

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DEL PERÚ**

Escuela de Posgrado



**Estudio computacional de complejos de Cu(II) en solución
acuosa, con ligandos derivados del estilbeno,
potencialmente afines a placas β -amiloides**

Tesis para obtener el grado académico de Maestro en Química
que presenta:

Jorge Ricardo Sifuentes Becerra

Asesor:

Dr. Jesús del Carmen Valdiviezo Mora

Lima, 2025


Informe de Similitud

Yo, Jesús del Carmen Valdiviezo Mora, docente de la Escuela de Posgrado de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesor de la tesis titulada “Estudio computacional de complejos de Cu(II) en solución acuosa, con ligandos derivados del estilbena, potencialmente afines a placas β -amiloides”, del autor Jorge Ricardo Sifuentes Becerra,dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 8%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 05/08/2025.
- He revisado con detalle dicho reporte y la Tesis o Trabajo de Suficiencia Profesional, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha:

Lima, Perú a 25 de agosto de 2025.

Apellidos y nombres del asesor: Valdiviezo Mora, Jesús del Carmen	
DNI: 007614045	Firma 
ORCID: 0000-0002-8542-1247	

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral caracterizado por la pérdida progresiva de memoria y funciones cognitivas. Una de las características distintivas de esta enfermedad es la acumulación de placas $A\beta$. La técnica convencional para monitorear el estado de los pacientes es la tomografía PET, la cual requiere de moléculas marcadas con isótopos radioactivos como ^{11}C o ^{18}F . No obstante, estas moléculas presentan limitaciones, como una síntesis compleja y una vida media corta de los isótopos (menor que 2 horas). Como alternativa, se han propuesto complejos metálicos marcados con ^{64}Cu , cuya vida media excede las 12 horas y cuya síntesis es más accesible.

Estos complejos de cobre(II) deben cumplir con dos requisitos fundamentales: alta estabilidad termodinámica en solución y buena afinidad por las fibrillas $A\beta$. La estabilidad se cuantifica mediante la constante de formación β (usualmente expresada como $\log \beta$), mientras que la afinidad se evalúa mediante cálculos de acoplamiento molecular. En esta tesis se realiza un estudio computacional en medio acuoso de complejos de cobre(II) con ligandos derivados del estilbena, con el objetivo de evaluar su potencial uso como agentes de radiodiagnóstico para Alzheimer. Para ello, se analizaron propiedades termodinámicas y de interacción con fibrillas (2BEG, 2MVX, 5OQV, 2MXU), considerando tanto complejos reportados experimentalmente como nuevas estructuras propuestas.

Se evaluaron distintas aproximaciones teóricas para determinar cuál ofrece el mejor balance entre precisión y costo computacional. Se probaron tres funcionales de la teoría del funcional de la densidad (revTPSS, B3LYP y M06) y el método semiempírico xTB. Además, se compararon tres metodologías para estimar las constantes de formación (monómero, clúster y Hess). Estas pruebas permitieron optimizar el método de cálculo que luego se aplicó a todos los complejos.

Una vez establecido el protocolo, se realizó el cálculo del valor de $\log \beta$, y de la puntuación de acoplamiento a las fibrillas $A\beta$ para los complejos experimentales (DU1, DU2, DU3, DG1, DG2 y DGB). Considerando también factores como el tamaño y la solubilidad de los complejos, DG2 y DGB se identificaron como los mejores candidatos para estudios posteriores.

Finalmente, se propusieron nuevas estructuras (C1–C8), modificando la orientación espacial de los grupos estilbena en los complejos metálicos. Aquellos con mejor desempeño (C1, C2, C3 y C7) fueron funcionalizados con grupos hidroxilo para mejorar su solubilidad. Entre ellos, los complejos C3-OH y C7-OH mostraron un mejor balance entre estabilidad y afinidad, por lo que demostraron ser los mejores candidatos para ser empleados en futuros estudios.

Agradecimientos

A mi familia, en particular a mi mamá, quien, a pesar de la distancia, siempre estuvo pendiente de mí a lo largo de todo el programa.

Al Dr. Jesús Valdiviezo, mi asesor de tesis, por sus consejos y por la paciencia con la que resolvió todas mis dudas.

A los miembros del grupo de investigación en Química Inorgánica Medicinal de la PUCP. En primer lugar, a la Dra. Paloma Salas, por permitirme contribuir, desde otra perspectiva, a su línea de investigación, y por estar siempre dispuesta a responder cualquier pregunta que pudiera tener. A Silvia, por sugerirme la idea que dio inicio a este proyecto. A Josemar y Erick, por el constante intercambio de información sobre los métodos computacionales que fueron utilizados en este trabajo. A Deborah Gonzales, Diego Uehara y David Grados, por la síntesis de los complejos analizados en este trabajo.

A mis amigos Santiago y Mary, quienes, a pesar de la distancia (y la diferencia de horario), me apoyaron y me brindaron comentarios y sugerencias que fueron de gran ayuda para enfocar y redactar este trabajo.

Finalmente, quiero agradecer a Angeline por su constante apoyo a lo largo de la realización de este trabajo, así como por animarme e impulsarme siempre a seguir adelante en todo lo que me propongo.

Índice general

Resumen	I
Agradecimientos	II
Índice general	III
Índice de figuras	V
Índice de tablas	VI
Resumen	VII
I. Introducción	1
1.1. Contexto de la investigación	1
1.1.1. Enfermedad de Alzheimer: Métodos convencionales de diagnóstico	1
1.1.2. Método alternativo: Uso de complejos de Cu(II)	2
1.1.3. Cálculo de constantes de formación y afinidad a fibrillas amiloides	3
1.2. Objetivos	4
1.2.1. Objetivo general	4
1.2.2. Objetivos específicos	4
II. Marco Teórico	6
2.1. Teoría del funcional de la densidad	6
2.1.1. Funcionales	6
2.1.2. Energía de intercambio y correlación	7
2.1.3. Tipos de funcionales	9
2.2. Métodos de estructura electrónica	11
2.2.1. Funciones base	11
2.2.2. Método del campo autoconsistente	13
2.3. Modelo de solvatación	14
2.4. Cálculo de variables termodinámicas	15
2.4.1. Cálculo de Frecuencias	17
2.4.2. Métodos para calcular la energía libre de Gibbs en solución	19

2.5.	Química de los complejos de coordinación	22
2.5.1.	Complejos de Cu(II)	22
2.5.2.	Factores de estabilización	23
2.6.	Acoplamiento molecular	26
III.	Metodología	28
3.1.	Detalles computacionales	28
3.2.	Parámetros de DFT	29
3.3.	Optimización de geometría	30
3.4.	Cálculo de la constante de formación	31
3.5.	Interacción con la proteína	31
IV.	Resultados y Discusión	33
4.1.	Análisis de métodos y funcionales	33
4.1.1.	Optimización de geometría	33
4.1.2.	Cálculo de constantes reportadas	36
4.2.	Análisis de los complejos experimentales	39
4.2.1.	Cálculo de constantes de formación	39
4.2.2.	Afinidad a las fibrillas amiloides	40
4.2.3.	Potencial aplicación de los complejos	46
4.3.	Análisis de complejos propuestos	47
4.3.1.	Análisis de estabilidad y de acoplamiento molecular	52
4.4.	Clasificación de complejos experimentales y propuestos	61
V.	Conclusiones y recomendaciones	63
5.1.	Conclusiones	63
5.2.	Recomendaciones	65
	Bibliografía	
A.	Comandos de ORCA y geometrías optimizadas	73
B.	Repositorio de GitHub	128
C.	Método de Hess para cada referencia	129
D.	Parámetros computacionales del acoplamiento molecular	131
E.	Interacciones específicas de complejos con las fibrillas amiloides	133

Índice de figuras

2.1.	Comparación entre funciones y funcionales.	7
2.2.	Modelo de solvatación explícito e implícito	15
2.3.	Ciclo termodinámico con el método de monómero.	20
2.4.	Ciclo termodinámico con el método de cluster.	21
2.5.	Estructura de complejos experimentales	23
4.1.	Estructura cristalina del complejo DU2.	34
4.2.	Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 2MXU y valores de puntuación de acomplamiento molecular (DS) correspondientes.	43
4.3.	Interacción del complejo DU1 con las fibrillas $A\beta$ y valor de DS.	44
4.4.	Interacción del complejo DG2 con las fibrillas $A\beta$ y valores de DS.	45
4.5.	Interacción del complejo DGB con las fibrillas $A\beta$ y valores de DS.	45
4.6.	Estructuras propuestas para complejos de Cu(II) con diferente orientación espacial del grupo o grupos estilbeno.	48
4.7.	Geometría optimizada (B3LYP/def2SVP) de los complejos C1 – C4.	50
4.8.	Geometría optimizada (B3LYP/def2SVP) de los complejos C5 – C8.	51
4.9.	Estructuras modificadas de los complejos propuestos con mayor valor de $\log \beta$ y afinidad por las fibrillas $A\beta$	55
4.10.	Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 2BEG y valores de DS.	56
4.11.	Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 2MVX y valores de DS.	58
4.12.	Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 5OQV y valores de DS.	59
4.13.	Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 2MXU y valores de DS.	60
E.1.	Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 2BEG y valores de DS correspondientes.	134
E.2.	Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 2MVX y valores de DS correspondientes.	135
E.3.	Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 5OQV y valores de DS correspondientes.	136

Índice de tablas

4.1.	Comparación de distancias y ángulos de enlace al variar el funcional.	34
4.2.	$\log \beta$ reportados en la literatura para los complejos de Cu(II) con ligandos tetradentados usados como referencia.	36
4.3.	$\log \beta$ calculada de los complejos de referencia por los métodos de monómero y de clúster.	37
4.4.	$\log \beta$ calculada de los complejos de referencia por el método de Hess.	38
4.5.	$\log \beta$ calculada de los complejos experimentales por los métodos de monómero y de Hess.	40
4.6.	DS (kcal/mol) de los complejos experimentales con las fibrillas $A\beta$	41
4.7.	$\log \beta$ promedio y DS (kcal/mol) de los complejos propuestos (C1–C8) con las fibrillas $A\beta$	52
4.8.	$\log \beta$ promedio y DS (kcal/mol) de los complejos propuestos finales.	54
4.9.	Clasificación de complejos experimentales y propuestos.	62
C.1.	$\log \beta$ calculada para cada complejo de referencia.	129
C.2.	$\log \beta$ calculada para las estructuras propuestos usando cada referencia.	130
D.1.	Parámetros para el tamaño y ubicación de las cajas.	131
D.2.	Ángulos de la rotación aplicada a las fibrillas.	132

Abreviaturas

<i>Aβ</i>	β -Amiloide
CGF	funciones Gaussianas contraídas
DFT	teoría del funcional de la densidad
DS	puntuación de acomplamiento molecular
<i>E_{xc}</i>	energía de intercambio y correlación
GGA	aproximación de gradiente generalizado
gtsc	bis(tiosemicarbazona) de 3-desoxi-D-eritro-hexos-2-ulosa
GTO	orbitales tipo Gaussiana
LDA	aproximación de densidad local
LDSA	aproximación de densidad local de espín
MAE	error absoluto medio
MSE	error cuadrático medio
<i>n</i>	densidad electrónica
ptsm	bis(4-metiltiosemicarbazonato) de piruvaldehído
RI	resolución de identidad
RMSD	desviación cuadrática media
rtsc	bis(tiosemicarbazona) de ribosa
SCF	campo autoconsistente
SMD	modelo de solvatación basado en la densidad electrónica
STO	orbitales tipo Slater

Capítulo I

Introducción

1.1. Contexto de la investigación

1.1.1. Enfermedad de Alzheimer: Métodos convencionales de diagnóstico

El Alzheimer es uno de los trastornos neurológicos más comunes, con aproximadamente 47.5 millones de personas afectadas en todo el mundo. Una de sus características distintivas es la acumulación de placas β -Amiloide ($A\beta$), formadas a partir de estas proteínas entre las células cerebrales, por lo que la detección de estas placas representa un aspecto clave para el diagnóstico de la enfermedad.^{1,2}

Un método no invasivo para evaluar el estado de los pacientes es la tomografía por emisión de positrones (PET), la cual emplea agentes que emiten positrones mediante decaimiento radioactivo. Los agentes utilizados convencionalmente consisten en moléculas marcadas con isótopos radioactivos, como ^{11}C o ^{18}F , que sean afines a placas $A\beta$, y que puedan atravesar la barrera hematoencefálica.³

El uso de estas moléculas presenta inconvenientes. En primer lugar, ambos isótopos tienen una vida media relativamente corta (inferior a 2 horas), lo que obliga a sintetizarlos y utilizarlos

casi de inmediato. En segundo lugar, estos átomos radioactivos están unidos covalentemente a otros átomos de la molécula, lo que complica la síntesis.³

1.1.2. Método alternativo: Uso de complejos de Cu(II)

Los complejos metálicos, utilizados como agentes de radiodiagnóstico, representan una alternativa para superar los inconvenientes mencionados. El objetivo es que los ligandos le otorguen al complejo características deseables como una buena afinidad por las placas A β y la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Además, al no incorporar elementos radioactivos en el ligando, la síntesis se simplifica considerablemente.⁴

En este enfoque, la emisión de positrones proviene del centro metálico, y el uso del ⁶⁴Cu ofrece ventajas significativas. Por ejemplo, su vida media de 12,7 horas elimina la necesidad de sintetizar el complejo en el mismo centro de salud.³ Asimismo, ⁶⁴Cu decae a ⁶⁴Ni o a ⁶⁴Zn, elementos de baja toxicidad que no representan un riesgo para el organismo, ya que ambos son micronutrientes involucrados en procesos fisiológicos.⁵

Dos requisitos fundamentales que deben cumplir estos complejos para considerarlos como agentes radiactivos PET son: una alta afinidad por el péptido A β y una muy elevada estabilidad en medios biológicos. Esto se debe a que, en el entorno fisiológico, existen aminoácidos tales como histidina, cisteína o metionina, con afinidad al cobre, ya que pueden coordinarse mediante algún átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno,⁶ lo que podría favorecer la disociación del metal y su unión a otras biomoléculas.

Considerando estos desafíos, una familia de ligandos de particular interés son los derivados del estilbeno. Su empleo presenta ventajas porque aprovecha su afinidad por las placas A β y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.⁴ En este contexto, el grupo de investigación en Química Inorgánica Medicinal de la PUCP ha desarrollado nuevos métodos de síntesis para una serie de complejos de cobre con ligandos derivados del estilbeno y del benzotiazol,

diseñados con el objetivo de actuar como agentes de diagnóstico de Alzheimer.⁷⁻¹⁰

Una manera de evaluar la estabilidad del complejo es mediante el estudio de sus constantes de formación. A mayor valor de la constante, mayor será la estabilidad del complejo. Por lo tanto, es indispensable contar con métodos confiables para calcular las constantes con exactitud, y que los valores obtenidos sean suficientemente elevados. Las constantes de formación de este tipo de complejos suelen expresarse en escala logarítmica ($\log \beta$) y se considera deseable contar con magnitudes en el intervalo de 12 a 25, ya que este rango indica una alta estabilidad, a menudo asociado al efecto quelato.¹¹

1.1.3. Cálculo de constantes de formación y afinidad a fibrillas amiloides

Existen diversos métodos experimentales para determinar las constantes de formación de complejos. Uno de ellos es el análisis de curvas de calibración empleando espectroscopía UV-Vis, realizando una curva de calibración.¹² No obstante, este método no es aplicable cuando el espectro de los complejos presenta múltiples bandas o estas son demasiado anchas. Otro método ampliamente utilizado es la titulación potenciométrica, cuyos datos pueden procesarse mediante programas de computadora.^{2,13-15} Sin embargo, la obtención de datos experimentales puede ser compleja debido a factores como la estabilidad redox, las reacciones de hidrólisis y la solubilidad de los complejos.¹⁶ Esto se refleja en una gran incertidumbre en las mediciones de sistemas con constantes de formación muy elevadas; otros complejos metálicos con esta característica han mostrado resultados de constantes de formación en el rango de 10^{16} a 10^{62} .¹⁷

En particular, en esta tesis se empleará como base seis complejos de cobre con ligandos derivados del estilbena, previamente sintetizados por el grupo de investigación,⁸⁻¹⁰ cuyas constantes de formación y afinidad a fibrillas $A\beta$ aún no han sido evaluadas experimentalmente.

Ante las dificultades experimentales mencionadas y la falta de datos reportados en la literatura, los métodos computacionales se presentan como una alternativa para el análisis de

estos complejos. Entre ellos, la teoría del funcional de la densidad (DFT) se destaca como un método *ab initio* ampliamente utilizado en química cuántica y que es eficaz en la estimación de constantes de formación de complejos metálicos.¹⁷⁻²⁰ Además de DFT, otras metodologías computacionales, como el acoplamiento molecular, permiten evaluar la afinidad de los complejos con la fibrilla A β , complementando así el análisis sobre su posible eficacia como agentes de diagnóstico.

En este trabajo de tesis se plantea utilizar DFT para calcular las constantes de formación de un conjunto de complejos de cobre con ligandos derivados del estilbeno en medio acuoso, cuya síntesis ha sido reportada recientemente en la literatura. Asimismo, se empleará acoplamiento molecular para evaluar la interacción de dichos complejos con las fibrillas A β , con el objetivo de explorar su potencial como agentes de diagnóstico. Adicionalmente, se discutirán estructuras propuestas de nuevos complejos de cobre con ligandos derivados del estilbeno, que podrían motivar futuras investigaciones experimentales.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Realizar un estudio computacional de un grupo de complejos de cobre con ligandos derivados del estilbeno en medio acuoso, para determinar su potencial uso como agentes de radio-diagnóstico del Alzheimer.

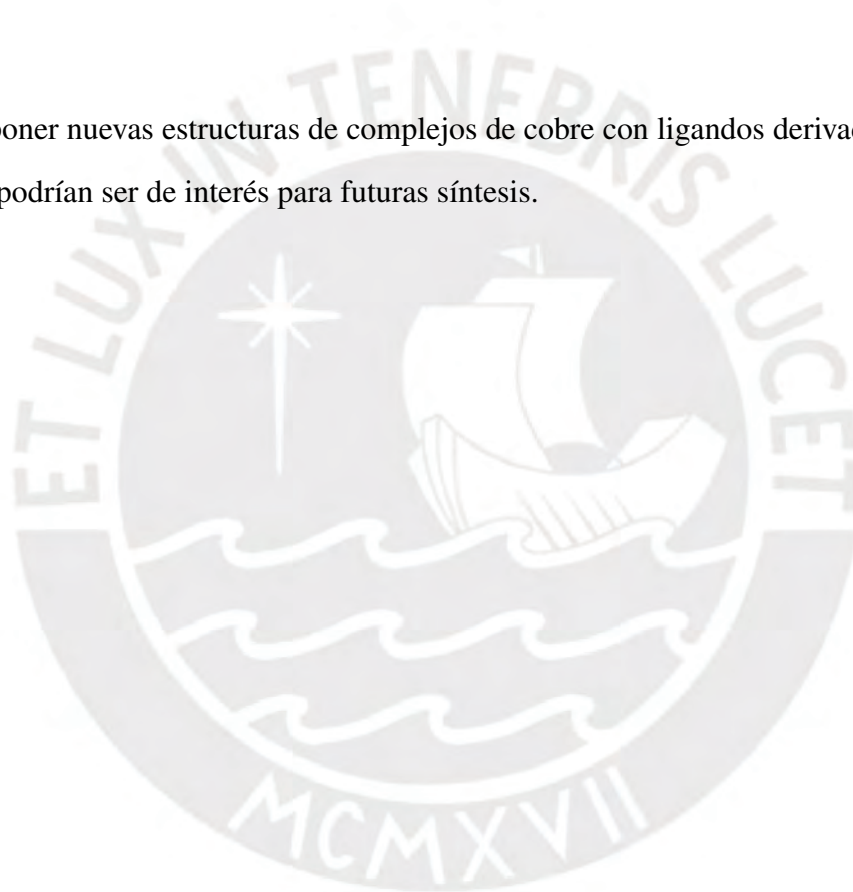
1.2.2. Objetivos específicos

Para lograr el objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Determinar los parámetros de cálculo que permitan obtener geometrías y constantes de

formación confiables mediante DFT, tanto para complejos de cobre ya sintetizados como para complejos propuestos.

- Evaluar la estabilidad termodinámica de los complejos mediante el cálculo de las constantes de formación.
- Evaluar la afinidad de los complejos con las fibrillas $A\beta$ mediante acoplamiento molecular.
- Proponer nuevas estructuras de complejos de cobre con ligandos derivados del estilbena, que podrían ser de interés para futuras síntesis.



Capítulo II

Marco Teórico

2.1. Teoría del funcional de la densidad

La DFT es un método empleado para realizar cálculos computacionales en sistemas químicos. Para comprender sus fundamentos, se debe entender qué es un funcional y cómo el funcional de la densidad electrónica se utiliza para facilitar los cálculos de la energía del sistema analizado.

2.1.1. Funcionales

Para explicar qué es un funcional, se puede hacer una analogía respecto a qué es una función. Una función real es una regla de correspondencia que toma un número real y genera otro número real. En el caso de un funcional, se tiene una regla de correspondencia que toma una función y genera un número real. Para esto se consideran funciones de clase C^∞ (infinitamente diferenciables), es decir, funciones cuyas derivadas de orden n sean derivables para todo n . (Figura 2.1).²¹

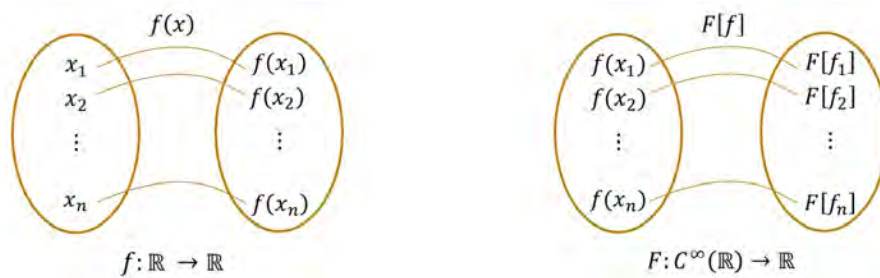


Figura 2.1: Comparación entre funciones y funcionales.

La operación más importante para esta teoría es la derivada funcional, ya que, de manera análoga a las funciones, sirve para hallar la función que maximice o minimice un funcional, es decir, un extremal (Ecuación 2.1).²²

$$\text{Funciones: } \frac{df}{dx} = 0 \quad \implies \quad \text{Funcionales: } \frac{\delta F}{\delta f} = 0 \quad (2.1)$$

Un ejemplo de funcional sería el área bajo la curva, ya que uno puede tomar una función y aplicarle una transformación (integrarla en un dominio definido) para generar un número real. Los funcionales son de vital importancia para esta teoría ya que el objetivo es describir la energía del sistema como un funcional de la densidad electrónica, que a su vez es función de la posición.

2.1.2. Energía de intercambio y correlación

La forma convencional de escribir la función de onda para sistemas multielectrónicos es mediante una determinante de Slater, de esta manera se asegura que la función de onda será anti-simétrica y que cumplirá con el principio de exclusión de Pauli (Ecuación 2.2).¹¹ Esto dificulta bastante los cálculos ya que el costo computacional para calcular determinantes es alto

y aumenta de manera exponencial con el número de electrones (N) del sistema.

$$\Psi(\mathbf{r}_1, \sigma_1, \dots, \mathbf{r}_N, \sigma_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{r}_1, \sigma_1) & \phi_2(\mathbf{r}_1, \sigma_1) & \dots & \phi_N(\mathbf{r}_1, \sigma_1) \\ \phi_1(\mathbf{r}_2, \sigma_2) & \phi_2(\mathbf{r}_2, \sigma_2) & \dots & \phi_N(\mathbf{r}_2, \sigma_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\mathbf{r}_N, \sigma_N) & \phi_2(\mathbf{r}_N, \sigma_N) & \dots & \phi_N(\mathbf{r}_N, \sigma_N) \end{vmatrix} \quad (2.2)$$

La DFT brinda una solución a este problema, pues no se construye de manera explícita la función de onda (Ψ) del sistema con N electrones, sino que se utilizan los teoremas de Hohenberg–Kohn y de Kohn–Sham para hallar un conjunto de N funciones de onda independientes (ψ_i) que minimicen la energía, para lo que se hace uso de las derivadas funcionales mencionadas anteriormente. Además, se utilizan multiplicadores de Lagrange (λ_i), ya que la minimización se debe hacer sujeta a la restricción de que la función de onda esté normalizada (Ecuación 2.3).²³

$$\frac{\delta [E - \lambda_i (\int \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_i(\mathbf{r}) dr)]}{\delta \psi_i^*} = 0 \quad (2.3)$$

Esta minimización resulta en las ecuaciones de Kohn–Sham, que son un conjunto de N ecuaciones de partículas independientes que reproducen la energía del sistema original y cuyos operadores dependen de la densidad electrónica (n) (Ecuación 2.4).

$$\left(\frac{-\nabla^2}{2} + V_{ext} + \int \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \frac{\delta E_{xc}[n(\mathbf{r})]}{\delta n(\mathbf{r})} \right) \psi_i(\mathbf{r}) = \lambda_i \psi_i(\mathbf{r}) \quad (2.4)$$

Esta es una ecuación de autovalores, que puede resolverse para los N λ_i y ψ_i y a partir de ellos se calcula la densidad electrónica y se calcula la energía (Ecuación 2.5).

$$E_{tot} = \sum_i^N \lambda_i - \frac{1}{2} \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} - \int n(\mathbf{r}) \frac{\delta E_{xc}}{\delta n} d\mathbf{r} + E_{xc} \quad (2.5)$$

La dificultad para resolver la ecuación radica en que el término de la energía de intercambio y correlación (E_{xc}), que toma en cuenta los efectos de correlación entre el movimiento de electrones y el principio de antisimetría, es desconocido y no existe una expresión analítica universal para esta energía.²⁴ Por lo tanto, se realizan aproximaciones para estimarla dependiendo del sistema que se esté analizando. Uno de los objetivos de la DFT es encontrar funcionales apropiados para expresar E_{xc} sin aumentar demasiado el costo computacional, pero procurando no comprometer la exactitud del cálculo.

2.1.3. Tipos de funcionales

Existen múltiples funcionales para expresar la energía de intercambio y correlación. Una manera de clasificar los funcionales es mediante la escalera de Jacob propuesta por Perdew.²⁵ Esta es una analogía bíblica en la que Jacob sueña con una escalera que conecta la tierra con el cielo. En este caso, cada peldaño representa un aumento en la exactitud y el costo computacional del cálculo, para así llegar desde el mundo de Hartree (en el que se desprecia E_{xc}), hasta el “cielo” de los funcionales (con la máxima exactitud posible). A continuación se enumeran los niveles de la escalera de Jacob:

1. Aproximación de densidad local (LDA): Se trata a la densidad de manera local, es decir que la energía depende de la densidad en un único punto: $E_{xc}(n_{\mathbf{r}})$. Además, se considera que la densidad electrónica del sistema se comporta como si se tuviera un gas uniforme de electrones, lo que implica que la densidad varía lentamente, por lo que no se necesita información de sus derivadas.²⁶ Esta aproximación suele sobreestimar la unión de moléculas, por lo que no es usual utilizarla para aplicaciones químicas.²⁷ En caso se tenga un sistema con electrones desapareados, se aplica la aproximación de densidad local de espín (LDSA).²⁶

2. Aproximación de gradiente generalizado (GGA): Se emplea un funcional semi local, pues al considerar que el gas de electrones no es uniforme, se debe incluir información respecto a las derivadas de la densidad electrónica en cada punto: $E_{xc}(n_{\mathbf{r}}, \nabla n_{\mathbf{r}})$.²⁶ A diferencia de la aproximación LDA, no hay una única expresión para la energía de intercambio y correlación.²⁷
3. meta-GGA: Se utiliza el término de densidad de energía cinética local, que se obtiene a partir de los orbitales de Kohn-Sham.²⁷ Esto permite describir mejor los enlaces químicos, que en los funcionales que corresponden a niveles inferiores.
4. Funcionales híbridos: Se utiliza un porcentaje del término de intercambio de Hartree Fock, lo que disminuye el error debido a la interacción ficticia del electrón con su propio campo.²⁴ Este procedimiento se puede aplicar tanto a funcionales GGA como meta-GGA.
5. Funcionales no locales: La expresión de energía de intercambio y correlación depende tanto de la densidad como de las coordenadas espaciales: $E_{xc}(n_{\mathbf{r}}, \mathbf{r})$, es decir, depende de la densidad en todo el espacio y no solo en un punto. A diferencia de los niveles anteriores, en este caso se utilizan los orbitales desocupados.²⁷

Cabe resaltar que, a pesar de que un funcional se encuentre en un nivel más alto de la escalera, no necesariamente generará resultados más exactos para predecir todas las propiedades de un sistema químico.²⁷ Por lo tanto, esta categorización de los funcionales no es definitiva, pero sugiere la magnitud de errores sistemáticos que presenta cada peldaño.²⁴

La elección del tipo de funcional determina algunas de las demás aproximaciones a tomar en cuenta para los cálculos. Entre ellas se encuentran la corrección de dispersión, la definición de la rejilla de integración y la aproximación de resolución de identidad.²⁷

2.2. Métodos de estructura electrónica

2.2.1. Funciones base

Un parámetro fundamental en los cálculos de DFT es la elección del conjunto de funciones base, el cual permite aproximar las funciones de onda de los electrones del sistema. Desde un punto de vista matemático, si se dispone de un conjunto completo de funciones base, cualquier función puede representarse como una combinación lineal (posiblemente infinita) de dichos elementos. No obstante, en la práctica, debido a las limitaciones de memoria y tiempo de cómputo, solo se puede utilizar un número finito de funciones base, lo que introduce errores por truncación.²⁸

El objetivo es elegir un conjunto de funciones (χ_i) de tal manera que, al combinarlas, se describan las funciones de onda de los orbitales moleculares (ϕ) (Ecuación 2.6),²⁹ de tal manera que la relación entre rapidez/exactitud del cálculo sea lo más alta posible.

$$\phi = \sum_i c_i \chi_i \quad (2.6)$$

Existen diversos tipos de funciones base, cada uno podría ser empleado dependiendo del sistema que se va a analizar.³⁰ Los orbitales tipo Slater (STO) describen adecuadamente el comportamiento de decaimiento exponencial que presentan los orbitales atómicos (Ecuación 2.7). Sin embargo, no reproducen los nodos radiales que presentan los orbitales, ya que no incluyen las funciones de Laguerre que se encuentran en la parte radial de los orbitales.²⁹

$$\chi_{nlm}(r, \theta, \phi) = N_{nl} r^{n-1} e^{-\zeta \frac{r}{a_0}} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.7)$$

Donde n , l y m son números enteros, N_{nl} es una constante de normalización, $Y_l^m(\theta, \phi)$ son los armónicos esféricos y ζ el exponente orbital, que solo puede tomar valores positivos.²⁸

Una desventaja importante del uso de los STO como funciones base es su alto costo computacional. Como alternativa, se suelen utilizar orbitales tipo Gaussiana (GTO) (Ecuación 2.8), caracterizados por el exponente orbital α . Estos permiten una evaluación más eficiente de las integrales electrónicas. Esto se debe a que el producto de dos gaussianas genera otra gaussiana centrada en un tercer punto, lo que simplifica significativamente el cálculo de las integrales y reduce el costo computacional.²⁸

$$\chi_{nlm}(r, \theta, \phi) = N_n r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.8)$$

Cerca del núcleo atómico, las funciones gaussianas presentan un comportamiento diferente al de una función exponencial, lo que se evidencia al comparar las pendientes de ambas curvas cerca del origen. Esta discrepancia representa una de las principales desventajas del uso de GTO. Por otro lado, a distancias mayores del núcleo, es posible ajustar los exponentes ζ y α para que el comportamiento de los GTO se asemeje al de los STO, aunque los GTO tienden a decaer más rápidamente que los STO.^{29,31}

Una estrategia para aprovechar la eficiencia computacional de los GTO, sin sacrificar demasiada exactitud, consiste en utilizar funciones Gaussianas contraídas (CGF). En este enfoque, cada función base se construye como una combinación lineal de varios GTO. Entre las familias más utilizadas de CGF se encuentran las desarrolladas por Pople, Dunning, Jensen y Ahlrichs. Esta última ha demostrado ofrecer una exactitud similar para una amplia gama de elementos de la tabla periódica.^{12,24}

En este trabajo de investigación se utilizará la familia de funciones base de Ahlrichs, específicamente def2–SVP. Para comprender el significado de estas bases, es necesario introducir algunos términos comúnmente utilizados en el contexto de las bases CGF.

Una forma habitual de clasificar las bases CGF es según el número de funciones utilizadas para describir cada orbital atómico. En una base mínima, se emplea una CGF por cada orbital

atómico, incluyendo tanto los de capas internas como los de valencia. Por otro lado, si la base es doble-zeta (DZ) o triple-zeta (TZ), se utilizan dos o tres CGF por cada orbital atómico, respectivamente.²⁸

Muchas de las propiedades de los elementos dependen de los electrones de valencia, por lo que es importante describirlos con mayor exactitud que a los electrones internos.²⁶ Una base de valencia desdoblada aplica el concepto de DZ o TZ solo a los electrones de valencia, mientras que a los electrones internos los describe utilizando una base mínima, de esta manera se reduce el número de funciones base sin perder demasiada exactitud en el cálculo.²⁸

A pesar de que existen bases con mayor número de funciones base, antes de pasar a un conjunto cuádruple Z o de algún orden superior, es preferible utilizar las funciones adicionales que tomen en cuenta efectos de polarización.³¹ Para esto se añaden CGF a las funciones de base cuyos números cuánticos sean mayores que el l máximo de la capa de valencia del estado fundamental del átomo. Por ejemplo, para átomos comunes en moléculas orgánicas (C, H, O, N), se añaden cinco funciones 3d para cada átomo. El efecto que tienen las funciones de polarización es cambiar la forma de los orbitales atómicos.²⁸

Una de las ventajas de DFT, en comparación con los métodos basados en funciones de onda, es que la elección del conjunto de funciones base no influye de manera tan significativa en los resultados. Por esta razón, en muchos casos es posible utilizar una base DZ sin que esto afecte drásticamente la exactitud del cálculo.²⁴ En cambio, el factor que tiene un mayor impacto es la elección del funcional para expresar la energía de intercambio y correlación.²⁷

2.2.2. Método del campo autoconsistente

Como se mencionó anteriormente, para determinar la energía total del sistema es necesario resolver el problema de autovalores de la Ecuación 2.5. Esto implica elegir un modelo adecuado para la energía de intercambio y correlación y, posteriormente, calcular tanto los autovalores

(λ_i) como las autofunciones (ψ_i) , a partir de las cuales se construye la densidad electrónica (n) . Sin embargo, el operador de la ecuación depende de la densidad electrónica, la cual a su vez se obtiene a partir de las autofunciones que se desean calcular. Por lo tanto, es necesario realizar un proceso iterativo en el que se parte de una estimación inicial del potencial y la densidad electrónica y se repite el proceso hasta alcanzar la convergencia. Este procedimiento se conoce como el método del campo autoconsistente (SCF), que se emplea también en otros cálculos de química cuántica como en el método de Hartree-Fock.^{28,32} El proceso del método SCF se muestra a continuación:

1. Se elige el conjunto de funciones base y el funcional para la energía de intercambio y correlación.
2. Se coloca una primera estimación de la densidad electrónica (n_{in}).
3. Se calcula la energía E_{tot} mostrada en la Ecuación 2.5.
4. Se resuelve la ecuación de Kohn-Sham para determinar las autofunciones ψ_i y se construye una nueva densidad electrónica (n_{out}).
5. Se analiza la convergencia. Si la expresión de la densidad electrónica converge, es decir, si la diferencia $n_{out} - n_{in}$ es menor que R (una tolerancia definida por el usuario), se procede con el cálculo de las propiedades del sistema. De lo contrario, se repiten los pasos anteriores, utilizando n_{out} como punto de partida.

2.3. Modelo de solvatación

Dado que los complejos se encuentran en solución acuosa, es necesario considerar el efecto del solvente. Para ello, se emplean modelos de solvatación, que permiten tener en cuenta las interacciones entre el complejo y el entorno. El modelo más intuitivo es el del solvente explícito,

que consiste en rodear la especie disuelta con moléculas del solvente. Sin embargo, este enfoque puede resultar muy costoso computacionalmente si se utiliza una gran cantidad de moléculas del solvente. Una alternativa más eficiente es el modelo implícito, en el cual no se agregan moléculas de solvente de forma explícita, sino que el efecto del medio se representa mediante su constante dieléctrica (Figura 2.2).³³ También existen modelos híbridos, que combinan ambos enfoques: se emplea el modelo implícito como base y se colocan algunas moléculas de solvente explícitamente para representar interacciones específicas, como las fuerzas intermoleculares.

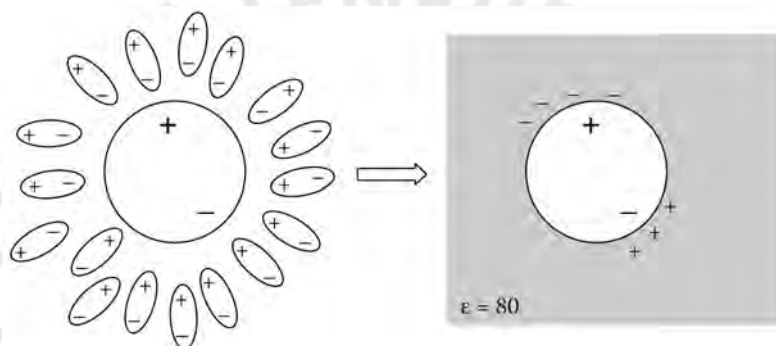


Figura 2.2: Modelo de solvatación explícito (izquierda) e implícito (derecha).³³

Uno de los modelos implícitos más utilizados, y que se puede acoplar a la DFT, es el modelo de solvatación basado en la densidad electrónica (SMD), en el cual se utiliza la constante dieléctrica del solvente, además del área de superficie accesible al solvente (SAS) para calcular la energía de solvatación.

2.4. Cálculo de variables termodinámicas

Los cálculos por DFT descritos hasta el momento permiten calcular la energía electrónica del sistema. Sin embargo, para determinar la constante de equilibrio de una reacción, es necesario incorporar los efectos de la temperatura. Para ello, se recurre a un tratamiento termoquímico basado en la mecánica estadística.

De manera análoga a la aproximación de Born–Oppenheimer, en la que se asume que el movimiento de los electrones y los núcleos puede tratarse por separado, se considera que los movimientos de vibración, rotación y traslación pueden analizarse de forma independiente. Así, la energía total del sistema se expresa como la suma de las contribuciones electrónicas, vibracionales, rotacionales y traslacionales.³³

La mecánica estadística permite calcular propiedades termodinámicas como la entropía (S) o la entalpía (H). El primer paso consiste en determinar las funciones de partición (q) asociadas a cada tipo de movimiento, de acuerdo con la ecuación 2.9.²⁶

$$q = \sum_j^{\text{niveles}} g_j e^{-\varepsilon_j/k_B T} \quad (2.9)$$

Donde ε_j y g_j son la energía y degeneración del nivel j –ésimo, respectivamente, k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura. Las expresiones de ε_j dependerán del tipo de procesos que se esté analizando: la energía electrónica proviene de los cálculos por DFT (Ecuación 2.5), mientras que las contribuciones vibracional, rotacional y traslacional se estiman mediante modelos aproximados: oscilador armónico para la vibración (Ecuación 2.10), el rotor rígido para la rotación (Ecuación 2.11) y la partícula confinada en un pozo tridimensional de potencial infinito para la traslación (Ecuación 2.12).²⁹

$$\varepsilon_{\text{Vib},i} = h\nu_i \left(v + \frac{1}{2} \right) \quad (2.10)$$

$$\varepsilon_{\text{Rot}} = \frac{J(J+1)h^2}{8\pi^2 I} \quad (2.11)$$

$$\varepsilon_{\text{Tras}} = \frac{h^2}{8mL^2} (n_x^2 + n_y^2 + n_z^2) \quad (2.12)$$

Donde h es la constante de Planck, ν_i es la frecuencia del modo de vibración i –ésimo, I es el momento de inercia del sistema, m es la masa del sistema, L es el tamaño del recipiente en

el que se encuentra el sistema y v , J y n_j son los números cuánticos asociados a la vibración, rotación y traslación, respectivamente.

Una vez obtenida la función de partición, el segundo paso es el cálculo de las entalpías y las entropías correspondientes (Ecuaciones 2.13 y 2.14).

$$H_i = k_B T^2 \left(\frac{\partial \ln q_i}{\partial T} \right)_V + k_B T V \left(\frac{\partial \ln q_i}{\partial V} \right)_T \quad (2.13)$$

$$S_i = k_B T \left(\frac{\partial \ln q_i}{\partial T} \right)_V + k_B \ln q_i \quad (2.14)$$

Finalmente, tras determinar las contribuciones electrónica, vibracional, rotacional y traslacional de H y S se calcula la energía libre (G) mediante la ecuación 2.15. En esta expresión se describe la entalpía como función de la energía, considerando el modelo de gas ideal.

$$\left. \begin{aligned} H &= E_{\text{Elec}} + E_{\text{ZPE}} + E_{\text{Vib}} + E_{\text{Rot}} + E_{\text{Tras}} + k_B T \\ S &= S_{\text{Elec}} + S_{\text{Vib}} + S_{\text{Rot}} + S_{\text{Tras}} \end{aligned} \right\} \Rightarrow G = H - TS \quad (2.15)$$

2.4.1. Cálculo de Frecuencias

Un aspecto importante a considerar respecto a las expresiones de las funciones de partición es que, mientras que q_{Tras} y q_{Rot} pueden calcularse a partir de la geometría optimizada del sistema (Ecuación 2.9), determinar q_{Vib} requiere de un cálculo adicional. Esto se debe a que q_{Tras} depende únicamente de la masa total del sistema y q_{rot} se calcula a partir del momento de inercia, que depende de las masas y posiciones de los átomos del sistema.

La función de partición vibracional q_{vib} requiere conocer las frecuencias de oscilación del sistema, que se obtienen utilizando el modelo del oscilador armónico. Cualquier potencial arbitrario se puede aproximar a uno parabólico al analizar una región suficientemente cercana a un mínimo local. Por lo tanto, el modelo del oscilador armónico es de utilidad para aproximar vibraciones en torno a una posición de equilibrio.

Este modelo es análogo al de un sistema masa–resorte clásico, en el que la constante del resorte viene dada por la segunda derivada de la energía potencial y la frecuencia de oscilación depende de esta constante y del valor de la masa que se encuentra oscilando. En el caso químico–cuántico, la frecuencia del modo de vibración depende de la masa reducida (μ) y de la constante de fuerza (k), que es la segunda derivada de la energía respecto a las coordenadas espaciales (Ecuación 2.16).

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}, \quad k = \frac{\partial^2 E}{\partial R^2} \quad (2.16)$$

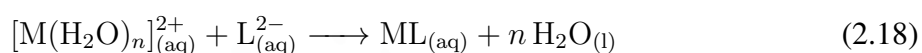
En el caso de sistemas poliatómicos, la energía potencial depende de $3N - 6$ coordenadas independientes (R_i), conocidas como coordenadas de reacción. A partir de estas, es posible construir un arreglo de segundas derivadas de la energía respecto a dichas coordenadas, conocido como matriz Hessiana.

Para determinar la naturaleza del punto estacionario (máximo o mínimo local) obtenido en la optimización de geometría, se diagonaliza la matriz Hessiana mediante un cambio de base a las coordenadas normales (ξ_i), obteniéndose $3N - 6$ autovalores (Ecuación 2.17). Si todos los autovalores son positivos, se concluye que la configuración corresponde a un mínimo local, mientras que si se obtiene un único autovalor negativo, la conformación es un estado de transición (punto silla).³⁴ Cada autovalor de la matriz Hessiana está relacionado con una constante de fuerza (k_i), que a su vez permite calcular la frecuencia de vibración correspondiente. Así, se obtienen $3N - 6$ frecuencias del sistema, con las que se calculan las energías correspondientes (ε_j) y se reemplaza en la ecuación 2.9 para construir la función de partición vibracional q_{vib} .

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial R_1^2} & \frac{\partial^2 E}{\partial R_1 \partial R_2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial R_1 \partial R_{3N-6}} \\ \frac{\partial^2 E}{\partial R_2 \partial R_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial R_2^2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial R_2 \partial R_{3N-6}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial R_{3N-6} \partial R_1} & \frac{\partial^2 E}{\partial R_{3N-6} \partial R_2} & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial R_{3N-6}^2} \end{pmatrix} \xrightarrow{\text{Diag.}} \mathbf{k} = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial \xi_1^2} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 E}{\partial \xi_2^2} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial \xi_{3N-6}^2} \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

2.4.2. Métodos para calcular la energía libre de Gibbs en solución

En esta tesis se enfocará el estudio a sistemas en los que se parte de un complejo metálico rodeado por n moléculas de agua y una molécula del ligando tetradentado sustituye al agua para formar el nuevo complejo neutro ML, según la siguiente reacción:



Una vez obtenidos los valores de la energía libre de Gibbs para todas las especies involucradas, en principio, bastaría con calcular la diferencia entre la contribución de los productos y la de los reactivos para determinar la constante de equilibrio del sistema (Ecuación 2.19).

$$\log \beta = -\frac{\Delta G_{aq}^{\circ}}{\ln(10)RT} \quad (2.19)$$

Donde β representa la constante de formación del complejo, ΔG_{aq}° es la variación de energía libre estándar de la reacción en solución acuosa, R es la constante de gases ideales y T es la temperatura del sistema.

En la práctica, este enfoque puede estar sujeto a errores sistemáticos. Por ello, se suele recurrir a métodos adicionales, como el uso de ciclos termodinámicos o cálculos relativos, que permiten reducir dichos errores.³⁵

Ciclos termodinámicos

Para aplicar los ciclos termodinámicos a la Ecuación 2.18 se parte de la reacción en estado gaseoso, luego se solvatan las especies y se obtiene la reacción en solución. Para esto, se deben incluir dos términos de corrección, que se explicarán a continuación.

El primer término es el cambio de energía libre para pasar de un gas ideal a 1 atm a uno con

una concentración 1 M y temperatura de 25 °C ($\Delta G^{\circ \rightarrow *}$) (Ecuación 2.20).

$$\Delta G^{\circ \rightarrow *} = -T\Delta S^{\circ \rightarrow *} = RT \ln \left(\frac{V_o}{V^*} \right) = RT \ln \left(\frac{P^*}{P_o} \right) = RT \ln \left(\frac{24,46}{1} \right) \quad (2.20)$$

Donde V_o , P_o , V^* y P^* son los volúmenes y las presiones correspondientes a gases ideales a 1 atm y a 1 M y 25 °C (24,46 atm), respectivamente. Este término se le debe sumar a cada especie gaseosa de la reacción.^{16,35,36} Así, al calcular la energía libre de solvatación (ΔG_{solv}^*) las especies en fase gaseosa y en solución se encuentran a la misma concentración de 1 M.

La segunda corrección toma en cuenta que, al usar agua como solvente, se debe sumar el cambio en energía libre al pasar del estado estándar para soluciones (1 M) al del solvente puro con concentración de 55,34 M.³⁵

$$G^l = G^o + RT \ln Q, \quad Q = \frac{[\text{H}_2\text{O}_{(l)}]^n}{[\text{H}_2\text{O}_{(aq)}]^n} \implies G^l = G^o + nRT \ln([\text{H}_2\text{O}]) \quad (2.21)$$

Una opción para calcular la variación de energía libre para la formación del complejo (ΔG_{tot}) es aplicar el ciclo termodinámico para el método del monómero (Figura 2.3).³⁵ En este ciclo, se calcula la energía libre de una molécula de agua y se le multiplica por el número n de moléculas de agua que participan en la reacción. Las expresiones del cambio de energía libre y del logaritmo de la constante, luego de aplicar ambas correcciones, se muestran en las Ecuaciones 2.22 y 2.23.^{16,35,36} Las expresiones primadas ($\Delta G'_{\text{aq}}$ y $\log \beta'$) corresponden a las calculadas sin aplicar dichas correcciones.

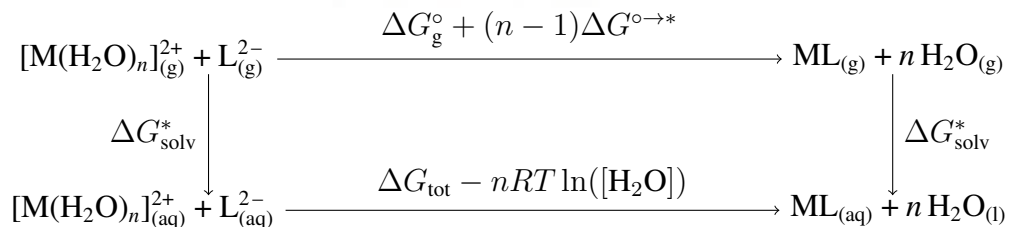


Figura 2.3: Ciclo termodinámico con el método de monómero.

$$\Delta G_{\text{tot}} = \Delta G'_{\text{aq}} + (n - 1)\Delta G^{\circ \rightarrow * } + nRT \ln [\text{H}_2\text{O}] \quad (2.22)$$

$$\log \beta = \log \beta' - \frac{1}{\ln(10)} \{ (n - 1) \ln(24,46) + n \ln [\text{H}_2\text{O}] \} \quad (2.23)$$

Una alternativa al método de monómero es el método de clúster, en el que se incorporan moléculas del solvente de manera explícita (Figura 2.4). Este enfoque podría reducir los errores sistemáticos, ya que reactivos y productos incluirían especies con interacciones no covalentes.³⁵ Al aplicar este método para la reacción propuesta, el término $\Delta G^{\circ \rightarrow * }$ ya no sería necesario, puesto que el número de moles de reactivos y productos es el mismo, lo que hace que sus contribuciones se anulen. En cuanto al segundo término de corrección, este se modifica a $RT \ln ([\text{H}_2\text{O}]/n)$, dado que la masa molar del clúster de agua es n veces la de una molécula, lo que implica que la nueva concentración sería $[\text{H}_2\text{O}]/n$. La ecuación 2.24 muestra la expresión para el logaritmo de la constante, obtenida mediante el método de clúster.³⁵

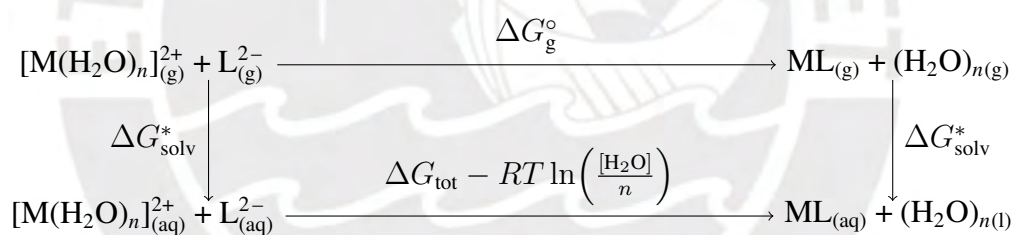


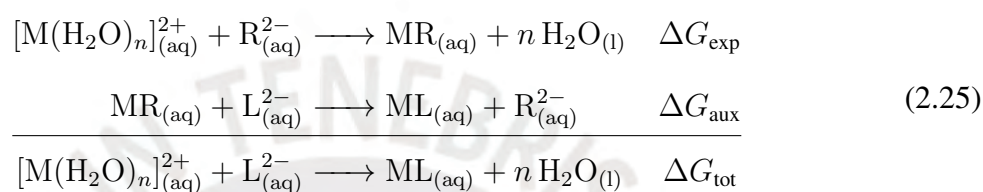
Figura 2.4: Ciclo termodinámico con el método de cluster.

$$\Delta G_{\text{tot}} = \Delta G'_{\text{aq}} + RT \ln \left(\frac{[\text{H}_2\text{O}]}{n} \right) \implies \log \beta = \log \beta' - \frac{n}{\ln(10)} \ln \left(\frac{[\text{H}_2\text{O}]}{n} \right) \quad (2.24)$$

Ley de Hess

Un posible inconveniente de los métodos de monómero y de clúster es la ambigüedad en la elección del número de moléculas n que rodean al metal.³⁷ Este tercer método aprovecha el

hecho de que la energía libre de Gibbs es una función de estado (al igual que la entalpía), por lo que se puede aplicar la ley de Hess para la energía libre. Para implementarlo, es necesario contar con un valor experimental de la constante de formación de un complejo con coordinación similar al de interés. Así, plantear una reacción auxiliar permite calcular ΔG_{tot} de manera indirecta, siguiendo el sistema de ecuaciones 2.25.



Una ventaja de este método es que solo es necesario calcular la variación de energía libre para la reacción auxiliar de sustitución (Ecuación 2.26), evitando así la ambigüedad respecto a las moléculas de solvente presentes en la solución. Sin embargo, este enfoque depende del valor obtenido experimentalmente, por lo que su precisión estará determinada por la exactitud de la medición.

$$\Delta G_{\text{tot}} = \Delta G_{\text{exp}} + \Delta G_{\text{aux}} \implies \log \beta = \log \beta_{\text{exp}} - \frac{\Delta G_{\text{aux}}}{2,303RT} \quad (2.26)$$

2.5. Química de los complejos de coordinación

2.5.1. Complejos de Cu(II)

En esta tesis se estudiarán complejos neutros de cobre Cu(II) con ligandos tetradentados de base de Schiff derivados del estilbeno (Figura 2.5).

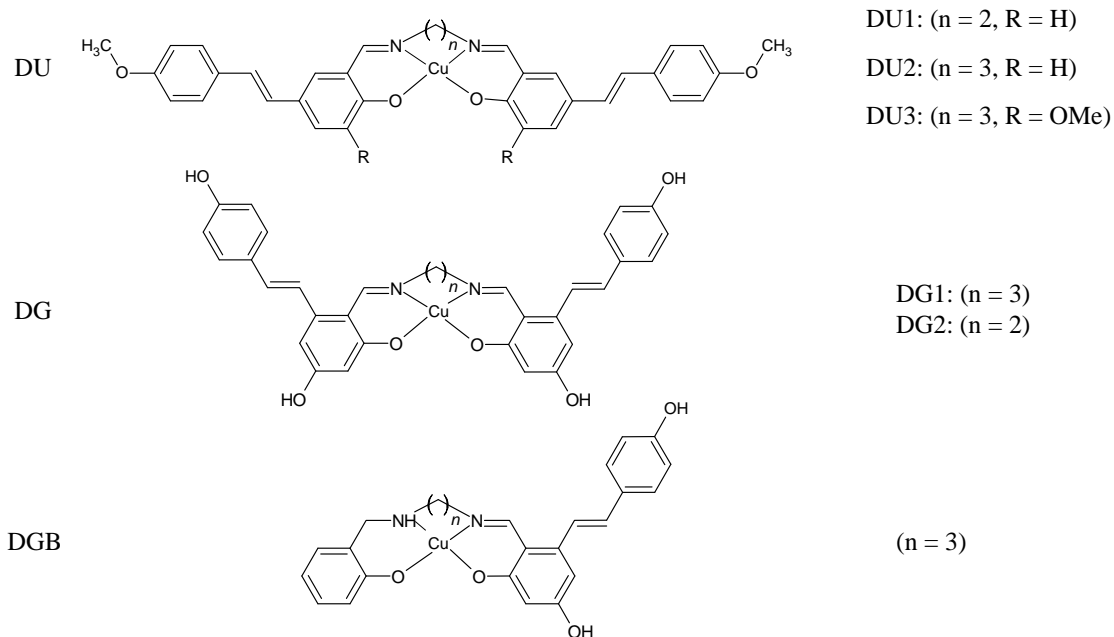


Figura 2.5: Estructura de complejos experimentales.⁸⁻¹⁰

2.5.2. Factores de estabilización

Existen diversos factores que influyen en la estabilidad de un complejo y, por ende, afectarán al valor de la constante de formación. Entre estos factores se encuentran la dureza del metal y del ligando, el efecto quelato y el efecto de Jahn–Teller.

Dureza de ácidos y bases

La clasificación de la dureza de los ácidos y bases de Lewis fue introducida por Pearson a partir de observaciones empíricas.³⁸ La dureza está relacionada con el tamaño, la carga y la polarizabilidad de los átomos involucrados en el enlace de coordinación. En general, los ácidos y bases duros tienden a formar enlaces predominantemente iónicos, mientras que los blandos generan interacciones con mayor carácter covalente.

En los complejos metálicos, el metal central actúa como ácido de Lewis, mientras que los ligandos actúan como bases. La tendencia observada es que los ácidos duros se asocian prefe-

rentemente con bases duras, y los ácidos blandos con bases blandas. En este contexto, el Cu(II) es considerado un ácido de dureza intermedia, ya que puede formar interacciones fuertes tanto con ligandos duros como con blandos. Por ello, su coordinación con átomos donadores como oxígeno, nitrógeno o azufre suele ser favorable.

En particular, en los complejos mostrados en la Figura 2.5, el doble enlace C=N posee orbitales π^* vacíos, lo que permite la donación de densidad electrónica desde los orbitales ocupados t_{2g} del cobre hacia dichos orbitales, lo que estabiliza al complejo formado.⁸

Adicionalmente, la dureza de los ligandos puede verse influenciada por el pH del medio de reacción. A valores elevados de pH, los grupos funcionales de los ligandos tienen mayor probabilidad de desprotonarse, lo que incrementa su carga negativa y, por lo tanto, su dureza. Esto favorece la interacción electrostática con el metal, fortaleciendo la formación del complejo.

Efecto quelato

Este efecto permite explicar por qué los complejos formados con ligandos polidentados presentan mayor estabilidad en comparación con sus análogos con ligandos monodentados. Esta diferencia se justifica desde el punto de vista termodinámico, al analizar la reacción de formación del complejo.

La reacción representada en la Ecuación 2.18 muestra que, por cada 2 moles de reactivos, se generan $n + 1$ moles de productos, lo que implica un aumento en la entropía del sistema durante la formación del complejo ($\Delta S > 0$). Además, dado que los complejos analizados son altamente estables, se esperaría que la reacción fuera exotérmica ($\Delta H < 0$). De acuerdo con la ecuación 2.15, el valor de ΔG disminuye, lo que favorece la espontaneidad del proceso y, en consecuencia, aumenta el valor de la constante de equilibrio. Por ello, los complejos con ligandos polidentados suelen estar asociados con constantes de formación elevadas, con valores de $\log \beta$ en el rango de 12 a 25.³⁸

Además del efecto termodinámico, la presencia de ligandos polidentados también afecta la estabilidad cinética del complejo. Al presentar múltiples sitios de coordinación, la sustitución del ligando implica la ruptura de un mayor número de enlaces, lo que dificulta este proceso. A esto se suma que estos ligandos suelen tener un tamaño considerable, lo que introduce un mayor impedimento estérico y reduce la accesibilidad del centro metálico, dificultando la coordinación de otras especies.

Efecto de Jahn–Teller

El efecto de Jahn–Teller establece que, si la configuración electrónica del estado basal de un complejo no lineal es degenerada y está asimétricamente llena, entonces el complejo se distorsionará de tal manera que se remueva la degeneración y se obtenga una estructura de menor energía.³⁸ Este efecto predice la inestabilidad de la geometría inicial; sin embargo, no determina el tipo específico de deformación que ocurrirá.

En el caso del catión Cu(II), con configuración electrónica d^9 , asumiendo una geometría octaédrica, los orbitales d_{z^2} y $d_{x^2-y^2}$ se encontrarían degenerados. Esto suele generar una elongación de los enlaces axiales y una contracción de los enlaces ecuatoriales. Esto ocurre porque la contracción de cuatro enlaces en el plano ecuatorial genera una mayor atracción electrostática en comparación con la contracción de solo dos enlaces axiales, lo que resulta en un estado de menor energía.

Este efecto también ayuda a explicar la anomalía observada en la serie de Irving–Williams, donde los complejos de Cu(II) son los más estables entre los metales con configuración 3d, a pesar de que no poseen el menor radio iónico. La distorsión inducida por el efecto Jahn-Teller proporciona una estabilización adicional, favoreciendo la formación de enlaces más fuertes en el plano ecuatorial.³⁸

2.6. Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular (*molecular docking*) es una herramienta fundamental en el diseño de fármacos, ya que permite modelar, a nivel atómico, las interacciones no covalentes entre una molécula pequeña (ligando) y un receptor objetivo, típicamente una proteína.^{39,40} Para ello, se utilizan algoritmos de muestreo que predicen el sitio de unión y la orientación y conformación del ligando (pose). Posteriormente, se determina la DS, que clasifica las poses generadas en función de su estabilidad energética, con el objetivo de identificar la conformación más favorable.

Existen diversos enfoques para los algoritmos de muestreo. Algunos se basan en las características geométricas del sitio activo, mientras que otros modifican la conformación del ligando de manera progresiva o aleatoria. En particular, los métodos estocásticos, en los que los cambios se generan aleatoriamente, presentan la ventaja de no verse limitados por barreras de energía potencial, lo que les permite explorar eficientemente el espacio conformacional.³⁹

Entre los métodos estocásticos más comunes se encuentran el método de Monte Carlo y el algoritmo genético. En el método de Monte Carlo, primero se define un criterio energético para evaluar si una pose es aceptable. A partir de una conformación generada aleatoriamente, se calcula su energía y, si cumple el criterio, la conformación se conserva. Luego se genera una nueva conformación modificando aleatoriamente la anterior, y se repite el proceso hasta alcanzar un número determinado de configuraciones. Por otro lado, el algoritmo genético se inspira en la teoría de la evolución de Darwin. En este caso, se tiene una población de “cromosomas” que representan a las poses de los ligandos, codificadas mediante “genes” que corresponden a los grados de libertad de los ligandos. A través de operaciones de cruce (intercambio de genes) y mutaciones (modificaciones aleatorias), se genera una nueva población, y las conformaciones más estables se seleccionan y evolucionan iterativamente.³⁹

Las funciones de puntuación estiman la energía libre de unión entre el ligando y el receptor,

aunque con ciertas limitaciones, ya que incluyen simplificaciones y suposiciones en el modelo. Estas funciones consideran interacciones no covalentes, como las electrostáticas (modeladas mediante un potencial de Coulomb con una función dieléctrica dependiente de la distancia) y de van der Waals (representadas por el potencial de Lennard-Jones).³⁹ Sin embargo, en los últimos años han surgido enfoques basados en aprendizaje automático que podrían mejorar la predicción en la afinidad de unión respecto a los modelos previos.⁴⁰



Capítulo III

Metodología

3.1. Detalles computacionales

Los cálculos de estructura electrónica, basados en la DFT, se realizaron utilizando el programa ORCA (versión 6.0.0). La preparación y edición de las estructuras se llevó a cabo con Avogadro (versión 1.2.0), que también fue empleado para generar los archivos de entrada compatibles con ORCA.

La visualización tridimensional de las fibrillas y de los resultados del acoplamiento molecular se realizó mediante el programa PyMOL, a partir del cual también se extrajo la geometría del complejo DU2, que corresponde al único complejo cuya estructura cristalina ha sido caracterizada mediante difracción de rayos X.⁸

Adicionalmente, se empleó la plataforma de Google Colab para realizar cálculos semiempíricos de fuerte ligadura extendida (xTB o *Extended Tight-Binding* en inglés)⁴¹ (versión 6.7.1), como una alternativa computacionalmente eficiente frente a los cálculos por DFT y para el cálculo de cargas parciales en los complejos metálicos. Esta plataforma también fue utilizada para llevar a cabo cálculos de acoplamiento molecular, mediante el programa AutoDock Vina.⁴⁰ Los cuadernos Google Colab utilizados en esta tesis se encuentran en el Anexo B.

3.2. Parámetros de DFT

Los cálculos por DFT se realizaron utilizando los funcionales revTPSS, B3LYP y M06, seleccionados por pertenecer a distintos peldaños de la escalera de Jacob. El funcional revTPSS es del tipo meta-GGA, por lo que se encuentra en el tercer nivel de la escalera.⁴² Por otro lado, B3LYP es un funcional GGA híbrido, cuya parametrización combina 20 % de intercambio HF, 8 % de intercambio LSDA y 72 % de intercambio GGA y 19 % de correlación LSDA y 81 % de correlación GGA.⁴³ Finalmente, el funcional M06 es un híbrido meta-GGA con un 27 % de intercambio HF. Este funcional ha sido recomendado para estudios de complejos metálicos debido a su descripción de interacciones no covalentes.⁴⁴ Al encontrarse en uno de los peldaños superiores de la escalera de Jacob, M06 suele presentar mejores resultados que funcionales como B3LYP; sin embargo, su desempeño es sensible al tamaño de la rejilla de integración,²⁴ por lo que en todos los cálculos con M06 se utilizó una rejilla de integración más densa (DEFGRID3 en ORCA).

Para reducir el tiempo de cálculo, en todos los casos se aplicó la aproximación de resolución de identidad (RI). Esta técnica permite descomponer integrales de cuatro centros en términos de integrales más sencillas de dos o tres centros, mediante el uso de una base auxiliar.^{26,45} En todos los cálculos se empleó la base auxiliar desarrollada por Weigend para las integrales de Coulomb.⁴⁵

En el caso del funcional revTPSS se utilizó la variante Split-RI-J, una forma segmentada de la aproximación RI que optimiza el tratamiento de las integrales de Coulomb y mejora la eficiencia computacional.⁴⁶ Para los funcionales híbridos B3LYP y M06, se aplicó la aproximación de RI para las integrales de Coulomb y el algoritmo de cadena de esferas (COSX o *Chain-of-Spheres* en inglés) para la parte de intercambio HF.

Dado que los sistemas estudiados son complejos de coordinación, se deben tomar en cuenta las interacciones no covalentes. En los cálculos con los funcionales B3LYP y revTPSS se aplicó

la corrección de dispersión D4.⁴⁷ Mientras que M06 ya incorpora estas correcciones en su parametrización, por lo que no fue necesario añadir una corrección adicional.²⁴

En todos los casos se empleó la familia de funciones base de Ahlrichs def2, debido a que es aplicable a una gran cantidad de elementos químicos (desde el hidrógeno hasta el radón, excluyendo los lantánidos).⁴⁸ En particular, se utilizó la base def2–SVP, que corresponde a una base de tipo doble zeta con funciones de valencia desdobladas y funciones de polarización.

Para considerar los efectos del medio, se empleó el modelo de solvatación implícito basado en densidad (SMD). En el caso del complejo de cobre acuoso, además del modelo SMD, se añadieron seis moléculas de agua explícitas, con el fin de representar interacciones no covalentes con el solvente, tal como se reportó en otro estudio computacional de constantes de formación de complejos de cobre.¹⁹

Los comandos de ORCA empleados para estos cálculos se muestran en el Anexo A.

3.3. Optimización de geometría

El único complejo que contaba con datos experimentales de estructura cristalina fue DU2, cuya estructura fue obtenida del *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC). Esta geometría se utilizó como punto de partida para su correspondiente optimización. Para los demás complejos y ligandos, las estructuras iniciales se generaron a partir de la geometría optimizada de DU2, modificándola según fuera necesario, o bien se dibujaron completamente desde el principio.

Las optimizaciones de geometría se realizaron utilizando los criterios de convergencia pre-determinados en ORCA. Se buscó que todas las frecuencias vibracionales obtenidas fueran reales (positivas); de este modo, se asegura que la geometría obtenida sea un mínimo local y no un punto silla. En caso de que la magnitud de las frecuencias imaginarias sea baja (menor que 50 cm^{-1}) esto podría deberse a errores numéricos asociados a la rejilla de integración, lo

que no afecta significativamente a los cálculos posteriores. Sin embargo, si las frecuencias son de mayor magnitud, sí se trataría de un error en la optimización de la geometría y requeriría modificar la geometría y repetir el cálculo.²⁴

3.4. Cálculo de la constante de formación

Se emplearon los tres métodos descritos en el marco teórico (monómero, clúster y Hess) para calcular las ΔG_{aq} . Asimismo, se utilizaron distintos funcionales (revTPSS, B3LYP y M06), además del método semiempírico xTB.

Para evaluar la exactitud de estos cálculos, se consideraron tres complejos químicamente similares, es decir, complejos neutros de Cu(II) con ligandos tetradentados (con geometría cuadrada plana distorsionada), cuyas constantes de formación se encuentran reportadas en la literatura. Los tres ligandos fueron: bis(tiosemicarbazona) de ribosa (rtsc),⁴⁹ bis(tiosemicarbazona) de 3-desoxi-D-eritro-hexos-2-ulosa (gtsc),⁵⁰ y bis(4-metiltiosemicarbazonato) de piruvaldehído (ptsm).⁵¹

3.5. Interacción con la proteína

Se utilizó AutoDock Vina para caracterizar la unión de los complejos con las fibrillas A β . El *Protein Data Bank* (PDB) contiene ocho estructuras reportadas que corresponden a fibrillas A β (PDB IDs: 2BEG, 5KK3, 2M4J, 2LMN, 5OQV, 2NAO, 2MVX y 2MXU). Estudios computacionales han reportado que los sitios de las conformaciones 2M4J, 2NAO y 5KK3 no son favorables para la unión de fármacos debido a que sus superficies hidrofóbicas son pequeñas. Adicionalmente, se indica que las conformaciones 2BEG y 2LMN tienen el mismo tipo de estructura, con sitios de unión similares.⁵² Por lo tanto, solo se analizó la afinidad de los complejos con las estructuras 2BEG, 2MVX, 2MXU y 5OQV, mediante acoplamiento molecular.

Los dos parámetros más relevantes para realizar cálculos por AutoDock Vina son el tamaño de la caja en la que se realiza la búsqueda y el número de corridas independientes (exhaustividad). Si la exhaustividad es muy pequeña, los resultados están sujetos a errores más grandes, sobre todo si el tamaño de la caja aumenta. En todos los casos se utilizó una exhaustividad de 100 y el tamaño de la caja se modificó en función de la estructura analizada de la fibrilla $A\beta$. Los tamaños y ubicaciones de cada caja se especifican en la Tabla D.1 (Anexo D).⁵³ Las estructuras 2MVX, 2MXU y 5OQV fueron rotadas respecto a la orientación original del PDB, los ángulos de giro respecto a cada eje se encuentran en la Tabla D.2 (Anexo D).

Para realizar el cálculo de acoplamiento molecular, es necesario que tanto los complejos como las fibrillas se encuentren en formato PDBQT. Para ello, se debe calcular la carga parcial en cada átomo. En el caso de las fibrillas, se utilizó AutoDockTools 1.5.7, que permite generar estos archivos a partir de estructuras en formato PDB extraídas de la base de datos. Por otro lado, para los complejos, las cargas parciales se calcularon mediante xTB.

El análisis de las interacciones específicas entre los complejos y las fibrillas se realizó mediante el programa *Protein-Ligand Interaction Profiler* (PLIP).⁵⁴

Capítulo IV

Resultados y Discusión

4.1. Análisis de métodos y funcionales

Como se describió en la metodología, se evaluaron tres funcionales, ubicados en distintos niveles de la escalera de Jacob: revTPSS (meta-GGA), B3LYP (híbrido GGA) y M06 (híbrido meta-GGA). Adicionalmente, se consideró el método semiempírico xTB, que si bien es menos exacto que los funcionales mencionados, presenta la ventaja de requerir menos recursos computacionales, permitiendo realizar cálculos en un menor tiempo.⁴¹

Esta sección presenta una comparación entre los resultados obtenidos con cada método, con el fin de evaluar su capacidad para describir con exactitud a los complejos metálicos estudiados y determinar cuál proporciona un mejor balance entre precisión y eficiencia computacional.

4.1.1. Optimización de geometría

Se optimizó la geometría de todos los complejos con estructuras determinadas experimentalmente y de los ligandos correspondientes (Anexo A). Estos son complejos neutros de cobre Cu(II) con ligandos tetradentados de base de Schiff derivados del estilbeno, donde el centro

metálico se coordina a través de dos átomos de oxígeno y dos átomos de nitrógeno (Figura 2.5).

Para validar los métodos utilizados, se evaluó su capacidad para reproducir la geometría cristalina del complejo DU2 (Figura 4.1), ya que es el único del conjunto para el cual se dispone de estructura experimental. Para ello, se compararon las distancias de enlace y ángulos relevantes obtenidos tras la optimización con distintos funcionales y con xTB, frente a los valores experimentales reportados en la literatura (Tabla 4.1).⁸

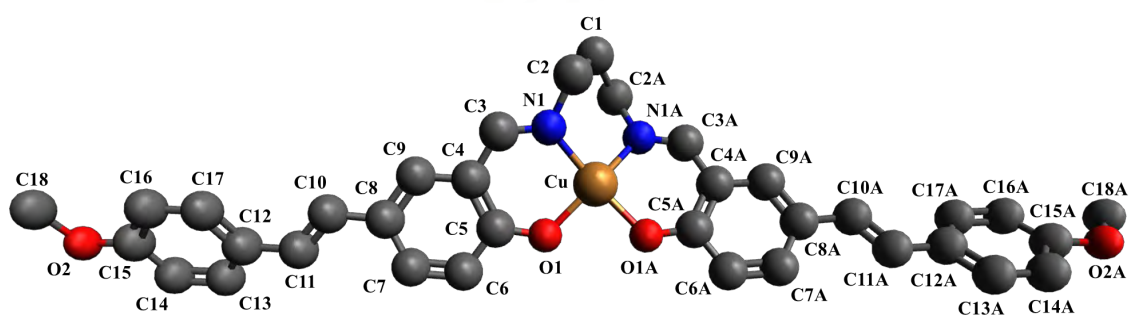


Figura 4.1: Estructura cristalina del complejo DU2.

Enlace	xTB	revTPSS	B3LYP	M06	Experimental ⁸
Distancia de enlace (Å)					
Cu(1) – O(1)	1,915	1,939	1,939	1,935	1,906
Cu(1) – O(1A)	1,916	1,939	1,939	1,936	1,906
Cu(1) – N(1)	1,952	1,956	1,978	1,968	1,956
Cu(1) – N(1A)	1,949	1,955	1,977	1,967	1,956
N(1) – C(3)	1,283	1,301	1,291	1,288	1,289
N(1) – C(2)	1,442	1,464	1,460	1,454	1,471
Ángulo de enlace (°)					
O(1) – Cu(1) – O(1A)	97,7	89,6	90,3	89,7	89,2
O(1) – Cu(1) – N(1)	95,8	94,0	93,3	93,3	93,0
O(1A) – Cu(1) – N(1)	144,0	154,8	156,2	157,3	161,6
O(1) – Cu(1) – N(1A)	144,5	154,9	156,2	157,4	161,6
O(1A) – Cu(1) – N(1A)	95,9	94,0	93,3	93,3	93,0
N(1) – Cu(1) – N(1A)	92,2	93,2	92,8	92,6	90,6
RMSD (Å)	0,336	0,267	0,250	0,265	–

Tabla 4.1: Comparación de distancias y ángulos de enlace al variar el funcional.

Dado que los complejos estudiados presentan características químicas similares (tipo de ligando, modo de coordinación y metal), se consideró que la capacidad de un método para reproducir la geometría del complejo DU2 sirve como referencia para evaluar su desempeño. Por lo tanto, si un funcional permite obtener una estructura cercana a la experimental para DU2, es razonable suponer que también generará geometrías confiables para el resto de complejos.

Las distancias obtenidas en todos los métodos evaluados son consistentes entre sí. En general, las longitudes calculadas de los enlaces de coordinación tienden a ser mayores que las reportadas experimentalmente, mientras que las correspondientes a los enlaces covalentes C–N dentro del ligando suelen ser ligeramente menores. Cabe destacar que las distancias estimadas mediante el método xTB se ajustan mejor a las longitudes experimentales de los enlaces de coordinación, mientras que los métodos basados en DFT reproducen con mayor exactitud las distancias de los enlaces covalentes.

Respecto a los ángulos, se observa que los valores calculados son mayores que los experimentales. Sin embargo, todos los métodos utilizados lograron capturar adecuadamente la distorsión de la geometría cuadrado plana, inducida por la cadena alifática presente en los ligandos derivados de la base de Schiff. Los ángulos calculados con xTB presentan desviaciones mayores, mientras que los obtenidos por DFT son similares entre sí.

Para cuantificar la diferencia entre las estructuras optimizadas y la geometría experimental, se realizó una superposición de las estructuras y se calculó la desviación cuadrática media (RMSD). El valor más bajo de RMSD se obtuvo con el funcional B3LYP, mientras que el valor más alto correspondió al método xTB, lo cual es consistente con su carácter semiempírico. Aun así, todas las estructuras optimizadas presentaron RMSD menores que 0,34 Å, lo que sugiere que, en todos los casos, las geometrías calculadas son cercanas a la experimental.⁵⁵

4.1.2. Cálculo de constantes reportadas

Antes de calcular las constantes de formación de los complejos experimentales (DU, DG y DGB), se validó la metodología empleada utilizando complejos de Cu(II) con ligandos tetradentados cuyas constantes de formación experimentales han sido reportadas en la literatura: rtsc, gtsc y ptsm (Tabla 4.2).⁴⁹⁻⁵¹ Para ello, se calcularon los valores de $\log \beta$ de estos complejos mediante los tres métodos mencionados en el marco teórico (monómero, clúster y Hess) y se evaluó el error respecto a los datos experimentales.

Ligando	$\log \beta$
rtsc ⁴⁹	$18,46 \pm 0,15$
gtsc ⁵⁰	$20,65 \pm 0,06$
ptsm ⁵¹	$21,79 \pm 0,11$

Tabla 4.2: $\log \beta$ reportados en la literatura para los complejos de Cu(II) con ligandos tetradentados usados como referencia.

La Tabla 4.3 resume los valores obtenidos mediante los métodos de monómero y de clúster, utilizando los tres funcionales (revTPSS, B3LYP y M06) y xTB. El error en los valores calculados de $\log \beta$ es considerable. Para los tres funcionales, el método del monómero genera valores de constante de formación menores que el método de clúster. No obstante, el cálculo con xTB muestra la tendencia opuesta y los valores obtenidos por ambos métodos son más cercanos entre sí. Cabe destacar que, en todos los casos, xTB proporciona resultados más cercanos a los valores experimentales, lo que sugiere que los cálculos por DFT tienden a sobrestimar más las constantes de formación bajo las condiciones empleadas.

Como se mencionó anteriormente, los errores obtenidos podrían estar relacionados con la forma de representar a las especies solvatadas. Esto se debe a la falta de información precisa respecto al número de moléculas de agua que coordinan al catión metálico y sobre el posible tamaño del clúster de moléculas de agua que se podría formar en solución.

Ligando	Método	xTB	revTPSS	B3LYP	M06
rtsc	Monómero	35,77	43,06	40,31	44,04
	Clúster	32,28	61,44	58,85	55,65
gtsc	Monómero	36,70	46,39	43,44	47,51
	Clúster	33,21	64,77	61,97	59,12
ptsm	Monómero	39,67	48,03	44,76	48,98
	Clúster	36,17	66,41	63,29	60,59

Tabla 4.3: $\log \beta$ calculada de los complejos de referencia por los métodos de monómero y de clúster.

El método de Hess evita la necesidad de modelar explícitamente estas especies solvatadas, lo que podría disminuir el error asociado. Sin embargo, su desventaja principal radica en la dependencia de la calidad de los datos experimentales. Dado que se cuenta con tres valores experimentales, cualquiera de ellos podría ser utilizado como referencia para calcular las constantes de formación de los restantes. Por lo tanto, para determinar el funcional que genera resultados más consistentes, es decir, que no varíen significativamente según el dato experimental tomado como referencia, se aplicó una validación cruzada tipo *leave-one-out* y se cuantificó el error acumulado mediante el error absoluto medio (MAE) (Ecuación 4.1) y el error cuadrático medio (MSE) (Ecuación 4.2).

$$\text{MAE} = \frac{1}{N} \sum_i |\log \beta_i^{\text{calc}} - \log \beta_i^{\text{exp}}| \quad (4.1)$$

$$\text{MSE} = \frac{1}{N} \sum_i (\log \beta_i^{\text{calc}} - \log \beta_i^{\text{exp}})^2 \quad (4.2)$$

La Tabla 4.4 presenta los valores de $\log \beta$ calculados para los complejos de cobre con los ligandos rtsc, gtsc y ptsm utilizando el método de Hess. En general, se observa que este enfoque produce resultados más cercanos a los valores experimentales en comparación con los métodos del monómero y del clúster. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, su principal limitación es la necesidad de contar con al menos un valor experimental como referencia, el cual

puede estar afectado por errores asociados a la medición.

Calculado	$\log \beta_{\text{exp}}$	Referencia	xTB	revTPSS	B3LYP	M06
rtsc	18,46	gtsc	19,72	17,33	17,52	17,18
		ptsm	17,90	16,83	17,35	16,85
gtsc	20,65	rtsc	19,39	21,78	21,59	21,93
		ptsm	18,83	20,15	20,47	20,32
ptsm	21,79	rtsc	22,35	23,42	22,90	23,40
		gtsc	23,61	22,29	21,97	22,12
MAE			1,22	1,09	0,74	1,08
MSE			1,74	1,40	0,72	1,45

Tabla 4.4: $\log \beta$ calculada de los complejos de referencia por el método de Hess.

Se utilizaron el MAE y el MSE para cuantificar los errores. Ambos parámetros siguen la misma tendencia: el funcional B3LYP genera el menor error. Como se mencionó en la metodología, se esperaba que M06 generara los resultados más exactos por su posición en la escalera de Jacob. Sin embargo, al considerar correcciones de dispersión en los cálculos de los demás funcionales, los resultados con B3LYP generan una mayor exactitud que los de M06.

Estos resultados permiten establecer dos conclusiones principales. En primer lugar, los tres funcionales evaluados son adecuados para estimar $\log \beta$, aunque B3LYP presenta un menor error y requiere menor costo computacional en comparación con M06. En segundo lugar, el método de Hess se confirma como el más exacto. Por lo tanto, la combinación de este método con el funcional B3LYP se considera como la opción más fiable para los cálculos posteriores. Sin embargo, con el fin de analizar tendencias generales, en la siguiente sección también se incluirán resultados obtenidos mediante el método del monómero, que no requiere datos experimentales, y el método semiempírico xTB, que presenta un costo computacional significativamente menor.

4.2. Análisis de los complejos experimentales

Se realizó el cálculo de las constantes de formación y el análisis de la afinidad con las placas $A\beta$ de los seis complejos experimentales (DU1, DU2, DU3, DG1, DG2 y DGB).

4.2.1. Cálculo de constantes de formación

La Tabla 4.5 muestra los valores calculados de $\log \beta$ para los seis complejos experimentales utilizando los métodos del monómero y de Hess. Dado que este último requiere de un complejo de referencia con constante conocida, se utilizó cada uno de los tres complejos de referencia de forma independiente y se reporta el valor promedio de los resultados obtenidos. Las constantes calculadas con cada complejo de referencia se encuentran en la Tabla C.1 (Anexo C).

Al emplear ambos métodos de cálculo (monómero y Hess), se obtienen las mismas tendencias respecto a la estabilidad de los complejos (tanto para xTB como para B3LYP). Esto se debe a que hay una relación lineal entre las expresiones de $\log \beta$ de las Ecuaciones 2.23 y 2.26, es decir, si se quiere hallar $\log \beta$ con el método de Hess, basta con sumarle una constante al resultado del método del monómero. El valor de esta constante dependerá de la constante de formación experimental y del cálculo computacional de la variación de energía libre de la reacción de formación del complejo de referencia.

En todos los casos, la desviación estándar muestral fue de 0,93 para los cálculos realizados con xTB y de 0,56 para los obtenidos con B3LYP, lo que indica que el método de Hess es relativamente robusto frente a la elección del complejo de referencia. Esto sugiere que la estabilidad relativa entre complejos no depende de la referencia seleccionada, aunque esta sí contribuye en la exactitud del valor calculado. Este comportamiento coincide con lo reportado en la literatura, donde se indica que los cálculos de constantes de estabilidad de complejos metálicos mediante DFT son más confiables al comparar estabilidades relativas.^{16,36}

Complejo	Monómero		Hess	
	xTB	B3LYP	xTB [†]	B3LYP [†]
DU1	51.64	36.52	34.56	13.98
DU2	52.43	34.81	35.35	12.27
DU3	51.76	34.18	34.68	11.65
DG1	42.26	39.58	25.17	17.05
DG2	48.45	41.76	31.37	19.22
DGB	50.95	34.91	33.87	12.37

[†] Valores de $\langle \log \beta \rangle$ con rtsc, gtsc y ptsm como referencias.

Tabla 4.5: $\log \beta$ calculada de los complejos experimentales por los métodos de monómero y de Hess.

Al comparar los resultados obtenidos con xTB y B3LYP mediante el método de Hess, se observa que B3LYP predice constantes de formación menores. Se espera que las constantes de los complejos experimentales sean similares o menores que las de los complejos de referencia (Tabla 4.2), pues la coordinación entre el cobre y el azufre es más fuerte que con el oxígeno. Este comportamiento se reproduce con B3LYP, pero no con xTB.

Aunque el objetivo de emplear xTB es identificar tendencias generales a bajo costo computacional, en este caso las tendencias predichas por ambos métodos son opuestas: xTB sugiere que los complejos DU son los más estables, mientras que B3LYP predice una mayor estabilidad para los DG. En ambos casos, el complejo DGB se ubica en una posición intermedia.

4.2.2. Afinidad a las fibrillas amiloides

Se llevó a cabo un análisis de acoplamiento molecular ciego, es decir, sin conocer los sitios de unión específicos entre los complejos y las fibrillas. Para ello, se definieron múltiples regiones de búsqueda que, en conjunto, abarquen toda la superficie de la fibrilla (Tabla D.1).

Para cada complejo se generaron diversas configuraciones (poses) de unión con las fibrillas. La tendencia observada fue que los sitios de menor energía de acoplamiento coincidieron con

aquellos reportados previamente en la literatura, identificados computacionalmente mediante la herramienta SiteMap.⁵² En la Tabla 4.6 se reporta la mejor puntuación de acoplamiento obtenida para cada complejo en cada una de las fibrillas analizadas.

Complejo	2BEG	2MVX	5OQV	2MXU	$\langle DS \rangle$
DU1	-8,7	-11,4	-9,2	-10,6	-10,0
DU2	-8,9	-8,3	-8,7	-10,5	-9,1
DU3	-8,7	-8,0	-8,4	-9,2	-8,6
DG1	-7,7	-8,7	-8,7	-9,5	-8,7
DG2	-6,9	-8,9	-8,9	-9,6	-8,6
DGB	-8,4	-9,0	-8,8	-9,6	-9,0
$\langle DS \rangle$	-8,2	-9,1	-8,8	-9,8	

Tabla 4.6: DS (kcal/mol) de los complejos experimentales con las fibrillas A β .

La estructura de la fibrilla que presenta la mejor interacción con los complejos es 2MXU, mientras que la de menor afinidad es 2BEG. En cuanto a los complejos, DU1 mostró la mayor afinidad hacia las fibrillas A β , seguido por DU2 y DGB; y, finalmente, DG1, DG2 y DU3.

Como se mostró en la Figura 2.5, los complejos pueden agruparse en tres tipos: DU, DG y DGB. Los complejos DU y DG son simétricos, aunque difieren en la orientación espacial del grupo estilbano y en los grupos funcionales: mientras que los complejos DU contienen grupos metoxilo que confieren un entorno hidrofóbico, los DG poseen grupos hidroxilo, que aumentan su afinidad por medios acuosos. Por su parte, el complejo DGB es estructuralmente similar a DG1, pero más pequeño, debido a que solo tiene un grupo estilbano, lo que lo hace asimétrico.

Al analizar las puntuaciones de acoplamiento según el tipo de complejo, se observa que DU1 presenta la mayor afinidad. Este complejo tiene la cadena alifática con dos átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno ($n = 2$), lo que genera una menor distorsión a la geometría cuadrado plana, en comparación con DU2 y DU3, cuyas cadenas son más largas ($n = 3$). Aunque DU2 y DU3 comparten la misma longitud en la cadena, la diferencia en los grupos sustituyentes (R) podría explicar la menor puntuación de DU3: si el sustituyente es un metoxilo, podría generar un mayor impedimento estérico, en comparación con un átomo de hidrógeno.

En cuanto a los complejos DG, ambos presentan puntuaciones similares, lo que sugiere que el aumento en la longitud de la cadena alifática (de dos a tres carbonos) no tiene un efecto significativo sobre la afinidad por las fibrillas. Por otro lado, aunque DGB tiene un solo grupo derivado del estilbeno (lo que reduce el número de grupos de anclaje), se observó que su afinidad promedio es igual o ligeramente mayor que la de los complejos DG; la única fibrilla en la que se observan diferencias significativas en los valores de DS ocurre en la fibrilla 2BEG. Esta diferencia podría atribuirse al tamaño más reducido del complejo DGB, que permitiría que el complejo ingrese a las estructuras de las fibrillas y, en consecuencia, mejore su interacción.

Para comprender mejor la naturaleza de estas interacciones, se analizaron los enlaces e interacciones intermoleculares entre cada complejo y las cuatro fibrillas, utilizando el programa PLIP. Este análisis permitió identificar el tipo de interacción y los residuos involucrados. La Figura 4.2 muestra el caso de 2MXU, que fue la fibrilla con mejor puntuación de afinidad; las interacciones correspondientes a las demás fibrillas se presentan en el Anexo E (Figuras E.1 – E.3).

Una posible explicación para la alta afinidad observada con 2MXU es que los sitios de unión se localizan en el interior de la fibrilla, lo que favorece un mayor número de contactos con residuos del entorno. Una ventaja adicional es que, en esta conformación, la fibrilla protege al complejo de posibles interacciones no deseadas con otras moléculas presentes en el medio.

Finalmente, se realizó un análisis detallado de las mejores conformaciones de los complejos con mayor afinidad a las fibrillas $A\beta$ dentro de cada grupo (DU o DG), es decir: DU1 (Figura 4.3), DG2 (Figura 4.4) y DGB (Figura 4.5). En estas figuras, los complejos que se ubican en el interior de la fibrilla se representan en color magenta, mientras que aquellos que se localizan en la superficie externa se muestran en color anaranjado.

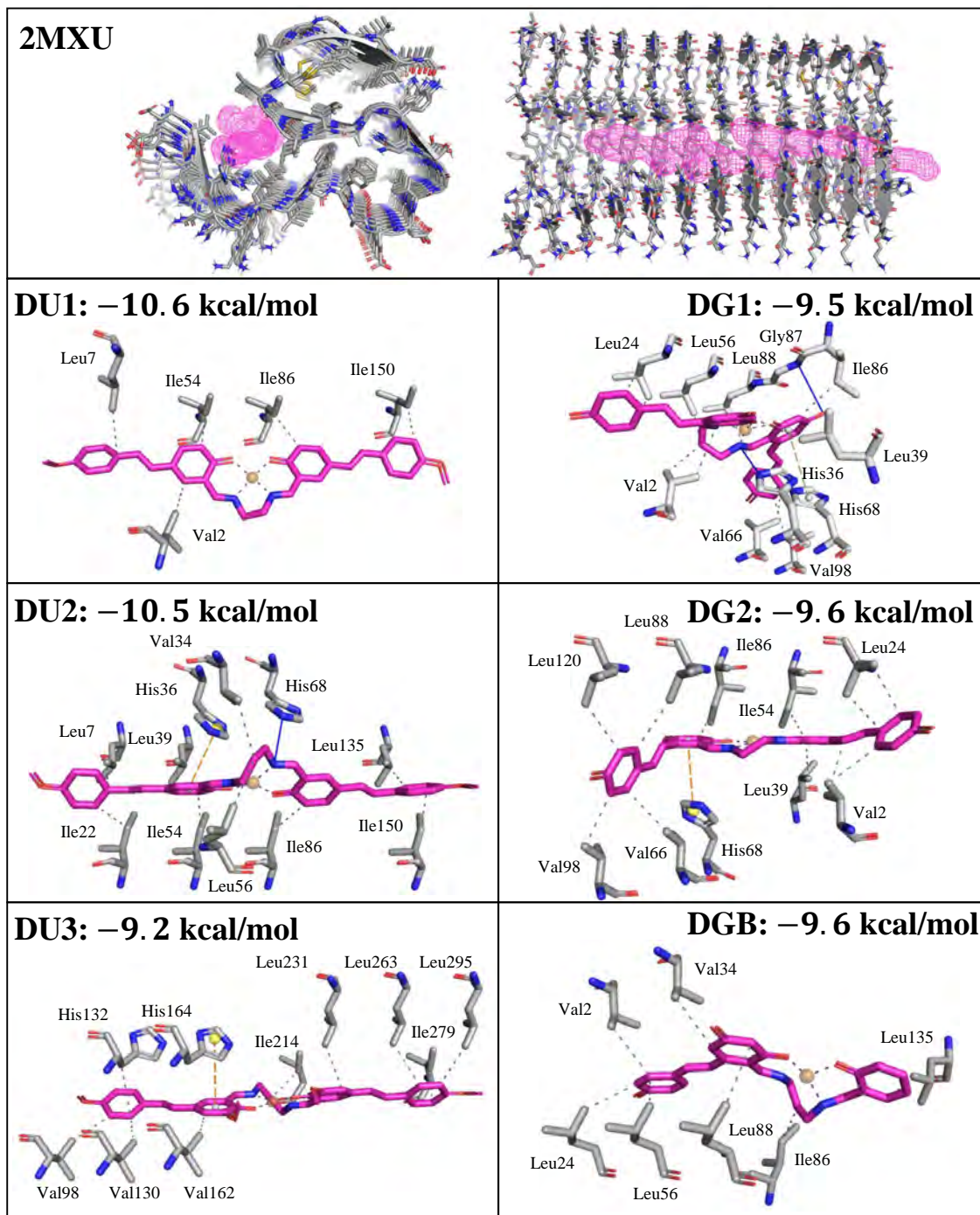


Figura 4.2: Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 2MXU y el valores de DS. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

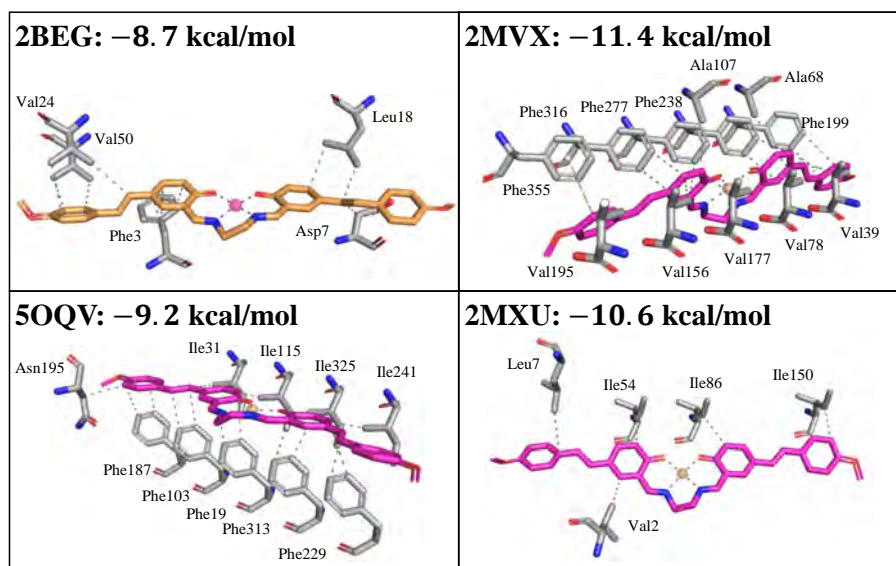


Figura 4.3: Interacción del complejo DU1 con las fibrillas $A\beta$ y valor de DS correspondiente.

En todos los casos se observa que el complejo DU1 favorece predominantemente las interacciones hidrofóbicas con las fibrillas $A\beta$. Se observa que la fibrilla que tiene una interacción más débil es 2BEG, lo que podría deberse a que el complejo no logró penetrar en la estructura. Además, existe una tendencia a que las estructuras con mayor número de residuos, como en el caso de 2MVX, presenten puntuaciones más favorables. No obstante, esta correlación no es estricta, ya que la afinidad también depende de otros factores, como la orientación del complejo, que puede permitir una interacción más eficiente incluso con un menor número de residuos implicados.

En el caso del complejo DG2, además de la atracción hidrofóbica, se observan otros tipos de interacciones. La presencia de grupos hidroxilo en el ligando permite la formación de puentes de hidrógeno, mientras que la orientación adoptada por el complejo favorece interacciones $\pi - \pi$ y catión $-\pi$. Al igual que en el caso de DU1, las configuraciones en las que el complejo se sitúa fuera de la fibrilla tienden a mostrar puntuaciones menores. La estructura con mayor afinidad también corresponde a 2MXU.

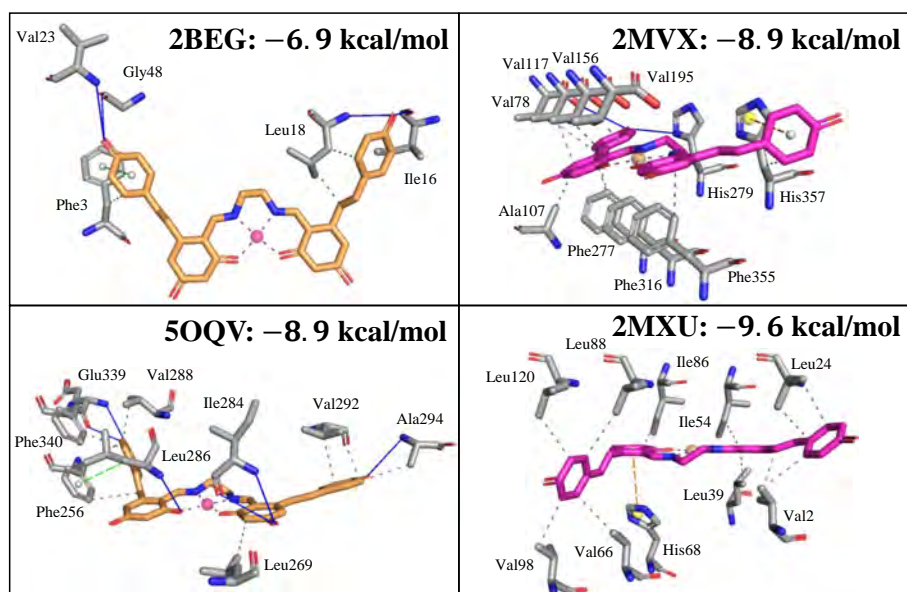


Figura 4.4: Interacción del complejo DG2 con las fibrillas A β y valores de DS correspondientes.

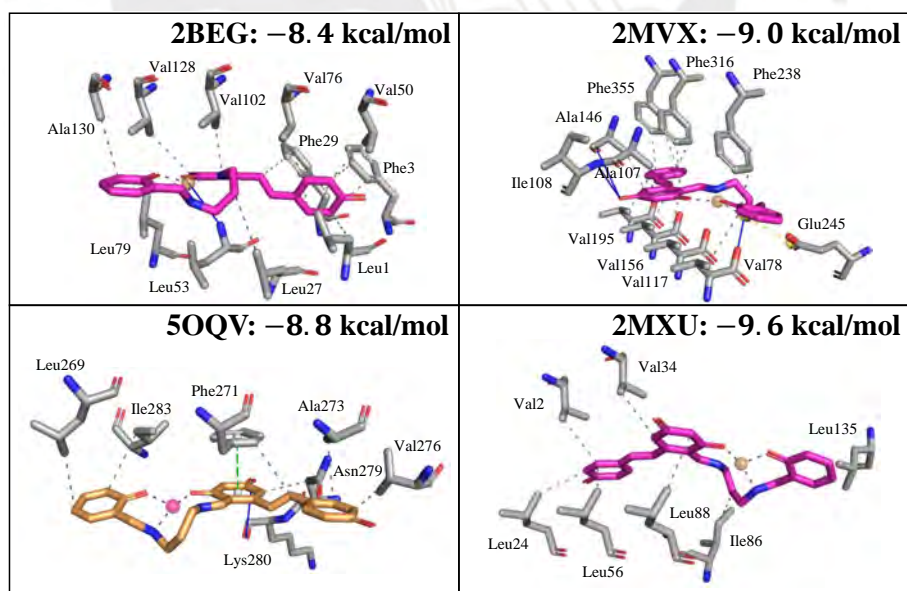


Figura 4.5: Interacción del complejo DU1 con las fibrillas A β y valores de DS correspondientes.

El complejo DGB presenta el mismo tipo de interacciones que DG2 y sus puntuaciones difieren significativamente únicamente con la estructura 2BEG, donde se observó una mejor afinidad. Como se mencionó anteriormente, esto puede deberse a que, al ser más pequeño, el complejo DGB haya logrado una mayor penetración en la fibrilla.

4.2.3. Potencial aplicación de los complejos

Los resultados de $\log \beta$ y del acoplamiento molecular indican que el complejo más estable es DG2, mientras que el de mayor afinidad por las fibrillas $A\beta$ es DU1. Sin embargo, existen otros factores que deben considerarse al evaluar la viabilidad de estos complejos como agentes de radiodiagnóstico, tales como la capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, la solubilidad en medios fisiológicos y la estabilidad química en condiciones fisiológicas (pH 7,4).

Uno de los requisitos para que un complejo pueda atravesar la barrera hematoencefálica es que sea neutro a pH fisiológico.⁴ Asimismo, se ha reportado que el tamaño del fármaco influye significativamente: los complejos de menor tamaño presentan mayor probabilidad de atravesar esta barrera. En el presente trabajo no se han estimado los valores de pKa de los complejos, por lo que no se cuenta con información sobre su estado de protonación a pH fisiológico. Este problema podría ser abordado en trabajos futuros para calcular $\log K_a$ con un enfoque análogo al empleado para determinar $\log \beta$. En cuanto al tamaño, todos los complejos presentan dimensiones comparables, con excepción del complejo asimétrico (DGB), que es el más pequeño. Esta característica representa una posible ventaja para su transporte a través de la barrera.

Otro factor relevante es la solubilidad en medios biológicos. Ninguno de los complejos estudiados es completamente soluble en agua. No obstante, existen datos experimentales previos sobre la solubilidad de los complejos DU y DG en mezclas de DMSO y buffer de fosfato salino (PBS) 10 mM, a pH 7,4.⁵⁶ En dicho estudio, se observó que DG1 y DG2 son solubles en una mezcla de 5 % DMSO y 95 % PBS, mientras que DU1 y DU2 resultaron insolubles in-

cluso en mezclas con hasta 30 % DMSO y 70 % PBS, motivo por el cual no se continuó con las demás pruebas experimentales. Esta diferencia en solubilidad es consistente con el comportamiento observado en las interacciones hidrofóbicas descritas previamente (Anexo E). Es importante mencionar que, hasta la fecha, no se han evaluado experimentalmente la solubilidad ni la estabilidad termodinámica y cinética del complejo DGB, por lo que su comportamiento en condiciones fisiológicas permanece incierto, aunque se esperan resultados similares a DG debido a sus similitudes en la estructura.

Las constantes de formación calculadas muestran valores de $\log \beta$ superiores a 11 en todos los casos, lo que es consistente con la naturaleza polidentada de los ligandos, debido al efecto quelato. Sin embargo, los complejos DG (en particular DG2) presentaron constantes de formación significativamente mayores que el resto. En cuanto al acoplamiento molecular, todos los complejos poseen una afinidad considerable por las fibrillas $A\beta$. El complejo DU1 es el más afín, seguido por los demás complejos, cuyas puntuaciones fueron similares entre sí.

A partir de estos resultados, se sugiere priorizar los estudios experimentales de los complejos DG2 y DGB. El primero destaca por su alta estabilidad termodinámica y es bastante soluble, mientras que el segundo presenta un tamaño reducido y se espera una solubilidad similar. Estos aspectos son relevantes para su eventual aplicación como agentes de radiodiagnóstico, por lo que será necesario evaluar experimentalmente cuál de estos factores resulta determinante en condiciones fisiológicas reales.

4.3. Análisis de complejos propuestos

Todos los complejos estudiados comparten ciertas características: ligandos tipo Salen derivados del estilbeno y el mismo metal y estado de oxidación (Cu(II)). No obstante, difieren tanto en la orientación espacial de los grupos estilbeno como en los sustituyentes presentes en estos anillos (metoxilo o hidroxilo). Con el fin de analizar el efecto específico de la orientación

espacial de los grupos estilbena sobre la estabilidad de los complejos, se diseñaron nuevos complejos en los que se modificó su disposición espacial, además de reemplazar los grupos metoxilo e hidroxilo por hidrógenos, manteniendo una cadena alifática de dos carbonos ($n = 2$). Estos compuestos se han denominado C1–C8 y sus estructuras propuestas se muestran en la Figura 4.6. La elección de estos complejos se basa en los resultados previos, que identificaron a DU1 y DG2 como las combinaciones más favorables dentro de sus grupos.

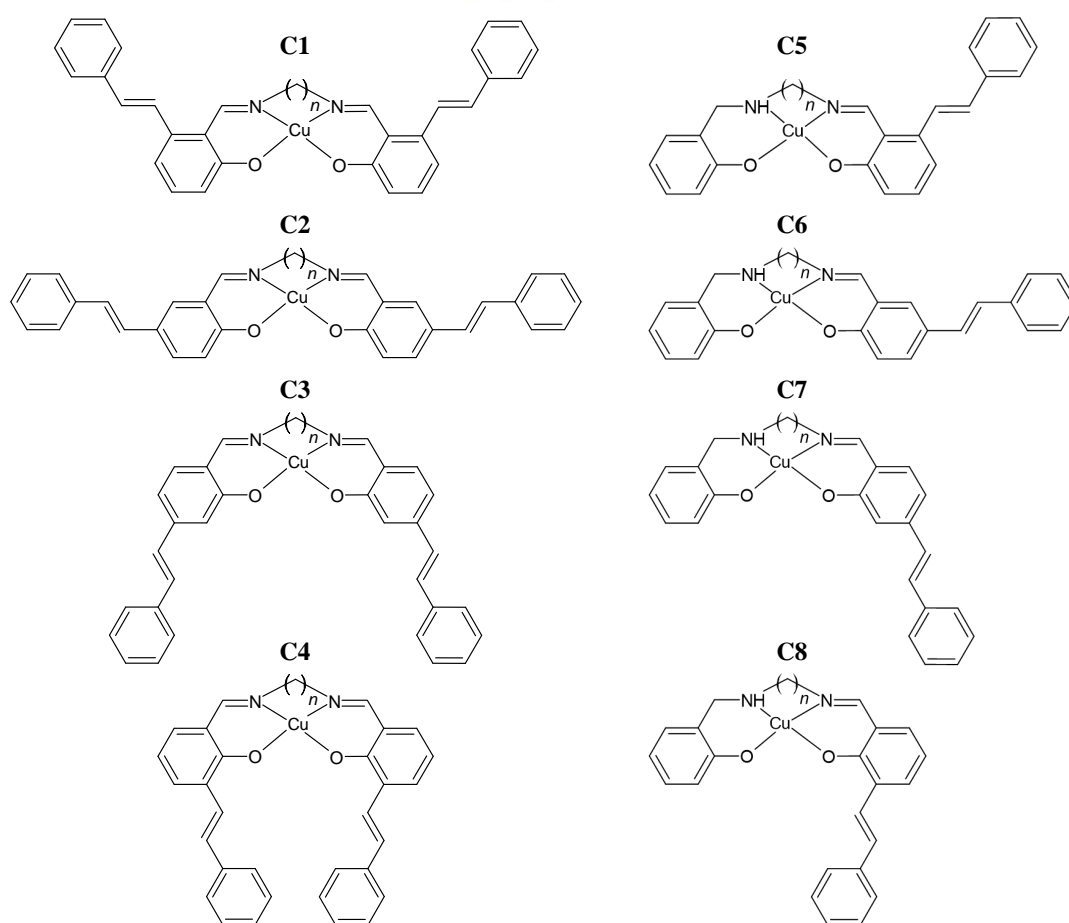


Figura 4.6: Estructuras propuestas para complejos de Cu(II) con diferente orientación espacial del grupo o grupos estilbena.

Se optimizaron las geometrías de los complejos simétricos (Figura 4.7) y asimétricos (Figura 4.8), y de los ligandos correspondientes, utilizando el nivel de teoría B3LYP/def2SVP con el modelo de solvatación SMD en agua (Anexo B). En todos los casos se observaron desviaciones respecto a la geometría cuadrado-plana ideal del centro Cu(II), de forma consistente con lo reportado experimentalmente para el complejo DU2.

El complejo C1 presenta una rotación de los enlaces tal que el anillo aromático coordinante del estilbena no es coplanar con el segundo anillo, dado que se observa una rotación del doble enlace trans. Los complejos C2 y C3 muestran las menores desviaciones respecto a la geometría plana, posiblemente debido a una menor tensión estérica entre los anillos estilbena. Este tipo de geometría favorece una mayor extensión del sistema π conjugado. Finalmente, el complejo C4 adopta una estructura plegada, ya que los grupos aromáticos se encuentran más cercanos entre sí, lo que maximiza la tensión estérica y favorece las interacciones $\pi - \pi$ intramoleculares. Esto podría contribuir a estabilizar la estructura, lo que se reflejaría en un mayor valor de la constante de formación, aunque podría dificultar la interacción con las fibrillas $A\beta$.

En el caso de los complejos asimétricos, los complejos C5, C6 y C7 presentan tendencias similares a sus análogos simétricos; sin embargo, al reemplazar el nitrógeno sp^2 por un sp^3 , se observan ligeras diferencias en la disposición de los átomos más cercanos al nitrógeno correspondiente. La diferencia más significativa se encuentra entre los complejos C4 y C8, ya que, al eliminar el segundo anillo terminal, se reduce la tensión estérica que, en el caso de C4, favorecía la interacción $\pi - \pi$.

Si bien estas estructuras corresponden a las geometrías más estables calculadas por DFT en solución acuosa, es importante considerar que podrían sufrir modificaciones al interactuar con las fibrillas $A\beta$, lo que se reflejaría en los resultados de acoplamiento molecular.

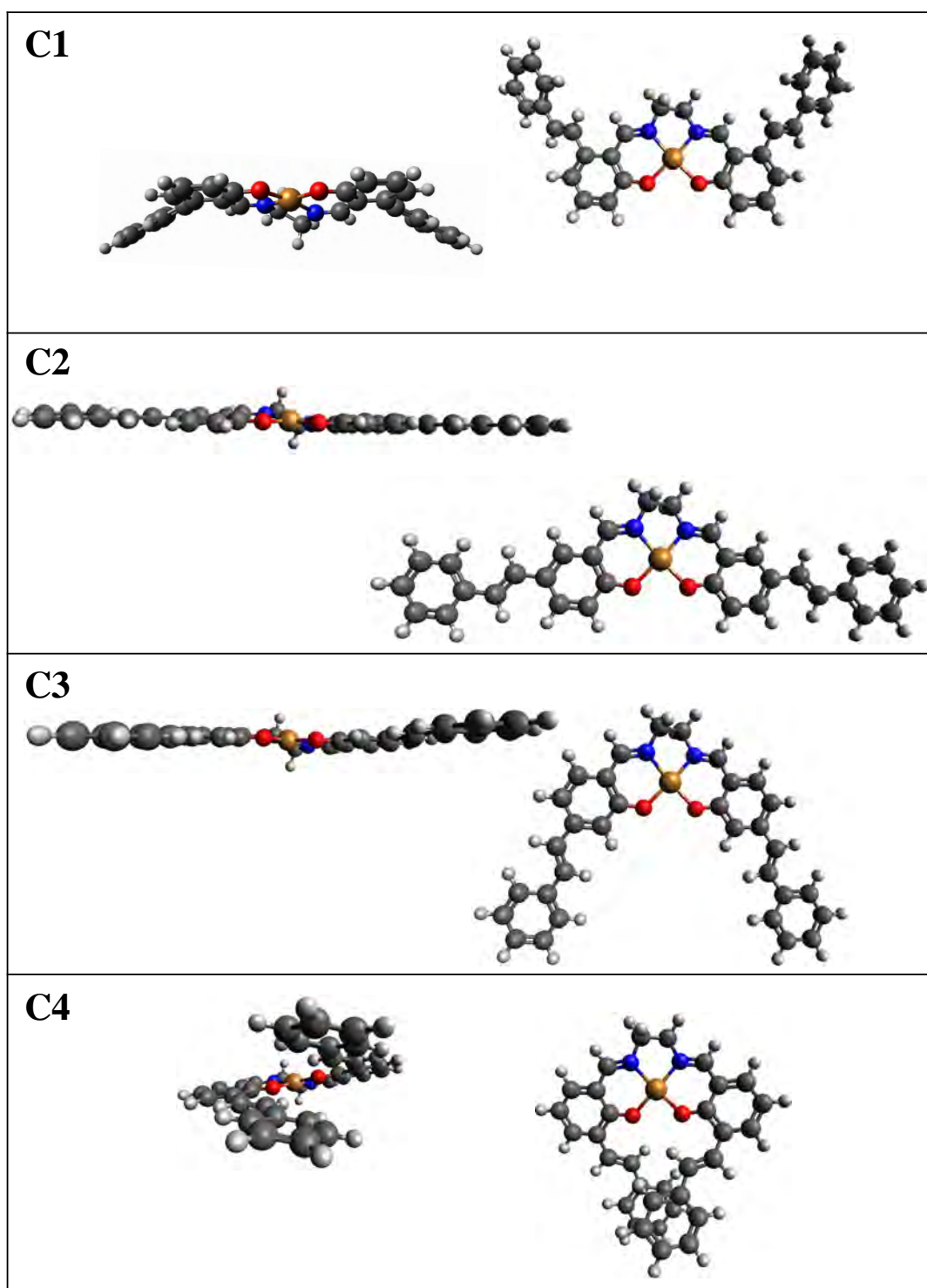


Figura 4.7: Geometría optimizada (B3LYP/def2SVP) de los complejos C1 – C4.

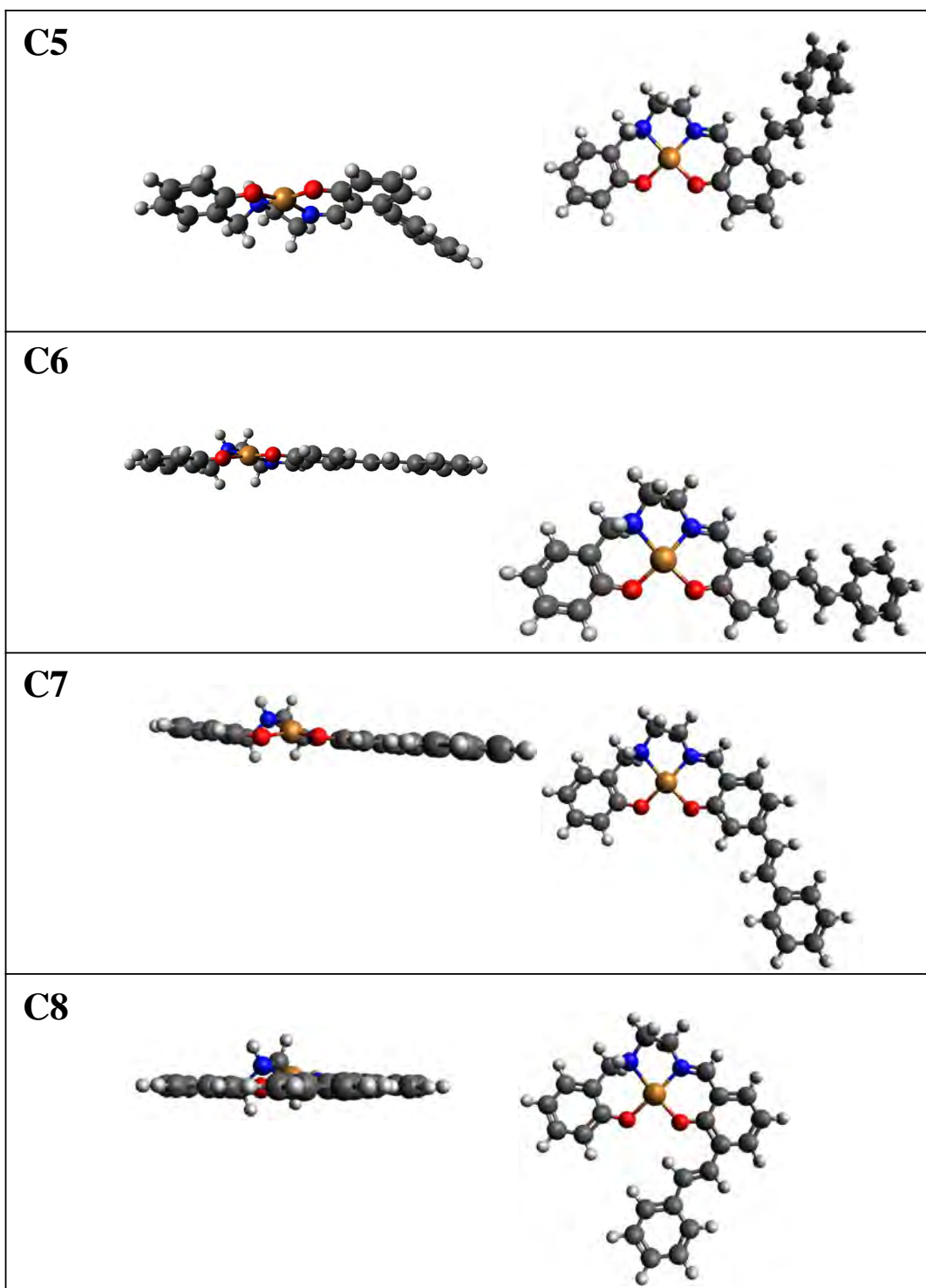


Figura 4.8: Geometría optimizada (B3LYP/def2SVP) de los complejos C5 – C8.

4.3.1. Análisis de estabilidad y de acoplamiento molecular

Se aplicó el método de Hess para calcular los valores de $\log \beta$ de los complejos, y se determinaron las DS con las 4 fibrillas mediante acoplamiento molecular (Tabla 4.7). Los complejos C1, C2 y C5 tienen estructuras análogas a los complejos DG2, DU1 y DGB, respectivamente, mientras que los demás no han sido sintetizados. En esta sección se analiza si se reproduce la tendencia observada en los complejos experimentales y se evalúa el efecto de cambiar la orientación espacial de los grupos estilbeno. Se espera que la estabilidad de los complejos no dependa fuertemente de la presencia de los grupos hidroxilo y metoxilo, mientras que estos sí podrían influir en la afinidad con las fibrillas $A\beta$, ya que determinan el tipo de interacción que puede establecerse. Cabe destacar que la cadena alifática del complejo DGB contiene tres carbonos, mientras que esta cadena contiene dos carbonos en los complejos C5-C8, lo que podría cambiar la tendencia esperada para C5.

Estructura	$\langle \log \beta \rangle$	2BEG	2MVX	5OQV	2MXU	$\langle DS \rangle$
C1	17,34	-9,4	-9,4	-9,7	-10,9	-9,9
C2	13,43	-9,0	-12,0	-9,8	-11,9	-10,7
C3	16,54	-9,0	-10,9	-10,1	-9,9	-10,0
C4	18,00	-7,7	-8,4	-10,1	-9,1	-8,8
C5	12,17	-9,0	-10,4	-8,7	-10,1	-9,6
C6	10,62	-8,0	-10,7	-9,7	-10,1	-9,6
C7	14,90	-9,3	-10,2	-10,3	-9,9	-9,9
C8	10,80	-9,7	-8,0	-9,4	-9,1	-9,1
	$\langle DS \rangle$	-8,9	-10,0	-9,7	-10,1	

Tabla 4.7: $\log \beta$ promedio y DS (kcal/mol) de los complejos propuestos (C1–C8) con las fibrillas $A\beta$.

Como se mencionó anteriormente, se espera que los complejos C1, C2 y C5 sigan la tendencia obtenida para los complejos DG2, DU1 y DGB. Esto se cumple ya que se observa que la estabilidad para estos tres complejos, en orden creciente, fue: C5, C2 y C1. Los valores obtenidos para las constantes de formación son similares a los calculados para los complejos análogos

estudiados en la sección anterior, lo que sugiere que la magnitud de $\log \beta$ no se ve fuertemente influenciada por la presencia o ausencia de grupos funcionales como hidroxilos o metoxilos.

Se observa que los complejos simétricos presentan, en general, constantes de formación mayores que sus análogos asimétricos. Esta diferencia es particularmente marcada entre los complejos C4 y C8, lo que puede deberse a la interacción intramolecular $\pi - \pi$ de los anillos del complejo C4. De este modo, el complejo simétrico más estable sería C4, mientras que en el caso de los complejos asimétricos sería el complejo C7.

Cabe resaltar que la orientación de los grupos estilbino no tiene el mismo efecto en los complejos simétricos y asimétricos. En ambos casos, cuando la orientación de los anillos estilbino es lineal (C2 y C6), se obtiene el menor valor de $\log \beta$. Además, como C1 tiene mayor constante que C3, se esperaría que C5 presente una mayor constante que C7, pero se obtiene lo contrario.

Respecto a la afinidad, se observa una tendencia opuesta a la de la estabilidad: los valores de DS obtenidos para las estructuras estudiadas indican que los complejos descritos en la sección anterior presentan una menor afinidad por las fibrillas $A\beta$. Esto podría estar relacionado con el hecho de que, como se discutió anteriormente, para las fibrillas analizadas las interacciones hidrofóbicas son predominantes. Además, al reemplazar los grupos funcionales por átomos de hidrógeno, se puede favorecer la proximidad entre el complejo y las fibrillas, lo que podría aumentar la afinidad.

Al analizar la afinidad con cada fibrilla por separado, se mantiene la misma tendencia observada previamente: la menor afinidad corresponde a la estructura 2BEG, mientras que la mayor se observa con 2MXU. Si bien en todos los casos la magnitud del DS aumenta tras la eliminación de los grupos funcionales, este incremento no es uniforme. Esta variación podría deberse tanto al tipo de interacciones que se generan como al número de grupos funcionales eliminados. Por ejemplo, mientras que en los complejos DU1 y DGB se retiraron dos grupos funcionales (metoxilo e hidroxilo, respectivamente), en el complejo DG2 se eliminaron cuatro grupos

hidroxilo, por lo que se esperaba un cambio más significativo.

En resumen, al retirar los grupos funcionales, la constante de formación tiende a disminuir, mientras que la afinidad con las fibrillas tiende a aumentar. Para continuar con el análisis, se calculó el promedio de $\log \beta$ y de las DS de todas las estructuras propuestas, y se seleccionaron aquellas cuyos valores se encontraban por encima del promedio en ambos parámetros ($\log \beta$ mayor que 14,23 y DS menor que $-9,7$). A partir de este criterio, se seleccionaron los complejos C1, C2 y C3 entre los simétricos, y el complejo C7 entre los asimétricos.

Como se discutió en la sección anterior, la presencia de los grupos hidroxilo es favorable para mejorar la solubilidad de los complejos en medios acuosos. Por esta razón, se añadieron grupos hidroxilo a las estructuras seleccionadas (Figura 4.9) y se analizaron computacionalmente. Cabe resaltar que, si bien la constante de formación del complejo C2 se encuentra por debajo del promedio, se optó por incluirlo debido a su cercanía al punto de corte y a la posibilidad de que dicho valor varíe tras la adición de los grupos funcionales. Es importante mencionar que la estructura C1 con grupos hidroxilo corresponde al complejo DG2, cuyos resultados ya fueron presentados en la sección anterior (Tablas 4.5 y 4.6). La Tabla 4.8 muestra las constantes de formación promedio y los valores de acoplamiento molecular para los complejos propuestos. Al igual que para los complejos de la sección anterior, los cálculos con cada complejo de referencia se encuentran en la Tabla C.2 (Anexo C).

Complejo	$\langle \log \beta \rangle$	2BEG	2MVX	5OQV	2MXU	$\langle DS \rangle$
C1-OH	19,22	-6,9	-8,9	-8,9	-9,6	-8,6
C2-OH	15,46	-7,6	-11,0	-8,8	-10,4	-9,5
C3-OH	16,87	-8,5	-11,1	-10,0	-9,4	-9,8
C7-OH	14,52	-8,6	-9,8	-10,2	-9,8	-9,6
	$\langle DS \rangle$	-7,9	-10,2	-9,5	-9,8	

Tabla 4.8: $\log \beta$ promedio y DS (kcal/mol) de los complejos propuestos finales.

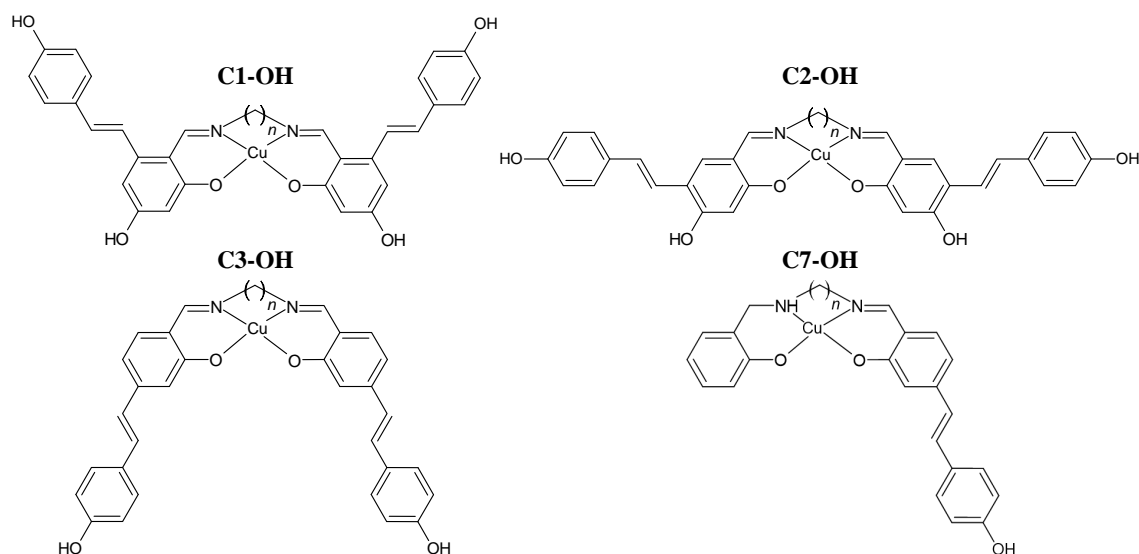


Figura 4.9: Estructuras modificadas de los complejos propuestos con mayor valor de $\log \beta$ y afinidad por las fibrillas $A\beta$.

A diferencia de lo observado en los casos anteriores, la estructura de fibrilla con mayor afinidad con los complejos propuestos fue 2MVX; sin embargo, la estructura 2MXU continúa mostrando una buena afinidad, en promedio. Como se esperaba, la magnitud de la DS disminuyó en todos los casos tras añadir los grupos hidroxilo, mientras que los valores de $\log \beta$ aumentaron para todos los complejos, con la excepción del complejo C7-OH.

Entre los complejos simétricos, el complejo C3-OH presenta el mejor balance entre afinidad y estabilidad, seguido por C2-OH. Por otro lado, el complejo C1-OH muestra el mayor valor de constante de formación, aunque su puntuación de acoplamiento es considerablemente menor, en comparación con los demás complejos. En cuanto al complejo asimétrico, C7-OH presenta el menor valor de $\log \beta$ entre todos los complejos propuestos; sin embargo, su menor tamaño podría traducirse en una mayor permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica, lo que representaría una ventaja desde el punto de vista farmacológico. Cabe destacar que las estructuras de los complejos C3 y C7 son análogas, ya que comparten la misma orientación del grupo estilbino, y ambos resultaron ser los mejores candidatos dentro de sus respectivos grupos.

Con el fin de caracterizar más detalladamente las interacciones entre los dos complejos propuestos y las fibrillas $A\beta$, se analizaron los sitios de unión con mejor DS para los complejos C3-OH y C7-OH, y se compararon con los calculados para los complejos experimentales.

En la estructura 2BEG se identificaron dos sitios de unión principales (Figura 4.10). En ambos casos, los complejos propuestos presentan un solapamiento en los anillos aromáticos que interaccionan con el residuo Val76. Como se indicó anteriormente, el sitio representado en color anaranjado corresponde a una unión en la superficie externa, mientras que los sitios de color magenta indican que la interacción ocurre en el interior de la fibrilla. La fibrilla 2BEG posee un conjunto de residuos de fenilalanina que restringen el ingreso completo de los complejos, lo que podría explicar por qué es la estructura con menor puntuación promedio, tanto para los complejos experimentales como para los propuestos.

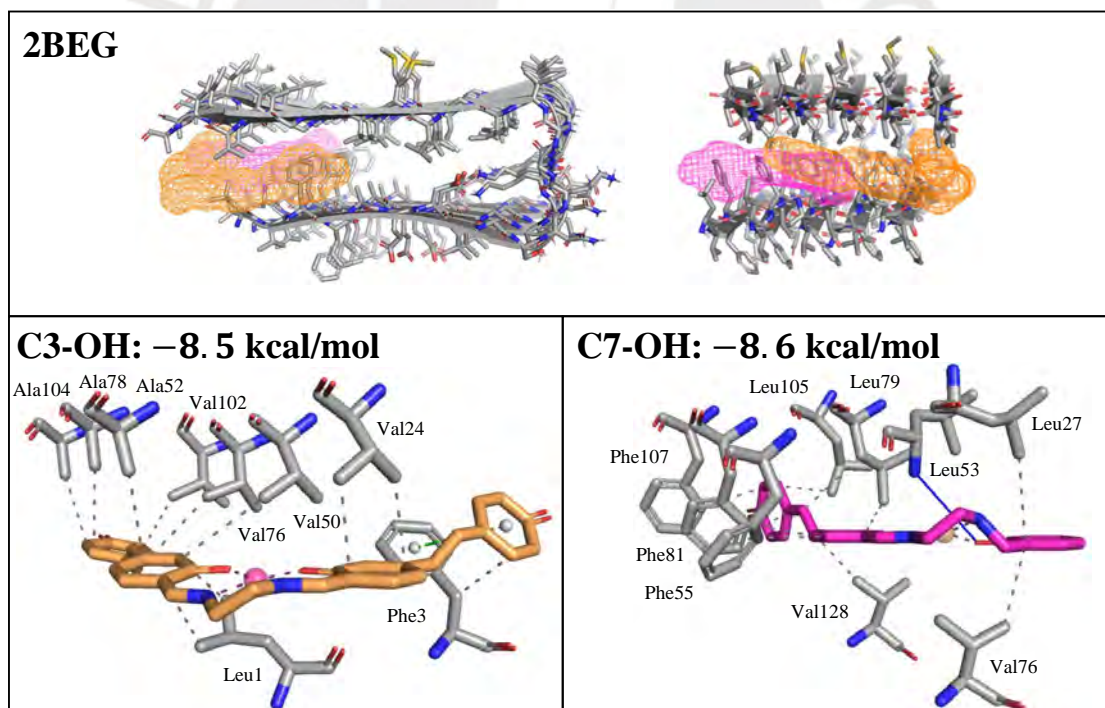


Figura 4.10: Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 2BEG y valores de DS correspondientes. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

El complejo asimétrico C7-OH, al ser de menor tamaño, logra una mayor penetración en la estructura de la fibrilla, comportamiento que también se observó en el complejo DGB (Figura E.1). Ambos comparten un sitio de unión similar, por lo que interaccionan con los mismos residuos (Val128, Val76, Leu79, Leu53, Leu27). Sin embargo, adoptan poses distintas, posiblemente a causa de la diferencia en la orientación del grupo estilbano.

El complejo C3-OH no comparte exactamente el mismo sitio de unión que los complejos experimentales, aunque los dos anillos aromáticos que interaccionan con los residuos Val24 y Phe3 se encuentran solapados con los observados en los complejos DU1, DU2 y DU3. En los complejos DG se observa que las estructuras coinciden en un anillo aromático: DG1 comparte la posición del anillo que interacciona con el residuo Val24, mientras que DG2 coincide con el que interacciona con Phe3. Es importante destacar que los valores de DS obtenidos para los complejos propuestos también son comparables a los calculados para los complejos experimentales con los que comparten similitudes en los sitios de unión (Tabla 4.6).

La fibrilla 2MVX presenta un único sitio de unión en el que se ubican los complejos propuestos (Figura 4.11). Las dos estructuras adoptan la misma orientación, con un solapamiento casi total, salvo por el segundo grupo estilbano presente en C3-OH. El estilbano común en ambos complejos se posiciona en el interior de la fibrilla, mientras que el grupo adicional se ubica en la superficie externa. Esto se refleja en las interacciones específicas, donde C3-OH comparte todos los residuos con C7-OH (Ala 185, Phe316, His318, Val195 y Val117), e interacciona además con otros residuos adicionales ubicados en la superficie, lo que podría explicar la diferencia en los valores de DS.

Al comparar estos sitios de unión con los observados para los complejos experimentales, se observa que, aunque ambos complejos propuestos se ubican en la misma región general de la fibrilla que DU1, DU2, DG2 y DGB, (Figura E.2) no presentan solapamiento en los anillos aromáticos. Desde el punto de vista de la afinidad, C3-OH muestra una puntuación similar a la

de DU1, que fue el complejo más afín a esta fibrilla, mientras que C7-OH supera en afinidad al complejo asimétrico DGB.

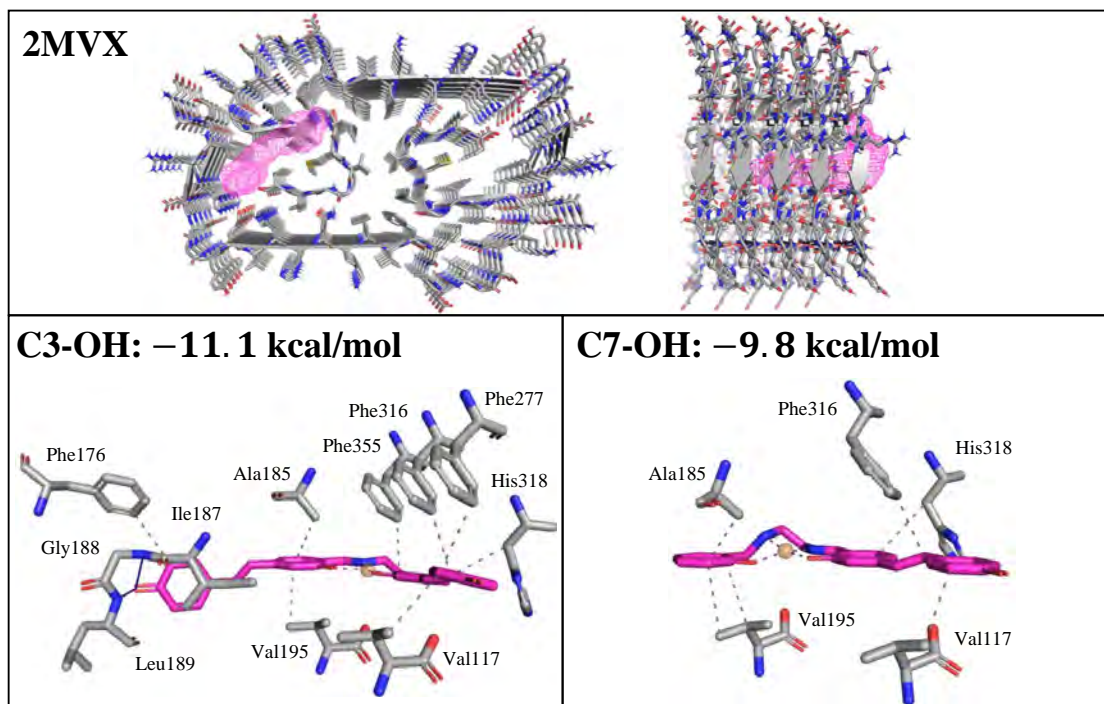


Figura 4.11: Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 2MVX y valores de DS correspondientes. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

En la fibrilla 5OQV se observa un comportamiento similar al descrito para 2MVX: ambos complejos propuestos se ubican en la misma región de la fibrilla y presentan un solapamiento casi completo, salvo por el segundo grupo estilbeno de C3-OH. Además, el grupo común a ambos complejos se encuentra al interior de la fibrilla. Sin embargo, en este caso, el segundo grupo no establece interacciones significativas, por lo que los residuos involucrados en la unión son los mismos para ambos complejos, lo que se refleja también en los valores similares de DS obtenidos (Figura 4.12).

Los dos anillos aromáticos que se ubican dentro de la fibrilla se solapan con los anillos correspondientes del complejo DU2, y comparten las interacciones con los residuos: Ile241, Phe229, Phe313 y Phe19. Si bien no hay un solapamiento de los anillos aromáticos con DU1,

se ubican en el mismo sitio de unión, lo que da lugar a interacciones con los mismos residuos (Figura E.3). En este caso, tanto C3-OH como C7-OH presentan una mayor afinidad por la fibrilla que los complejos experimentales.

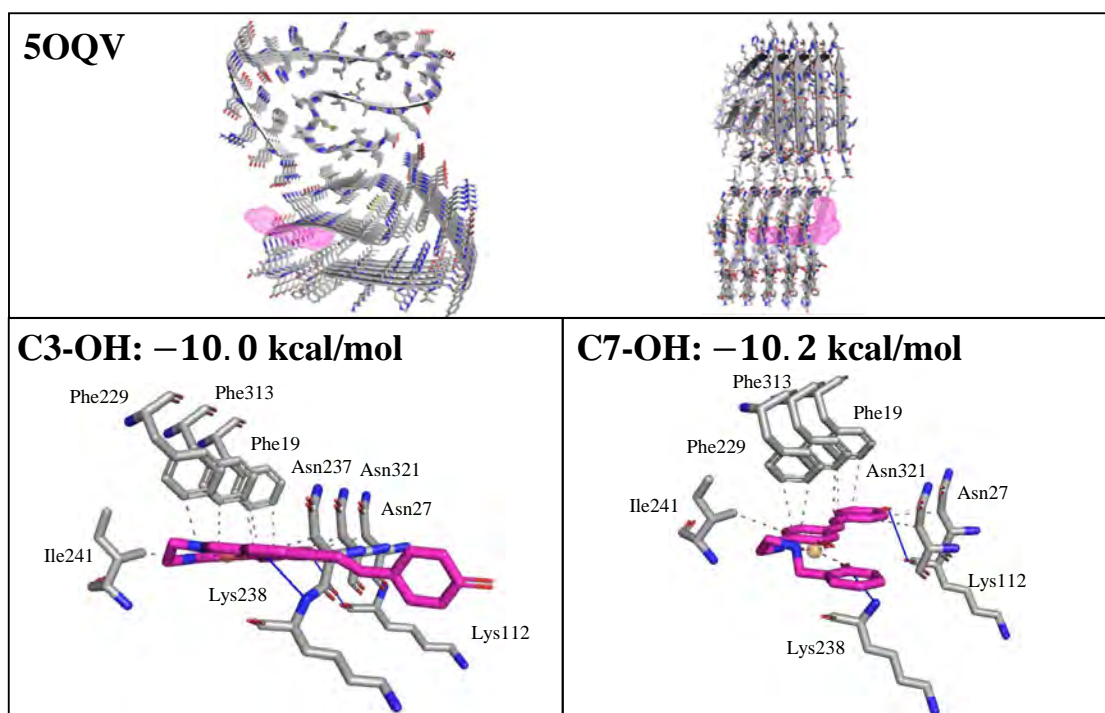


Figura 4.12: Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 50QV y valores de DS correspondientes. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

Para la fibrilla 2MXU se muestran los dos modos de unión, o poses, más estables de cada complejo (Figura 4.13). Al comparar las primeras poses de ambos complejos, se observa que se ubican en el mismo sitio de unión, aunque no presentan un solapamiento significativo entre sí. Al igual que en los casos anteriores, el complejo más pequeño (C7-OH) logra penetrar más profundamente en la estructura de la fibrilla, mientras que uno de los grupos estilbeno de C3-OH permanece en la superficie externa.

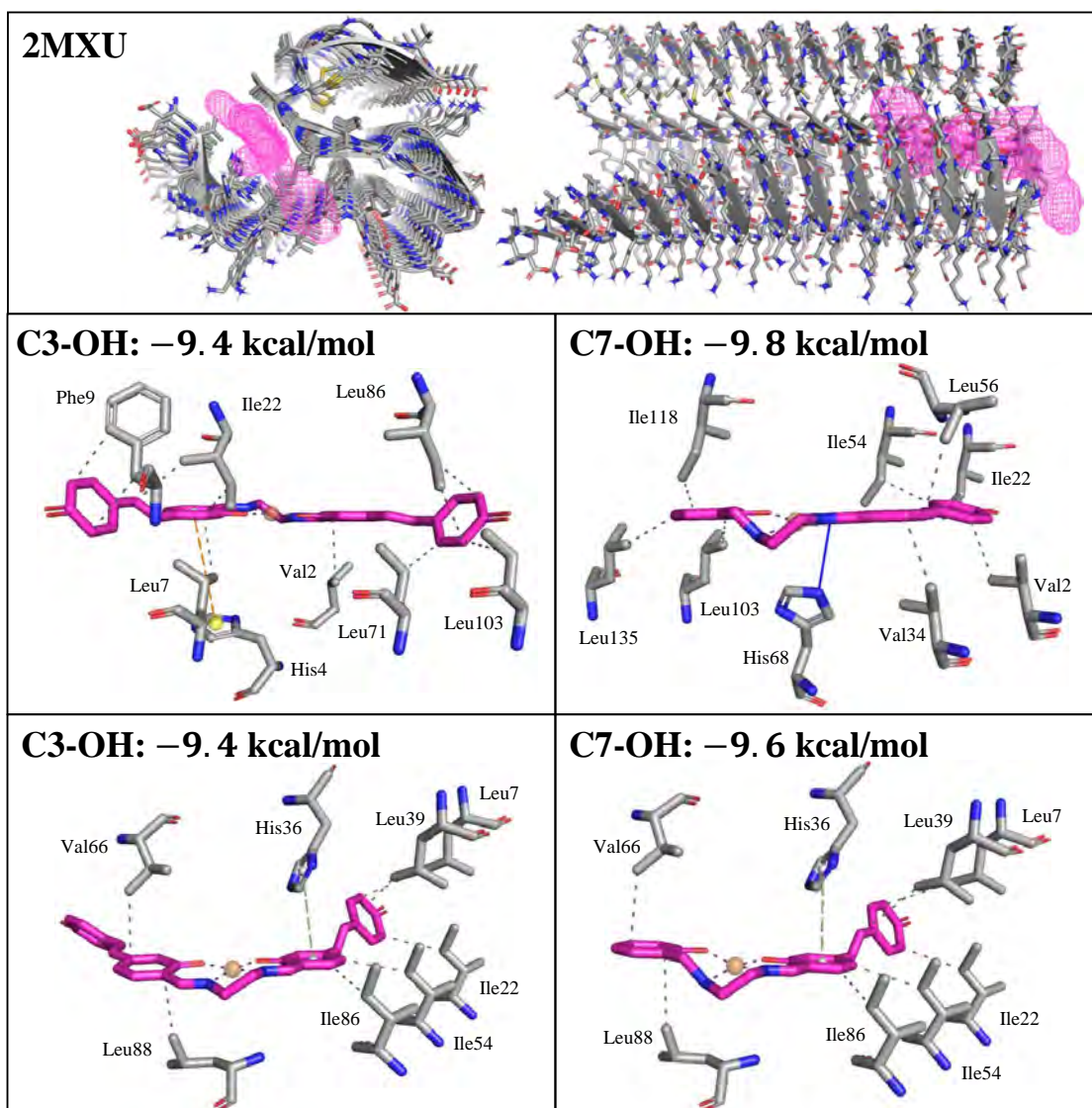


Figura 4.13: Interacción de los complejos C3-OH y C7-OH con la fibrilla 2MXU y valores de DS correspondientes. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

Por otro lado, las segundas poses de ambos complejos sí presentan un solapamiento considerable, tanto en la orientación general como en los residuos con los que interaccionan. En este caso, el sitio de unión es similar para todos los complejos analizados, tanto experimentales como propuestos, como se puede observar por la presencia de residuos como Ile86 o Ile54 que participan en la interacción con varios de ellos (Figura E.2). Cabe resaltar que, en el caso de

C3-OH, ambas poses tienen la misma puntuación, por lo que tienen una afinidad equivalente. Para C7-OH, la diferencia en el valor de DS es de 0.2 kcal/mol, lo que se encuentra dentro del margen de error estimado para este tipo de cálculos; por lo tanto, se puede considerar que las afinidades asociadas a ambas poses son comparables.

Al comparar estos valores con los obtenidos para los complejos experimentales, se observa que, si bien las diferencias no son marcadas, complejos como DU1 y DU2 muestran una mayor afinidad por la fibrilla 2MXU. No obstante, los complejos propuestos presentan una afinidad mayor que DU3, y comparable con la de los complejos DG1, DG2 y DGB.

4.4. Clasificación de complejos experimentales y propuestos

A partir de los resultados obtenidos, se observa que los complejos propuestos (C3-OH y C7-OH) presentan sitios de unión localizados en el interior de las fibrillas, lo que es consistente con los complejos experimentales que mostraron mayor afinidad. Al analizar en conjunto todos los complejos evaluados (experimentales y propuestos), se observa que DG2 presenta la mayor constante de formación, mientras que DU1 alcanza el mejor puntaje de acoplamiento. Sin embargo, ningún complejo resulta sobresalir en ambos aspectos simultáneamente. Por ello, con el fin de identificar los complejos que logran un mejor balance entre estabilidad y afinidad hacia las fibrillas $A\beta$, se normalizaron los parámetros $\log \beta$ y DS (entre 0 y 1) y se calcularon puntajes totales considerando el mismo peso para cada parámetro (Tabla 4.9). Este análisis permite establecer un criterio para la comparación de los complejos.

Complejo	Original		Normalizado		Total
	$\log \beta$	$\langle \text{DS} \rangle$	$\log \beta$	$\langle \text{DS} \rangle$	
DU1	13,98	-10,0	0,31	1,00	0,65
DU2	12,27	-9,1	0,08	0,36	0,22
DU3	11,65	-8,6	0,00	0,00	0,00
DG1	17,05	-8,7	0,71	0,07	0,39
DG2	19,22	-8,6	1,00	0,00	0,50
DGB	12,37	-9,0	0,10	0,29	0,19
C3-OH	16,87	-9,8	0,69	0,86	0,77
C7-OH	14,52	-9,6	0,38	0,71	0,55

Tabla 4.9: Clasificación de complejos experimentales y propuestos.

El complejo con el mayor puntaje total fue C3-OH, seguido por DU1 en segunda posición, C7-OH en tercera y DG2 en cuarto lugar. Cabe destacar que DU1, a pesar de su puntuación total, presenta la desventaja de ser insoluble en mezclas de hasta 30 % DMSO y 70 % PBS, lo que imposibilita su aplicación como agente de diagnóstico. En contraste, los complejos propuestos fueron diseñados con grupos hidroxilo para mejorar su solubilidad, basándose en la observación de que DG1 y DG2 son solubles en mezclas de 5 % DMSO y 95 % PBS. Asimismo, el complejo asimétrico C7-OH, al ser más pequeño, presenta una mayor probabilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, y su tendencia a penetrar más en la estructura de la fibrilla podría reducir la probabilidad de interacciones con otras moléculas presentes en el medio. Estos resultados sugieren que los complejos C3-OH y C7-OH podrían ser buenos candidatos para estudios experimentales posteriores orientados al desarrollo de agentes de diagnóstico de Alzheimer.

Capítulo V

Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

- Se determinó que los tres funcionales empleados (revTPSS, B3LYP y M06), así como el método semiempírico xTB, reproducen adecuadamente la geometría del complejo DU2, ya que en todos los casos se obtuvieron valores de RMSD menores que 0,34 Å. Esto sugiere que las geometrías optimizadas del resto de complejos estudiados en esta tesis generan resultados similares a los reales.
- Se evaluaron los distintos métodos de cálculo de $\log \beta$ (monómero, clúster y Hess) usando tres complejos de Cu(II) de referencia con los ligandos rtsc, gtsc y ptsm. Los métodos de monómero y de clúster brindan información sobre la estabilidad relativa, mientras que el de Hess produce resultados que se espera sean más cercanos a los valores experimentales. Dentro del método de Hess, el funcional B3LYP mostró el mejor balance entre exactitud y costo computacional, con errores MAE y MSE de 0,74 y 0,72, respectivamente. El método de xTB fue utilizado como una herramienta rápida para el análisis de tendencias; sin embargo, sus resultados no fueron consistentes con los obtenidos mediante DFT.

- Se calcularon las constantes de formación de los complejos experimentales. Los complejos DG presentaron los mayores valores de $\log \beta$, mientras que los complejos DU mostraron los menores valores. El complejo DGB se ubicó en una posición intermedia.
- Se analizó la afinidad de los complejos por las fibrillas $A\beta$ mediante acoplamiento molecular. La tendencia observada en los valores de DS fue opuesta a la de las constantes de formación: los complejos DG y DU3 fueron los menos afines, mientras que DU1 y DU2 mostraron la mayor afinidad. Nuevamente, el complejo DGB se ubicó en una posición intermedia. Adicionalmente, se observó que la fibrilla 2BEG presentó la menor afinidad, mientras que 2MXU generó la mayor afinidad, en promedio.
- Se analizaron las interacciones específicas de los complejos experimentales con las fibrillas. Se observó que la afinidad suele ser mayor cuando el complejo penetra más profundamente en la estructura. Además, en todos los casos se identificó que predominan las interacciones hidrofóbicas entre los residuos y los complejos.
- A partir de los resultados de afinidad y estabilidad termodinámica, se determinó que el complejo DU1 presenta la mayor afinidad, mientras que el complejo DG2 es el que posee el mayor valor de $\log \beta$. Sin embargo, la baja solubilidad de los complejos DU dificulta su uso en pruebas experimentales. En contraste, los complejos DG contienen grupos hidroxilo que mejoran su solubilidad, por lo que se concluye que los complejos experimentales con mayor potencial para ser evaluados experimentalmente son DG2 y DGB. Cabe resaltar que hasta el momento no se ha estudiado la solubilidad ni estabilidad cinética del complejo DGB, aunque se espera un comportamiento similar al reportado para DG2,⁵⁶ debido a las similitudes en las estructuras de ambos complejos.
- Se propusieron y estudiaron 8 complejos a partir de los experimentales, variando la orientación espacial de los grupos estilbeno de los complejos simétricos y asimétricos, consi-

derando una cadena alifática de dos carbonos. En todos los casos, se observó una mejora en la afinidad con las fibrillas, respecto a sus análogos experimentales. Los complejos C1, C2, C3 y C7 fueron los que presentaron valores de $\log \beta$ y DS por encima del promedio.

- Se añadieron grupos hidroxilo a los complejos C1, C2, C3 y C7 y se calcularon los valores de $\log \beta$ y DS. A partir de estos resultados se concluye que los que presentan un mejor balance entre ambos parámetros son C3-OH y C7-OH. Ambos corresponden a estructuras análogas, con la diferencia de que C3-OH es un complejo simétrico, mientras que C7-OH es asimétrico.
- Se estudiaron las interacciones específicas de los complejos propuestos y se compararon con las de los complejos experimentales. Los sitios de unión de los complejos propuestos coinciden con los observados para los complejos experimentales de mayor afinidad por las fibrillas. Además, en los casos de las fibrillas 2MVX, 5OQV y 2MXU, se observó que los complejos C3-OH y C7-OH adoptan una orientación similar.

5.2. Recomendaciones

- Actualmente, el único complejo cuya estructura cristalina se conoce es DU2. Por ello, se recomienda continuar con la caracterización de los complejos DU1, DU2, DG1, DG2 y DGB para validar si las geometrías obtenidas computacionalmente reflejan adecuadamente las estructuras reales.
- Dado que los experimentos para medir las constantes de formación suelen realizarse en mezclas de solventes, con el objetivo de mejorar la solubilidad de los complejos, se sugiere realizar cálculos empleando una combinación de distintos solventes, por ejemplo: 5 % DMSO y 95 % PBS. Para ello, sería necesario determinar la constante dieléctrica de dicha mezcla y emplearla en el modelo de solvatación SMD.

- Una alternativa para estimar las constantes de formación consiste en aplicar técnicas de aprendizaje automático (*machine learning*). Se recomienda explorar esta vía para evaluar si es posible reproducir resultados comparables a los obtenidos mediante cálculos DFT al nivel B3LYP/def2SVP, con una reducción significativa en el costo computacional.⁵⁷
- En este trabajo se empleó una base DZ (def-2SVP) para los cálculos DFT, con el fin de comparar el desempeño de distintos funcionales (revTPSS, B3LYP y M06) y luego se evaluó el desempeño de estos parámetros calculando las constantes de formación de complejos reportados en la literatura. No obstante, sería conveniente investigar si el uso de una base TZ (def2-TZVP) permite conservar las tendencias observadas, así como evaluar la mejora en la exactitud de los resultados.
- Los cálculos de acoplamiento molecular realizados en este trabajo consideran a las fibrillas como estructuras rígidas, permitiendo únicamente la flexibilidad del complejo. Como paso siguiente, se recomienda complementar este análisis mediante simulaciones de dinámica molecular,⁵⁸ las cuales permiten evaluar la evolución temporal de las posiciones atómicas tanto del complejo como de las fibrillas. Este enfoque permitiría una representación más realista del medio biológico y de las interacciones involucradas. Idealmente, los resultados obtenidos deberían ser consistentes con lo obtenido por acoplamiento molecular.
- Como se menciona en la introducción, el pH puede influir en la constante de formación de los complejos. Además, para que puedan atravesar la barrera hematoencefálica, es deseable que se encuentren en forma neutra.⁴ Por ello, sería útil realizar cálculos análogos para estimar las constantes de acidez de los complejos, lo cual permitiría predecir el estado de protonación predominante a pH fisiológico y, en consecuencia, calcular qué especie predomina al pH del experimento.³⁷

Bibliografía

- [1] Esmieu, C.; Guettas, D.; Conte-Daban, A.; Sabater, L.; Faller, P.; Hureau, C. *Inorganic Chemistry* **2019**, *58*, 13509–13527, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b00995.
- [2] Terpstra, K.; Wang, Y.; Huynh, T.; Bandara, N.; Cho, H.; Rogers, B.; Mirica, L. *Inorganic Chemistry* **2022**, *61*, 20326–20336, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.2c02740.
- [3] Hickey, J.; Lim, S.; Hayne, D.; Paterson, B.; White, J.; Villemagne, V.; Roselt, P.; Binns, D.; Cullinane, C.; Jeffery, C.; Price, R.; Barnham, K.; Donnelly, P. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 16120–16132, DOI: 10.1021/ja4057807.
- [4] Donnelly, P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 999–1010, DOI: 10.1039/C0DT01075H.
- [5] Holland, J.; Ferdani, R.; Anderson, C.; Lewis, J. *PET clinics* **2009**, *4*, 49–67, DOI: 10.1016/j.cpet.2009.04.013.
- [6] Rulíšek, L.; Vondrášek, J. *Journal of Inorganic Biochemistry* **1998**, *71*, 115–127, DOI: 10.1016/S0162-0134(98)10042-9.
- [7] Córdova, D. Diseño, síntesis y caracterización de complejos de cobre con ligandos derivados del benzotiazol, posiblemente afines a placas amiloides. 2023; Tesis de maestría en Química. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú, Escuela de Posgrado.

- [8] Uehara, D.; Salas, P. *Tetrahedron Letters* **2023**, *118*, 154406, DOI: 10.1016/j.tetlet.2023.154406.
- [9] Gonzales, D. Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de cobre con ligandos derivados del resveratrol de importancia en la detección temprana del mal de Alzheimer. 2021; Tesis de licenciatura en Ciencias e Ingeniería con mención en Química. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú, Facultad de Ciencias e Ingeniería.
- [10] Grados, D. Manuscrito en preparación.
- [11] Atkins, P.; P., W.; de Paula, J. *Atkins' physical chemistry*; Oxford university press, 2014.
- [12] Hill, Z.; MacCarthy, P. *Journal of Chemical Education* **1986**, *63*, 162, DOI: 10.1021/ed063p162.
- [13] Pavel, O.; Olesya, M.; Kashina, M.; Gorbunov, A.; Bogachev, N.; Kompanets, V.; Chekalin, S.; Pulkin, S.; Kochemirovsky, V.; Skripkin, M.; Mereshchenko, A. *Chemical Physics* **2018**, *503*, 14–19, DOI: 10.1016/j.chemphys.2018.01.020.
- [14] Horita, H.; Lee, E.; Ju, H.; Ikeda, M.; Kuwahara, S.; Habata, Y. *Inorganica Chimica Acta* **2023**, *555*, 121582, DOI: 10.1016/j.ica.2023.121582.
- [15] Castellino, L.; Alladio, E.; Bertinetti, S.; Lando, G.; De Stefano, C.; Blasco, S.; García-España, E.; S., G.; Berto, S.; Milea, D. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **2023**, *239*, 104860, DOI: 10.1016/j.chemolab.2023.104860.
- [16] Vukovic, S.; Hay, B.; Bryantsev, V. *Inorganic Chemistry* **2015**, *54*, 3995–4001, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.5b00264.
- [17] Devarajan, D.; Lian, P.; Brooks, S.; Parks, J.; Smith, J. *ACS Earth and Space Chemistry* **2018**, *2*, 1168–1178, DOI: 10.1021/acsearthspacechem.8b00102.

- [18] Gutten, O.; Rulíšek, L. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 10347–10355, DOI: 10.1021/ic401037x.
- [19] Ledesma-Olvera, L.; Agacino-Valdés, E.; Gómez-Balderas, R. *Theoretical Chemistry Accounts* **2016**, *135*, 1–12, DOI: 10.1007/s00214-016-1996-4.
- [20] Casanovas, R.; Ortega-Castro, J.; Donoso, J.; Frau, J.; Munoz, F. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2013**, *15*, 16303–16313, DOI: 10.1039/C3CP50840D.
- [21] Lewars, E. *Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics* **2011**, *318*, DOI: 10.1007/978-90-481-3862-3.
- [22] Frigyik, B. A.; Srivastava, S.; Gupta, M. R. *Dept. Electr. Eng., Univ. Washington, Seattle, WA, Tech. Rep* **2008**, *1*.
- [23] Woods, N.; Payne, M.; Hasnip, P. *Journal of Physics: Condensed Matter* **2019**, *31*, 453001, DOI: 10.1088/1361-648X/ab31c0.
- [24] Bursch, M.; Mewes, J.; Hansen, A.; Grimme, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61*, DOI: 10.1002/anie.202205735.
- [25] Perdew, J.; Schmidt, K. *AIP Conference Proceedings* **2001**, *577*, 1–20, DOI: 10.1063/1.1390175.
- [26] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons, 1999.
- [27] Rappoport, D.; Crawford, N.; Furche, F.; Burke, K. *Approximate Density Functionals: Which Should I Choose?*; Encyclopedia of Inorganic Chemistry by John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [28] Levine, I. *Quantum Chemistry*; Pearson, 2014; Vol. 1.

- [29] McQuarrie, D.; Simon, J. *Physical chemistry: A molecular approach*; University science books Sausalito, CA, 1997; Vol. 1.
- [30] Nagy, B.; Jensen, F. *Reviews in Computational Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2017; Chapter 3, pp 93–149, DOI: 10.1002/9781119356059.ch3.
- [31] Szabo, A.; Ostlund, S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Macmillan Publishing, 1982; Vol. 1.
- [32] Martin, R. *Electronic Structure Basic Theory and Practical Methods*; Cambridge university press, 2004.
- [33] Jensen, J. *Molecular modeling basics*; CRC Press, 2010.
- [34] Engel, T. *Quantum Chemistry & Spectroscopy*; Pearson, 2013.
- [35] Bryantsev, V.; Diallo, M.; Goddard III, W. *The Journal of Physical Chemistry B* **2008**, *112*, 9709–9719, DOI: 10.1021/jp802665d.
- [36] Chen, H.; Shi, R.; Ow, H. *ACS Omega* **2019**, *4*, 20665–20671, DOI: 10.1021/acsomega.9b02851.
- [37] Flores, R.; Reyes-García, L.; Rodríguez-Laguna, N.; Gómez-Balderas, R. *Theoretical Chemistry Accounts* **2018**, *137*, 125, DOI: 10.1007/s00214-018-2315-z.
- [38] Atkins, P.; Overton, T.; Rourke, J.; Weller, M.; Armstrong, F.; Hagerman, M. *Shriver & Atkins' Inorganic Chemistry*; Oxford University Press, 2010.
- [39] Meng, X.; Zhang, H.; Mezei, M.; Cui, M. *Current Computer-Aided Drug Design* **2011**, *7*, 146–157, DOI: 10.2174/157340911795677602.

- [40] Trott, O.; Olson, A. *Journal of Computational Chemistry* **2010**, *31*, 455–461, DOI: 10.1002/jcc.21334.
- [41] Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2019**, *15*, 1652–1671, DOI: 10.1021/acs.jctc.8b01176.
- [42] Perdew, J.; Ruzsinszky, A.; Csonka, G.; Constantin, L.; Sun, J. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *103*, 026403, DOI: 10.1103/PhysRevLett.103.026403.
- [43] Becke, D. *The Journal of chemical physics* **1993**, *98*, 5648–5652, DOI: 10.1063/1.464913.
- [44] Zhao, Y.; Truhlar, D. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215–241, DOI: 10.1007/s00214-007-0310-x.
- [45] Weigend, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057–1065, DOI: 10.1039/B515623H.
- [46] Neese, F. *Journal of Computational Chemistry* **2023**, *44*, 381–396, DOI: 10.1002/jcc.26942.
- [47] Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Neugebauer, H.; Spicher, S.; Bannwarth, C.; Grimme, S. *The Journal of Chemical Physics* **2019**, *150*, 154122, DOI: 10.1063/1.5090222.
- [48] Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305, DOI: 10.1039/B508541A.
- [49] Ngarivhume, T.; Díaz, A.; Cao, R.; Ortiz, M.; Sánchez, I. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* **2005**, *35*, 795–800, DOI: 10.1080/15533170500360180.
- [50] Signorella, S.; Palopoli, C.; Frutos, A.; Escandar, G.; Tanase, T.; Sala, L. *Canadian Journal of Chemistry* **1999**, *77*, 1492–1497, DOI: 10.1139/v99-165.

- [51] Winkelmann, D.; Bermke, Y.; Petering, D. *Bioinorganic Chemistry* **1974**, *3*, 261–277, DOI: 10.1016/S0006-3061(00)80074-5.
- [52] Maronedze, E.; Govender, K.; Govender, P. *Biophysical Chemistry* **2020**, *256*, 106281, DOI: 10.1016/j.bpc.2019.106281.
- [53] Agarwal, R.; Smith, J. *Molecular Informatics* **2023**, *42*, 2200188, DOI: 10.1002/minf.202200188.
- [54] Adasme, M.; Linnemann, K.; Bolz, S.; Kaiser, F.; Salentin, S.; Haupt, V.; Schroeder, M. *Nucleic Acids Research* **2021**, *49*, W530–W534, DOI: 10.1093/nar/gkab294.
- [55] Bursch, M.; Neugebauer, H.; Grimme, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 11078–11087, DOI: 10.1002/anie.201904021.
- [56] Valderrama, S. Análisis y determinación de las propiedades farmacológicas de una serie de complejos de cobre (Cu) con potencial para ser agentes de radiodiagnóstico del Alzheimer. 2024; Tesis de maestría en Química. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú, Escuela de Posgrado.
- [57] Zahariev, F.; Ash, T.; Karunaratne, E.; Stender, E.; Gordon, M.; Windus, T.; Pérez, M. *The Journal of Chemical Physics* **2024**, *160*, 042502, DOI: 10.1063/5.0176000.
- [58] Guterres, H.; Im, W. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2020**, *60*, 2189–2198, DOI: 10.1021/acs.jcim.0c00057.

Anexo A

Comandos de ORCA y geometrías optimizadas

A continuación, se presentan los comandos utilizados en los archivos de entrada de ORCA para los cálculos de optimización de geometría y de energía libre de los complejos (CuL). Los fragmentos incluyen el funcional (revTPSS/B3LYP/M06), la base DZ (def2-SVP), la base auxiliar (def2/J), la estrategia de integración (RI/RIJCOSX), las correcciones de dispersión (D4), el tipo de cálculo realizado (optimización de geometría: OPT y cálculo de frecuencias: FREQ) y el modelo de solvatación y solvente empleado (SMD (Water)). Adicionalmente, se incluye la línea que define la carga total y la multiplicidad del sistema (* xyz 0 2). En este caso, la carga total es cero y la multiplicidad del sistema es 2, pues se trata de un complejo neutro que contiene un átomo de cobre con un electrón desapareado. Para realizar el cálculo de energía libre de los ligandos (L^{2-}), basta con cambiar la última línea por (* xyz -2 1). Debajo de la última línea se colocan las coordenadas de cada átomo que se encuentran en los archivos xyz.

revTPSS

```
! revTPSS def2-SVP def2/J RI D4 OPT FREQ SMD(Water)
* xyz 0 2
```

B3LYP

```
! B3LYP def2-SVP def2/J RIJCOSX D4 OPT FREQ SMD(Water)
* xyz 0 2
```

M06

```
! M06 def2-SVP def2/J RIJCOSX DEFGRID3 OPT FREQ SMD(Water)
* xyz 0 2
```

Adicionalmente, se incluyen las geometrías optimizadas de los complejos y ligandos experimentales (DU, DG y DGB), propuestos (C3-OH y C7-OH) y utilizando los ligandos de referencia (rtsc, gtsc, ptsm) en formato xyz, donde la primera línea es el número de átomos que conforman el sistema y la segunda línea es un comentario, por lo que no es necesario añadirlo para leer la estructura.

Primero se muestran las coordenadas de los complejos experimentales:

DU1

71

```
Coordinates from ORCA DU1 CuL E -3362.2502
N      7.49073807    3.47448614    5.61730649
O      7.68303291    6.30295325    5.63160230
C      7.13471781    2.18185008    5.04041502
O     11.77829303    6.31960777   17.12036259
```

C	7.93002812	3.58933880	6.82430615
C	8.25865884	4.83055608	7.47853494
C	8.10760600	6.11392519	6.84553200
C	8.45428641	7.25397870	7.63291121
C	8.91369374	7.14316982	8.92833905
C	9.06942069	5.87883510	9.56207694
C	8.73294247	4.75456848	8.80783009
C	9.55075910	5.71510607	10.93253274
C	9.90197719	6.69911431	11.79222825
C	10.38346223	6.53225493	13.16522586
C	10.69564951	7.67915381	13.92856028
C	11.15546842	7.58380497	15.23685502
C	11.32273261	6.32468020	15.83629611
C	11.02010625	5.16752585	15.09900512
C	10.55903713	5.28024544	13.78740982
C	11.97013220	5.07373620	17.77330694
H	8.06347383	2.67390398	7.42303180
H	8.34199966	8.23468133	7.16384660
H	9.16290100	8.05627500	9.47446110
H	8.83491914	3.76287606	9.25899355
H	9.62039510	4.67302170	11.26353011
H	9.83016257	7.74148144	11.46338101
H	10.57128811	8.66742565	13.47691873
H	11.39370010	8.47807446	15.81743402
H	11.14098021	4.17675087	15.53715947

H	10.33234122	4.36266908	13.23980902
H	11.02592538	4.50847714	17.85490784
H	12.33783734	5.30474354	18.78211071
H	12.71805481	4.45300462	17.25093033
N	7.08372451	3.48791251	3.00353929
O	6.77258995	6.30534658	3.03543432
C	7.49837207	2.20300719	3.55751510
O	2.51218685	6.30898260	-8.39351757
C	6.62648354	3.60224780	1.80326513
C	6.23586806	4.83791678	1.17303293
C	6.33982822	6.11677544	1.82430814
C	5.93287289	7.25248685	1.05977431
C	5.45936771	7.14141269	-0.23061216
C	5.34928404	5.88123068	-0.88192603
C	5.74591320	4.76152275	-0.15045247
C	4.85404411	5.71682763	-2.24729571
C	4.45100363	6.69714599	-3.08832561
C	3.95536030	6.52842954	-4.45607741
C	3.58782017	7.67136447	-5.20047109
C	3.11284756	7.57383181	-6.50320647
C	2.98563304	6.31642403	-7.11594085
C	3.34290144	5.16312475	-6.39728907
C	3.81857551	5.27802147	-5.09111612
C	2.36122611	5.06452886	-9.05979629
H	6.52622446	2.69135534	1.19132002

H	6.00878225	8.22985490	1.54289396
H	5.16175102	8.05083939	-0.75837501
H	5.68076725	3.77329574	-0.61580676
H	4.82106191	4.67733069	-2.59176963
H	4.48675562	7.73723575	-2.74661933
H	3.68037237	8.65822813	-4.73823621
H	2.83158295	8.46501787	-7.06910193
H	3.25362209	4.17359543	-6.84568320
H	4.08835980	4.36343163	-4.55823492
H	3.32576771	4.53787156	-9.15962244
H	1.97231760	5.29309245	-10.06117983
H	1.64463714	4.40863751	-8.53647288
Cu	7.25765060	4.94338412	4.32244157
H	8.59334719	2.11343312	3.44918796
H	7.03278892	1.35990995	3.02233083
H	6.04497725	2.04081863	5.14680686
H	7.63817976	1.35134133	5.56073740

DU2

74

Coordinates from ORCA DU2 CuL E -3401.5089

C	7.33996362	1.40288258	4.28837008
N	7.17253658	3.44376051	5.73344051
O	7.89716111	6.19161260	5.53821454
C	6.53214875	2.19747029	5.32488486
O	11.82964884	6.36148717	17.08033610

C	7.56694217	3.60674176	6.95190132
C	8.14868311	4.80178216	7.50895590
C	8.26786306	6.03029556	6.77274270
C	8.82584935	7.14178582	7.47407501
C	9.24224590	7.04951198	8.78554925
C	9.12868270	5.83868264	9.52377898
C	8.57434170	4.74645053	8.85529193
C	9.55187041	5.69819323	10.91593522
C	10.11083351	6.65387648	11.69386857
C	10.53401406	6.51212895	13.08872296
C	11.11341176	7.61967760	13.74687549
C	11.53495264	7.54606136	15.06935615
C	11.39081522	6.34938309	15.79032176
C	10.81691814	5.23259177	15.15978601
C	10.39914157	5.32274174	13.83204203
C	11.70472261	5.17893726	17.85608166
H	7.43995162	2.76540153	7.65229197
H	8.91713143	8.08224166	6.92488040
H	9.66592026	7.93634419	9.26308913
H	8.46110528	3.79835576	9.38984114
H	9.38464621	4.70137876	11.33877601
H	10.28085726	7.64985616	11.27086191
H	11.23263626	8.55914592	13.19984491
H	11.98171347	8.40943469	15.56784205
H	10.69244723	4.29059537	15.69398662

H	9.95639895	4.43776272	13.36951004
H	8.07559500	0.76230323	4.80013215
H	5.55425114	2.46582170	4.89331839
H	6.33535193	1.56397989	6.20550645
H	10.64946291	4.87525729	17.96507463
H	12.11471785	5.41309151	18.84773184
H	12.27752884	4.34393332	17.41764299
N	7.41200945	3.47463307	2.88005766
O	6.58114520	6.18758959	3.12467495
C	8.10791753	2.25013713	3.26288536
O	2.43858786	6.34520949	-8.34394679
C	6.99567864	3.63857468	1.66906465
C	6.35582198	4.81566804	1.13816563
C	6.19788630	6.02800667	1.89368251
C	5.58382036	7.12492814	1.21670502
C	5.14950472	7.03287255	-0.08898284
C	5.30010195	5.83762073	-0.84574597
C	5.91066875	4.76069003	-0.20185087
C	4.85830541	5.69799071	-2.23219773
C	4.24820903	6.64051013	-2.98741489
C	3.80505969	6.49937026	-4.37610090
C	3.16869664	7.59047860	-5.00860275
C	2.72476777	7.51611920	-6.32370619
C	2.90305982	6.33526643	-7.06289126
C	3.53423797	5.23522867	-6.45817256

C	3.97384820	5.32587268	-5.13753669
C	2.59597594	5.17827948	-9.13724242
H	7.14945846	2.81411661	0.95414839
H	5.46286659	8.05336116	1.78043661
H	4.68116828	7.90752067	-0.54687704
H	6.05422591	3.82526830	-0.75127689
H	5.05669629	4.71380752	-2.67089187
H	4.04709351	7.62372352	-2.54844790
H	3.02195485	8.51735966	-4.44698321
H	2.23351858	8.36659970	-6.80208830
H	3.68688871	4.30606248	-7.00732201
H	4.46148774	4.45418343	-4.69535347
H	6.63529995	0.73528037	3.76766813
H	9.07573573	2.55246232	3.69463723
H	8.32724356	1.64185318	2.36996884
H	3.66028422	4.91869355	-9.26968183
H	2.15825996	5.40800053	-10.11802956
H	2.06533038	4.31559092	-8.69931304
Cu	7.26650162	4.82272105	4.31910034

DU3

82

Coordinates from ORCA DU3 CuL E -3630.2750

C	7.30716267	1.15520600	4.25848498
N	7.29549609	3.22446725	5.68585752
O	8.18012296	5.90621163	5.38094368

C	6.59302217	1.99643296	5.32566865
O	11.72726742	6.58869291	17.01218409
C	7.68164247	3.42255943	6.90243803
C	8.27321184	4.62696821	7.43325225
C	8.44222263	5.81138122	6.64487703
C	8.94369355	6.97077435	7.32995600
C	9.30555426	6.92632699	8.66020015
C	9.18286954	5.73952863	9.43304541
C	8.64986816	4.61966577	8.79615776
C	9.57099857	5.65908324	10.83981107
C	10.11453282	6.64808668	11.58624831
C	10.51014147	6.56752062	12.99372491
C	11.05900579	7.70855720	13.62002104
C	11.45449183	7.69198003	14.95242013
C	11.31458528	6.52114339	15.71550186
C	10.77134537	5.37185281	15.11692812
C	10.37901990	5.40488513	13.77889547
C	11.61161085	5.43202566	17.82743056
H	7.52312367	2.61130583	7.63111530
O	9.13441957	8.14193283	6.62902638
H	9.69415092	7.84550920	9.10361643
H	8.51387853	3.69521173	9.36458296
H	9.39207851	4.68178759	11.30125307
H	10.29371944	7.62413485	11.12248035
H	11.17492815	8.62823559	13.03963516

H	11.87790200	8.58070177	15.42613881
H	10.65203295	4.44867364	15.68413757
H	9.96135803	4.49542508	13.34111034
H	8.04967158	0.49803428	4.73808273
H	5.60376474	2.29766892	4.94352225
H	6.41848933	1.38081469	6.22354842
H	10.56047856	5.11271184	17.93138128
H	12.00185015	5.70828831	18.81618928
H	12.20599527	4.59298409	17.42718232
N	7.39071746	3.20345437	2.80615480
O	6.75417792	5.96389417	3.07117434
C	8.03926710	1.94511921	3.16245975
O	2.42783480	6.51970140	-8.30037380
C	6.94879441	3.40046891	1.60850971
C	6.37771936	4.62001937	1.09225365
C	6.33502543	5.82797252	1.85307685
C	5.79093488	6.99117875	1.19293989
C	5.32288467	6.93515463	-0.10441826
C	5.36735974	5.72528089	-0.85818592
C	5.89951603	4.59847137	-0.24208559
C	4.88748017	5.63478355	-2.23533240
C	4.33908925	6.62865080	-2.97218912
C	3.86303175	6.53410006	-4.35376557
C	3.29739029	7.67472006	-4.96586154
C	2.82867469	7.64595197	-6.27413858

C	2.90966901	6.46308226	-7.02700713
C	3.46873808	5.31416318	-6.44270877
C	3.93438429	5.35933921	-5.12864703
C	2.48492168	5.35165067	-9.10525648
H	7.02564506	2.56966172	0.88867249
O	5.78906726	8.11145666	1.97178933
H	4.91422047	7.83372693	-0.56514253
H	5.95682800	3.65830001	-0.79742997
H	4.99927812	4.64203656	-2.68487083
H	4.22237444	7.62084099	-2.52309069
H	3.22729755	8.60411975	-4.39363270
H	2.39287634	8.53461175	-6.73664983
H	3.54521969	4.38216546	-7.00289962
H	4.36496891	4.45028738	-4.70267588
H	6.54677657	0.50258982	3.80117238
H	9.05223036	2.19832580	3.51575326
H	8.15845406	1.31175315	2.26782465
H	3.52469891	5.01571633	-9.25934695
H	2.04781561	5.62136523	-10.07608087
H	1.90049387	4.52612204	-8.66421670
Cu	7.40729379	4.56171248	4.23449158
C	7.96264766	8.76636422	6.09865650
H	8.27109518	9.75803745	5.73761141
H	7.19671225	8.89522364	6.88345336
H	7.53287246	8.19363038	5.26295106

C	5.29569749	9.31753907	1.41477383
H	5.39329991	10.08491286	2.19455559
H	4.23338145	9.22840667	1.12769103
H	5.88032653	9.62512598	0.53017164

DG1

70

Coordinates from ORCA DG1 CuL E -3473.3048

N	7.32504884	4.04158699	5.74124501
O	7.81757718	6.80423020	5.70506861
C	6.75381204	2.77412950	5.29776101
C	7.78589245	4.15423166	6.94755596
C	8.31484136	5.33354826	7.57059030
C	8.31125584	6.61046219	6.89317000
C	8.86917271	7.72912727	7.56236083
C	9.40628546	7.60760289	8.83664170
C	9.40161797	6.37105876	9.50902454
C	8.86268811	5.24009934	8.90004308
H	7.76110548	3.24304406	7.55905787
H	8.86219493	8.69496291	7.05092454
O	9.93855751	8.66660106	9.50198119
N	7.32294835	4.24558752	2.88916268
O	6.52572810	6.90230666	3.29178037
C	8.14496948	3.06482303	3.12832164
C	6.78166331	4.44100242	1.72918385
C	6.01935764	5.58607181	1.31605269

C	5.98421673	6.79206085	2.11267174
C	5.35066125	7.93602666	1.56780939
C	4.74669472	7.89520482	0.31737793
C	4.74677441	6.71452249	-0.44860518
C	5.37713883	5.56645499	0.03024435
H	6.95064231	3.66255923	0.97227138
H	5.33013692	8.85415814	2.15776002
O	4.13704203	9.02490216	-0.13168879
Cu	7.23345546	5.49124034	4.41229925
H	5.00396397	-1.00996601	-5.07570638
C	5.08609823	0.69211501	-3.30785752
O	5.04466686	-0.17594383	-5.57066769
C	5.09736803	0.87093652	-4.70169616
C	5.14230431	1.79443664	-2.46163521
C	5.16407807	2.16715468	-5.23181832
C	5.21335586	3.10875580	-2.97190183
C	5.22058053	3.26221127	-4.37417471
H	5.03120065	-0.32052630	-2.89815644
C	5.34566303	4.33651495	-0.77734039
C	5.28081068	4.30198805	-2.12757951
H	5.12799251	1.62599063	-1.38256927
H	5.17082980	2.29882718	-6.31616001
H	5.27296112	4.26933643	-4.79688460
H	5.29810648	5.24845207	-2.67877947
H	5.36836706	3.39005949	-0.23234332

C	10.91214111	2.14570214	12.20524047
H	11.72139210	2.88015220	12.24605338
C	10.99686341	0.99730969	12.98784167
C	9.78665484	3.61443346	10.55918652
H	10.63549819	4.28515081	10.73027504
H	11.85590295	0.82099564	13.63914450
C	9.81036032	2.38852386	11.35861252
C	8.85728956	3.96895013	9.64377120
C	9.96589983	0.04814187	12.94456224
C	8.78350441	1.42057520	11.33444074
O	10.08171814	-1.06277038	13.72380418
C	8.85646176	0.26904866	12.11112391
H	9.30480948	-1.63137670	13.59947999
H	7.90655517	1.56788612	10.70039391
H	8.05195062	-0.47186405	12.08333339
H	9.78892058	6.33163897	10.52720294
H	4.21200230	6.70013682	-1.40032926
H	8.03671173	3.27671677	9.44242205
C	7.54301910	2.10271916	4.16463606
H	8.37062476	1.50988688	4.58583006
H	6.86000812	1.39658045	3.66581952
H	9.12514474	3.41740994	3.48899048
H	8.32521799	2.52573969	2.18302545
H	5.72956291	2.98371342	4.94805161
H	6.66633990	2.07727522	6.14828018

H	9.88054383	9.46273736	8.94917250
H	3.75792555	8.86445792	-1.01087038

DG2

67

Coordinates from ORCA DG2 CuL E -3434.0458

N	7.38460848	4.13529627	5.68203317
O	7.52396309	6.92406679	5.85011496
C	7.07190198	2.86338164	5.03797500
C	7.83318655	4.19228404	6.89491275
C	8.13524068	5.38431379	7.63485992
C	7.98131225	6.69919048	7.04843302
C	8.35732137	7.82616374	7.82262628
C	8.85639182	7.68107714	9.10977203
C	8.99033820	6.40761729	9.69406733
C	8.64072854	5.26451418	8.97942699
H	8.00243763	3.23317162	7.40092301
H	8.24449249	8.81861337	7.37900924
O	9.22208252	8.74694316	9.86945649
N	6.96312667	4.27343755	3.07455724
O	6.66197233	7.05067440	3.21769543
C	7.42517477	2.97572273	3.55584658
C	6.52202402	4.43927091	1.86955406
C	6.09902462	5.68039967	1.28500865
C	6.23576049	6.93737787	1.99183700
C	5.90018858	8.13030194	1.30515426

C	5.43256181	8.10253241	-0.00216025
C	5.27090907	6.88246259	-0.68573785
C	5.59682127	5.67851107	-0.06368238
H	6.48864500	3.54781884	1.22926670
H	6.00612782	9.08165348	1.82965811
O	5.11747319	9.28756992	-0.58944813
Cu	7.11678291	5.64685354	4.46254438
H	8.52222851	2.92437163	3.43917732
H	6.98414227	2.14639243	2.97894769
H	5.98856356	2.67366058	5.13936370
H	7.60809788	2.02411331	5.51050407
H	4.52240799	-1.09170216	-4.80275361
C	4.72563498	0.70138951	-3.13721612
O	4.78115239	-0.32170118	-5.33407240
C	4.93590571	0.76256441	-4.52533125
C	4.90007437	1.83702162	-2.35343586
C	5.31889330	1.97638768	-5.11327702
C	5.28917433	3.06892224	-2.92199874
C	5.49045216	3.10591065	-4.31765621
H	4.42492916	-0.24672826	-2.68205699
C	5.40101766	4.41836536	-0.79948939
C	5.49757388	4.28947626	-2.14179916
H	4.72995601	1.76036282	-1.27721592
H	5.47910194	2.01743224	-6.19302618
H	5.79105266	4.04760696	-4.78524217

H	5.78199364	5.16542853	-2.73487975
H	5.15190231	3.53339402	-0.20947228
C	10.90284012	2.25979962	12.22849015
H	11.54381499	3.12241534	12.43051380
C	11.12287788	1.07230513	12.92113459
C	9.70136674	3.65834934	10.57612291
H	10.41855907	4.43317354	10.86726529
H	11.92326884	0.99023744	13.66001251
C	9.87387805	2.38200372	11.27126412
C	8.78482719	3.94891583	9.62574196
C	10.30907745	-0.04111914	12.66909216
C	9.06614031	1.24858503	11.03659730
O	10.55581187	-1.18704948	13.36214251
C	9.27666635	0.05605115	11.72083075
H	9.93306401	-1.87796836	13.08456868
H	8.25742371	1.29469159	10.30403359
H	8.64374751	-0.81512846	11.52817664
H	9.33902024	6.34365829	10.72489569
H	4.84923947	6.89217991	-1.69266965
H	8.09288271	3.16256163	9.31613982
H	4.79788825	9.13239981	-1.49289386
H	9.08087235	9.56766901	9.37018737

DGB

56

Coordinates from ORCA DGB CuL E -3016.1386

N	7.10002251	4.14322613	5.81244920
O	7.98535742	6.85024443	5.63064794
C	6.59500318	2.86180935	5.28257375
C	8.37374368	4.08736076	6.56356363
C	8.54661704	5.31410540	7.42276861
C	8.33847592	6.62102698	6.88295490
C	8.53889058	7.72511295	7.75171549
C	8.93004706	7.55611019	9.07807269
C	9.12574072	6.27171327	9.60043942
C	8.92423112	5.16998824	8.76388083
H	8.37945559	8.72543985	7.33908435
H	9.07710818	8.43568551	9.71206778
N	7.29410726	4.29850343	2.89826555
O	6.61324432	7.00283859	3.21855067
C	8.09661316	3.11235439	3.17057218
C	6.78294118	4.48962557	1.72413328
C	6.06234457	5.64994673	1.27852637
C	6.06957983	6.87866607	2.04133865
C	5.48013425	8.02889054	1.46175419
C	4.87906717	7.97586502	0.21020934
C	4.83946247	6.77539636	-0.52340888
C	5.42586754	5.61911451	-0.00980755

H	6.94592818	3.69467090	0.98311009
H	5.49117115	8.96342512	2.02564727
O	4.31232223	9.11472899	-0.27072935
Cu	7.22862395	5.58038615	4.38164749
H	4.85273243	-1.09858952	-4.90494598
C	4.98139612	0.65842510	-3.19435617
O	4.92890244	-0.28371080	-5.42701345
C	5.01115219	0.78955542	-4.59316915
C	5.06905349	1.78579905	-2.38485469
C	5.12819200	2.06418814	-5.16529092
C	5.19082814	3.07898624	-2.93751333
C	5.21560014	3.18491221	-4.34397521
H	4.88728379	-0.33724678	-2.75148279
C	5.35379316	4.36848291	-0.78196535
C	5.29392400	4.29563144	-2.13093669
H	5.03943697	1.65412361	-1.30095042
H	5.14901859	2.15928017	-6.25328346
H	5.30724542	4.17472445	-4.79969433
H	5.34602860	5.22341731	-2.71095449
H	5.34150813	3.43819341	-0.20946118
H	9.06664537	4.15865808	9.15774336
H	9.42370880	6.12916676	10.64190345
H	4.30835045	6.75392045	-1.47705361
C	7.49386183	2.18910493	4.24491533
H	8.32415205	1.66214265	4.74075759

H	6.87658866	1.41414576	3.76306558
H	9.08700278	3.46163110	3.50749813
H	8.26006670	2.54150108	2.24104108
H	5.61191342	3.08114174	4.84046484
H	6.42609453	2.15699292	6.11618722
H	3.92814914	8.94499361	-1.14583778
H	9.19654490	3.98721592	5.83408420
H	8.39372680	3.18637166	7.20011527
H	6.38394873	4.51265554	6.44476507

C3-OH

65

Coordinates from ORCA C3OH CuL E -3283.7651

N	7.28738396	2.48294724	5.66232317
O	7.56272014	5.30379687	5.55408281
C	6.92728321	1.17357952	5.12933230
O	10.17201482	13.52479631	12.00465044
C	7.65026763	2.64892597	6.89035984
C	7.97361365	3.90845616	7.50245170
C	7.90521674	5.17006793	6.80611438
C	8.23191103	6.33582368	7.54387642
C	8.61386595	6.30481253	8.88907248
C	8.67812896	5.04797517	9.55016489
C	8.36275105	3.89228219	8.86436041
C	8.95121738	7.50639130	9.65504956
C	8.93079620	8.77938167	9.19610310

C	9.26008336	9.98930647	9.94647089
C	9.17650614	11.23886784	9.29879159
C	9.47441185	12.42844958	9.96003324
C	9.86891798	12.39759049	11.30459655
C	9.96033380	11.16344529	11.97199177
C	9.66071796	9.98412306	11.30190209
H	7.71629657	1.76201097	7.54122547
H	8.17244543	7.28124208	7.00098548
H	8.40806478	2.92614653	9.37534925
H	8.63857473	8.95990844	8.15616997
H	8.86922551	11.27376712	8.25001203
H	9.40411550	13.38862508	9.44103770
H	10.26867719	11.15088046	13.01992385
H	9.73891152	9.03949683	11.84437014
N	7.04432688	2.37786445	3.03345842
O	6.83256469	5.20333502	2.90907367
C	7.37869382	1.10942009	3.67168670
O	4.39915808	12.97853509	-4.11913398
C	6.67662872	2.44945657	1.79775502
C	6.37810553	3.66121845	1.08482546
C	6.48154155	4.97434127	1.67327246
C	6.18185499	6.08272930	0.84147521
C	5.79198501	5.94967315	-0.49520694
C	5.69116780	4.64402116	-1.04826098
C	5.98085502	3.54174811	-0.26953849

C	5.48153493	7.09057965	-1.35900509
C	5.53352778	8.39709863	-1.00980368
C	5.22787605	9.54694817	-1.85854844
C	5.35076468	10.84589914	-1.32052891
C	5.07488547	11.98198745	-2.07598523
C	4.66224407	11.84729266	-3.40920592
C	4.53283061	10.56448882	-3.96815185
C	4.81125472	9.43725445	-3.20324516
H	6.58705586	1.51335330	1.22289615
H	6.27036120	7.06779347	1.30403184
H	5.90787271	2.53785093	-0.69800235
H	5.83447312	8.65824330	0.01028141
H	5.67167978	10.96066606	-0.28147836
H	5.17389939	12.98191080	-1.64752694
H	4.21074208	10.46393044	-5.00859003
H	4.70004268	8.45354527	-3.66425260
Cu	7.18216296	3.89339262	4.28766385
H	8.47438129	0.97726484	3.63534861
H	6.91626204	0.25602944	3.14982536
H	5.82918782	1.06683725	5.17529740
H	7.37248333	0.35614259	5.71936858
H	8.97475199	5.00714117	10.60059907
H	9.24080342	7.31770260	10.69377579
H	5.38754916	4.52299649	-2.09054199
H	5.18433945	6.82104065	-2.37751502

H	10.06632363	14.30208958	11.43259541
H	4.12157463	12.74171079	-5.01884003

C7-OH

52

Coordinates from ORCA C7OH CuL E -2901.7399

N	6.87271965	2.57595097	5.89207494
O	7.67219960	5.34809264	5.59128321
C	6.54936809	1.28007517	5.25504013
C	8.16187127	2.64380770	6.61863780
C	8.24399899	3.89853483	7.44880910
C	7.98766157	5.17649256	6.86317820
C	8.09869022	6.31410564	7.70344250
C	8.44730807	6.20276362	9.04782593
C	8.68934261	4.94596341	9.61580660
C	8.57771722	3.81164001	8.80637124
H	7.90385231	7.29268133	7.25545164
H	8.75771229	2.82091420	9.23539521
N	6.91682591	2.45231027	3.18071302
O	6.73136519	5.27589202	2.99103653
C	7.18431360	1.19768851	3.87126356
O	4.41798892	12.89771258	-4.24940693
C	6.62446668	2.50181968	1.92403177
C	6.36654250	3.70059004	1.17469233
C	6.43472280	5.02405191	1.74518641
C	6.16180543	6.11638495	0.88332168

C	5.83140391	5.95811704	-0.46652372
C	5.77198362	4.64310608	-1.00351019
C	6.03563252	3.55608615	-0.19501877
C	5.53855286	7.08056077	-1.35988919
C	5.54340368	8.39247954	-1.02750179
C	5.24526006	9.52229148	-1.90549030
C	5.31015496	10.83138303	-1.38215759
C	5.03525336	11.94896002	-2.16516378
C	4.68248326	11.78453155	-3.51226035
C	4.61156157	10.49110920	-4.05691943
C	4.88840421	9.38271753	-3.26451994
H	6.56503706	1.55513817	1.36285694
H	6.21936794	7.10928378	1.33390450
H	5.99055466	2.54488363	-0.60988282
H	5.79119164	8.67450118	0.00132007
H	5.58348641	10.96903348	-0.33232171
H	5.08853196	12.95717487	-1.74818071
H	4.33624650	10.36721887	-5.10821305
H	4.82243369	8.39028488	-3.71531232
Cu	7.00693546	3.98154552	4.40429416
H	8.27700394	1.06941731	3.96411302
H	6.79350425	0.33017625	3.31447139
H	5.45486799	1.23005267	5.15967991
H	6.87795645	0.43752987	5.88634195
H	8.95453435	4.84969094	10.67131747

H	5.51755267	4.50284918	-2.05648123
H	5.29421035	6.79026206	-2.38670279
H	8.52423642	7.10630118	9.66016861
H	6.12505753	2.82508600	6.54337828
H	8.97414863	2.60036883	5.87145747
H	8.27187901	1.75894934	7.26778191
H	4.18748614	12.64034756	-5.15675087

A continuación se muestran las geometrías optimizadas de los ligandos:

DU1

70

Coordinates from ORCA DU1 L1 E -1722.1569

N	6.91729228	5.95568125	5.57810295
O	7.85870853	8.64285280	6.43906777
C	6.37022939	4.84542293	4.82654351
O	12.79539777	3.72130382	16.46375010
C	7.50422361	5.66074787	6.68095602
C	8.16583760	6.55601979	7.62432011
C	8.29542380	7.99860179	7.44077793
C	8.98590129	8.68563266	8.51450483
C	9.49890521	8.04957517	9.62211082
C	9.37928467	6.64036885	9.78985375
C	8.70752467	5.94832079	8.77189641
C	9.91361860	5.91245132	10.93127777
C	10.59229840	6.41935897	11.99131299
C	11.13233926	5.66507846	13.12353703

C	11.81754043	6.35378089	14.15051235
C	12.35770335	5.68965565	15.24631601
C	12.23298890	4.29579662	15.36014357
C	11.55477559	3.58566441	14.35631611
C	11.01830226	4.26653827	13.26264924
C	12.70847697	2.31345036	16.61588758
H	7.53402019	4.59723476	7.00655788
H	9.08932395	9.76960038	8.40022085
H	10.00997449	8.64373992	10.38548101
H	8.59653253	4.86243316	8.87254882
H	9.73354744	4.83133110	10.89736913
H	10.77765574	7.49824442	12.03551856
H	11.92653370	7.43977387	14.07889284
H	12.88628279	6.23592420	16.03122370
H	11.43964679	2.50322946	14.41579514
H	10.49867792	3.68377964	12.49860627
H	11.66004218	1.97533799	16.68362707
H	13.22436371	2.06856242	17.55417721
H	13.20404364	1.78338475	15.78424398
N	6.93034406	5.71403636	2.55681226
O	6.85282372	8.40934150	1.34823738
C	7.07567550	4.61324123	3.48467726
O	2.05057596	3.71451233	-8.85237139
C	6.37591495	5.44501000	1.43125730
C	6.09942109	6.35293555	0.32400312

C	6.36566772	7.78768166	0.35583066
C	6.02080645	8.49328475	-0.86275710
C	5.47853925	7.88200495	-1.97073158
C	5.21364482	6.48276920	-1.99161510
C	5.53871991	5.77154173	-0.82732045
C	4.64028076	5.78255874	-3.13134063
C	4.27346285	6.30757168	-4.32765440
C	3.69893005	5.58005423	-5.46058429
C	3.39026803	6.28114433	-6.64878141
C	2.84574195	5.64289333	-7.75771618
C	2.58496008	4.26372442	-7.72229664
C	2.87981347	3.54174957	-6.55451594
C	3.42622822	4.19658896	-5.44994602
C	1.77202812	2.32350650	-8.86431494
H	6.05839040	4.39931886	1.22224355
H	6.21488624	9.57084640	-0.86387353
H	5.24648181	8.48918740	-2.85076368
H	5.34781923	4.69220102	-0.81069324
H	4.50375988	4.70624176	-2.97260096
H	4.40789155	7.38131444	-4.49889002
H	3.58673082	7.35611694	-6.69605025
H	2.61297429	6.19869498	-8.66919767
H	2.68733954	2.47036630	-6.49478470
H	3.64315703	3.60554543	-4.55722350
H	2.68662815	1.72445660	-8.71302312

H	1.35572377	2.09702876	-9.85524808
H	1.03173268	2.05065006	-8.09252197
H	8.14990663	4.45982055	3.69842162
H	6.69203424	3.65941619	3.06371247
H	5.30209797	5.03857020	4.61798871
H	6.42202113	3.89307432	5.39555320

DU2

73

Coordinates from ORCA DU2 L E -1761.4197

C	7.24665264	3.93533138	4.31421388
N	7.86848492	5.57774017	6.03887483
O	10.35063534	7.20969635	6.16996893
C	6.78609103	4.77294321	5.51223625
O	11.57987769	4.44606725	18.00019138
C	8.25156767	5.33105661	7.23776640
C	9.35401211	5.94144265	7.97546019
C	10.33558902	6.84814199	7.38677124
C	11.34782461	7.32401869	8.30795145
C	11.40578445	6.95817798	9.63376736
C	10.45418465	6.06224257	10.19852139
C	9.46049725	5.58397093	9.33184656
C	10.47227582	5.63546643	11.59002308
C	11.35546306	6.00005027	12.55345346
C	11.35767093	5.56052483	13.94953992
C	12.36700180	6.03008039	14.82090749

C	12.42039902	5.64738816	16.15663268
C	11.45627297	4.77106196	16.67993882
C	10.44155269	4.28874118	15.83750101
C	10.40161284	4.68190734	14.49910030
C	10.62367696	3.57089588	18.57664374
H	7.70203148	4.56755302	7.83220538
H	12.09283076	8.00849498	7.88938471
H	12.20492634	7.36434821	10.26094599
H	8.71425316	4.88923946	9.73442621
H	9.66733464	4.94044920	11.85732918
H	12.16417422	6.69253442	12.29507493
H	13.12713107	6.71363327	14.43184315
H	13.20706706	6.01921057	16.81752077
H	9.67813570	3.60775334	16.21415088
H	9.59837687	4.28910208	13.87136416
H	8.06392171	3.26614745	4.63626709
H	5.97580033	5.43983652	5.16989615
H	6.35490883	4.09984955	6.28279441
H	9.60445493	3.99118942	18.52438523
H	10.90720479	3.44996388	19.63090517
H	10.63043919	2.58177351	18.08694308
N	6.66888507	5.59745642	2.59388263
O	4.22896700	7.28989767	2.48640877
C	7.72923282	4.76092748	3.11619852
O	2.67072032	4.40072753	-9.27328477

C	6.25941852	5.34761034	1.40429739
C	5.16536491	5.98375444	0.67608939
C	4.21912397	6.92303393	1.27127156
C	3.21099208	7.42519271	0.35953253
C	3.12162815	7.04881369	-0.96150233
C	4.03438636	6.11594883	-1.53073665
C	5.02671881	5.61606868	-0.67470547
C	3.97516412	5.67041612	-2.91527416
C	3.08812819	6.05477489	-3.86754485
C	3.03612092	5.58919586	-5.25415890
C	2.03834030	6.09692039	-6.11739459
C	1.93740505	5.68919046	-7.44293522
C	2.83941546	4.74751566	-7.96352466
C	3.84154801	4.22640130	-7.12909219
C	3.92996263	4.64577794	-5.80100841
C	3.55658164	3.45110630	-9.84437064
H	6.77521942	4.55974710	0.81143037
H	2.49475539	8.13725203	0.78225715
H	2.32668909	7.47428497	-1.58109148
H	5.74409376	4.89371156	-1.08111721
H	4.74688255	4.93993327	-3.18604783
H	2.31522781	6.78577313	-3.60582557
H	1.32584516	6.83089609	-5.73006558
H	1.16042047	6.09095662	-8.09772895
H	4.55683942	3.49390912	-7.50363210

H	4.72053257	4.22052978	-5.17847345
H	6.41127658	3.28913647	3.99157326
H	8.55980393	5.40307340	3.45693009
H	8.13767771	4.07572603	2.34394394
H	4.60153883	3.80567469	-9.82294653
H	3.24387812	3.32184210	-10.88933986
H	3.49656629	2.47746793	-9.32799105

DU3

81

Coordinates from ORCA DU3 L3 E -1990.1871

C	7.15639829	3.70182111	4.33454638
N	7.68353123	5.38476786	6.05266714
O	9.93852994	7.28259298	6.14234762
C	6.65690291	4.50051296	5.54365355
O	11.76584987	4.68504283	17.93067244
C	8.08943806	5.18951256	7.25246563
C	9.15192001	5.89450801	7.96418547
C	10.01831882	6.88511224	7.34488946
C	11.04559340	7.41738120	8.23148140
C	11.17343289	7.05672927	9.55264759
C	10.29854683	6.10730141	10.15082730
C	9.31942371	5.55065225	9.31976078
C	10.38832971	5.70138630	11.54567047
C	11.27987679	6.13315150	12.47252930
C	11.35244332	5.71852769	13.87431602

C	12.37176482	6.24473630	14.70031635
C	12.48906100	5.88727930	16.03893199
C	11.58169824	4.98108020	16.61083101
C	10.55810193	4.44295212	15.81405442
C	10.45385170	4.81122931	14.47215239
C	10.86865600	3.78123010	18.55593451
H	7.60681203	4.39649517	7.86541169
O	11.90773840	8.37961233	7.72136329
H	11.97164036	7.52694823	10.13277193
H	8.64029815	4.80322511	9.74451031
H	9.63653427	4.96276127	11.84746584
H	12.03776071	6.86629244	12.17522509
H	13.08764300	6.95272173	14.27300742
H	13.28242882	6.30245076	16.66506560
H	9.83714416	3.73843309	16.22916907
H	9.64454250	4.37737863	13.88041343
H	8.00279526	3.06540540	4.64801445
H	5.79363460	5.10684809	5.21843289
H	6.29000586	3.79601540	6.31954945
H	9.83148380	4.15795897	18.53419017
H	11.19468618	3.69072062	19.60089593
H	10.89932640	2.78481090	18.08223779
N	6.52538862	5.38269758	2.64356954
O	4.07541685	7.05288318	2.52537576
C	7.60667529	4.56369116	3.14992706

O	2.86585264	4.64297779	-9.37026906
C	6.15612222	5.18106652	1.43149837
C	5.07069249	5.82337334	0.69666299
C	4.10878674	6.72163087	1.30366287
C	3.10333294	7.25568515	0.37985326
C	3.05473412	6.92846393	-0.95604410
C	4.00382361	6.02512028	-1.52659275
C	4.97856997	5.50247631	-0.67570469
C	3.98372883	5.64151592	-2.92917181
C	3.11196536	6.05286603	-3.88512991
C	3.10425331	5.65117609	-5.29218385
C	2.11315095	6.17191732	-6.15561375
C	2.05444083	5.82409614	-7.50057887
C	2.99419947	4.93236431	-8.04200061
C	3.99091642	4.40005980	-7.20831503
C	4.03661606	4.75876297	-5.86041235
C	3.79129840	3.74533334	-9.96199392
H	6.71009455	4.43626161	0.81799895
O	2.22179979	8.11152211	0.99380637
H	2.28122992	7.35807498	-1.59284933
H	5.71714024	4.80761469	-1.09002020
H	4.77471082	4.93726440	-3.21270645
H	2.31831218	6.75631427	-3.61063465
H	1.37174908	6.86781398	-5.75251566
H	1.28199387	6.23523173	-8.15494832

H	4.73554022	3.70618075	-7.59888902
H	4.82466341	4.32667259	-5.23931163
H	6.35098623	3.02300055	4.00288256
H	8.41973799	5.22312639	3.50024920
H	8.03371088	3.90567832	2.36394227
H	4.82497802	4.12726433	-9.90003433
H	3.50617897	3.65490925	-11.01888333
H	3.74784251	2.74782390	-9.49150943
C	12.87532552	7.88228704	6.80329193
H	13.49385007	8.73523334	6.48609614
H	12.40078394	7.43438564	5.91580614
H	13.52732559	7.12935717	7.28289599
C	1.22022184	8.71904575	0.20227293
H	0.63829682	9.36901399	0.87074659
H	0.54291887	7.97158285	-0.24889883
H	1.65402956	9.33356666	-0.60713257

DG1

69

Coordinates from ORCA DG1 L E -1833.2057

N	7.74043929	4.88699061	6.12337005
O	9.88538805	6.83390633	5.66944735
C	6.90030101	3.85128807	5.56073033
C	8.61437294	4.52027030	6.98961070
C	9.66780289	5.34743215	7.57350133
C	10.26695136	6.45453305	6.82670779

C	11.38513705	7.10425226	7.45710403
C	11.86499226	6.72565434	8.70105191
C	11.27782155	5.66542685	9.41136186
C	10.19529049	4.97587581	8.84795746
H	8.60122934	3.46597312	7.33678974
H	11.85617222	7.93086388	6.91514633
O	12.91911159	7.36897184	9.30017318
N	6.30428397	5.28977102	2.92133598
O	4.25851142	7.37964953	3.00396096
C	7.55021902	4.59272818	3.16768006
C	5.83273036	5.21757480	1.72633565
C	4.61193760	5.81232203	1.19375280
C	3.91749640	6.91141462	1.87034277
C	2.80663675	7.49117387	1.16255809
C	2.38337359	7.02454392	-0.07020258
C	3.03650930	5.94949566	-0.69798505
C	4.14238765	5.35194611	-0.07744428
H	6.41748504	4.64659536	0.97804225
H	2.28110616	8.32253315	1.64043186
O	1.29819023	7.62711430	-0.65599355
H	7.43041853	-0.95458013	-4.44394269
C	6.55437726	0.72030620	-2.87293448
O	7.07064358	-0.26748675	-5.02756800
C	6.54680837	0.74354473	-4.27734034
C	6.00581451	1.77684255	-2.15255478

C	5.98323696	1.83918863	-4.94529154
C	5.43413074	2.89174900	-2.80208084
C	5.43920322	2.89138152	-4.21248250
H	6.99438319	-0.13619793	-2.35380415
C	4.78054928	4.20395775	-0.75218642
C	4.84871527	4.03144794	-2.09127718
H	6.02517303	1.73036651	-1.06153955
H	5.97962172	1.85223844	-6.03762044
H	5.00317216	3.74166262	-4.74436730
H	4.44757288	4.81605911	-2.74229797
H	5.21281287	3.43461887	-0.10758922
C	10.47770293	1.22969444	12.12577479
H	11.54617421	1.46018663	12.16102680
C	9.98494439	0.17585297	12.89184669
C	10.22123065	3.09062399	10.50661299
H	11.29623004	3.23780625	10.65794911
H	10.64795439	-0.41903356	13.52427419
C	9.63774858	2.00687994	11.30114562
C	9.57762018	3.87703951	9.61468544
C	8.61833840	-0.13291394	12.85410843
C	8.26461264	1.68123748	11.28597071
O	8.17151544	-1.17352112	13.61350276
C	7.75995802	0.63117535	12.04648751
H	7.21577372	-1.28459807	13.48492277
H	7.57271909	2.25814755	10.66835524

H	6.69277043	0.39206561	12.02270271
H	11.64522970	5.42655610	10.41000785
H	2.64180014	5.55785081	-1.63799933
H	8.51386075	3.69839112	9.43867528
C	7.38831128	3.44063763	4.16522184
H	8.36802725	2.94128992	4.27182131
H	6.69011419	2.69256487	3.74909501
H	8.28257437	5.30347247	3.58928367
H	7.98934144	4.18891445	2.23053371
H	5.86800038	4.23096907	5.47903657
H	6.86888049	2.94484750	6.20184466
H	1.12138026	7.19900691	-1.50811551
H	13.23030556	8.07592590	8.71302956

DG2

66

Coordinates from ORCA DG2 L E -1793.9421

N	7.32265539	5.50423792	5.86062419
O	7.56704564	8.14436295	7.09640690
C	7.35108647	4.49259382	4.82693792
C	7.93025475	5.21060597	6.95688268
C	8.10254123	6.03313176	8.14771055
C	7.94778743	7.48867606	8.11833183
C	8.28927842	8.18609802	9.33163783
C	8.70662803	7.52940460	10.47683702
C	8.82276181	6.12793380	10.50415141

C	8.52773428	5.38730245	9.35302112
H	8.39905666	4.20898478	7.03169583
H	8.19420447	9.27687695	9.32587348
O	9.00435502	8.19785850	11.63818252
N	7.32522294	6.01237662	2.84937543
O	6.42004610	8.62809610	1.97497113
C	8.03321877	4.94972345	3.53081294
C	6.83732007	5.71248229	1.69540902
C	6.08374053	6.55526180	0.77768148
C	5.97190298	8.00480613	0.96039284
C	5.33196816	8.73300283	-0.10352918
C	4.80286616	8.10821781	-1.21962535
C	4.87443070	6.71068310	-1.36517474
C	5.50827436	5.94115186	-0.38092602
H	7.02031942	4.68855398	1.31424407
H	5.25530088	9.81870588	0.00176033
O	4.18936254	8.88569200	-2.16991793
H	9.05156990	5.29331164	3.79154537
H	8.15218378	4.05113930	2.88753321
H	6.31412695	4.20575129	4.56935203
H	7.86593564	3.56737229	5.16515312
H	5.38066079	-2.23984120	-2.03142922
C	5.39141783	0.07577031	-1.20563952
O	5.47681961	-1.71410434	-2.84148680
C	5.49844154	-0.38735243	-2.52753675

C	5.41806062	1.44117697	-0.93816699
C	5.63240643	0.53678942	-3.57263150
C	5.55296173	2.39096748	-1.97327720
C	5.65889078	1.90070166	-3.29139662
H	5.28616815	-0.64706844	-0.39127171
C	5.52339077	4.47481812	-0.55600818
C	5.58848807	3.83826141	-1.74646073
H	5.33207413	1.77141092	0.09949842
H	5.71465513	0.17135025	-4.59883875
H	5.76399430	2.61271044	-4.11483405
H	5.69311575	4.43942871	-2.65646360
H	5.45402158	3.87132662	0.35244025
C	10.56133603	1.21366161	11.17310691
H	11.24909953	1.88394002	11.69626321
C	10.69338445	-0.16251065	11.34362720
C	9.48083243	3.22532983	10.20525275
H	10.21986532	3.78247533	10.79164370
H	11.47003619	-0.57836040	11.98962264
C	9.56467669	1.76877309	10.34385843
C	8.61456037	3.91513500	9.43026831
C	9.81957334	-1.03332543	10.67866912
C	8.69601128	0.87139016	9.68653894
O	9.97766383	-2.37430401	10.86839582
C	8.81820418	-0.50533894	9.84735635
H	9.31529841	-2.85586757	10.34751798

H	7.90631106	1.25245489	9.03521891
H	8.13634141	-1.18710905	9.33078513
H	9.09054294	5.63636307	11.44013841
H	4.38774086	6.23547233	-2.21951875
H	7.90283984	3.35207217	8.82129875
H	8.88066676	9.15000833	11.49748780
H	3.86988836	8.31721838	-2.88802969

DGB

55

Coordinates from ORCA DGB L E -1376.0499

N	6.98589885	4.55590274	6.39758286
O	10.21704557	4.90466785	5.53329834
C	5.95505383	3.78096029	5.71413271
C	8.04229036	3.73542738	6.99871247
C	9.10983166	4.57762823	7.64149073
C	10.14636900	5.13775458	6.80040904
C	11.10974580	5.95970478	7.47471812
C	11.05087284	6.21802282	8.84366782
C	10.03207455	5.66918880	9.63517674
C	9.07506649	4.85463510	9.00985661
H	11.91047750	6.38975533	6.86281990
H	11.81359963	6.85671127	9.30288651
N	6.17369771	5.14444256	2.99163775
O	4.72925317	7.66786755	2.87493437
C	7.08169988	4.09596482	3.40760755

C	5.86064825	5.17423988	1.74372131
C	4.97772910	6.10206862	1.04786202
C	4.50148794	7.34310669	1.66560214
C	3.75564554	8.23235682	0.81476786
C	3.45844144	7.92699250	-0.50242857
C	3.88496698	6.71565498	-1.07566047
C	4.63732174	5.81267314	-0.31250156
H	6.32506235	4.41575906	1.08320046
H	3.40438631	9.17219262	1.24953034
O	2.71903814	8.82749052	-1.22809597
H	6.65293703	-1.14994164	-4.43745186
C	6.04227639	0.69849770	-2.94266220
O	6.63994282	-0.38118032	-5.02992670
C	6.31130055	0.73599147	-4.32057242
C	5.71081820	1.86583096	-2.26198919
C	6.24311563	1.95818596	-5.00289664
C	5.63725410	3.10877201	-2.92624145
C	5.91200499	3.12008768	-4.30950952
H	6.09606787	-0.25696808	-2.41249387
C	5.02682726	4.53485105	-0.94163461
C	5.29706552	4.36634249	-2.25521639
H	5.50636229	1.80511102	-1.19076209
H	6.45288067	1.98203545	-6.07473481
H	5.86300410	4.06861018	-4.85169973
H	5.28293054	5.24358652	-2.91157430

H	5.07603290	3.66108591	-0.28714015
H	8.27138244	4.41112719	9.60998106
H	9.98369207	5.86753774	10.70903136
H	3.57869921	6.46711292	-2.09403312
C	6.44082420	3.13409129	4.41368127
H	7.17232673	2.33848323	4.63708668
H	5.57963874	2.63150905	3.93862841
H	7.96612894	4.55040417	3.88680361
H	7.45454285	3.50621816	2.54236239
H	5.12190197	4.46296053	5.48384886
H	5.53533615	2.97772190	6.36178653
H	2.59102989	8.48205581	-2.12543661
H	8.50368482	3.13624322	6.19880893
H	7.62961829	3.01482859	7.73931667
H	6.54697823	5.08931889	7.14790076

C3-OH

64

Coordinates from ORCA C3OH L E -1643.6659

N	7.00481922	4.09907364	5.84053150
O	7.15706297	6.83170830	6.98405436
C	6.74640546	2.95033517	4.99822589
O	11.46724430	11.68629213	15.65229922
C	7.60681760	3.86153338	6.95090805
C	8.02246595	4.80510210	7.97824748
C	7.77800611	6.24531905	7.92978215

C	8.29450972	6.99244518	9.04617850
C	8.98005358	6.42622045	10.12285120
C	9.18504864	5.02069809	10.13639810
C	8.70922708	4.25510588	9.08302659
C	9.50872402	7.20921723	11.24599883
C	9.43014177	8.55013160	11.40410753
C	9.96477943	9.33685921	12.51653484
C	9.78245270	10.73461617	12.51873573
C	10.27092126	11.53819441	13.54804373
C	10.96457006	10.95571894	14.61682789
C	11.15928583	9.56418700	14.63785835
C	10.66723585	8.77392129	13.60584329
H	7.86677516	2.80969891	7.20483181
H	8.11640098	8.07111502	9.00641081
H	8.87235059	3.17162691	9.09426848
H	8.92126709	9.14099774	10.63481588
H	9.24317399	11.20076143	11.68937192
H	10.11829013	12.62112182	13.53045308
H	11.70182387	9.11895741	15.47517883
H	10.83484557	7.69550575	13.64830925
N	7.24108530	4.03932209	2.80497030
O	6.80945084	6.73395900	1.56836840
C	7.55999756	2.94559291	3.69706425
O	3.23015285	10.89583443	-7.73246694
C	6.73296867	3.71645406	1.66922555

C	6.30557775	4.58235083	0.57808096
C	6.37461354	6.04287479	0.58954501
C	5.90490926	6.68952301	-0.60700793
C	5.40705115	6.01660006	-1.72400279
C	5.34980745	4.59757739	-1.69199207
C	5.79375306	3.92546610	-0.56357644
C	4.94087922	6.70030727	-2.93621980
C	4.94912691	8.03378564	-3.16275380
C	4.49057938	8.72480096	-4.36871548
C	4.58080890	10.13152962	-4.43119026
C	4.16120918	10.84639722	-5.55047338
C	3.63177001	10.16408338	-6.65440811
C	3.53172582	8.76357129	-6.61705995
C	3.95454582	8.06090607	-5.49327785
H	6.58737693	2.63772786	1.43773659
H	5.95926976	7.78203756	-0.59464877
H	5.75107719	2.83074169	-0.54510456
H	5.33594181	8.69625548	-2.38095282
H	4.99146526	10.67437218	-3.57518433
H	4.23676420	11.93569048	-5.58406790
H	3.11817581	8.23263478	-7.47950087
H	3.86404052	6.97251225	-5.49398129
H	8.62888284	3.00257253	3.97443176
H	7.40454812	1.95739260	3.21394917
H	5.67563078	2.93207556	4.72424739

H	6.96265293	1.99496032	5.52198762
H	9.71637863	4.55654259	10.97107769
H	10.01676707	6.61464582	12.01318361
H	4.96204402	4.04877045	-2.55391519
H	4.55826980	6.03254503	-3.71587560
H	11.26470432	12.62597576	15.51702416
H	2.88308840	10.30364674	-8.41900965

C7-OH

51

Coordinates from ORCA C7OH L E -1261.6467

N	7.18368509	3.79676139	5.66734004
O	7.60958195	6.62024761	6.54235441
C	6.86988551	2.60806092	4.90456945
O	11.22452526	11.89459745	15.25664399
C	7.67043892	3.61654288	6.84191758
C	8.07948087	4.61614421	7.82008811
C	8.02273375	6.06235409	7.61165691
C	8.48057142	6.85899192	8.71915031
C	8.95612275	6.33826048	9.92391943
C	8.99426390	4.92781257	10.08563267
C	8.56357693	4.11421578	9.04860365
C	9.42236460	7.17535600	11.03583605
C	9.48034559	8.52642691	11.05616982
C	9.94082504	9.37276008	12.15749861
C	9.93532490	10.77290452	11.99415934

C	10.35832265	11.63264166	13.00664840
C	10.80314023	11.10667721	14.22667937
C	10.82054926	9.71400743	14.41319773
C	10.39655925	8.86721961	13.39575297
H	7.81240314	2.57521265	7.20865968
H	8.43725622	7.94049336	8.56005906
H	8.59590611	3.02645334	9.17681210
H	9.15487731	9.07866930	10.16799385
H	9.58875187	11.19531983	11.04686180
H	10.34590534	12.71656025	12.85992618
H	11.16992747	9.31254503	15.36738749
H	10.41961571	7.78911385	13.56949560
N	7.46170217	3.60308182	2.66829810
O	5.39846582	6.37364589	2.59860964
C	7.65392001	2.49322721	3.59522608
C	6.11935084	3.63944843	2.07371064
C	6.00647670	4.68817917	1.00117805
C	5.66115762	6.04292660	1.38302837
C	5.61918276	6.99141169	0.30475926
C	5.90742849	6.64592850	-1.01442290
C	6.24819911	5.32862619	-1.35488967
C	6.29178276	4.37196159	-0.32909309
H	5.35214839	8.02259911	0.56214045
H	6.55316734	3.33479717	-0.57231706
H	8.72822040	2.42798451	3.83605291

H	7.37140914	1.51521633	3.14181020
H	5.79033283	2.61224828	4.66839373
H	7.05654520	1.67803341	5.48286536
H	9.36257237	4.49671768	11.01997566
H	9.74978656	6.61690476	11.91971478
H	6.47178007	5.05295822	-2.38877668
H	5.86329174	7.41570717	-1.79306850
H	5.83511543	2.64612914	1.65932454
H	5.39469036	3.87137947	2.86950470
H	8.12416243	3.48424989	1.90129123
H	11.15746042	12.82867746	15.00076956

Finalmente, se colocan las estructuras optimizadas de los complejos y ligandos que se utilizaron como referencia para el método de Hess.

Referencia 1: Cu(rtsc)

30

Coordinates from ORCA Cu(rtsc) E -3188.3511

C	-0.20888034	4.12667240	0.58539122
O	1.04696865	4.64007397	0.17304108
H	-0.98995632	4.91243946	0.57449176
H	-0.15955766	3.71751453	1.61318641
C	-0.61801925	3.01768996	-0.37501487
H	1.27649200	5.36940933	0.76639557
O	-0.75977334	3.51511180	-1.69846148
C	-1.89754070	2.32810458	0.12926021
H	0.20310946	2.27705855	-0.39608984

H	-1.71583227	3.64101523	-1.88093033
H	-2.66897344	3.09586433	0.30810683
H	-1.68182567	1.83570572	1.08817456
C	-2.45421679	1.31699371	-0.82690824
N	-3.16918830	1.63212183	-1.87162321
C	-2.23916679	-0.11590638	-0.63615027
N	-3.42152251	2.90606382	-2.21886077
H	-1.65797897	-0.49282232	0.21277214
N	-2.76812345	-0.91574684	-1.51181787
C	-4.17799698	3.01429370	-3.31025895
S	-4.80073885	1.66744218	-4.25980408
N	-4.48523035	4.25212328	-3.72294147
H	-4.15611877	5.05672702	-3.19779898
H	-5.04251553	4.39674616	-4.55617903
Cu	-3.79732098	0.06311848	-2.94228541
N	-2.65641435	-2.24242248	-1.46171187
C	-3.29390074	-2.85191583	-2.46350765
S	-4.20562542	-2.05729059	-3.74637350
N	-3.23441569	-4.18987476	-2.49378744
H	-3.69552817	-4.71564768	-3.22661529
H	-2.71876847	-4.68560316	-1.77252924

Referencia 2: Cu(gtsc)

34

Coordinates from ORCA Cu(gtsc) E -3302.7486

O	-2.56728569	3.14268307	-1.94940476
---	-------------	------------	-------------

H	-2.67043054	4.10559402	-1.99630870
C	-2.61961352	2.77167386	-0.58270587
H	-2.58382676	1.66880783	-0.55139158
H	-3.57241154	3.08316526	-0.11740412
C	-1.44932755	3.32959211	0.22037821
O	-0.19800051	2.96585716	-0.36215206
C	-1.45396197	2.89478545	1.69417279
H	-1.47778598	4.43316694	0.18395481
H	-1.54605848	1.79007444	1.72443170
C	-2.60264822	3.50144872	2.50607720
O	-0.22903587	3.29345732	2.29429475
H	-0.18953774	2.00029216	-0.47162641
H	0.44689465	3.14867055	1.60866629
H	-3.56021363	3.14609628	2.10311479
H	-2.56334502	4.59825014	2.41793557
C	-2.51093003	3.11178447	3.94885502
C	-1.79123512	3.93892006	4.91473661
N	-3.00862302	2.00507015	4.42942988
N	-1.71170848	3.49782561	6.13264293
N	-1.08548094	4.15049791	7.11505349
C	-1.13753338	3.50137799	8.27790576
S	-1.92694732	1.94967695	8.56394670
N	-0.53522155	4.08113083	9.32663153
H	-0.53528993	3.63666496	10.23671213
H	-0.06718045	4.97444873	9.20650040

Cu	-2.64123928	1.73182770	6.38230237
N	-3.67595247	1.11933292	3.67729292
C	-4.09176777	0.06144397	4.36662355
S	-3.81583980	-0.22660142	6.08673446
N	-4.78122958	-0.87582042	3.69659522
H	-4.96509858	-0.75106263	2.70581780
H	-5.12163655	-1.70542928	4.16672120
H	-1.33769738	4.89017619	4.61655539

Referencia 3: Cu(ptsm)

28

Coordinates from ORCA Cu(ptsm)	E	-3038.0658	
N	-7.25444287	0.95401901	-0.94828412
C	-6.82765896	1.56961365	0.16771906
N	-7.72297019	1.80019487	1.12396628
N	-7.19859342	2.41720618	2.19152503
C	-7.91439415	2.73314481	3.23742619
S	-5.11220910	2.00165697	0.22939413
C	-9.37353757	2.43817921	3.34595816
C	-7.17588916	3.40362221	4.30526299
N	-5.90946219	3.61577584	4.11146290
N	-5.11889603	4.21670406	5.00393181
C	-3.85682188	4.32052141	4.58565667
H	-7.67553709	3.71329778	5.23021986
N	-2.97897195	4.91246408	5.41098252
C	-3.32568981	5.43797979	6.71812935

H	-2.01850011	4.98771447	5.09494266
Cu	-5.26748435	2.93834883	2.32674305
C	-8.62669036	0.53599530	-1.15970656
H	-6.57221181	0.78129528	-1.67811716
S	-3.22797674	3.74762516	3.03578819
H	-8.69560782	0.05085931	-2.14163474
H	-9.31821936	1.39387947	-1.13840805
H	-8.95264734	-0.17865406	-0.38708083
H	-3.71332815	4.64752761	7.38048769
H	-4.09338315	6.22462377	6.64452078
H	-2.42236743	5.86651153	7.17034622
H	-9.55428356	1.35375219	3.25913971
H	-9.92562539	2.91737073	2.52046818
H	-9.77996005	2.79298054	4.30245006

Referencia 1: rtsc

29

Coordinates from ORCA rtsc E -1548.2538

C	-0.17763540	3.68489178	0.58526764
O	1.02986006	4.30081190	0.15992587
H	-0.86910332	4.42659718	1.03272923
H	0.02058951	2.90674313	1.34764956
C	-0.85732740	3.04748003	-0.61758993
H	1.42482815	4.73634450	0.92871524
O	-1.12868640	4.05045887	-1.58190319
C	-2.12939458	2.29727867	-0.18868371

H	-0.14290620	2.30301920	-1.03409825
H	-2.03615509	3.82982391	-1.96964704
H	-2.88215317	3.05007283	0.10530617
H	-1.89224221	1.70119612	0.70583848
C	-2.72520831	1.37127271	-1.23657420
N	-3.39730720	1.78304507	-2.27542047
C	-2.53381927	-0.05960384	-1.01034093
N	-3.44564468	3.12771024	-2.45716858
H	-2.05817017	-0.34582656	-0.05525529
N	-2.87110554	-0.99087769	-1.84908145
C	-4.25479617	3.59144180	-3.41930408
S	-5.34067685	2.73224959	-4.42704133
N	-4.13984504	4.95745414	-3.59885723
H	-3.74148674	5.48163818	-2.82275255
H	-4.91588760	5.39779987	-4.07959228
N	-2.61555683	-2.25075637	-1.43294788
C	-2.93587982	-3.23154117	-2.28547867
S	-3.65622229	-3.15426293	-3.84418999
N	-2.58675811	-4.48235788	-1.80900906
H	-3.06627002	-5.26389326	-2.24068594
H	-2.42629931	-4.54629002	-0.80635015

Referencia 2: gtsc

33

Coordinates from ORCA gtsc E -1662.6433

O	-2.55818756	3.37014927	-1.72904069
---	-------------	------------	-------------

H	-2.55456973	4.33917638	-1.70178476
C	-2.66479026	2.90456405	-0.39389387
H	-2.74046749	1.80451015	-0.44777581
H	-3.58747567	3.27464255	0.08847202
C	-1.45730545	3.28098162	0.45783280
O	-0.23704294	2.87181220	-0.16464171
C	-1.51024421	2.71398321	1.88388839
H	-1.39132133	4.38190038	0.52538726
H	-1.66865779	1.61928876	1.80693902
C	-2.63156446	3.30482921	2.73886289
O	-0.25951712	2.97412174	2.51524677
H	-0.30204092	1.91953645	-0.34655324
H	0.40455029	2.83876277	1.81692090
H	-3.59150705	3.04010658	2.27547625
H	-2.53083782	4.40302784	2.73592372
C	-2.62238567	2.78348944	4.16068573
C	-1.92506583	3.60041367	5.15086460
N	-3.17890330	1.65584340	4.51117923
N	-1.78130590	3.29104826	6.40187512
N	-1.09521278	4.20091562	7.13702187
C	-0.94570278	3.92280563	8.43381208
S	-1.47301270	2.56385308	9.35011296
N	-0.28554666	4.92974787	9.12297410
H	0.14075434	4.64114465	9.99631469
H	0.26585776	5.56212111	8.54680282

N	-3.79531359	0.95465407	3.53113166
C	-4.29560794	-0.23364881	3.88563946
S	-4.18403765	-1.08183855	5.37922883
N	-5.02094685	-0.83525108	2.86986838
H	-4.84762686	-0.47772291	1.93310897
H	-5.12700009	-1.84005906	2.95100983
H	-1.49235398	4.54725046	4.78142974

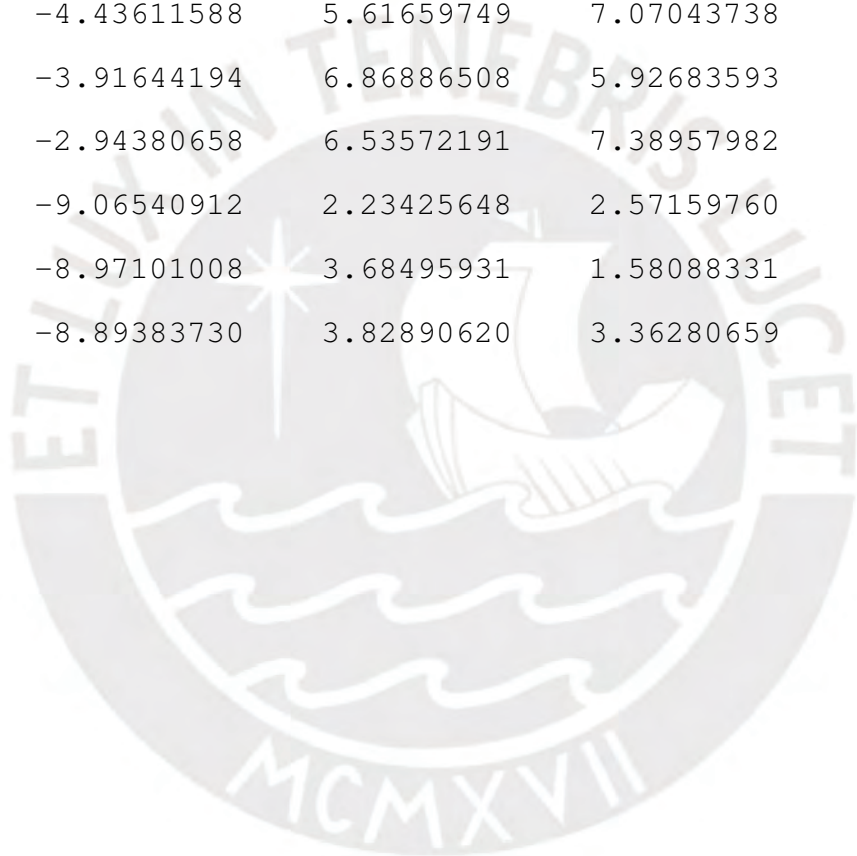
Referencia 3: ptsm

27

Coordinates from ORCA ptsm E -1397.9581

N	-7.53451270	0.58895997	-1.30532135
C	-6.66315240	1.19804886	-0.42310988
N	-7.27555713	1.84088966	0.57655720
N	-6.46539014	2.41466208	1.49851196
C	-7.07469607	3.08240491	2.44154895
S	-4.97942075	1.01648604	-0.75984589
C	-8.57712661	3.22160240	2.50184925
C	-6.30352282	3.73980549	3.49401134
N	-5.01205458	3.69830962	3.60861953
N	-4.51348847	4.40311373	4.65616225
C	-3.19031037	4.36079674	4.82183479
H	-6.88668610	4.31332824	4.23757006
N	-2.74375658	5.07686956	5.91998943
C	-3.54978241	6.06866326	6.59912851
H	-1.74109903	5.22468435	5.91322631

C	-8.95598499	0.85114623	-1.33741087
H	-7.09342131	0.27672305	-2.16209981
S	-1.97934101	3.54262281	3.90133010
H	-9.39755476	0.29889236	-2.18006210
H	-9.19646001	1.92465288	-1.46204088
H	-9.45489086	0.51768131	-0.41314953
H	-4.43611588	5.61659749	7.07043738
H	-3.91644194	6.86886508	5.92683593
H	-2.94380658	6.53572191	7.38957982
H	-9.06540912	2.23425648	2.57159760
H	-8.97101008	3.68495931	1.58088331
H	-8.89383730	3.82890620	3.36280659



Anexo B

Repositorio de GitHub

Se creó un **repositorio de GitHub**^{*} que contiene cuatro cuadernos de Google Colab empleados en este trabajo de investigación. El primer cuaderno se utilizó para realizar cálculos utilizando el método semiempírico xTB. El segundo permite procesar los datos obtenidos con ORCA y xTB, y aplicar los métodos del monómero, clúster y Hess para calcular las constantes de formación. El tercer cuaderno genera los archivos necesarios para el acoplamiento molecular: archivos PDBQT para los complejos, y en el caso de las fibrillas, calcula los ángulos de Euler asociados a rotaciones sucesivas para optimizar su orientación con respecto al tamaño de la caja, además de reenumerar y renombrar sus cadenas. Por último, el cuarto cuaderno fue empleado para realizar los cálculos de acoplamiento molecular.

Adicionalmente, el repositorio contiene todas las estructuras optimizadas, incluyendo a los complejos C2–C8 y C2-OH, que no se colocaron en el anexo anterior.

^{*}Enlace al repositorio: <https://github.com/RicardoSifuentes/Maestria-PUCP.git>

Anexo C

Método de Hess para cada referencia

La Tabla C.1 contiene los valores calculados de $\log \beta$ para todos los complejos experimentales (DU, DG y DGB), empleando xTB y B3LYP, mediante el método de Hess y utilizando como referencia a los complejos de cobre con los ligandos rtsc, gtsc y ptsm.

Complejo	xTB				B3LYP			
	rtsc	gtsc	ptsm	Media	rtsc	gtsc	ptsm	Media
DU1	34,33	35,58	33,76	34,56	14,67	13,73	13,55	13,98
DU2	35,11	36,37	34,55	35,35	12,96	12,02	11,84	12,27
DU3	34,44	35,70	33,88	34,68	12,33	11,39	11,22	11,65
DG1	24,94	26,20	24,38	25,17	17,73	16,79	16,62	17,05
DG2	31,14	32,40	30,58	31,37	19,90	18,97	18,79	19,22
DGB	33,64	34,90	33,07	33,87	13,05	12,12	11,94	12,37

Tabla C.1: $\log \beta$ calculada para cada complejo de referencia.

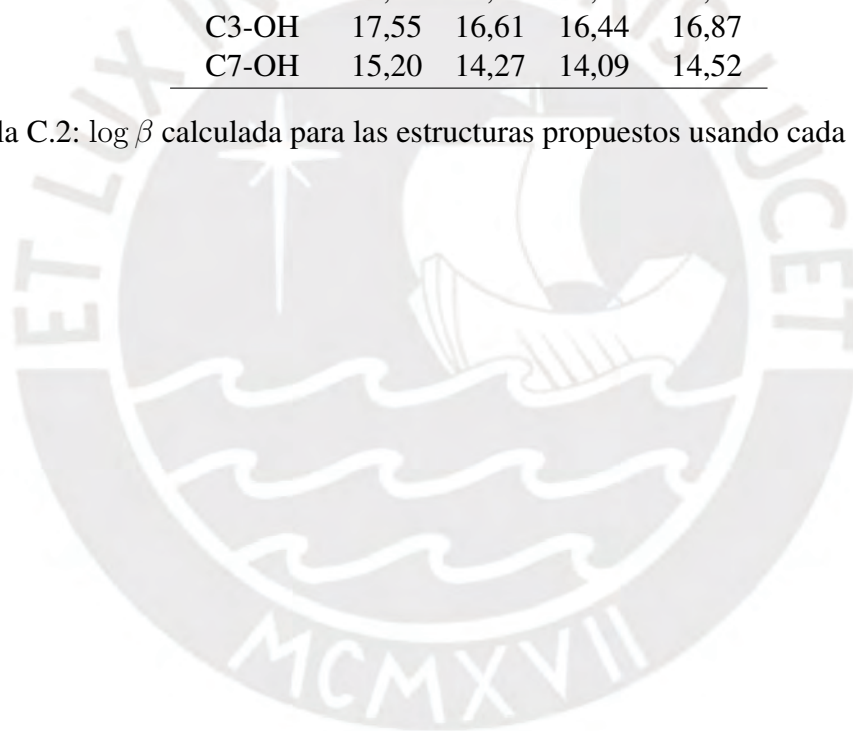
La desviación estándar muestral fue de 0,93 para los cálculos empleando xTB y de 0,60 utilizando B3LYP, lo que indica que la dispersión de los datos es pequeña al variar el complejo de referencia. Por lo tanto, para los demás cálculos se utilizó el valor medio usando las tres referencias.

La Tabla 4.8 muestra los valores calculados mediante B3LYP para los complejos propuestos, usando los tres complejos de referencia. No se realizaron los cálculos por xTB ya que no siguen

las mismas tendencias que los resultados por B3LYP. Se obtuvo la desviación estándar de 0,60, al igual que para los complejos experimentales.

Complejo	rtsc	gtsc	ptsm	$\langle \log \beta \rangle$
C1	18,02	17,09	16,91	17,34
C2	14,12	13,18	13,00	13,43
C3	17,22	16,28	16,11	16,54
C4	18,04	17,10	16,93	18,00
C5	12,85	11,91	11,74	12,17
C6	11,31	10,37	10,19	10,62
C7	15,58	14,64	14,47	14,90
C8	11,49	10,55	10,37	10,80
C2-OH	16,15	15,21	15,03	15,46
C3-OH	17,55	16,61	16,44	16,87
C7-OH	15,20	14,27	14,09	14,52

Tabla C.2: $\log \beta$ calculada para las estructuras propuestos usando cada referencia.



Anexo D

Parámetros computacionales del acoplamiento molecular

La Tabla D.1 muestra las dimensiones y ubicaciones de las cajas utilizadas para el cálculo de acoplamiento molecular. En el caso de la estructura 2MVX se utilizaron tres cajas del mismo volumen ($54\,400\text{ \AA}^3$), mientras que para cubrir las fibrillas 2MXU y 5OQV bastaron dos cajas con volúmenes de $62\,400\text{ \AA}^3$ y $77\,000\text{ \AA}^3$, respectivamente.

Estructura	Tamaño (Å)			Ubicación (Å)		
	X	Y	Z	X	Y	Z
2BEG	40	16	25	-2	0	-9
2MVX	40	40	34	10	28	-17
	40	40	34	-18	30	-17
5OQV	55	35	40	55	48	55
	55	35	40	50	65	55
2MXU	52	40	30	-3	3	20
	52	40	30	-3	2	-2
	52	40	30	-5	1	-20

Tabla D.1: Parámetros para el tamaño y ubicación de las cajas.

La Tabla D.2 muestra las rotaciones sucesivas que se aplicaron sobre las estructuras de las fibrillas 2MXU, 2MXV y 5QOV. Primero se efectuó la rotación alrededor del eje X , luego del Y y finalmente del Z . Esto se realizó para que la orientación de la caja coincida con la de las estructuras y así no se requiera de una caja de gran tamaño que cubra todo el espacio ocupado por las estructuras.

Estructura	Ángulo de rotación ($^{\circ}$)		
	X	Y	Z
2MXU	40,91	57,93	59,82
2MVX	-168,69	23,69	-109,44
5QOV	-179,7	-2,99	84,99

Tabla D.2: Ángulos de la rotación aplicada a las fibrillas.



Anexo E

Interacciones específicas de complejos con las fibrillas amiloides

Se utilizó el programa PLIP para evaluar las interacciones específicas entre los complejos DU1, DU2, DU3, DG1, DG2 y DGB con las cuatro estructuras de fibrillas A β (2BEG, 2MVX, 5OQV y 2MXU). Estos resultados se encuentran en las Figuras E.1 – E.3 y 4.2. Además, también se incluyen las puntuaciones de unión obtenidas en cada caso. En todas las figuras se señalan los sitios de unión en la fibrilla. El color magenta se utilizó para los sitios que ingresan a la fibrilla, mientras que el color anaranjado se utilizó para los sitios que se encuentran en la superficie.

En las figuras, las líneas punteadas grises indican interacciones hidrofóbicas; las líneas azules, puentes de hidrógeno; las líneas punteadas verdes, interacciones $\pi - \pi$; las líneas punteadas amarillas, puentes salinos; y las líneas punteadas anaranjadas, interacciones cationes $-\pi$.

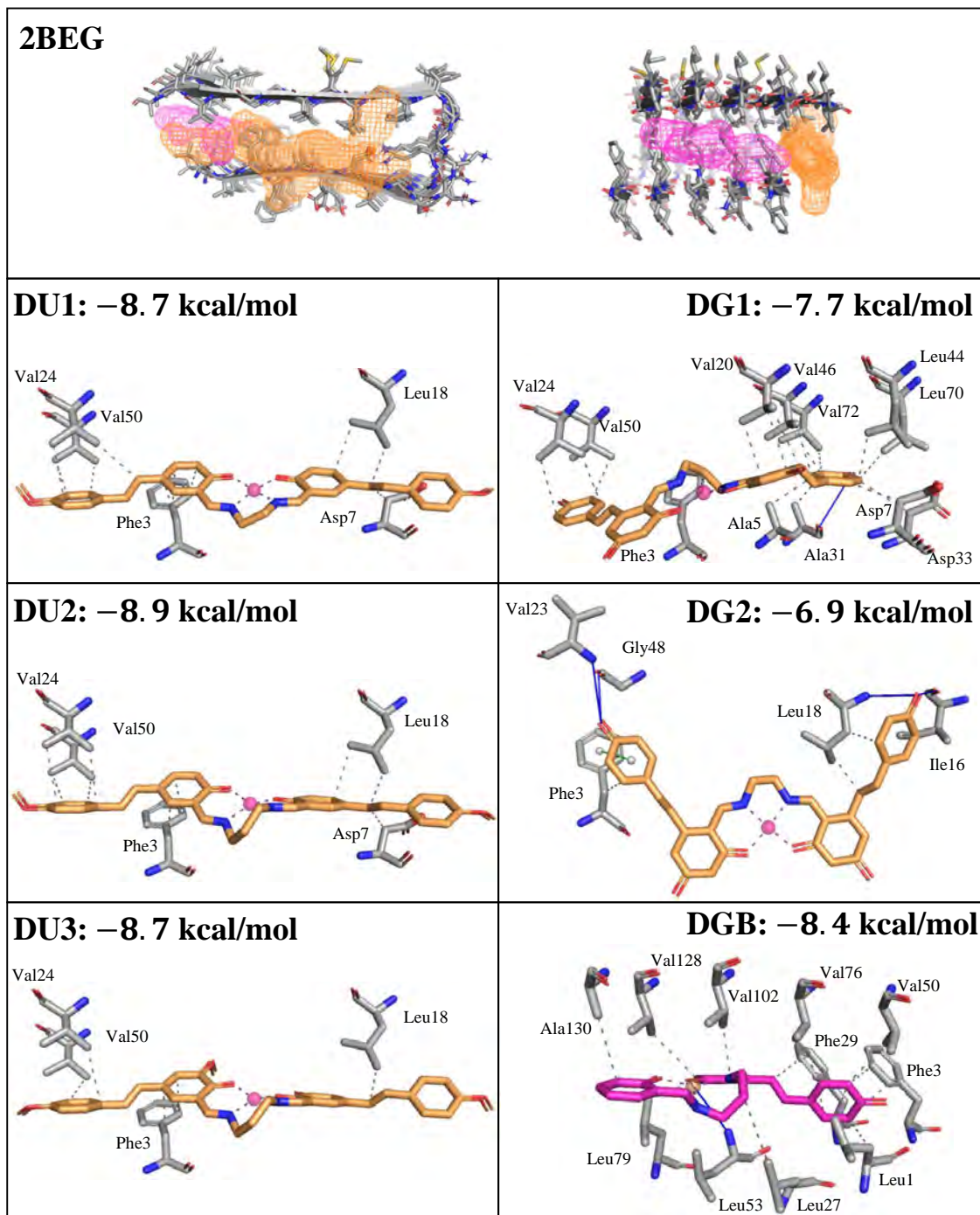


Figura E.1: Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 2BEG y el valores de DS. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

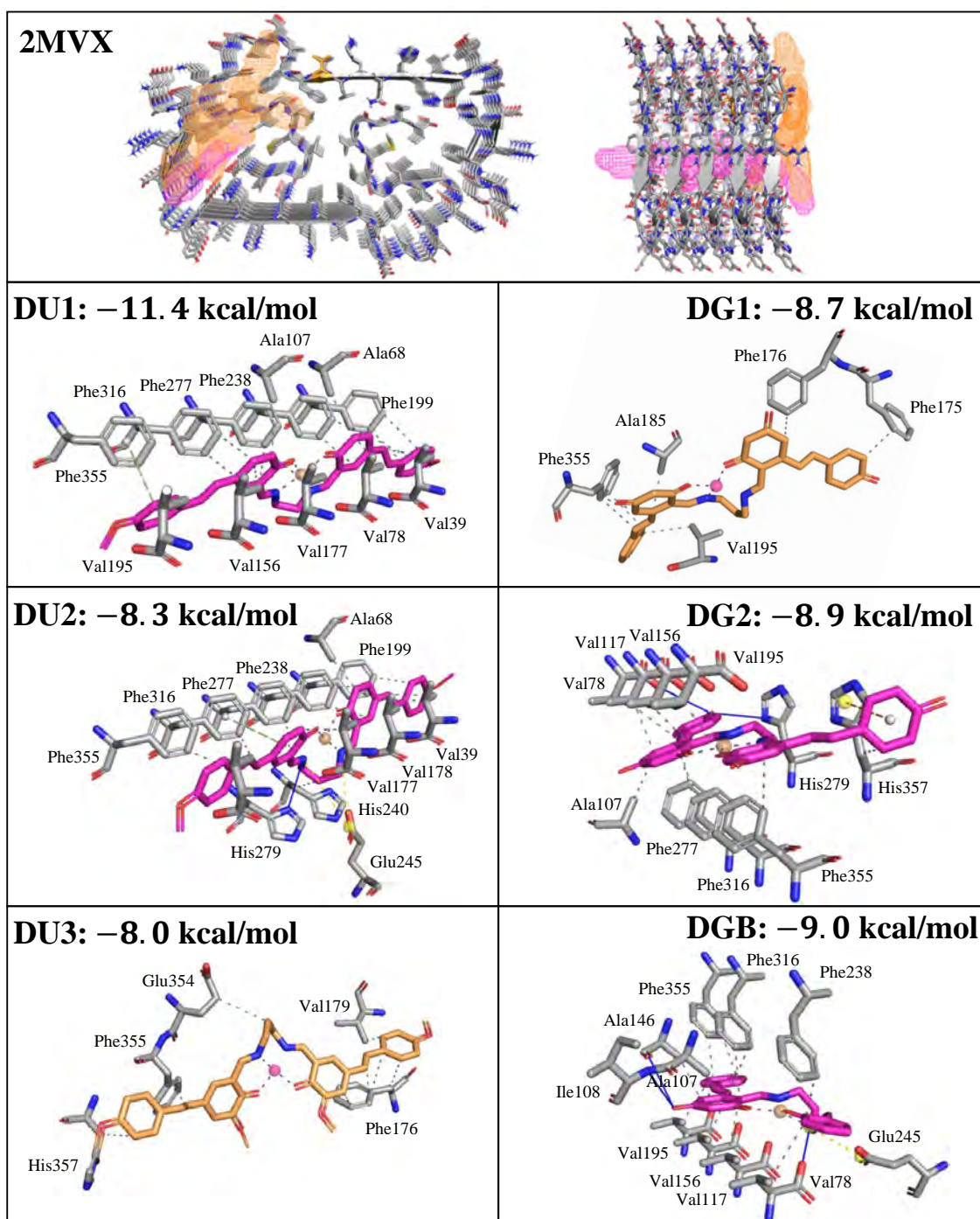


Figura E.2: Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 2MVX y el valores de DS. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.

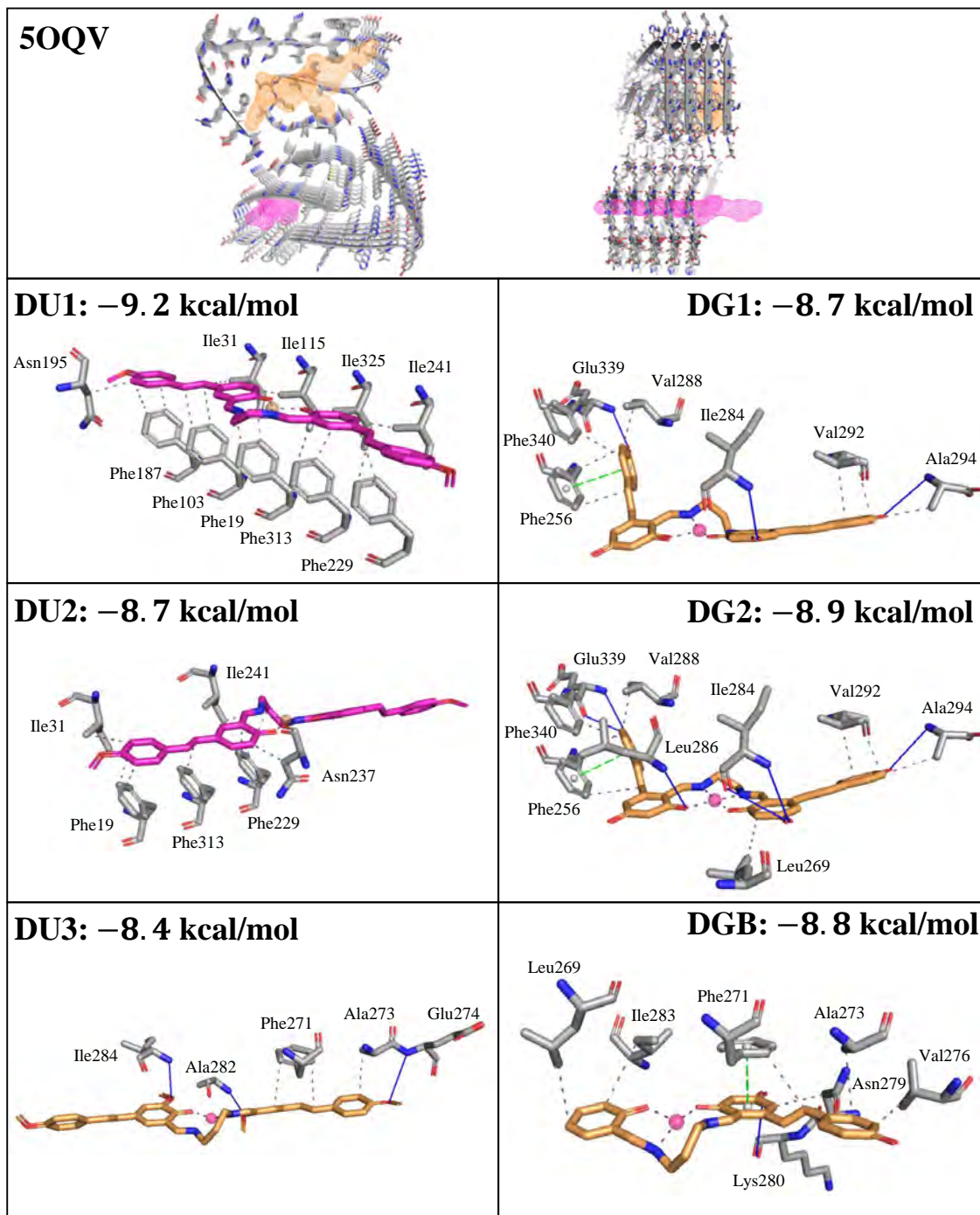


Figura E.3: Interacción de los complejos experimentales con la fibrilla 50QV y el valores de DS. El panel superior muestra las regiones de unión a la fibrilla.