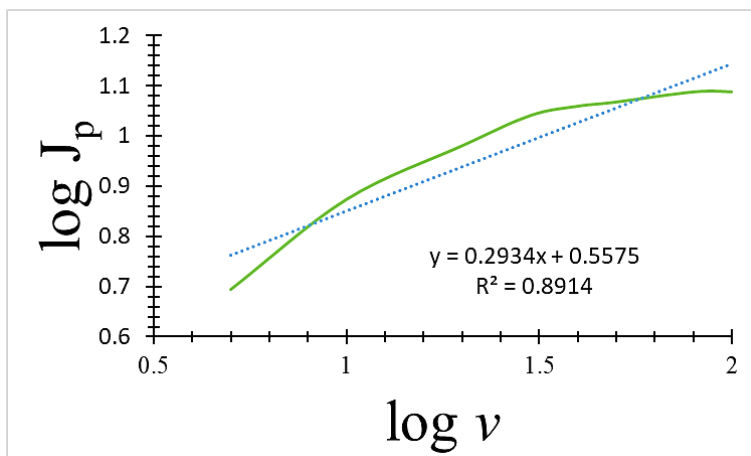


Figura 7.2. Gráfico de $\log J_{pa}$ vs $\log v$.

7.3.2 [DCF]=0.005 M

La **Figura 7.3** muestra los voltamogramas obtenidos a partir del sistema compuesto de un ultramicroelectrodo (UME) de fibra de carbono (FC) en una solución de 0.005 M diclofenaco (DCF) mas 0.1 M de sulfato de sodio (Na_2SO_4) a velocidades de escaneo de 5 mVs^{-1} a 200 mVs^{-1} . El barrido comenzó hacia el cátodo. La **Tabla 7.3** muestra la señal máxima del ánodo para cada velocidad de barrido. Los valores de la **Tabla 7.3** se muestra para velocidades de barrido de hasta 50 mVs^{-1} . Esto se debe a que los picos observados a velocidades más bajas están más claramente definidos y, a partir de una velocidad de 80 mVs^{-1} , los picos se truncan dónde termina la ventana de potencial. No se ve ninguna señal electroquímica a 200 mVs^{-1} .

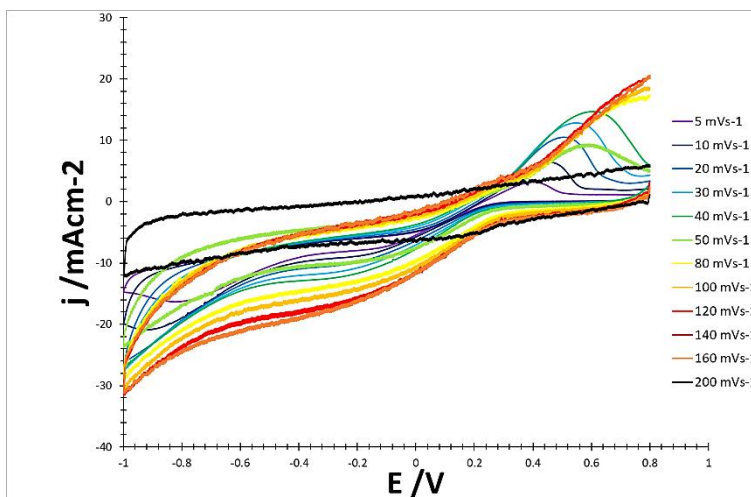


Figura 7.3. Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 0.005 M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a diferentes velocidades de barrido.

Tabla 7.3. Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 0.005 M.

v (s)	E (V)	J (mA/cm ²)
5	0.401	3.2197
10	0.451	6.4704
20	0.505	10.4981
30	0.548	12.8368
40	0.606	14.7078
50	0.595	9.4067

Con base en los datos de la **Tabla 7.3**, la ecuación 2.58 se puede resolver para encontrar el valor de la constante heterogénea estándar k^0 del Capítulo 2, y el resultado se puede sustituir para encontrar la constante de oxidación correspondiente.

Tabla 7.4 Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 0.005 M.

v (s)	$\alpha_{anódica}$	k_b (cm s ⁻¹)	$\alpha_{catódica}$	k_f (cm s ⁻¹)
5	0.4481	1.080	0.5519	1.316
10	0.8521	6.933x10 ⁻⁰²	0.1479	3.308x10 ⁻⁰¹
20	0.8817	8.281x10 ⁻⁰³	0.1183	2.679x10 ⁻⁰¹
30	0.9279	2.553x10 ⁻⁰²	0.0721	3.669x10 ⁻⁰¹
40	0.7014	1.141x10 ⁻⁰¹	0.2986	2.539x10 ⁻⁰¹
50	0.0630	3.474x10 ⁻⁰¹	0.9370	7.179x10 ⁻⁰³

Según los valores de la **Tabla 7.4**, hay muchos cambios con respecto a la concentración anterior. Esto se puede atribuir al proceso de adsorción en el electrodo de trabajo, que se verifica utilizando el método de Randles (J. E. B. Randles, 1947) en la **Figura 7.4**.

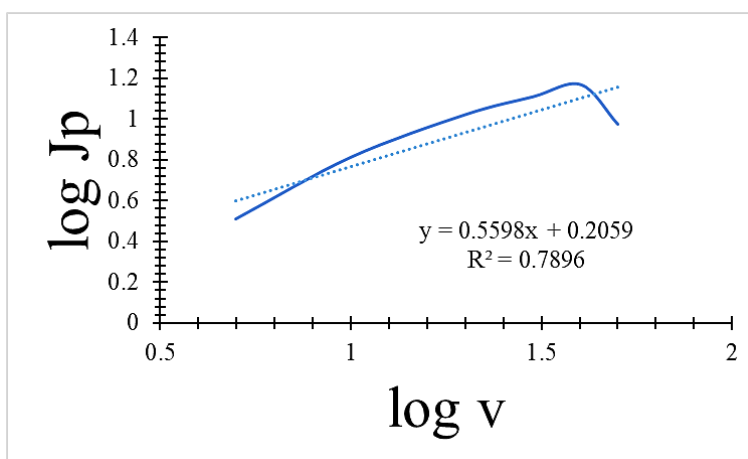


Figura 7.4. Gráfico de log J_{pa} vs log v.

7.3.3 [DCF]=1x10⁻⁴ M

La **Figura 7.5** muestra los voltamogramas obtenidos utilizando el sistema UME-FC/DCF 1x10⁻⁴ M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a velocidades de escaneo de 5 mVs⁻¹ a 200 mVs⁻¹. El barrido comenzó hacia el cátodo. La **Tabla 7.5** muestra la señal máxima del ánodo en cada velocidad de barrido. Los valores de la **Tabla 7.5** se dan para velocidades de hasta 40 mVs⁻¹. Esto se debe a que los picos observados a velocidades más bajas están más claramente definidos y, por encima de una velocidad de 40 mVs⁻¹, los picos desaparecen al realizar los barridos. No se ve ninguna señal electroquímica de 140 mVs⁻¹ a 200 mVs⁻¹.

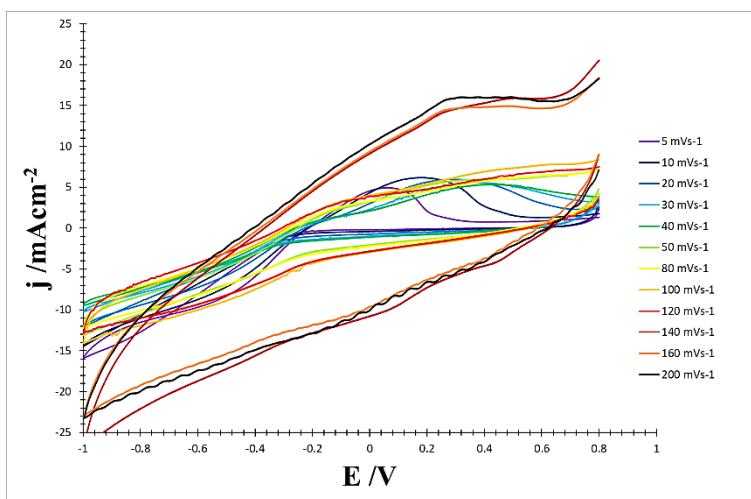


Figura 7.5. Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 1x10⁻⁴ M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a diferentes velocidades de barrido.

Tabla 7.5. Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 1x10⁻⁴ M.

v (s)	E (V)	J (mA/cm ²)
5	0.064	4.9326196
10	0.019	6.19351402
20	0.288	5.98734506
30	0.391	5.57495518
40	0.444	5.38463737

Con base en los datos de la **Tabla 7.5**, la ecuación 2.58 se puede resolver para encontrar el valor de la constante de heterogeneidad estándar k^0 del Capítulo 2, y el resultado se puede sustituir para encontrar la constante de oxidación correspondiente.

Tabla 7.6 Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 1x10⁻⁴ M.

v (s)	$\alpha_{anódica}$	k_b (cm s ⁻¹)	$\alpha_{catódica}$	k_f (cm s ⁻¹)
5	0.5963	2.2054x10 ⁻⁰⁴	0.4037	3.0629x10 ⁻⁰³
10	0.7300	2.5282x10 ⁻⁰⁷	0.2701	3.0547x10 ⁻⁰³

20	0.7541	2.1120×10^{-04}	0.2459	5.2750×10^{-02}
30	0.8498	2.0424×10^{-03}	0.1502	2.6759×10^{-01}
40	0.8188	6.5474×10^{-02}	0.1812	4.4266×10^{-01}

Según los valores de la **Tabla 7.6**, hay muchos cambios con respecto a las concentraciones anteriores. Esto se debe a que la transferencia de carga disminuye a medida que disminuye la concentración del fármaco, lo que confirma la ausencia de adsorción es la **Figura 7.6**.

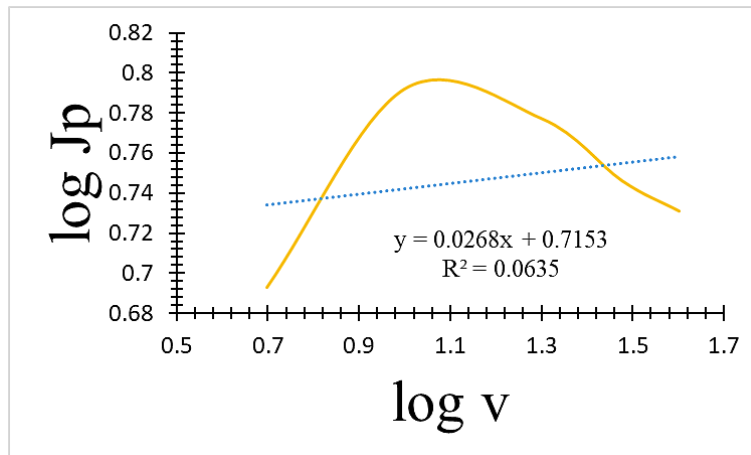


Figura 7.6. Gráfico de $\log J_{pa}$ vs $\log v$.

7.3.4 [DCF]= 1×10^{-5} M

La **Figura 7.7** muestra los voltamogramas obtenidos utilizando el sistema UME-FC/DCF 1×10^{-5} M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a velocidades de 5 mVs⁻¹ a 200 mVs⁻¹. El barrido comenzó hacia el cátodo. La **Tabla 7.7** muestra la señal máxima del ánodo en cada velocidad de barrido. Los valores de la **Tabla 7.7** se aplican para velocidades de hasta 80 mVs⁻¹. Esto se debe a que los picos observados a velocidades más bajas se definen más claramente y desaparecen por encima de una velocidad de exploración de 80 mVs⁻¹, además a partir de la velocidad de barrido de 30 mVs⁻¹ disminuye la señal del pico.

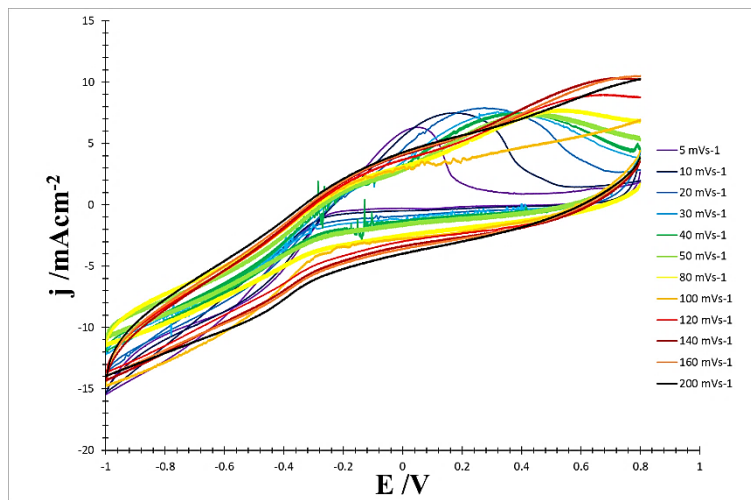


Figura 7.7. Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 1×10^{-5} M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a diferentes velocidades de barrido.

Tabla 7.7. Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 1×10^{-5} M.

v (s)	E (V)	J (mAcm ⁻²)
5	0.48	6.3283
10	0.174	7.5098
20	0.274	7.8996
30	0.319	7.5878
40	0.384	7.5098
50	0.446	7.4838
80	0.532	7.7956

Los datos de la **Tabla 7.7** se utilizan para resolver la ecuación 2.58 para encontrar el valor de la constante de heterogeneidad estándar k^0 del Capítulo 2, y el resultado se puede sustituir para encontrar la constante de oxidación correspondiente.

Tabla 7.8 Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 1×10^{-5} M.

v (s)	$\alpha_{anódica}$	k_b (cm s ⁻¹)	$\alpha_{catódica}$	k_f (cm s ⁻¹)
5	0.6283	2.6292×10^{-01}	0.3717	3.1786×10^{-01}
10	0.7330	5.1745×10^{-06}	0.2670	6.8274×10^{-03}
20	0.7772	1.8156×10^{-05}	0.2228	2.3505×10^{-02}
30	0.8128	2.1735×10^{-04}	0.1872	7.3343×10^{-02}
40	0.8999	2.5775×10^{-04}	0.1001	1.8396×10^{-01}
50	0.8536	9.1616×10^{-03}	0.1464	2.1728×10^{-01}
80	0.8759	2.3484×10^{-03}	0.1241	2.0075×10^{-01}

De acuerdo a los valores de la **Tabla 7.8**, hay pocos cambios con respecto a la concentración anterior. Esto se debe a que la transferencia de carga disminuye a medida que disminuye la concentración del fármaco y la ausencia de adsorción se puede observar en la **Figura 7.8**.

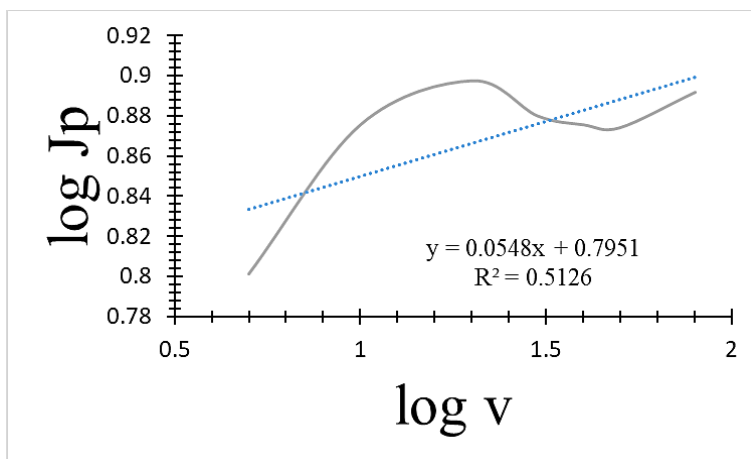


Figura 7.8. Gráfico de $\log J_{pa}$ vs $\log v$.

7.3.5 [DCF]= 5×10^{-5} M

La **Figura 7.9** muestra el voltamograma obtenido utilizando el sistema UME-FC/DCF 5×10^{-5} M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a velocidades de 5 mVs⁻¹ a 200 mVs⁻¹. El barrido comenzó hacia el cátodo. La **Tabla 7.9** muestra la señal máxima del ánodo en cada velocidad de barrido. Los valores de la **Tabla 7.9** se aplican para velocidades de hasta 50 mVs⁻¹. Esto se debe a que los picos observados a bajas velocidades se definen más claramente y desaparecen por encima de una velocidad de barrido de 80 mVs⁻¹, y la señal del pico disminuye por encima de una velocidad de 30 mVs⁻¹.

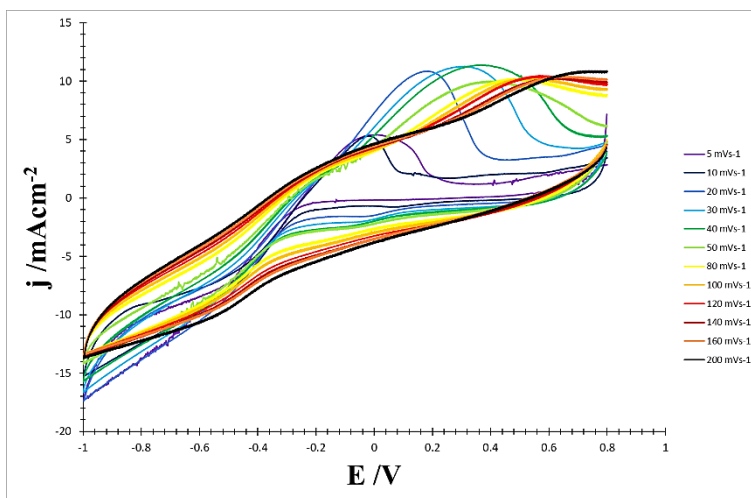


Figura 7.9. Voltamperograma cíclico del sistema UME-FC/DCF 5×10^{-5} M + 0.1 M=[Na₂SO₄] a diferentes velocidades de barrido.

Tabla 7.9. Datos de la voltamperometría cíclica de diclofenaco a la concentración de 5×10^{-5} M.

v (s)	E (V)	J (mAcm ⁻²)
5	0.21	5.4798
10	0.389	3.3002
20	0.144	10.1343

30	0.291	12.1352
40	0.363	11.6935
50	0.406	11.6675

Los datos de la **Tabla 7.9** se utilizan para resolver la ecuación 2.58 para encontrar el valor de la constante de heterogeneidad estándar k^0 del Capítulo 2, y el resultado se puede sustituir para encontrar la constante de oxidación correspondiente.

Tabla 7.10 Constantes de velocidad heterogéneas para la transferencia de electrones de diclofenaco a la concentración de 5×10^{-5} M.

v (s)	$\alpha_{anódica}$	k_b (cm s ⁻¹)	$\alpha_{catódica}$	k_f (cm s ⁻¹)
5	0.5458	8.2412×10^{-02}	0.4542	1.1161×10^{-01}
10	0.6276	9.3478×10^{-03}	0.3724	4.7232×10^{-02}
20	0.7754	4.1437×10^{-07}	0.2246	8.6806×10^{-03}
30	0.7942	1.5935×10^{-05}	0.2058	3.4244×10^{-02}
40	0.7822	1.4767×10^{-04}	0.2178	5.2160×10^{-02}
50	0.8117	1.1262×10^{-03}	0.1883	1.2193×10^{-01}

De acuerdo a los valores de la **Tabla 7.10**, no hay cambios significativos con respecto a la concentración anterior. Esto se debe a que la transferencia de carga disminuye a medida que disminuye la concentración del fármaco y estas dos últimas concentraciones $\times 10^{-5}$ M tienen constantes similares y la falta de adsorción se puede observar en la **Figura 7.10**.

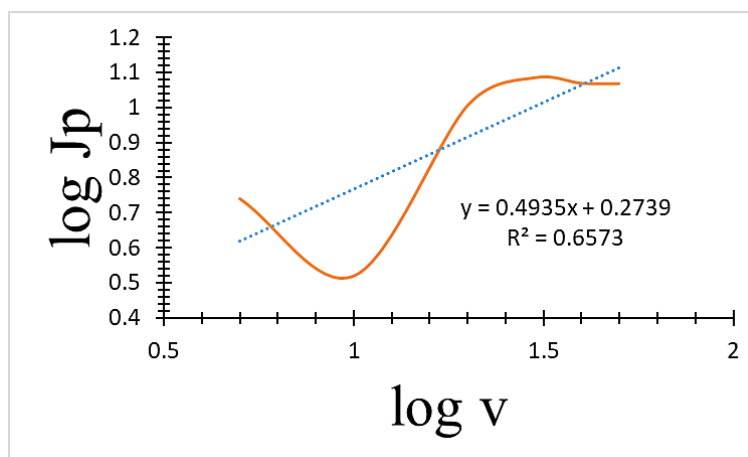


Figura 7.10. Gráfico de $\log J_{pa}$ vs $\log v$.

7.4 Conclusiones preliminares

Los procesos de oxidación y reducción del diclofenaco a partir de los sistemas con el UME-FC con diferentes concentraciones de diclofenaco y la concentración fija del electrolito soporte (0.1 M de Na_2SO_4) (pH=7) a 25 °C se encuentran controlados por la transferencia de carga, los potenciales máximos se desplazan a valores bajos. A un pH=7, los procesos de oxidación se relacionaron al

diclofenaco en su forma aniónica (DCF^-), mientras que los de reducción al par ion (DFC^-Na^+), en donde esto último coincide algunos reportes citados dentro del texto.

Capítulo 8. Perfil electroquímico de diclofenaco (transferencia de masa: difusión)

8.1 Introducción

La detección y cuantificación del diclofenaco por vía electroquímica se ha llevado a cabo empleando métodos voltamperométricos. Entre los electrodos utilizados se encuentran: electrodos de carbono modificados con impresión molecular (Blanco-López et al., 2003), electrodo de grafito pirolítico con nanotubos de carbono de pared simple (Dang et al., 2020), electrodo de grafito pirolítico (Goyal, Chatterjee, & Rana, 2010), dopado con Cu-dopado zeolita -expandida grafito -epoxi (Manea et al., 2010) entre otros. Sin embargo, basado con la revisión bibliográfica no se han empleado electrodos a base de fibra de carbón, a pesar de su capacidad para detectar concentraciones de partes por millón en medios acuosos (Huffman & Venton, 2009). Lo anterior, probablemente debido a que, hasta hace poco el acceso a este tipo de electrodos se encontraba restringido por su costo económico o las dificultades técnicas asociadas a su construcción. Sin embargo, es importante mencionar que, en todos estos electrodos, la reacción clave para la detección del diclofenaco es la oxidación de su forma iónica de acuerdo a la siguiente reacción (Boumya et al., 2021):

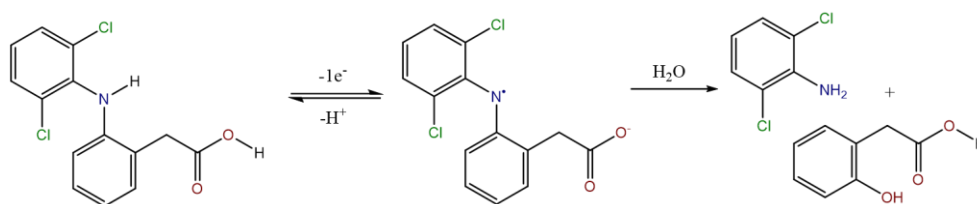


Figura 8.1. Mecanismo de oxidación del diclofenaco en medio acuoso (Boumya et al., 2021).

En este sentido, se ha reportado que a valores de pH mayores a 4.2, la especie predominante es la aniónica (DCF-A) (Cid-Cerón et al., 2016; Goyal, Chatterjee, & Agrawal, 2010; Guzmán-Hernández et al., 2017; Lara-Pérez et al., 2020). No obstante, recientemente se ha reportado que las especies aniónicas de diclofenaco se pueden reorganizar en medios acuosos para formar dímeros hidratados ($2DCF^- \cdot 3H_2O$) con un aumento de la eficiencia de transferencia de carga intramolecular (Shishkina et al., 2022). Por otro lado, también se ha reportado que el DFC-A, es capaz de formar pares iónicos de carga cero en soluciones acuosas, bajo la presencia de cationes orgánicos e inorgánicos (Fini et al., 1999). Lo anterior sugiere que los procesos de oxidación del diclofenaco podrían no solo involucrar al DCF⁻. Más aún, la formación de complejos neutros mediante la formación de pares iónicos abre la posibilidad de desarrollo de nuevos métodos electroquímicos para la detección y degradación del diclofenaco. Hasta donde sabemos, no se ha reportado en la literatura un estudio que analice el comportamiento electroquímico del diclofenaco bajo la influencia de medios que puedan formar pares iónicos en soluciones acuosas. Por lo que, en este trabajo realizamos un estudio electroquímico en un medio de este tipo, con la intención de identificar los procesos electroquímicos involucrados en esta clase de sistemas.

8.2 Metodología

8.2.1 Metodología experimental

Todos los experimentos electroquímicos se llevaron a cabo a través del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na_2SO_4 (pH=7.0, T=25 °C). Todos los reactivos utilizados fueron grado analítico de la marca Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación previa. Los experimentos electroquímicos se realizaron utilizando un potenciostato galvanostato y el control de los experimentos se llevó a cabo a

través del software Basi Epsilon CE. La celda electroquímica fue una de tres electrodos, como referencia se utilizó un electrodo de Ag/AgCl (KCl saturado), una barra de grafito como electrodo auxiliar y el electrodo de trabajo fue un ultramicroelectrodo de fibra de carbón de 7 μm de diámetro. Este electrodo UME-FC se construyó empleando la metodología reportada por nosotros en la literatura (Bravo-Rodriguez et al., 2022). Antes de cada experimento el UME-FC se pulió y la superficie limpia se expuso a una solución de etanol para eliminar la posibilidad de contaminantes (Gevaerd et al., 2020). Antes de cada experimento la solución presente en la celda electroquímica se burbujeó con nitrógeno de ultra alta pureza durante 15 minutos para eliminar el oxígeno presente en la solución.

8.2.2 Metodología teórica

Las geometrías iniciales del diclofenaco en su forma aniónica, protonada y ion-par se construyeron empleando el software GaussView (Dennington et al., 2008). Todos los cálculos aquí reportados se realizaron utilizando un cluster con 14 núcleos Xeon 3.0 GHz y 12 GB de memoria, en el nivel semiempírico PM7 (Stewart, 2013) con el software MOPAC 2016 (Stewart, 2013), y se visualizaron con el software Gabedit (Allouche, 2011). En todos los cálculos se fijó un criterio de convergencia de $0.0001 \text{ kcalmol}^{-1}$ y un gradiente de $0.0001 \text{ kcalmol}^{-1}\text{\AA}^{-1}$, para garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos. Se evaluaron también los parámetros globales de reactividad global a través de las ecuaciones de Pearson.

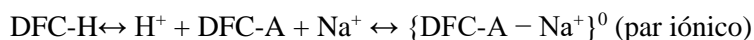
8.3 Resultados

8.3.1 Resultados experimentales

En una solución, la distribución del equilibrio químico de las formas no disociadas y disociadas del diclofenaco puede determinarse mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach, ec. (8.1) (Po & Senozan, 2001).

$$pH = pK_a + \log \frac{[DCF-A]}{[DFC-H]} \quad (8.1)$$

donde pK_a es el logaritmo de la constante de disociación del ácido y pH es el logaritmo del recíproco de la actividad del ion hidrógeno. Si uno considera el valor del pK_a del DCF de 4.2, esta ecuación predice que a valores de pH de 7 la especie predominante debe ser DFC-A. Aquí es importante mencionar que de acuerdo con Fini et al, (Fini et al., 1999) es posible inducir la formación de pares iónicos a partir del DCF-A, en soluciones acuosas, agregando cationes inorgánicos como el Na^+ . Note que la formación del par iónico causa un cambio en la distribución en el equilibrio químico de las formas aniónicas y neutras. En este sentido, se ha reportado que a concentraciones de 0.1 M de Na^+ es factible formar pares iónicos con DFC-A para obtener un complejo de carga neutra, (Andraws & Trefi, 2020), lo que estaría de acuerdo con la siguiente reacción:



Lo anterior indica que a un pH mayor de 4.2, en una solución acuosa y con concentraciones altas de Na^+ , las especies químicas predominantes deben ser el DFC-A y el $\{DFC-A - Na^+\}^0$, ver **Figura 8.2**:

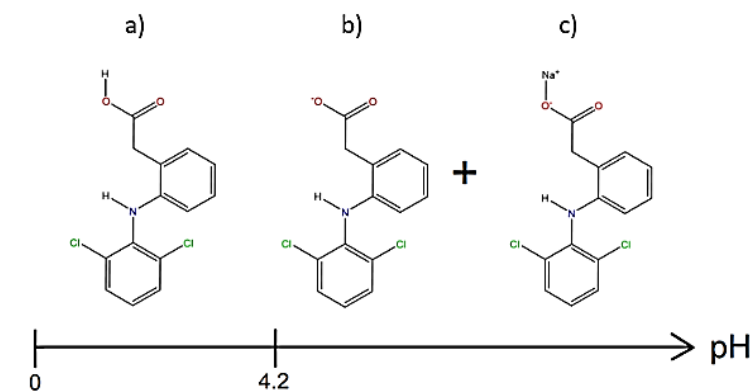


Figura 8.2. Diagrama unidimensional de predominancia de especies químicas a un pH mayor de 4.2 a) DCF-H, b) DCF-A, y c) {DFC-A-Na⁺}⁰ (par iónico).

Por lo que, en nuestras condiciones experimentales, debería ser factible registrar la presencia de procesos de reducción y oxidación que involucren a las especies mostradas en la **Figura 8.2**.

Con la intención de evaluar el comportamiento electroquímico del diclofenaco en el medio estudiado, se realizó un estudio voltamperométrico. En la **Figura 8.3**, se reporta un voltamperograma cíclico típico obtenido a partir del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na₂SO₄ (pH=7) a 25 °C a una velocidad de barrido de 10 mVs⁻¹. El barrido de potencial se inició en 0.8 V en dirección catódica. En el barrido catódico se pudo detectar un pico A en -0.470 V, mientras que en la región anódica se detectó el pico B en 0.073 V. La comparación directa con el voltamperograma obtenido a partir del electrolito soporte (sistema UME-FC/ 0.1 M de Na₂SO₄ (pH=7) a 25 °C), indica que las señales electroquímicas A y B están relacionadas con procesos de reducción y oxidación, respectivamente, de las especies de diclofenaco presentes en el medio electrolítico.

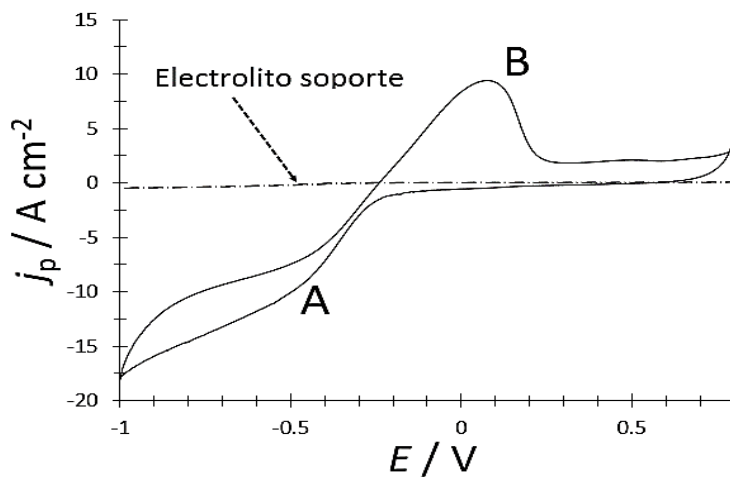


Figura 8.3. Voltamperograma cíclico obtenido a 10 mVs⁻¹ obtenido a partir de sistema (-) UME-FC/ 0.001 M DCF y 0.1 M de Na₂SO₄ y (- - -) UME-FC/0.1 M de Na₂SO₄, a un pH=7 y 25 °C.

Aquí es importante mencionar que, en la literatura, se ha indicado que la reducción del diclofenaco se lleva a cabo a través del DCF-H (Goyal, Chatterjee, & Agrawal, 2010). Sin embargo, a valores de pH de 7 la especie predominante es la aniónica (Cid-Cerón et al., 2016; Guzmán-Hernández et al., 2017). Sin embargo, bajo nuestras condiciones experimentales se formó el par iónico, {DCF-A-

$\text{Na}^+\}^0$ (ver **Figura 8.2c**). Por lo que proponemos que la reducción del diclofenaco a un pH de 7, y en altas concentraciones de Na^+ sigue el mecanismo propuesto en la **Figura 8.4**.

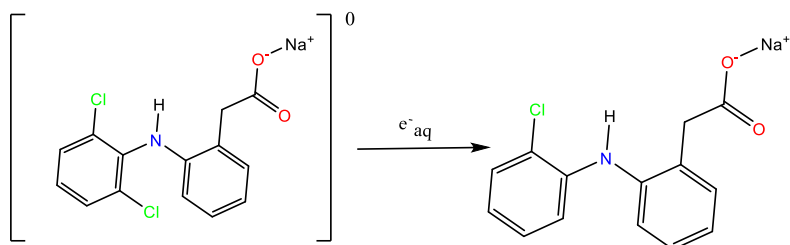


Figura 8.4. Mecanismo de reducción propuesto para el par iónico $\{\text{DFC-A-Na}^+\}^0$.

Con el fin de determinar el tipo de control que gobierna al sistema electroquímico UME-FC/ 0.001 M DCF + 0.1 M de Na_2SO_4 . Se realizó un estudio voltamperométrico a diferentes velocidades de barrido (ver **Figura 8.5**). A partir de estos voltamperogramas se trazó el valor máximo de la densidad de corriente asociada a cada pico en función de $v^{1/2}$ (ver **Figura 8.6**). En ambos casos se encontró una relación lineal, lo que indica que tanto el proceso anódico como el catódico se encuentran controlados por difusión (A. Sevcik, 1948; J. E. B. Randles, 1947).

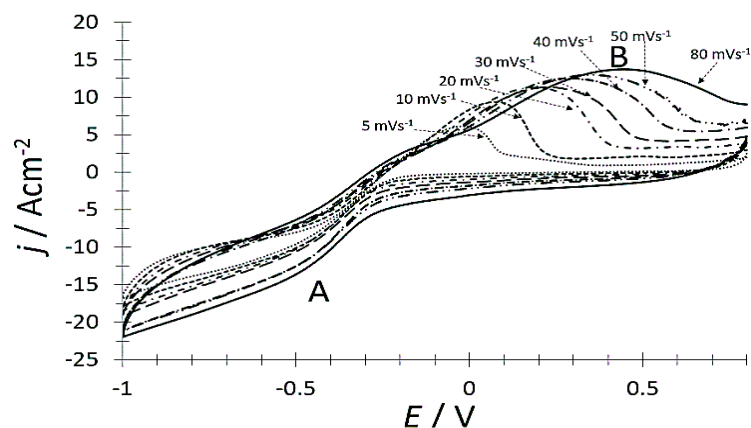
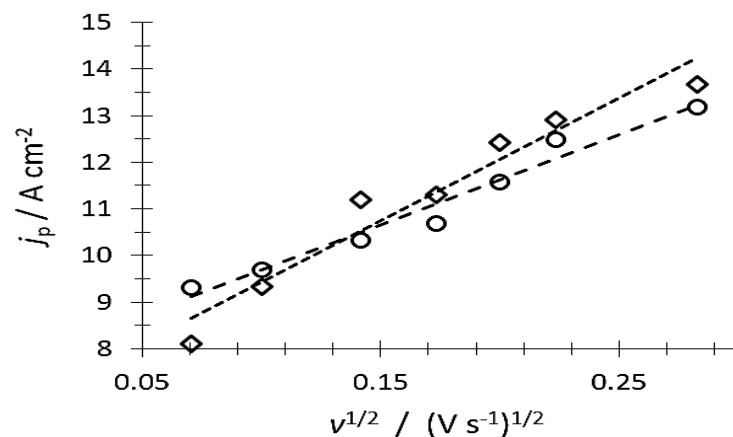


Figura 8.5. Voltamperogramas cíclicos obtenidos a partir del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF + 0.1 M de Na_2SO_4 a pH=7 y 25 °C y diferentes velocidades de barrido.



Figuras 8.6. Trazado de J_p vs $v^{1/2}$ de acuerdo con la ecuación de Randles-Sevcik (A. Sevcik, 1948; J. E. B. Randles, 1947).

Adicionalmente se analizó la influencia del proceso de adsorción en el sistema electroquímico, a través del trazado de $\log J_p$ vs $\log v$ (Bard et al., 1980). A partir de los datos reportados en la **Figura 8.7**, se obtuvieron valores adimensionales para las pendientes catódica y anódica de 0.2 y 0.13 para el proceso anódico y catódico respectivamente; y considerando que en ambos casos el valor de la pendiente es menor de 0.5, con una correlación mayor del 95% en ambos casos (ver ecuaciones insertas en el gráfico); se puede concluir que no existe influencia del proceso de adsorción con los procesos electroquímicos detectados (Bard et al., 1980).

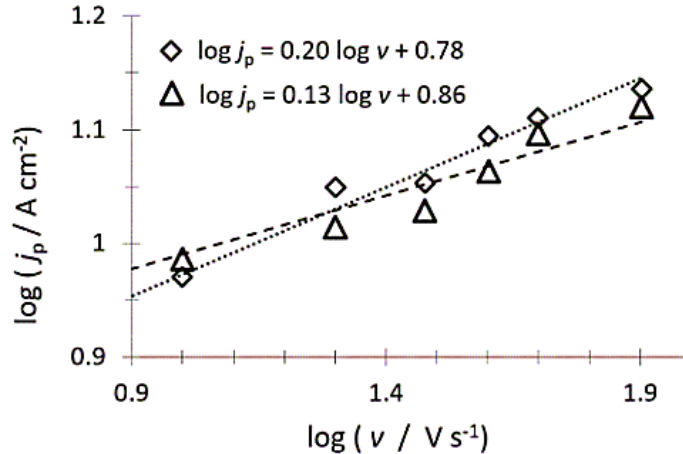


Figura 8.7. Trazado de $\log J_p$ vs $\log v$.

Los parámetros cinéticos asociados a los procesos de oxidación y reducción, se evaluaron mediante las ecuaciones de Tafel (Tafel, 1905) ver ecuaciones (8.2) y (8.3).

$$\ln j_c = \ln j_0 + \frac{(1-\alpha_c)nF}{RT} \quad (8.2)$$

$$\ln j_a = \ln j_0 + \frac{\alpha_c nF}{RT} \quad (8.3)$$

En estas ecuaciones j_c and j_a son la densidad de corriente catódica y anódica, respectivamente, j_0 es la densidad de corriente de intercambio, α_c es el coeficiente de transferencia catódica y α_a el coeficiente de transferencia anódico. El trazado del logaritmo de la corriente versus el sobre potencial aplicado cerca del punto de equilibrio, se reporta en la **Figura 8.8**. Los datos de las ramas anódica y catódica se obtuvieron a través de un voltamperograma registrado a una velocidad de $5\ mVs^{-1}$. El ajuste de la parte lineal de estas ramas a las ecuaciones de Tafel, arrojó un valor del coeficiente de transferencia catódica de 0.46, mientras que el coeficiente de transferencia anódica es de 0.54. Lo anterior sugiere que la velocidad con la que se lleva a cabo el proceso anódico es similar al catódico.

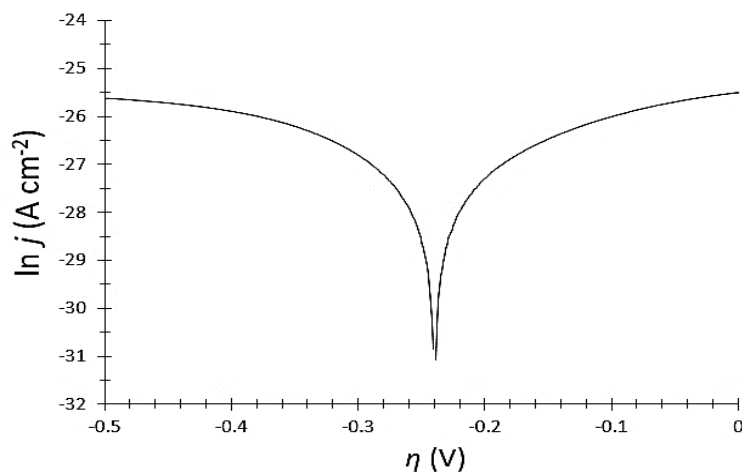


Figura 8.8: Trazados de Tafel a partir de un voltamperograma obtenido del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF + 0.1 M de Na_2SO_4 a $\text{pH}=7$ y $25\text{ }^\circ\text{C}$ y a 5 mVs^{-1} .

8.3.2 Resultados teóricos

Con la intención de identificar la similitud entre las propiedades redox de las especies protonada y el par iónico del diclofenaco, desde el punto de vista molecular, realizamos un estudio teórico en el nivel semiempírico PM7 (Stewart, 2013), en medio acuoso. En la **Figura 8.9**, se reportan las estructuras optimizadas de DCF-H y el par iónico $\{\text{DCF-A-Na}^+\}^0$. La estructura de la especie protonada compara favorablemente con los valores experimentales reportados en la literatura (Castellari & Ottani, 1997). En el caso del par iónico, $\{\text{DCF-A-Na}^+\}^0$, y estos los parámetros estructurales no se han reportado.

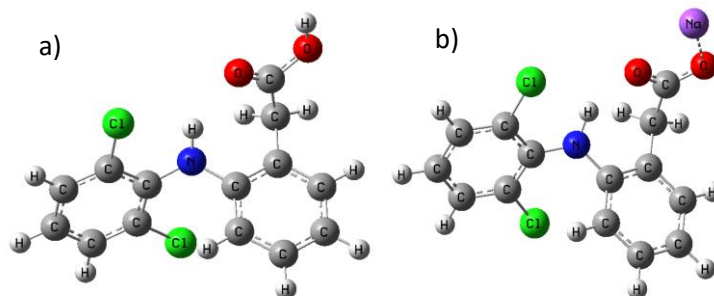


Figura 8.9. Estructuras optimizadas en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H con distancias de enlace: N-C:1.41, N-H:1.03, C=O:1.21, C-O:1.35, O-H:0.99, C-Cl:1.70 y b) $\{\text{DCF-A-Na}^+\}^0$ N-C:1.41, N-H:1.04, C=O:1.27, C-O:1.26, O-Na:2.30, C-Cl:1.70. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.^3 .

En la **Figura 8.10** y **8.11**, se reporta la distribución de los orbitales frontera HOMO y LUMO, respectivamente, para las especies protonada y par iónico. Es claro que ambos sistemas presentan distribuciones espaciales similares de estos orbitales frontera lo que revela la existencia de regiones de probabilidad o reactividad equivalente donde es posible encontrar los electrones más externos. Al ser semejantes estas regiones de probabilidad o reactividad, los mecanismos de redox que involucran a los electrones relacionado con estos orbitales frontera deben ser similares.

Los valores de los parámetros de reactividad global se reportan en la **Tabla 8.1**. Note que los valores de dureza, potencial químico, electronegatividad y electrofilicidad son cercanos entre sí, lo que

sugiere una reactividad similar, al comparar ambas especies químicas. Lo anterior sugiere que a valores de pH superiores a 4.2, el par iónico respectivo permitiría la reducción del diclofenaco.

Tabla 8.1. Parámetros de reactividad global para las especies protonada y par iónico del DCF en el nivel semiempírico PM7.

	I / eV	A / eV	m / eV	h / eV	c / eV	w / eV
DCF-H	-8.48	-0.46	-3.80	5.89	3.80	1.23
{DCF-A – Na⁺}⁰	-7.76	0.03	-3.87	5.71	3.87	1.31

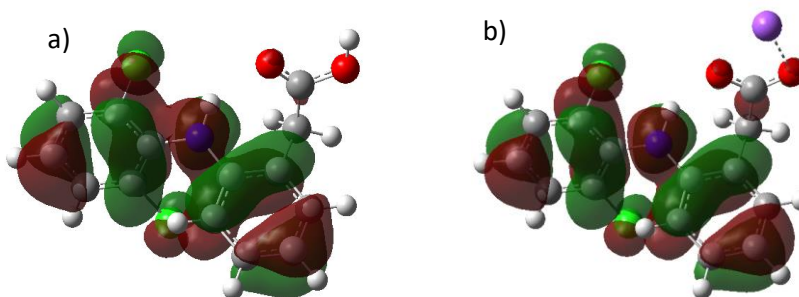


Figura 8.10. Distribución del orbital frontera HOMO a un valor de isodensidad de 0.08 e/u.a.³, en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H y b) {DCF-A-Na⁺}⁰.

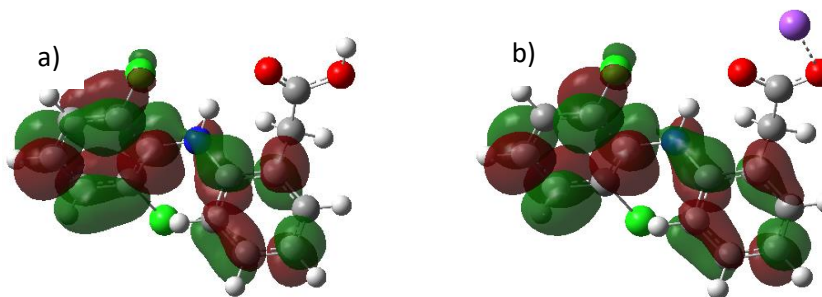


Figura 8.11. Distribución del orbital frontera LUMO a un valor de isodensidad de 0.08 e/u.a.³, en el nivel semiempírico PM7 para a) DCF-H y b) {DCF-A-Na⁺}⁰.

8.4 Conclusiones preliminares

Los procesos de oxidación y reducción del diclofenaco a partir del sistema UME-FC/ 0.001 M DCF + 0.1 M de Na₂SO₄ (pH=7) a 25 °C se encuentran controlados por la transferencia de masa. A un pH=7, los procesos de oxidación se relacionaron al diclofenaco en su forma aniónica (DCF-A), mientras que los de reducción al par ion {DCF-A-Na⁺}⁰, en donde esto último coincide con lo obtenido teóricamente a partir de cálculos semiempíricos PM7. La evaluación de los parámetros cinéticos mediante las ecuaciones de Tafel sugieren que las velocidades de los procesos de oxidación y reducción son similares.

Conclusiones generales

Basado en el análisis de diferentes niveles de teoría, se determina que el funcional B3LYP destaca por su proximidad a los resultados experimentales, en comparación con ω B97XD y M06. Esta elección es crucial para metodologías futuras. Es imperativo considerar la precisión y fiabilidad al seleccionar un funcional, ya que esto influye directamente en la interpretación de los resultados.

Dentro de este orden de ideas, se observó que el ácido 2-(2-((2,6-dicloro-3-hidroxifenil)amino)fenil)acético tiene una menor energía de activación, lo que indica una mayor velocidad de reacción en comparación con el ácido 2-(2-((2-cloro-6-hidroxifenil)amino)fenil)acético. Esto se debe a la dificultad natural de degradar el diclofenaco y llegar al producto final en el primer caso. Este hallazgo no solo ilustra la complejidad de los procesos naturales, sino que también subraya la importancia de comprender estas reacciones para aplicaciones futuras en la síntesis de compuestos.

Es evidente que el estudio de densidad de estados para la superficie de fibra de carbono revela que las tres especies tienen el mismo nivel de blandura. El diclofenaco experimenta cambios en su reactividad al interactuar con la superficie, especialmente en el grupo acético de la molécula. Se determina que el fármaco interactúa con la superficie a través de interacciones no covalentes, como dipolo-dipolo, ion-dipolo y anión- π .

En resumen, los experimentos demostraron que la reactividad de la superficie de la fibra de carbono no cambia al interactuar con el fármaco, mientras que la superficie de Cu_2O sí cambia con respecto al sustrato. Además, se encontró que el grupo fenilo di clorado y el carbonilo del grupo acetato de la molécula tienen una interacción intensa con la superficie en comparación con los otros grupos del medicamento. Los experimentos revelaron una variabilidad significativa en la densidad de estados de la superficie en función del sustrato, junto con cambios destacados en la reactividad molecular. Además, los diagramas de interacciones no covalentes revelan patrones distintos de interacción. Estos hallazgos resaltan la complejidad de las interacciones superficie-fármaco y subrayan la importancia de considerar estas dinámicas en el diseño de futuros experimentos.

Los procesos de oxidación y reducción del diclofenaco a partir de los sistemas con el UME-FC con diferentes concentraciones de diclofenaco y la concentración fija del electrolito soporte (0.1 M de Na_2SO_4) (pH=7) a 25 °C se encuentran controlados por la transferencia de carga, los potenciales máximos se desplazan a valores bajos. A un pH=7, los procesos de oxidación se relacionaron al diclofenaco en su forma aniónica (DCF^-), mientras que los de reducción al par ion ($\text{DCF}^- \text{Na}^+$), en donde esto último coincide algunos reportes citados dentro del texto.

Se descubrió que los procesos de oxidación y reducción del diclofenaco están estrechamente ligados a la transferencia de carga, lo que marca un importante avance en nuestra comprensión de este sistema. Estos hallazgos subrayan la influencia del pH y la concentración en los procesos electroquímicos, revelando importantes implicaciones para futuras investigaciones en esta área.

Los procesos de oxidación y reducción del diclofenaco en el sistema UME-FC/0.001 M $\text{DCF}^- + 0.1$ M de Na_2SO_4 (pH=7) a 25°C están controlados por la transferencia de masa, con oxidación relacionada al DCF^- en su forma aniónica y reducción al par ion $\{\text{DCF}^- \text{Na}^+\}^0$. Esta relación coincide con los cálculos semiempíricos PM7. Además, la evaluación cinética revela que las velocidades de oxidación y reducción son similares. Estos hallazgos subrayan la importancia de comprender los mecanismos de reacción para potenciales aplicaciones industriales y farmacéuticas.

Perspectivas

Por lo tanto, el perfil del diclofenaco debe investigarse exhaustivamente utilizando métodos experimentales electroquímicos, ya que los resultados obtenidos en este estudio no son comparables debido a la falta de estudios realizados bajo procesos de reducción. En general, los estudios encontrados son de oxidación utilizando electrodos convencionales, y la oxidación a altas concentraciones, por lo que además del uso de métodos computacionales, ultramicroelectrodos, bajas concentraciones y otros, se recomienda utilizar un electrolito de soporte diferente a una solución tampón.

Referencias generales

- A. Sevcik. (1948). Oscillographic polarography with periodical triangular voltage. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 13, 349–377. <https://doi.org/10.1135/cccc19480349>
- Abou-Ras, D., Kirchartz, T., & Rau, U. (2011). Advanced Characterization Techniques for Thin Film Solar Cells. *Advanced Characterization Techniques for Thin Film Solar Cells*. <https://doi.org/10.1002/9783527636280>
- Al-Hakkani, M. F., Hassan, S. H. A., Saddik, M. S., El-Mokhtar, M. A., & Al-Shelkamy, S. A. (2021). Bioengineering, characterization, and biological activities of C@Cu₂O@Cu nanocomposite based-mediated the Vicia faba seeds aqueous extract. *Journal of Materials Research and Technology*, 14, 1998–2016. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.07.076>
- Albarrán, E. (2008). El potencial redox y la espontaneidad de las reacciones electroquímicas. *Am. J. Phys. Educ*, 2(3), 32. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2735574>
- Allouche, A. R. (2011). Gabedita - A graphical user interface for computational chemistry softwares. *Journal of Computational Chemistry*, 32(1), 174–182. <https://doi.org/10.1002/JCC.21600>
- Andraws, G., & Trefi, S. (2020). Ionisable substances chromatography: A new approach for the determination of Ketoprofen, Etoricoxib, and Diclofenac sodium in pharmaceuticals using ion – pair HPLC. *Heliyon*, 6(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04613>
- Back, J., Haddadi, B., Jordan, C., Slouka, C., Wartha, E.-M., Benedikt, F., Bösenhofer, M., Martzy, R., Wukovits, W., Back, J., Spruck, M., Koch, M., & Penner, S. (2020). Diclofenac Removal and Fouling Behaviour of Multi-Channel Mixed Matrix Membranes (MCM) with Activated Carbon. *Proceedings of the 16th Minisymposium Verfahrenstechnik and 7th Partikelforum*, 16, DiV1-(04) page 1. <https://doi.org/10.34726/626>
- Bard, A. J., Faulkner, L. R., & White, H. S. (1980). *Electrochemical methods: fundamentals and applications* - Google Libros. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=Sct6EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR21&dq=electrochemical+methods+bard&ots=QUaiwaB0RR&sig=pzcqb2nh6x0vth6I3V0c1QhRrZw#v=onepage&q=electrochemical+methods+bard&f=false>
- Bawn, C. E. H. (1958). William Cudmore McCullagh Lewis, 1885-1956. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, 4(November), 192–203. <https://doi.org/10.1098/rsbm.1958.0017>
- Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, 38(6). <https://doi.org/10.1103/physreva.38.3098>
- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Bigeleisen, J. (1952). The effects of isotopic substitution on the rates of chemical reactions. *Journal of Physical Chemistry*, 56(7), 823–828. <https://doi.org/10.1021/j150499a002>
- Biotechnology, N. C. I. (2024). *Diclofenac sodium(15307-79-6) IR Spectrum*. PubChem Compound Summary for CID 5018304, Diclofenac Sodium. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac-sodium>
- Blanco-López, M. C., Lobo-Castañón, M. J., Miranda-Ordieres, A. J., & Tuñón-Blanco, P. (2003). Voltammetric response of diclofenac-molecularly imprinted film modified carbon electrodes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 377(2), 257–261. <https://doi.org/10.1007/s00216->

- Blum, W., Faigle, J. W., Pfaar, U., & Sallmann, A. (1996). Characterization of a novel diclofenac metabolite in human urine by capillary gas chromatography-negative chemical ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*, 685(2), 251–263. [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(96\)00198-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(96)00198-3)
- Born, M. (1954). *The Nobel Prize*. Max Born Facts. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1954/born/facts/>
- Boumya, W., Taoufik, N., Achak, M., Bessbousse, H., Elhalil, A., & Barka, N. (2021). Electrochemical sensors and biosensors for the determination of diclofenac in pharmaceutical, biological and water samples. *Talanta Open*, 3(December). <https://doi.org/10.1016/j.talo.2020.100026>
- Bravo-Rodriguez, A. S., Álvarez-Romero, G. A., Rivera, M., García-Sánchez, E., & Mendoza-Huizar, L. H. (2022). Palladium Electrodeposition Onto a Carbon Fiber Ultramicroelectrode. *Croatica Chemica Acta*, 95(2). <https://doi.org/10.5562/cca3923>
- Brett, C. M. A., Maria, A. N. A., & Brett, O. (1993). Principles, Methods, and Applications. In *Electrochemistry* (Vol. 67, Issue 2). <https://books.google.com/books/about/Electrochemistry.html?hl=es&id=NmmeQgAACAAJ>
- Brommer, K. D., Galván, M., Dal Pino, A., & Joannopoulos, J. D. (1994). Theory of adsorption of atoms and molecules on Si(111)-(7 × 7). *Surface Science*, 314(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/0039-6028\(94\)90212-7](https://doi.org/10.1016/0039-6028(94)90212-7)
- Cai, H., Ma, Y., Li, J., Jin, Y., Zhu, P., & Chen, M. (2022). Norfloxacin Degradation by Persulfate Activated with Cu₂O@WO₃ Composites: Efficiency, Stability, Mechanism, and Degradation Pathway. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 61(30), 11237–11248. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.1c04918>
- Campos, C., & Alvarado, E. (2007). Determinación de fármacos y metabolitos en muestras de agua, suelo y sedimento de la zona lacustre de la ciudad de México. *Revista AIDIS*, 8(1), 60.
- Cárdenas, C., De Proft, F., Chamorro, E., Fuentealba, P., & Geerlings, P. (2008). Theoretical study of the surface reactivity of alkaline earth oxides: Local density of states evaluation of the local softness. *Journal of Chemical Physics*, 128(3). <https://doi.org/10.1063/1.2819239>
- Castel-Branco, M., Santos, A., Carvalho, R., Caramona, M., Santiago, L., Fernandez-Llimos, F., & Figueiredo, I. (2013). As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 19–27. <http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/3>
- Castellari, C., & Ottani, S. (1997). Two monoclinic forms of diclofenac acid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 53(6), 794–797. <https://doi.org/10.1107/S0108270197002126>
- Cevallos-Mendoza, J., Amorim, C. G., Rodríguez-Díaz, J. M., & Montenegro, M. da C. B. S. M. (2022). Removal of Contaminants from Water by Membrane Filtration: A Review. *Membranes*, 12(6), 1–23. <https://doi.org/10.3390/membranes12060570>
- Chai, J. Da, & Head-Gordon, M. (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(44), 6615–6620. <https://doi.org/10.1039/b810189b>

- Chang, R., & Goldsby, K. A. (2017). Capítulo 18. Electroquímica. In *Química* (pp. 812–860).
- Check, C. E., & Gilbert, T. M. (2005). Progressive systematic underestimation of reaction energies by the B3LYP model as the number of C-C bonds increases: Why organic chemists should use multiple DFT models for calculations involving polycarbon hydrocarbons. *Journal of Organic Chemistry*, *70*(24), 9828–9834. <https://doi.org/10.1021/jo051545k>
- Cheng, L., Tian, Y., & Zhang, J. (2018). Construction of p-n heterojunction film of Cu₂O/ α -Fe₂O₃ for efficiently photoelectrocatalytic degradation of oxytetracycline. *Journal of Colloid and Interface Science*, *526*, 470–479. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.04.106>
- Cid-Cerón, M. M., Guzmán-Hernández, D. S., Ramírez-Silva, M. T., Galano, A., Romero-Romo, M., & Palomar-Pardavé, M. (2016). NEW INSIGHTS on the KINETICS and MECHANISM of the ELECTROCHEMICAL OXIDATION of DICLOFENAC in NEUTRAL AQUEOUS MEDIUM. *Electrochimica Acta*, *199*, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.03.094>
- Contreras, R. R., Fuentealba, P., Galván, M., & Pérez, P. (1999). A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules. *Chemical Physics Letters*, *304*(5–6), 405–413. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)00325-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)00325-5)
- Cordero García, A. (2018). *Eficiencia fotocatalítica solar del WO₃/TiO₂-A (A = N, C) en la degradación de diclofenaco en medio acuoso* [Universidad Autónoma de Nuevo León]. <http://eprints.uanl.mx/16362/>
- Correa-Navarro, Y. M., Giraldo, L., & Moreno-Piraján, J. C. (2020). Biochar from fique bagasse for remotion of caffeine and diclofenac from aqueous solution. *Molecules*, *25*(8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules25081849>
- Curtiss, L. A., Raghavachari, K., Redfern, P. C., & Pople, J. A. (2000). Assessment of Gaussian-3 and density functional theories for a larger experimental test set. *Journal of Chemical Physics*, *112*(17), 7374–7383. <https://doi.org/10.1063/1.481336>
- Dang, C., Sun, F., Jiang, H., Huang, T., Liu, W., Chen, X., & Ji, H. (2020). Pre-accumulation and in-situ destruction of diclofenac by a photo-regenerable activated carbon fiber supported titanate nanotubes composite material: Intermediates, DFT calculation, and ecotoxicity. *Journal of Hazardous Materials*, *400*(June), 123225. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123225>
- Davies, N. M., & Anderson, K. E. (2012). Clinical Pharmacokinetics of Diclofenac. *Clinical Pharmacokinetics*, *3*(33), 184–213. <https://doi.org/https://doi.org/10.2165/00003088-199733030-00003>
- de Souza Lucas, F. W., Grim, R. G., Tacey, S. A., Downes, C. A., Hasse, J., Roman, A. M., Farberow, C. A., Schaidle, J. A., & Holewinski, A. (2021). Electrochemical Routes for the Valorization of Biomass-Derived Feedstocks: From Chemistry to Application. *ACS Energy Letters*, *6*(4), 1205–1270. <https://doi.org/10.1021/acsenergylett.0c02692>
- Dennington, R. D., Keith, T. A., & Millam, J. M. (2008). *GaussView 5.0.8, Gaussian*.
- Dickinson, E. J. F., & Wain, A. J. (2020). The Butler-Volmer equation in electrochemical theory: Origins, value, and practical application. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, *872*, 114145. <https://doi.org/10.1016/J.JELECHEM.2020.114145>
- Dobrin, D., Bradu, C., Magureanu, M., Mandache, N. B., & Parvulescu, V. I. (2013). Degradation of diclofenac in water using a pulsed corona discharge. *Chemical Engineering Journal*, *234*, 389–396. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.08.114>

- Eyring, H. (1935a). The activated complex in chemical reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 3(2), 63–71. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>
- Eyring, H. (1935b). The Activated Complex and the Absolute Rate of Chemical Reactions. *Chemical Reviews*, 17(1), 65–77. <https://doi.org/10.1021/cr60056a006>
- Facey, S. J., Nebel, B. A., Kontny, L., Allgaier, M., & Hauer, B. (2018). Rapid and complete degradation of diclofenac by native soil microorganisms. *Environmental Technology and Innovation*, 10, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2017.12.009>
- Fallou, H., Cimetière, N., Giraudet, S., Wolbert, D., & Le Cloirec, P. (2016). Adsorption of pharmaceuticals onto activated carbon fiber cloths - Modeling and extrapolation of adsorption isotherms at very low concentrations. *Journal of Environmental Management*, 166, 544–555. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.10.056>
- Félix-Cañedo, T. E., Durán-Álvarez, J. C., & Jiménez-Cisneros, B. (2013). The occurrence and distribution of a group of organic micropollutants in Mexico City's water sources. *Science of the Total Environment*, 454–455, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.02.088>
- Fini, A., Fazio, G., Gonzalez-Rodriguez, M., Cavallari, C., Passerini, N., & Rodriguez, L. (1999). Formation of ion-pairs in aqueous solutions of diclofenac salts. *International Journal of Pharmaceutics*, 187(2), 163–173. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00180-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00180-5)
- Finkbeiner, P., Franke, M., Anschuetz, F., Ignaszak, A., Stelter, M., & Braeutigam, P. (2015). Sonoelectrochemical degradation of the anti-inflammatory drug diclofenac in water. *Chemical Engineering Journal*, 273, 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.03.070>
- Fiolhais, C., Nogueira F., & Marquez, M. (2002). A primer in Density Functional Theory. In *Chemical Modelling*. <https://doi.org/10.1039/9781847555267-00108>
- Fischer, K., Sydow, S., Griebel, J., Naumov, S., Elsner, C., Thomas, I., Latif, A. A., & Schulze, A. (2020). Enhanced removal and toxicity decline of diclofenac by combining uva treatment and adsorption of photoproducts to polyvinylidene difluoride. *Polymers*, 12(10), 1–15. <https://doi.org/10.3390/polym12102340>
- Fogg, A. G., & Wang, J. (1999). Terminology and Convention for Electrochemical Stripping Analysis. *Pure and Applied Chemistry*, 71(5), 891–897. <https://doi.org/10.1351/pac199971050891>
- França, D. B., Trigueiro, P., Silva Filho, E. C., Fonseca, M. G., & Jaber, M. (2020). Monitoring diclofenac adsorption by organophilic alkylpyridinium bentonites. *Chemosphere*, 242, 125109. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125109>
- Frisch, M., Trucks, G., Cheeseman, J., Scalmani, G., Marenich, A., Zheng, J., & Brothers, E. (2009). *G09 | Gaussian.com*. Gaussian, Inc., Wallingford CT. <https://gaussian.com/glossary/g09/>
- Fuentealba, P., Pérez, P., & Contreras, R. (2000). On the condensed Fukui function. *Journal of Chemical Physics*, 113(7), 2544–2551. <https://doi.org/10.1063/1.1305879>
- Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics*, 20(4), 722–725. <https://doi.org/10.1063/1.1700523>
- Gázquez, J. L. (2008). Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 52(1), 3–10.

- Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical Reviews*, 103(5), 1793–1873. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>
- Gevaerd, A., Silva, B. M. Da, Oliveira, P. R. De, Marcolino Júnior, L. H., & Bergamini, M. F. (2020). A carbon fiber ultramicroelectrode as a simple tool to direct antioxidant estimation based on caffeic acid oxidation. *Analytical Methods*, 12(28), 3608–3616. <https://doi.org/10.1039/d0ay01050b>
- Gibson, R., Becerril-Bravo, E., Silva-Castro, V., & Jiménez, B. (2007). Determination of acidic pharmaceuticals and potential endocrine disrupting compounds in wastewaters and spring waters by selective elution and analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1169(1–2), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.08.056>
- Gómez-Espinosa, R. M., & Arizmendi-Cotero, D. (2020). Use of Membrane for Removal of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Handbook of Environmental Chemistry*, 96, 261–276. https://doi.org/10.1007/698_2020_552
- González-Corrales, D., Monge-Quirós, T., & Alfaro-Mora, R. (2020). Efectos adversos relacionados al uso de AINEs en el manejo de osteoartritis felina y canina. *Revista Colombiana de Ciencia Animal - RECIA*, 13(1), e781. <https://doi.org/10.24188/recia.v13.n1.2021.781>
- Goyal, R. N., Chatterjee, S., & Agrawal, B. (2010). Electrochemical investigations of diclofenac at edge plane pyrolytic graphite electrode and its determination in human urine. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 145(2), 743–748. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2010.01.038>
- Goyal, R. N., Chatterjee, S., & Rana, A. R. S. (2010). The effect of modifying an edge-plane pyrolytic graphite electrode with single-wall carbon nanotubes on its use for sensing diclofenac. *Carbon*, 48(14), 4136–4144. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2010.07.024>
- Griffiths, D. J. (1955). Introduction to quantum mechanics. In *Principles of Quantum Computation and Information*. https://doi.org/10.1142/9789813237230_0003
- Guzmán-Hernández, D. S., Cid-Cerón, M. M., Romero-Romo, M., Ramírez-Silva, M. T., Páez-Hernández, M. E., Corona-Avedaño, S., & Palomar-Pardavé, M. (2017). Taking advantage of CTAB micelles for the simultaneous electrochemical quantification of diclofenac and acetaminophen in aqueous media. *RSC Advances*, 7(64), 40401–40410. <https://doi.org/10.1039/c7ra07269d>
- Halsey-Moore, C., Jena, P., & McLeskey, J. T. (2019). Tuning range-separated DFT functionals for modeling the peak absorption of MEH-PPV polymer in various solvents. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1162(April), 112506. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2019.112506>
- Hama Aziz, K. H., Miessner, H., Mueller, S., Kalass, D., Moeller, D., Khorshid, I., & Rashid, M. A. M. (2017). Degradation of pharmaceutical diclofenac and ibuprofen in aqueous solution, a direct comparison of ozonation, photocatalysis, and non-thermal plasma. *Chemical Engineering Journal*, 313, 1033–1041. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.10.137>
- Hartmann, J., Bartels, P., Mau, U., Witter, M., Tümpling, W. v., Hofmann, J., & Nietzsche, E. (2008). Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts. *Chemosphere*, 70(3), 453–461. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.06.063>
- Hata, T., Kawai, S., Okamura, H., & Nishida, T. (2010). Removal of diclofenac and mefenamic acid by the white rot fungus *Phanerochaete sordida* YK-624 and identification of their metabolites after fungal transformation. *Biodegradation*, 21(5), 681–689.

<https://doi.org/10.1007/s10532-010-9334-3>

- Heli, H., Jabbari, A., Majdi, S., Mahjoub, M., Moosavi-Movahedi, A. A., & Sheibani, S. (2009). Electrooxidation and determination of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on nanoparticles of Ni-curcumin-complex-modified electrode. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 13(12), 1951–1958. <https://doi.org/10.1007/s10008-008-0758-1>
- Hiew, B. Y. Z., Lee, L. Y., Lai, K. C., Gan, S., Thangalazhy-Gopakumar, S., Pan, G. T., & Yang, T. C. K. (2019). Adsorptive decontamination of diclofenac by three-dimensional graphene-based adsorbent: Response surface methodology, adsorption equilibrium, kinetic and thermodynamic studies. *Environmental Research*, 168, 241–253. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.09.030>
- Huang, J., He, J., Xu, K., Xiang, Y., & Luo, Y. (2022). Diclofenac degradation by activating peroxydisulfate via well-dispersed GO/Cu₂O nano-composite. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(27), 41776–41787. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-18789-9>
- Huang, J., & Luo, Y. (2021). Diclofenac degradation based on shape-controlled cuprous oxide nanoparticles prepared by using ionic liquid. *Water Science and Technology*, 84(8), 1930–1942. <https://doi.org/10.2166/WST.2021.369>
- Huffman, M. L., & Venton, B. J. (2009). Carbon-fiber microelectrodes for in vivo applications. *Analytist*, 134(1), 18–24. <https://doi.org/10.1039/b807563h>
- Islas, M. D. M., Huizar, L. H. M., Álvarez, G. A. R., & Ibarra, I. S. O. (2023). Estudio del comportamiento electroquímico del diclofenaco en su forma aniónica y ion-par en un medio acuoso sobre un ultramicroelectrodo de fibra de carbono. 11(21), 136–141. <https://doi.org/doi.org/10.29057/icbi.v11i21.10970>
- Itikawa, Y. (1973). Effective collision frequency of electrons in gases. *Physics of Fluids*, 16(6), 831–835. <https://doi.org/10.1063/1.1694435>
- J. E. B. Randles. (1947). Kinetics of rapid electrode reactions. *Discussions of the Faraday Society*, 1(11). doi:10.1039/df9470100011
- Kahn, A. (2016). Fermi level, work function and vacuum level. *Materials Horizons*, 3(1), 7–10. <https://doi.org/10.1039/c5mh00160a>
- Kebriaei, M., Ketabi, A., & Niasar, A. H. (2015). Pulsed Corona Discharge, a New and Effective Technique for Water and Air Treatment. *Biological Forum - An International Journal*, 7(1), 1686–1692. https://www.researchgate.net/publication/280741618_Pulsed_Corona_Discharge_a_New_and_Effective_Technique_for_Water_and_Air_Treatment#fullTextFileContent
- Kissinger, P. T., & Heineman, W. R. (1983). Cyclic voltammetry. *Journal of Chemical Education*, 60(9), 702–706. <https://doi.org/10.1021/ed060p702>
- Kittel, C., & Holcomb, D. F. (1967). Introduction to Solid State Physics. *American Journal of Physics*, 35(6), 547–548. <https://doi.org/10.1119/1.1974177>
- Kohn, W., & Sham, L. S. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140(4), 1133–1138.
- Koiki, B. A., Orimolade, B. O., Zwane, B. N., Nkwachukwu, O. V., Muzenda, C., Nkosi, D., & Arotiba, O. A. (2021). The application of FTO-Cu₂O/Ag₃PO₄ heterojunction in the photoelectrochemical degradation of emerging pharmaceutical pollutant under visible light

- irradiation. *Chemosphere*, 266, 129231. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129231>
- Lagos Quezada, D. V., Morales Reyes, M. J., Sánchez Hernández, S. A., Nieto Durón, C. A., Lanza Euceda, E. A., Donaire Núñez, J. C., García Ramírez, L. F., & Andrade Avila, L. A. (2019). Reacciones Sistémicas Causadas Por La Toxicidad Del Diclofenaco. *Revista Científica de La Escuela Universitaria de Las Ciencias de La Salud*, 5(1), 41–49. <https://doi.org/10.5377/rceucs.v5i1.7209>
- Laidler, K. J. (1996). A glossary of terms used in chemical kinetics, including reaction dynamics (IUPAC recommendations 1996). *Pure and Applied Chemistry*, 68(1), 149–192. <https://doi.org/10.1351/PAC199668010149>
- Laplaza, R., Peccati, F., A. Boto, R., Quan, C., Carbone, A., Piquemal, J. P., Maday, Y., & Contreras-García, J. (2021). NCILOT and the analysis of noncovalent interactions using the reduced density gradient. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 11(2), 1–18. <https://doi.org/10.1002/wcms.1497>
- Lara-Pérez, C., Leyva, E., Zermeño, B., Osorio, I., Montalvo, C., & Moctezuma, E. (2020). Photocatalytic degradation of diclofenac sodium salt: adsorption and reaction kinetic studies. *Environmental Earth Sciences*, 79(11), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12665-020-09017-z>
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2). <https://doi.org/doi.org/10.1103/physrevb.37.785>
- Levine, I. N. (2001). *Química cuántica*.
- Liu, G., Zheng, F., Li, J., Zeng, G., Ye, Y., Larson, D. M., Yano, J., Crumlin, E. J., Ager, J. W., Wang, L. wang, & Toma, F. M. (2021). Investigation and mitigation of degradation mechanisms in Cu2O photoelectrodes for CO2 reduction to ethylene. *Nature Energy*, 6(12), 1124–1132. <https://doi.org/10.1038/s41560-021-00927-1>
- Liu, X., Cao, L., Sun, W., Zhou, Z., & Yang, J. (2016). A P/N type compounded Cu2O/TiO2 photocatalytic membrane for organic pollutant degradation. *Research on Chemical Intermediates*, 42(7), 6289–6300. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2461-7>
- Liu, Y., Li, J., Zeng, J., Yu, X., Sun, X., & Zhou, Z. (2023). Complete oxidative degradation of diclofenac via coupling free radicals and oxygenases of a micro / nanostructured biogenic Mn oxide composite from engineered *Pseudomonas* sp . MB04R-2. *Journal of Hazardous Materials*, 456(January), 1–13. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131657>
- Loza, E. (2011). AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud*, 35(3), 88–95. https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35n3 AINEs.pdf
- MacDonald, D. D. (1977). Transient Techniques in Electrochemistry. In *Transient Techniques in Electrochemistry*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4145-1>
- Manea, F., Ihos, M., Remes, A., Burtica, G., & Schoonman, J. (2010). Electrochemical determination of diclofenac sodium in aqueous solution on Cu-Doped zeolite-expanded graphite-epoxy electrode. *Electroanalysis*, 22(17–18), 2058–2063. <https://doi.org/10.1002/elan.201000074>
- Marcelin, M. R. (1915). Contribution à l'étude de la cinétique physico-chimique. *Annales de Physique*, 9(3), 120–231. <https://doi.org/10.1051/anphys/191509030120>

- Martínez Ruiz, R. de J., & Gómez Rojas, J. P. (2014). *Efectividad de la analgesia en posoperadas de cesárea con tramadol peridural asociado a : ketorolaco IV (cox-1) vs diclofenaco IV (cox-2) vs paracetamol IV (cox-3) IV* [Universidad Autónoma del Estado de México]. <http://ri.uaemex.mx/handle/123456789/14614>
- McGettigan, P., & Henry, D. (2006). Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. *Jama*, 296(13), 1633. <https://doi.org/10.1001/jama.296.13.jrv60011>
- Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., & Preuss, H. (1989). RESULTS OBTAINED WITH THE CORRELATION ENERGY DENSITY FUNCTIONALS OF BECKE AND LEE, YANG AND PARR. *Chemical Physics Letters*, 157(3), 200–206.
- Minenkov, Y., Singstad, Å., Occhipinti, G., & Jensen, V. R. (2012). The accuracy of DFT-optimized geometries of functional transition metal compounds: A validation study of catalysts for olefin metathesis and other reactions in the homogeneous phase. *Dalton Transactions*, 41(18), 5526–5541. <https://doi.org/10.1039/c2dt12232d>
- Moreira, I. S., Bessa, V. S., Murgolo, S., Piccirillo, C., Mascolo, G., & Castro, P. M. L. (2018). Biodegradation of Diclofenac by the bacterial strain *Labrys portucalensis* F11. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 152(September 2017), 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.01.040>
- Moreno-Ortiz, V. C., Martínez-Núñez, J. M., Kravzov-Jinich, J., Pérez-Hernández, L. A., Moreno-Bonett, C., & Altagracia-Martínez, M. (2013). Los medicamentos de receta de origen sintético y su impacto en el medio ambiente. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 44(4), 17–29.
- Motoc, S., Manea, F., Orha, C., & Pop, A. (2019). *Enhanced Electrochemical Response of Diclofenac at a Fullerene-Carbon Nanofiber Paste Electrode*. <https://doi.org/10.3390/s19061332>
- Nguyen, L. T., De Proft, F., Amat, M. C., Van Lier, G., Fowler, P. W., & Geerlings, P. (2003). Local softness versus local density of states as reactivity index. *Journal of Physical Chemistry A*, 107(35), 6837–6842. <https://doi.org/10.1021/jp0343887>
- Nie, J., Yu, X., Wei, Y., Liu, Z., Zhang, J., Yu, Z., Ma, Y., & Yao, B. (2023). Interfacial charge transfer effects of α -Fe₂O₃/Cu₂O heterojunction and enhancement mechanism of its photocatalytic oxidation. *Process Safety and Environmental Protection*, 170(September 2022), 241–258. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.12.002>
- Nisar, J., Sayed, M., Khan, F. U., Khan, H. M., Iqbal, M., Khan, R. A., & Anas, M. (2016). Gamma - Irradiation induced degradation of diclofenac in aqueous solution: Kinetics, role of reactive species and influence of natural water parameters. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4(2), 2573–2584. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.04.034>
- Olicón-Hernández, D. R., Camacho-Morales, R. L., Pozo, C., González-López, J., & Aranda, E. (2019). Evaluation of diclofenac biodegradation by the ascomycete fungus *Penicillium oxalicum* at flask and bench bioreactor scales. *Science of the Total Environment*, 662, 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.248>
- Olsen, L. C., Bohara, R. C., & Urie, M. W. (1979). Explanation for low-efficiency Cu₂O Schottky-barrier solar cells. *Applied Physics Letters*, 34(1), 47–49. <https://doi.org/10.1063/1.90593>
- Oral, O., & Kantar, C. (2019). Diclofenac removal by pyrite-Fenton process: Performance in batch and fixed-bed continuous flow systems. *Science of the Total Environment*, 664, 817–823.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.02.084>

- Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, *105*(26), 7512–7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
- Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, *106*(14), 4049–4050. <https://doi.org/10.1021/ja00326a036>
- Pastor, L. M. H. (2020). OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE HETEROUNIONES DE Cu₂O/ZnO DE PELÍCULA DELGADA PARA APLICACIONES FOTOVOLTAICAS. In *Instituto de Ciencias Centro de Investigaciones en Dispositivos Semiconductores Posgrado en Dispositivos Semiconductores*. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/10301/20201217162049-7767-T.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Pearson, R. G. (1986). Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *83*(22), 8440–8441. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8440>
- Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, *77*(18), 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- Perdew, J. P., Parr, R. G., Levy, M., & Balduz, J. L. (1982). Density-functional theory for fractional particle number: Derivative discontinuities of the energy. *Physical Review Letters*, *49*(23), 1691–1694. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.49.1691>
- Pérez, S., & Barceló, D. (2008). First evidence for occurrence of hydroxylated human metabolites of diclofenac and aceclofenac in wastewater using QqLIT-MS and QqTOF-MS. *Analytical Chemistry*, *80*(21), 8135–8145. <https://doi.org/10.1021/ac801167w>
- Po, H. N., & Senozan, N. M. (2001). The Henderson-Hasselbalch equation: Its history and limitations. *Journal of Chemical Education*, *78*(11), 1499–1503. <https://doi.org/10.1021/ed078p1499>
- Praveen, P. A. ., Babu, R. R., & Ramamurthi, K. (2015). Validation of PM₆ & PM₇ semiempirical methods on polarizability calculations. *AIP Conference Proceedings*, *19*(10), 3136–3143. <https://doi.org/10.1063/1.4917991>
- Prieto Seteín, J. M. (2007). Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia donde nos dirigimos? *Dialnet*, *4*(3), 29–38. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5368024>
- Rahme, E., & Nedjar, H. (2007). Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: Does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology*, *46*(3), 435–438. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel428>
- Rehman, F., Ahmad, W., & Sayed, M. (2021). Mechanistic investigations on the removal of diclofenac sodium by UV/S₂O₈²⁻/Fe²⁺, UV/H₂SO₅/Fe²⁺ and UV/H₂O₂/Fe²⁺-based advanced oxidation processes. *Environmental Technology (United Kingdom)*, *42*(25), 3995–4005. <https://doi.org/10.1080/09593330.2020.1770869>
- Riess, W., Stierlin, H., Degen, P., Faigle, J. W., Gerardin, A., Moppert, J., Sallmann, A., Schmid, K., Schweizer, A., Sulc, M., Theobald, W., & Wagner, J. (1978). Pharmacokinetics and

- metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 7(S22), 17–29. <https://doi.org/10.3109/03009747809097212>
- Rivera-Ordóñez, D. A. (2006). AINES: Su mecanismo de Acción en SNC. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 29(1), 36–40.
- Salvestrini, S., Fenti, A., Chianese, S., Iovino, P., & Musmarra, D. (2020). Diclofenac sorption from synthetic water: Kinetic and thermodynamic analysis. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(5), 104105. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104105>
- Salzner, U., & Aydin, A. (2011). Improved prediction of properties of π -conjugated oligomers with range-separated hybrid density functionals. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 7(8), 2568–2583. <https://doi.org/10.1021/ct2003447>
- San-Fabián, E. (2011). Capítulo 2: Estructura de átomos polieletrónicos. In *Ampliación de Química Cuántica* (pp. 26–56). <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/20213/1/capit-2.pdf>
- Saravanan, M., Karthika, S., Malarvizhi, A., & Ramesh, M. (2011). Ecotoxicological impacts of clofibric acid and diclofenac in common carp (*Cyprinus carpio*) fingerlings: Hematological, biochemical, ionoregulatory and enzymological responses. *Journal of Hazardous Materials*, 195, 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.029>
- Schmidt, S., Hoffmann, H., Garbe, L. A., & Schneider, R. J. (2018). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry detection of diclofenac and related compounds in water samples. *Journal of Chromatography A*, 1538, 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.01.037>
- Sellaoui, L., Mechi, N., Lima, É. C., Dotto, G. L., & Ben Lamine, A. (2017). Adsorption of diclofenac and nimesulide on activated carbon: Statistical physics modeling and effect of adsorbate size. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 109, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2017.05.019>
- Senevirathna, M. K. I., Pitigala, P. K. D. D. P., & Tennakone, K. (2005). Water photoreduction with Cu₂O quantum dots on TiO₂ nano-particles. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 171(3), 257–259. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2004.10.018>
- Shankar, R. (1994). *Principles of quantum mechanics*. [https://doi.org/10.1016/0003-4916\(91\)90182-8](https://doi.org/10.1016/0003-4916(91)90182-8)
- Shishkina, A. V., Ksenofontov, A., Penkov, N. V., & Vener, M. V. (2022). Diclofenac Ion Hydration: Experimental and Theoretical Search for Anion Pairs. *Molecules*, 27(10), 1–19. <https://doi.org/10.3390/molecules27103350>
- Sklari, S. D., Plakas, K. V., Petsi, P. N., Zaspalis, V. T., & Karabelas, A. J. (2015). Toward the development of a novel electro-Fenton system for eliminating toxic organic substances from water. Part 2. Preparation, characterization, and evaluation of iron-impregnated carbon felts as cathodic electrodes. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 54(7), 2059–2073. <https://doi.org/10.1021/ie5048779>
- Stewart, J. J. P. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*, 13(12), 1173–1213. <https://doi.org/10.1007/S00894-007-0233-4>
- Stewart, J. J. P. (2013). Optimization of parameters for semiempirical methods VI: More modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Journal of Molecular Modeling*, 19(1), 1–32. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1667-x>

- Stierlin, H., & Faigle, J. W. (1979). Biotransformation of diclofenac sodium (voltaren® in animals and in man.: II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. *Xenobiotica*, 9(10), 611–621. <https://doi.org/10.3109/00498257909042328>
- Stolfi, C., De Simone, V., Pallone, F., & Monteleone, G. (2013). Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(9), 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>
- Szabo, A., & Ostlund, N. L. (1996). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory* (p. 479). Dover Publications, Inc.
- Tafel, J. (1905). Julius Tafel. *Society, Journal of the Chemical*, 88, 668–676.
- Tapiero, Y. (2011). *INGENIERÍA. QUÍMICA, INTERCAMBIO IÓNICO Y ELECTROQUÍMICA APLICADA.: Ventajas y desventajas de los procesos electroquímicos.* <https://ingelectroquimica.blogspot.com/2011/01/ventajas-y-desventajas-de-los-procesos.html>
- Thiel, W. (2014). Semiempirical quantum-chemical methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 4(2), 145–157. <https://doi.org/10.1002/wcms.1161>
- Tita, B., Fulas, A., Stefanescu, M., Marian, E., & Tita, D. (2011). Kinetic study of decomposition of ibuprofen under isothermal conditions. *Revista de Chimie*, 62(2), 216–221.
- Tominaga, F. K., Dos Santos Batista, A. P., Silva Costa Teixeira, A. C., & Borrelly, S. I. (2018). Degradation of diclofenac by electron beam irradiation: Toxicity removal, by-products identification and effect of another pharmaceutical compound. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6(4), 4605–4611. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.06.065>
- Trautz, M. (1916). Das Gesetz der Reaktionsgeschwindigkeit und der Gleichgewichte in Gasen. Bestätigung der Additivität von Cv-3/2R. Neue Bestimmung der Integrationskonstanten und der Moleküldurchmesser. *Zeitschrift Für Anorganische Und Allgemeine Chemie*, 96(1), 1–28. <https://doi.org/10.1002/zaac.19160960102>
- Tsuneda, T. (2014). *DFT in Quantum Chemistry* (1st ed.). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-54825-6>
- Valdivielso Serna, A. (1998). Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIb): Farmacocinética y farmacodinamia de los sedantes. *Anales Espanoles de Pediatría*, 48(5), 541–548.
- van't Hoff, M. J. H. (1884). Etudes de dynamique chimique. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, 3(10), 333–336. <https://doi.org/10.1002/recl.18840031003>
- Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics*, 58(8), 1200–1211. <https://doi.org/10.1139/p80-159>
- Webster, R., Pacey, M., Winchester, T., Johnson, P., & Jezequel, S. (1998). Microbial oxidative metabolism of diclofenac: Production of 4'-hydroxydiclofenac using *Epicoccum nigrum* IMI354292. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 49(4), 371–376. <https://doi.org/10.1007/s002530051184>
- Yang, W., & Parr, R. G. (1985). Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82(20), 6723–6726. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.20.6723>

- Younes, H. A., Taha, M., Mahmoud, R., Mahmoud, H. M., & Abdelhameed, R. M. (2022). High adsorption of sodium diclofenac on post-synthetic modified zirconium-based metal-organic frameworks: Experimental and theoretical studies. *Journal of Colloid and Interface Science*, *607*, 334–346. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.08.158>
- Yu, X., Cabooter, D., & Dewil, R. (2019). Efficiency and mechanism of diclofenac degradation by sulfite/UV advanced reduction processes (ARPs). *Science of the Total Environment*, *688*, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.210>
- Yuan, X., Yang, J., Yao, Y., Shen, H., Meng, Y., Xie, B., Ni, Z., & Xia, S. (2022). Preparation, characterization and photodegradation mechanism of 0D/2D Cu₂O/BiOCl S-scheme heterojunction for efficient photodegradation of tetracycline. *Separation and Purification Technology*, *291*(January), 120965. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2022.120965>
- Zhang, R., Li, Y., Zhang, W., Sheng, Y., Wang, M., Liu, J., Liu, Y., Zhao, C., & Zeng, K. (2021). Fabrication of Cu₂O/Bi₂S₃ heterojunction photocatalysts with enhanced visible light photocatalytic mechanism and degradation pathways of tetracycline. *Journal of Molecular Structure*, *1229*(xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129581>
- Zhang, Y., Li, X. J., Chen, J., Wang, Y., Cheng, Z., Chen, X., Gao, X., & Guo, M. (2023). Porous spherical Cu₂O supported by wood-based biochar skeleton for the adsorption-photocatalytic degradation of methyl orange. *Applied Surface Science*, *611*(PA), 155744. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.155744>
- Zhao, Y., Cho, C. W., Wang, D., Choi, J. W., Lin, S., & Yun, Y. S. (2020). Simultaneous scavenging of persistent pharmaceuticals with different charges by activated carbon fiber from aqueous environments. *Chemosphere*, *247*, 125909. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.125909>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2006). Density functional for spectroscopy: No long-range self-interaction error, good performance for Rydberg and charge-transfer states, and better performance on average than B3LYP for ground states. *Journal of Physical Chemistry A*, *110*(49), 13126–13130. <https://doi.org/10.1021/jp066479k>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theoretical Chemistry Accounts*, *120*(1–3), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
- Zhuang, S., Liu, Y., Wang, J., Salvestrini, S., Fenti, A., Chianese, S., Iovino, P., Musmarra, D., Younes, H. A., Khaled, R., Mahmoud, H. M., Nassar, H. F., Abdelrahman, M. M., Abo El-Ela, F. I., Taha, M., Fallou, H., Cimetièrre, N., Giraudet, S., Wolbert, D., ... Giraldo, L. (2019). Adsorptive removal of ciprofloxacin with different dissociated species onto titanate nanotubes. *Journal of Environmental Management*, *166*(5), 104105. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2019.06.018>