



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**“DETERMINACIÓN TEÓRICA DE SITIOS
ACTIVOS EN METIONINA Y PICOLINATO CON
DIFERENTES CENTROS METÁLICOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO
LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:
ELSA DANIELA REYES BECERRIL

DIRECTOR DE TESIS
LUIS HUMBERTO MENDOZA HUIZAR



PACHUCA DE SOTO, HIDALGO Marzo 2017



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 **Elsa Daniela Reyes Becerril**, quien presenta el trabajo de titulación "**Determinación Teórica de Sitios Activos en Metionina y Picolinato con Diferentes Centros Metálicos**" 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:	Dra. Claudia Romo Gómez
TERCER VOCAL:	Dr. Carlos Andrés Galán Vidal
SECRETARIO:	Dr. José Roberto Villagómez Ibarra
PRIMER SUPLENTE:	Dr. Giaan Arturo Álvarez Romero
SEGUNDO SUPLENTE:	Dr. Simplicio González Montiel

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 01 de marzo de 2017.

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_jcbl@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de tesis el Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar por el tiempo y dedicación en el desarrollo de esta tesis, para que esto saliera de manera exitosa.

A mis sinodales por el tiempo que se tomaron de revisar esta tesis y hacer las observaciones pertinentes.

A mi profesora y amiga Erika Téllez por las orientaciones en la realización de esta tesis.

A mis padres Francisco Reyes y Guadalupe Becerril por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación tanto académica como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a lo largo de esta meta.

A mi hermano Francisco Reyes por ser mí ejemplo a seguir, por enseñarme a seguir aprendiendo todos los días sin importar las circunstancias.

A mis tíos Vidal Becerril y Luz María por apoyarme y animarme a lograr este sueño que se está haciendo realidad, por siempre estar al pendiente de mí.

A mis primas Ivonne e Ilse Reyes que siempre tuvieron una palabra de apoyo para mí durante mis estudios y por nunca dejar de confiar en mí.

A mis hermanas Blanca Fuentes y Sandra Guzmán, en quienes siempre he encontrado un respaldo incondicional, por brindarme las mejores experiencias de la vida. Por sus consejos y regaños que me fortalecieron y me ayudaron a lograr esta meta y por siempre estar presentes en todo momento. Sin ustedes este merito no se hubiese conseguido.

A mis grandes amigas Brenda Ramírez, Elizabeth Hernández, Mariela Salazar, Viridiana Hernández, Maricela Fragoso, por todo el apoyo, los consejos y su constante motivación que hicieron de esta experiencia una de las más especiales.

A mi mejor amigo Eric Monroy por compartir momentos de alegría y tristeza, por ayudarme y apoyarme sin condiciones, por protegerme y cuidarme en todo momento, por verme en mis peores momentos y nunca dejar de creer en mí, por demostrarme que siempre podré contar contigo.

A Andrés Zamora, porque en muy poco tiempo llegaste hacer uno de mis mejores amigos, por apoyarme, escucharme y cumplirme todos mis caprichos y por toda la confianza brindada.

A mi compañera de laboratorio y amiga Alexia Hernández, por el apoyo en la realización de esta tesis, por sus aportaciones y por la calidad humana que me ha demostrado con su amistad.

A mis amigos que obtuve en el transcurso de la carrera y que serán para toda la vida: Vanesa Sánchez, Yosselyn Herbet, Xochitl Alamilla, Víctor Ugalde, Lorena Camargo, porque siempre estuvieron pendientes en algún punto de mi progreso universitario, por haber compartido conmigo sus conocimientos, por las experiencias buenas y malas, por haber hecho de mi etapa universitaria un trayecto de vivencia que nunca voy a olvidar.

A 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 Microscopía Electroquímica de Barrido, y de Fuerza Atómica y Magnética.

DEDICATORIA

A Francisco Reyes y Guadalupe Becerril porque me han mostrado el camino correcto y han sabido guiarme por él, por con su comprensión y cariño, por servirme de apoyo, por su dedicación, por formarme como una persona con carácter sólido, por ser un buen ejemplo de responsabilidad y humildad. Toda la vida se queda corta para pagarles y darles las gracias por todo lo que han hecho por mí.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

ABREVIATURAS

A : Afinidad electrónica.

AMP: Proteína quinasa activada.

ARN: Ácido ribonucleico.

CLOA: Combinación Lineal de Orbitales Atómicos.

E : Constante de separación.

\mathcal{E}_i : Energías orbitales.

$E(N)$: Energía total del estado fundamental en el neutro.

$E(N + 1)$: Energía total del estado fundamental cargadas individualmente.

$E[\rho]$: Funcional de energía.

$E_{xc}[\rho]$: Funcional de intercambio y correlación.

$E(q)$: Hipersuperficie de dimensiones.

$\phi_i(\mathbf{r}_i)$: Espín-orbitales moleculares.

f : Función Fukui.

f_j^- : Ataque electrofílico.

f_j^+ : Ataque nucleofílico.

f_j^0 : Ataque vía radicales libres.

FDA: Food and Drug Administration; Agencia de Alimentos y Medicamentos.

F : Operador Fock.

$F[\rho]$: Funcional universal.

ϕ : Función monoeléctronica.

Ψ : Función de onda.

$\Psi_{el}(\mathbf{r}; \mathbf{R}_0)$: Función de onda electrónica.

$g(q)$: Gradiente.

H : Operador Hamiltoniano.

HOMO: Orbital Molecular más Alto Ocupado.

HMO: Hückel Molecular Orbitals.

\hat{H}_L : Parte monoeléctronica del Hamiltoniano.

I : Energía de ionización vertical.

MAPK p38: Mitogen-activated protein kinase.

M : Masa de los núcleos.

n : Electrones.

n : Dureza

q : Coordenadas independientes

TFD: Teoría de los Funcionales de la Densidad.

$T[\rho]$: Energía cinética.

\mathbf{R} : Vector.

\mathbf{R} : Vector de las N coordenadas de los N núcleos.

r_i y R_j : Elementos individuales de los vectores.

\mathbf{S} : Blandura local del sistema.

$s(\mathbf{r})$: Blandura local.

V : Potencial.

v : Potencial externo ejercido por el núcleo.

$v(\mathbf{r})$: Estado fundamental.

$V_{ee}[\rho]$: Interacción electrón-electrón.

$V_{eff}(\mathbf{r})$: Potencial de Kohn-Sham.

$v_{xc}[\rho]$: Potencial de intercambio-correlación.

χ_u : Funciones base.

μ : Potencial electrónico.

ω : Electrofilicidad.

$\rho(r)$: Densidad electrónica.

Z : Carga de los núcleos.

ZDO: Zero-differential overlap.

ÍNDICE

Capítulo I Introducción	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Justificación	5
1.3 Hipótesis	6
1.4 Objetivos.....	6
1.4.1 General.....	6
1.4.2 Particular	6
1.5 Referencias	8
Capítulo II Fundamentos teóricos.	9
2.1 La ecuación de Schrödinger.....	9
2.2 El Hamiltoniano molecular.....	11
2.3 Superficies de energía potencial.....	12
2.4 Método Hartree-Fock.....	14
2.5 El principio variacional.....	17
2.6 Métodos semiempíricos.....	18
2.7 Métodos de Funcionales de la Densidad.....	21
2.7.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn.....	21
2.7.2 Modelo de Kohn y Sham.....	22

2.7.3 Descriptores globales de reactividad	24
2.7.4 Descriptores locales de reactividad: Función Fukui	25
2.8 Referencias	28
Capitulo III Metodología	31
3.1 Referencias	37
Capitulo IV Resultados	38
4.1 Compuestos alternativos a base de cobre (III)	46
4.2 Referencias	56
Capitulo V Conclusiones	57
Capitulo VI Perspectivas	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Descriptores globales de reactividad para metionina y picolinato de cromo (III)	39
Tabla 2.- Mapeo de los orbitales HOMO y LUMO para la metionina y picolinato de cromo (III).	41
Tabla 3.- Función Fukui para la metionina de cromo (III).	43
Tabla 4.- Función Fukui para picolinato de cromo (III)	45
Tabla 5.- Descriptores globales de reactividad para la metionina y picolinato de cobre (III).	49
Tabla 6.- Mapeo de los orbitales HOMO y LUMO para la metionina y picolinato de cobre (III).....	51
Tabla 7.- Función Fukui para la metionina de cobre (III).....	53
Tabla 8.- Función Fukui para el picolinato de cobre (III).....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Métodos semiempíricos modernos	20
Figura 2. Metionina de cromo (III)	31
Figura 3. Picolinato de cromo (III).....	31
Figura 4. Estructura dimensional de metionina de cromo(III).....	32
Figura 5. Estructura dimensional de picolinato de cromo (III)	33
Figura 6. Metodología del trabajo.....	35
Figura 7. Estructura dimensional de metionina de cobre (III).....	46
Figura 8. Estructura dimensional de picolinato de cobre (III).....	47

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1.- Antecedentes

La insulina es una proteína pequeña de 51 aminoácidos que constan de dos cadenas A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos); es una de las hormonas más importantes en el cuerpo necesaria para que los alimentos sean convertidos en energía y para la regulación del consumo de glucosa por las células [1]. La insulina es producida por el páncreas, específicamente por las células llamadas células β . Cuando el páncreas no puede producir o no produce suficiente cantidad de insulina para las necesidades metabólicas, es cuando se presenta la enfermedad conocida como diabetes mellitus [1].

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por niveles elevados de azúcar en la sangre, debido a una carencia en la producción y/o función de la insulina [2]. Esta enfermedad se puede clasificar en dos tipos, la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2. La tipo 1 se identifica por un déficit de insulina, causado por la destrucción auto-inmune de las células beta del páncreas; mientras que la tipo 2, se especifica por una resistencia a la insulina, seguida por una reducción en la producción de insulina a medida que la enfermedad progresa [2]. Es conveniente mencionar que la diabetes mellitus se está convirtiendo en un problema de salud mundial, consecuencia del envejecimiento de la población, la urbanización y cambios en el estilo de vida. Durante las últimas tres décadas, el número de personas con diabetes mellitus se ha incrementado dramáticamente. Dado esto, es factible que este padecimiento se convierta en uno de los problemas más importantes de

salud pública de todos los países; ya que se ha estimado que aumente el número de pacientes a 439 millones en 2030 [3]. Es importante mencionar que la diabetes mellitus está resultando ser una carga importante en los países en desarrollo, con un 80% de los casos de diabetes mellitus detectados [3].

Los medicamentos para tratar la diabetes poseen un gran mercado en la industria farmacéutica y de salud; ya que actúan como inhibidores y disminuyen los niveles de glucosa en la sangre. Sin embargo, esta clase de drogas presentan varios efectos secundarios, como las infecciones del tracto urinario, infecciones micóticas genitales, aumento de la orina y los episodios de hipotensión [3]. Por lo tanto, el desarrollo de compuestos activadores a base de complejos de metal ha sido de interés farmacéutico; ya que estos podrían reducir los efectos genotóxicos de su consumo después de un largo plazo. Se han empleado diferentes iones de metales de transición, por ejemplo, el cromo (III), vanadio (IV), y zinc (II), y se ha encontrado que estos iones son capaces de disminuir significativamente los niveles de glucosa en sangre y son empleados para el tratamiento de la diabetes [5]. Se ha encontrado recientemente que los compuestos de cromo son esenciales para el tratamiento de la diabetes mellitus, ya que se cree que mejora la acción de la insulina, esto por la eficiencia del cromo para reducir la glucemia y la hiperlipidemia.

De acuerdo con el Consejo para la Nutrición Responsable, la suplementación dietética con cromo trivalente [cromo (III)] es generalmente considerada segura para los adultos a niveles de hasta 1000 µg/día. Los efectos secundarios son generalmente leves que incluyen moretones inexplicables, hemorragia nasal, erupción cutánea, disminución de la orina, letargo, pérdida de apetito, náuseas o vómitos, trastornos del sueño, dolor de cabeza y mareos, pero el cromo trivalente no tiene esencialmente una actividad genotóxica conocida o

riesgo carcinógeno. Desde 2005, la FDA (Food and Drug Administration: Agencia de Alimentos y Medicamentos) ha reconocido al cromo trivalente como un suplemento nutricional seguro que puede reducir el riesgo de resistencia a la insulina [4]. El cromo es un nutriente esencial requerido para el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante la mejora de la señalización intracelular. Vale la pena mencionar que todavía es polémico el tema de cromo si es esencial, ya que no existen vías metabólicas conocidas, ni proteínas que requieran de cromo. No obstante, el suplemento de cromo trivalente ingerido, parece ser útil en el tratamiento de la obesidad y la diabetes [3].

Es importante mencionar que estudios de laboratorio y clínicos indican que ciertas formas de cromo trivalente tienen diversas capacidades tales como la superación de la resistencia a la insulina (inhibiendo la diabetes), la supresión de la formación de radicales libres y la disminución de la presión sanguínea sistólica. Entre los compuestos de cromo esenciales para el tratamiento de la diabetes mellitus, destacan el picolinato de cromo (III) y metionina de cromo (III). Sin embargo, el picolinato de cromo (III) es el que se ha comercializado durante décadas. El picolinato de cromo (III) $[\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_3]$, es el complejo de cromo (III) más ampliamente estudiado, y se ha encontrado que es un metabolito muy importante en neurociencia, debido a que es capaz de bloquear ciertas sustancias capaces de provocar efectos adversos en el sistema nervioso central (conocidas como neurotóxicas). Otros reportes indican que es capaz de mejorar la translocación cromo a través de la AMP (proteína quinasa activada) en los adipocitos 3T3-L1. Adicionalmente, se ha reportado que el picolinato de cromo (III) mejora la captación de glucosa en adipocitos 3T3-L1 resistentes a la insulina a través de la activación de la vía P38 [3]. Además es capaz de aumentar la síntesis de proteínas estimulada por la insulina, a tal grado que es capaz de aumentar

significativamente los niveles de ARN de factor de crecimiento similar a la insulina 1 y factor de crecimiento similar a la insulina 1 receptor. Por otro lado, se ha reportado que el picolinato de cromo (III) aumenta la captación de glucosa en los adipocitos 3T3-L1 de insulina-resistencia, que está relacionada con la activación proteínas quinasas MAPK p38 (mitogen-activated protein kinase), independiente del efecto sobre la translocación de glucosa tipo 4. También se ha encontrado que el picolinato de cromo (III) es capaz de reducir el riesgo cardiovascular y mejorar la resistencia a la insulina a través de la sensibilización de la actividad de la insulina a través de la activación de la translocación de glucosa tipo 4. Especialmente, la monoterapia con cromo en forma levadura como suplemento alimenticio, ayuda significativamente en la reducción de triglicéridos, mejorando el control glucémico para la gestión de eventos adversos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; la terapia con insulina en la determinación del efecto de cromo como suplemento es impresionante [3].

El otro complejo de cromo (III) ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes es metionina de cromo (III) $[\text{Cr} (\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S})_3]$. Este compuesto es un polvo cristalino ligero, entre rojo y violeta, y difícil de disolver en etanol, que funciona como factor tolerante a la glucosa; favorece la liberación y acción de la insulina (es requerido por las células β del páncreas para regular la síntesis de insulina), mejora el metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos. Disminuye los niveles de cortisol en plasma, reduce el estrés y fortalece el sistema inmune. Así mismo se ha encontrado que la adición de metionina de cromo (III) como suplemento en la alimentación en cerdos promueve el crecimiento y uso del alimento, ya que ha mostrado influir en forma significativa en la reducción de grasa; lo que necesariamente conduce a un mejor aprovechamiento de la energía, [6, 7]. De igual forma, el

efecto de la metionina de cromo (III) hace reseña en bovinos, donde la manipulación de los niveles de glucosa sanguínea se traduce en regular niveles de glucosa y reducir problemas asociados al mismo, como la cetosis [8].

1.2.- Justificación

La diabetes mellitus hoy en día, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública. El tratamiento de esta enfermedad incluye un conjunto de medicamentos que son capaces de acoplarse con la estructura molecular de la insulina, lo que permite que la insulina presente en la sangre pueda ser “reactivada”. Pero este tratamiento con el tiempo puede desarrollar complicaciones, lo que conlleva al daño temporal o permanente de órganos internos. Dado esto, es necesario el diseño de nuevos compuestos con similar actividad pero menos tóxicos y que además disminuyan los efectos ocasionados por su uso frecuente. Una estrategia común para el diseño de nuevos fármacos implica desarrollar un compuesto y posteriormente probarlo, lo que conlleva a realizar un análisis detallado del padecimiento, identificar las posibles sustancias activas que puedan funcionar, sintetizar los compuestos químicos, así como las investigaciones in vitro y en animales de experimentación, posteriormente probar la eficacia en humanos y finalmente la comercialización del producto; lo que puede tardar décadas con un gasto exagerado de recursos económicos y humanos. Una alternativa, implica el empleo de la química cuántica computacional, la cual permite estudiar fármacos comerciales con propiedades activadoras de la insulina, tomándolos como referencia para el diseño de nuevos fármacos que conserven o tengan una similar reactividad que los comerciales; pero disminuyendo la toxicidad y los efectos ocasionados por su uso de frecuente. Por lo tanto, en el presente trabajo se emplean las teorías aceptadas de la mecánica

cuántica para estudiar la reactividad exhibida por compuestos activadores de la insulina con la intención de identificar sus sitios más reactivos y con base en esto, evaluar nuevos compuestos con similar reactividad pero con el empleo de centros metálicos asociados a compuestos menos tóxicos.

1.3 Hipótesis

El estudio de la reactividad de metionina y picolinato de cromo (III), mediante métodos computacionales llevará al estudio de nuevos compuestos con centros metálicos diferentes que sean activadores de la insulina y presenten similar reactividad.

1.4.-Objetivos

1.4.1.-General

Evaluar los descriptores de reactividad globales y locales, en fase gas y acuosa, para metionina y picolinato de cromo (III) empleando la TFD en el nivel de teoría B3LYP/6-311G++ (2d, 2p).

1.4.2.- Particulares

- Realizar la búsqueda conformacional mediante mecánica molecular para encontrar el conformero de menor energía de la metionina y el picolinato de cromo (III).
- Optimizar los conformeros de menor energía utilizando TFD con el nivel de teoría B3LYP/6-311G++ (2d, 2p), para incluir el efecto de la correlación electrónica.

- Evaluar los descriptores de reactividad global de la metionina y picolinato de cromo (III).
- Evaluar los descriptores de reactividad local de la metionina y picolinato de cromo (III) mediante el mapeo de los orbitales frontera y la función Fukui.
- Diseñar de compuestos alternativos sustituyendo el átomo de cromo por cobre, magnesio, plata y zinc.
- Determinar y analizar la reactividad de los compuestos alternativos que mantenga la reactividad de los compuestos base a través de métodos computacionales.

1.5.- Referencias

- [1] Ahmann A. (2007). Guidelines and Performance measures for diabetes. *The American Journal Manag Care*, 13(2), S41-S46.
- [2] Broadhurst C.L., y Domenico P. (2006). Clinical Studies on Chromium Picolinate supplementation in Diabetes Mellitus A Review. *Diabetes Technology Therapeutics*, 8(6),677- 678.
- [3] Mei P., y Xiaoping Y. (2015). Controlling diabetes by chromium complexes: The role of the ligands. *Journal of Inorganic Biochemistr*, 146, 97-103.
- [4] Kimberly A.B., Charlotte A. B., Laura Y., William T.C. (2015). Dietary chromium supplementation for targeted treatment of diabetes patients with comorbid depression and binge eating. *Medical Hypotheses*, 85, 45-48.
- [5] Nuttawisit Y., Khajadpai T., Somsak S., Vithaya R. (2013). Synthesis of chromium (III) complex with 1-hydroxy-2-pyridinone-6-carboxylic acid as insulin-mimetic agent and its spectroscopic and computational studies. *Journal of Molecular Structure*, 1031, 144-151.
- [6] Page, T. G., Ward T. L., Southern L. L. (1990). Chromium supplementation of corn-soybean meal diets for finishing swine. *Journal of Animal Science*, 68(Suppl. 1), 39.
- [7] Page, T. G., Southern L. L., Ward T. L., Thompson D. L. (1993). Effect of chromium picolinate on growth and serum and carcass traits of growing-finishing pigs. *Journal of Animal Science*, 71, 656–662.
- [8] Chang, X., Mowat D.N., and Spiers G.A. (1992). Carcass characteristics and tissue mineral contents of steers fed supplemental chromium. *Canadian Journal of Animal Science*, 72, 663.669.

CAPÍTULO II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1.- La ecuación de Schrödinger

En los sistemas mecano cuánticos, la ecuación de Schrödinger (ec. 1), permite explicar el movimiento de las partículas subatómicas.

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

Esta ecuación presenta la forma de la ecuación de onda y surge de la duplicidad de comportamiento que exhiben las partículas subatómicas. Es importante mencionar que la función de onda Ψ de la partícula no es un observable en sí, sino una construcción matemática con la que se puede obtener la función, de la ecuación 2:

$$[\Psi]^2 = \Psi \Psi^* \quad \text{Ecuación 2}$$

la cual se puede interpretar como la densidad de probabilidad de distribución de la partícula en el espacio; esta función a diferencia de Ψ , si es un observable. Para obtener la ecuación de Schrödinger de un conjunto de partículas, se procede de igual forma, sólo que la función dependerá de las coordenadas de todas las partículas en el sistema; estas coordenadas se pueden considerar como el vector \mathbf{r} . La ecuación 1 incluye el tiempo; para el caso en que el potencial V no dependa de este, simplificando así la función de onda, escribiéndola como un

producto de una función que depende sólo de las coordenadas de las partículas y otra que depende del tiempo, (ec. 3),

$$\Psi(r, t) = \Psi(r) \gamma(t) \quad \text{Ecuación 3}$$

Implementando la ecuación 3 en la 1, obteniendo dos ecuaciones independientes; de las cuales la más importante es la ecuación 4 que describe el comportamiento de la función de onda en términos de \mathbf{r} :

$$\hat{H}\Psi(r) = E\Psi(r) \quad \text{Ecuación 4}$$

donde E que es la constante de separación de las dos ecuaciones en distintas variables, es la energía total del sistema, mientras que H es el operador Hamiltoniano del sistema, que se define como:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V \quad \text{Ecuación 5}$$

La ecuación 4 presenta muchas soluciones que corresponden a distintas energías del sistema. La función de onda que corresponde a la energía más baja posible y es la que representa el estado fundamental o estado basal del sistema [1, 2].

2.2. - El Hamiltoniano Molecular

En un sistema molecular, la función de onda depende de todas las coordenadas de los núcleos y electrones que intervienen de igual forma en el Hamiltoniano molecular. En las expresiones siguientes se denotan como \mathbf{r} al vector de las $3N$ coordenadas de los n electrones y \mathbf{R} al vector de las N coordenadas de los N núcleos y a los elementos individuales de estos vectores serán denotados como r_i y R_l respectivamente. Así, de acuerdo a la ecuación 5 el Hamiltoniano molecular se expresa como la suma de un término de energía cinética y otro de energía potencial, (ec. 6).

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V \quad \text{Ecuación 6}$$

Escritos en forma desglosada los dos operadores tienen la forma, de las ecuaciones 7 y 8.

$$\hat{T} = -\frac{1}{2}\sum_k \left(\frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \right) - \frac{1}{2}\sum_k M_l^1 \left(\frac{\partial^2}{\partial x_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_l^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_l^2} \right) \quad \text{Ecuación 7}$$

$$\hat{V} = -\sum_i^{el} \sum_l^{nuc} \frac{z_l}{r_i - R_l} + \sum_i^{el} \sum_{j<i}^{el} \frac{l}{r_i - r_j} + \sum_l^{nuc} \sum_{m<l}^{nuc} \frac{z_l z_m}{R_m - R_l} \quad \text{Ecuación 8}$$

donde \mathbf{M} y \mathbf{Z} representan la masa y la carga de los núcleos. Los dos términos del operador de energía cinética representan la energía cinética de los electrones y los núcleos, mientras que los tres términos del operador de energía potencial representan la atracción núcleo-electrón y las repulsiones electrón-electrón y electrón-núcleo [1, 2].

2.3. - Superficies de Energía Potencial

Mediante la ecuación de Schrödinger de la parte electrónica de un sistema, se obtiene la solución de la energía electrónica del mismo, esto en función de las coordenadas nucleares y determina la importancia de la superficie de energía potencial, para cada función de onda electrónica $\Psi_{el}(\mathbf{r}; \mathbf{R}_0)$; en este punto la que interesa evaluar es la correspondiente al estado fundamental del sistema. Para un sistema de moléculas de N átomos, después de la aplicación de la aproximación de Born-Oppenheimer y núcleos fijos, queda $3N-6$ coordenadas \mathbf{q} independientes que representan las vibraciones del sistema. La energía electrónica en función de las $3N-6$ coordenadas independientes al sistema, $E(\mathbf{q})$ es una hipersuperficie de dimensiones (es la energía como función de la variación de cada una de las coordenadas moleculares) que presenta características importantes asociadas a la química-física del sistema considerado. Cabe resaltar, que existen dos magnitudes matemáticas básicas las que son de gran importancia para el análisis de las superficies de energía potencial, una de ellas el vector gradiente de la energía respecto a las coordenadas nucleares [5].

$$g(\mathbf{q}) = \left[\frac{\partial E(\mathbf{q})}{\partial q_1} \dots \frac{\partial E(\mathbf{q})}{\partial q_{3N-6(S)}} \right] \quad \text{Ecuación 9}$$

En principio, este gradiente podría calcularse mediante diferencias finitas de la energía en dos conformaciones nucleares relativamente próximas; el gradiente $g(\mathbf{q})$ indica aquellos puntos para los cuales $g(\mathbf{q})=0$ tiene especial importancia para la química dado que se asocian con las estructuras de equilibrio y los estados de transición [5].

La segunda magnitud de importancia para el análisis de las superficies de energía potencial, es la matriz Hessiana (ec.10), la matriz de las segundas derivadas de la energía respecto a las $3N-6$ coordenadas nucleares independientes [5].

$$H(q) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E(q)}{\partial q_l \partial q_l} & \dots & \frac{\partial^2 E(q)}{\partial q_l \partial q_{3N-6(S)}} \\ \frac{\partial^2 E(q)}{\partial q_{3N-6(S)} \partial q_l} & \dots & \frac{\partial^2 E(q)}{\partial q_{3N-6(S)} \partial q_{3N-6(S)}} \end{bmatrix} \quad \text{Ecuación 10}$$

La matriz Hessiana actúa en la misma forma que la segunda derivada de una función de una variable, permitiendo determinar la curvatura de la función en el espacio $3N-6$ dimensional; la forma de obtener la curvatura consiste en diagonalizar la matriz, obteniendo los valores propios, que pueden ser positivos, negativos o nulos y que caracterizan la magnitud de la curvatura en un punto determinado [5]. Los vectores propios de la matriz Hessiana dan las direcciones en que se miden las respectivas curvaturas. En particular, un punto para el cual todos los valores propios son positivos implica que se encontrarán en presencia de un mínimo de la $\mathbf{E}(\mathbf{q})$; este mínimo no es el más bajo posible, usualmente se le llama mínimo local. El mínimo local más bajo de toda la superficie de energía potencial, será el mínimo global del sistema; estos corresponden a la estructuras más estables del sistema químico [5].

2.4 - Método Hartree-Fock

Hartree desarrolló este método en 1927, para calcular las energías y configuraciones de átomos polielectrónicos considerando ideas previas sugeridas por Bohr. Así mismo, Hartree se basó en que un sistema atómico podía describirse admitiendo que cada electrón se encuentra en un estado estacionario en el campo generado por el núcleo y los demás electrones [3]. En el Hamiltoniano electrónico la energía potencial incluye tres términos, uno correspondiente a la repulsión nuclear, otro para la atracción electrón-núcleo y uno más para la repulsión interelectrónica, cuyo término es el más difícil de tratar desde el punto matemático, lo podemos representar como: (ec. 11).

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Ecuación 11}$$

Note que de acuerdo a la ec. 11 los electrones interactúan uno a uno mediante un potencial coulombiano. Sin embargo, si se considera que los electrones mantienen interacción promedio con los demás electrones del sistema, es posible sustituir la ecuación 11 con la 12:

$$\hat{H}^2 = \sum_{i < j}^n \hat{H}_{ij}^2 = \sum_i^n \hat{V}_i^{av} \quad \text{Ecuación 12}$$

Por lo cual, se describe el hamiltoniano total del sistema, ec. 13, en la aproximación de los núcleos fijos, de la forma siguiente:

$$\hat{H}_{tot} = \hat{H}_{el} + \sum_{a < b}^{n_{\text{nucleos}}} \frac{Z_a Z_b}{|R_a - R_b|} \quad \text{Ecuación 13}$$

donde, el hamiltoniano electrónico lo podemos escribir como, ec. 14 [3].

$$\hat{H}_{el} = \sum_i^n (\hat{H}_i^1 + \hat{V}_i^{av}) = \sum_i^n \hat{F}_i \quad \text{Ecuación 14}$$

introduciendo así el operador de Fock F . La parte monoeléctronica exacta del hamiltoniano contiene tanto la energía cinética como la interacción del electrón con todos los núcleos del sistema, en la forma, (ec. 15):

$$\hat{H}_i^1 = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^N \frac{Z_a}{|R_a - r_i|} \quad \text{Ecuación 15}$$

Con esta sustitución se puede transformar el problema total, de tal manera que ahora los operadores de Fock dependen sólo de una partícula; si bien tenemos el operador hamiltoniano dividido en partes formalmente monoeléctronicas [4]. En la aproximación de las partículas independientes, un punto a descartar es que permite considerar que cada electrón, al moverse en el campo promedio de los demás electrones, posee su propia función monoeléctronica. Al denominar ϕ como función monoeléctronica, se podría obtener la ecuación 16:

$$\hat{F}_i \phi_i(r_i) = \varepsilon_i \phi_i(r_i) \quad \text{Ecuación 16}$$

Las funciones $\phi_i(\mathbf{r}_i)$ se denominan espín-orbitales moleculares, mientras que ϵ_i son las energías orbitales. En la ecuación 20 (página 18) denominada ecuación de Hartree-Fock [4].

Las energías orbitales tienen una interpretación física muy atractiva, ya que al corresponder a la energía necesaria para remover un electrón, pueden interpretarse como el respectivo potencial de ionización del sistema pero con signo contrario [3, 6]. Por otra parte, dado lo que se apuntó antes sobre la normalización de la función de onda, escogemos las funciones $\phi_i(\mathbf{r}_i)$ en forma ortonormal, lo cual quiere decir, que:

$$\int \phi_i(r_i)\phi_j^*(r_i)dr_i = \delta_{ij} \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases} \quad \text{Ecuación 17}$$

Entonces, se formula la función total del sistema en función de los espín-orbitales $\phi_i(\mathbf{r}_i)$; a lo cual inmediatamente se deduce que las variables son independientes [3, 6].

Entonces se puede representar la función $\Psi_{el}(\mathbf{r},\mathbf{R})$ como:

$$\psi_{el}(r_1, \dots, r_n) = \prod_{i=1}^n \phi_i(r_i) \quad \text{Ecuación 18}$$

El producto Hartree no cumple con la condición de antisimetría de la función de onda electrónica al intercambio de dos partículas expresado para fermiones, lo que complica más la ecuación. La extensión más simple posible consiste en un determinante de la combinación lineal de productos Hartree convenientemente antisimetrizada, denominado determinante de Slater [3, 6].

$$\Psi_{el}(r_1, \dots, r_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_2(r_1) & \dots & \phi_n(r_1) \\ \phi_1(r_2) & \phi_2(r_2) & \dots & \phi_n(r_2) \\ \phi_1(r_n) & \phi_2(r_n) & \dots & \phi_n(r_n) \end{vmatrix} \quad \text{Ecuación 19}$$

Utilizando la expresión para la función de onda electrónica, y los operadores de Fock, es posible derivar las ecuaciones de Hartree-Fock con una forma explícita para los operadores de interacción promedio de cada uno de los electrones y al resolverla 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 [3, 6].

2.5. - El principio variacional

Al introducir la aproximación CLOA (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos) es posible reducir el problema de cómo encontrar las funciones orbitales moleculares $\phi_i(\mathbf{r}_i)$, a encontrar los coeficientes de las combinaciones lineales de las funciones de base, dado que las funciones base χ_μ son conocidas pues se seleccionan previamente. La ventaja es que se ha reducido el problema funcional a un problema algebraico [8]. En la teoría de Hartree-Fock, la forma de determinar estos coeficientes es recurrir al principio variacional; este teorema dice que el valor esperado de la energía obtenido con cualquier función de las coordenadas electrónicas que sea antisimétrica y esté normalizada, es mayor o igual que la energía de la función de onda exacta del sistema. Dicho de otra forma, la función de onda exacta del sistema sirve como un límite inferior para las energías calculadas con cualquier otra función de prueba. Dada la función CLOA expresada en el conjunto de funciones de base que se escoge, el problema de determinar los coeficientes consiste en variarlos hasta obtener el valor

mínimo posible de energía. De esta forma el teorema variacional asegura que esta energía nunca será más baja que la energía real del sistema y que en tanto se mejore la representación de la función más cerca, se estará de ella [8].

2.6.- Métodos semiempíricos

Los métodos de estructura electrónica ab initio como Hartree-Fock, presentan el inconveniente que son muy costosos desde el punto de vista computacional y sólo se pueden aplicar a moléculas de tamaño reducido. La principal limitante es el tiempo que conlleva para evaluar el gran número de integrales bielectrónicas sobre las funciones base en el caso del método Hartree-Fock [9].

Por el contrario los métodos de mecánica molecular son aplicables para moléculas grandes, pero no tienen en cuenta en forma explícita la estructura electrónica; por lo que es necesario encontrar una metodología intermedia que permita tratar la estructura electrónica de las moléculas pero en forma aproximada pero sin los requisitos costoso de los métodos ab initio. Esta alternativa la proporcionan los métodos semiempíricos y los métodos de funcionales de la densidad [9].

Los métodos semiempíricos se basan en la teoría de Hartree-Fock pero realizan aproximaciones drásticas que permiten eliminar alguna parte de las integrales que son necesarios calcular. Las aproximaciones que se realizan modifican la matriz de Fock, que expresada en términos de funciones de base en la aproximación CLOA tiene la forma:

$$F_{\mu\nu} = \langle \mu | \hat{H}_L | \nu \rangle + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\nu\sigma) \right] \quad \text{Ecuación 20}$$

donde \mathbf{P} es la matriz densidad y \hat{H}_L es la parte monoeléctrica del Hamiltoniano [9, 10].

De los métodos semiempíricos, el antecesor de todos los métodos modernos de estructura molecular es el método de Hückel (HMO: Hückel Molecular Orbitals), en donde se realizan las siguientes aproximaciones drásticas:

- ✓ Se tratan únicamente los electrones π .
- ✓ Se ignora la repulsión coulombiana entre los electrones π .
- ✓ Se asumen valores fijos para las integrales restantes.

Los métodos semiempíricos más modernos se basan en la aproximación ZDO (zero-differential overlap) que implica:

$$\int \varphi_{\mu}(r)\varphi_{\nu}(r) = 0 \quad \text{si } \mu \neq \nu \quad \text{Ecuación 21}$$

lo que origina no solamente la ortonormalidad de los orbitales, sino también la anulación de muchas integrales bielectrónicas:

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma}(\mu\mu|\lambda\lambda) \quad \text{Ecuación 22}$$

Esta aproximación y el hecho diferencial de tratar únicamente a los electrones de valencia son la base de todos los métodos semiempíricos modernos [9, 1], los cuales se muestran en la siguiente Figura 1:

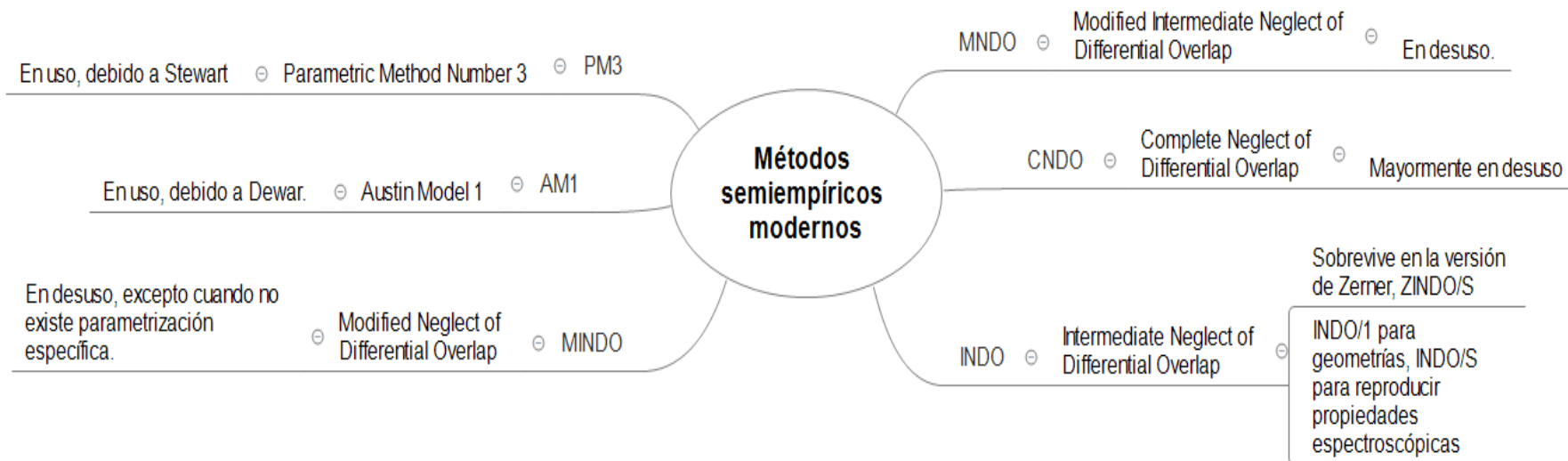


Figura 1. Métodos semiempíricos modernos

Además de las aproximaciones derivadas de la ZDO, todos los métodos usan parámetros específicos que les permiten aproximar de forma más o menos correcta distintas propiedades de distintos grupos de moléculas [9, 10].

2.7. - Métodos de funcionales de la densidad

2.7.1. - Teoremas de Hohenberg-Kohn

Los observables en la mecánica cuántica son calculados a partir de la función de onda de muchos cuerpos. La Teoría Funcional de Densidad en 1964 [11] fue modificada y reajustada por Hohenberg y Kohn, ellos demostraron que existe una relación uno a uno entre la densidad electrónica y el potencial externo, para el estado fundamental $\psi(\mathbf{r})$. Dicho en otras palabras, la densidad electrónica en el estado fundamental contiene la información de un sistema electrónico [12]. Hohenberg y Kohn mostraron que la energía es un funcional que depende de la densidad a través de la relación:

$$E[\rho] = F[\rho] + \int dr \rho(r)v(r) \quad \text{Ecuación 23}$$

Donde $F[\rho]$ es el funcional universal que contiene a la energía cinética $T[\rho]$ y la interacción electrón-electrón $V_{ee}[\rho]$. Aplicando un segundo teorema, Hohenberg y Kohn demostraron que la densidad electrónica del estado basal es aquella que minimiza al funcional de energía $E[\rho]$. Así, la función de onda suele ser muy compleja a utilizar, ya que para N partículas será una función de $3N$ variables, mientras que la densidad es más fácil de utilizar, ya que será una

función de 3 variables, independientemente del número de partículas. El problema, es que no se conoce la forma exacta del funcional $F[\rho]$ [12].

2.7.2.- Modelo de Kohn y Sham

La aproximación al funcional universal $F[\rho]$ fue demostrada por Kohn y Sham; pero para lograrlo recurrieron a un sistema ficticio el cual está constituido por un sistema de N electrones no interactuantes. Esto significa que tal sistema puede estar representado por un determinante denominado determinante de Slater, cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (orbitales ϕ_i), donde la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales:

$$T_s = \sum_{i=1}^N \int dr \phi_i^*(r) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(r) \quad \text{Ecuación 24}$$

mientras que la densidad electrónica corresponde a la suma de densidades orbitales[13, 14]:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N \rho_i(r) = \sum_{i=1}^N \phi_i^*(r) \phi_i(r) \quad \text{Ecuación 25}$$

Un término adicional en el modelo de Kohn y Sham es la aproximación a la interacción electrón-electrón, ya que propone como parte principal de ésta a la interacción coulombiana:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint dr dr' \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} \quad \text{Ecuación 26}$$

y con esto el funcional universal se escribe como:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Ecuación 27}$$

donde es claro que el funcional de intercambio y correlación, $E_{xc}[\rho]$ se define como:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad \text{Ecuación 28}$$

Los orbitales de Kohn y Sham son aquellos que satisfagan las ecuaciones integro-diferenciales de Kohn y Sham:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(r) \right) \varphi_i(r) = \varepsilon_i \varphi_i(r) \quad \text{Ecuación 29}$$

y que generarán la energía del estado fundamental [15].

El potencial de Kohn-Sham $V_{eff}(\mathbf{r})$ incorpora los efectos de la interacción entre los electrones así como el posible potencial externo de confinamiento $v(\mathbf{r})$. Adicionalmente el potencial de Kohn-Sham se define como la derivada funcional:

$$V_{eff}(r) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} + v(r) = \int dr' \frac{\rho(r')}{|r-r'|} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} + v(r) \quad \text{Ecuación 30}$$

Así $v_{xc}[\rho] = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)}$ denominado potencial de intercambio-correlación, debe emplear expresiones aproximadas.

El fundamento básico del método de Kohn-Sham, se resume con el problema de N partículas interactuantes entre ellas, y confinadas en un cierto potencial externo, redefiniendo en términos de un sistema artificial donde las partículas no interactúan pero se mueven bajo la acción de un distinto potencial efectivo. Modelando los efectos de la interacción del sistema físico original de forma que ambos problemas tengan la misma distribución de densidad y la misma energía [15].

Las ecuaciones de Kohn-Sham son similares a las del método de Hartree-Fock y por tanto se resuelven como éstas, de manera iterativa y autoconsistente, determinadas por el potencial v_{eff} y éste a su vez depende implícitamente de los φ_i a través de su relación con la densidad. La diferencia de los métodos es que tienen asociados potenciales efectivos diferentes [15].

2.7.3 Descriptores globales de reactividad

Mediante TFD es posible definir conceptos de reactividad química como el potencial químico electrónico (μ), este fue definido por Parr and Pearson [16] como:

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad \text{Ecuación 31}$$

el cual es el negativo de la electronegatividad introducido por Mulliken. La dureza global (n) puede calcularse a partir de [18]:

$$n = I - A \quad \text{Ecuación 32}$$

donde I es la energía de ionización vertical, que puede evaluarse mediante, ec. 33:

$$I = E(N - 1) - E(N) \quad \text{Ecuación 33}$$

mientras que A representa la afinidad electrónica vertical y se calcula como:

$$A = E(N) - E(N + 1) \quad \text{Ecuación 33}$$

Donde $E(N)$ y $E(N + 1)$ son las energías totales del estado fundamental en el neutro N y cargadas individualmente $(N + 1)$ [16], la electrofilicidad se indica con ω [17] y fue introducida por Parr [19] y se define como, ec. 35:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2n} \quad \text{Ecuación 34}$$

Conforme a estas definiciones, este índice mide la predisposición de las especies químicas a aceptar electrones. Así, un buen nucleófilo se caracteriza por valores bajos de ω ; y por consiguiente, un buen electrófilo se caracteriza por valores altos de ω [19].

2.7.4.-Descriptores locales de reactividad: Función Fukui

El principio de HSAB se ha utilizado en un sentido local en términos de conceptos TFD como función f de Fukui (r) [20].

Gázquez y Méndez [20], mostraron que los sitios en las especies químicas con los valores más grandes de la Función Fukui's $f(r)$ son los que tienen mayor reactividad. La Función Fukui es definida como [20, 21]:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{\mathbf{v}} \quad \text{Ecuación 35}$$

donde $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica, N es el número de electrones y \mathbf{v} es el potencial externo ejercido por el núcleo. La Función Fukui es un descriptor de reactividad local que indica las regiones preferentes donde una especie química cambiará su densidad donde el número de electrones es modificado; esto indicará qué tan propensa es la densidad electrónica a deformarse al aceptar o donar electrones [22, 23]. También, es posible definir las correspondientes funciones Fukui condensada o atómica en el j -ésimo sitio atómico.

$$f_j^- = q_j(N) - q_j(N - 1) \quad \text{Ecuación 36}$$

$$f_j^+ = q_j(N + 1) - q_j(N) \quad \text{Ecuación 37}$$

$$f_j^0 = \frac{1}{2} q_j(N + 1) - q_j(N - 1) \quad \text{Ecuación 38}$$

para un ataque electrofílico f_j^- , nucleofílico f_j^+ o un ataque por radicales libres f_j^0 , en la molécula referente, respectivamente. En estas ecuaciones, la carga atómica es evaluada por análisis poblacionales de Mulliken, cargas derivados del mapa de potencial electrostático, etc. del sitio atómico j ésimo en especies químicas neutrales (N), aniónicas ($N+1$) o catiónicas ($N-1$). Sin embargo, es importante mencionar que independientemente de las aproximaciones utilizadas para los cálculos de la función Fukui, todos siguen una ecuación exacta:

$$\int f(r) dr = 1 \quad \text{Ecuación 39}$$

lo cual es importante en el uso de la función Fukui como un índice de reactividad intramolecular [23].

Adicionalmente la blandura local, $\mathbf{s}(\mathbf{r})$, está dada por:

$$s(r) = S f(r) \quad \text{Ecuación 40}$$

Donde \mathbf{S} es la blandura local del sistema, ec. 42:

$$S = \left(\frac{1}{I - A} \right) \quad \text{Ecuación 41}$$

Se puede definir de manera similar la blandura local condensada utilizando las ecuaciones (32-34) en (36) para obtener las respectivas $s_j^-(r)$, $s_j^+(r)$ y $s_j^0(r)$. Estos índices de reactividad locales se han aplicado con éxito para entender la reactividad en diferentes situaciones químicas [23].

2.8.- Referencias

- [1] Foresman J.B., Frish A. (1996). Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. *Gaussian Inc. Pittsburgh, PA. pp.3*
- [2] Zorrilla D. (2001). Cálculo teórico de propiedades moleculares mediante bases no estándar. Universidad de Cádiz, España, 11-13, pp. 2-3.
- [3] Mendes O. (2015). Superficies de energía potencial y dinámica reactiva y no reactiva en el Sistema ClO₂. Universidad Autónoma de Madrid, España, 2, pp. 11-15.
- [4] Levine I. N. (2001). Química Cuántica. 5a. edición, Madrid España: Pearson Educación S. A., pp. 415-419, 512-514.
- [5] Young D. (2001). Computational Chemistry; A practical guide for applying techniques to real world problems. New York: Wiley, 20, pp. 173-177.
- [6] Ample F. (2004). Estudio teórico de la absorción y reactividad de especies nitrogenadas sobre superficies metálicas. Universidad Rovira i Virgili, España, 2, pp. 5-8.
- [7] Climent M. (2012). Determinación teórica de la espectroscopia y foto reactividad de biocromóforos. Universidad de Valencia, España, 1, pp. 27-32
- [8] Cuan M. (1993). Activación del enlace C-H en la molécula de metano por níquel. México, 2, pp. 18-19.
- [9] González A. (2008). 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, 3, pp. 35-37.
- [10] Fernández I. (2004). 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, 2, pp. 33.

- [11] Hohenberg P. y Kohn W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Rev.* 136 B864.
- [12] Capelle K. (2006). A Bird's-Eye View of Density-Functional Theory. Universidad de Sao, Brasil, pp. 10 -15.
- [13] Kohn W., Sham L.J. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* 140 (4A): A1133-A1138.
- [14] Parr, R. G. y Yang, W. (1989). Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. Oxford University Press: New York.
- [15] Garza J., Nichols J.A., Dixon D.A. (200). The role of the local-multiplicative Kohn-Sham potential on the description of occupied and unoccupied orbitals. *The Journal of Chemical Physics.* 113, 6029.
- [16] Parr R.G., Donnelly R.A., Levy M., Palke W.E. (1978). Electronegativity: The density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics,* 68, 3801.
- [17] Gazquez J.L. (2008). Perspectives on the Density Functional Theory of Chemical Reactivity. *Journal of the Mexican Chemical Society,* 52, 3.
- [18] Pearson R.G. *Inorganica Chimica,* acta 1995, 240, 93.
- [19] Parr R.G.; Chattaraj. P. K. *Journal of the American Chemical Society,* 1999, 121, 19922/1924.
- [20] Parr, R.G., Yang W. (1989). Functional Theory of atoms and Molecules, Oxford University Press, New York.
- [21] Gázquez J.L., Mendez F. (1994). *The Journal of Physical Chemistry,* 98, 4591– 4593..
- [22] Méndez F., Gázquez J. L. (1994). *Journal of the American Chemical Society,* 116, 9298–9301.
- [23] Parr R.G., Yamg W. (1984) *Journal of the American Chemical Society,* 106, 4048/4049.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este trabajo, se estudiaron dos compuestos: metionina de cromo (III) y picolinato de cromo (III), que se muestran en las figuras respectivamente. Estos compuestos reportados previamente en la literatura, se sabe que actúan como activadores de la insulina [1, 2].

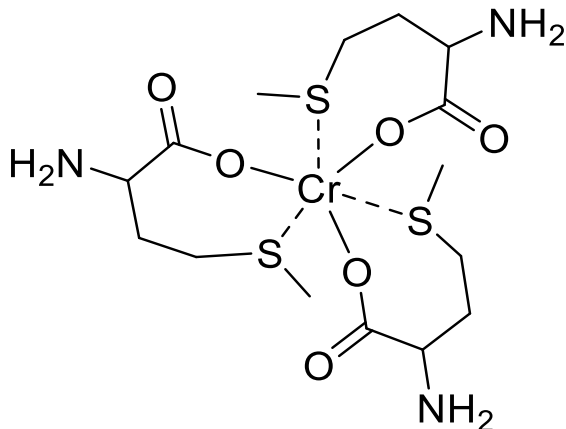


Figura 2.- Metionina de cromo (III)

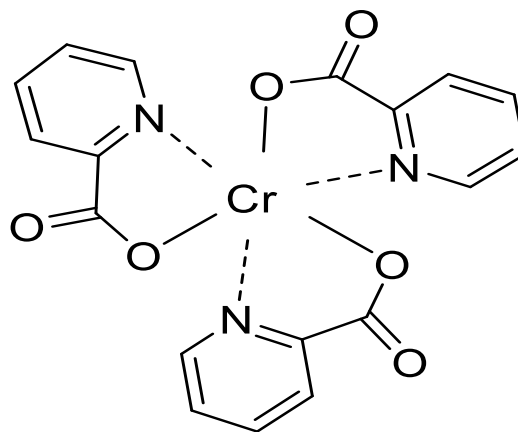


Figura 3.- Picolinato de cromo (III)

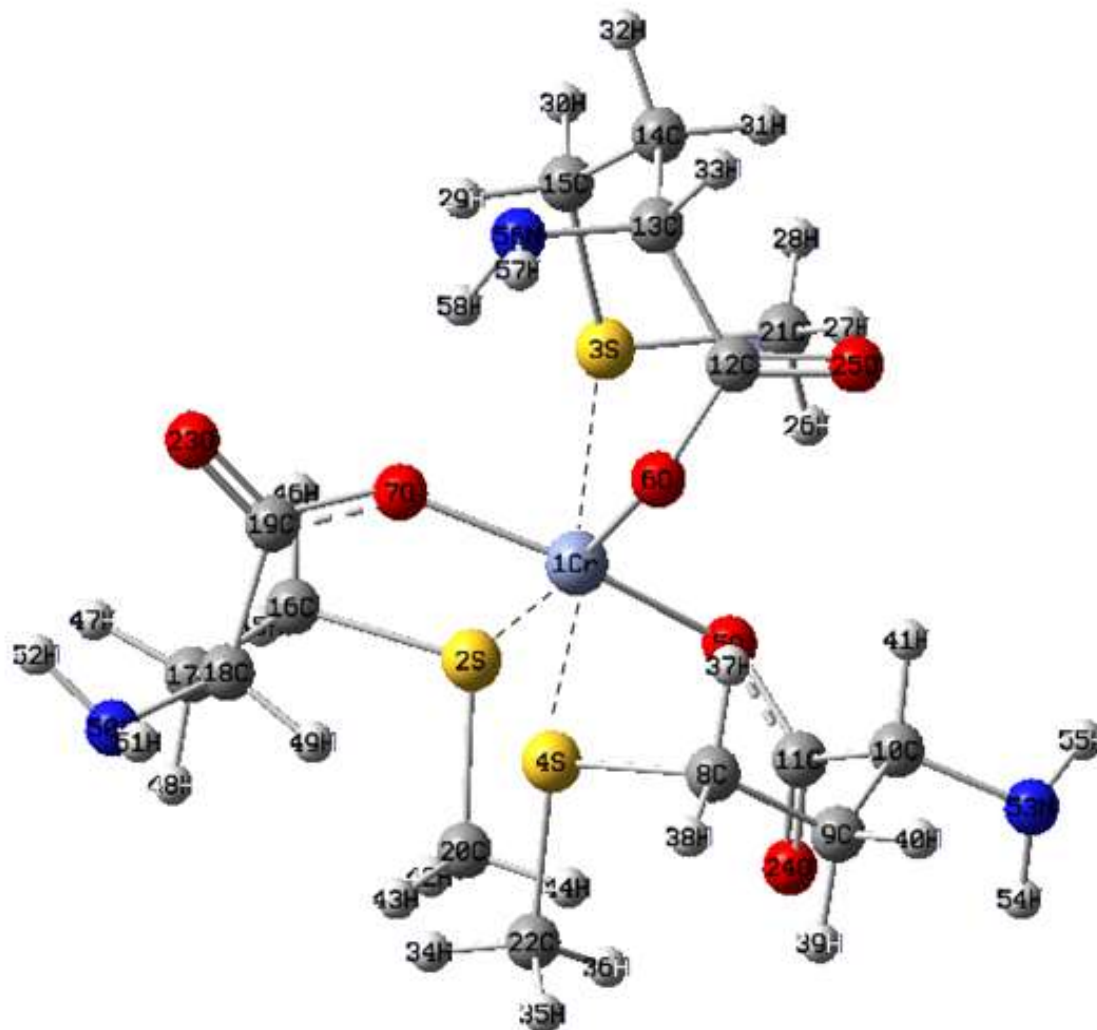


Figura 4.- Estructura dimensional de metionina de cromo (III).

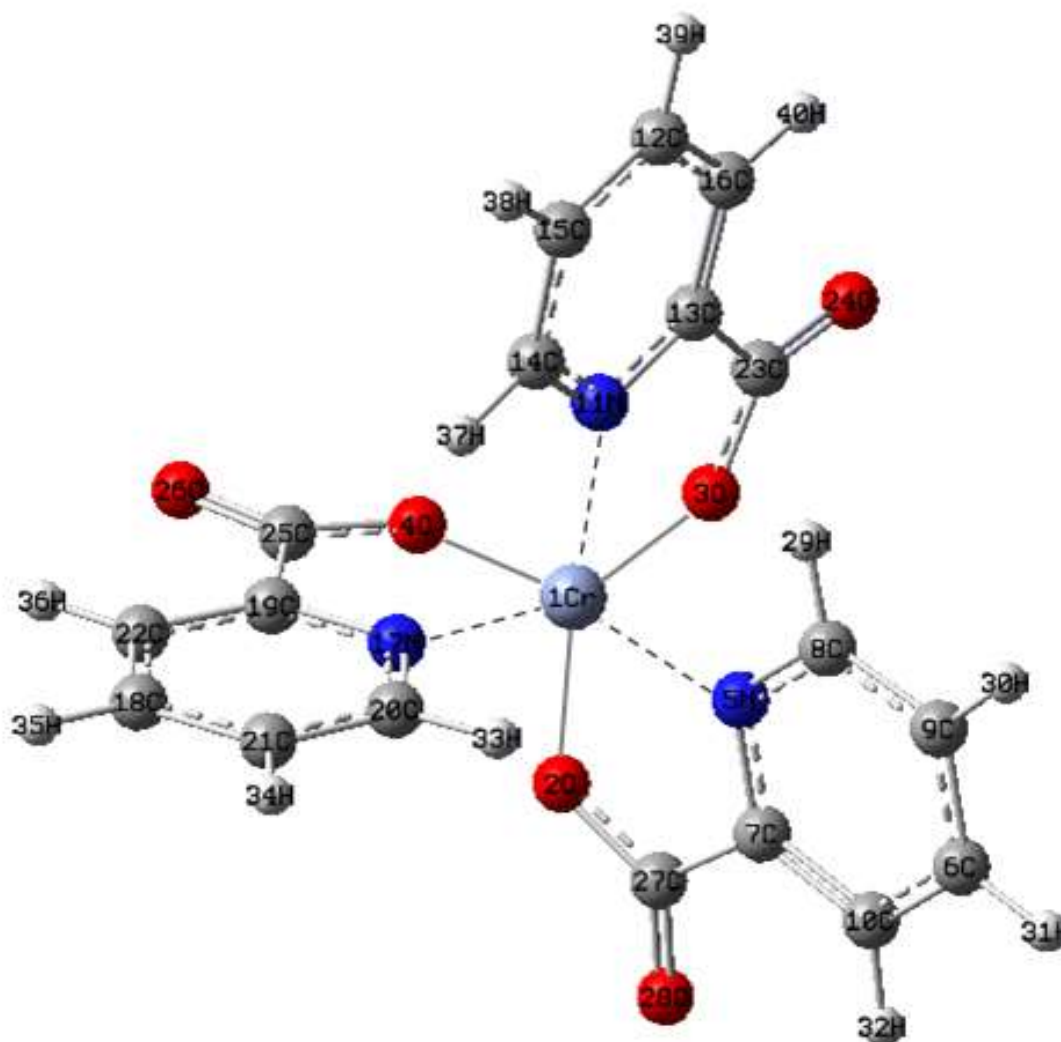


Figura 5.- Estructura dimensional de picolinato de cromo (III).

La metodología empleada para el desarrollo de este trabajo se describe a continuación:

I.- Construcción con el programa Spartan 10 v1.1.0, de los compuestos metionina y picolinato de cromo (III).

II.- Análisis conformacional de los compuestos metionina y picolinato de cromo (III), para obtener el conformero de menor energía.

III.- Optimización de los conformeros de mínima energía de ambos compuestos metionina y picolinato de cromo (III), con el método TFD con la base B3LYP/6-311++G(2d,2p).

IV.- Análisis de los descriptores globales de reactividad para los compuestos metionina y picolinato de cromo (III), con la intención de identificar su comportamiento como electrófilo o nucleófilo, con base en los valores de electrofilicidad.

V.- Análisis del mapeo de los orbitales frontera HOMO y LUMO, para identificar las zonas más reactivas de los compuestos y determinar si son susceptibles a un ataque de tipo electrofílico o nucleofílico.

VI.- Determinación de los descriptores locales de reactividad, empleando la Función Fukui mediante la diferencias de densidades, con la intención de identificar la zona que es susceptible a ataques de tipo nucleofílico, electrofílico o por radicales libres.

La metodología completa se ilustra en la Figura 6.

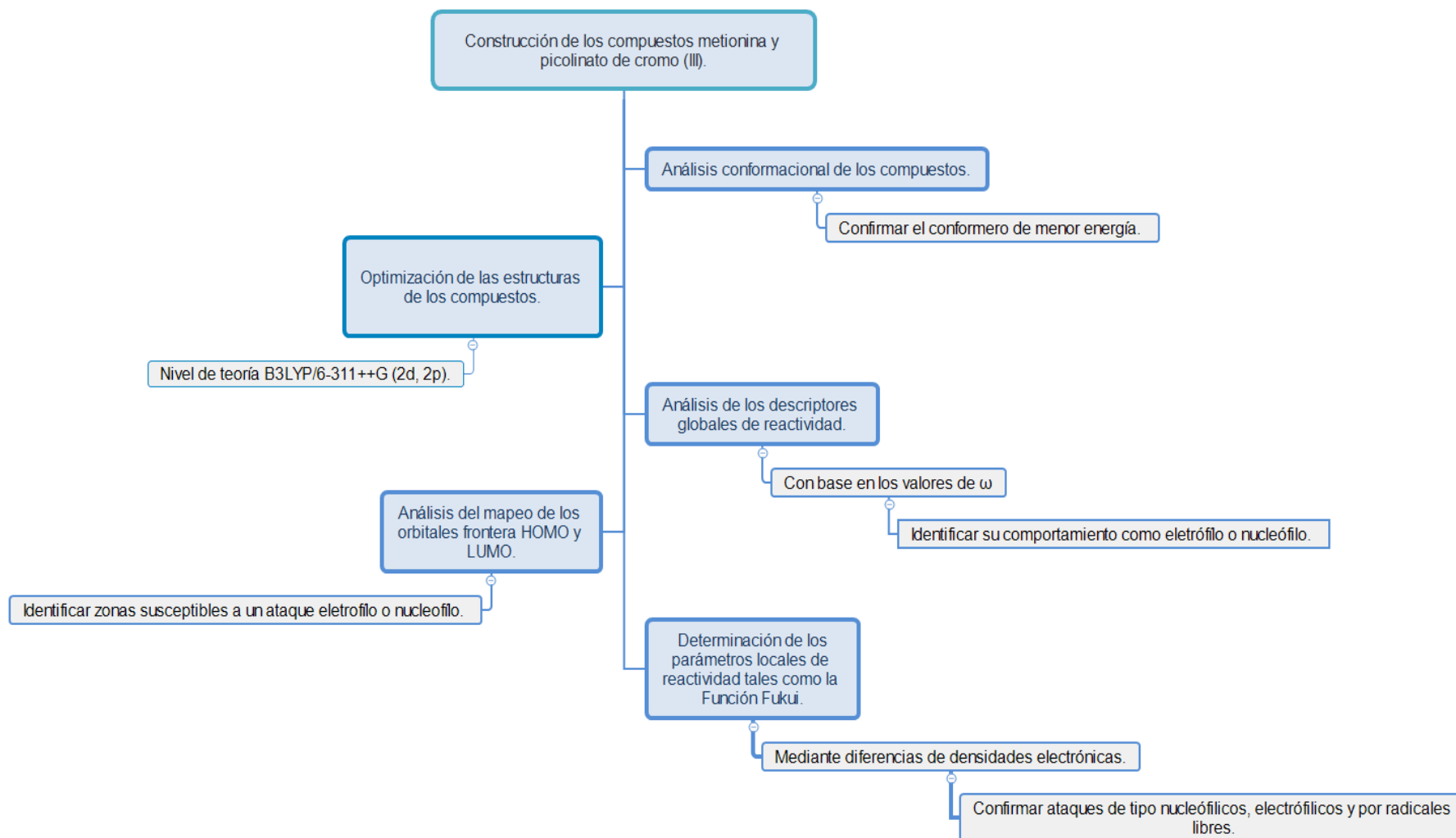


Figura 6.- Metodología del trabajo

Una vez analizado el comportamiento de las moléculas metionina y picolinato de cromo (III); se evaluó la reactividad de estas moléculas intercambiando el átomo central de cromo por un metal diferente, con el objetivo de evaluar si las moléculas nuevas presentan una reactividad similar, los metales evaluados fueron cobre, magnesio, plata y zinc. Todos los cálculos aquí presentados fueron realizados con software Spartan 10 v1.1.0, el paquete Gaussian 03 [3] y se visualizaron con el GaussView V. 2.0 8[4], Arguslab y Gabedit packages [5], software MOPAC 2012 version Linux [6], usando un cluster con 14 Xeon 3.0 GHz núcleos y 7 GB de memoria.

3.1.- Referencias

- [1] Page T. G., Ward T. L., y Southern L. L. (1990). Chromium supplementation of corn-soybean meal diets for finishing swine. *Journal of Animal Science* 68(Suppl. 1), 39.
- [2] Broadhurst C.L., Domenico P. (2006). Clinical Studies on Chromium Picolinate supplementation in Diabetes Mellitus A Review. *Diabetes Technol Ther*, 8(6), 677-87.
- [3] Gaussian 03, Revision c.02Frisch. M.J., Trucks. G. W, Schlegel, H. B.Scuseria. G.E.:Robb. M.A; Cheeseman. J.R. Montgomery Jr.
- [4] Gaussview Rev. 3.09, Windows versión. Gaussian Inc., Pittsburgh.
- [5] Allouche A. R. Gabedit is a free Graphical User Interface for computational chemistry packages. It is available from <http://gabedit.sourceforge.net/>, fecha de acceso 23/02/2017.
- [6] Young D. (2001). Computational Chemistry. Wiley-Interscience. Appendix A. A.3.2 pp 342, MOPAC.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Para obtener la estructura de más baja energía se realizó un análisis conformacional para los dos compuestos metionina y picolinato de cromo (III). Adicionalmente, se optimizaron los confórmeros, sin imponer ninguna restricción durante el proceso, para obtener datos concisos para desarrollar los análisis.

Posteriormente para identificar el comportamiento químico de los compuestos analizados con un carácter electrofílico o nucleofílico se determinaron los descriptores globales de reactividad con base en las energías de las especies aniónicas, catiónicas y neutras de los compuestos, partiendo inicialmente con el cálculo del potencial iónico (I) el cual corresponde a la energía necesaria para arrancar un electrón de un átomo en su estado fundamental. Su valor se calculó aplicando la ecuación 32. Así mismo, se determinó la afinidad electrónica (A) que describe la energía que se desprende cuando un átomo acepta un electrón, se calculó aplicando la ecuación 33. Adicionalmente, se evaluaron los descriptores globales de reactividad como el potencial químico (μ) el cual se determinó aplicando la ecuación 31; este descriptor da información acerca de la tendencia de escape de un electrón [1]. Igualmente se determinó la dureza (η) utilizando la ecuación 32, que está relacionada con la polarizabilidad que nos indica la estabilidad del compuesto, por lo que valores altos de dureza indican compuestos estables [2]. En último lugar se determinó del descriptor de electrofilicidad global (ω) conforme a la ecuación 35, este indica la susceptibilidad de las especies químicas a aceptar electrones, determinando así un buen nucleófilo al presentar valores bajos de electrofilicidad y un buen electrófilo valores altos de electrofilicidad [3]. En seguida en la Tabla 1 se reportan los valores de los descriptores de reactividad global donde

se observa que los dos compuestos presentan valores altos de electrofilicidad que los caracteriza como buenos electrófilos.

Tabla 1.- Descriptores globales de reactividad de la metionina y picolinato de cromo (III).

Compuesto	Potencial de ionización I (eV)	Afinidad electrónica A (eV)	Potencial químico μ (eV)	Dureza n (eV)	Electrofilicidad ω (eV)	Electronegatividad X (eV)
Metionina de Cromo (III)	7.788	1.183	-4.485	6.602	1.522	4.485
Picolinato de Cromo (III)	6.762	3.181	-4.971	3.581	3.450	4.971

A continuación, en la Tabla 2, se reporta un mapeo de los orbitales frontera HOMO y LUMO para cada compuesto. El orbital LUMO representa el sitio donde se podrá llevar a

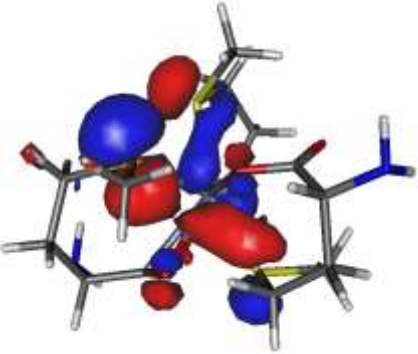
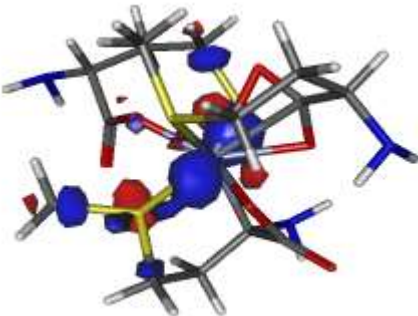
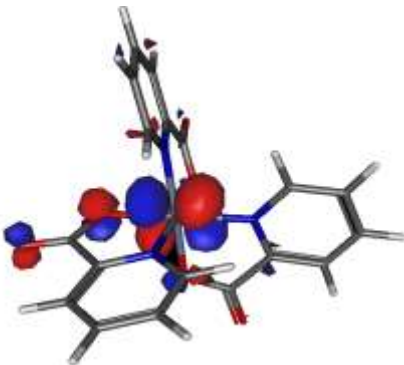
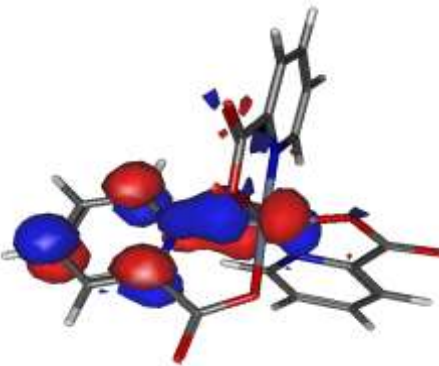
cabo un ataque nucleofílico, y el orbital HOMO el sitio donde se podrá llevar a cabo un ataque electrofílico.

El mapeo del orbital HOMO para el compuesto metionina de cromo (III) permite identificar que la mayor reactividad del compuesto se encuentra mayoritariamente en el átomo central (cromo). Se observa que este compuesto presenta reactividad de tipo electrofílica en los átomos de azufre y oxígeno, por lo que estas zonas locales de reactividad del compuesto son susceptibles a sufrir un ataque de tipo electrofílico.

Mientras que con el mapeo del orbital LUMO se identifica la mayor zona de reactividad local en el átomo central de cromo. Sin embargo también, se observa que el compuesto presenta reactividad local de tipo nucleofílica en los átomos de azufre, por lo que estas zonas locales de reactividad del compuesto son susceptibles a sufrir un ataque de tipo nucleofílico.

Adicionalmente, para el compuesto picolinato de cromo (III), con el mapeo del orbital HOMO se identifica la mayor zona reactiva en el átomo de cromo. Observe que de igual forma el compuesto presenta reactividad local en los átomos de oxígeno, por lo cual este compuesto es susceptible a ocurrir un ataque de tipo electrofílico. Posteriormente, el mapeo del orbital LUMO se identifica que la principal zona reactiva local está en el átomo central de cromo. De igual forma se observa que el compuesto presenta reactividad local en los átomos de carbono y oxígeno, lo cual nos indica que estas zonas reactivas del compuesto son susceptibles a un ataque de tipo nucleofílico.

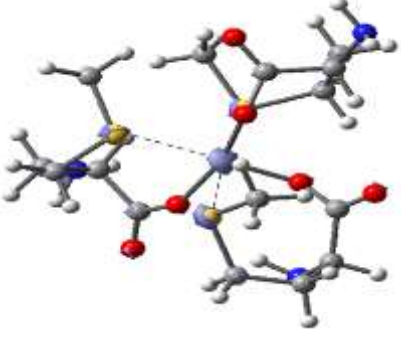
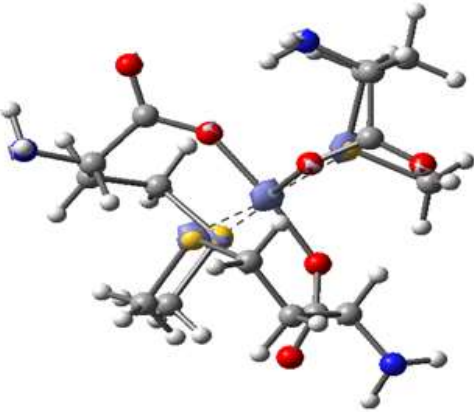
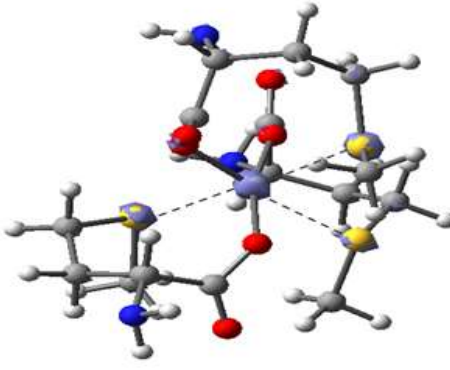
Tabla 2.- Mapeo de los orbitales HOMO y LUMO de la metionina y picolinato de cromo (III).

Compuesto	Figura y energía de HOMO	Figura y energía de LUMO
Metionina de cromo (III)	 <p data-bbox="610 1115 764 1150">-0.28782 eV</p>	 <p data-bbox="1073 1131 1243 1167">-0.013597 eV</p>
Picolinato de cromo (III)	 <p data-bbox="610 1707 764 1743">-0.03305 eV</p>	 <p data-bbox="1073 1730 1243 1766">-0.059424 eV</p>

El mapeo de los orbitales frontera permite determinar las zonas más reactivas en la molécula, sin embargo, para identificar los átomos más reactivos frente a un ataque de tipo electrofílico, nucleofílico o vía radicales libres se hace uso del descriptor de reactividad local, la Función Fukui, mediante las ecuaciones 36, 37 y 38 respectivamente.; el proceso involucra evaluar diferencias de densidad de las especies catiónicas, aniónicas y neutras de los compuestos de acuerdo a las ecuaciones antes mencionadas.

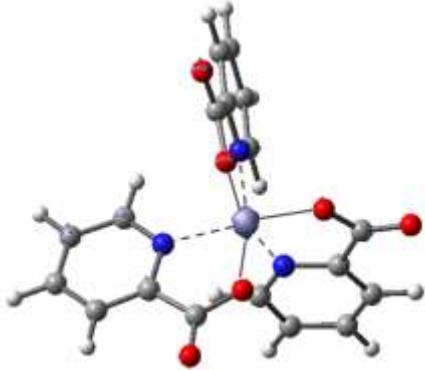
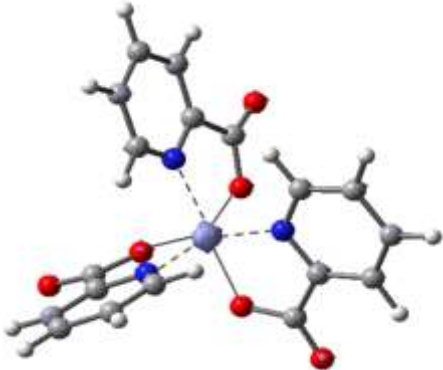
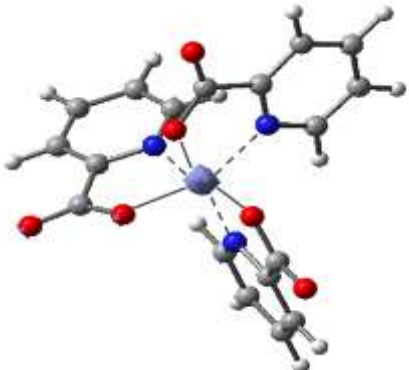
En la Tabla 3 se observan las figuras obtenidas con la función Fukui para metionina de cromo (III) donde se identifica las zonas que resultaron ser las más reactivas frente a un ataque de tipo vía radicales libres. El compuesto presenta la zona más reactiva en el átomo central de cromo, así mismo presenta reactividad en menor proporción en los átomos de azufre (número 2, 3, 4), carbono (número 11, 21), oxígeno (número 6, 7, 23, 25), nitrógeno (número 50, 56). Por otra parte para un ataque nucleofílico, se identifica que el compuesto presenta la zona más reactiva en el átomo central de cromo, y en menor proporción en los átomos de azufre (número 2, 3, 4) y oxígeno (número 6, 7, 23, 25). Adicionalmente, para un ataque electrofílico el compuesto presenta las zonas más reactivas en el átomo central de cromo y en menor proporción en los átomos de azufre (número 2, 3, 4), oxígeno (número 6, 23, 25). Ver Figura 4.

Tabla 3.- Función Fukui para la metionina de cromo (III).

Tipo de ataque	Átomo central Cromo
Radicales libres	
Nucleofílico	
Electrofílico	

En la Tabla 4 se muestran las figuras de la función Fukui obtenidas para el compuesto picolinato de cromo (III), donde se identifica que la zona que es reactiva frente a un ataque por vía radicales libres se ubica en el átomo central de cromo y en menor proporción en los átomos de oxígeno (número 3, 4, 24, 26) y carbono (número 8, 9, 25). Para un ataque nucleofílico, el átomo central de cromo es el más reactivo, también se puede observar en menor proporción reactividad en los átomos de oxígeno (número 2, 3, 4, 24, 26) y carbono (número 8, 9, 15, 25). Finalmente la zona que es reactiva frente para un ataque electrofílico, se identificó en el átomo central de cromo, se observa también reactividad, aunque en menor proporción en los átomos de oxígeno (número 2, 3, 4, 24, 26) y carbono (número 8, 9, 15, 25) ante este tipo de ataque. Ver Figura 5.

Tabla 4.- Función Fukui para el picolinato de cromo (III).

Tipo de ataque	Átomo central Cromo
Radicales libres	
Nucleofílico	
Electrofílico	

4.1.- COMPUESTOS ALTERNATIVOS A BASE COBRE (III).

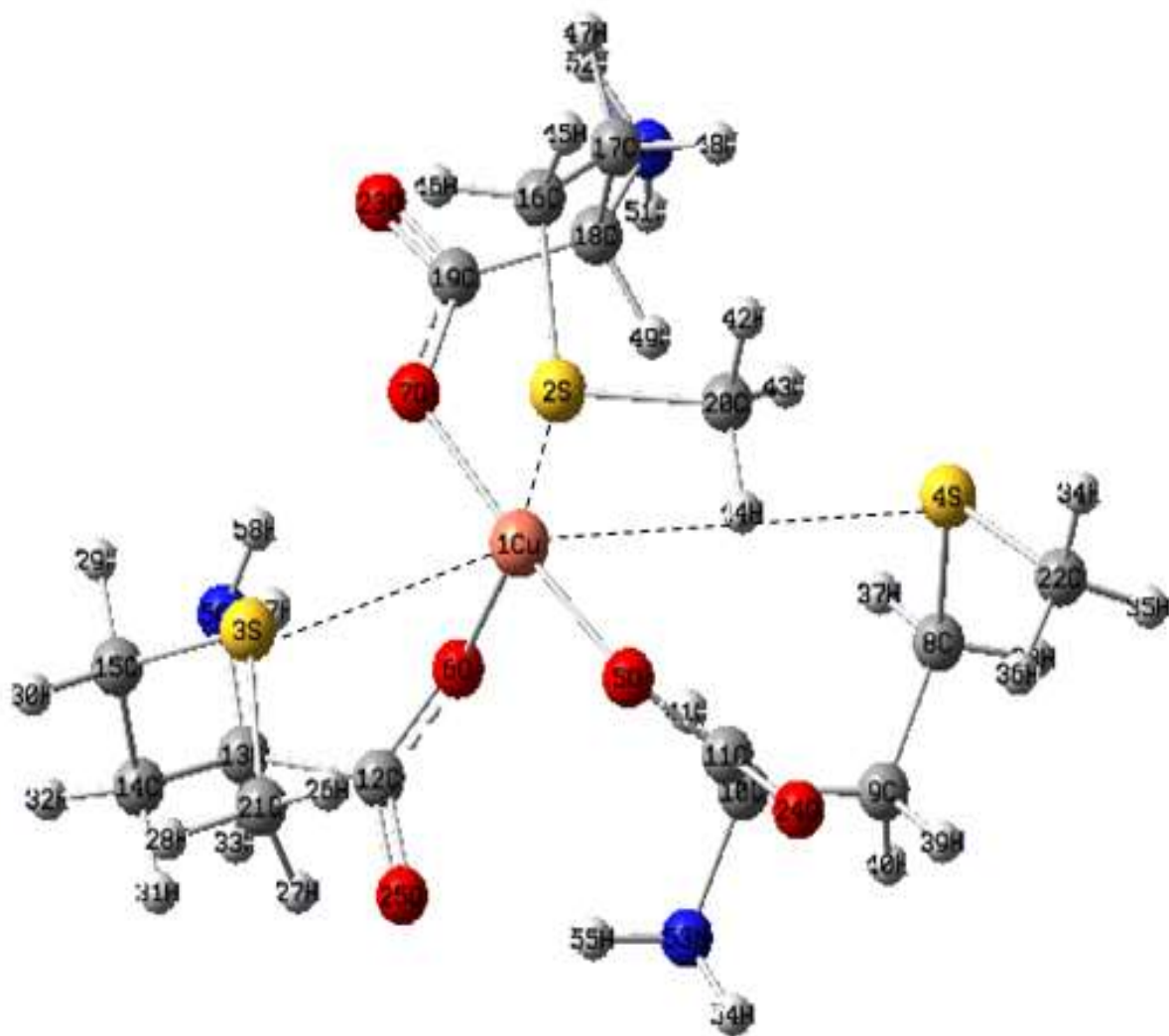


Figura 7.- Estructura dimensional de metionina de cobre (III).

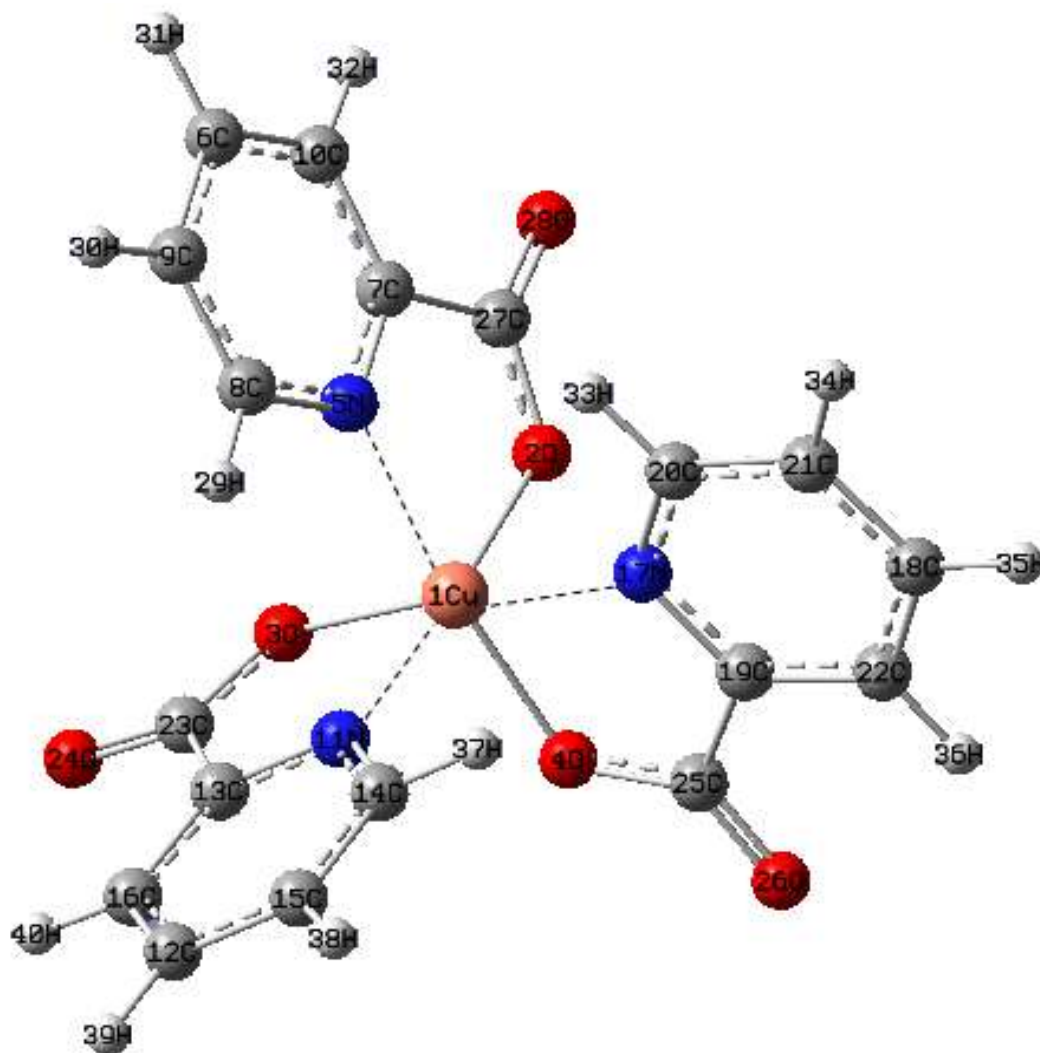


Figura 8.- Estructura dimensional de picolinato de cobre (III).

Se diseñaron nuevos compuestos tomando como base la metionina y picolinato de cromo (III); con la propuesta de evaluar la reactividad de estos intercambiando el átomo central de cromo por un metal diferente, buscando que estos nuevos compuestos tengan una reactividad similar. Los metales evaluados fueron cobre, magnesio, plata y zinc, de los cuales el cobre fue el único que mantuvo una reactividad y geometría similar a la exhibida por los compuestos de cromo (III), por lo que es el único que se reporta en este trabajo. Para analizar la reactividad de estos nuevos compuestos se siguió el mismo protocolo de estudio hecho para los compuestos base (ver Figura 6), por lo que se obtuvo la estructura de más baja energía mediante un análisis conformacional para los dos compuestos. También se optimizaron los conformeros sin imponer ninguna restricción durante el proceso, para obtener datos concisos en el desarrollo de los análisis. Para identificar el comportamiento químico global de los compuestos analizados con un carácter electrofílico o nucleofílico se determinaron los descriptores globales de reactividad. En la Tabla 5 se reportan los valores obtenidos de estos descriptores, en donde se observa que los dos compuestos presentan valores altos de electrofilicidad que los caracteriza como buenos electrófilos. Sin embargo, metionina de cobre (III) es mejor electrófilo en comparación con picolinato de cobre (III).

Tabla 5.- Descriptores globales de reactividad de la metionina y picolinato de cobre (III).

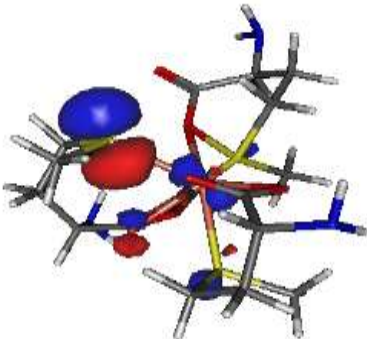
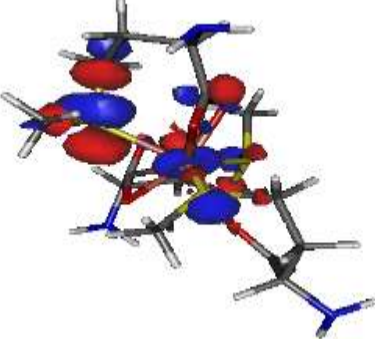
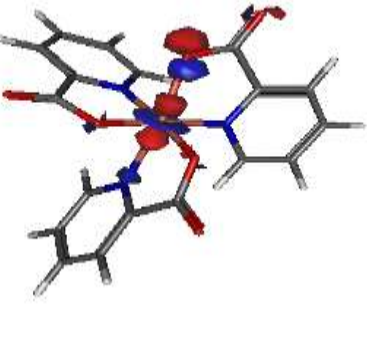
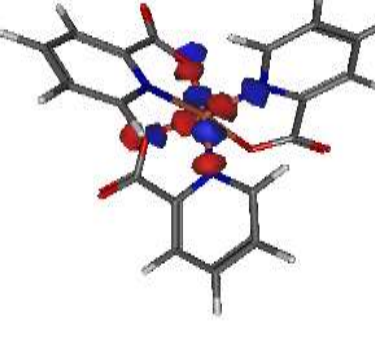
Compuesto alternativo	Potencial de ionización I (eV)	Afinidad electrónica A (eV)	Potencial químico μ (eV)	Dureza n (eV)	Electrofilicidad w (eV)	Electronegatividad X (eV)
Metionina de cobre (III)	7.435	4.221	-5.8282	3.214	5.285	5.828
Picolinato de cobre (III)	0.0	4.467	-2.233	-4.468	-0.558	2.233

En la Tabla 6 se reportan los resultados del mapeo de los orbitales frontera HOMO y LUMO para metionina y picolinato de cobre (III). Es importante recordar que el orbital LUMO representa el sitio donde se podrá llevar a cabo un ataque nucleofílico, y el orbital HOMO el sitio donde se podrá llevar a cabo un ataque electrofílico. El mapeo del orbital HOMO para el compuesto metionina de cobre (III) permite identificar que la zona de mayor reactividad del compuesto la que se encuentra mayoritariamente en el átomo central cobre. También que este compuesto presenta reactividad de tipo electrofílica en los átomos de

azufre. Por otro lado, el mapeo del orbital LUMO ubicó la zona de mayor reactividad local en el átomo central de cobre, pero también se observa que el compuesto presenta reactividad local de tipo nucleofílica en los átomos de azufre, por lo que estas zonas son susceptibles a sufrir un ataque de tipo nucleofílico.

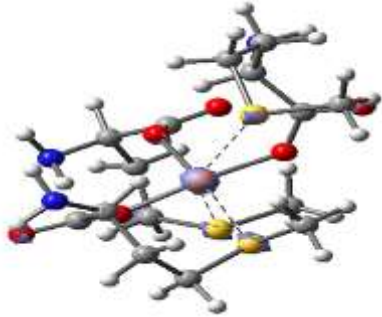
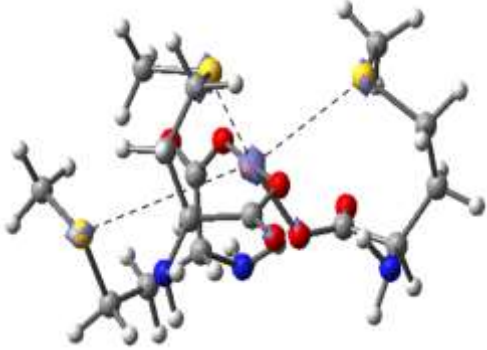
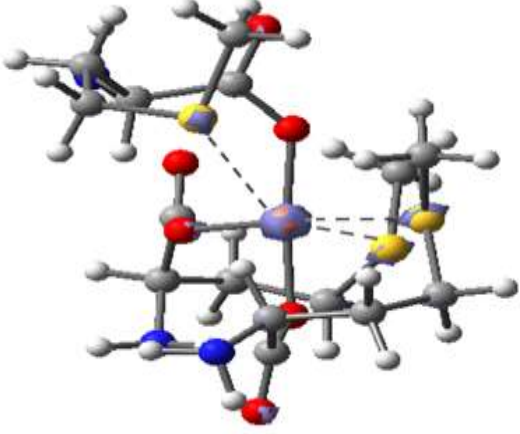
Adicionalmente, para el compuesto picolinato de cobre (III), con el mapeo del orbital HOMO se identifica la mayor zona reactiva en el átomo de cobre. De igual forma el compuesto presenta reactividad en los átomos de oxígeno y azufre, por lo cual este compuesto es susceptible a sufrir un ataque de tipo electrofílico. Posteriormente, con el mapeo del orbital LUMO se identifica que la principal zona reactiva local se observa en el átomo central de cobre., de igual forma se observa que el compuesto presenta reactividad local en los átomos de nitrógeno y oxígeno, lo cual nos indica que estas zonas son susceptibles de ocurrir un ataque de tipo nucleofílico.

Tabla 6.- Mapeo de los orbitales frontera HOMO y LUMO de la metionina y picolinato

Compuesto	Figura y energía de HOMO	Figura y energía de LUMO
Metionina de cobre (III)	 <p>-0.32005 eV</p>	 <p>-0.00323 eV</p>
Picolinato de cobre (III)	 <p>-0.35940 eV</p>	 <p>-0.085332 eV</p>

Se identificó en estos compuestos de cobre (III) los átomos más reactivos frente a un ataque de tipo electrofílico, nucleofílico o vía radicales libres mediante la Función Fukui. En la Tabla 7 se observan las figuras obtenidas con la función Fukui para metionina de cobre (II); se identifica que las zonas reactivas frente a un ataque por vía radicales libres se ubican en el átomo central de cobre, así mismo el compuesto presenta reactividad en los átomos de azufre (número 2, 3, 4) y oxígeno (número 6, 23, 24). Por otro lado, el ataque nucleofílico se identifica en el átomo central de cobre y en menor proporción en los átomos de azufre (número 2, 3, 4) y oxígeno (número 6, 23, 24, 25). Adicionalmente se identificó que el cobre resultó ser la zona más reactiva hacia un ataque electrofílico, y en menor proporción el compuesto presenta el mismo tipo de reactividad en los átomos de azufre (número 2, 3, 4) y oxígeno (número 6, 23, 24). Ver Figura 7.

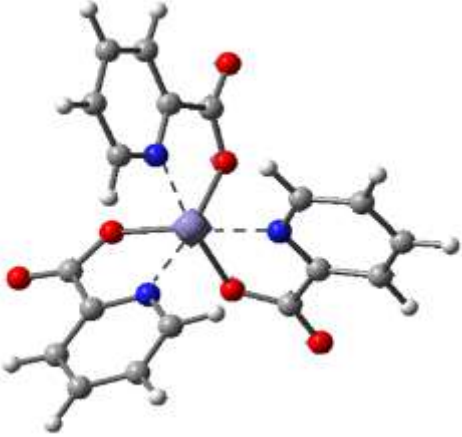
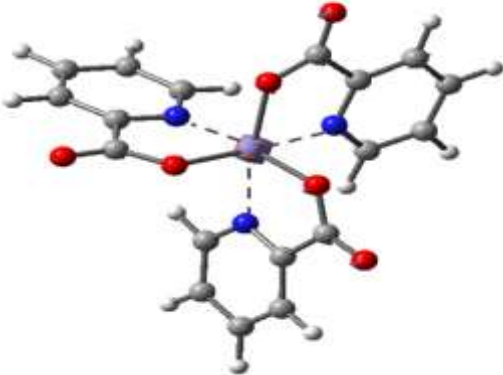
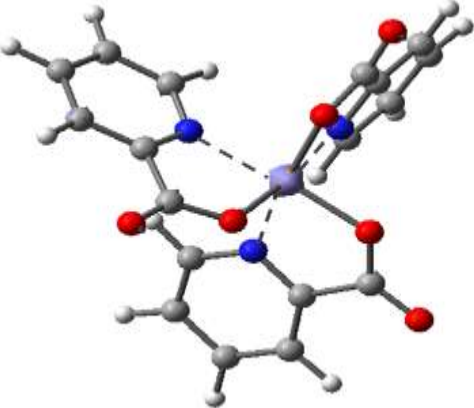
Tabla 7.- Función Fukui para la metionina de cobre (III):

Tipo de ataque	Átomo central cobre
Radicales libres	 A 3D ball-and-stick model showing a central copper atom (blue) coordinated to two sulfur atoms (yellow) and two nitrogen atoms (blue). A free radical is shown as a carbon atom (grey) with a single unpaired electron (red dot) and a hydrogen atom (white).
Nucleofílico	 A 3D ball-and-stick model showing a central copper atom (blue) coordinated to two sulfur atoms (yellow) and two nitrogen atoms (blue). A nucleophile is shown as a carbon atom (grey) with a lone pair of electrons (two red dots) and a hydrogen atom (white).
Electrofílico	 A 3D ball-and-stick model showing a central copper atom (blue) coordinated to two sulfur atoms (yellow) and two nitrogen atoms (blue). An electrophile is shown as a carbon atom (grey) with a positive charge (plus sign) and a hydrogen atom (white).

En la Tabla 8 se muestran las figuras de la función Fukui obtenidas para picolinato de cobre (III). Se identifica que la zonas más reactivas para un ataque por vía radicales libres se ubica en cobre y en los átomos de oxígeno (número 2, 4, 26, 28). El ataque de tipo nucleofílico se localiza igualmente en el átomo central de cobre y en menor proporción en los átomos de oxígeno (número 2, 4, 26, 28). Finalmente, para un ataque electrofílico el compuesto presenta la zona más reactiva en cobre y en menor proporción en los átomos de oxígeno (número 2, 4, 26, 28). Ver Figura 8.

Aunque el mecanismo exacto de cromo (III) no se ha definido claramente, se cree que el cromo una vez en el plasma este se une principalmente a la transferrina y otras proteínas plasmáticas que son las encargadas de transportarlo al cuerpo, el cromo al unirse al receptor de transferrina interacciona por endocitosis y se libera para unirse al oligopéptido de cromo, el cual normalmente existe en las células insulino-dependientes en la forma inactiva; que al unirse al cromo se activa la cual se cree que participa en el sistema de amplificación de la señal de insulina y estimulando la actividad de tirosina kinasa potencializando así la acción de la insulina [4]. Con base en los resultados obtenidos de los compuestos alternativos a base de cobre (III), estos al mantener una similar reactividad como los compuestos a base de cromo (III) pueden funcionar en el proceso de potencialización de la acción de la insulina.

Tabla 8.- Función Fukui para picolinato de cobre (III).

Tipo de ataque	Átomo central cobre
Radicales libres	
Nucleofílico	
Electrofílico	

4.2.- Referencias

- [1] Parr R.G., Donnelly R.A., Levy M., Palke W.E. (1978). Electronegativity: The density functional viewpoint. *The Journal of Chemical Physics*, 68, 3801.
- [2] Pearson R.G. *Inorganica Chimica, Acta* 1995, 240, 93.
- [3] Parr R.G.; chattaraj. P. K. *Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121, 19922/1924.
- [4] Armendariz A. A.L., Bacardí G. M., Jiménez C. A. (2007). Evidencias del efecto del cromo en personas con diabetes: revision sistemática. *Biomédica*, 18, 117-126.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

Para el desarrollo de este trabajo se analizaron mediante métodos TFD dos compuestos metionina y picolinato de cromo (III), los cuales se ha reportado que actúan como activadores de la insulina. De los resultados obtenidos se derivaron a las siguientes conclusiones:

- Conforme a los descriptores globales de reactividad obtenidos, los compuestos se caracterizan como buenos electrófilos al presentar valores altos de electrofilicidad.
- Metionina de cromo (III) presenta la zona susceptible a sufrir un ataque electrofílico en el átomo central cromo y en los átomos de azufre y oxígeno, de acuerdo al mapeo del orbital HOMO. El mapeo del orbital LUMO indica ataques de tipo nucleofílico en los átomos de azufre.
- Picolinato de cromo (III) es susceptible a sufrir un ataque electrofílico en el átomo de cromo y en los átomos de oxígeno, de acuerdo al mapeo del orbital HOMO. El mapeo del orbital LUMO sugiere ataques nucleofílicos en el átomo de cromo, carbono y oxígeno.
- La Función Fukui para ambos compuestos, exhibe que son susceptibles a reaccionar frente a un ataque por vía radicales libres, nucleofílico y electrofílico en el átomo de cromo.
- Los descriptores de reactividad globales de los compuestos alternativos a base de cobre (III), se caracterizan a metionina de cobre (III) como mejor electrófilo en comparación con picolinato de cobre (III).

- Metionina de cobre (III) presenta la zona susceptible a sufrir un ataque electrofílico y nucleofílico, de acuerdo al mapeo de los orbitales HOMO y LUMO en el átomo de cobre y azufre.
- Picolinato de cobre (III) presenta la zona susceptible a sufrir un ataque electrofílico en el átomo de cobre oxígeno y azufre, de acuerdo al mapeo del orbital HOMO. El mapeo del orbital LUMO indica que la zona susceptible a sufrir un ataque nucleofílico se ubica en el átomo de cobre, nitrógeno y oxígeno.
- La Función Fukui para los compuestos alternativos exhibe que son susceptibles a reaccionar frente a un ataque por vía radicales libres, nucleofílico y electrofílico en el átomo de cobre.

CAPITULO VI

PERSPECTIVAS

Dado los resultados obtenidos del análisis de la reactividad de metionina y picolinato de cromo (III) y del diseño de los compuestos alternativos a base de cobre (III) aportado en el

desarrollo de este trabajo. Es posible ampliar el desarrollo de este estudio teórico mediante un estudio que involucre un proceso Docking con el programa ArgusLab. Con el objetivo de analizar la interacción de los compuestos alternativos a base de cobre con la insulina para corroborar el proceso de pontencialización de la insulina nuevamente mediante estos compuestos y que efectué sus funciones. Para posteriormente para diseñar la ruta de síntesis de los nuevos compuestos para que puedan emplearse en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.