



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E
INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**“DETERMINACIÓN TEÓRICA DE SITIOS
ACTIVOS EN VANADATOS CON
POTENCIAL COMPORTAMIENTO
INSULINO-MIMÉTICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:

ALEXIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ

ASESOR: DR. LUIS HUMBERTO MENDOZA HUIZAR



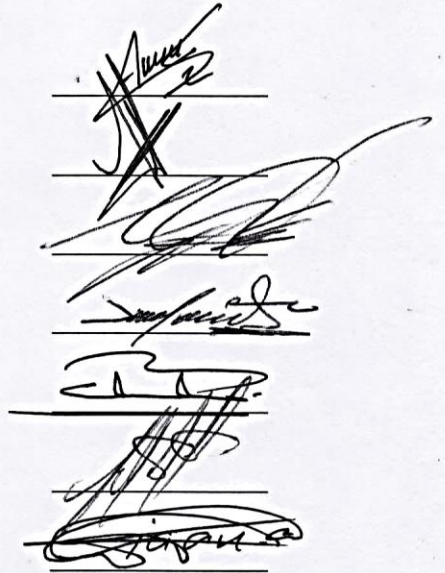
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Institute of Basic Sciences and Engineering
Área Académica de Química
Chemistry Department

M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DE LA U.A.E.H.,
Presente:

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de Licenciatura en Química P.L.Q. **Alexia Hernández Jiménez**, quien presenta el trabajo de titulación **“Determinación teórica de sitios activos en vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético”** después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

- PRESIDENTE: M. en C. Araceli Sierra Zenteno
 PRIMER VOCAL: Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar
 SEGUNDO VOCAL: Dr. Carlos Andrés Galán Vidal
 TERCER VOCAL: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia
 SECRETARIO: Dra. Claudia Romo Gómez
 PRIMER SUPLENTE: Dr. José Manuel Sausedo Solorio
 SEGUNDO SUPLENTE: Dr. Gian Arturo Álvarez Romero



Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

ATENTAMENTE
“Amor, Orden y Progreso”
 Mineral de la Reforma, Hidalgo a 6 de diciembre de 2016.

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez
 Coordinadora Adjunta de la Lic. en Química.



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
 Tel. +52 771 7172000 exts. 2200 y 2201, Fax 6502
 aaq_icbi@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

Parte de este trabajo se ha publicado en

Determinación teórica de sitios activos en vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético. Alexia Hernández Jiménez, Luis Humberto Mendoza Huizar. Tópicos de Investigación en Ciencias de la Tierra y Materiales. Vol. 1 (2014) 181-186. ISSN 2395-8405.

Determinación teórica de sitios activos en oxobis(dipicolinato) de cobre con supuesto comportamiento insulino-mimético. Alexia Hernández Jiménez, Luis Humberto Mendoza Huizar. Tópicos de Investigación en Ciencias de la Tierra y Materiales. Vol. 2 (2015) 25-28. ISSN 2395-8405.

Determinación teórica de sitios activos en vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético. Alexia Hernández Jiménez, Luis Humberto Mendoza Huizar. PÄDI Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI, Vol. 3(6) (2016) 1-1. ISSN: 2007-6363.

Y fue presentado en los siguientes congresos:

VII Encuentro de Investigación del Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales (2014). Determinación teórica de sitios activos en vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético.

XV Aniversario de la Licenciatura en Química de Alimentos y el VI Foro de Alimentos (2015). Determinación teórica de sitios activos en vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético.

VIII Encuentro de Investigación del Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales (2015). Determinación teórica de sitios activos en oxobis(dipicolinato) de cobre con supuesto comportamiento insulino-mimético.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Luis Humberto Mendoza Huizar, por todo el tiempo y la dedicación depositada en este trabajo, por confiar en mí para la elaboración de esta tesis compartiendo conmigo todos los conocimientos fundamentales para entender la verdadera esencia de la química teórica.

A los integrantes de mi jurado, quienes brindaron parte de su tiempo y contribuyeron con su conocimiento y experiencia en la realización de esta tesis.

A mis papás, Rubén Hernández Tovar y Mercedes Maribel Jiménez Trejo por creer en mí y en lo que soy capaz de lograr, por enseñarme a ser una gran persona y a enfrentar los retos que se me presenten a lo largo de mi vida, sin importar lo difícil que sea. Por darme su ejemplo a seguir, estar siempre a mi lado apoyándome y amándome.

A mis hermanas Susy, Liz, Kelly y Jacque, porque siempre han sido más que hermanas para mí, porque me han apoyado en mis decisiones y han sido testigos de mis logros y fracasos.

A mis amigos, Elsa, Nuly, Yoss, Poncho y Eric que estuvieron conmigo durante esta etapa de mi vida en donde aprendimos y fallamos juntos.

A Gera, por ser tan paciente conmigo y apoyarme en todo momento a pesar de las circunstancias.

A mis compañeros y amigos de laboratorio 3, con quienes he compartido esta linda experiencia y quienes han hecho amena mi estancia en especial a Elsa, Jair y Adrián.

Al proyecto CONACYT CB-2015 257823 Síntesis de nano y mesoestructuras magnéticas, puras y mixtas, a base Co, Pd y Fe por medio de deposición Electroquímica Localizada y su caracterización, utilizando Microscopia Electroquímica de Barrido, y de Fuerza Atómica y Magnética.

DEDICATORIA

A mi abue que me cuida desde el cielo. Y a pesar de que ya no estás aquí físicamente, yo aún te siento.

A mi papá Rubén Hernández Tovar, porque tú fuiste mi inspiración y motivo para realizar este trabajo.

LISTADO DE SÍMBOLOS

A: Afinidad electrónica vertical.

AM1: Austin Model 1.

B3LYP: Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr.

C: Matriz cuyas columnas son los coeficientes numéricos que combinan las funciones base para describir la función de onda.

CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap.

DZ: Base Doble Zeta.

DZP: Base DZ con Polarización.

DZV: Base DZ "Split-Valence".

E : Energía total del sistema.

E_A : Término adicional que describe las distorsiones de la planaridad de una estructura.

E_e : Repulsiones electrostáticas.

$E_{el}(R_0)$: Energía electrónica.

E_ω : Energía de torsión de los ángulos diedros por rotación de los enlaces.

\mathcal{E} : Matriz diagonal que corresponde a las energías de los orbitales moleculares.

E_r : Deformaciones de las longitudes de enlace- alargamiento o acortamiento del enlace.

η : Dureza absoluta.

E_θ : Distorsiones del ángulo de enlace.

E_{VDW} : Interacciones de Van Der Waals.

F: Matriz de Fock.

$f(\vec{r})$: Función Fukui.

$f^-(\vec{r})$: Función Fukui para un ataque electrofílico.

$f^+(\vec{r})$: Función Fukui para un ataque nucleofílico.

$f^0(\vec{r})$: Función Fukui para un ataque vía radicales libres.

\hat{F}_i : Operador Fock

ϕ_i : Función monoeléctronica.

$\phi_i(r_i)$: Funciones de espín-orbitales moleculares.

h : Constante de Planck.

H: Operador Hamiltoniano del sistema.

HSAB: Hard and Soft Acids and Bases (Ácidos y Bases Duras y Blandas)

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital Molecular más Alto Ocupado).

I: Energía de Ionización.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap.

K_a : Constante de fuerza angular.

K_b : Constante de fuerza.

K_d : Energía barrida de torsión para periodicidad n.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital Molecular más Bajo Desocupado).

m: Masa del electrón.

M: Masa de los núcleos.

MBS: Base Mínima.

MEE: Métodos de Estructura Electrónica.

μ : Potencial químico electrónico.

MM: Mecánica Molecular.

MNDO: Modified Neglect of Differential Overlap.

n_i : Ocupación de los orbitales (0, 1 o 2).

N: Constante de Normalización.

ω : Índice global de electrofilicidad.

PES: Superficie de Energía Potencial.

PM3: Parametric Method Number 3.

PM6: Parametric Method Number 6.

Ψ : Función de onda.

QZ: Base Cuádruple Zeta.

r: Vector de las 3 n coordenadas de los n electrones.

R: Vector de las 3N coordenadas de los N núcleos.

$\rho_H(\vec{r})$: Densidad electrónica del Orbital Molecular más Alto Ocupado (HOMO).

$\rho_L(\vec{r})$: Densidad electrónica del Orbital Molecular más Bajo Desocupado (LUMO).

S: Matriz de Superposición.

SCF: Self Consistent Field.

T : Energía cinética.

TFD: Teoría de los Funcionales de la Densidad.

TZ: Base Triple Zeta.

TZP: Base Triple Zeta con Polarización.

V : Energía potencial.

Z: Carga de los núcleos.

ZDO: Zero-Differential Overlap.

ÍNDICE

Capítulo 1. Introducción.....	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Justificación.....	5
1.3 Hipótesis.....	5
1.4 Objetivos.....	5
1.4.1 Objetivo general.....	5
1.4.2 Objetivos particulares.....	6
1.5 Referencias.....	7
Capítulo 2. Fundamentos teóricos.....	9
2.1 Introducción a la teoría.....	9
2.2 La ecuación de Schrödinger.....	10
2.2.1 El Hamiltoniano molecular.....	11
2.2.2 La aproximación Born-Oppenheimer.....	12
2.2.3 Superficies de Energía Potencial.....	13
2.3 Mecánica Molecular.....	14
2.3.1 Método Hartree-Fock.....	17
2.3.2 Orbitales moleculares.....	19
2.3.3 Espín electrónico.....	20
2.3.4 Conjunto de funciones base.....	22

2.3.5 El principio variacional.....	27
2.3.6 Las ecuaciones Roothaan-Hall.....	27
2.4 Métodos semiempíricos.....	29
2.5 Métodos de funcionales de la densidad.....	30
2.6 Referencias.....	33
Capítulo 3. Metodología.....	36
Capítulo 4. Reactividad química de vanadatos empleando descriptores globales y locales de reactividad	39
4.1 Estudios semiempíricos PM6.....	39
4.1.1 Parámetros globales de reactividad.....	39
4.2 Estudios con Teoría de los Funcionales de la Densidad.....	45
4.2.1 Parámetros globales de reactividad.....	45
4.2.2 Parámetros locales de reactividad.....	47
4.3 Referencias.....	51
Capítulo 5. Reactividad química de nuevos compuestos con posible comportamiento insulino-mimético	52
5.1 Estudios con Teoría de los Funcionales de la Densidad.....	52
5.2 Referencias.....	58
Capítulo 6. Conclusiones generales.....	58
6.1 Referencias.....	59
Capítulo 7. Perspectivas.....	60

Capítulo 8. Anexo.....	61
------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Mecanismo de acción de la insulina	2
Figura 4.1 Resultados obtenidos de los descriptores de reactividad para vanadatos con el nivel semiempírico PM6.....	45
Figura 4.2 Resultados obtenidos de los descriptores de reactividad para vanadatos con el nivel B3LYP/6-311G ++ (2d, 2p).....	46
Figura 4.3 Bis(metilcisteinato)oxovanadio IV (Molécula 1).....	47
Figura 4.4 Bis(dipicolinato)oxovanadio IV (Molécula 2).....	47
Figura 4.5 (<i>N,N</i> -disalicildietilendiamina)oxovanadio IV (Molécula 3).....	48
Figura 4.6 Bis(<i>N,N</i> -dimetil-biguanidato)oxovanadio IV (Molécula 4).....	48
Figura 4.7 Bis(malonato)oxovanadio IV (Molécula 5).....	49
Figura 4.8 Bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV (Molécula 6).....	49
Figura 4.9 Bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV (Molécula 7).....	50
Figura 4.10 Bis(maltolato)oxovanadio IV (Molécula 8).....	50
Figura 4.11 Bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV (Molécula 9).....	51
Figura 4.12 Bis(pirrolidino- <i>N</i> -carboditioato)oxovanadio IV (Molécula 10).....	51
Figura 5.1 Evaluación de la Función Fukui para un ataque electrofílico en la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre.....	56

Figura 5.2 Evaluación de la Función Fukui para un ataque nucleofílico en la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre	56
Figura 5.3 Evaluación de la Función Fukui para un ataque vía radicales libres en la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre.....	57
Figura 5.4 Evaluación de la Función Fukui para un ataque electrofílico, nucleofílico y vía radicales libres para la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Conjunto de funciones base	24
Tabla 2. Conjunto de funciones base de Pople	25
Tabla 3. Vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético.....	36
Tabla 4. Mapeo de orbitales HOMO y LUMO de los compuestos de vanadio analizados con potencial comportamiento insulino-mimético	41
Tabla 5. Descriptores locales de reactividad obtenidos en el nivel B3LYP/ 6-311G ++ para moléculas con diferente centro metálico a vanadio	53
Tabla 6. Descriptores globales de reactividad para vanadatos PM6.....	61
Tabla 7. Descriptores globales de reactividad para vanadatos B3LYP/ 6-311G ++ (2d,2p)	61
Tabla 8. Función Fukui para la molécula bis(metilcisteinato)oxovanadio IV (Molécula 1)	62
Tabla 9. Función Fukui para la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV (Molécula 2)	63

Tabla 10. Función Fukui para la molécula (<i>N,N</i> -disalicildietilendiamina)oxovanadio IV (Molécula 3)	64
Tabla 11. Función Fukui para la molécula bis(<i>N,N</i> -dimetil-biguanidato)oxovanadio IV (Molécula 4)	66
Tabla 12. Función Fukui para la molécula bis(malonato)oxovanadio IV (Molécula 5)	67
Tabla 13. Función Fukui para la molécula bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV (Molécula 6)	68
Tabla 14. Función Fukui para la molécula bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV (Molécula 7)	69
Tabla 15. Función Fukui para la molécula bis(maltolato)oxovanadio IV (Molécula 8)	70
Tabla 16. Función Fukui para la molécula bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV (Molécula 9)	71
Tabla 17. Función Fukui para la molécula bis(pirrolidino- <i>N</i> -carboditioato)oxovanadio IV (Molécula 10)	72
Tabla 18. Moléculas con potencial comportamiento insulino-mimético. Representación con el programa ChemDraw Ultra 12.0.	74

Capítulo 1. Introducción

1.1 Antecedentes

Los malos hábitos alimenticios son ocasionados por diversos factores tanto económicos como sociales, los cuales traen como consecuencia problemas severos de salud. Uno de los problemas más importantes y frecuentes es la diabetes, la cual es una enfermedad metabólica que se origina por un déficit absoluto o relativo de insulina que impide a las células absorber la glucosa.

La insulina es una hormona liberada por las células β pancreáticas y su principal función es activar el receptor insulínico de la membrana celular ocasionando una cascada de reacciones enzimáticas en el interior de la célula, promoviendo la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática para que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células. Sin embargo, bajo ciertas condiciones la insulina es incapaz de activar el receptor insulínico provocando un aumento en la concentración de glucosa en la sangre [1,2].

Existen dos tipos de diabetes: la diabetes mellitus tipo 1 y la de tipo 2. El primero se caracteriza por la destrucción de las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas, lo que ocasiona una deficiencia en la síntesis y secreción de la insulina, impidiendo regular los niveles de glucosa en la sangre. Este tipo de diabetes es más común en personas adolescentes y jóvenes. La diabetes mellitus tipo 2 se origina por una resistencia a la acción de insulina ya que con el paso del tiempo se deterioran las células β ocasionando una deficiencia de la hormona impidiendo la activación del receptor insulínico (Figura 1.1). Esta clase de diabetes comúnmente se presenta en personas que sobrepasan los 40 años de edad debido principalmente a una mala alimentación, falta de ejercicio y obesidad [3]. La

diabetes mellitus tipo 2 es una de las primeras causas de muerte en México y a nivel mundial.

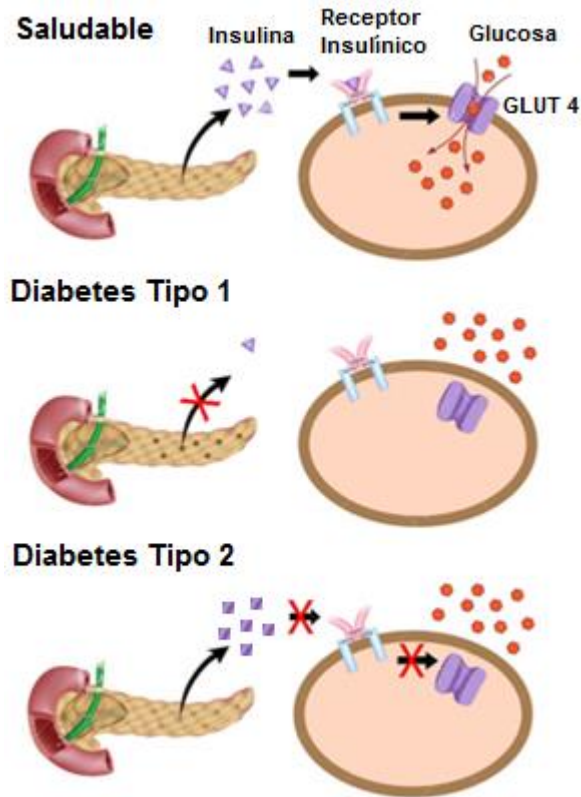


Figura 1.1. Mecanismo de acción de la insulina en un organismo saludable, con diabetes tipo 1 y 2.

La diabetes afecta a una gran cantidad de órganos del cuerpo humano tales como, ojos, riñones, sistema nervioso, piel y sistema circulatorio, su tratamiento consta de inyecciones diarias de insulina en caso de diabetes de tipo 1 y en caso de tipo 2 es necesario modificar la alimentación, el ritmo de vida e incrementar la actividad física, además de consumir fármacos que ayuden a controlar la enfermedad [3]. Estos fármacos son de naturaleza orgánica y la desventaja que presentan este tipo de drogas es que ninguna de ellas es capaz de sustituir el efecto hipogliceminante global de la insulina debido a que poseen un efecto metabólico específico.

Se ha reportado en la literatura que el vanadio es un agente antidiabético, debido a que reduce los niveles de glucosa presente en la sangre. Los compuestos de vanadio presentan un comportamiento insulino-mimético, por lo cual se considera como una alternativa importante para combatir la diabetes [4,5]. La reactividad que presentan los compuestos de vanadio es de gran importancia y por lo tanto se busca que sean relativamente estables en presencia de los fluidos corporales, que permanezcan en el organismo por un tiempo suficiente como para llevar a cabo su función y llegar hasta sitios claves de la acción de la insulina como son el hígado, tejido adiposo, óseo y muscular [6]. Inicialmente las sales de vanadio como Na_3VO_4 , VOSO_4 o NaVO_3 lograron corregir los altos niveles de glucosa en la sangre pero también se observaron efectos secundarios. Esto se debía a la pobre absorción de estas sales por parte del intestino. Los primeros compuestos que demostraron una actividad antidiabética superior a la de las sales inorgánicas fueron los complejos de peroxovanadio (V), los cuales demostraron ser eficaces en estimular la fosforilación del receptor insulínico. Sin embargo, tales complejos no son muy estables en agua y su mecanismo de acción involucra la producción de radicales libres [6].

Los radicales libres pueden llegar a ser muy reactivos con los tejidos corporales y causar lesiones celulares por la oxidación de las grasas insaturadas en las membranas celulares. Se dice que los radicales libres favorecen al envejecimiento y el desarrollo de más de 60 enfermedades entre ellas cardiovasculares y cáncer [7]. En la última década se han sintetizado numerosos compuestos de coordinación de oxovanadio (IV) con ligandos orgánicos con la finalidad de mejorar la absorción por parte de los tejidos hacia el vanadio y reducir la toxicidad encontrada. El catión vanadilo (VO^{2+}) es diez a quince veces menos tóxico que el anión vanadato (VO_4^{3-}) y se ha demostrado que el vanadio se encuentra principalmente en la forma de VO^{2+} al interior de la célula [6].

Entre los complejos más estudiados que contienen vanadio se encuentran el bis(maltolato)oxovanadio IV, bis(metilcisteinato)oxovanadio IV, bis(malonato)oxovanadio

IV, bis(pirrolidino-*N*-carboditioato)oxovanadio IV, bis(dipicolinato)oxovanadio IV, (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV, bis(salicilaldehído)oxovanadio IV, bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV, bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV, bis(*N,N*-dimetilbiguanidato)oxovanadio IV y bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV. Estudios anteriores demostraron que estos compuestos presentan un comportamiento insulino-mimético [8-16]. Los complejos bis(maltolato)oxovanadio IV, bis(dipicolinato)oxovanadio (V) y bis(1-óxido-2 piridinatiolato)oxovanadio IV, inhiben la actividad de la proteína tirosina fosfatasa en células cultivadas y mejora la activación del receptor insulínico *in vivo* lo que implica una gran utilidad clínica para el tratamiento de la diabetes [12, 14, 17]. Particularmente el bis(maltolato)oxovanadio IV sufre transformaciones en el organismo cuando se encuentra con aglutinantes presentes en los diversos fluidos biológicos. Este compuesto sufre reacciones de desplazamiento de ligando con bioligandos y oxidación de los complejos binarios y ternarios de maltol [10,11]. La toxicidad de los compuestos tiene efectos negativos en la salud, por ejemplo, efectos gastrointestinales, deshidratación hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, entre otros [10]. Por otra parte los complejos bis(metilpicolinato)oxovanadio IV y bis(picolinato)oxovanadio IV son eficaces en el tratamiento de la diabetes debido a su acción prolongada y baja toxicidad. Parece probable que la solubilidad, el alto coeficiente de partición y la estabilidad química bajo condiciones fisiológicas son necesarios para que el complejo presente una buena actividad insulino-mimética [13].

De acuerdo con el principio de HSAB (ácidos y bases duras y blandas) de Pearson [101-103], el ion vanadilo se clasifica como un ácido duro. Sin embargo, se han encontrado complejos de vanadilo-cisteína con modos de coordinación VO (S_2N_2) y VO (S_4), que contienen una combinación de ácido duro (VO^{2+}) y base blanda (azufre) para formar complejos estables y que exhiban una actividad insulino-mimética *in vitro* e *in vivo*. Basado en estas observaciones, se estudió el complejo bis(1-óxido-2 piridinatiolato)oxovanadio

IV con modo de coordinación VO (S_2O_2) y se encontró que presentan una fuerte actividad insulino-mimética *in vitro* [18]. Es importante mencionar que la estabilidad de los compuestos y la capacidad para interactuar con las reacciones celulares son componentes clave para mejorar la actividad insulino-mimética en compuestos de vanadio [17].

1.2 Justificación

El análisis de la reactividad a nivel molecular exhibida por vanadatos aún no ha sido abordado, es por esta razón que en el presente trabajo se busca conocer la reactividad que exhiben estos compuestos con la intención de que sirva de base para el diseño de nuevos fármacos que presenten comportamiento insulino-mimético.

1.3 Hipótesis

El estudio de la reactividad de vanadatos mediante el empleo de métodos computacionales conducirá al diseño de nuevos compuestos insulino-miméticos.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Estudiar la reactividad de los vanadatos bis(metilcisteinato)oxovanadio IV , bis(dipicolinato)oxovanadio IV, (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV , bis(*N,N*-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV, bis(malonato)oxovanadio IV, bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV , bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV ,

bis(maltolato)oxovanadio IV, bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV y bis(pirrolidino-*N*-carboditioato)oxovanadio IV empleando química computacional para diseñar moléculas nuevas que presenten el mismo comportamiento insulino-mimético característico de los vanadatos.

1.4.2 Objetivos particulares

- Realizar una búsqueda conformacional de los vanadatos insulino-miméticos, empleando programas de química computacional para encontrar la estructura de menor energía presente en la naturaleza.
- Optimizar las estructuras utilizando métodos semiempíricos y TFD, empleando distintos niveles de teoría para obtener la estructura de mínima energía.
- Analizar los descriptores de reactividad global de las moléculas optimizadas, tales como, potencial químico, dureza y electrofilicidad para predecir el comportamiento de las moléculas.
- Analizar los descriptores de reactividad local de las moléculas optimizadas, tales como, las Funciones Fukui para obtener el sitio más reactivo frente a diferentes tipos de ataque.
- Sustituir el átomo de vanadio por zinc, cobre, plata y magnesio. Posteriormente analizar su reactividad empleando química computacional, esperando un comportamiento similar al insulino-mimético.

1.5 Referencias

- [1] H. Freeman, R. D. Cox, Type-2 diabetes: A cocktail of genetic discovery, *Hum. Mol. Gen.* 2006. 15. 202-209.
- [2] J. A. Olivares, A. Arellano., Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB.* 27(1): 9-18, 2008.
- [3] Tesis. C. Murga., Síntesis y caracterización de un novedoso conjugado poliaspartamida-oxovanadio (IV) como potencial metalofármaco insulino-mimético., Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima. 2013 Pag. 1-3.
- [4] S. B. Etcheverry, E. G. Ferrer, A. C. Gonzalez-Baró, B. S. Parajón-Costa, P. A. M. Williams, Vanadis´ Charms: From the mithology to the bioinorganic chemistry, *J. Arg. Chem. Soc.* 2009. 97. 127-150.
- [5] Halberstam M., Cohen N., Shlimovich P., Rossetti L., Shamoan H. (1996) "Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but not in obese non diabetic subjects". *Diabetes.* 45. 659-666.
- [6] E. Baran, La nueva farmacoterapia inorgánica XVII. Compuestos de vanadio. *Acta Farm. Bonaerense.* 1997. 16. 43-52.
- [7] M.H. Williams. Nutrición para la salud, la condición física y el deporte. Editorial paidotribo. 2002. Pag. 234.
- [8] L.C.Y. Woo.; V.G Yuen.; K.H. Thompson.; J.H. McNeill.; C. Orvig.; Vanadyl-biguanide complexes as potential synergistic insulin mimics. *J. Inorg. Biochem.* 1999. 76. 251–257.
- [9] K. Fukui; Y. Fujisawa; H. Ohya-Nishiguchi; H. Kamada; H. Sakurai; *In vivo* coordination structural changes of a potent insulin-mimetic agent, bis(picolinato)oxovanadium(IV) studied by electron spin-echo envelope modulation spectroscopy. *J. Inorg. Biochem.* 1999. 77. 215–224.

- [10] Kiss T.; Kiss E.; Micera G.; Sanna D.; *Inorganica Chimica Acta* 283. 2002. 202-210.
- [11] Alvino N.; Pacheco J.; Galli C.; *Revista de QUÍMICA*. 2007. 38.
- [12] Peters K. G. ; Davis M.G.; Howard B.W.; Pokross M.; Rastogi V.; Diven C.; Greis K.D.; Eby-Wilkens E.; Maier M.; Evdokimov A.; Soper S.; Genbauffe F.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2003. 96. 321–330.
- [13] H. Sakurai et al., *J. Clin. Biochem. Nutr.* 1990. 8. 193.
- [14] Takeshita S.; Kawamura I.; Yasuno T.; Kimura C.; Yamamoto T.; Seki J.; Tamura A.; Sakurai H.; Goto T.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2001. 85. 179–186.
- [15] Sakurai H.; Tamura A.; Fugono J.; Yasui H.; Kiss T.; *Coordination Chemistry Reviews*. 2003. 245. 31–37.
- [16] Kiss T.; Kiss E.; Garribba E.; Sakurai H.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2000. 80. 65–73.
- [17] Willsky G.R.; Chi L.; Godzala M.; Kostyniak P.J.; Smee J.J.; Trujillo A. M.; Alfano J.A.; Ding W.; Hu Z.; Crans D. C.; *Coordination Chemistry Reviews*. 2011. 255. 2258– 2269.
- [18] Sakurai H.; Sano H.; Takino T.; Yasui H.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2000. 80. 99–105.

Capítulo. 2. Fundamentos teóricos

2.1 Introducción a la teoría

En la química computacional encontramos dos áreas importantes: Los métodos de Mecánica Molecular (MM) y los métodos de Estructura Electrónica (MEE).

La MM se fundamenta en la Mecánica Clásica donde se considera a los átomos como partículas puntuales que interactúan con otras mediante enlaces que se asemejan a resortes. En esta área no se considera a los electrones y abarcan diferentes métodos que se caracterizan por un campo de fuerza, es decir, el tipo de ecuaciones que describen la variación de la energía potencial en un sistema molecular considerando diferentes factores (la geometría, el tipo de los átomos y el conjunto de los parámetros que ajustan las ecuaciones).

Por otra parte, los MEE utilizan la Mecánica Cuántica para determinar propiedades termodinámicas y electrónicas de sistemas atómicos y moleculares. Estudian el comportamiento de núcleos y electrones considerándolos como partículas puntuales con carga y masa fijas e invariables, que interactúan según la ley de Coulomb. Estos métodos se basan en el planteo y solución aproximada de la Ecuación de Schrödinger y se dividen en tres grupos principales *ab initio*, semiempíricos y funcionales de la densidad.

Ambas áreas permiten calcular un conjunto básico de propiedades, por ejemplo, la conformación de una molécula, la geometría óptima de un sistema molecular, frecuencias vibracionales, momento dipolar, etc. dependiendo del método empleado [1].

2.2 La ecuación de Schrödinger

La ecuación de Schrödinger es la base de muchos métodos de química computacional, es la ecuación que explica el movimiento de las partículas subatómicas (núcleos y electrones).

$$\left\{ \frac{-\hbar^2}{8\pi m} \nabla^2 + V \right\} \Psi(\vec{r}, t) = \frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad [1]$$

La ecuación surge de la dualidad de comportamiento (como partícula y como onda) que presentan las partículas subatómicas, incluye un operador relacionado con la energía cinética $\frac{-\hbar^2}{8\pi m} \nabla^2$ de cada electrón del sistema y otro relacionado con la energía potencial $V(\vec{r}, t)$ del conjunto de electrones.

Cuando el potencial no depende del tiempo se puede simplificar la función de onda obteniendo la siguiente ecuación

$$\Psi(\vec{r}, t) = \Psi(\vec{r})Y(t) \quad [2]$$

Que al sustituir la ecuación 2 en la 1 se obtienen dos ecuaciones independientes, una para la función espacial y otra función temporal, la más importante es la ecuación que describe el comportamiento de la función de onda independiente del tiempo.

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad [3]$$

Donde E representa la energía total del sistema y H es el operador Hamiltoniano del sistema, el cual se define de la siguiente manera:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + V \quad [4]$$

La función de onda (Ψ) describe al electrón considerándolo como onda en función de las posiciones del electrón y el núcleo, con lo cual se puede describir la probabilidad de encontrar un electrón en ciertas coordenadas pero no es posible predecir exactamente su localización, esta probabilidad se obtiene elevando al cuadrado la función de onda.

La ecuación 4 representa muchas soluciones que corresponden a distintas energías del sistema. La función de onda correspondiente a la energía más baja posible es la que representa el estado fundamental o estado basal del sistema [2-3].

2.2.1 El Hamiltoniano molecular.

El Hamiltoniano molecular es el operador cuántico correspondiente a la energía total del sistema y se expresa como la suma de los operadores de energía cinética y energía potencial.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V \quad [5]$$

Escritos de manera explícita los dos operadores tienen la forma,

$$\hat{T} = -\frac{1}{2}\sum_k \left(\frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \right) - \frac{1}{2}\sum_l M_l^{-1} \left(\frac{\partial^2}{\partial X_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial Y_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial Z_l^2} \right) \quad [6]$$

$$\hat{V} = -\sum_i^{el} \sum_l^{nuc} \frac{z_l}{|r_i - R_l|} + \sum_i^{el} \sum_{j<i}^{el} \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_l^{nuc} \sum_{m<l}^{nuc} \frac{Z_l Z_m}{|R_m - R_l|} \quad [7]$$

Donde M y Z representan la masa y la carga de los núcleos, r es el vector de las $3n$ coordenadas de los n electrones y R corresponde al vector de las $3N$ coordenadas de los N núcleos. Los dos términos en el operador de energía cinética representan respectivamente la energía cinética de los electrones y los núcleos, mientras que los tres términos del operador de energía potencial que está dado por el potencial de Coulomb representan respectivamente la atracción electrón-núcleo y las repulsiones electrón-electrón y núcleo-núcleo [2-3].

2.2.2 La aproximación Born-Oppenheimer

Debido a la diferencia de masa entre las partículas, los electrones se mueven más rápido que los núcleos y por lo tanto, se puede hacer la aproximación de que estos últimos permanecen estacionarios generando un campo electrostático en el cual los electrones se moverán. Esto nos permite separar los movimientos nuclear y electrónico. Considerando esto, es posible escribir la función de onda del sistema de la siguiente manera.

$$\Psi_{total}(r, R) = \Psi_{el}(r, R)\chi_{nuc}(R) \quad [8]$$

Donde la notación (r, R) implica que la función de onda electrónica depende paramétricamente de la posición de los núcleos. Sustituyendo la expresión (8) en la ecuación de Schrödinger molecular, obtenemos las ecuaciones en la aproximación de Born y Oppenheimer.

$$H_{el}\Psi_{el}(r; R_0) = E_{el}(R_0)\Psi_{el}(r; R_0) \quad [9]$$

Donde R_0 se refiere a una posición fija determinada de los núcleos. La solución de esta ecuación da como resultado una energía electrónica $E_{el}(R_0)$ que es la superficie de

energía potencial (PES) debido a que se trata de una función de la posición de los núcleos. Por otra parte, la función de onda electrónica $\Psi_{el}(r, R)$ debe cumplir dos condiciones:

1. Sabemos que el cuadrado de $\Psi_{el}(r, R)$ representa la densidad de probabilidad de encontrar a la partícula en un punto en el espacio, la integral sobre todo el espacio de esa densidad debe dar 1.

Para esto, es necesario multiplicar la función de onda electrónica por una constante de normalización N , de tal manera que se cumple lo siguiente:

$$\int |N\Psi_{el}(r; R)|^2 dr = 1 \quad [10]$$

2. Por otra parte, dado que los electrones son fermiones, es necesario que la función de onda electrónica sea antisimétrica al intercambio de dos partículas, lo que matemáticamente significa lo siguiente [4].

$$\Psi_{el}(r_1, \dots, r_i, r_j, \dots, r_n) = -\Psi_{el}(r_1, \dots, r_j, r_i, \dots, r_n) \quad [11]$$

2.2.3 Superficies de Energía Potencial

La energía potencial de un sistema molecular es la energía correspondiente a una configuración fija de los núcleos, esta energía se representa con una superficie de energía potencial (PES), lo cual se hace en función de las coordenadas nucleares. Si se tiene un sistema de N átomos después de aplicar la aproximación de Born- Oppenheimer, se necesitan $3N-6$ coordenadas internas o grados de libertad para poder determinar la PES [5,6]. La PES es la descripción más completa de confórmeros, en esta superficie existen

diferentes puntos de los cuales podemos obtener información de interés, estos puntos son dados por dos términos importantes, el vector gradiente de la energía respecto a las $3N-6$ y la matriz Hessiana, con los cuales los mínimos de la $E(q)$ se caracterizan por valores propios (los cuales se obtienen al diagonalizar la matriz Hessiana) positivos. Si este mínimo no es el más bajo en la hipersuperficie (superficie en $3N-6(5)$ dimensiones en lugar de sólo en 2), es llamado mínimo local, de lo contrario se le conoce como mínimo global del sistema. Los mínimos locales en una PES corresponden a estructuras estables del sistema químico. Debido a que todos los valores propios de la Hessiana en un mínimo son positivos al alejarnos de él alcanzará cierto valor máximo para después disminuir, y así obtener un punto de ensilladura. Los puntos de ensilladura son todos los puntos estacionarios tales que algunos de los valores propios de la Hessiana sean positivos y otros negativos. El número de valores propios negativos determinan el orden del punto de ensilladura. El punto de ensilladura de primer orden está asociado al estado de transición en la Teoría del Estado de Transición. La PES permite obtener información acerca de las propiedades moleculares (propiedades vibracionales), por lo tanto, es posible conocer su reactividad desde el punto de vista cinético y termodinámico [7].

2.3 Mecánica Molecular

Los métodos empleados en mecánica molecular nos permiten describir la energía de superficie potencial de un sistema empleando un conjunto de ecuaciones que se derivan de la mecánica clásica, a estas ecuaciones se le conocen como campo de fuerzas y contiene un conjunto de parámetros ajustables y optimizados con la finalidad de obtener una concordancia con los datos experimentales y los obtenidos de manera teórica.

Existen tres componentes fundamentales que definen un campo de fuerza: el primero son las ecuaciones que describen como varía la energía potencial con respecto a las coordenadas nucleares del sistema; el segundo es el tipo de átomo, este componente es fundamental debido a que los átomos presentan diferentes características y comportamiento dependiendo a los átomos que se encuentren unidos (de esto depende distintas propiedades como la hibridación y la carga); el último componente es un conjunto de parámetros ya que es necesario utilizar datos experimentales para ajustar las ecuaciones que representan la "verdadera" PES de un sistema en función de los átomos que lo componen. Para ello se utilizan conjuntos de parámetros ajustables, fundamentalmente constantes de fuerza (i. e., derivadas segundas de la energía respecto a las coordenadas nucleares), datos atómicos y valores estructurales de equilibrio. Ya que la mecánica molecular no considera a los electrones, es posible representar a una molécula mediante un modelo mecánico, considerando a los átomos como un conjunto de partículas puntuales unidas por fuerzas elásticas (enlaces), las cuales, se pueden describir como funciones de energía potencial de los parámetros estructurales (longitudes de onda y ángulos, ángulos diedros, interacciones no enlazantes, etc.).

Una función de energía potencial contiene los siguientes componentes.

- Términos que describen el estiramiento de los enlaces, empleando un potencial armónico simple, como:

$$\sum_{\text{enlaces}} \frac{1}{2} K_b (R - R_0)^2 \quad [12]$$

La constante de fuerza K_b se obtiene empíricamente, y describe la fuerza de enlace.

- Términos que describen la deformación de los ángulos de enlace; empleando igualmente un potencial armónico simple, donde K_a es la constante de fuerza angular.

$$\sum_{\text{ángulos}} \frac{1}{2} K_a (\theta - \theta_0)^2 \quad [13]$$

- Términos que describen la rotación impedida alrededor de enlaces simples o múltiples (ángulos de torsión o diedros), para esto se utiliza una serie de Fourier truncada para representar el potencial de torsión.

$$\sum_{\text{diedros}} K_d [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \quad [14]$$

Los parámetros indican la periodicidad y la resistencia a la rotación interna, donde K_d representa la energía barrida de torsión para periodicidad n .

- Términos que tienen en cuenta las interacciones de los átomos no enlazados directamente; usualmente son de dos tipos, las interacciones de Van Der Waals, que se representan por un potencial llamado de Lennard-Jones.

$$\sum_{i,j} 4\epsilon_{i,j} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad [15]$$

Los parámetros son característicos de cada átomo en el sistema (representando la posición del pozo de Van Der Waals y la forma global de la zona repulsiva) y las interacciones electrostáticas, representadas por la ley de Coulomb.

$$E_e = \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad [16]$$

Al combinar las funciones de energía potencial obtenemos el campo de fuerza y la energía del sistema corresponde a las desviaciones de estos valores con respecto a los valores ideales. La energía se puede desglosar en la suma de los términos energéticos correspondientes a todas las interacciones posibles.

$$E = E_r + E_\theta + E_\omega + E_e + E_{VDW} + E_A \quad [17]$$

En donde E_r corresponde a las deformaciones de las longitudes de enlace- alargamiento o acortamiento del enlace, E_θ está asociada con las distorsiones del ángulo de enlace, E_ω representa la energía de torsión debida a la modificación de los ángulos diedros por rotación de los enlaces, E_e , E_{VDW} y E_A consideran las contribuciones de las repulsiones electrostáticas, interacciones de Van Der Waals y un término adicional que describe las distorsiones de planaridad producidas por la formación de tres enlaces o para grupos funcionales unidos a estructuras cerradas, respectivamente [8,9].

El método de MM es más rápido y aplicable a moléculas de mayor tamaño a comparación con MEE aunque presenta las siguientes limitaciones [7].

- Los campos de fuerza particulares dan buenos resultados sólo para una clase limitada de moléculas según la parametrización del método.
- No se pueden tratar casos en los cuales los efectos electrónicos predominen (ruptura y formación de enlaces).

2.3.1 Método Hartree-Fock

Este método fue desarrollado por D. R. Hartree en 1928 y por V. A Fock en 1930, es utilizado para resolver la ecuación de Schrödinger para sistemas atómicos de múltiples

electrones [10]. Se basa en suponer que la función de onda de muchos cuerpos es un determinante de Slater de orbitales de una partícula, con eso garantiza la antisimetría de la función de onda y considera la energía de intercambio; sin embargo, no considera efectos de correlación que no necesariamente son despreciables [11].

Sabemos que la energía potencial incluida en el Hamiltoniano electrónico contiene tres términos: uno correspondiente a la repulsión nuclear, otro para la atracción electrón-núcleo y uno más para la repulsión interelectrónica, cuyo término se puede representar como:

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad [18]$$

Para analizarlo es necesario recurrir a la aproximación de las partículas independientes, lo que implica considerar que los electrones mantienen una interacción promedio con todos los demás electrones presentes en el sistema en lugar de que estos interactúen uno a uno, obteniendo la siguiente ecuación:

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_i^n \hat{V}_i^{av} \quad [19]$$

Con esto se puede escribir el Hamiltoniano total del sistema, en la aproximación de los núcleos fijos, de la siguiente manera:

$$\hat{H}_{total} = \hat{H}_{el} + \sum_{a < b}^{n\u00facleos} \frac{Z_a Z_b}{|R_a - R_b|} \quad [20]$$

donde, el Hamiltoniano electrónico lo podemos escribir como:

$$\hat{H}_{el} = \sum_i^n (\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) = \sum_i^n \hat{F}_i \quad [21]$$

Introduciendo así el operador Fock \hat{F}_i . La parte monoeléctronica exacta del Hamiltoniano contiene entretanto sólo la energía cinética y la interacción del electrón con todos los núcleos del sistema, en la forma

$$\hat{H}_i^1 = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{a=1}^N \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} \quad [22]$$

De esta manera, los operadores de Fock dependerán ahora formalmente sólo de una partícula [5].

2.3.2 Orbitales moleculares

La aproximación de las partículas independientes nos permite pensar que cada electrón al moverse en el campo promedio de los demás electrones, posee su propia función monoeléctronica, ϕ_i con la que obtenemos las ecuaciones de Hartree-Fock.

$$\hat{F}_i\phi_i(r_i) = \varepsilon_i\phi_i(r_i) \quad [23]$$

donde las funciones $\phi_i(r_i)$ se llaman espín-orbitales moleculares, mientras que las ε_i son las energías orbitales. El método Hartree-Fock consiste en buscar los orbitales ϕ_i que minimizan la energía del sistema [11]. Las energías orbitales se pueden relacionar con el potencial de ionización (Teorema de Koopman) debido a que corresponden a la energía necesaria para remover un electrón dado [12]. Para la función total del sistema,

considerando que las variables son independientes, podríamos representar la función $\psi_{el}(r, R)$ como

$$\psi_{el}(r_1, \dots, r_n) = \prod_{i=1}^n \phi_i(r_i) \quad [24]$$

Este producto es conocido como producto Hartree, sin embargo, no cumple con la condición de antisimetría de la función de onda, para lo cual, se debe realizar una combinación lineal de productos de Hartree antisimetrizada (determinante de Slater).

$$\Psi_{el}(r_1, \dots, r_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_2(r_1) & \dots & \phi_n(r_1) \\ \phi_1(r_2) & \phi_2(r_2) & \dots & \phi_n(r_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(r_n) & \phi_2(r_n) & \dots & \phi_n(r_n) \end{vmatrix} \quad [25]$$

Utilizando esta expresión para la función de onda electrónica y los operadores de Fock, es posible derivar ecuaciones de Hartree-Fock con una forma explícita para los operadores de interacción promedio de cada uno de los electrones y, al resolverlas, podemos encontrar la forma de los espín-orbitales moleculares y sus energías orbitales, así como la energía total de la molécula, su función de onda en la aproximación Born-Oppenheimer y, por ende, todas las propiedades del sistema [4, 13].

2.3.3 Espín electrónico

Los electrones son fermiones por tener espín semientero, usualmente se representa como espín arriba (+1/2) y espín abajo (-1/2), que se indica con las siguientes funciones:

$$\begin{aligned} \alpha\left(+\frac{1}{2}\right) &= 1 & \alpha\left(-\frac{1}{2}\right) &= 0 \\ \beta\left(+\frac{1}{2}\right) &= 0 & \beta\left(-\frac{1}{2}\right) &= 1 \end{aligned} \quad [26]$$

Los espín-orbitales moleculares pueden escribirse como un producto de una función espacial y una función de espín.

$$\phi_i(r_i) = \varphi_i(r_i)\sigma_i(S_i) \quad [27]$$

Las funciones de espín (que dependen de la variable de espín s) es una de las dos posibles funciones discretas definidas a continuación:

$$\sigma(S) = \begin{cases} \alpha(S) & \alpha\left(+\frac{1}{2}\right) = 1 \quad \alpha\left(-\frac{1}{2}\right) = 0 \\ \beta(S) & \beta\left(+\frac{1}{2}\right) = 0 \quad \beta\left(-\frac{1}{2}\right) = 1 \end{cases} \quad [28]$$

Las dos funciones de espín tienen entre sí las mismas propiedades de ortonormalidad que los espín-orbitales moleculares, en estas funciones vemos que dos espín-orbitales moleculares pueden ser distintos, ya sea que difieran en su parte espacial (el orbital molecular) o en su función de espín o en ambas.

Por lo anterior, cada orbital molecular puede estar ocupado hasta por dos electrones con diferente dirección de espín, lo cual se conoce como principio de exclusión de Pauli, esto nos lleva al principio de Aufbau o de construcción en donde se establece que los orbitales moleculares se van ocupando a partir del que presente la menor energía.

Cuando tenemos orbitales moleculares ocupados por un número par de electrones se le conoce como configuración electrónica de capa cerrada de lo contrario se identifica como capa abierta. La configuración electrónica nos ayuda a discutir conceptos como multiplicidad. La multiplicidad de un sistema coincide con el número de electrones

desapareados más la unidad, se calcula como $2S + 1$, por lo tanto, la multiplicidad de un sistema de capa cerrada ($S = 0$) será 1 y se obtiene un singulete. Todos los sistemas de capa cerrada son singuletes, pero no todos los singuletes corresponden a un sistema de capa cerrada ni todos los estados fundamentales son singulete. Es posible tener sistemas con multiplicidades más altas (cuatruplete, quintuplete, hexaplete, etc.). La mayoría de los radicales libres de naturaleza orgánica son dobletes.

Si bien el hecho de que cada electrón ocupe un espín-orbital diferente nos permite utilizar cada orbital dos veces para construir el determinante de Slater (una vez combinado con la función de espín hacia arriba y otra con la función de espín hacia abajo), podemos restringirla y establecer que independientemente de las funciones de espín, las partes espaciales serán todas ellas diferentes, estos métodos se conocen con el nombre de restringidos y de lo contrario, serán no restringidos. Es importante mencionar que los cálculos restringidos e irrestringidos pueden aplicarse en sistemas de capa cerrada o capa abierta, dado que son conceptos diferentes [3, 14-15].

2.3.4 Conjuntos de funciones base

Un conjunto de funciones base es una descripción matemática de los orbitales en un sistema molecular, la mayor parte de los métodos mecano-cuánticos moleculares comienzan el cálculo eligiendo las funciones bases. Esta elección es de gran importancia debido a que como ya sabemos, los orbitales moleculares se expresan como una combinación lineal de dichas funciones, además, el tipo de funciones empleadas influyen directamente en la precisión de un cálculo.

Actualmente se emplean dos tipos de funciones base:

- Las funciones de Slater: Presentan una dependencia exponencial con la distancia entre los núcleos y electrones. Se emplean fundamentalmente en los métodos empíricos y son más eficientes y precisas en cuanto a la representación de los orbitales moleculares, el inconveniente que presentan es que no permiten una resolución analítica y rápida de las integrales.
- Las Gaussianas: Presentan una dependencia exponencial con el cuadrado de la distancia entre los núcleos y electrones. Se emplean fundamentalmente en los métodos *ab initio* y suponen un menor tiempo de cálculo computacional en la evaluación de las integrales bielectrónicas.

Las funciones de Slater o las funciones Gaussianas constituyen propiamente sólo la parte radial de las funciones de base. La dependencia angular de estas funciones está dada por los armónicos esféricos en el caso de las funciones de Slater y por el empleo de las llamadas funciones Gaussianas cartesianas en el segundo caso.

Las funciones Gaussianas que se emplean como funciones de base se conocen como primitivas y a partir de unas combinaciones lineales fijas surgen las llamadas funciones contraídas. Las funciones contraídas son las que se emplean como conjuntos de funciones de base para los cálculos moleculares.

$$\chi_{\mu}(r) = \sum_p d_{\mu p} g_p(\alpha, r) \quad [29]$$

Las funciones primitivas para un determinado átomo suelen expresarse con la notación (is, jp, kd, lf) o, más concisamente, (isjpkdlf). Así, un conjunto de base consistente en 14 primitivas de tipo s, 9 de tipo p, 3 de tipo d y 1 de tipo f, se expresaría como (14s9p3d1f). Las funciones contraídas se expresan de la misma forma, pero usando corchetes.

Los conjuntos de funciones base se clasifican de acuerdo al número y tipo de funciones que contenga. En la tabla 1 se enlistan los nombres que se emplean frecuentemente y se incluye una breve descripción de los conceptos que involucran.

Tabla 1. Conjunto de funciones base.

Denominación	Explicación
Base mínima (MBS)	Contiene exactamente el número necesario de funciones para representar los orbitales atómicos de los átomos en las moléculas.
Base doble Zeta (DZ)	Contiene exactamente dos veces el número de funciones de la MBS (para el H, por ejemplo, contiene 2 funciones 1s)
Base " Split-Valence" (DZV)	Es una MBS para los electrones del core de un átomo y una DZ para los electrones de la capa de valencia
Base extendida	Contiene cualquier número mayor que 2 de funciones para cada orbital atómico. Los ejemplos incluyen la Triple Zeta (TZ) y Cuádruple Zeta (QZ).
Base DZ con polarización (DZP)	Incluye una base DZ para los orbitales atómicos de core y de valencia, además incluye funciones de polarización, es decir, funciones que no están ocupadas en el estado fundamental del átomo considerado, pero que permiten la polarización de la densidad electrónica hacia las zonas del

	enlace en la molécula. Estas funciones tienen momento angular superior en uno a la de la última función de la capa de valencia
Bases con funciones difusas	Estas bases están construidas como las bases normales, pero incluyen funciones con el mismo número angular que las ocupadas pero con exponentes varias veces más pequeños que los necesarios para representar el átomo neutro. Estas funciones se llaman difusas porque se extienden a zonas lejanas al núcleo. Sirven para representar la densidad electrónica en aniones, complejos débiles y estados excitados de moléculas. Las funciones difusas permiten a los orbitales ocupar un espacio mayor.

Existen dos conjuntos de funciones de base muy populares: las de Huzinaga-Dunning y las de Pople. Las primeras se denotan generalmente como DZ, TZ y DZP, TZP cuando se incluyen funciones de polarización. Las segundas presentan una notación más complicada que se resume a continuación.

Tabla 2. Conjunto de funciones de base de Pople.

Denominación	Explicación
STO-NG	Son MBS con N Gaussianas en combinaciones fijas para cada una de las funciones de la base. Ampliamente en desuso. (p.ej.: STO-3G).

3-21G, 6-31G	Son DZV con tres o seis funciones primitivas en cada una de las funciones de la MBS que describe el core de los átomos y 2 o 3 primitivas en la primera de las dos contraídas en la DZ de valencia.
3-21G*, 3-21G (*), 6-31G*, 6-31G(d)	Igual que el anterior pero incluyendo funciones polarización en los átomos de la primera fila (pero no en los hidrógenos) cuando el asterisco está sin paréntesis o aparece como (d). El asterisco entre paréntesis indica que se usan funciones de polarización desde el Na hacia arriba.
6-31G**, 6-31G(d, p), 6-31G(2d,2p)	Igual que la anterior, pero incluyendo también funciones de polarización en los hidrógenos (segundo asterisco). Cuando se incluyen varias funciones de polarización (en lugar de solo 1) se indica como (nd, mp) con n y m el número de funciones de polarización d y p.
6-311G++(3df,3pd)	Indica una MBS de seis componentes para el core, tres funciones contraídas a partir de 5 primitivas para cada número angular en la capa de valencia, funciones difusas sp en los átomos de la primera fila (el primer +), funciones difusas en los H (segundo +), 3 funciones de polarización d y una f en los átomos de la primera fila y 3 funciones de polarización p y una d en los hidrógenos.

No todos los conjuntos de funciones de base anteriormente mencionados se pueden aplicar para todos los átomos, es por esta razón que se debe consultar previamente el programa que se está empleando para determinar si es aplicable al sistema molecular a analizar [14-16].

2.3.5 El principio variacional.

La teoría Hartree-Fock se basa en el método variacional de la mecánica cuántica, el cual establece que para el operador Hamiltoniano independiente del tiempo, cualquier función de onda de prueba tendrá un valor esperado de energía que es mayor o igual al de la verdadera función de onda en estado base correspondiente al Hamiltoniano dado. En otras palabras, el principio del método variacional nos permite calcular un límite superior para la energía del estado fundamental, esta energía nunca será más baja que la energía real del sistema y cuanto más mejoremos nuestra representación de la función (extendiendo la base, por ejemplo) más cercana estaremos de ella. Este método se puede aplicar para determinar orbitales óptimos en funciones de onda con uno o varios determinantes [17].

2.3.6 Las ecuaciones Roothaan-Hall

Roothaan y Hall propusieron desarrollar los orbitales de Fock en términos de un conjunto de funciones de base, con lo cual, todo se reduce a determinar los coeficientes numéricos que combinan las funciones base para describir la función de onda [14].

La aplicación del principio variacional a las ecuaciones de Hartree-Fock conduce a una ecuación matricial que tiene la forma:

$$FC = SCE \quad [30]$$

o, escritas las ecuaciones componentes

$$\sum_{v=1}^N (F_{\mu v} - \varepsilon_i S_{\mu v}) c_{\mu i} = 0 \quad \mu = 1, \dots, N \quad [31]$$

En estas ecuaciones, E es una matriz diagonal que corresponde a las energías de los orbitales moleculares, C es la matriz cuyas columnas son los coeficientes y F es la matriz de Fock que representa el efecto del campo medio de todos los electrones sobre cada orbital. Finalmente, S es una matriz cuyos elementos son las integrales:

$$S_{\mu\nu} = \int \chi_{\mu}^* \chi_{\nu} dr \quad [32]$$

y es la llamada matriz de superposición. Otra matriz importante que debemos considerar es la matriz densidad definida en general como:

$$P = [P_{\mu\nu}] = \left[\sum_{i=1}^N n_i c_{\mu i}^* c_{\nu i} \right] \quad [33]$$

donde n_i corresponde a la ocupación de los orbitales (0,1 o 2). La matriz densidad sirve para calcular distribuciones de carga en la molécula. Es importante mencionar que la matriz F depende de la matriz P y por lo tanto, las ecuaciones (31) no son lineales y deben ser resueltas iterativamente. A esto se le conoce como método de campo autoconistente o autoconsistente, cuyas siglas en inglés son SCF (Self Consistent field).

El método SCF consiste en determinar una matriz inicial C_0 , de la cual se obtiene la matriz de Fock F. Con esta matriz se resuelven las ecuaciones (31), encontrando una nueva matriz C_i que se utiliza para construir otra nueva matriz Fock. El proceso iterativo se detiene cuando la diferencia entre dos iteraciones consecutivas (usualmente la matriz P) sea menor que un cierto límite prefijado [14].

2.4.- Métodos semiempíricos.

Los MEE *ab initio* presentan varias limitaciones, una de las más importantes es el tiempo que tarda en calcular el gran número de integrales bielectrónicas sobre funciones de base en el caso Hartree-Fock, además, presentan un costo computacional elevado y su aplicación está restringida a moléculas pequeñas; por lo tanto, es necesario recurrir a los cálculos semiempíricos. Los métodos semiempíricos utilizan parámetros derivados de datos experimentales para simplificar la aproximación de la ecuación de Schrödinger, estos métodos se basan en la teoría Hartree-Fock y minimizan su costo al disminuir el número de integrales a calcular ya que se introducen algunas simplificaciones y por lo tanto, es necesario parametrizar el método ya que se introduce un error al realizar estas modificaciones. La ventaja de los métodos semiempíricos es que son mucho más rápidos que los *ab initio*, la desventaja es que en cuanto a resultados, estos no son tan exactos y por lo tanto algunas propiedades no pueden ser predichas de manera confiable. Sin embargo, cuando la molécula que se analiza es similar a las de la base de datos del método de parametrización, los resultados pueden ser muy buenos. Los métodos semiempíricos modernos se basan en la aproximación ZDO (zero-differential overlap), la cual, no toma en cuenta todos los productos de las funciones bases que dependen de las mismas coordenadas electrónicas si se encuentran en diferentes átomos, esto implica que la matriz de sobreposición es igual a la matriz unidad y también es posible anular muchas integrales bielectrónicas:

$$\int \varphi_{\mu}(\mathbf{r})\varphi_{\nu}(\mathbf{r}) = 0 \quad \text{si } \mu \neq \nu \quad [34]$$

Los métodos semiempíricos más comunes son los siguientes

- CNDO: Complete Neglect of Differential Overlap.

- INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlap. Se divide en dos diferentes parametrizaciones, INDO/1 para geometrías e INDO/S parametrizado para reproducir propiedades espectroscópicas.
- MNDO: Modified Neglect of Differential Overlap, actualmente en desuso excepto cuando no existe parametrización específica en los métodos más modernos.
- AM1: Austin Model 1, uno de los dos métodos más modernos en uso, debido a Dewar.
- PM3: Parametric Method Number 3, el segundo de los dos métodos modernos en uso, debido a Stewart.
- PM6: Parametric Method Number 6. Este método consiste en usar las aproximaciones finales y parámetros optimizados obtenidos de resultados de Hartree-Fock y funcional de la densidad B3LYP.

Los métodos MNDO, AM1 y PM3 están parametrizados para reproducir calores de formación, mientras que INDO/S reproducen transiciones electrónicas en la región UV-Vis mediante cálculos CI sobre la función de onda calculada semiempíricamente. Además, MNDO, AM1 y PM3 son distintas parametrizaciones de aproximadamente la misma metodología [18,19].

2.5.- Métodos de funcionales de la densidad

La Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) es otro tipo de método de cálculo de energía de un sistema, su fundamento teórico se basa en el teorema Kohn-Sham: la energía de un sistema multielectrónico es un funcional (desconocido) de la densidad electrónica exacta. Estos métodos tienen un costo computacional un poco menor que los

cálculos *ab initio*. A diferencia de estos últimos, la TFD expresa la energía de un estado fundamental de un sistema polieletrónico con la densidad electrónica. La gran ventaja de los métodos TFD es que la función de densidad es simplemente una función tridimensional de las tres coordenadas del espacio físico. A partir de la Teoría de los Funcionales de la densidad (TFD) es posible definir conceptos universales sobre estabilidad y reactividad molecular tales como el potencial químico electrónico (μ), dureza absoluta (η) e índice global de electrofilicidad (ω) [20-21]. El potencial químico electrónico (μ) fue definido por Parr [22], como:

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad [35]$$

Donde, μ es característico de la electronegatividad de las moléculas, I es la energía de ionización vertical y A corresponde a la afinidad electrónica vertical. La dureza absoluta se define como [22-25]:

$$\eta = I - A \quad [36]$$

El índice global de electrofilicidad ω fue introducido por Parr [26] y se calcula utilizando el potencial químico electrónico y la dureza química global η :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad [37]$$

De acuerdo a la definición ω mide la tendencia de una especie a aceptar electrones. Así, un buen nucleófilo tiene valores bajos de μ y ω mientras que un electrófilo se caracteriza por altos valores de μ y ω . Adicionalmente, el principio de ácidos blandos y duros (HSAB) ha sido útil para predecir la reactividad de sistemas químicos [27-29]. El principio HSAB se ha utilizado en un sentido local en términos de conceptos TFD tales como la Función Fukui $f(\vec{r})$. Gázquez y Méndez mostraron que los sitios en las especies químicas con los valores

más grandes de la Función Fukui ($f(\vec{r})$) son aquellos con la mayor reactividad. La Función Fukui se define como [27]:

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_V \quad [38]$$

Donde $\rho(\vec{r})$ es la densidad electrónica, N es el número de electrones y V es el potencial externo ejercido por los núcleos. Este parámetro se encuentra asociado al orbital frontera dentro de la aproximación de core congelado. Esta aproximación considera que cuando existe una variación en el número de electrones, solamente el orbital frontera respectivo se verá afectado, cuando N aumenta a $N+dN$ se puede obtener la Función Fukui para un ataque electrofílico como:

$$f^-(\vec{r}) \cong \phi_H^*(\vec{r})\phi_H(\vec{r}) = \rho_H(\vec{r}) \quad [39]$$

Donde $\rho_H(\vec{r})$ es la densidad electrónica del Orbital Molecular más Alto Ocupado (HOMO). Cuando N disminuye a $N-dN$ se obtiene la Función Fukui para un ataque nucleofílico.

$$f^+(\vec{r}) \cong \phi_L^*(\vec{r})\phi_L(\vec{r}) = \rho_L(\vec{r}) \quad [40]$$

Donde $\rho_L(\vec{r})$ es la densidad electrónica del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO).

Finalmente para un ataque vía radicales libres se obtiene de la siguiente manera [27-36]:

$$f^0(\vec{r}) = \frac{1}{2}(\rho_H(\vec{r}) + \rho_L(\vec{r})) \quad [41]$$

2.6 Referencias

- [1] J. B. Foresman, AE. Frish, "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods" Gaussian Inc. Pittsburgh, PA. pp.3
- [2] L. T. Areco, "Estudio teórico y experimental de la energética y reactividad de algunas especies que contienen bromo de interés ambiental", Universidad Nacional de la Asunción, 2013, 2, pp. 4-8.
- [3] D. Zorrilla, "Cálculo teórico de propiedades moleculares mediante bases no estándar", Universidad de Cádiz, 2001, 1, pp. 2-3, 11-13.
- [4] O. Mendes, "Superficies de energía potencial y dinámica reactiva y no reactiva en el Sistema ClO₂", Universidad Autónoma de Madrid, 2015, 2, pp. 11-15, 22-27.
- [5] I. N. Levine, Química Cuántica, 5a. edición, Pearson Educación, S. A., Madrid, 2001, pp. 415-419, 512-514.
- [6] S. Ferrer, "Estudio teórico de mecanismos de reacciones enzimáticas con transferencia de hidrógeno: lactato deshidrogenasa "Universidad de Valencia, 2006, 1, pp. 16-22.
- [7] D. Young, "Computational Chemistry; A practical guide for applying techniques to real world problems", N.Y., 2001, 20, pp. 173-177.
- [8] C. Chaltel, "Microhidratación del flavonoide DHQ por métodos de mecánica molecular", Puebla, 2015, 1, pp. 1-5.
- [9] E. García, "Operadores lineales de GPUS aplicados a la evaluación de energía potencial para proteínas", México D.F, 2012, pp. 48-53.
- [10] R. Salazar, "Cálculo de primeros principios de propiedades mecánicas y electrónicas de moléculas orgánicas", México, 2012, 2, pp. 20-24.
- [11] L. Vicente, "Resumen de la exposición: Método Hartree-Fock ", Universidad Nacional Autónoma de México, 2012, pp. 2-3.

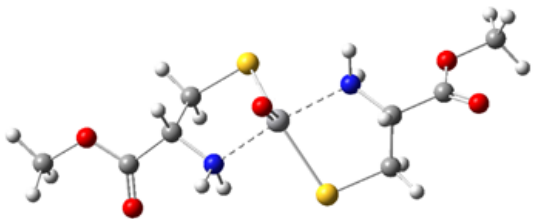
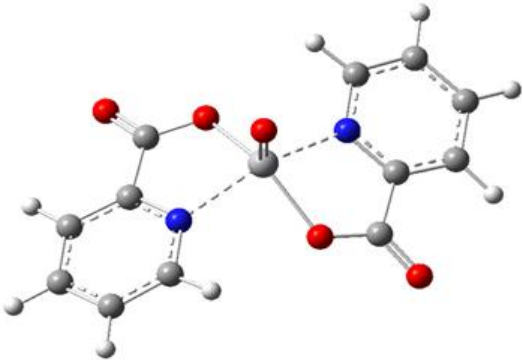
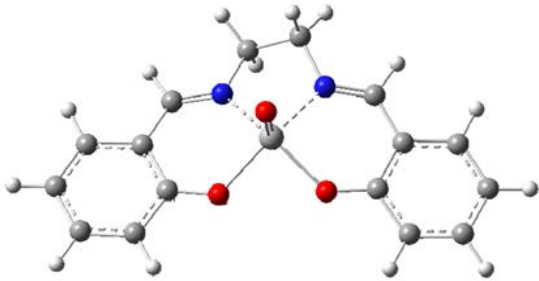
- [12] H. Massó, "Estudio electroscópico *ab initio* de moléculas carbonadas cadenas C4, C5 y C6", Universidad Autónoma de Madrid, 1, pp. 36-38.
- [13] F. Ample, "Estudio teórico de la absorción y reactividad de especies nitrogenadas sobre superficies metálicas", Universidad Rovira i Virgili, 2004, 2, pp. 5-8.
- [14] G. Cuevas, F. Cortés. "Introducción a la química computacional", México, 2003, 4, pp. 50, 60-72.
- [15] S. Magalí. "Estudio teórico de las propiedades estructurales, electrónicas y de la reactividad química de nanoestructuras de molibdeno", Universidad Nacional de la Plata, 2013, 2, pp. 24-25, 25-28.
- [16] M. Climent, "Determinación teórica de la espectroscopia y foto reactividad de biocromóforos." Valencia, 2012, 1, pp. 27-32
- [17] M. Cuan, "Activación del enlace C-H en la molécula de metano por níquel", México, 1993, 2, pp. 18-19.
- [18] A. González, "Desarrollo de una teoría de perturbaciones en conjunción con la teoría de los funcionales de la densidad con el método IPCM para analizar el comportamiento termodinámico del cristal líquido p-azoxianisol", Zacatecas, 2008, 3, pp. 35-37.
- [19] I. Fernández, "Cálculo de las derivadas de la energía libre en disolución empleando un método Quantum Mechanics/ Molecular Mechanics (QM/MM) y la aproximación del campo medio." Badajoz, 2004, 2, pp. 33.
- [20] Gázquez, J. L. J. Mex. Chem. Soc. 2008, 52, 3-10.
- [21] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. Chem. Rev. 2003, 103, 1793-1874.
- [22] Parr, R. G.; Pearson, R. G. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 7512-7516.
- [23] Pearson, R. G. J. Chem. Ed. 1987, 64, 561-562
- [24] Parr, R. G.; Chattaraj, P. K. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 1854-1855
- [25] Pearson, R. G. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6801-6806

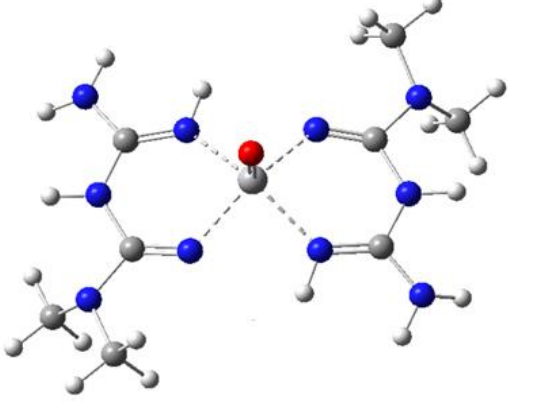
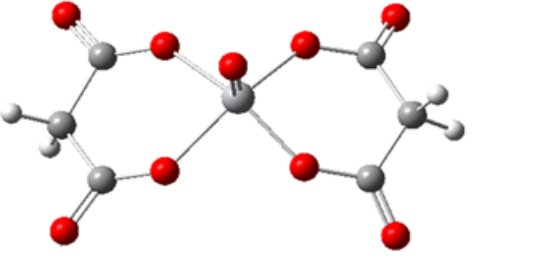
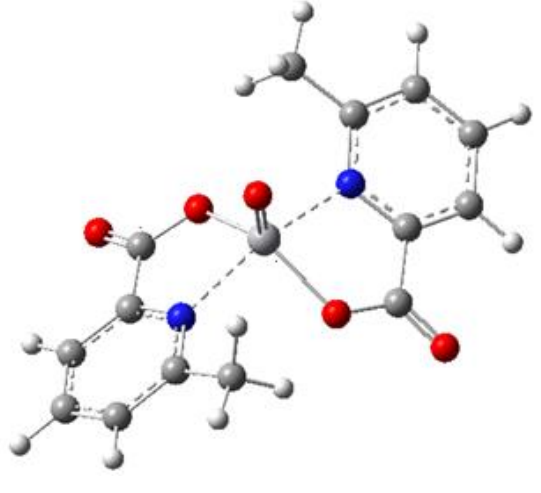
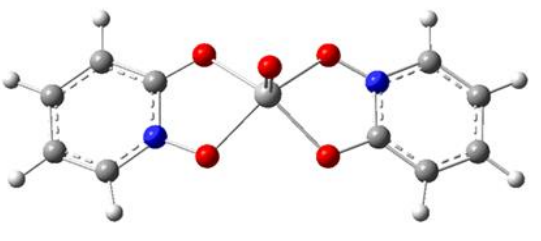
- [26] Parr, R. G.; Szentpaly, L.; Liu, S. J. *Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922-1924
- [27] Parr, R. G.; Yang, W. *Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [28] Ayers, P. W.; Parr, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2010-2018
- [29] Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4048-4049
- [30] Spartan'02 for Linux package, Wave function, Inc., 18401 Von Karman Avenue, Suite 370. Irvine, CA 92612 USA.
- [31] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5652
- [32] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098-3100.
- [33] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785-789.
- [34] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 650-654.
- [35] McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 5639-5648.
- [36] Gaussian 03, Revision c.02, Frisch, M. J. ; Trucks, G. W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A. ; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, J. P.; Cross, J. B. ; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V.G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K. ; Rabuck, A. D. ; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.*

Capítulo 3. Metodología

En el presente trabajo se estudió un conjunto de vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético reportados previamente en la literatura. Los cuales, se enlistan a continuación en la Tabla 3 [7-15].

Tabla 3. Vanadatos con potencial comportamiento insulino-mimético.

Molécula	Fórmula	Imagen
1.- Bis(metilcisteinato) oxovanadio IV	$\text{VO}(\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S})_2$	
2.- Bis(dipicolinato) oxovanadio IV	$\text{VO}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_2$	
3.- (<i>N,N</i> - disalicildietilendiamina) oxovanadio IV	$\text{VO}[\text{C}_2\text{H}_4(\text{C}_7\text{H}_5\text{N})_2\text{O}]_2$	

<p>4.- Bis(<i>N,N</i>-dimetil- biguanidato) oxovanadio IV</p>	$\text{VO}(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_5)_2$	
<p>5.- Bis(malonato) oxovanadio IV</p>	$\text{VO}(\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_4)_2$	
<p>6.- Bis(6- metilpicolinato) oxovanadio IV</p>	$\text{VO}(\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2)_2$	
<p>7.- Bis(1-óxido-2- piridonato) oxovanadio IV</p>	$\text{VO}(\text{C}_5\text{H}_4\text{NO}_2)_2$	

8.-Bis(maltolato) oxovanadio IV	$\text{VO}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3)_2$	
9.- Bis(1-óxido-2-piridinatiolato) oxovanadio IV	$\text{VO}(\text{C}_5\text{H}_4\text{NOS})_2$	
10.- Bis(pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV	$\text{VO}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NS}_2)_2$	

Se diseñaron cada uno de los vanadatos mostrados en la tabla 3 empleando el programa Spartan. Posteriormente se realizó la búsqueda conformacional para cada vanadato con la finalidad de obtener, para cada uno, la estructura de mínima energía. Se optimizó cada molécula utilizando métodos semiempíricos (PM6) y TFD (B3LYP) con la base 6-311G++ (2d, 2p). Con las moléculas optimizadas fue posible obtener el valor de energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO, estos valores se utilizaron para calcular parámetros globales de reactividad como dureza, electrofilicidad y potencial químico. Con base a estos datos podemos predecir el comportamiento de las moléculas.

A continuación se calcularon las Funciones Fukui como parámetros locales de reactividad para cada vanadato, obteniendo el sitio más susceptible a sufrir reacciones nucleofílicas, electrofílicas y vía radicales libres. Los resultados se visualizaron con el paquete Gabedit 2.4.8.

Capítulo 4. Reactividad química de vanadatos empleando descriptores globales y locales de reactividad.

4.1. Estudios semiempíricos PM6.

4.1.1 Parámetros globales de reactividad.

En la tabla 4 se presentan 10 moléculas que contienen vanadio en su estructura, la columna a) corresponde al orbital molecular HOMO mientras que la columna b) se refiere al orbital molecular LUMO para cada molécula. Con base al mapeo del orbital HOMO se puede sugerir un ataque de tipo electrofílico, mientras que para el orbital LUMO un ataque de tipo nucleofílico. Analizando en primera instancia el orbital HOMO se puede observar que la reactividad frente a un ataque electrofílico se encuentra en el átomo de vanadio para las moléculas etiquetadas como 1, 2, 4, 6, 7, 8 y 9 correspondientes a bis(metilcisteinato)oxovanadio IV, bis(dipicolinato)oxovanadio IV, bis(*N,N*-dimetilbiguanidato)oxovanadio IV, bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV, bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV, bis(maltolato)oxovanadio IV y bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV respectivamente.

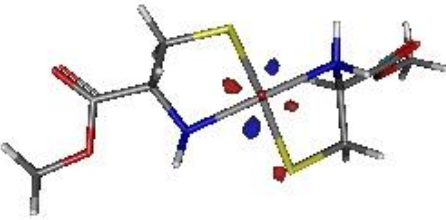
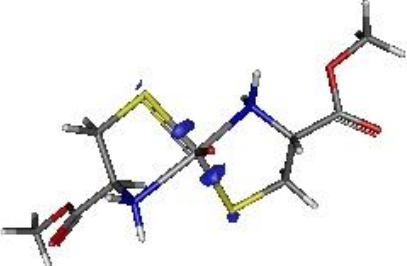
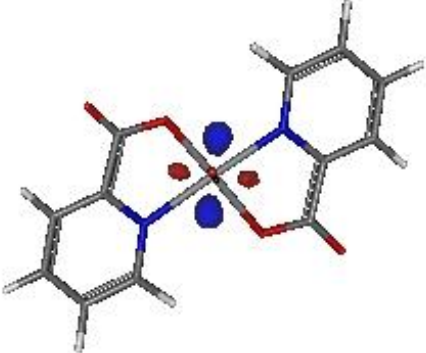
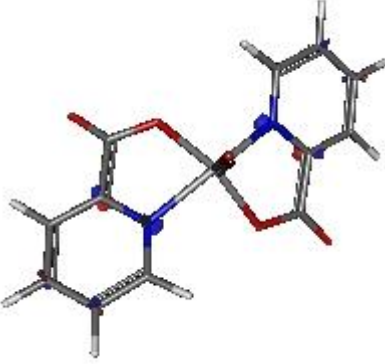
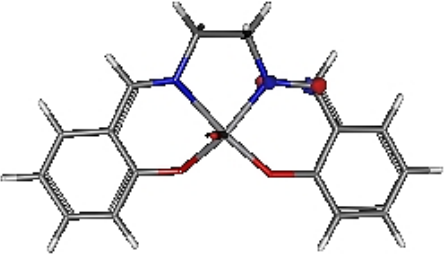
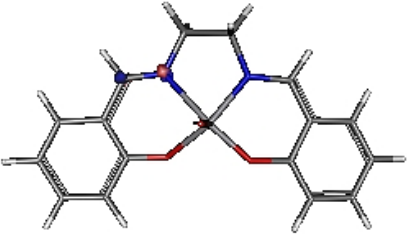
Sin embargo, para la molécula 3, (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV, la probabilidad de que ocurra un ataque electrofílico se encuentra en el átomo de carbono con hibridación sp^2 situado entre el nitrógeno y el benceno. En cuanto a la molécula bis(malonato)oxovanadio IV (molécula 5), la reactividad electrofílica se presenta en los átomos de oxígenos correspondientes a los grupos carbonilo. Por último, la molécula bis(pirrolidino-*N*-carboditioato)oxovanadio IV (molécula 10) presenta esta reactividad en los átomos de azufre y vanadio.

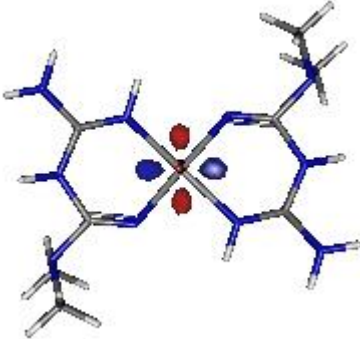
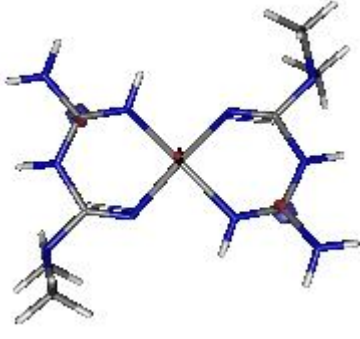
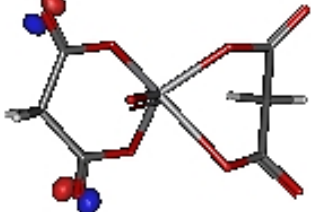
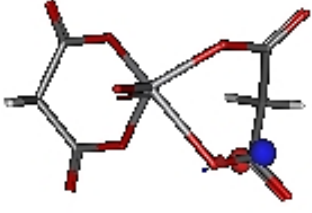
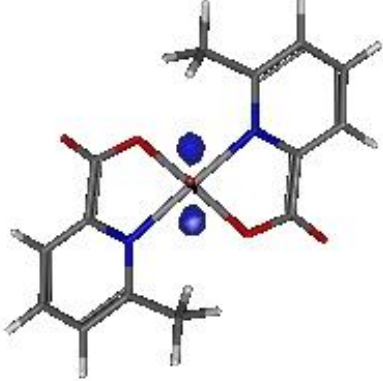
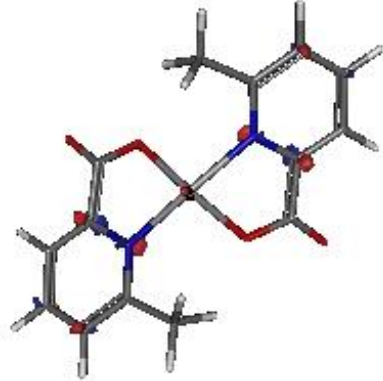

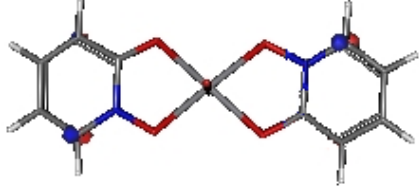
En cuanto al apartado b) en la Tabla 4, se reporta la distribución del orbital LUMO para cada molécula, como se mencionó anteriormente, el orbital LUMO representa el sitio donde se podrá llevar a cabo un ataque nucleofílico.

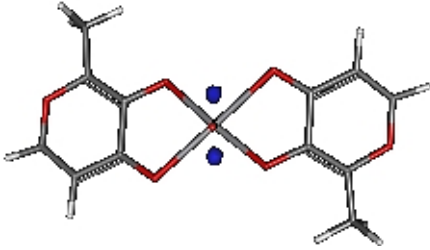
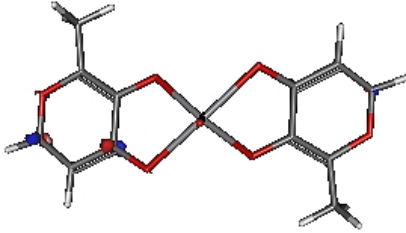
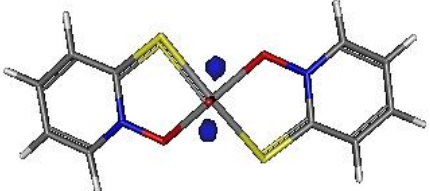
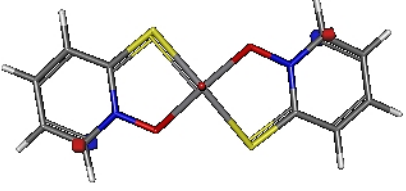
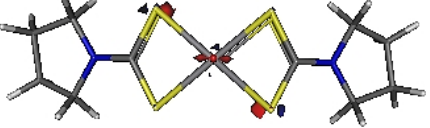
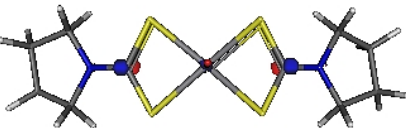
Para la molécula bis(metilcisteinato)oxovanadio IV (molécula 1) el ataque nucleofílico tendría lugar en el átomo de vanadio. En cuanto a las moléculas 2, 3 y 6, bis(dipicolinato)oxovanadio IV, (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV y bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV respectivamente, este tipo de ataque tendrá lugar en los átomos de nitrógeno. Por otro lado, para la molécula bis(*N,N*-dimetilbiguanidato)oxovanadio IV (molécula 4) la reactividad nucleofílica se sitúa en el átomo de carbono unido al grupo amino. Mientras que para la molécula 5, bis(malonato)oxovanadio IV, se prefiere al átomo de carbono correspondiente al grupo carbonilo. Sin embargo, para las moléculas 7 y 9, bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV y bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV respectivamente, el carbono del grupo CH adyacente al nitrógeno es más susceptible a reaccionar nucleofílicamente. En el caso de la molécula bis(maltolato)oxovanadio IV (8), el ataque nucleofílico tendría lugar en los átomos de carbono situados en la posición 3 y 5 del grupo pirano.

Finalmente, para la molécula 10, bis(pirrolidino-*N*-carboditioato)oxovanadio IV, la reactividad se encuentra en el átomo de carbono situado entre los azufres para un ataque nucleofílico.

Tabla 4. Mapeo de orbitales HOMO y LUMO de los compuestos de vanadio analizados con potencial comportamiento insulino-mimético.

MOLÉCULA	a) HOMO	b) LUMO
1.-Bis(metilcisteinato) oxovanadio IV		
2.-Bis(dipicolinato) oxovanadio IV		
3.-(<i>N,N</i> - disalicildietilendiamin a) oxovanadio IV		

<p>4.-Bis(<i>N,N</i>-dimetil- biguanidato) oxovanadio IV</p>		
<p>5.-Bis(malonato) oxovanadio IV</p>		
<p>6.-Bis(6- metilpicolinato) oxovanadio IV</p>		
<p>7.-Bis(1-óxido-2- piridonato) oxovanadio IV</p>		

8-Bis(maltolato) oxovanadio IV		
9.-Bis(1-óxido-2- piridinatiolato) oxovanadio IV		
10.-Bis(pirrolidino- <i>N</i> - carboditioato) oxovanadio IV		

Adicionalmente, con los valores de energía obtenidos de los orbitales frontera HOMO y LUMO se pueden calcular los parámetros globales de reactividad, con los cuales se puede obtener información útil acerca de la molécula en cuestión. Entre los parámetros globales de reactividad se encuentra el potencial químico (μ), el cual muestra la tendencia de escape de un electrón, esto nos proporciona información sobre el comportamiento electronegativo de una especie. Así los valores altos de μ corresponden a especies electronegativas, por otro lado, la dureza (η) que está relacionada con la polarizabilidad de la molécula nos da una idea de su estabilidad, por lo tanto, valores altos de η corresponde a moléculas estables.

Adicionalmente, la electrofilicidad global (ω) muestra la susceptibilidad de las especies químicas a aceptar electrones. Así, sabemos que valores bajos de ω sugieren a un buen nucleófilo mientras que los valores altos indican la presencia de un buen electrófilo [1]. En la figura 4.1 se muestra una gráfica de los parámetros globales de reactividad para simplificar el análisis de la información obtenida. En esta gráfica se puede observar cual molécula presentan el valor mayor y cual otra el menor para cada parámetro.

Para el potencial químico (μ) la molécula que presenta el valor menor es bis(malonato)oxovanadio IV (molécula 5), esto indica que es la especie más electronegativa, de igual manera presenta el valor menor de ω lo que sugiere que es un buen nucleófilo, por otro lado, presenta el valor menor de dureza lo que indica que es la molécula menos estable a comparación de las demás.

En cuanto a las moléculas que presentan los valores mayores para los parámetros globales graficados está la bis(*N,N*-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV, que presenta el valor mayor de μ y ω , lo que indica que esta especie es la menos electronegativa y se comportará como electrófilo, respectivamente.

Finalmente, el valor mayor de dureza corresponde a la molécula (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV, lo que indica que es la molécula más estable a comparación de los otros vanadatos.

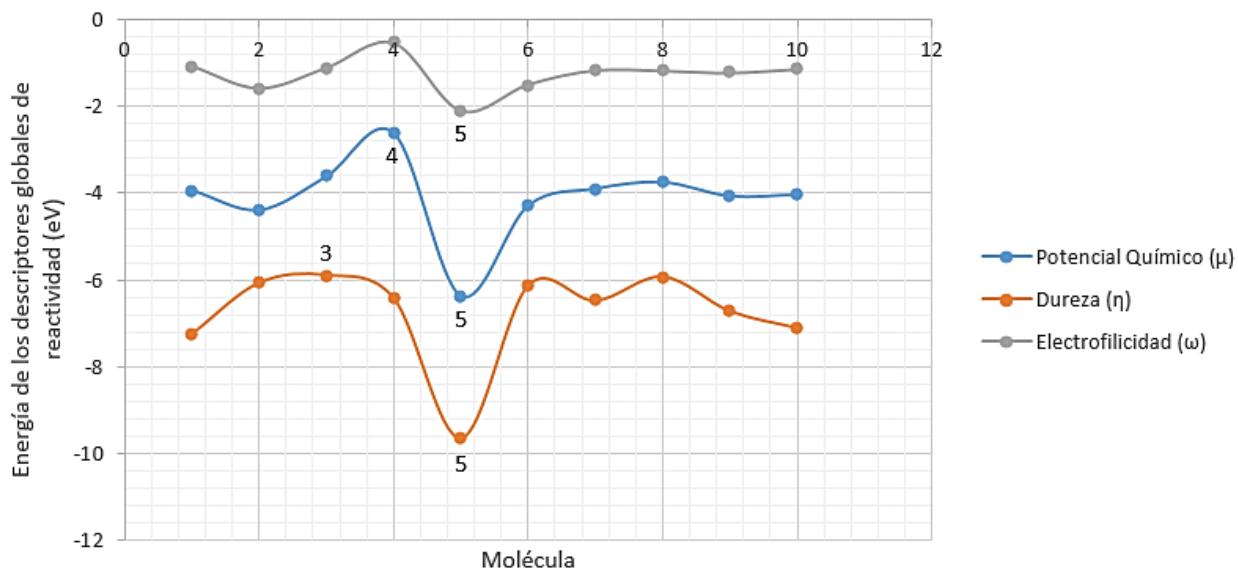


Figura 4.1 Resultados obtenidos de los descriptores globales de reactividad para vanadatos con el nivel semiempírico PM6.

4.2. Estudios con Teoría de los Funcionales de la Densidad.

4.2.1 Parámetros globales de reactividad.

A continuación se calcularon los descriptores globales de reactividad para las moléculas estudiadas en este trabajo, empleando la Teoría de los Funcionales de la Densidad con el método B3LYP/6-311G++ (2d, 2p) en fase acuosa. Con base a los descriptores globales de reactividad como potencial químico, dureza absoluta y electrofilicidad, se obtuvo que la molécula más reactiva es bis(malonato)oxovanadio IV (molécula 5) debido a que presenta el valor más bajo de dureza, el valor más alto de potencial químico y de electrofilicidad, lo que sugiere que es la más electronegativa y se comporta como un buen nucleófilo.

Por otro lado, la molécula bis(*N,N*-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV (molécula 4) presenta los valores más bajos de potencial químico y electrofilicidad, lo que sugiere que es la molécula menos electronegativa y se comporta como electrófilo.

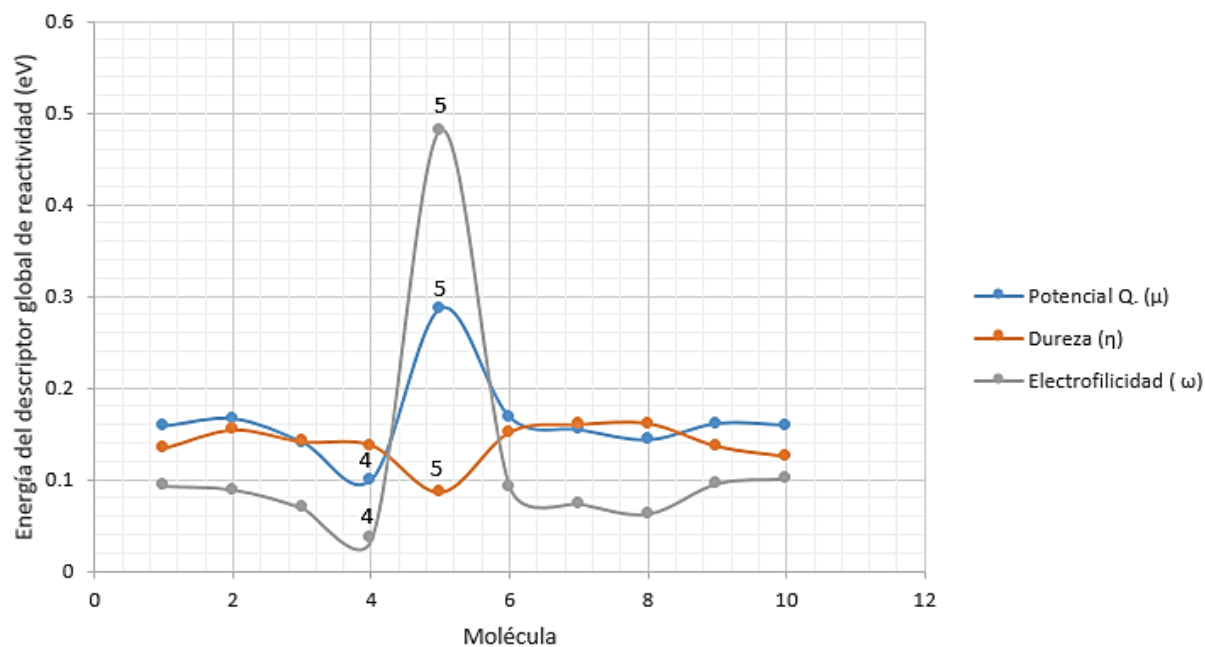


Figura 4.2. Resultados obtenidos de los descriptores globales de reactividad para vanadatos con el nivel B3LYP/6-311G++ (2d, 2p).

4.2.2 Parámetros locales de reactividad.

En cuanto a la evaluación de parámetros locales de reactividad se empleó la Función Fukui para los diferentes complejos aquí analizados, estos parámetros indican que en la molécula bis(metilcisteinato)oxovanadio IV (figura 4.3) el átomo más reactivo frente a un ataque nucleofílico y por radicales libres es el vanadio, por otro lado un ataque electrofílico procedería en uno de los átomos de azufre.

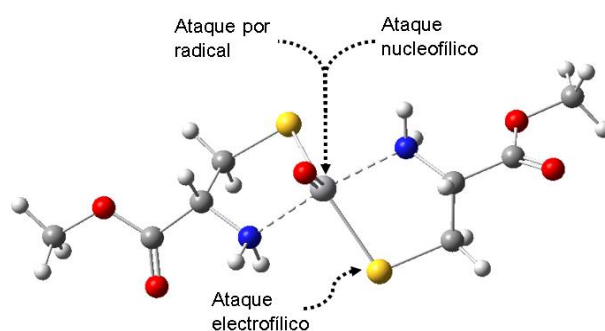


Figura 4.3. Bis(metilcisteinato)oxovanadio IV

Para la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV (figura 4.4) los ataques de tipo electrofílico y por radicales libres prefieren al átomo de vanadio, por otro lado, un ataque nucleofílico se llevaría a cabo en el átomo de oxígeno central.

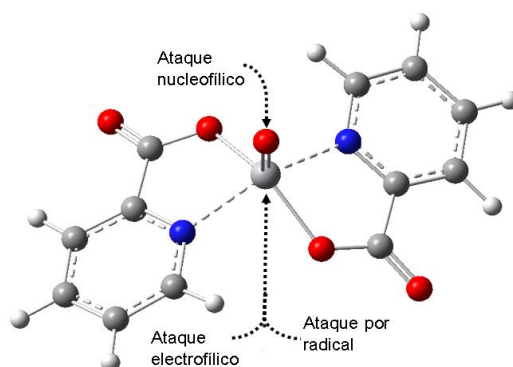


Figura 4.4. Bis(dipicolinato)oxovanadio IV

En el caso de la molécula (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV (figura 4.5) un ataque electrofílico se llevaría a cabo en el átomo de carbono adyacente a uno de los átomos de oxígeno, para un ataque vía radicales libres se prefiere el átomo de vanadio y en caso de un ataque nucleofílico procederá en uno de los átomos de oxígeno laterales.

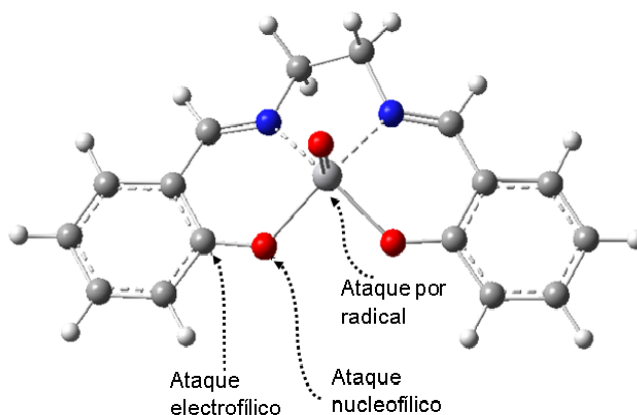


Figura 4.5. (*N,N*-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV

La figura 4.6 representa a la molécula bis(*N,N*-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV, el átomo más reactivo tanto para un ataque nucleofílico como para un ataque por radicales libres es el vanadio, en el caso de un ataque electrofílico se llevaría a cabo principalmente en uno de los átomos de nitrógeno adyacente al átomo de vanadio.

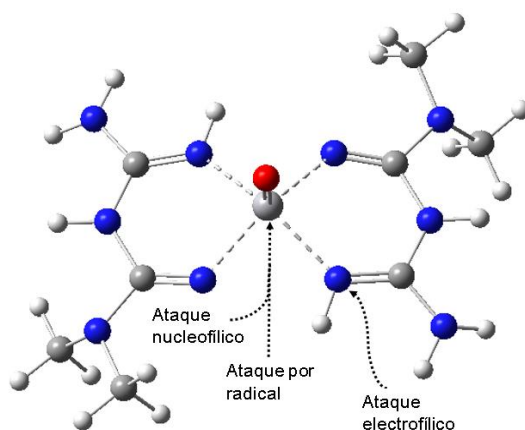


Figura 4.6. Bis(*N,N*-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV

Para la molécula bis(malonato)oxovanadio IV (figura 4.7) el átomo de vanadio es el punto clave para un ataque de tipo electrofílico, sin embargo en caso de presentar un ataque nucleofílico o por radicales libres estos procederán en uno de los átomos de oxígeno terminales.

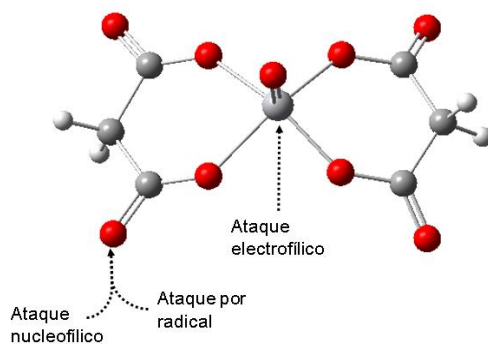


Figura 4.7. Bis(malonato)oxovanadio IV

La figura 4.8 representa a la molécula bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV para la cual la evaluación de la Función Fukui sugiere que un ataque tipo radicales libres tendría lugar en el átomo de vanadio, en el caso de un ataque nucleofílico se prefiere a los átomos de oxígeno terminales y para un ataque electrofílico procederá en el átomo de carbono presente en el carbonilo.

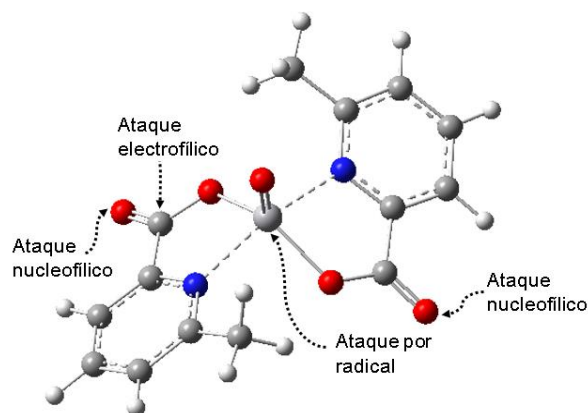


Figura 4.8. Bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV

La figura 4.9 representa a la molécula bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV, empleando la Función Fukui podemos determinar que el átomo más reactivo tanto para un ataque electrofílico como para un ataque vía radicales libres es el vanadio, por otro lado, para un ataque nucleofílico se prefiere al átomo de oxígeno.

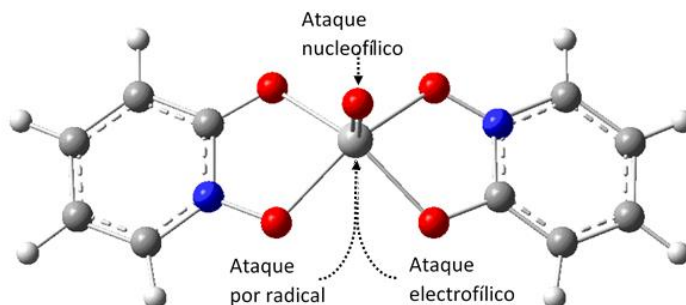


Figura 4.9. Bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV

Para la molécula bis(maltolato)oxovanadio IV (figura 4.10) un ataque nucleofílico procederá en el átomo de oxígeno, sin embargo, para un ataque electrofílico o por radicales libres se prefiere en ambos casos al átomo de vanadio.

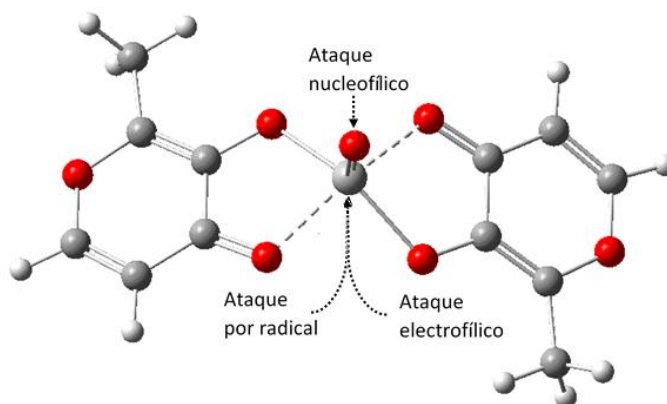


Figura 4.10. Bis(maltolato)oxovanadio IV

Por otro lado, para la molécula bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV (figura 4.11) el análisis de la Función Fukui sugiere que para un ataque por radicales libres y de igual

manera si se presentara un ataque nucleofílico, ambos tendrían lugar en el átomo de vanadio y un ataque electrofílico se llevaría a cabo en el átomo de oxígeno.

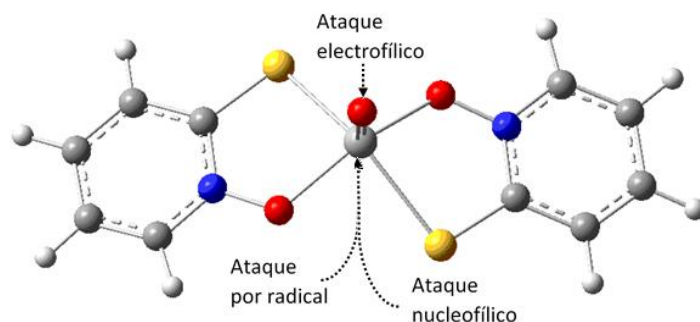


Figura 4.11. Bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV

Para el caso de la molécula bis(pirrolidino-*N*-carboditioato)oxovanadio IV (figura 4.12) un ataque electrofílico procederá en uno de los átomo de azufre, si se presenta un ataque de tipo nucleofílico o por radicales libres ambos se llevarían a cabo en el átomo de vanadio.

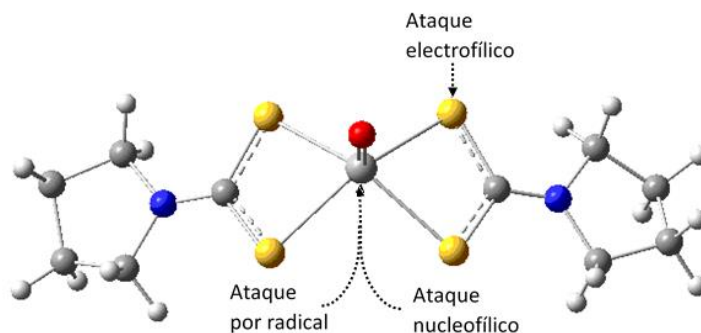


Figura 4.12. Bis(pirrolidino-*N*-carboditioato)oxovanadio IV

4.3 Referencias.

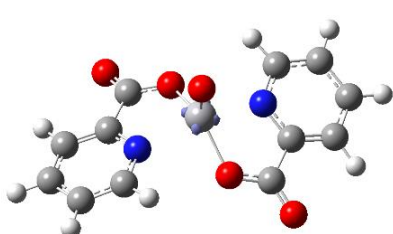
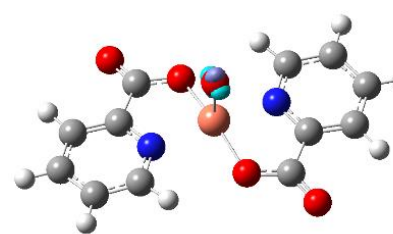
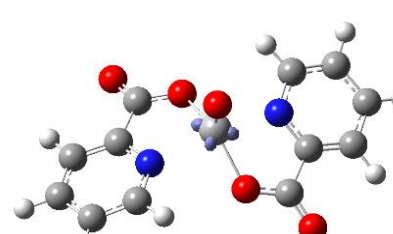
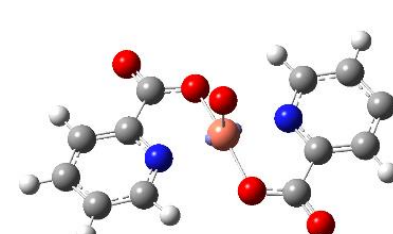
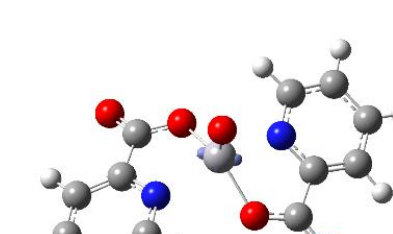
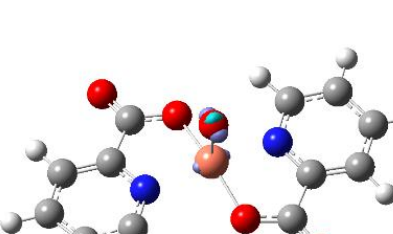
- [1] Mendoza. L., "A Theoretical Study of Chemical Reactivity of Tartrazine Through DFT Reactivity Descriptors". J. Mex. Chem. Soc., 2014, 58, 4.

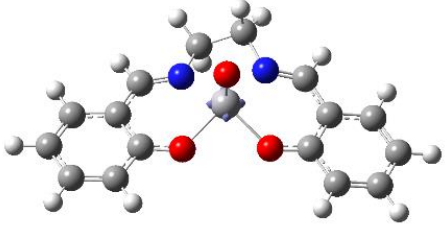
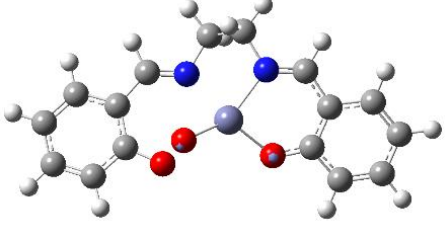
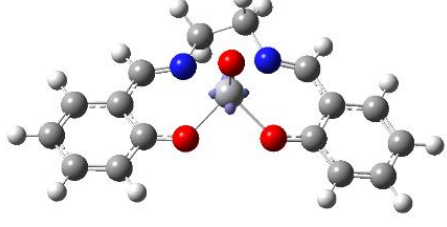
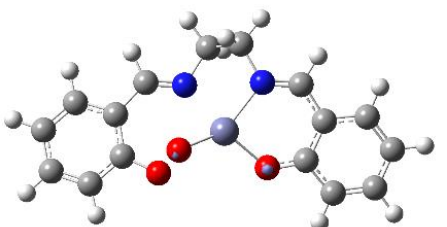
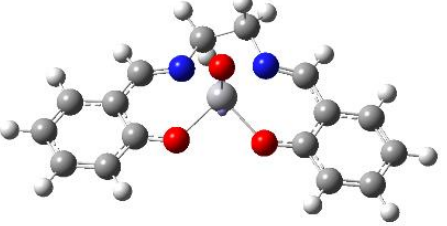
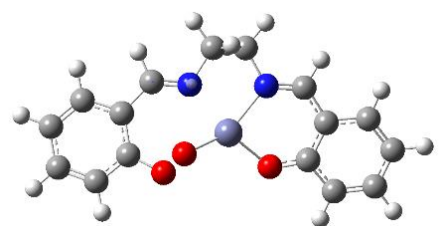
Capítulo 5. Reactividad química de nuevos compuestos con posible comportamiento Insulino-mimético.

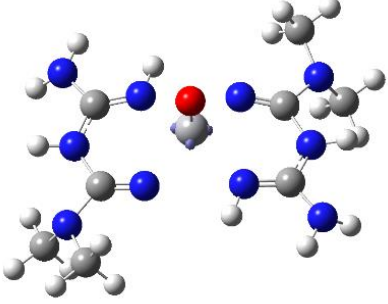
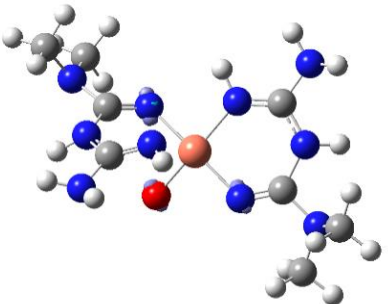
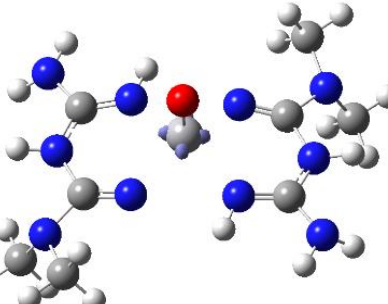
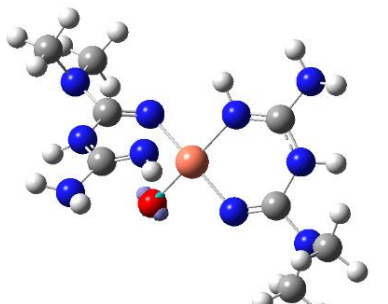
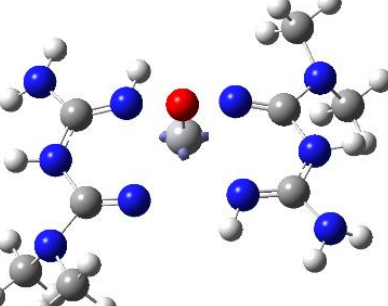
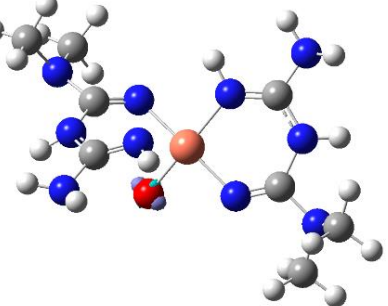
5.1. Estudios con Teoría de los Funcionales de la Densidad.

Con la intención de estudiar nuevos compuestos con posible comportamiento insulino mimético y con una menor toxicidad a la que presentan los vanadatos. En el presente trabajo se sustituyó en cada molécula estudiada, el átomo de vanadio por cobre, zinc, plata y magnesio, estas nuevas moléculas se analizaron de la misma manera que los vanadatos, en la mayoría de los casos, se deformó la geometría de la molécula. A continuación en la tabla 5 se muestran algunas de las moléculas en donde se observó menos cambio en la estructura, con base a esto, podemos resaltar a la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV, la cual al cambiar el átomo de vanadio por cobre se conserva la estructura y la reactividad para un ataque nucleofílico y por radicales libres.

Tabla 5. Descriptores locales de reactividad obtenidos en el nivel B3LYP/6-311G++ (2d,2p), para moléculas con diferente centro metálico a vanadio.

	VANADIO	OTRO ELEMENTO
	Bis(dipicolinato)oxovanadio IV	Cu
f ⁻		
f ⁰		
f ⁺		

	<p>(<i>N,N</i>- disalicildietilendiamina)oxovanadio IV</p>	<p>Zn</p>
<p>f⁻</p>		
<p>f⁰</p>		
<p>f⁺</p>		

	Bis(<i>N,N</i> -dimetil- biguanidato)oxovanadio IV	Cu
f ⁻		
f ⁰		
f ⁺		

El vanadato que se tomó de base fue bis(dipicolinato)oxovanadio IV, en el cual se sustituyó el átomo de vanadio por cobre, la evaluación de la Función Fukui para la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre indican que el átomo más reactivo para un ataque nucleofílico es el oxígeno central, para un ataque vía radicales libres se prefiere al átomo de cobre y finalmente un ataque electrofílico tendría lugar en los átomos de oxígeno presentes en los carbonilos [1].

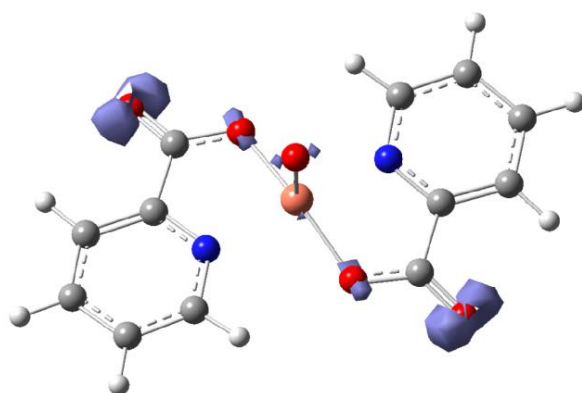


Figura 5.1. Evaluación de la Función Fukui para un ataque electrofílico en la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre.

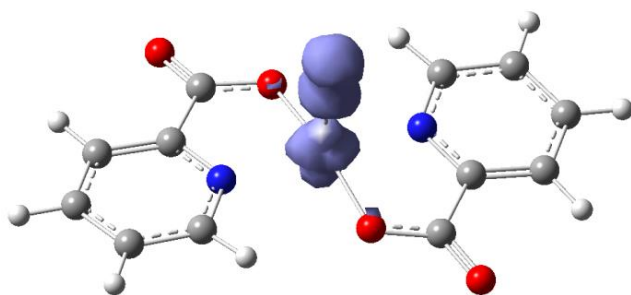


Figura 5.2. Evaluación de la Función Fukui para un ataque nucleofílico para la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre.

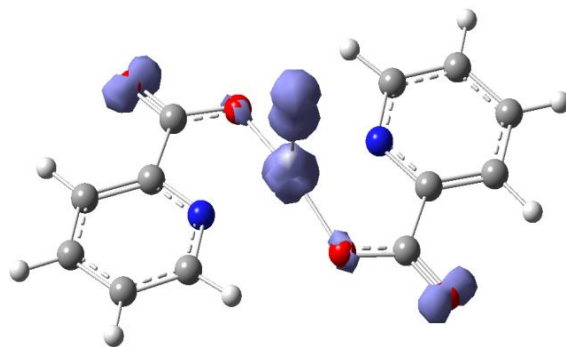


Figura 5.3. Evaluación de la Función Fukui para un ataque vía radicales libres para la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre.

La reactividad que presenta el vanadato base se estudio anteriormente, en donde determinamos que para un ataque electrofílico y vía radicales libres se prefiere el átomo de vanadio y en caso de un ataque nucleofílico el átomo de oxígeno central.

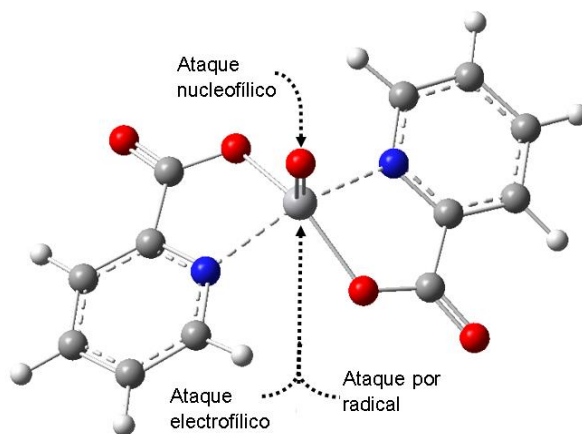


Figura 5.4. Evaluación de la Función Fukui para un ataque electrofílico, nucleofílico y vía radicales libres para la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV.

Comparando la reactividad de ambas moléculas se observa que los ataques nucleofílico y por radicales libres se presentan en los mismos sitio para ambas moléculas, sin embargo, difieren cuando se trata de un ataque electrofílico.

5.2 Referencias.

- [1] Mendoza. L., "A Theoretical Study of Chemical Reactivity of Tartrazine Through DFT Reactivity Descriptors". J. Mex. Chem. Soc., 2014, 58, 4.

Capítulo 6. Conclusiones generales

En el presente trabajo se estudiaron 10 vanadatos, los cuales presentan comportamiento insulino-mimético. Estas moléculas se analizaron utilizando métodos semiempíricos y TFD. Se calcularon parámetros globales de reactividad tales como, potencial químico, dureza y electrofilicidad.

Los resultados obtenidos de estos parámetros por ambos métodos sugieren que la molécula bis(malonato)oxovanadio IV es la especie más electronegativa y se comporta como un buen nucleófilo debido a que presenta el valor menor de potencial químico y electrofilicidad, respectivamente. Esto es de gran importancia para la activación del receptor insulínico debido a que se ha reportado que esto ocurre mediante interacción nucleofílica con la insulina [1].

Por otro lado, la misma molécula (bis(malonato)oxovanadio IV) presentó el valor menor de dureza, lo que sugiere que es la especie menos estable y por lo tanto más reactiva, en comparación con las demás, lo que sugiere que presenta un comportamiento insulino-mimético mayor.

Adicionalmente, se calcularon parámetros locales de reactividad para la molécula bis(malonato)oxovanadio IV empleando la Función Fukui, con esto fue posible determinar, de manera más específica, los sitios más susceptible a reaccionar frente a diferentes tipos de ataque químico. Los resultados sugieren que el átomo de vanadio es el punto clave

para un ataque electrofílico, sin embargo, para un ataque nucleofílico o por radicales libres se prefiere a los átomos de oxígeno de los grupos carbonilos presentes en la molécula. Por otro lado, se diseñó la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre tomando como base la estructura de la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV, el análisis de la reactividad local empleando la Función Fukui para la molécula oxobis(dipicolinato) de cobre sugiere que un ataque nucleofílico y por radicales libres se prefiere en el centro de la molécula donde se encuentran el átomo de cobre y el de oxígeno. Para un ataque electrofílico se prefiere a los átomos de oxígeno correspondientes a los carbonilos presentes en la estructura. Comparando la reactividad de las moléculas bis(dipicolinato)oxovanadio IV y oxobis(dipicolinato) de cobre observamos que los ataques nucleofílico y vía radicales libres se presenta en el centro de la molécula, sin embargo, difieren cuando se trata de un ataque electrofílico, ya que para la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV se prefiere al átomo de vanadio mientras que en la molécula (oxobis(dipicolinato) de cobre el ataque electrofílico tendría lugar en los átomos de oxígeno correspondiente a los carbonilos. El estudio y comparación de la reactividad de estas moléculas (oxobis(dipicolinato) de cobre y bis(dipicolinato)oxovanadio IV) es de gran importancia debido a que la molécula base presenta comportamiento insulino-mimético, pero al contener vanadio en su estructura, su consumo en elevadas cantidades se vuelve tóxico para organismo, al sustituir el centro metálico por cobre observamos que la reactividad no difiere para el ataque nucleofílico y vía radicales libres, sin embargo cambia cuando se trata de un ataque electrofílico.

6.1 Referencias

[1] P. Lorenzo., A. Moreno., I. Lizasoain., J. C. Leza., M. A Moro., A. Portoles., "Farmacología Básica y Clínica". 18 Edición. Ed. Panamericana. Madrid, 2008, 1, 37.

Capítulo 7. Perspectivas

Con los resultados y el análisis aportado en esta tesis es posible ampliar el estudio teórico realizando un proceso Docking con el programa ArgusLab. Esto con la finalidad de analizar y comparar la interacción entre la pared celular y las moléculas bis(malonato)oxovanadio IV y oxobis(dipicolinato) de cobre, para corroborar el comportamiento insulino-mimético, así en un momento dado, éste estudio pueda servir como base para la síntesis de nuevas moléculas con comportamiento insulino-mimético y posteriormente emplearse en medicamentos para contrarrestar la diabetes.

Capítulo 8. Anexo

Tabla 6. Descriptores globales de reactividad para vanadatos PM6

	Molécula	EHomo	ELumo	I	A	μ	η	ω	χ
1	Bis(metilcisteinato) oxovanadio IV	-0.277751	-0.011392	-7.555	-0.31	-3.932	-7.245	-1.067	3.932
2	Bis(dipicolinato) oxovanadio IV	-0.272864	-0.049612	-7.422	-1.349	-4.386	-6.072	-1.584	4.386
3	(<i>N,N</i> -disalicildietilendiamina) oxovanadio IV	-0.241002	-0.024291	-6.555	-0.661	-3.608	-5.895	-1.104	3.608
4	Bis(<i>N,N</i> -dimetil-biguanidato)oxovanadio IV	-0.214065	0.02227	-5.823	0.606	-2.608	-6.428	-0.529	2.608
5	Bis(malonato) oxovanadio IV	-0.411298	-0.057292	-11.187	-1.558	-6.373	-9.629	-2.109	6.373
6	Bis(6-metilpicolinato) oxovanadio IV	-0.270255	-0.044724	-7.351	-1.216	-4.284	-6.134	-1.496	4.284
7	Bis(1-óxido-2-piridonato) oxovanadio IV	-0.262206	-0.023887	-7.132	-0.65	-3.891	-6.482	-1.168	3.891
8	Bis(maltolato)oxovanadio IV	-0.246625	-0.028517	-6.708	-0.776	-3.742	-5.933	-1.18	3.742
9	Bis(1-óxido-2-piridinatiolato) oxovanadio IV	-0.273011	-0.025835	-7.426	-0.703	-4.064	-6.723	-1.228	4.064
10	Bis(pirrolidino- <i>N</i> -carboditioato) oxovanadio IV	-0.278891	-0.017529	-7.586	-0.477	-4.031	-7.109	-1.143	4.031

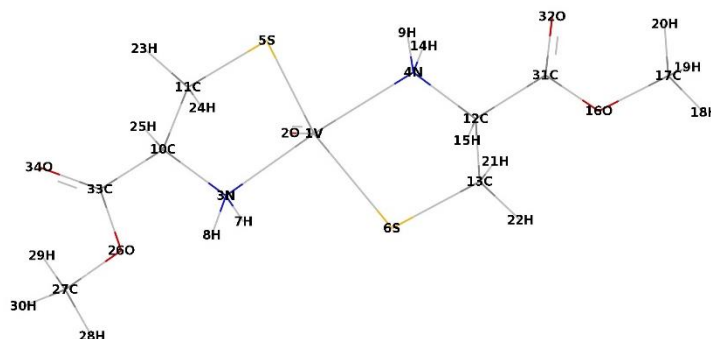
Tabla 7. Descriptores globales de reactividad para vanadatos B3LYP 6-311G++ (2d, 2p).

Molécula	I	A	μ	η	ω	χ
1.- Bis(metilcisteinato)oxovanadio IV.	0.225	0.091	0.158	0.134	0.093	-0.158
2.- Bis(dipicolinato)oxovanadio IV.	0.243	0.088	0.166	0.154	0.089	-0.166
3.- (<i>N,N</i> -disalicildietilendiamina)oxovanadio IV.	0.210	0.069	0.140	0.141	0.069	-0.140
4.- Bis(<i>N,N</i> -dimetil-biguanidato)oxovanadio IV.	0.168	0.031	0.100	0.137	0.036	-0.100
5.- Bis(malonato)oxovanadio IV.	0.330	0.244	0.287	0.086	0.481	-0.287
6.- Bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV.	0.243	0.091	0.167	0.152	0.091	-0.167

7.- Bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV.	0.234	0.074	0.154	0.160	0.074	-0.154
8.- Bis(maltolato)oxovanadio IV.	0.224	0.062	0.143	0.161	0.063	-0.143
9.- Bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV.	0.229	0.093	0.161	0.136	0.096	-0.161
10.-Bis(pirrolidino- <i>N</i> -carboditioato)oxovanadio IV.	0.222	0.096	0.159	0.125	0.101	-0.159

Evaluación de Función Fukui empleando cargas con el método B3LYP 6-311G ++ (2d, 2p). En negritas se indica el átomo más reactivo frente a ataques electrofílicos (f-), vía radicales libres (f⁰) y nucleofílicos (f+)

Tabla 8. Función Fukui para la molécula bis(metilcisteinato)oxovanadio IV.

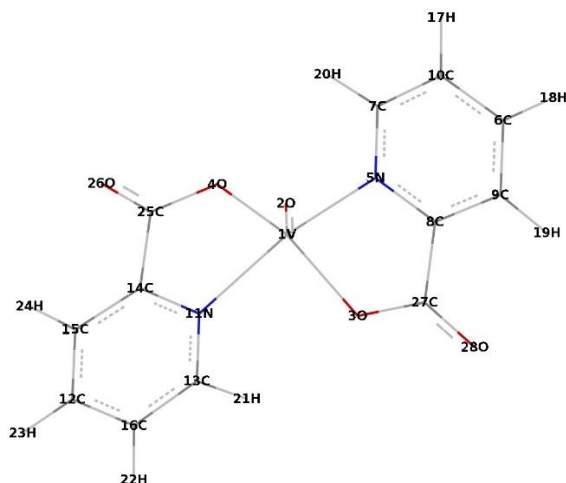


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.08057	0.44973	0.61452	0.16479	0.266975	0.36916
O	2	-0.67012	-0.53809	-0.39134	0.14675	0.13939	0.13203
N	3	-0.74728	-0.75294	-0.73689	0.01605	0.005195	-0.00566
N	4	-0.74454	-0.75049	-0.73533	0.01516	0.004605	-0.00595
S	5	-0.2466	-0.12682	0.0853	0.21212	0.16595	0.11978
S	6	-0.24798	-0.12803	0.08221	0.21024	0.165095	0.11995
H	7	0.39297	0.41304	0.42903	0.01599	0.01803	0.02007
H	8	0.39283	0.41288	0.43319	0.02031	0.02018	0.02005
H	9	0.39256	0.41287	0.43327	0.0204	0.020355	0.02031
C	10	-0.1189	-0.11638	-0.11392	0.00246	0.00249	0.00252
C	11	-0.49624	-0.48132	-0.47988	0.00144	0.00818	0.01492
C	12	-0.12153	-0.11897	-0.11595	0.00302	0.00279	0.00256
C	13	-0.49661	-0.48157	-0.47993	0.00164	0.00834	0.01504
H	14	0.39281	0.41275	0.42918	0.01643	0.018185	0.01994
H	15	0.22133	0.23444	0.24786	0.01342	0.013265	0.01311
O	16	-0.55082	-0.54446	-0.5386	0.00586	0.00611	0.00636

C	17	-0.21168	-0.21059	-0.20989	0.0007	0.000895	0.00109
H	18	0.19495	0.19755	0.20002	0.00247	0.002535	0.0026
H	19	0.18891	0.19138	0.19361	0.00223	0.00235	0.00247
H	20	0.18896	0.19146	0.1938	0.00234	0.00242	0.0025
H	21	0.19251	0.20777	0.22446	0.01669	0.015975	0.01526
H	22	0.21148	0.22877	0.2488	0.02003	0.01866	0.01729
H	23	0.21085	0.22833	0.24873	0.0204	0.01894	0.01748
H	24	0.19259	0.20781	0.22451	0.0167	0.01596	0.01522
H	25	0.21848	0.23172	0.24525	0.01353	0.013385	0.01324
O	26	-0.55726	-0.55336	-0.54994	0.00342	0.00366	0.0039
C	27	-0.2096	-0.20909	-0.20849	0.0006	0.000555	0.00051
H	28	0.19522	0.19779	0.20028	0.00249	0.00253	0.00257
H	29	0.1894	0.19206	0.19462	0.00256	0.00261	0.00266
H	30	0.18968	0.19222	0.1947	0.00248	0.00251	0.00254
C	31	0.84058	0.84137	0.83868	-0.00269	-0.00095	0.00079
O	32	-0.65446	-0.63947	-0.62581	0.01366	0.014325	0.01499
C	33	0.84034	0.8419	0.8395	-0.0024	-0.00042	0.00156
O	34	-0.65341	-0.63424	-0.61553	0.01871	0.01894	0.01917

Tabla 9. Función Fukui para la molécula bis(dipicolinato)oxovanadio IV.

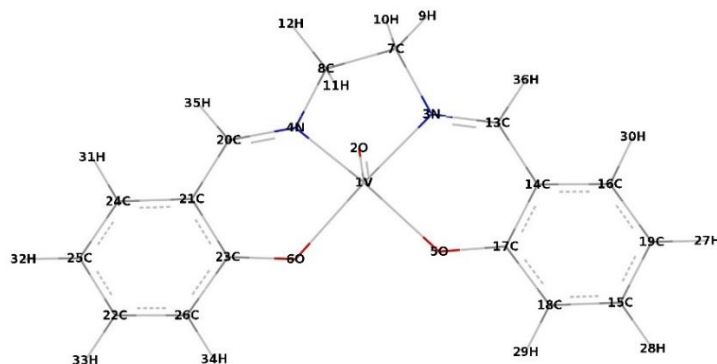


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.79358	-0.00405	1.29089	1.29494	0.248655	-0.79763
O	2	-0.61497	-0.16838	-0.25226	-0.08388	0.181355	0.44659
O	3	-0.6968	-0.34331	-0.59138	-0.24807	0.05271	0.35349
O	4	-0.6968	-0.34331	-0.59138	-0.24807	0.05271	0.35349
N	5	-0.45502	-0.22266	-0.44311	-0.22045	0.005955	0.23236
C	6	-0.16809	-0.05958	-0.09358	-0.034	0.037255	0.10851

C	7	0.07368	0.04982	0.11883	0.06901	0.022575	-0.02386
C	8	0.10575	0.06433	0.14342	0.07909	0.018835	-0.04142
C	9	-0.19126	-0.08923	-0.16336	-0.07413	0.01395	0.10203
C	10	-0.21535	-0.09907	-0.18314	-0.08407	0.016105	0.11628
N	11	-0.45502	-0.22266	-0.44311	-0.22045	0.005955	0.23236
C	12	-0.16809	-0.05958	-0.09358	-0.034	0.037255	0.10851
C	13	0.07368	0.04982	0.11883	0.06901	0.022575	-0.02386
C	14	0.10575	0.06433	0.14342	0.07909	0.018835	-0.04142
C	15	-0.19126	-0.08923	-0.16336	-0.07413	0.01395	0.10203
C	16	-0.21535	-0.09907	-0.18314	-0.08407	0.016105	0.11628
H	17	0.22461	0.11824	0.24753	0.12929	0.01146	-0.10637
H	18	0.21983	0.11548	0.24034	0.12486	0.010255	-0.10435
H	19	0.23323	0.12247	0.25637	0.1339	0.01157	-0.11076
H	20	0.20844	0.11043	0.2352	0.12477	0.01338	-0.09801
H	21	0.20844	0.11043	0.2352	0.12477	0.01338	-0.09801
H	22	0.22461	0.11824	0.24753	0.12929	0.01146	-0.10637
H	23	0.21983	0.11548	0.24034	0.12486	0.010255	-0.10435
H	24	0.23323	0.12247	0.25637	0.1339	0.01157	-0.11076
C	25	0.77558	0.39494	0.79648	0.40154	0.01045	-0.38064
O	26	-0.70391	-0.32565	-0.58291	-0.25726	0.0605	0.37826
C	27	0.77558	0.39494	0.79648	0.40154	0.01045	-0.38064
O	28	-0.70391	-0.32565	-0.58291	-0.25726	0.0605	0.37826

Tabla 10. Función Fukui para la molécula (N,N-disalicildietilendiamina)oxovanadio IV.

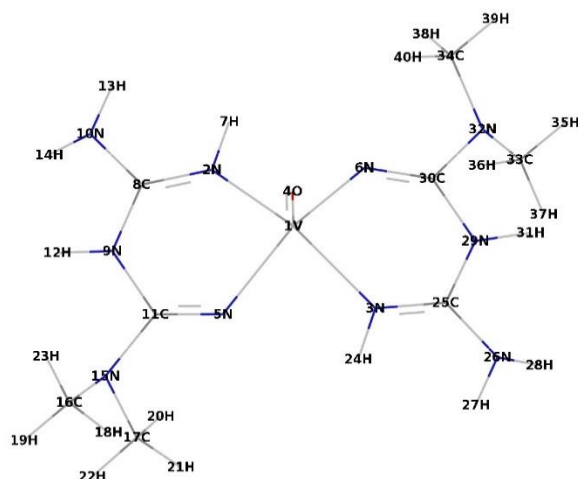


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.77411	1.03673	1.16224	0.12551	0.194065	0.26262
O	2	-0.66102	-0.31681	-0.31957	-0.00276	0.170725	0.34421
N	3	-0.46947	-0.24426	-0.46211	-0.21785	0.00368	0.22521

N	4	-0.49182	-0.24877	-0.46571	-0.21694	0.013055	0.24305
O	5	-0.68378	-0.31863	-0.55097	-0.23234	0.066405	0.36515
O	6	-0.6943	-0.31874	-0.5564	-0.23766	0.06895	0.37556
C	7	-0.17997	-0.09069	-0.18547	-0.09478	-0.00275	0.08928
C	8	-0.17913	-0.08766	-0.18036	-0.0927	-0.000615	0.09147
H	9	0.19379	0.10663	0.23093	0.1243	0.01857	-0.08716
H	10	0.19313	0.10508	0.22199	0.11691	0.01443	-0.08805
H	11	0.18999	0.10394	0.22012	0.11618	0.015065	-0.08605
H	12	0.19399	0.10693	0.23015	0.12322	0.01808	-0.08706
C	13	0.17868	0.11445	0.24843	0.13398	0.034875	-0.06423
C	14	-0.21446	-0.10661	-0.19575	-0.08914	0.009355	0.10785
C	15	-0.18154	-0.07671	-0.13536	-0.05865	0.02309	0.10483
C	16	-0.15653	-0.06843	-0.1251	-0.05667	0.015715	0.0881
C	17	0.39006	0.20236	0.38856	0.1862	-0.00075	-0.1877
C	18	-0.26835	-0.12988	-0.23864	-0.10876	0.014855	0.13847
C	19	-0.27018	-0.12882	-0.22934	-0.10052	0.02042	0.14136
C	20	0.1188	0.11642	0.24987	0.13345	0.065535	-0.00238
C	21	-0.20229	-0.10711	-0.19589	-0.08878	0.0032	0.09518
C	22	-0.20896	-0.07581	-0.13228	-0.05647	0.03834	0.13315
C	23	0.37658	0.20289	0.39098	0.18809	0.0072	-0.17369
C	24	-0.18201	-0.068	-0.12527	-0.05727	0.02837	0.11401
C	25	-0.27121	-0.12883	-0.2301	-0.10127	0.020555	0.14238
C	26	-0.278	-0.13042	-0.24244	-0.11202	0.01778	0.14758
H	27	0.20868	0.10758	0.2233	0.11572	0.00731	-0.1011
H	28	0.20576	0.10627	0.22155	0.11528	0.007895	-0.09949
H	29	0.20827	0.10817	0.22693	0.11876	0.00933	-0.1001
H	30	0.2059	0.1065	0.22232	0.11582	0.00821	-0.0994
H	31	0.20121	0.10651	0.22237	0.11586	0.01058	-0.0947
H	32	0.20433	0.10759	0.22332	0.11573	0.009495	-0.09674
H	33	0.20132	0.10626	0.22147	0.11521	0.010075	-0.09506
H	34	0.20383	0.10818	0.22673	0.11855	0.01145	-0.09565
H	35	0.16837	0.09688	0.21997	0.12309	0.0258	-0.07149
H	36	0.17621	0.09678	0.21951	0.12273	0.02165	-0.07943

Tabla 11. Función Fukui para la molécula bis(N,N-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV.

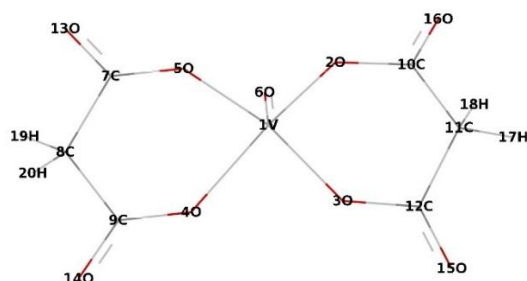


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.48896	0.90932	0.88249	-0.02683	0.196765	0.42036
N	2	-0.71395	-0.36431	-0.70335	-0.33904	0.0053	0.34964
N	3	-0.71395	-0.36431	-0.70335	-0.33904	0.0053	0.34964
O	4	-0.74143	-0.34586	-0.40098	-0.05512	0.170225	0.39557
N	5	-0.76551	-0.35134	-0.59009	-0.23875	0.08771	0.41417
N	6	-0.76551	-0.35134	-0.59009	-0.23875	0.08771	0.41417
H	7	0.29284	0.19712	0.40797	0.21085	0.057565	-0.09572
C	8	0.66139	0.34203	0.69679	0.35476	0.0177	-0.31936
N	9	-0.65475	-0.32196	-0.62548	-0.30352	0.014635	0.33279
N	10	-0.8101	-0.39586	-0.77142	-0.37556	0.01934	0.41424
C	11	0.57989	0.30527	0.63708	0.33181	0.028595	-0.27462
H	12	0.40497	0.20749	0.42954	0.22205	0.012285	-0.19748
H	13	0.39707	0.2031	0.41305	0.20995	0.00799	-0.19397
H	14	0.3983	0.20304	0.41474	0.2117	0.00822	-0.19526
N	15	-0.57313	-0.28013	-0.53163	-0.2515	0.02075	0.293
C	16	-0.34939	-0.17525	-0.35211	-0.17686	-0.00136	0.17414
C	17	-0.34978	-0.17324	-0.35314	-0.1799	-0.00168	0.17654
H	18	0.17057	0.08862	0.18654	0.09792	0.007985	-0.08195
H	19	0.19287	0.09872	0.2054	0.10668	0.006265	-0.09415
H	20	0.20394	0.10335	0.20989	0.10654	0.002975	-0.10059
H	21	0.16406	0.08795	0.18421	0.09626	0.010075	-0.07611
H	22	0.18332	0.09569	0.20117	0.10548	0.008925	-0.08763
H	23	0.19364	0.09798	0.20009	0.10211	0.003225	-0.09566
H	24	0.29284	0.19712	0.40797	0.21085	0.057565	-0.09572
C	25	0.66139	0.34203	0.69679	0.35476	0.0177	-0.31936

N	26	-0.8101	-0.39586	-0.77142	-0.37556	0.01934	0.41424
H	27	0.39707	0.2031	0.41305	0.20995	0.00799	-0.19397
H	28	0.3983	0.20304	0.41474	0.2117	0.00822	-0.19526
N	29	-0.65475	-0.32196	-0.62548	-0.30352	0.014635	0.33279
C	30	0.57989	0.30527	0.63708	0.33181	0.028595	-0.27462
H	31	0.40497	0.20749	0.42954	0.22205	0.012285	-0.19748
N	32	-0.57313	-0.28013	-0.53163	-0.2515	0.02075	0.293
C	33	-0.34939	-0.17525	-0.35211	-0.17686	-0.00136	0.17414
C	34	-0.34978	-0.17324	-0.35314	-0.1799	-0.00168	0.17654
H	35	0.19287	0.09873	0.2054	0.10667	0.006265	-0.09414
H	36	0.17057	0.08862	0.18654	0.09792	0.007985	-0.08195
H	37	0.19364	0.09798	0.20009	0.10211	0.003225	-0.09566
H	38	0.20394	0.10335	0.20989	0.10654	0.002975	-0.10059
H	39	0.18332	0.09569	0.20117	0.10548	0.008925	-0.08763
H	40	0.16406	0.08795	0.18421	0.09626	0.010075	-0.07611

Tabla 12. Función Fukui para la molécula bis(malonato)oxovanadio IV.

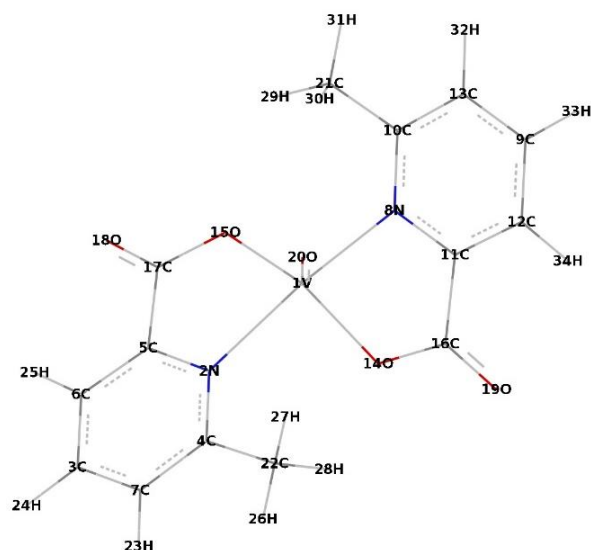


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	1.07732	0.5443	1.11773	0.57343	0.020205	-0.53302
O	2	-0.57805	-0.2776	-0.52314	-0.24554	0.027455	0.30045
O	3	-0.5809	-0.27942	-0.52688	-0.24746	0.02701	0.30148
O	4	-0.61726	-0.27224	-0.50813	-0.23589	0.054565	0.34502
O	5	-0.61323	-0.27239	-0.50918	-0.23679	0.052025	0.34084
O	6	-0.25122	-0.10578	-0.15232	-0.04654	0.04945	0.14544
C	7	0.83239	0.42271	0.8525	0.42979	0.010055	-0.40968
C	8	-0.57807	-0.19993	-0.46537	-0.26544	0.05635	0.37814
C	9	0.83192	0.42157	0.85141	0.42984	0.009745	-0.41035
C	10	0.84227	0.42093	0.84734	0.42641	0.002535	-0.42134
C	11	-0.59176	-0.29495	-0.55354	-0.25859	0.01911	0.29681
C	12	0.84264	0.42118	0.84792	0.42674	0.00264	-0.42146
O	13	-0.70311	0.00237	-0.30905	-0.31142	0.19703	0.70548

O	14	-0.70815	0.01724	-0.30733	-0.32457	0.20041	0.72539
O	15	-0.61431	-0.29934	-0.43277	-0.13343	0.09077	0.31497
O	16	-0.61247	-0.29848	-0.43371	-0.13523	0.08938	0.31399
H	17	0.25771	0.13164	0.28604	0.1544	0.014165	-0.12607
H	18	0.27572	0.13994	0.3053	0.16536	0.01479	-0.13578
H	19	0.24413	0.13889	0.30608	0.16719	0.030975	-0.10524
H	20	0.24443	0.13935	0.30709	0.16774	0.03133	-0.10508

Tabla 13. Función Fukui para la molécula bis(6-metilpicolinato)oxovanadio IV.

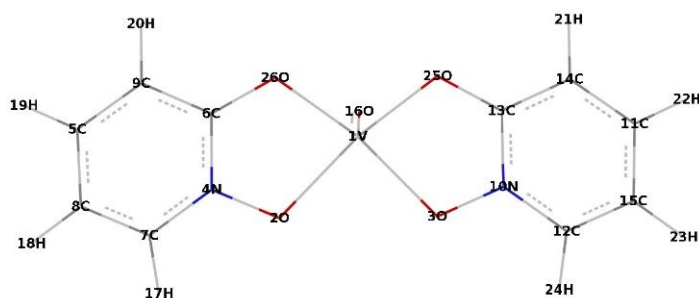


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.8196	1.09505	1.29411	0.19906	0.237255	0.27545
N	2	-0.46295	-0.23933	-0.45402	-0.21469	0.004465	0.22362
C	3	-0.16584	-0.05605	-0.09087	-0.03482	0.037485	0.10979
C	4	0.25861	0.1458	0.2973	0.1515	0.019345	-0.11281
C	5	0.09545	0.06974	0.14007	0.07033	0.02231	-0.02571
C	6	-0.20101	-0.09578	-0.17029	-0.07451	0.01536	0.10523
C	7	-0.22401	-0.10269	-0.1865	-0.08381	0.018755	0.12132
N	8	-0.46295	-0.23933	-0.45402	-0.21469	0.004465	0.22362
C	9	-0.16584	-0.05605	-0.09087	-0.03482	0.037485	0.10979
C	10	0.25861	0.1458	0.2973	0.1515	0.019345	-0.11281
C	11	0.09545	0.06974	0.14007	0.07033	0.02231	-0.02571
C	12	-0.20101	-0.09578	-0.17029	-0.07451	0.01536	0.10523
C	13	-0.22401	-0.10269	-0.1865	-0.08381	0.018755	0.12132
O	14	-0.70073	-0.33588	-0.59352	-0.25764	0.053605	0.36485
O	15	-0.70073	-0.33588	-0.59352	-0.25764	0.053605	0.36485

C	16	0.77963	0.40102	0.7972	0.39618	0.008785	-0.37861
C	17	0.77963	0.40102	0.7972	0.39618	0.008785	-0.37861
O	18	-0.70601	-0.32525	-0.58133	-0.25608	0.06234	0.38076
O	19	-0.70601	-0.32525	-0.58133	-0.25608	0.06234	0.38076
O	20	-0.62534	-0.30764	-0.28679	0.02085	0.169275	0.3177
C	21	-0.61404	-0.30871	-0.61875	-0.31004	-0.002355	0.30533
C	22	-0.61404	-0.30872	-0.61875	-0.31003	-0.002355	0.30532
H	23	0.21938	0.11575	0.24292	0.12717	0.01177	-0.10363
H	24	0.21728	0.11437	0.23864	0.12427	0.01068	-0.10291
H	25	0.23144	0.12195	0.25479	0.13284	0.011675	-0.10949
H	26	0.21203	0.11202	0.23606	0.12404	0.012015	-0.10001
H	27	0.22474	0.11718	0.23803	0.12085	0.006645	-0.10756
H	28	0.2389	0.12214	0.24659	0.12445	0.003845	-0.11676
H	29	0.2389	0.12214	0.24659	0.12445	0.003845	-0.11676
H	30	0.22474	0.11718	0.23803	0.12085	0.006645	-0.10756
H	31	0.21203	0.11202	0.23606	0.12404	0.012015	-0.10001
H	32	0.21938	0.11575	0.24292	0.12717	0.01177	-0.10363
H	33	0.21728	0.11437	0.23864	0.12427	0.01068	-0.10291
H	34	0.23144	0.12195	0.25479	0.13284	0.011675	-0.10949

Tabla 14. Función Fukui para la molécula bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV.

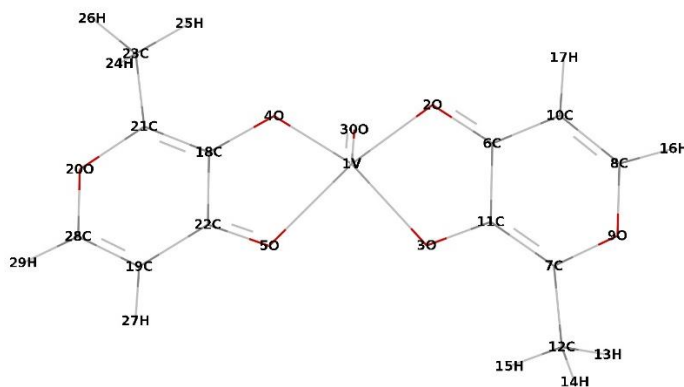


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.6684	-0.01499	1.26466	1.27965	0.29813	-0.68339
O	2	-0.55044	-0.25773	-0.43969	-0.18196	0.055375	0.29271
O	3	-0.66243	-0.32312	-0.57	-0.24688	0.046215	0.33931
N	4	-0.05269	-0.02381	-0.03181	-0.008	0.01044	0.02888
C	5	-0.16218	-0.06798	-0.11211	-0.04413	0.025035	0.0942
C	6	0.55295	0.28093	0.57144	0.29051	0.009245	-0.27202
C	7	0.05463	0.03599	0.08425	0.04826	0.01481	-0.01864
C	8	-0.27464	-0.12766	-0.23075	-0.10309	0.021945	0.14698
C	9	-0.27593	-0.13	-0.24215	-0.11215	0.01689	0.14593

C	10	-0.27465	-0.12767	-0.23074	-0.10307	0.021955	0.14698
C	11	-0.27593	-0.13002	-0.24216	-0.11214	0.016885	0.14591
C	12	0.05469	0.036	0.08427	0.04827	0.01479	-0.01869
C	13	-0.16212	-0.06797	-0.1121	-0.04413	0.02501	0.09415
O	14	-0.71373	-0.19395	-0.28396	-0.09001	0.214885	0.51978
H	15	0.2239	0.11802	0.24845	0.13043	0.012275	-0.10588
H	16	0.22619	0.118	0.246	0.128	0.009905	-0.10819
H	17	0.21768	0.1134	0.23662	0.12322	0.00947	-0.10428
H	18	0.22553	0.11843	0.24933	0.1309	0.0119	-0.1071
H	19	0.2239	0.11802	0.24845	0.13043	0.012275	-0.10588
H	20	0.22619	0.118	0.246	0.128	0.009905	-0.10819
H	21	0.21769	0.1134	0.23662	0.12322	0.009465	-0.10429
H	22	0.22554	0.11843	0.24934	0.13091	0.0119	-0.10711
O	23	-0.55041	-0.25773	-0.43963	-0.1819	0.05539	0.29268
O	24	-0.66242	-0.32311	-0.57	-0.24689	0.04621	0.33931
N	25	-0.05264	-0.0238	-0.03178	-0.00798	0.01043	0.02884
C	26	0.55295	0.28092	0.57143	0.29051	0.00924	-0.27203

Tabla 15. Función Fukui para la molécula bis(maltolato)oxovanadio IV.

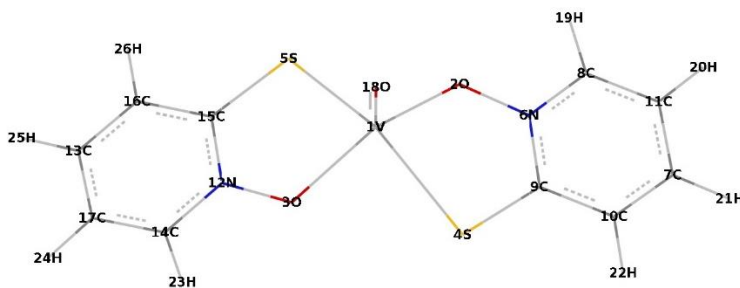


Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺

V	1	0.80443	0.00847	1.295	1.28653	0.245285	-0.79596
O	2	-0.63632	-0.31111	-0.55939	-0.24828	0.038465	0.32521
O	3	-0.71294	-0.34093	-0.58357	-0.24264	0.064685	0.37201
O	4	-0.71294	-0.34093	-0.58358	-0.24265	0.06468	0.37201
O	5	-0.63631	-0.31111	-0.55939	-0.24828	0.03846	0.3252
C	6	0.37951	0.20792	0.42644	0.21852	0.023465	-0.17159
C	7	0.30099	0.17597	0.39272	0.21675	0.045865	-0.12502
C	8	0.21481	0.12697	0.277	0.15003	0.031095	-0.08784

O	9	-0.46306	-0.21943	-0.42187	-0.20244	0.020595	0.24363
C	10	-0.33453	-0.16141	-0.30693	-0.14552	0.0138	0.17312
C	11	0.21671	0.10268	0.2037	0.10102	-0.006505	-0.11403
C	12	-0.62242	-0.31337	-0.6295	-0.31613	-0.00354	0.30905
H	13	0.22038	0.11601	0.24263	0.12662	0.011125	-0.10437
H	14	0.21991	0.11589	0.24237	0.12648	0.01123	-0.10402
H	15	0.23219	0.11843	0.24013	0.1217	0.00397	-0.11376
H	16	0.2013	0.10616	0.22274	0.11658	0.01072	-0.09514
H	17	0.23323	0.12289	0.25844	0.13555	0.012605	-0.11034
C	18	0.21671	0.10268	0.2037	0.10102	-0.006505	-0.11403
C	19	-0.33453	-0.16141	-0.30693	-0.14552	0.0138	0.17312
O	20	-0.46305	-0.21943	-0.42187	-0.20244	0.02059	0.24362
C	21	0.301	0.17597	0.39272	0.21675	0.04586	-0.12503
C	22	0.37954	0.20792	0.42644	0.21852	0.02345	-0.17162
C	23	-0.62242	-0.31337	-0.6295	-0.31613	-0.00354	0.30905
H	24	0.21991	0.11589	0.24237	0.12648	0.01123	-0.10402
H	25	0.2322	0.11843	0.24013	0.1217	0.003965	-0.11377
H	26	0.22039	0.11601	0.24263	0.12662	0.01112	-0.10438
H	27	0.23323	0.12289	0.25844	0.13555	0.012605	-0.11034
C	28	0.21483	0.12697	0.277	0.15003	0.031085	-0.08786
H	29	0.2013	0.10616	0.22274	0.11658	0.01072	-0.09514
O	30	-0.70406	-0.20179	-0.30479	-0.103	0.199635	0.50227

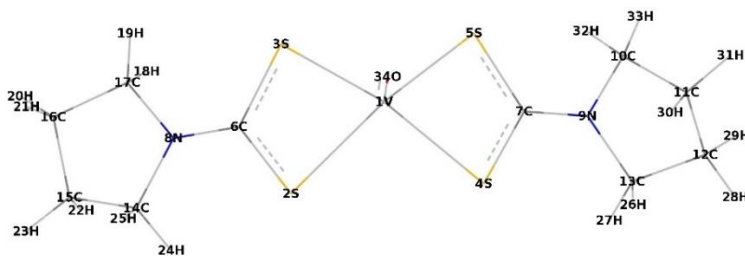
Tabla 16. Función Fukui para la molécula bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV.



Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺
V	1	0.20123	0.83469	0.73154	-0.10315	0.265155	0.63346
O	2	-0.53026	-0.25148	-0.44985	-0.19837	0.040205	0.27878
O	3	-0.53026	-0.25148	-0.44985	-0.19837	0.040205	0.27878
S	4	-0.08586	-0.00395	0.17475	0.1787	0.130305	0.08191

S	5	-0.08586	-0.00395	0.17475	0.1787	0.130305	0.08191
N	6	-0.02815	-0.0033	-0.01429	-0.01099	0.00693	0.02485
C	7	-0.16143	-0.06914	-0.11448	-0.04534	0.023475	0.09229
C	8	0.06118	0.03702	0.0877	0.05068	0.01326	-0.02416
C	9	0.0429	0.0328	0.05921	0.02641	0.008155	-0.0101
C	10	-0.22882	-0.11056	-0.21023	-0.09967	0.009295	0.11826
C	11	-0.24823	-0.11606	-0.21408	-0.09802	0.017075	0.13217
N	12	-0.02814	-0.0033	-0.01429	-0.01099	0.006925	0.02484
C	13	-0.16143	-0.06914	-0.11448	-0.04534	0.023475	0.09229
C	14	0.06118	0.03702	0.0877	0.05068	0.01326	-0.02416
C	15	0.0429	0.0328	0.05921	0.02641	0.008155	-0.0101
C	16	-0.22882	-0.11056	-0.21023	-0.09967	0.009295	0.11826
C	17	-0.24823	-0.11606	-0.21408	-0.09802	0.017075	0.13217
O	18	-0.65673	-0.31114	-0.33482	-0.02368	0.160955	0.34559
H	19	0.22842	0.11962	0.24888	0.12926	0.01023	-0.1088
H	20	0.22984	0.11917	0.24701	0.12784	0.008585	-0.11067
H	21	0.22164	0.11504	0.23865	0.12361	0.008505	-0.1066
H	22	0.22651	0.11907	0.24837	0.1293	0.01093	-0.10744
H	23	0.22842	0.11962	0.24888	0.12926	0.01023	-0.1088
H	24	0.22984	0.11917	0.24701	0.12784	0.008585	-0.11067
H	25	0.22164	0.11504	0.23865	0.12361	0.008505	-0.1066
H	26	0.22651	0.11906	0.24837	0.12931	0.01093	-0.10745

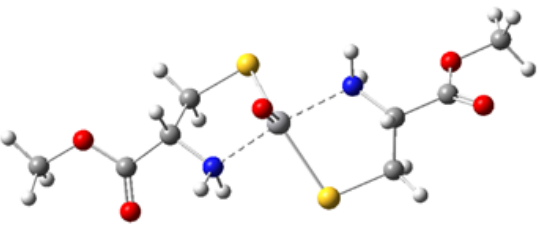
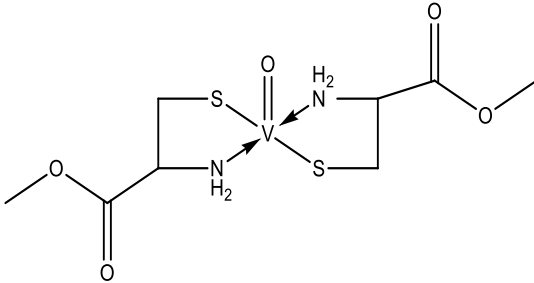
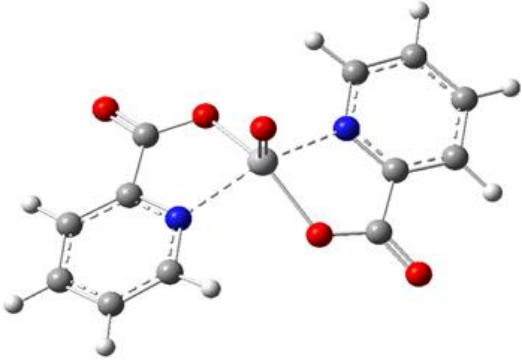
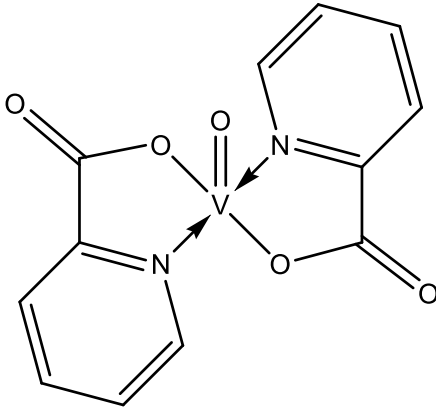
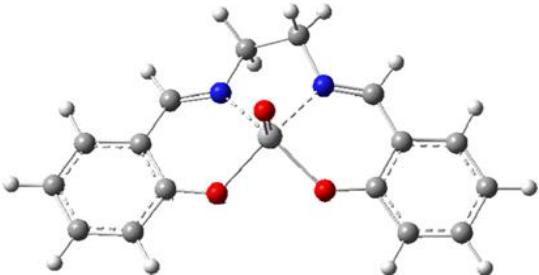
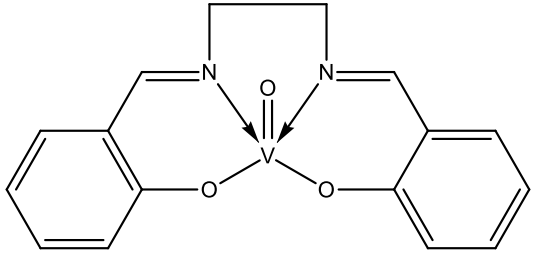
Tabla 17. Función Fukui para la molécula bis(pirrolidino-N-carboditioato)oxovanadio IV.

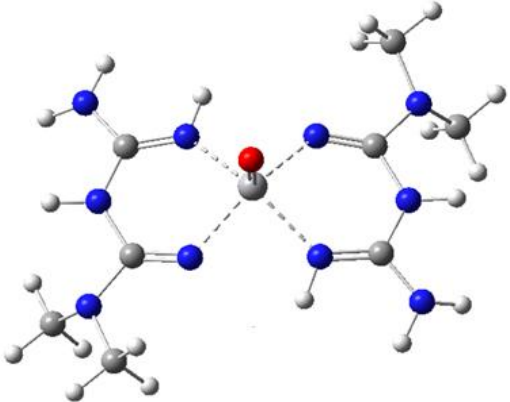
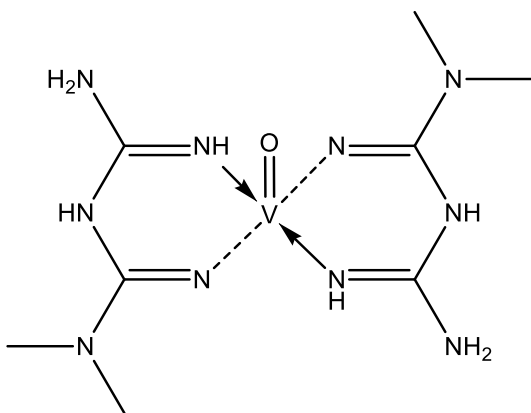
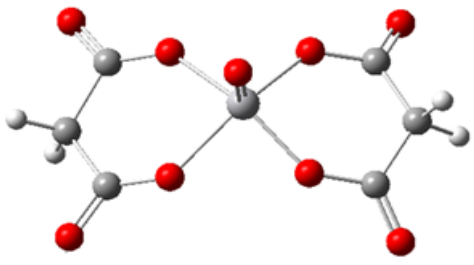
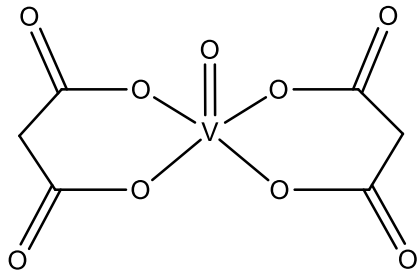
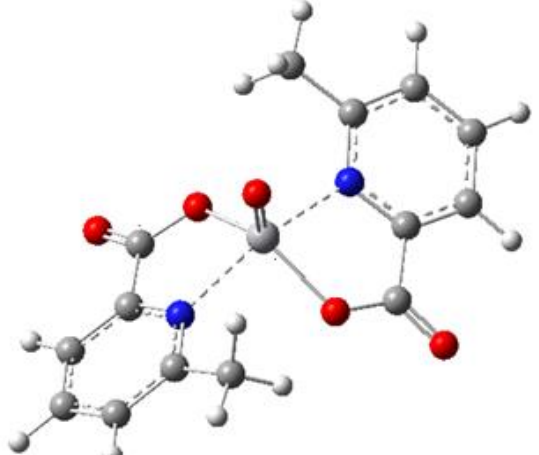
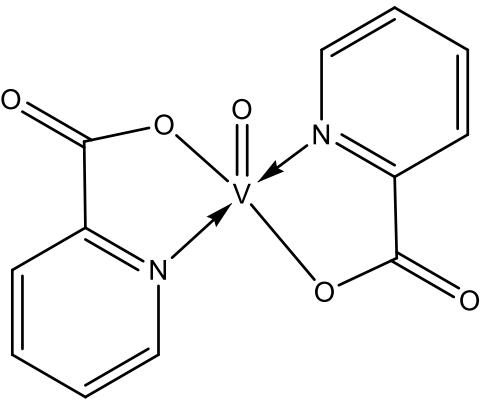


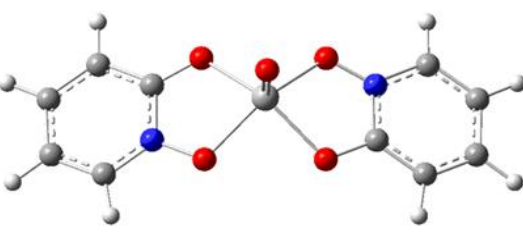
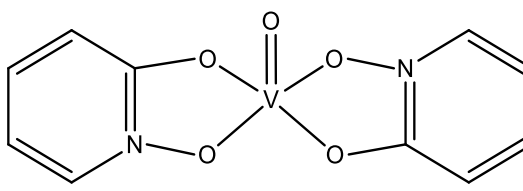
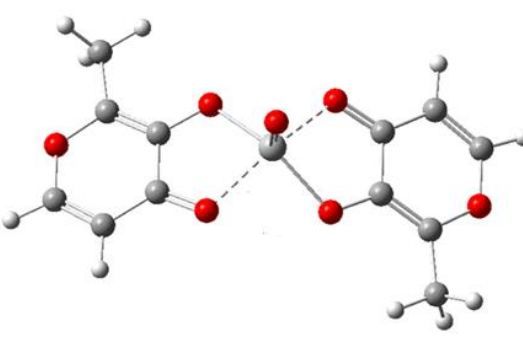
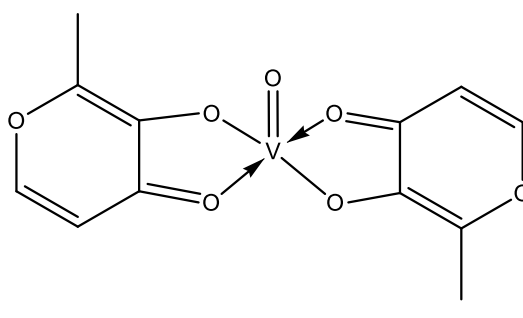
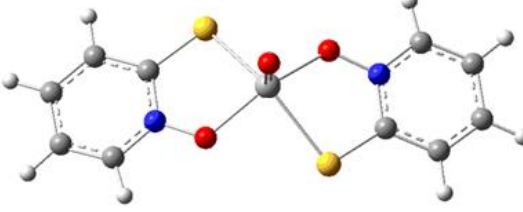
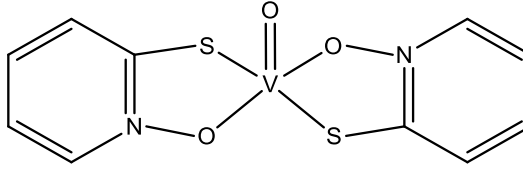
Átomo	No	Carga -1	Carga 0	Carga 1	f ⁻	f ⁰	f ⁺
V	1	-0.18588	0.67187	0.34155	-0.33032	0.263715	0.85775
S	2	-0.08685	-0.00864	0.14565	0.15429	0.11625	0.07821
S	3	-0.08659	-0.00859	0.14487	0.15346	0.11573	0.078
S	4	-0.08659	-0.00859	0.14487	0.15346	0.11573	0.078
S	5	-0.08685	-0.00864	0.14565	0.15429	0.11625	0.07821

C	6	-0.00721	0.01201	0.00293	-0.00908	0.00507	0.01922
C	7	-0.00721	0.01201	0.00293	-0.00908	0.00507	0.01922
N	8	-0.47329	-0.22319	-0.41535	-0.19216	0.02897	0.2501
N	9	-0.47329	-0.22319	-0.41535	-0.19216	0.02897	0.2501
C	10	-0.16442	-0.08351	-0.17197	-0.08846	-0.003775	0.08091
C	11	-0.3896	-0.19441	-0.38794	-0.19353	0.00083	0.19519
C	12	-0.38953	-0.19435	-0.38786	-0.19351	0.000835	0.19518
C	13	-0.16415	-0.08342	-0.17176	-0.08834	-0.003805	0.08073
C	14	-0.16442	-0.08351	-0.17197	-0.08846	-0.003775	0.08091
C	15	-0.3896	-0.19441	-0.38794	-0.19353	0.00083	0.19519
C	16	-0.38953	-0.19435	-0.38786	-0.19351	0.000835	0.19518
C	17	-0.16415	-0.08342	-0.17176	-0.08834	-0.003805	0.08073
H	18	0.2024	0.10504	0.219	0.11396	0.0083	-0.09736
H	19	0.21686	0.11077	0.22694	0.11617	0.00504	-0.10609
H	20	0.2153	0.10994	0.2251	0.11516	0.0049	-0.10536
H	21	0.20092	0.10215	0.2081	0.10595	0.00359	-0.09877
H	22	0.2009	0.10215	0.20813	0.10598	0.003615	-0.09875
H	23	0.2152	0.10996	0.22517	0.11521	0.004985	-0.10524
H	24	0.21687	0.1106	0.22637	0.11577	0.00475	-0.10627
H	25	0.20252	0.10524	0.21952	0.11428	0.0085	-0.09728
H	26	0.21686	0.11077	0.22694	0.11617	0.00504	-0.10609
H	27	0.2024	0.10504	0.219	0.11396	0.0083	-0.09736
H	28	0.2153	0.10994	0.2251	0.11516	0.0049	-0.10536
H	29	0.20092	0.10215	0.2081	0.10595	0.00359	-0.09877
H	30	0.2009	0.10215	0.20813	0.10598	0.003615	-0.09875
H	31	0.2152	0.10996	0.22517	0.11521	0.004985	-0.10524
H	32	0.21687	0.1106	0.22637	0.11577	0.00475	-0.10627
H	33	0.20252	0.10524	0.21952	0.11428	0.0085	-0.09728
O	34	-0.63276	-0.31538	-0.37533	-0.05995	0.128715	0.31738

Tabla 18. Moléculas con potencial comportamiento insulino-mimético.
Representación con el programa ChemDraw Ultra 12.0.

1.- Bis(metilcisteinato)oxovanadio IV	$VO(C_4H_9NO_2S)_2$
	
2.- Bis(dipicolinato)oxovanadio IV	$VO(C_6H_4NO_2)_2$
	
3.- (<i>N,N</i> -disalicildietilendiamina)oxovanadio IV	$VO[C_2H_4(C_7H_5NO)_2]$
	

4.- Bis(<i>N,N</i> -dimetil-biguanidato)oxovanadio IV	$VO(C_4H_{10}N_5)_2$
	
5.- Bis(malonato)oxovanadio IV	$VO(C_3H_2O_4)_2$
	
6.- Bis(6-metilpicolinato) oxovanadio IV	$VO(C_7H_6NO_2)_2$
	

7.- Bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV	$VO(C_5H_4NO_2)_2$
	
8.- Bis(maltolato)oxovanadio IV	$VO(C_6H_5O_3)_2$
	
9.- Bis(1-óxido-2-piridinatiolato)oxovanadio IV	$VO(C_5H_4NOS)_2$
	
10.- Bis(pirrolidino-N-carboditioato)oxovanadio IV	$VO(C_5H_8NS_2)_2$
