

Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Iztapalapa



Casa abierta al tiempo

División de Ciencias Básicas e Ingeniería  
Departamento de Química



TESIS

“Estudio teórico de interacciones no covalentes entre BioMOFs y sustancias relacionadas con el funcionamiento del Sistema Nervioso Central”

**Presenta:**

*M. en C. Erika Rosalva Navarrete Medel*  
*Matrícula: 2193801822*  
*erikamedel@live.com.mx*

**Para obtener el grado de:**  
*Doctora en Ciencias (Química)*

**Asesora:** *Dra. Rubicelia Vargas Fosada*

**Jurado**

**Presidente:** Dr. Robin Preenja Sagar

**Secretario:** Dr. Joel Ireta Moreno

**Vocal:** Dra. Rubicelia Vargas Fosada

**Vocal:** Dr. Marco Antonio García Revilla

**Vocal:** Dra. Myrna Hernández Matus

Iztapalapa, Ciudad de México a 26 de Julio del 2024



# Agradecimientos

Agradezco a mi asesora, la Dra. Rubicelia Vargas Fosada, por todas sus enseñanzas, por su apoyo, confianza, paciencia y consejos. Gracias Dra. sobretodo por su presencia y escucha, y por el espacio y la guía para crecer.

Al Dr. Jorge Garza por sus enseñanzas, su opinión y consejos, y por su paciencia y gran apoyo.

También, a mis sinodales por su tiempo y dedicación en la revisión y evaluación de este escrito. Gracias por sus sugerencias, correcciones y observaciones que me permitieron mejorarlo.

Agradezco la amistad y tiempo de los que hoy me acompañan y de los que han estado por tiempos como las hojas de los árboles.

Agradezco a mi familia por apoyarme a volar de forma incondicional, por su comprensión y escucha, por los valores y las herramientas inculcadas y por su amorosa presencia.

Muchas gracias también a mis compañeros y compañeras de grupo que se han vuelto amigos y amigas en este viaje.

A la comuna por abrirme sus puertas, por el tiempo compartido, por la confianza y todos los recuerdos.

A CONAHCYT por la beca otorgada 709721 y al Laboratorio de Supercómputo de la UAM-I por el tiempo de cómputo.



# Acerca de los resultados de la investigación

Este trabajo de investigación se ha realizado bajo la asesoría de la Dra. Rubicelia Vargas Fosada en la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, particularmente, en el área de Fisicoquímica Teórica. Los resultados derivados de este trabajo de investigación, fueron presentados en los siguientes congresos:

- Encapsulamiento de dopamina en SU-101 a través de interacciones no covalentes. 2° Congreso Estatal de Estudiantes de Ciencia e Ingeniería de Materiales (CEECIM 2023). Instituto de Materiales, Universidad Autónoma de México, México. 05 - 08 Junio 2023.
- Interacciones no covalentes en materiales biocompatibles para la administración de fármacos:  $Mg_2(olz)$  con feniletilamina, dopamina y sertralina. XI Reunión Anual de la División de Estado Sólido de la Sociedad Mexicana de Física. Celebrada en Xicotepec de Juárez, Puebla, México. 03 - 05 de Mayo de 2023.
- BioMOFs como hospedantes de neurotransmisores. XX Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Cuernavaca Morelos, México. 17 - 19 Noviembre 2022.
- Flash talk: BioMOFs as neurotransmitter hosts. International Summer School “Ab initio Modeling in Solid State Chemistry - MSSC2022” . Del 19 al 23 de Septiembre de 2022, celebrado en London UK - Edición virtual.

Mientras que, las publicaciones realizadas, que se encuentran en el **Apéndice E**, fueron las siguientes:

- 
- Erika Medel, Juan L. Obeso, Camilo Serrano-Fuentes, Jorge Garza, Ilich A. Ibarra, Carolina Leyva, A. Ken Inge, Ana Martínez & Rubicelia Vargas. "Encapsulation of dopamine within SU-101: insights by computational chemistry." *Chemical Communications* 59, 8684-8687(2023).
  - Erika Medel, Jorge Garza, Ilich. A. Ibarra, Ana Martínez, & Rubicelia Vargas. Non-covalent interactions in biocompatible platforms for drug delivery: Mg<sub>2</sub>(olsalazine) Metal-Organic Framework with phenylethylamine, dopamine and sertraline. *Computational and Theoretical Chemistry* 1228, 114265 (2023).

# Lista de Tablas

3.1. Grupos funcionales comunes en la funcionalización de MOFs y BioMOFs, y sus principales características. . . . .	26
3.2. Interacciones no covalentes entre heteroátomos. . . . .	28
3.3. Tipos de puntos críticos y sus características. . . . .	34
3.4. Clasificación de las interacciones de acuerdo a la densidad ( $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ), el laplaciano de la densidad ( $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ), la densidad de energía cinética, potencial y total ( $V_{PCE}$ , $G_{PCE}$ y $H_{PCE}$ , respectivamente), todas las propiedades en el punto crítico de enlace. . . . .	37
5.1. Análisis en el punto crítico de enlace de las interacciones Mg $\cdots$ O en las estructuras $Mg_2(olz)$ . . . . .	46
5.2. Interacciones no covalentes determinadas utilizando QTAIM. Sistemas Huésped@ $Mg_2(olz)$ . . . . .	47
5.3. Contribuciones de las interacciones no covalentes a la $E_{int}$ en los sistemas feniletilamina@ $Mg_2(olz)$ . . . . .	53
5.4. Contribuciones de las interacciones no covalentes a la $E_{int}$ en los sistemas dopamina@ $Mg_2(olz)$ . . . . .	54
5.5. Contribuciones de las interacciones no covalentes a la $E_{int}$ en los sistemas sertralina@ $Mg_2(olz)$ . . . . .	55
5.6. Interacción alcalinotérrea Mg $\cdots$ N con feniletilamina y dopamina, y Mg $\cdots$ Cl con sertralina, para los tres sistemas más estables. . . . .	57
5.7. Átomos relacionados en la interacción alcalinotérrea en las BioMOFs $Mg_2(olz)$ . En el caso de la interacción con sertralina, además se presentan los átomos relacionados con el resto de interacciones que se forman con el átomo de cloro. . . . .	60

6.1.	Análisis en el punto crítico de enlace de las interacciones Bi ··· O en las estructuras SU-101-A. . . . .	65
6.2.	Interacciones no covalentes determinadas utilizando QTAIM. Sistemas: <b>(a)</b> FEA-1@SU-101-A, <b>(b)</b> FEA-2@SU-101-A, <b>(c)</b> FEA-1@SU-101-H y <b>(d)</b> FEA-2@SU-101-H. . . . .	67
6.3.	Interacciones no covalentes determinadas utilizando QTAIM. Sistemas: <b>(a)</b> DA-1@SU-101-A, <b>(b)</b> DA-2@SU-101-A, <b>(c)</b> DA-3@SU-101-A, <b>(d)</b> DA-1@SU-101-H, <b>(e)</b> DA-2@SU-101-H, <b>(f)</b> DA-3@SU-101-H y <b>(g)</b> DA-4@SU-101-H. . . . .	72
7.1.	Parámetros geométricos y valores de energía de interacción; relacionados con la funcionalización de HKUST-1 con moléculas de solventes. . . . .	87
7.2.	Interacción Cu ··· Solvente presente para los sistemas de HKUST-1 y H <sub>2</sub> O, MeOH, MeCN, EtOH y DMF. . . . .	87
7.3.	Interacción Cu ··· Solvente y puentes de hidrógeno no convencionales. . . . .	88
7.4.	Parámetros geométricos y valores de energía de interacción derivados de la funcionalización de HKUST-1 con dos moléculas de solvente. . . . .	90
D.1.	Estimación de parámetros malla y volumen de celda para SU-101-H y SU-101-A. El error se indica entre paréntesis. Longitudes dadas en ángstroms (Å), ángulos en grados (°) y el volumen en Å <sup>3</sup> . . . . .	117
D.2.	Cálculo de parámetros malla y volumen para Mg <sub>2</sub> (olz). La diferencia con los parámetros del modelo se indica entre paréntesis. Longitudes dadas en ángstroms (Å), ángulos en grados (°) y el volumen en Å <sup>3</sup> . . . . .	118
D.3.	Estimación de parámetros malla y volumen de celda para HKUST-1 hidratado (HKUST-1-H) y anhidro (HKUST-1-A). El error se indica entre paréntesis. Longitudes dadas en ángstroms (Å), ángulos en grados (°) y el volumen en Å <sup>3</sup> . . . . .	118
D.4.	Coordenadas atómicas de las BioMOFs Mg <sub>2</sub> (olz) prístinas. En coordenadas cartesianas. . . . .	119

# Lista de Figuras

1.1.	Representación esquemática de una celda unitaria que, a través de la repetición por traslación en el espacio, forma una MOF.	2
2.1.	Estructuras 2D de las moléculas estudiadas como moléculas huésped. <b>(a)</b> Feniletilamina (2-feniletano-1-amina), <b>(b)</b> dopamina (4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol) y <b>(c)</b> sertralina ((1S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina). .....	10
2.2.	A la izquierda se muestra un poro (hexagonal) de las Bio-MOFs Mg <sub>2</sub> (olz) y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto Mg <sup>+2</sup> aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, azules para átomos de nitrógeno, verdes para átomos de magnesio, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno. ....	11
2.3.	A la izquierda se muestra un poro (tetragonal) de las Bio-MOFs SU-101 y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto Bi <sup>+3</sup> aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, moradas para átomos de bismuto, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno. ....	12

- 2.4. A la izquierda se muestra un poro de las MOFs HKUST-1 y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico unido a cuatro ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $\text{Cu}^{+2}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, moradas para átomos de cobre, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno. . . . . 15
- 3.1. Representación esquemática de los elementos que constituyen las MOFs. Los nodos inorgánicos pueden ser iones como  $\text{Mg}(\text{II})$  y  $\text{Bi}(\text{III})$  o clústers metálicos. Los ligantes son moléculas orgánicas como el ácido elágico (2,3,7,8 - Tetrahidroxi [1] benzopirano [5,4,3-cde] [1] benzopiran-5,10-diona) y la olsalazina (ácido 5-[(1E)-2-(3-carboxi-4-hidroxifenil)diazen-1-il]-2-hidroxibenzoico). . . . . 20
- 3.2. Representación esquemática de la funcionalización de las MOFs. (a) Sobre los ligantes formando interacciones covalentes, (b) sobre los nodos inorgánicos y (c) en los poros o cavidades, a través de interacciones no covalentes. . . . . 24
- 3.3. Gradiente reducido de la densidad,  $s(r)$ , *versus* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$ . Se indica la parte atractiva y no atractiva, correspondiente a  $\lambda_2 \leq 0$  y  $\lambda_2 > 0$ , respectivamente. Todas las cantidades en unidades atómicas. . . . . 39
- 5.1. A la izquierda se muestra un poro (hexagonal) de las Bio-MOFs  $\text{Mg}_2(\text{olz})$  y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $\text{Mg}^{+2}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, azules para átomos de nitrógeno, verdes para átomos de magnesio, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno. . . . . 44

- 5.2. Índice de interacciones no covalentes de  $\text{Mg}_2(\text{olz})$  donde se indica, con una flecha amarilla, la curva correspondiente a la interacción  $\text{Mg} \cdots \text{O}$ . Gradiente reducido de la densidad,  $s(r)$ , *versus* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$  con un corte de -1.00 a 1.00 u.a. . . . . . 45
- 5.3. Geometrías optimizadas (sólo se muestra la mitad del poro) de los nueve sistemas más estables huésped@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ . Ordenados por tipo de molécula y en forma decreciente de energía de interacción en  $\text{kcal mol}^{-1}$ : **(a)** FEA-1@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , **(b)** FEA-2@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$  y **(c)** FEA-3@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , **(d)** DA-1@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , **(e)** DA-2@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$  y **(f)** DA-3@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , **(g)** SER-1@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , **(h)** SER-2@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$  y **(i)** SER-3@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ . Trayectorias de enlace en color negro y sus correspondientes puntos críticos de enlace en color rosa para todas las interacciones no covalentes determinadas. . . . . . 50
- 5.4. Índice de interacciones no covalentes de, **(a)** las BioMOFs prístinas  $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , y los sistemas más estables **(b)** FEA-1@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ , **(c)** DA-1@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$  y **(d)** SER-1@ $\text{Mg}_2(\text{olz})$ . Valores del gradiente de densidad reducido,  $s(r)$ , *versus* la densidad multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$ . Todas las cantidades en unidades atómicas (u.a.). La escala en el eje  $x$  es -0.05 u.a. a 0.05 u.a. . . . . . 59
- 6.1. A la izquierda se muestra un poro (tetragonal) de las BioMOFs SU-101 y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $\text{Bi}^{+3}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, moradas para átomos de bismuto, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno. . . . . . 65
- 6.2. Índice de interacciones no covalentes de SU-101 donde se indica, con una flecha amarilla, la curva correspondiente a la interacción  $\text{Bi} \cdots \text{O}$ . Gradiente reducido de la densidad,  $s(r)$ , *versus* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$  con un corte de -1.00 a 1.00 u.a. . . . . . 66

- 6.3. A la izquierda las geometrías más estables de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-A: **(a)** FEA-1@SU-101-A y **(b)** FEA-2@SU-101-A, y a la derecha el resultado de agregar a estas geometrías una molécula de H<sub>2</sub>O: **(a)-H<sub>2</sub>O** FEA-1@SU-101-A-H<sub>2</sub>O y **(b)-H<sub>2</sub>O** FEA-2@SU-101-A-H<sub>2</sub>O. Energías de interacción de la feniletilamina en kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 68
- 6.4. Geometrías más estables de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-H: **(c)** FEA-1@SU-101-H y **(d)** FEA-2@SU-101-H. Energía de interacción de la feniletilamina ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 69
- 6.5. Geometría más estable de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-H más una molécula de H<sub>2</sub>O: **(d)-5·H<sub>2</sub>O** FEA-1@SU-101-H-H<sub>2</sub>O. Energía de interacción de la feniletilamina ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 70
- 6.6. A la izquierda las geometrías más estables de la dopamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-A: **(a)** DA-1@SU-101-A, **(b)** DA-2@SU-101-A y **(c)** DA-3@SU-101-A, y a la derecha el resultado de agregar a estas geometrías una molécula de H<sub>2</sub>O: **(a)-H<sub>2</sub>O** DA-1@SU-101-A-H<sub>2</sub>O, **(b)-H<sub>2</sub>O** DA-2@SU-101-A-H<sub>2</sub>O y **(c)-H<sub>2</sub>O** DA-3@SU-101-A-H<sub>2</sub>O. Energías de interacción de la dopamina en kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 71
- 6.7. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías: **(d)** DA-1@SU-101-H, **(e)** DA-2@SU-101-H, **(f)** DA-3@SU-101-H y **(g)** DA-4@SU-101-H. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 74
- 6.8. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías más estables **(f)-5·H<sub>2</sub>O** DA-3@SU-101-H-H<sub>2</sub>O: **(I)** y **(II)**. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 75

- 6.9. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías más estables: **(h)** DA-1@SU-101-A-MeOH y **(i)** DA-2@SU-101-A-MeOH. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 77
- 6.10. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías más estables: **(j)** DA-1@SU-101-H-MeOH y **(k)** DA-2@SU-101-H-MeOH. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 78
- 7.1. **(a)** Modelo de tubos de una supercelda de HKUST-1. **(b)** Mapa de potencial electrostático sobre una isosuperficie  $\rho = 0.01$  u.a., de la supercelda de HKUST-1. Valores negativos en rojo y positivos en azul. **(c)** *Paddlewheel* formada por un par de Cu; cada uno unido ecuatorialmente a cuatro oxígenos carboxílicos de los ligantes 1,3,5-bencenotricarboxilatos. Átomos de carbono en color gris, de oxígeno en rojo, de cobre en morado y los hidrógenos en blanco. . . . . 83
- 7.2. Geometría (izquierda) y mapa del potencial electrostático (derecha) sobre una isosuperficie  $\rho = 0.01$  u.a. Moléculas de solvente: **(a)** agua (H<sub>2</sub>O), **(b)** metanol (MeOH), **(c)** etanol (EtOH), **(d)** acetonitrilo (MeCN) y **(e)** dimetilformamida (DMF). Valores negativos en rojo y positivos en azul. . . . . 84
- 7.3. Sitio de interacción de las moléculas de solvente: **(a)** agua (H<sub>2</sub>O), **(b)** metanol (MeOH), **(c)** etanol (EtOH), **(d)** acetonitrilo (MeCN) y **(e)** dimetilformamida (DMF). El *paddlewheel* de HKUST-1 al centro y algunos ligantes alrededor de éste. . . 86
- 7.4. Puentes de hidrógeno no convencionales formados entre grupos funcionales de HKUST-1 y las moléculas de solvente: metanol (MeOH), etanol (EtOH) y dimetilformamida (DMF). Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 89
- B.1. Segunda geometría más estable de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-A: FEA-2@SU-101-A. Con energía de interacción,  $E_{int} = -32.9$  kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo . . 111

- B.2. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las segunda y tercera geometrías más estables: DA-2@SU-101-A (-41.2) y DA-3@SU-101-A (-37.5). Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . 112
- B.3. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías: **(b)-H<sub>2</sub>O** DA-2@SU-101-A-H<sub>2</sub>O y **(f)-5H<sub>2</sub>O** DA-3@SU-101-H-H<sub>2</sub>O **(I)** y **(II)**. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. La primera imagen de cada columna muestra todas las interacciones no covalentes determinadas en cada caso, la segunda sólo una o dos interacciones destacadas, y la tercera difiere de la segunda en el color de la dopamina y la molécula de H<sub>2</sub>O. . 113
- B.4. Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías: **(i)** DA-2@SU-101-A-MeOH, **(j)** DA-1@SU-101-H-MeOH y **(k)** DA-2@SU-101-H-MeOH. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. La primera imagen de cada columna muestra todas las interacciones no covalentes determinadas en cada caso, la segunda sólo un conjunto de interacciones destacadas, y la tercera difiere de la segunda en el color de la dopamina y la molécula de MeOH. . . . . 114
- C.1. Interacción Cu···Solvente, entre HKUST-1 y las moléculas de solvente: agua (H<sub>2</sub>O) y acetonitrilo (MeCN). Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. . . . . 115
- C.2. Sitios de interacción al adicionar un par de moléculas de solvente. Una en cada Cu del mismo *paddlewheel*, para los solventes: agua (H<sub>2</sub>O), metanol (MeOH) y acetonitrilo (MeCN). . 116

# Resumen

Las estructuras metal-orgánicas, MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), y su versión bioinspirada (BioMOFs) son materiales porosos que presentan características prometedoras en el campo de la biomedicina, especialmente como acarreadoras de fármacos. Los acarreadores o sistemas de administración de fármacos, DDSs (*Drug Delivery Systems*), permiten la distribución de sustancias terapéuticas en el organismo y pueden contribuir a mejorar su eficiencia y seguridad. Los grandes volúmenes de poro, los sitios de metal abierto, OMSs (*Open Metal Sites*), las interacciones no covalentes entre las BioMOFs y las moléculas huésped, así como su modulabilidad, hacen que las BioMOFs sean candidatas para la conformación de DDSs.

En este proyecto se enfatiza el papel de las interacciones no covalentes para encapsular moléculas relacionadas con el funcionamiento del sistema nervioso central como huéspedes en BioMOFs, para su posible uso como DDSs. El análisis de las interacciones no covalentes se ha realizado con la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas y el índice de Interacciones no Covalentes. Para obtener la densidad electrónica se usó la Teoría de los Funcionales de la Densidad bajo el esquema de Kohn-Sham para sistemas periódicos, utilizando bases localizadas y la adición de la corrección por dispersión.

En este estudio se probaron las BioMOFs  $Mg_2(olz)$  para encapsular feniletilamina, dopamina y sertralina. Estos sistemas presentan energías de interacción con las moléculas huésped, similares a valores reportados para sistemas de administración de fármacos que involucran MOFs, lo cual las hace prometedoras como DDSs. En el análisis de las interacciones no cova-

lentes, sobresalen las que se forman con los OMSs, seguidas de los puentes de hidrógeno no convencionales y las interacciones entre heteroátomos.

También se estudiaron las BioMOFs SU-101 como anfitrionas de feniletilamina y dopamina. En este caso se realizó la funcionalización de los sistemas adicionando moléculas de agua en los poros: 1, 4 y 5 moléculas de H<sub>2</sub>O. Con lo cual la energía de interacción de las moléculas huésped se modificó.

La funcionalización, mediante interacciones no covalentes, también se estudió en las MOFs HKUST-1, agregando moléculas de solvente en las cavidades, con una posición cercana a los OMSs. Se analizó el efecto de la adición de una molécula de H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, MeCN y DMF; y dos moléculas de H<sub>2</sub>O, MeOH y MeCN. En esta propuesta de funcionalización se modifica la distancia Cu ··· Cu del nodo de HKUST-1.

# Contenido

Agradecimientos	I
Acerca de los resultados de la investigación	III
Lista de Tablas	v
Lista de Figuras	vii
Resumen	xiii
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Planteamiento del problema</b>	<b>9</b>
2.1. Objetivo general . . . . .	17
2.2. Objetivos particulares . . . . .	17
<b>3. Marco teórico</b>	<b>19</b>
3.1. Estructuras metal-orgánicas, MOFs ( <i>Metal-Organic Frameworks</i> ) . . . . .	19
3.1.1. Sistemas de administración de fármacos, DDSs ( <i>Drug                 Delivery Systems</i> ) . . . . .	21
3.1.2. Sitios de metal abierto, OMSs ( <i>Open Metal Sites</i> ) . . . . .	26
3.2. Interacciones intermoleculares . . . . .	28
3.2.1. Puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales	29

---

3.2.2. Puentes dihidrógeno y puentes hidrógeno - hidrógeno . . . . .	31
3.3. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, QTAIM ( <i>Quantum Theory Atoms in Molecules</i> ) . . . . .	32
3.4. Índice de Interacciones no covalentes, NCI ( <i>Non - Covalent Interactions Index</i> ) . . . . .	38
<b>4. Detalles computacionales</b>	<b>41</b>
<b>5. Mg<sub>2</sub>(olz)</b>	<b>43</b>
5.1. Metodología . . . . .	43
5.2. Resultados . . . . .	44
5.2.1. BioMOFs prístinas . . . . .	44
5.2.2. Sistemas huésped@Mg <sub>2</sub> (olz) . . . . .	46
5.3. Conclusiones . . . . .	60
<b>6. SU-101</b>	<b>63</b>
6.1. Metodología . . . . .	63
6.2. Resultados . . . . .	64
6.2.1. BioMOFs prístinas . . . . .	64
6.2.2. Sistemas huésped@SU-101 . . . . .	67
6.3. Conclusiones . . . . .	79
<b>7. HKUST-1</b>	<b>81</b>
7.1. Metodología . . . . .	82
7.2. Resultados . . . . .	85
7.2.1. Análisis de la funcionalización de HKUST-1 . . . . .	85
7.3. Conclusiones . . . . .	90
<b>Conclusiones Generales</b>	<b>93</b>
<b>Perspectivas</b>	<b>97</b>

---

<b>A. Teoría de los Funcionales de la Densidad, DFT (Density Functional Theory)</b>	<b>99</b>
A.1. DFT en el esquema de Kohn-Sham . . . . .	101
A.2. Funcionales de Intercambio y Correlación . . . . .	105
A.3. Corrección de dispersión de Grimme, de D2 a D* . . . . .	106
A.4. Funciones localizadas como funciones de base . . . . .	108
A.5. El código Crystal 14 . . . . .	110
<b>B. BioMOFs SU-101</b>	<b>111</b>
<b>C. BioMOFs HKUST-1</b>	<b>115</b>
<b>D. Parámetros de malla y coordenadas atómicas</b>	<b>117</b>
<b>E. Artículos publicados</b>	<b>123</b>
<b>Referencias</b>	<b>135</b>



# Capítulo 1

## Introducción

La ciencia de los materiales se encuentra en constante movimiento en respuesta a las necesidades actuales; se descubren nuevas propuestas de materiales, se busca mejorar la eficiencia de los ya existentes y se implementan nuevas aplicaciones. En este sentido, resulta imprescindible su diseño racional, partiendo desde un nivel molecular con la aplicación de metodologías computacionales precisas. En particular las estructuras metal-orgánicas, MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), son materiales porosos con arreglos espaciales ordenados a través de la repetición periódica de una unidad mínima (referida como celda unitaria), que han mostrado resultados prometedores en muchos campos, en la **Figura 1.1** se puede observar una representación esquemática de estas estructuras.

Las investigaciones en MOFs comenzaron a finales de 1980, y han tenido un gran impacto desde finales de 1990 debido a sus sobresalientes características como alta porosidad y una gran área superficial interna. Además, las MOFs son modulables y sintonizables; es decir, su construcción y características pueden ajustarse de acuerdo a la aplicación. [1] Otra característica notable de las MOFs es su cristalinidad, gracias a la cual se pueden aplicar metodologías computacionales efectivas para obtener sus propiedades electrónicas y fisicoquímicas, y así llevar a cabo el diseño racional de estas estructuras. [2]

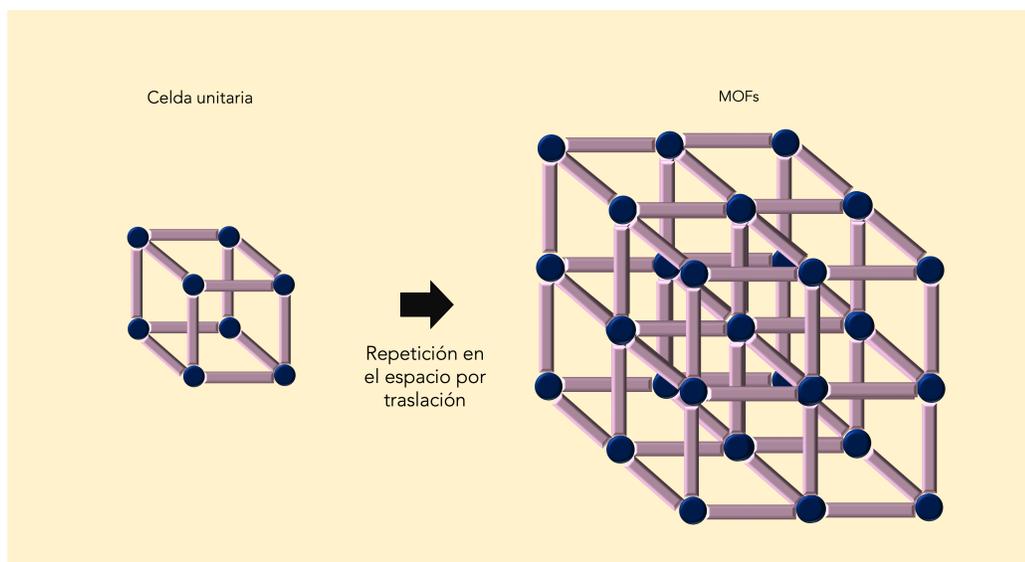


Figura 1.1: Representación esquemática de una celda unitaria que, a través de la repetición por traslación en el espacio, forma una MOF.

Las investigaciones y producción de estos materiales han aumentado enormemente en las últimas dos décadas, con resultados exitosos que se han logrado combinando el trabajo experimental y teórico. Las MOFs han resultado prometedoras en diversos campos, debido al objetivo de esta investigación nos centraremos en aplicaciones en biomedicina, y particularmente en su estudio como sistemas de administración de fármacos, DDSs (*Drug Delivery Systems*). [3]

En 2006, Horcajada y col. realizaron el primer reporte de MOFs como portadoras de fármacos, abriendo camino para posteriores estudios. [4] En esa ocasión, se reportaron las MOFs mesoporosas MIL-100(Cr) y MIL-101(Cr) de carboxilato de cromo, sintetizadas en el *Material of Institute Lavoisier*, de ahí el nombre, MIL. Éstas se utilizaron como portadoras de ibuprofeno (IBU) encapsulado; se obtuvo una mayor carga de IBU en MIL-100(Cr) comparada con MIL-101(Cr). Tales resultados se atribuyeron al tamaño de poro. Posteriormente, en 2015, Lin y col. [5] estudiaron las MOFs de MIL-100(Fe), dichos autores encontraron que estas MOFs presentan alta porosidad y no

son tóxicas como en el caso de las MOFs que contienen Cr, lo que es de gran valor para estos materiales como administradores de fármacos.

Tomando lo anterior en cuenta, parte del proceso en la construcción de los DDSs se remite a solventar problemas de toxicidad, biocompatibilidad, estabilidad, biodistribución y biodegradabilidad. [6] Entre las estrategias para solucionar dichas problemáticas, en el diseño y síntesis de MOFs se plantea: (i) la síntesis verde en solventes amigables y bajo condiciones suaves, temperatura ambiente y presión atmosférica, y (ii) la inspiración en procesos biológicos para la elección de metales y ligantes biocompatibles.

Haciendo uso de estas estrategias se han sintetizado algunas MOFs bioinspiradas, denominadas BioMOFs. Éstas se están estudiando de manera sobresaliente como DDSs. Las medi-MOF-1, para las que *medi* se refiere a *medical*, fueron propuestas por Zhu y Wang, [7] y están formadas de Zn(II) y curcumina. Se usan también para hospedar IBU; los resultados indican una coadministración, es decir, liberación simultánea del IBU y la curcumina.

El diseño de MOFs y BioMOFs a nivel de las interacciones intermoleculares como son las interacciones no covalentes, es también parte fundamental en la construcción de DDSs. [8] Estas interacciones están relacionadas con los grupos funcionales que caracterizan tanto a los materiales como a los fármacos. Por ejemplo, al estudiar las interacciones huésped-anfitrión del fármaco 5-fluorouracilo (5-FU) en las estructuras metal-orgánicas de Gd(III)-MOF, se forman interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  y puentes de hidrógeno con el anillo de benceno del ligante, debido a la presencia de N, O, F y a la estructura conjugada del 5-FU, esto se refleja en una alta carga<sup>1</sup> de fármaco y liberación prolongada del mismo. [9] En otro estudio, [10] con la modificación estratégica de las MOFs IRMOF-14 e IRMOF-16 se encontraron también interacciones del tipo  $\pi$ - $\pi$  y la formación de puentes de hidrógeno para la unión no covalente y liberación del fármaco tamozifeno. El nombre de estas

---

<sup>1</sup>La palabra carga en este texto se refiere al verbo cargar, es decir, acopiar con abundancia alguna cosa. En este caso, alojar moléculas de fármaco en las cavidades de las MOFs.

MOFs viene de *Isorecticular* MOFs; el termino isorecticular se refiere una serie de MOFs que comparten topología de red similar, en este caso las MOFs IRMOF-14 y IRMOF-16 se obtuvieron a partir de las MOF-5, [11] formadas por Zn(II) y 1-4-bencenodicarboxilato, cambiando los ligantes.

Otro factor importante en la formación de interacciones no covalentes es el medio fisiológico, constituido mayormente por moléculas de agua. En este sentido, se estudiaron las estructuras metal-orgánicas fluoradas FMOF-1, [12] (*Fluorinated Metal-Organic Framework*) donde se mostró por medio de métodos teóricos la relevancia de adicionar moléculas de agua que formaron cúmulos en los poros hidrófobos de éstas, y contribuyeron a su estabilización. Se encontraron cúmulos a partir de dos moléculas de agua unidos por puentes de hidrógeno, mientras que la energía de adsorción asociada a las interacciones dispersivas aumentó conforme el número de moléculas en el cúmulo creció. En la misma línea, Ibarra y col. [13] realizaron un estudio de MFMOF-300(Sc) (MFMOF = *Manchester Framework Material*) para la encapsulación y liberación de ácido ferúlico, ellos determinaron que en gran medida la liberación prolongada de fármaco está asociada con las interacciones no covalentes relacionadas con moléculas de agua, utilizadas para simular el medio fisiológico, en este trabajo se combinó la parte teórica y experimental.

De esta forma, sobresale la importancia de describir equilibradamente las posibles interacciones con el medio fisiológico y el diseño de las BioMOFs, dada la relevancia de los grupos funcionales en la formación de interacciones no covalentes.

Otra característica que pueden presentar los sistemas huésped-anfitrión a base de BioMOFs es la protección de los fármacos de factores externos como la oxidación, ya que algunas especies al entrar en contacto con el medio fisiológico tienden a oxidarse fácilmente. Este es el caso de la dopamina, que pertenece a un conjunto de moléculas que presentan actividad sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y que debe ser protegida para su entrega, puesto que presenta problemas de inestabilidad en el medio fisiológico.

## INTRODUCCIÓN

---

Con la finalidad de alcanzar una liberación controlada de dopamina se han probado partículas de sílice, liposomas, micelas y nanopartículas poliméricas, entre otras. [14] Sin embargo, ninguno de estos portadores ha demostrado protegerla de la oxidación en el medio fisiológico. En 2018 se reportó por primera vez un sistema de encapsulamiento de dopamina que presentó resultados prometedores. La construcción de tal sistema se llevó a cabo con base en partículas magnéticas poliméricas funcionalizadas con grupos carboxilo, PMP (*Polymeric Magnetic Particles*) y recubrimiento de las MOFs MIL-88A, PMP@MIL-88A. [15]

Una especie designada como fármaco modelo debido a que se puede usar como base para obtener una gran variedad de compuestos con la sustitución de grupos funcionales tanto en el anillo como en la cadena, es la feniletilamina (FEA). Ésta se sintetiza a través de la descarboxilación enzimática del aminoácido fenilalanina, y presenta una estructura similar a la de la dopamina, excepto por los grupos hidroxilo presentes en esta última. La FEA ha sido encapsulada en las BioMOFs  $Mg_2(olz)$ , donde Mg viene de Mg(II) y olz hace referencia a los ligantes que conforman las BioMOFs, es decir, el profármaco olsalazina.

El potencial de  $Mg_2(olz)$  se demostró al evaluar su capacidad en el encapsulamiento y posterior liberación de la molécula modelo FEA. Se sugiere que  $Mg_2(olz)$  representa una plataforma versátil, que se podría utilizar para encapsular sustancias estructuralmente similares a la feniletilamina, como la dopamina.

Además de estas dos moléculas, las cuales cumplen diversas funciones en el SNC, otra molécula relacionada es la sertralina. Ésta presenta mayores diferencias estructurales en comparación con las que presentan entre ellas la feniletilamina y la dopamina. Es un fármaco reconocido por su actividad antidepresiva y su aplicación para tratar ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivo, estrés postraumático [16] y como coadyuvante en el tratamiento farmacológico del insomnio. Entre los recientes trabajos en el grupo

de investigación sobre sistemas huésped-anfitrión, se encontró la interacción favorable de sertralina (SER) con  $\beta$ -Ciclodextrina y  $\gamma$ -Ciclodextrina ( $\beta$ -CD y  $\gamma$ -CD, respectivamente), [17] pero se siguen buscando acarreadores para este fármaco.

Respecto a las BioMOFs, el SU-101 (SU hace referencia a *Stockholm University*) es un nuevo material que presenta propiedades prometedoras como sistema para la administración de fármacos y que aún no ha sido probado como tal. Estos materiales presentan biocompatibilidad y alta estabilidad, entre otras características sobresalientes por lo que se piensa que la encapsulación de moléculas en estas BioMOFs tendrá resultados favorables para su biodistribución.

La encapsulación, carga y liberación prolongada de fármacos están relacionadas con el tipo de interacciones entre huésped-anfitrión. Por lo que es de gran importancia estudiar la modificación de las interacciones no covalentes y la energía de interacción, mediante la funcionalización de los sistemas. En este sentido, las MOFs HKUST-1 [18] representan un caso interesante de estudio. Éstas fueron reportadas por primera vez en 1999, su nombre hace referencia al lugar donde se sintetizaron por primera vez, *Hong Kong University of Science and Technology*, y son de las estructuras metal-orgánicas más estudiadas por sus características destacadas. Las HKUST-1 también se han estudiado como posibles sistemas de administración de fármacos, y en particular, estas MOFs han presentado importantes propiedades frente a la funcionalización.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, la presente investigación se centra en el estudio de las interacciones no covalentes que surgen en la construcción de sistemas huésped-anfitrión, y en cómo éstas se modifican al funcionalizar los sistemas, lo que puede verse reflejado en la modificación de la energía de interacción. En los dos primeros capítulos de resultados se analizan las interacciones entre estructuras metal-orgánicas bioinspiradas y algunas sustancias químicas con actividad en el SNC, con el fin de aportar en el proceso

## *INTRODUCCIÓN*

---

del diseño de materiales con aplicaciones en Biomedicina. En este sentido, y dada la importancia de los grupos funcionales para la formación de interacciones, se estudió la adición de moléculas de solvente, agua y metanol, en las cavidades de los sistemas con las BioMOFs SU-101, dentro de la llamada funcionalización de los poros mediante interacciones no covalentes; y, particularmente, en el tercer capítulo de resultados se presenta el estudio de la funcionalización de los poros de las MOFs HKUST-1, al adicionar en estos moléculas de diversos solventes.

El desarrollo de este proyecto se realizó aplicando la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas para el análisis de la conectividad atómica, especialmente de las interacciones no covalentes, con base en la densidad electrónica. Para obtener la función de onda se utilizó la Teoría de Funcionales de la Densidad para sistemas periódicos.



## Capítulo 2

# Planteamiento del problema

Las estructuras metal-orgánicas han demostrado un gran potencial en diversas áreas, entre ellas la Biomedicina. Este proyecto se enfoca, particularmente, en el diseño de sistemas de administración de fármacos. Si bien se han logrado significativos avances en este sentido, aún hay diferentes problemáticas por atender. La mayoría de los fármacos no son especies autodirigidas, como consecuencia, frecuentemente las dosis tienen que ser altas, lo que puede causar bioacumulación y provocar efectos secundarios. Además, hay fármacos que son inestables en el medio fisiológico que al entrar en contacto con éste, se convierten en moléculas que pueden ser tóxicas para el organismo. A su vez, esto provoca que no se alcancen las dosis necesarias, razones por las que se busca encapsular y proteger los fármacos para su entrega.

Se ha visto que las MOFs alcanzan altas cargas de fármaco gracias a su porosidad y a las interacciones huésped-anfitrión. Del mismo modo, estas interacciones y el tamaño de poro están relacionados con la liberación controlada. Para evitar la toxicidad se propone el uso de las llamadas BioMOFs (*Bioinspired Metal Organic-Frameworks*), construidas a partir de materiales bioinspirados y que son biocompatibles.

En los últimos diez años la cantidad de MOFs bioinspiradas o biocompatibles ha crecido considerablemente. Aunque, los padecimientos relacionados con el Sistema Nervioso Central (SNC) son un grave problema y necesitan

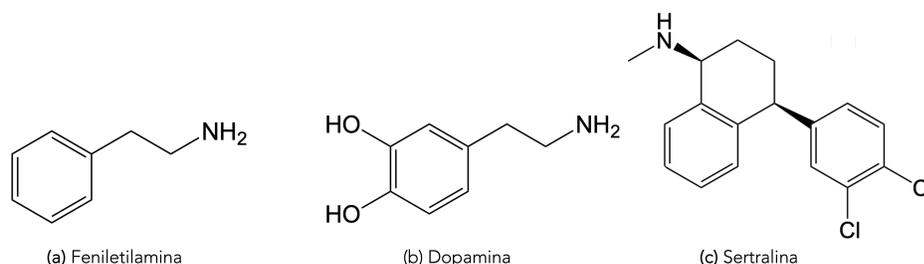


Figura 2.1: Estructuras 2D de las moléculas estudiadas como moléculas huésped. **(a)** Feniletilamina (2-feniletano-1-amina), **(b)** dopamina (4-(2-aminoetil)benceno-1,2-diol) y **(c)** sertralina ((1*S*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-*N*-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina).

ser atendidos, el encapsulamiento de fármacos relacionados con desórdenes neurológicos ha sido mínimamente investigado.

Las feniletilaminas son la base de un conjunto amplio de compuestos que se caracterizan por diversos sustituyentes. Los compuestos derivados pueden ser neurotransmisores, antidepresivos, alucinógenos, estimulantes, broncodilatadores, entre otros, por lo cual a la molécula feniletilamina (FEA), **Figura 2.1 (a)**, se le nombra como molécula modelo.

Bajo esta consideración, las estructuras mesoporosas Mg<sub>2</sub>(olz) han sido evaluadas experimentalmente como plataformas de carga de FEA. Las estructuras Mg<sub>2</sub>(olz) están formadas por olsalazina como ligante y Mg(II) como ión metálico unido a cinco oxígenos de las olsalazinas. [19] Estas moléculas son un profármaco utilizado generalmente para tratar enfermedades gastrointestinales, [20] que contiene grupos carboxilo con los que se une al Mg(II) a través de los oxígenos. Las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) presentan poros hexagonales aproximadamente de 27 Å de diámetro y sitios de metal abierto, OMS (*Open Metal Site*), como se aprecia en la **Figura 2.2**.

El encapsulamiento de FEA resultó exitoso y se propuso que la forma en la cual interactúa con las estructuras metal-orgánicas está relacionada con una interacción entre su grupo amino y los OMSs, ya que la carga detectada fue 1:1, esto es una molécula de FEA por cada OMS en el material cristalino. También se realizaron pruebas en solución salina tamponada con fosfatos,

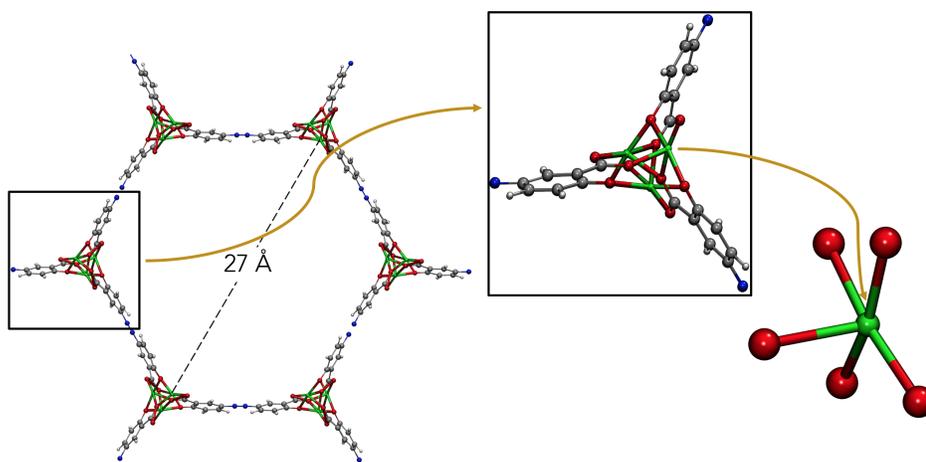


Figura 2.2: A la izquierda se muestra un poro (hexagonal) de las BioMOFs  $Mg_2(olz)$  y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $Mg^{+2}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, azules para átomos de nitrógeno, verdes para átomos de magnesio, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno.

PBS (*Phosphate-Buffered Saline*) a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $\text{pH} = 7.4$ , cuya concentración de iones es muy similar a la del líquido extracelular, es decir, el medio fisiológico, en ésta se observó la liberación de FEA por difusión y la posterior degradación de las BioMOFs. Con base en esta información, se plantea estudiar las estructuras  $Mg_2(olz)$  como plataformas de carga y diferentes sustancias terapéuticas relacionadas con el funcionamiento del SNC.

Otras estructuras que se proponen como plataformas de encapsulamiento en este proyecto son las BioMOFs SU-101, éstas son microporosas, y altamente estables química y térmicamente. Están formadas por el ácido elágico como ligante y con nodos inorgánicos compuestos de Bi(III), también presentan OMSs en su estructura, **Figura 2.3**. El ácido elágico que es un antioxidante natural, es una unidad de construcción de polifenoles, y se puede encontrar, por ejemplo, en fresas, cascara de granada, corteza de árboles y en bebidas como el té y el vino, contiene en su estructura grupos carbonilo y fenolato. [21] Los fenolatos forman fuertes quelatos con los átomos de Bi(III),

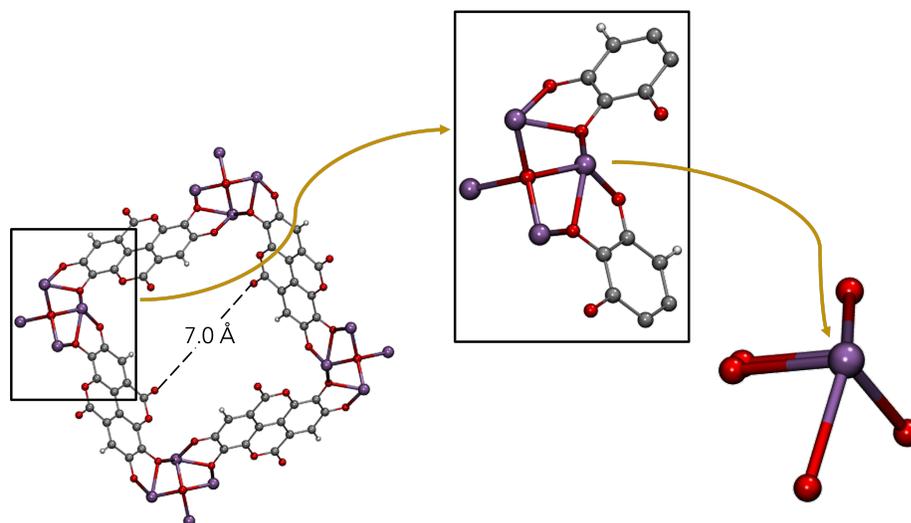


Figura 2.3: A la izquierda se muestra un poro (tetragonal) de las BioMOFs SU-101 y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $\text{Bi}^{+3}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, moradas para átomos de bismuto, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno.

esto se aprecia en la alta estabilidad de SU-101 y se comprueba con las distancias  $\text{Bi} \cdots \text{O}$  de 2.1 Å a 2.3 Å, mientras en MOFs con grupos carboxilato y  $\text{Bi(III)}$  las distancias  $\text{Bi} \cdots \text{O}$  son comunmente de 2.4 Å a 2.8 Å.

Las estructuras SU-101 fueron preparadas experimentalmente por Erik S. Grape y col. en condiciones suaves, mediante una suspensión acuosa de acetato de bismuto y ácido elágico a temperatura ambiente. [22] Se resalta la simplicidad y rentabilidad de las condiciones de síntesis. Además, se realizaron pruebas de toxicidad *in vitro* con SU-101, obteniendo como resultado un perfil muy bajo de citotoxicidad, incluso a concentraciones elevadas del material. Estas estructuras también se sometieron a solución PBS, los resultados indican que se mantienen intactas.

Los OMSs, como se determinó en el encapsulamiento de la FEA, favorecen la formación de interacciones no covalentes entre heteroátomos. En particular con bases de Lewis como las aminas. La FEA al igual que la dopamina (DA)

presenta en su estructura una amina primaria, además, la DA contiene dos grupos hidroxilo sobre el anillo bencénico (**Figura 2.1 (b)**), que permiten la formación de puentes de hidrógeno.

La DA pertenece al grupo de las catecolaminas, es un neurotransmisor que se produce en las neuronas dopaminérgicas, las cuales tienen una amplia distribución en el SNC. Participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la inhibición de producción de prolactina, la afectividad, el ciclo del sueño, el estado de ánimo, el aprendizaje y la memoria, entre otros. Dada su alta actividad, el desequilibrio de DA se relaciona con diversas fisiopatologías. Niveles altos se relacionan con la esquizofrenia y el trastorno bipolar, mientras la escasez de dopamina tiene que ver con padecimientos como la depresión, la enfermedad de Parkinson o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. [23]

Para regular los niveles de DA, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson se utiliza un profármaco, L-DOPA, el cual una vez que se encuentra en el interior del cuerpo se convierte en dopamina. Esto debido a que la dopamina se oxida al entrar en contacto directo con el entorno fisiológico, y se convierte en dopamina-o-quinona y otros derivados tóxicos para el organismo; [24] sin embargo, algunos reportes mencionan que L-DOPA también presenta derivados-o-quinona.

Aunque se han realizado muchos trabajos en busca de materiales que protejan la DA para su correcta administración, sólo las MOFs MIL-88A (Fe) [15] han demostrado evitar su oxidación.

Basándonos en la similitud estructural y funcional, así como la importancia de FEA y DA, **Figura 2.1 (a) y (b)**, se plantea estudiar el encapsulamiento de estas moléculas a través de interacciones no covalentes en las BioMOFs  $Mg_2(olz)$  y SU-101.

Además, se decidió sumar a las moléculas huésped la sertralina (SER). Esto con base en trabajos anteriores en el grupo de investigación, donde se estudió el encapsulamiento de la SER, **Figura 2.1 (c)**, en  $\beta$  y  $\gamma$  ciclodextri-

nas con la formación de puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales. [17] La SER es un inhibidor selectivo de la recaptación central de serotonina, procedimiento implicado en el trastorno de la depresión. [25] En su estructura contiene una amina secundaria y dos átomos del halógeno Cl, además de tres amillos, dos de ellos bencénicos.

El encapsulamiento de la SER también se ha estudiado en materiales inorgánicos micro y mesoporosos. [26] Por lo que se piensa que puede ser encapsulada en BioMOFs mediante interacciones intermoleculares, particularmente en  $Mg_2(olz)$ .

Si bien la formación y el análisis de las interacciones no covalentes es primordial para la propuesta y construcción de DDSs, comprender la variación en estas interacciones por cambios en el ambiente químico, es esencial para el diseño de nuevos portadores de fármacos. Estos cambios pueden provenir de la modificación de los grupos funcionales sobre los ligantes, los nodos o las cavidades vacías, a este procedimiento se le conoce como funcionalización. Teniendo esto en cuenta, se plantea como parte complementaria de este proyecto la funcionalización mediante interacciones no covalentes, adicionando moléculas de  $H_2O$  y  $MeOH$  en los poros de las BioMOFS SU-101 y además, la adición de diversas moléculas pequeñas en los poros de las estructuras metal-orgánicas HKUST-1 (*Hong Kong University of Science and Technology-1*). [18]

Las MOFs HKUST-1 también son conocidas como MOF-199 o  $Cu_3BTC_2$  (BTC = ácido 1,3,5-bencenotricarboxilato) y al igual que  $Mg_2(olz)$  y SU-101 presentan OMSs, **Figura 2.4**.

Estas estructuras se han propuesto para numerosas aplicaciones, principalmente para el almacenamiento de gases, [27, 28] pero también se han probado en la detección molecular, en la industria alimenticia, [29] y como sistemas de administración de fármacos con productos farmacéuticos como ibuprofeno, anetol y guaiacol. [30] Se resalta que la funcionalización sobre las estructuras HKUST-1 en estudios reportados anteriormente ha tenido im-

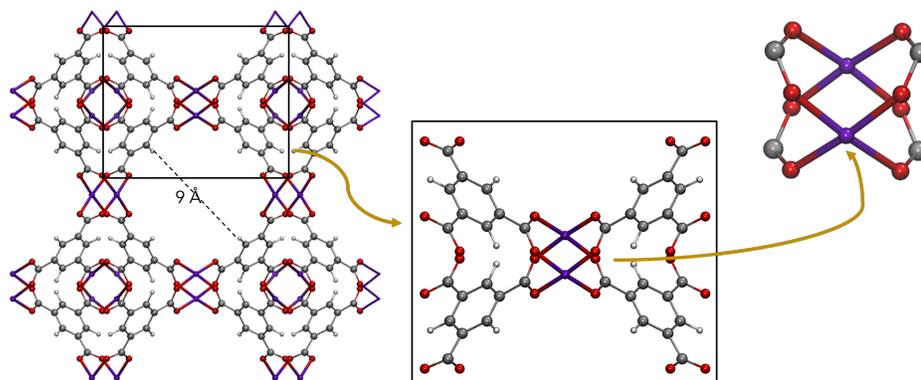


Figura 2.4: A la izquierda se muestra un poro de las MOFs HKUST-1 y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico unido a cuatro ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $\text{Cu}^{+2}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, moradas para átomos de cobre, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno.

portantes implicaciones. Por ejemplo, se ha visto que la adsorción de  $\text{CO}_2$  es más eficiente cuando se funcionalizan las estructuras con la adición de átomos de Li, [31] y que, al funcionalizar los ligantes BTC con las especies,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_3\text{O}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$  y  $-\text{Br}$ , y adsorber moléculas como,  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$  y  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$ , se observan mayores adsorciones en las MOFs funcionalizadas con metilo y metanol por la formación de puentes de hidrógeno con estas especies, a diferencia de los resultados que se obtienen utilizando las HKUST-1 prístinas. [28]

En el presente trabajo se propone analizar la funcionalización de HKUST-1 utilizando moléculas de solventes de diferente naturaleza como agua, metanol, etanol, dimetilformamida y acetonitrilo ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N-CHO}$  y  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).



# Objetivos

## 2.1. Objetivo general

Identificar mediante métodos de la química cuántica las interacciones no covalentes que participan en el encapsulamiento de moléculas en BioMOFs en vías de aportar al diseño racional de sistemas de administración de fármacos.

## 2.2. Objetivos particulares

- Conocer las características estructurales de las BioMOFs prístinas  $Mg_2(olz)$  y SU-101, y las MOFs HKUST-1.
- Elegir sitios de interacción huésped-anfitrión entre las moléculas con actividad biológica, feniletilamina, dopamina y sertralina, y las BioMOFs  $Mg_2(olz)$  y SU-101.
- Clasificar las interacciones no covalentes en los sistemas huésped-anfitrión y relacionarlas con la energía de interacción.
- Analizar la funcionalización mediante interacciones no covalentes en las BioMOFs SU-101 y las MOFs HKUST-1.



# Capítulo 3

## Marco teórico

### 3.1. Estructuras metal-orgánicas, MOFs (*Metal-Organic Frameworks*)

Las estructuras metal-orgánicas, MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), son una clase de cristales porosos que presentan arreglos altamente ordenados. El primer reporte de este tipo de estructuras construídas de Cu(I) y 4, 4', 4'', 4''' -tetracianotetrafenilmetano, fue hecho por Hoskins y Robson en 1989. [32] Sin embargo, fue hasta 1995 que para referirse a estos cristales Yagui introdujo el termino “*Metal-Organic Frameworks*”. [33] Yagui, y col. reportaron en este trabajo estructuras del ácido 1, 3, 5-bencenotricarboxílico (BTC) con iones de Co(II) y la inclusión de piridina en las cavidades estructurales. En particular, observaron que la piridina podía ser removida y readsorbida sin que el material perdiera su cristalinidad.

La nomenclatura para nombrar estos materiales, no es sistemática, se pueden utilizar las siglas MOF seguidas de un guión y una característica particular, por ejemplo, el símbolo del metal que las constituye, un número o nombre de un grupo funcional que las distinga de otras. También, las siglas que constituyen los nombres de las MOFs, frecuentemente, indican el lugar o el grupo de investigación dónde se descubrieron, en otros casos, los nombres indican que pertenecen a familias isoreticulares, etc. [34]

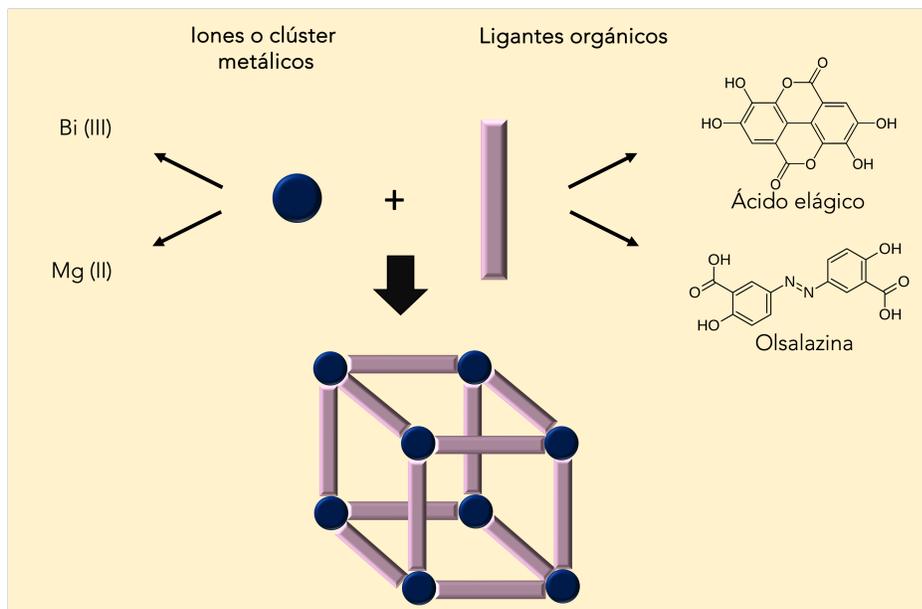


Figura 3.1: Representación esquemática de los elementos que constituyen las MOFs. Los nodos inorgánicos pueden ser iones como Mg(II) y Bi(III) o clústers metálicos. Los ligantes son moléculas orgánicas como el ácido eláxico (2,3,7,8 - Tetrahidroxi [1] benzopirano [5,4,3-cde] [1] benzopiran-5,10-diona) y la olsalazina (ácido 5-[(1E)-2-(3-carboxi-4-hidroxifenil)diazen-1-il]-2-hidroxibenzoico).

La composición de las MOFs es la unión de dos componentes, uno de carácter orgánico y otro inorgánico. El primero se refiere a moléculas orgánicas que funcionan como ligantes; el segundo, a iones o clústers metálicos denominados comúnmente como nodos inorgánicos. En la **Figura 3.1** se puede observar una representación esquemática de ambos elementos y algunos ejemplos. La naturaleza del metal involucrado, así como la cantidad y disposición de grupos funcionales en el ligante, provocan ordenamientos particulares que definen la rigidez, las cavidades vacías y la riqueza química de las MOFs, características que permiten la inclusión selectiva de moléculas huésped.

Las MOFs se pueden sintetizar en condiciones suaves por medio de métodos solvotérmicos, ultrasónicos, de microondas, electroquímicos, mecanoquímicos, entre otros. [35] Existe una gran cantidad de ligantes orgánicos y de iones metálicos que se pueden utilizar para conformarlas. Los iones metálicos como

Fe(III), Co(II), Zn(II), Al(III), Cu(I) y Zr(II) son ampliamente utilizados, y los ligantes que sobresalen son los que contienen grupos funcionales como carboxilo, grupos nitrogenados e imidazoles.

La naturaleza de los componentes seleccionados también está directamente relacionada con sus características cristalinas y de estabilidad. Esto permite que las MOFs presenten importantes volúmenes de poro, áreas superficiales internas grandes, sin precedente, [36] y que sean materiales sintonizables y modulables, es decir, que se puedan ajustar y funcionalizar [2] a través del diseño racional de su estructura. Como consecuencia, las MOFs son estructuras robustas y únicas con más del 50 % de espacio vacío del total de ocupación, característica fundamental para su uso en diferentes campos.

Las primeras aplicaciones de las MOFs fueron en catálisis heterogénea, adsorción de contaminantes, almacenamiento de gases y óptica; [1, 37, 38] sin embargo, desde 2006 se están estudiando cada vez más en aplicaciones biomédicas. [6] En esta área las propuestas incluyen el uso de las estructuras metal-orgánicas como biosensores, agentes detoxificantes, agentes activos en sí mismas y, principalmente, como sistemas de administración de fármacos. [4]

### **3.1.1. Sistemas de administración de fármacos, DDSs (*Drug Delivery Systems*)**

Los sistemas de administración de fármacos, DDSs (*Drug Delivery Systems*), se definen como formulaciones o dispositivos que permiten distribuir una sustancia terapéutica en el cuerpo y pueden contribuir a su eficiencia. [39] Entre los materiales que se han estudiado con estos objetivos, además de las MOFs, [3, 40] se pueden mencionar los liposomas, dendrímeros, nanotubos de carbono, las miscelas y nanopartículas biopoliméricas, [41] etc. Sin embargo, un problema de las partículas inorgánicas es que, debido a su baja permeabilidad y escasa estabilidad coloidal, muestran una pobre liberación de fármaco dentro de las células objetivo. Además, tienen baja biocompatibilidad, en cambio las partículas orgánicas generalmente son biocompatibles

y presentan estabilidad coloidal, pero exhiben baja carga de fármaco. [42]

Por otro lado, las MOFs, que contienen una parte inorgánica y otra orgánica, resultan prometedoras como DDSs. Su alta porosidad para la carga de fármacos, estabilidad coloidal, baja toxicidad en función de su composición, y modulabilidad, entre otras características, hacen que estos materiales sean más equilibrados y, por lo tanto, mejores candidatos. [43]

Entre las estructuras metal-orgánicas que se han estudiado como DDSs, sobrasalen las que contienen circonio (Zr) como parte de su estructura, un ejemplo son las UiO-66(Zr) (*Universitetet i Oslo*). [44] También, la serie de MOFs conformada por MIL-53, MIL-88 y MIL-89 que presenta flexibilidad, es decir, las estructuras pueden adaptar su tamaño de poro de acuerdo a las dimensiones del fármaco para optimizar las interacciones. [45] Esto está relacionado con otra de las características deseables en los DDSs, la liberación prolongada de los fármacos para evitar lo que se denomina como liberación explosiva, [46] hecho que conlleva la disminución de las dosis del medicamento y, por lo tanto, de efectos secundarios que pudieran estar relacionados.

Otro ejemplo, son las MOFs llamadas UiO-66, UiO-66-NH<sub>2</sub>, UiO-67 y UiO-PDT, que han sido utilizadas para encapsular doxorubicina (DOX), un fármaco anticancerígeno. También las UiO-66-NH<sub>2</sub> se han cargado con 5-fluorouracilo (5-FU) y temozolomida (TMZ), fármacos anticancerígenos que se pueden utilizar en el tratamiento de tumores en el Sistema Nervioso Central (SNC), los glioblastomas.

Una característica más que se desea como parte de los sistemas de administración es la protección de los agentes terapéuticos. En este sentido el encapsulamiento de dopamina (DA) en MIL-88A (Fe) es un muy buen ejemplo.

Los cristales de MIL-88A (Fe) se generaron alrededor de un polímero con nanopartículas superparamagnéticas. Como resultado este sistema evitó la oxidación de DA y permitió la liberación dirigida y controlada en células PC12. [15]

Además, se busca que los sistemas de administración no presenten efectos tóxicos en el cuerpo. [47] Por lo cual, es importante la implementación de síntesis con metodologías verdes, [35, 48] y el diseño estructural de los materiales con la finalidad de obtener características más precisas como las llamadas BioMOFs (*Bioinspired Metal-Organic Frameworks*) o estructuras metal-orgánicas bioinspiradas. Las BioMOFs son también estructuras metal-orgánicas, MOFs, pero con características particulares como mayor biocompatibilidad.

Es importante hacer un paréntesis para precisar el concepto de BioMOFs, dado que, aún no está unificado este término en la literatura. Por un lado, llaman BioMOFs a las MOFs que son candidatas potenciales en bioaplicaciones, [49, 50] por otro, a las MOFs en cuya estructura está involucrada al menos una biomolécula. [51, 52] Por último, BioMOFs se le ha nombrado a las MOFs que han sido resultado de la inspiración en procesos biológicos mediante el uso de metales y materiales biocompatibles, es decir, MOFs bioinspiradas. [6] Nosotros usaremos el término con referencia a esta última definición.

Las BioMOFs están compuestas de metales biocompatibles como Ca(II), Mg(II), Zn(II), Cu(II), Zr(IV), Bi(III), K(I) y Fe(III); [49] y de ligantes orgánicos que también son biocompatibles. [53] Los ligantes pueden ser moléculas endógenas como amino ácidos, nucleobases, [48, 54] proteínas, [55] algunos azúcares y neurotransmisores. [56] También se utilizan moléculas hexógenas biocompatibles o agentes terapéuticos.

En 1966, Gramaccioli y col. sintetizaron las primeras MOFs biocompatibles compuestas de Zn(II) y glutamato, un importante neurotransmisor. [56] Respecto al uso de agentes terapéuticos como ligantes, el primer sistema reportado basado en un ingrediente activo corresponde al año 2010. Para obtenerlo se utilizó Fe (II) y como ligante la vitamina B3. [57] Horcajada y col. [58] han reportado las estructuras biocompatibles de galactarato ( $C_6H_4O_8$ )  $[Fe_3O(MeOH)_3(fumarato)_3-(CO_2CH_3)] \cdot 4.5 MeOH$  y  $[Fe_3O(MeOH)(C_6H_4O_8)_3Cl]$ .

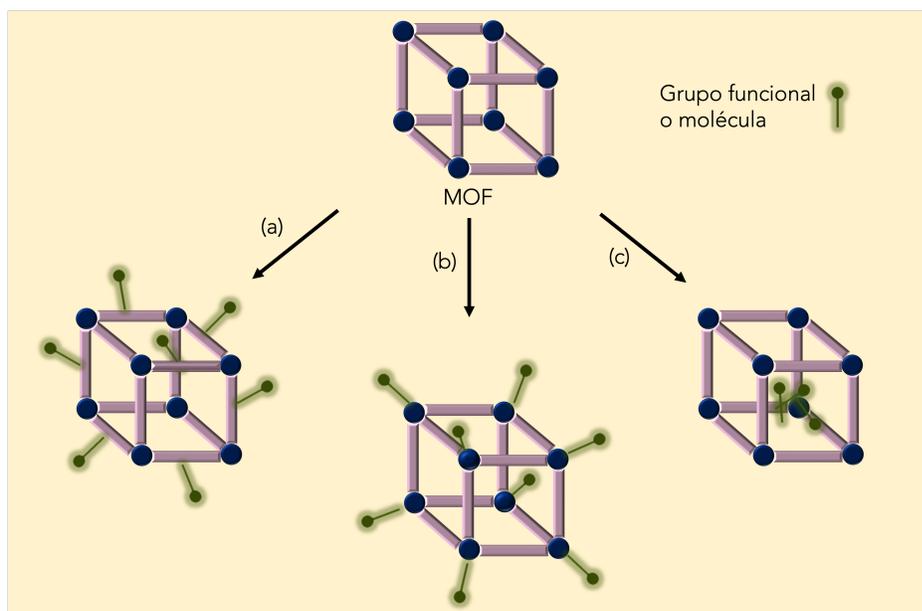


Figura 3.2: Representación esquemática de la funcionalización de las MOFs. (a) Sobre los ligantes formando interacciones covalentes, (b) sobre los nodos inorgánicos y (c) en los poros o cavidades, a través de interacciones no covalentes.

6MeOH. Éstas pueden adsorber cantidades apreciables de fármacos como bu-sulfán, trifosfato de azidotimidina y cidofovir. En este caso las pruebas en medio fisiológico simulado muestran la liberación de los fármacos, a la vez que se degradan las estructuras metal-orgánicas bioinspiradas.

Otro factor importante para alcanzar las características deseables en las propuestas de DDSs es la funcionalización. Ésta se refiere a la modificación del ambiente químico mediante cambios sobre los ligantes orgánicos, los nodos inorgánicos o los poros, es decir, las cavidades en las MOFs o BioMOFs (**Figura 3.2**) [59] con el objetivo de promover cambios en las interacciones químicas entre los anfitriones y las moléculas huésped.

Los tres métodos de modificación pos síntesis más comunes en las estructuras metal-orgánicas que pueden utilizarse para llevar a cabo una funcionalización son: basados en la modificación de los ligantes, de los iones metálicos o basados en las moléculas huésped. [59] Al modificar o adicionar grupos

funcionales utilizando los ligantes como plataformas de síntesis, se realiza una funcionalización covalente. [60] Cuando ciertas moléculas interactúan con los metales, esto se traduce en una funcionalización dativa. [61] Mientras que, una funcionalización mediante interacciones no covalentes puede realizarse al adicionar moléculas pequeñas en las cavidades o poros, comúnmente moléculas de solvente. [2]

Cada grupo funcional tiene un papel diferente sobre la química de las interacciones. De manera que, la principal razón para modificar los grupos funcionales o agregar pequeñas moléculas en las cavidades, es el enriquecimiento de la química huésped-anfitrión. Esto puede dar como resultado la modificación tanto de la carga como de la forma de liberación de los fármacos, propiedades que están relacionadas con la energía de interacción huésped-anfitrión.

Para estudiar los efectos de los grupos funcionales se pueden clasificar de acuerdo a su composición, es decir, si presentan por ejemplo carbonilos, nitrógenos, oxígenos o halógenos, **Tabla 3.1.** [2] Los grupos funcionales que contienen carbonilo pueden formar puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales, también interacciones entre heteroátomos. Los que contienen nitrógeno y oxígeno, principalmente participan en la formación de puentes de hidrógeno. Mientras, los grupos funcionales con halógenos presentan una alta densidad electrónica, lo que resulta importante para la formación de interacciones entre heteroátomos y en general de interacciones no covalentes.

En particular, las interacciones entre los grupos funcionales que presentan regiones con alta densidad electrónica, comúnmente, bases de Lewis, y los metales, se denominan como interacciones con sitios de metal abierto, OMSs (*Open Metal Sites*). [62] Las moléculas que presentan grupos funcionales que participan en este tipo de interacciones, son moléculas como H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, DMF, MeCN, DMSO, etileno, 1-metilciclopropeno, [29] entre otros. Diferentes reportes muestran que la funcionalización mediante interacciones no covalentes con los OMSs, utilizando moléculas de solvente, provoca mo-

Tabla 3.1: Grupos funcionales comunes en la funcionalización de MOFs y BioMOFs, y sus principales características.

Presencia de:	Principales grupos funcionales	Características
<b>Carbonilo</b>	Urea, cetonas, carboxilos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proporcionan rigidez.</li> <li>- Interacciones con ácidos débiles.</li> <li>- Aceptores de hidrógeno.</li> </ul>
<b>Nitrógeno</b>	Aminas, amidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bases de Lewis.</li> <li>- Donadoras yceptoras de hidrógeno.</li> </ul>
<b>Oxígeno</b>	Hidroxilos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Son ricos en electrones.</li> <li>- Donadores y aceptores de hidrógeno.</li> <li>- Sitios catalíticos.</li> <li>- Interacción con ácidos de Lewis.</li> </ul>
<b>Halógeno</b>	Fluoruro, cloruro, trifluorometil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta electronegatividad.</li> <li>- Sitios preferentes de adsorción.</li> <li>- Promueven la hidrofobicidad.</li> </ul>

dificaciones sobre el comportamiento químico de los materiales cristalinos y, por lo tanto, de sus potenciales aplicaciones.

### 3.1.2. Sitios de metal abierto, OMSs (*Open Metal Sites*)

En química organometálica se le llama “sitios libres de coordinación” a aquellos sitios que existen en los metales cuando presentan un número de coordinación menor al normal.

En los complejos organometálicos clásicos se pueden llevar a cabo reacciones de sustitución de ligantes, donde los sitios libres de coordinación aparecen como parte de los estados de transición. También están presentes en metaloproteínas antes de la coordinación del sustrato, como en la hemoglobina antes de la coordinación con la molécula de oxígeno. [63] Sin embargo, los “sitios libres de coordinación” en complejos organometálicos se encuentran ocupados por moléculas, generalmente de solvente, con lo cual se mantiene

el equilibrio entre los ligantes deseados y estas moléculas temporales.

En las MOFs y BioMOFs los “sitios libres de coordinación” son llamados sitios de metal abierto, OMSs (*Open Metal Sites*). [62] Los OMSs se obtienen sobre metales de los nodos inorgánicos al remover moléculas lábiles que forman interacciones temporales. A diferencia de los complejos organometálicos clásicos, las MOFs pueden mantener su estabilidad, cristalinidad y capacidad porosa aún después de remover las moléculas interaccionantes, que comúnmente provienen de los solventes utilizados en su síntesis.

El primer reporte de MOFs con OMSs corresponde a las estructuras HKUST-1 por Williams y col. en 1999. [18] Posteriormente, Yagui presentó las estructuras Zn-MOF con OMSs exitosos. [64] Actualmente, ha aumentado el número de estructuras con metales insaturados, ya que las interacciones que se forman con los metales por parte de las moléculas huésped, son altamente atractivas. Tienden a ser más fuertes que el resto de interacciones no covalentes que se pueden formar, y gracias a éstas se pueden encapsular moléculas huésped más específicas en comparación con las MOFs sin OMSs. Por lo tanto, estos sitios se consideran clave en diversas aplicaciones; entre ellas y siendo la de mayor interés para este proyecto, los sistemas para el transporte de fármacos. [19, 65]

Las interacciones con los OMSs pueden clasificarse con base en la teoría ácido-base de Lewis, [66] ya que los metales insaturados fungen como ácidos de Lewis y es común que formen interacciones con especies ricas en densidad electrónica, que pueden ser bases de Lewis como átomos de nitrógeno.

Recientemente se propuso que dependiendo de la posición de los átomos en la tabla periódica, el ácido de Lewis es el que da el nombre a la interacción, [66] **Tabla 3.2**. Algunas interacciones con los OMSs pueden clasificarse dentro de esta propuesta en función de la naturaleza del metal involucrado. También, las interacciones entre heteroátomos (N, O, C, etc.) son interacciones no covalentes formadas por dos o más bases y ácidos de Lewis.

Tabla 3.2: Interacciones no covalentes entre heteroátomos.

Grupo de la tabla periódica	Nombre
<b>1</b>	Alcalina
<b>2</b>	Alcalinatérrea
<b>10 y 11</b>	Regium
<b>12</b>	Esodio
<b>13</b>	Triel
<b>14</b>	Tetrel
<b>15</b>	Pnictógeno
<b>16</b>	Calcógeno
<b>17</b>	Halógeno
<b>18</b>	Aerógena

### 3.2. Interacciones intermoleculares

Desde 1870 van der Waals se percató de un tipo de interacciones atractivas intermoleculares de fuerza mucho menor en comparación a las interacciones covalentes. Sin embargo, fue hasta 1930 que Fritz London propuso una interpretación de éstas utilizando conceptos de la mecánica cuántica. [67]

Hoy en día se sabe que en la naturaleza las interacciones intermoleculares se presentan de forma sutil, pero tienen gran impacto en diversas disciplinas como química, fisicoquímica y biología. En la última, desempeñan un papel fundamental en la bioestabilización de proteínas, péptidos y el ADN, lo que resulta esencial para la vida.

Actualmente, es extensamente utilizado el término de interacciones intermoleculares no covalentes o simplemente interacciones no covalentes, para referirse a un gran grupo de interacciones de este tipo, incluso las interacciones dativas o de coordinación.

Una de las características más sobresalientes de las interacciones intermoleculares es que aparecen a distancias mayores que las interacciones intramoleculares, lo que provoca que la superposición de orbitales sea mínima e

incluso nula. Las interacciones intramoleculares generalmente presentan distancias cercanas a 2 Å, mientras las intermoleculares se han determinado hasta a 10 Å de separación entre las especies involucradas. [68]

La fuerza de las interacciones intermoleculares al igual que las intramoleculares presenta diferentes contribuciones. Generalmente, la mayor contribución es de tipo electrostático, sin embargo, como se mencionó en el párrafo anterior, aunque la superposición de orbitales suele ser mínima, ésta aporta una pequeña contribución de covalencia. También se observan efectos de la polarización y dispersión de London.

El desarrollo de instrumentos y equipo de laboratorio más potentes, así como el mejoramiento de las metodologías computacionales y herramientas de cómputo, han posibilitado obtener un conocimiento más profundo de las interacciones no covalentes. En consecuencia, hoy en día se pueden reconocer diferentes tipos, y clasificar en puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales, puentes hidrógeno-hidrógeno, puentes dihidrógeno, [66] entre otras.

### 3.2.1. Puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales

Los puentes de hidrógeno convencionales probablemente son el tipo de interacciones intermoleculares más estudiadas. Son de la forma  $D-H \cdots A-Z$ , donde D es el donador de hidrógeno y A es el aceptor de hidrógeno. Es una interacción atractiva entre un hidrógeno deficiente de electrones unido covalentemente a un átomo altamente electronegativo D y una región con alta densidad electrónica A, es decir, otro átomo con alta electronegatividad como O, F o N que puede formar parte de la misma especie u otro fragmento. [69]

Los puentes de hidrógeno no convencionales a diferencia de los convencionales se caracterizan por conformarse de un donador o aceptor de hidrógeno poco electronegativo. [70] Algunos ejemplos de puentes de hidrógeno no convencionales son:  $C-H \cdots N$ ,  $C-H \cdots O$ ,  $C-H \cdots C$ , entre otros.

Una de las primeras definiciones de los puentes de hidrógeno no convencionales fue propuesta por Desiraju y Steiner en 1999, en su libro *The weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*. [71] En éste, como lo indica el título, el puente de hidrógeno no convencional fue clasificado como puente de hidrógeno débil, ya que, generalmente son más débiles que los convencionales. Sin embargo, posiblemente sea la interacción intermolecular que aparece con mayor frecuencia en los sistemas biomoleculares, materiales cristalinos y los complejos huésped-anfitrión.

La clasificación de los puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales se ha modificado con el transcurso de los años. En muchos reportes se le sigue denominando puente de hidrógeno no convencional a los puentes de hidrógeno convencionales de fuerza débil, y a los puentes dihidrógeno. [72]

Experimentalmente, una de las características más representativas de los puentes de hidrógeno tanto convencionales como no convencionales, es el alargamiento del enlace D-H que causará un desplazamiento hacia el rojo en espectroscopía de infrarojo. La distancia entre D  $\cdots$  A en la formación del puente de hidrógeno también será afectada, ya que será más corta que la suma de los radios de van der Waals de ambos átomos D y A. Además, en las redes de puentes de hidrógeno puede surgir un efecto cooperativo; lo cual en las estructuras cristalinas se ha observado que tiene influencia en la forma de empaquetamiento, [73] debido a las preferencias direccionales.

Los puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales, también pueden dividirse de acuerdo a la fuerza. Generalmente los puentes de hidrógeno convencionales son interacciones fuertes y los puentes de hidrógeno no convencionales, débiles. Sin embargo, hay ciertas características que se han propuesto para clasificarlos de forma más precisa; en puentes de hidrógeno convencionales fuertes, de fuerza media y débiles, según Jeffrey. [74]

### 3.2.2. Puentes dihidrógeno y puentes hidrógeno - hidrógeno

Los puentes dihidrógeno son menos direccionales que los puentes de hidrógeno convencionales. El nombre hace alusión a que dicha interacción es un tipo de puente de hidrógeno donde el aceptor es también un átomo de hidrógeno. Son de la forma  $X-H \cdots H-M$ , donde X puede ser un átomo electronegativo como oxígeno o nitrógeno y M un átomo con diferente electronegatividad que comúnmente, pero no exclusivamente, es un metal.

La primera observación de puentes dihidrógeno fue realizada en compuestos organometálicos, sin embargo, estos sólo comprenden una parte de la gama total de posibles puentes dihidrógeno. Este reporte data de la década de 1980, donde se encontró la interacción entre átomos de hidrógeno en un compuesto organometálico de tungsteno y ciclohexilo. [75] En la siguiente década, Crabtree y col. [76] realizaron numerosos análisis sobre estas interacciones en compuestos organometálicos formados por Ir, Ru o Fe. Estos autores observaron distancias no usuales en contactos  $H \cdots H$ . [77] Particularmente, en cristales  $BH_3NH_3$  se encontraron distancias  $H \cdots H$  de 1.7 Å a 2.2 Å; [78] mientras la distancia del doble del radio de van der Waals del átomo de hidrógeno es aproximadamente 2.4 Å.

Otra interacción entre átomos de hidrógeno es el denominado puente hidrógeno-hidrógeno o puente H-H. El calificador hidrógeno-hidrógeno indica que el ambiente químico de los átomos de hidrógeno es igual o muy similar. Ambos, son electricamente neutros o si presentan carga parcial será muy pequeña y del mismo signo. El puente H-H es del tipo  $X-H \cdots H-Y$ , donde X y Y son átomos poco electronegativos de la misma especie, usualmente átomos de carbono. Los puentes H-H son geoméricamente diferentes al puente dihidrógeno, en general presentan distancias  $H \cdots H$  entre 1.75 Å y 3.45 Å y distancias  $C \cdots C$  entre 3.11 Å y 4.87 Å. [79]

Las interacciones de puente hidrógeno-hidrógeno han demostrado gran importancia para la cohesión de sistemas cristalinos. [80] Y se han observado

también entre algunas bases del esqueleto del ADN. [81]

Otras interacciones que también pueden aparecer, son las interacciones entre heteroátomos, ya mencionadas en la **Sección 3.1.2**. Algunos ejemplos de estas interacciones son N  $\cdots$  C, O  $\cdots$  C, O  $\cdots$  O, N  $\cdots$  O, entre otros.

El análisis de las interacciones y en particular de las interacciones no covalentes es de gran importancia para el estudio de moléculas y materiales periódicos prístinos, así como de los sistemas derivados de la combinación de estos. Tal es el caso de las MOFs, para las cuales es importante estudiar las interacciones intramoleculares, y las interacciones que surgen al encapsular moléculas huésped. Para lograr este objetivo, se pueden utilizar herramientas de la química teórica basadas en la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  y campos escalares derivados de ésta.

### 3.3. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, QTAIM (*Quantum Theory Atoms in Molecules*)

La teoría cuántica de átomos en moléculas nos brinda acceso a una gran cantidad de información con base en la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ , la cual es la probabilidad de encontrar un electrón en una región determinada del espacio. [82] La QTAIM se ha convertido en una herramienta predominante para el análisis de la densidad electrónica en el estudio de la conectividad atómica. Una ventaja de esta teoría frente a otros métodos, es que la densidad electrónica puede obtenerse tanto experimentalmente como con cálculos de la Química Cuántica, y se ha visto que en ambos casos se obtienen resultados similares. [83]

En la topología de la densidad electrónica surgen regiones disjuntas mono-nucleares o cuencas atómicas que se identifican con los átomos en las moléculas. La densidad electrónica es una función escalar, de la cual se puede obtener su gradiente ( $\nabla\rho(\mathbf{r})$ ), éste es un vector que apunta en el sentido de mayor

incremento de  $\rho(\mathbf{r})$ . A partir del gradiente de la densidad, se obtienen otros conceptos como la trayectoria de gradiente, que es una curva a la que el vector gradiente es tangencial en cada uno de sus puntos, es decir  $\nabla\rho(\mathbf{r}) = 0$ . Las trayectorias de gradiente, por lo tanto, nunca se cruzan aunque parece que en  $\nabla\rho(\mathbf{r}) = 0$  se cruzan, esto no es así, presentan tanto un principio como un fin. Un conjunto infinito de trayectorias de gradiente forma un campo vectorial de gradiente, sin embargo, el conjunto que se analiza en la práctica es un subconjunto del campo vectorial gradiente total. Los átomos en el campo gradiente están delimitados por la superficie de flujo cero o superficie interatómica. Todos los puntos de esta superficie cumplen la siguiente condición,

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \quad (3.1)$$

donde  $\mathbf{r}$  es el vector posición y  $\mathbf{n}(\mathbf{r})$  es el vector normal a la superficie. La superficie de flujo cero se define por un conjunto de trayectorias de gradiente que se originan en el infinito y terminan en un punto crítico de enlace, descrito en los párrafos siguientes.

Bajo esta metodología se obtiene información de las interacciones entre los átomos de un sistema, es decir, dos átomos forman una interacción si sus núcleos están unidos en el espacio por una línea de máxima densidad electrónica llamada trayectoria de enlace. Esta interacción puede ser de tipo covalente, iónica, metálica, puente de hidrógeno, etc.

Los tipos de interacciones se pueden determinar con base en las propiedades de la densidad electrónica en el punto de menor densidad a lo largo de la trayectoria de enlace donde,

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) = \mathbf{i}\frac{\partial\rho}{\partial x} + \mathbf{j}\frac{\partial\rho}{\partial y} + \mathbf{k}\frac{\partial\rho}{\partial z} = \vec{0} \quad (3.2)$$

Los puntos que satisfacen la ecuación anterior se denominan puntos críticos. El punto crítico que aparece en la trayectoria de enlace entre dos átomos

Tabla 3.3: Tipos de puntos críticos y sus características.

Tipos	Abreviatura	Firma	Rango
Punto crítico de caja ( <i>Cage Critical Point</i> )	PCC o CCP	3	+3
Punto crítico de anillo ( <i>Ring Critical Point</i> )	PCR o RCP	3	+1
Punto crítico de enlace ( <i>Bond Critical Point</i> )	PCE o BCP	3	-1
Punto crítico nuclear ( <i>Nuclear attractor</i> )	PCN o NA	3	-3

que forman una interacción se llama punto crítico de enlace (PCE). En éste se cruza la superficie de flujo cero entre los dos átomos que forman la interacción.

Si bien los enlaces no son observables, una interacción se puede caracterizar en términos de una cantidad física observable, la  $\rho(\mathbf{r})$  y las propiedades de ésta en el PCE.

Existen diferentes tipos de puntos críticos, estos se distinguen por su espectro, es decir, por su rango y su firma ( $r$ ,  $s$ , respectivamente) como se describe en la **Tabla 3.3**. El rango corresponde al número de valores propios ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) distintos de cero de la matriz del Hessiano de la densidad, y la firma a la suma de los signos del conjunto de los valores propios. Los puntos críticos de caja aparecen en cavidades conformadas por al menos dos anillos y son mínimos en las tres direcciones. Los puntos críticos de anillo, se originan en anillos, son mínimos en dos direcciones; por último, los puntos críticos que son máximos en las tres direcciones, cuando corresponden con las posiciones nucleares, se denominan como atractores nucleares, y al no corresponder con éstas como atractores no nucleares, NNA (*Non-nuclear attractor*).

El conjunto de trayectorias de enlace y puntos críticos correspondientes a un sistema, recibe el nombre de gráfico molecular (GM). A partir del GM se puede realizar el análisis de la conectividad atómica. Especialmente en el presente trabajo se realiza el análisis de las interacciones intermoleculares no covalentes. Para esto, se recurre a las propiedades de la densidad electrónica en el PCE.

En las interacciones de capa compartida, es decir, interacciones covalentes, generalmente la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) > 10^{-1}$  u.a., mientras que  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) < 10^{-2}$  u.a. en in-

teracciones de capa cerrada o no covalentes como interacciones iónicas, puentes de hidrógeno convencionales y no convencionales, puentes dihidrógeno y puentes hidrógeno-hidrógeno. La  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  presenta ciertas propiedades con las que se pueden distinguir las interacciones, y además se ha visto que puede correlacionarse con la energía de interacción huésped-anfitrión. [84]

Una propiedad derivada de la  $\rho(\mathbf{r})$ , es el laplaciano de la densidad,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , que se puede definir como la suma de los valores propios de la matriz del Hessiano de  $\rho(\mathbf{r})$ ,

$$\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \nabla \cdot \nabla\rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho(\mathbf{r})}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3. \quad (3.3)$$

El laplaciano de la densidad evaluado en el PCE,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ , es la suma de dos curvaturas negativas perpendiculares a la trayectoria de enlace ( $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ ) y una curvatura positiva tangente. En una interacción compartida las dos curvaturas negativas predominan, se acumula densidad entre los núcleos, el valor  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  es grande y el  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) < 0$ . En las interacciones no covalentes hay una disminución de la densidad, es decir  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  es pequeña y  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) > 0$ . Sin embargo, en las interacciones polares aunque existe una acumulación de carga,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  puede tomar valores tanto positivos como negativos.

Por otro lado, las densidades de energía, que también se derivan del análisis de la topología de la  $\rho(\mathbf{r})$ , están determinadas por la matriz de densidad de un electrón, y en el caso de las densidades de energía en el PCE proporcionan información para la clasificación de las interacciones químicas. Estas son la densidad de energía cinética y la densidad de energía potencial,  $G(\mathbf{r})$  y  $V(\mathbf{r})$ , respectivamente. La  $V(\mathbf{r})$  es el campo potencial efectivo promedio que siente un electrón en el punto  $\mathbf{r}$  en un sistema de muchas partículas. La  $V(\mathbf{r})$  es negativa en todas partes, y su integral es igual a la energía potencial total del sistema.

En relación con el valor del laplaciano de la densidad en el punto crítico de enlace, éste tiene diferentes implicaciones. El  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) < 0$  indica que las interacciones están dominadas por una disminución local de la densidad de energía potencial, mientras que para aquellas en las cuales predomina un exceso local de la densidad de energía cinética  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) > 0$ , por lo tanto, siempre los valores de  $G(\mathbf{r})$  son mayor a 0 y los de  $V(\mathbf{r})$  menor a 0.

Cremer y Kraka [85] proponen evaluar la densidad de energía electrónica total en el PCE ( $H_{PCE}$ ), en lugar de la densidad de energía potencial y densidad de energía cinética, esto es:

$$H_{PCE} = G_{PCE} + V_{PCE} \quad (3.4)$$

La  $H_{PCE}$  toma valores negativos para todas las interacciones que comparten electrones significativamente, lo que refleja la parte de covalencia de la interacción. La mayoría de las interacciones intermoleculares no covalentes presentan valores de  $H_{PCE} > 0$ , aunque hay excepciones, lo cual indica una mayor contribución de la parte covalente.

Bianchi y col. [86] propusieron una forma para clasificar las interacciones con base en QTAIM, **Tabla 3.4**. Tal esquema se ha utilizado como guía general para clasificar las interacciones en este trabajo. Así, una interacción covalente se identifica como aquella que presenta una  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) > 10^{-1}$  u.a., valores de  $V_{PCE}$  y  $H_{PCE} \ll 0$ ,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) < 0$  y una  $G_{PCE} \ll |V_{PCE}|$ . Mientras que una interacción de capa cerrada como un puente de hidrógeno convencional se puede determinar por una  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) < 10^{-2}$  u.a., valores de  $V_{PCE} < 0$ , una  $H_{PCE} > 0$  y valores de  $G_{PCE} \approx |V_{PCE}|$ .

Utilizando estos conceptos derivados de QTAIM Popelier y col. [87] y Grabowski y col. [69] han realizado una gran cantidad de estudios en diversos sistemas para caracterizar las interacciones no covalentes. Especialmente, Popelier propuso una serie de criterios para la mejor comprensión de los puentes de hidrógeno: [88]

- La topología debe ser consistente para cada puente de hidrógeno, es

decir, debe existir el punto crítico de enlace, la trayectoria de enlace y la isosuperficie interatómica correspondientes a la interacción.

- El valor de  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  debe estar dentro del intervalo [0.002 - 0.04] u.a.

Tabla 3.4: Clasificación de las interacciones de acuerdo a la densidad ( $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ), el laplaciano de la densidad ( $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ), la densidad de energía cinética, potencial y total ( $V_{PCE}$ ,  $G_{PCE}$  y  $H_{PCE}$ , respectivamente), todas las propiedades en el punto crítico de enlace.

Capa compartida $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ Alta	Covalente	$V_{PCE} \ll 0$ $G_{PCE} \ll  V_{PCE} $ $H_{PCE} \ll 0$ $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) < 0$
	Covalente - polar	$V_{PCE} \ll 0$ $G_{PCE} \ll  V_{PCE} $ $H_{PCE} \ll 0$ $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) > 0$ o $< 0$
Capa cerrada $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ Baja $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE}) > 0$	Dativa o coordinación	$V_{PCE} < 0$ $G_{PCE} \approx  V_{PCE} $ $H_{PCE} < 0$
	Metálica	$V_{PCE} < 0$ $G_{PCE} \approx  V_{PCE} $ $H_{PCE} < 0$ y $H_{PCE} \approx 0$
	Iónica	$V_{PCE} < 0$ $G_{PCE} \approx  V_{PCE} $ $H_{PCE} > 0$ y $H_{PCE} \approx 0$
	Puntos de hidrógeno, interacciones de van der Waals	$V_{PCE} < 0$ $G_{PCE} \approx  V_{PCE} $ $H_{PCE} > 0$ y $H_{PCE} \approx 0$ $H_{PCE}$ puede ser negativa

- El  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  debe tener un valor dentro del intervalo [0.15 - 0.02] u.a.
- Penetración mutua del átomo aceptor y el hidrógeno.

En la misma dirección, Alkorta y col. [89] propusieron una relación que denominaron grado de enlace definida como,

$$H_{PCE}/\rho(\mathbf{r}_{PCE}) \quad (3.5)$$

Para el análisis de las interacciones bajo esta consideración, los autores propusieron tres regiones de interacción: capa compartida, región de transición y capa cerrada. El grado de enlace es negativo en la región compartida y en la región de tránsito. A medida que este valor es más negativo, el enlace es más covalente y más fuerte. El grado de enlace es positivo en la región de capa cerrada y cuanto mayor es su valor, más estrecha y débil es la interacción.

Además de la QTAIM, otra herramienta que tiene como base la  $\rho(\mathbf{r})$  y que también se ha utilizado en el presente proyecto, es el índice de interacciones no covalentes.

### 3.4. Índice de Interacciones no covalentes, NCI (*Non - Covalent Interactions Index*)

El índice de interacciones no covalentes, [90] NCI (*Non - Covalent Interactions Index*), revela interacciones no covalentes con base en la densidad electrónica y su gradiente en espacio real.

En su origen, el índice NCI se propuso para el análisis de interacciones entre moléculas, actualmente su alcance abarca los sistemas periódicos. [91] El método NCI toma la densidad electrónica y su gradiente para obtener el gradiente de la densidad reducido,  $s$ , de la siguiente forma,

$$s = \frac{1}{2(3\pi)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})^{3/4}} \quad (3.6)$$

al observar de manera simultánea la  $\rho(\mathbf{r})$  y  $s$  se deduce que:

- Un valor alto de  $s$  y bajo de  $\rho(\mathbf{r})$  corresponden a la parte de las colas de la densidad que no interactúan.
- Un valor bajo de  $s$  y alto de  $\rho(\mathbf{r})$  corresponden a enlaces covalentes.
- Un valor bajo  $s$  y bajo de  $\rho(\mathbf{r})$  corresponden a interacciones no covalentes.

Para indentificar si las interacciones no covalentes corresponden a interacciones atractivas o no atractivas, se utiliza el signo de  $\lambda_2$ , es decir, el segundo valor propio de la matriz del Hessiano;  $\lambda_2 \leq 0$  se relaciona con interacciones atractivas y  $\lambda_2 > 0$  con interacciones no atractivas. Una forma de analizar los datos es graficando  $s$  y el *signo* de  $\lambda_2$  multiplicado por la  $\rho(\mathbf{r})$ , utilizando una escala de colores adecuada. Comúnmente se usa el esquema de colores en el cual el rojo indica la región no atractiva, el azul la atractiva y el verde muestra interacciones atractivas más débiles, como se muestra en la **Figura 3.3**

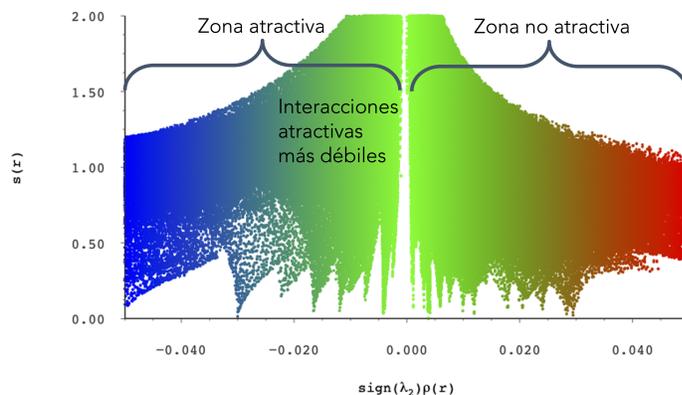


Figura 3.3: Gradiente reducido de la densidad,  $s(r)$ , versus la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$ . Se indica la parte atractiva y no atractiva, correspondiente a  $\lambda_2 \leq 0$  y  $\lambda_2 > 0$ , respectivamente. Todas las cantidades en unidades atómicas.

También se pueden obtener isosuperficies NCI, de manera que, las regiones con interacciones presentan superficies con formas específicas. Los puentes de hidrógeno se identifican con discos de color azul o verde, dependiendo de su naturaleza, mientras que las superficies que se extienden sobre las regiones intermoleculares que interactúan se relacionan comúnmente con interacciones de dispersión de London. [92] Esto es de gran importancia para la identificación de las interacciones huésped-anfitrión. En trabajos previos en el grupo de investigación, [93] a través de isosuperficies NCI, se han identificado interacciones no covalentes tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$ . Lo que ha ayudado a comprender mejor el entorno de interacción de las moléculas huésped en las MOFs.

Además, el índice NCI no sólo puede contribuir a identificar interacciones entre especies, también en sistemas prístinos, es decir, moléculas o BioMOFs aisladas.

Como se observa, la base de las herramientas presentadas es la densidad electrónica, que puede ser obtenida tanto de forma experimental como teórica. En este proyecto la densidad electrónica ha sido calculada usando la Teoría de Funcionales de la Densidad, DFT (*Density Functional Theory*) en el esquema de Kohn-Sham. La revisión de esta teoría y las aproximaciones asociadas se explican detalladamente en el **Apéndice A**.

# Capítulo 4

## Detalles computacionales

En este trabajo se utilizó la Teoría de los Funcionales de la Densidad, DFT (*Density Functional Theory*), [94] para estudiar sistemas periódicos. Se usó el código Crystal 14 bajo el esquema de Kohn-Sham, [95,96] con el funcional híbrido de intercambio y correlación B3LYP, [97] y la adición de la corrección de Grimme, D\*. [98] Para todos los átomos excepto el Bi, se utilizó el conjunto de bases POB-TVPZ\_rev2, [99] y para el Bi el pseudopotencial ECP60MFD\_s4411p411d411. [100] Este es un pseudopotencial de valencia extendida, reemplaza 68 electrones del núcleo de Bi, mientras que el resto de los electrones se representan con la base establecida para el esquema de contracción s4411p411d411. [101]

Para seleccionar el número de puntos  $\mathbf{k}$  se realizó una serie de cálculos de punto simple de las estructuras, teniendo como variable el número de puntos  $\mathbf{k}$ ; con este procedimiento se analizó la convergencia de la energía. De acuerdo a ésta y también tomando en cuenta el grupo espacial del sistema, se decidió realizar los cálculos con 1 X 1 X 6 puntos  $\mathbf{k}$  dentro de la primera zona de Brillouin. [102]

Con el propósito de obtener un correcto acoplamiento de las series infinitas de las integrales bielectrónicas de Coulomb e intercambio se propuso un truncamiento de éstas. Estableciendo un valor igual a 8 para los parámetros T1 - T4 y 20 para el último parámetro, T5. El rendimiento de estos valores en

sistemas periódicos ha sido estudiado por Dovesi, y Sauders y col. [103, 104]

A partir de la función de onda se calculó la densidad electrónica, por medio del módulo Properties de Crystal 14. Con ésta se realizó el análisis de la conectividad atómica a través de la Teoría cuántica de átomos en moléculas, QTAIM (*Quantum Theory of Atoms In Molecules*) [82] y el Índice de interacciones no covalentes, NCI (*Non - Covalent Interactios Index*). [90]

Todos los cálculos relacionados con QTAIM y el índice NCI se realizaron utilizando el código de unidades de procesamiento gráfico para átomos y moléculas, GPUAM (*Graphic Processor Units for Atoms and Molecules*), [105, 106] en particular con el módulo Cube3D para sistemas periódicos.

Después de las optimizaciones de las BioMOFs y del estudio de su conectividad atómica, estas estructuras se utilizaron para estudiar el encapsulamiento de la molécula modelo feniletilamina, y posteriormente probar el de dopamina y sertralina.

# Capítulo 5

## Mg<sub>2</sub>(olz)

### 5.1. Metodología

La información geométrica de las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) se obtuvo de un modelo facilitado por Dana J. Levine en comunicación personal, ya que los autores reportaron que no fue posible obtener su información cristalográfica de forma experimental. [19] Con base en los datos del modelo se realizó la optimización total de las estructuras, es decir, de los parámetros de malla y las posiciones atómicas.

De acuerdo con la información del reporte experimental la feniletilamina forma una interacción con el sitio de metal abierto a través del nitrógeno de la amina. De tal forma, se propusieron diferentes orientaciones de la feniletilamina dentro de los poros de las estructuras, y se realizaron optimizaciones parciales dejando libres sólo las posiciones nucleares de la molécula huésped y los hidrógenos de las BioMOFs. Los cálculos se realizaron con el método ya establecido y la caracterización de los sistemas siguió el mismo flujo de trabajo que las BioMOFs prístinas.

Con base en este análisis, se propusieron diferentes orientaciones de las moléculas huésped dopamina y sertralina dentro de los poros de Mg<sub>2</sub>(olz). Nuevamente se realizaron optimizaciones parciales, y el análisis de las interacciones huésped-anfitrión con la metodología previamente descrita.

La energía de interacción ( $E_{int}$ ) se calculó a partir de,

$$E_{int} = E_{Mg_2(olz)\cdots Huésped} - E_{Mg_2(olz)} - E_{Huésped} \quad (5.1)$$

donde  $E_{Mg_2(olz)\cdots Huésped}$  representa la energía del sistema total obtenida como se describe en el párrafo anterior,  $E_{Mg_2(olz)}$  es la energía de las BioMOFs prístinas, sin la molécula huésped, y  $E_{Huésped}$  es la energía de optimización de la molécula huésped correspondiente: feniletilamina, dopamina o sertralina.

## 5.2. Resultados

### 5.2.1. BioMOFs prístinas

Con la finalidad de estudiar las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz), presentadas en la **Figura 5.1**, para la encapsulación de feniletilamina, dopamina y sertralina se analizaron las estructuras de forma prístina con el índice NCI y QTAIM.

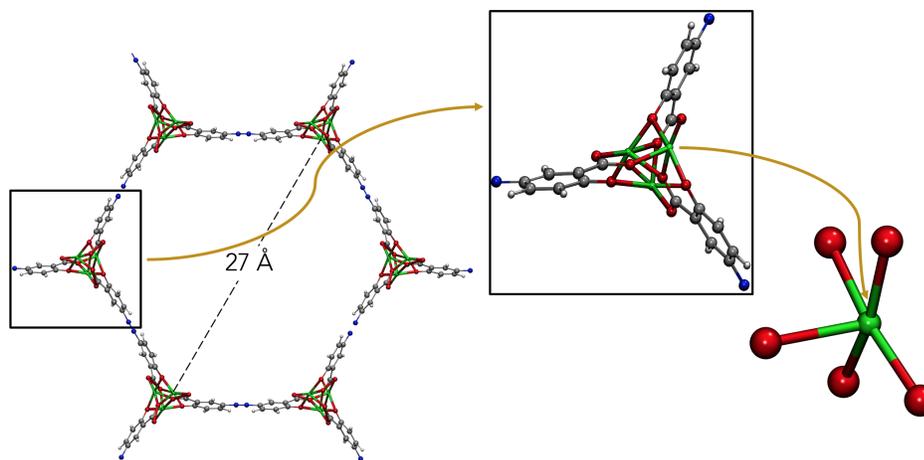


Figura 5.1: A la izquierda se muestra un poro (hexagonal) de las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto Mg<sup>+2</sup> aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, azules para átomos de nitrógeno, verdes para átomos de magnesio, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno.

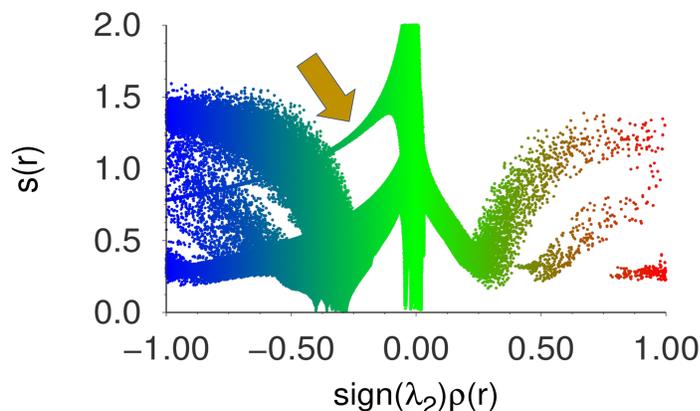


Figura 5.2: Índice de interacciones no covalentes de Mg<sub>2</sub>(olz) donde se indica, con una flecha amarilla, la curva correspondiente a la interacción Mg  $\cdots$  O. Gradiente reducido de la densidad,  $s(r)$ , *versus* la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$  con un corte de -1.00 a 1.00 u.a.

En la **Figura 5.2** la curva indicada con una flecha amarilla corresponde a la interacción Mg  $\cdots$  O. Este tipo de curvas se han reportado como características de interacciones iónicas. Se distinguen por ubicarse en la zona atractiva de la gráfica y tener una forma alargada que parte del centro arriba y se dirige hacia la izquierda. [107] Para observar esta curva la gráfica del índice NCI se graficó utilizando, en el eje de las abscisas un intervalo del  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$  de -1.0 u.a. hasta 1.0 u.a., que es más grande al utilizado comunmente en la literatura de -0.05 u.a. hasta 0.05 u.a.. Junto al análisis del índice NCI se obtuvieron las propiedades de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace de las interacciones Mg  $\cdots$  O, éstas se encuentran en la **Tabla 5.1**.

La densidad electrónica en el punto crítico de enlace exhibe un intervalo de valores que se ha identificado con la presencia de interacciones iónicas. [86] La densidad de energía electrónica total en el punto crítico de enlace ( $H_{PCE}$ ) muestra un intervalo de valores positivos, en cambio, asume valores negativos para todas las interacciones con un intercambio significativo de electrones. [69] También, se observa que el signo del laplaciano de la densidad

Tabla 5.1: Análisis en el punto crítico de enlace de las interacciones Mg ··· O en las estructuras Mg<sub>2</sub>(olz).

Propiedad	Intervalo de valores (u.a.)
$\rho(\mathbf{r}_{PCE})^a$	(0.0395, 0.0456)
$H_{PCE}^b$	(0.0091, 0.0102)
$\nabla^2\rho(\mathbf{r}_{PCE})^c$	$> 0$

<sup>a</sup>Densidad electrónica en el punto crítico de enlace.

<sup>b</sup>Densidad de energía electrónica total en el punto crítico de enlace.

<sup>c</sup>Valor del laplaciano de la densidad en el punto crítico de enlace.

electrónica en el punto crítico de enlace es mayor a cero. Según las clasificaciones propuestas tanto por Gatti [108] como por Bianchi [86], estos valores están relacionados con interacciones de tipo iónico, lo que concuerda con los resultados del índice NCI en la **Figura 5.2**.

La observación de la conectividad en las BioMOFs prístinas, particularmente de la interacción Mg ··· O, es importante para comprender las interacciones que se forman entre estos sitios de metal abierto, OMSs (*Metal Open Sites*), de las estructuras Mg<sub>2</sub>(olz) y las moléculas huésped: feniletilamina, dopamina y sertralina.

### 5.2.2. Sistemas huésped@Mg<sub>2</sub>(olz)

Los sistemas más estables de las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) con feniletilamina ((**a**) FEA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), (**b**) FEA-2@Mg<sub>2</sub>(olz) y (**c**) FEA-3@Mg<sub>2</sub>(olz)) se muestran en la **Figura 5.3 (a), (b) y (c)**. En los poros de las estructuras Mg<sub>2</sub>(olz), la FEA tiende a dirigirse hacia los OMSs como lo muestran las geometrías más estables.

Los sistemas con dopamina ((**d**) DA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), (**e**) DA-2@Mg<sub>2</sub>(olz) y (**f**) DA-3@Mg<sub>2</sub>(olz)) presentan diferentes orientaciones de la molécula huésped, sin embargo, en los tres casos se observa cerca de un nodo metálico, al igual que con feniletilamina. Estos tres sistemas se encuentran en la **Figura 5.3 (d), (e) y (f)**. La tercer molécula huésped es la sertralina, con ésta también

se obtuvieron tres sistemas ((**g**) SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz), (**h**) SER-2@Mg<sub>2</sub>(olz) y (**i**) SER-3@Mg<sub>2</sub>(olz)), **Figura 5.3 (g), (h) y (i)**.

Se observa que hay una relación entre la diferencia en las energías de interacción con la cantidad y tipo de interacciones formadas en cada sistema huésped@Mg<sub>2</sub>(olz), **Tabla 5.2**. En todos los casos se forman puentes de hidrógeno no convencionales e interacciones entre heteroátomos. Sólo en dos sistemas se forman puentes de hidrógeno convencionales: (**e**) DA-2@Mg<sub>2</sub>(olz); (**i**) SER-3@Mg<sub>2</sub>(olz). Se observa también que dos de los sistemas presentan un puente dihidrógeno: (**b**) DA-2@Mg<sub>2</sub>(olz); (**g**) SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz).

Los sistemas con feniletilamina más y menos estables ( $E_{int}$  igual a -38.1 kcal mol<sup>-1</sup> y -22.4 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente) presentan un número similar de interacciones no covalentes (9 y 10). Sin embargo, no todas las interacciones no covalentes contribuyen de igual forma a la energía de interacción total. La contribución depende de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace, lo que, en otros estudios se ha visto que se relaciona con la energía de interacción. [84] La principal diferencia entre estos dos sistemas es

Tabla 5.2: Interacciones no covalentes determinadas utilizando QTAIM. Sistemas Huésped@Mg<sub>2</sub>(olz).

Huésped@ Mg <sub>2</sub> (olz)	$E_{int}^a$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	Puente-H Conv. <sup>b</sup>	Puente-H no Conv. <sup>c</sup>	Puente H-H <sup>d</sup>	Puente diH <sup>e</sup>	Int. entre Het. <sup>f</sup>	Int. Mg <sup>2+</sup> · <sup>g</sup>	N. total <sup>h</sup>
(a) FEA-1	-38.1	0	6	1	0	2	Mg···N	9
(b) FEA-2	-25.0	0	6	4	1	4	-	15
(c) FEA-3	-22.4	0	5	3	0	2	Mg···C	10
(d) DA-1	-39.1	0	7	0	0	1	Mg···N	8
(e) DA-2	-33.6	1	4	1	0	3	Mg···O	9
(f) DA-3	-30.4	0	3	1	0	2	Mg···O	6
(g) SER-1	-36.0	0	3	1	1	5	Mg···Cl	10
(h) SER-2	-32.6	0	5	0	0	6	-	11
(i) SER-3	-31.8	1	3	0	0	3	-	7

<sup>a</sup>Energía de interacción de la molécula huésped.

<sup>b</sup>Puente de hidrógeno convencional.

<sup>c</sup>Puente de hidrógeno no convencional.

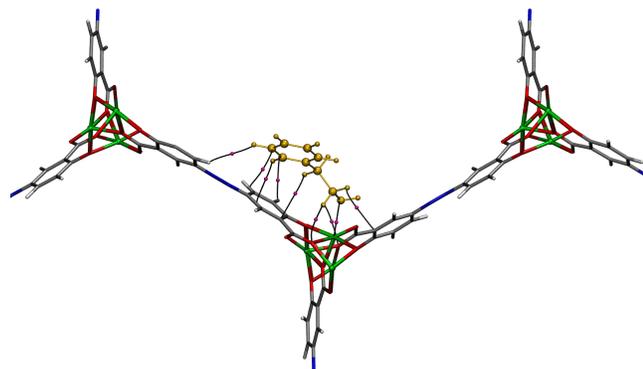
<sup>d</sup>Puente Hidrógeno-Hidrógeno.

<sup>e</sup>Puente dihidrógeno.

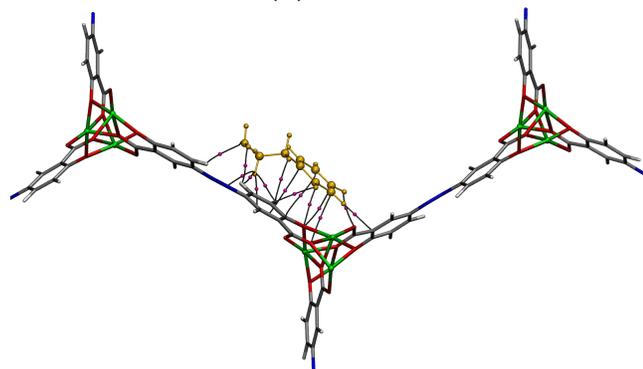
<sup>f</sup>Interacciones entre heteroátomos.

<sup>g</sup>Interacción con Mg<sup>2+</sup>.

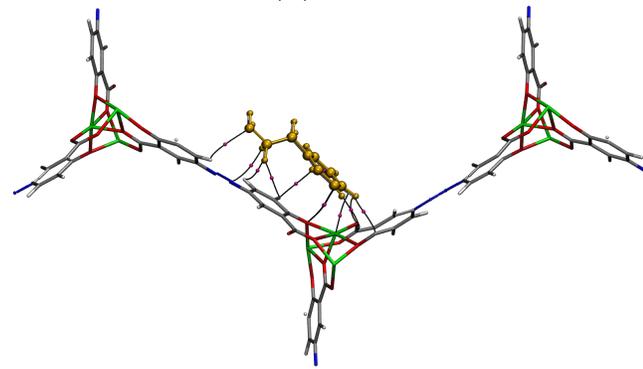
<sup>h</sup>Número total de interacciones no covalentes.



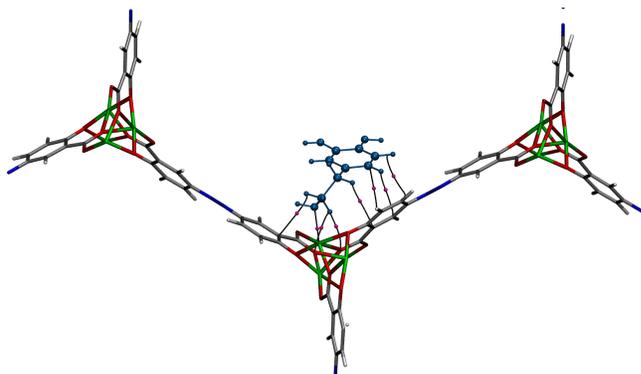
(a) - 38.1



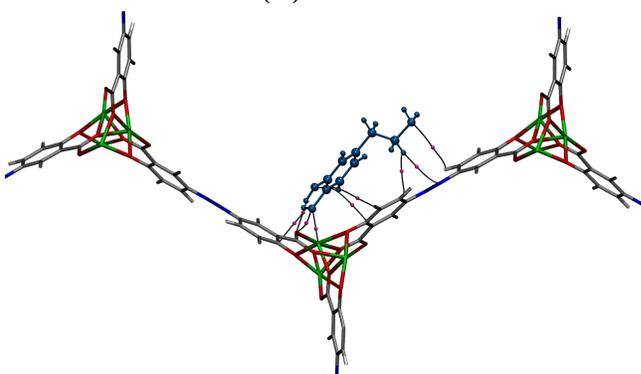
(b) - 25.0



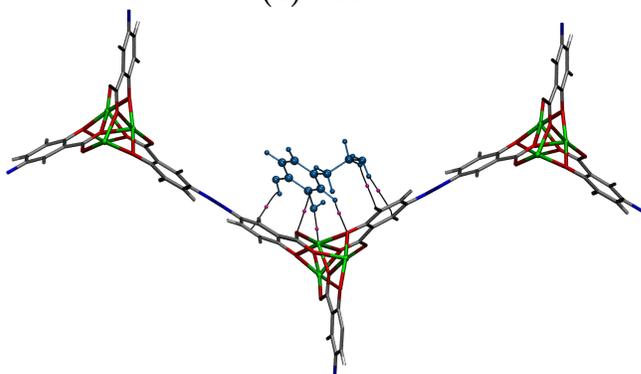
(c) - 22.4



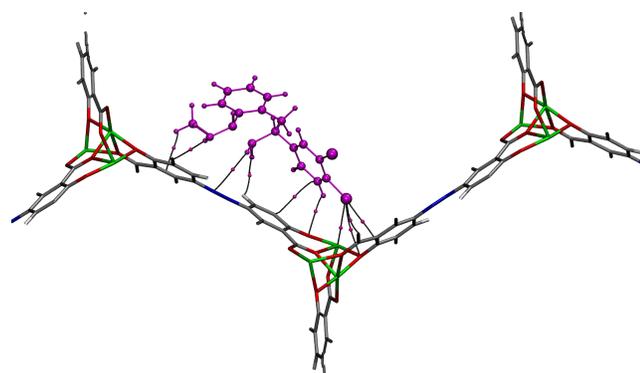
(d) - 39.1



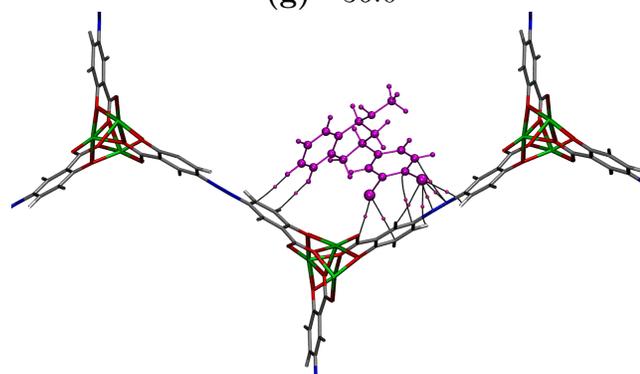
(e) - 33.6



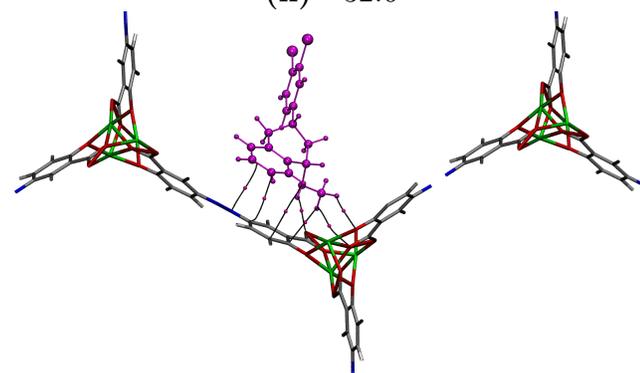
(f) - 30.4



(g) - 36.0



(h) - 32.6



(i) - 31.8

Figura 5.3: Geometrías optimizadas (sólo se muestra la mitad del poro) de los nueve sistemas más estables huésped@ $Mg_2(olz)$ . Ordenados por tipo de molécula y en forma decreciente de energía de interacción en  $\text{kcal mol}^{-1}$ : (a) FEA-1@ $Mg_2(olz)$ , (b) FEA-2@ $Mg_2(olz)$  y (c) FEA-3@ $Mg_2(olz)$ , (d) DA-1@ $Mg_2(olz)$ , (e) DA-2@ $Mg_2(olz)$  y (f) DA-3@ $Mg_2(olz)$ , (g) SER-1@ $Mg_2(olz)$ , (h) SER-2@ $Mg_2(olz)$  y (i) SER-3@ $Mg_2(olz)$ . Trayectorias de enlace en color negro y sus correspondientes puntos críticos de enlace en color rosa para todas las interacciones no covalentes determinadas.

la interacción con el Mg, una interacción alcalinatérrica<sup>1</sup>. En el sistema más estable, **(a)** FEA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), la interacción con el Mg es con el nitrógeno del grupo amino de la feniletilamina, mientras que en el menos estable, **(c)** FEA-3@Mg<sub>2</sub>(olz), el metal interactúa con un átomo de carbono. La diferencia se asocia a que el N es una mejor base de Lewis que el C.

El sistema **(b)** FEA-2@Mg<sub>2</sub>(olz) tiene  $E_{int}$  más negativa (igual a -25.0 kcal mol<sup>-1</sup>) que el **(c)** y no forma una interacción con el Mg<sup>2+</sup>. Sin embargo, el sistema **(b)** presenta un número total de interacciones no covalentes más grande (15). Es el único sistema con feniletilamina que presenta un puente dihidrógeno, y mayor número de puentes H-H e interacciones entre heteroátomos.

Ninguno de los sistemas con dopamina presenta puentes dihidrógeno y sólo uno forma un puente de hidrógeno convencional, **(e)** DA-2@Mg<sub>2</sub>(olz). El sistema con  $E_{int}$  más negativa es el **(d)** DA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), que no presenta puentes de hidrógeno convencionales, pero forma una interacción alcalinatérrica. Los sistemas **(e)** DA-2@Mg<sub>2</sub>(olz) y **(f)** DA-3@Mg<sub>2</sub>(olz) también presentan una interacción con el Mg. La diferencia en comparación con el sistema más estable que presenta una  $E_{int}$  de -39.1 kcal mol<sup>-1</sup>, es que en éste la interacción es con nitrógeno, mientras que, en los otros dos, con oxígeno.

En el caso de los sistemas con sertralina, las interacciones no covalentes que se presentan con mayor frecuencia son las interacciones entre heteroátomos, seguidas de los puentes de hidrógeno no convencionales. A diferencia de los sistemas con feniletilamina y dopamina, que tienen en su estructura una amina primaria, la sertralina tiene una amina terciaria. El átomo de nitrógeno en este caso se encuentra impedido estéricamente y no forma interacciones con los OMSs.

El sistema **(g)** SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz), es el único que presenta una interacción con el Mg<sup>2+</sup>, por parte de uno de los átomos de cloro. Este sistema es el más estable, con energía de interacción más negativa. La sertralina es la

---

<sup>1</sup>En esta interacción, el Mg es el ácido y se nombra de acuerdo con la Tabla 3.2.

molécula huésped estudiada en este proyecto con mayor número de átomos y que presenta átomos de naturaleza diferentes, lo que está relacionado con la formación de un mayor número de interacciones entre heteroátomos.

Para estudiar con mayor detalle las contribuciones a la  $E_{int}$ , en todos los sistemas se realizó un análisis del porcentaje de contribución que representa cada una de las interacciones no covalentes a la energía de interacción total.

### Diferentes contribuciones a la $E_{int}$

El análisis de las contribuciones de cada interacción no covalente a la  $E_{int}$ , se realizó con base en la densidad electrónica en el punto crítico de enlace ( $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ). [84, 109]

En la **Tabla 5.3** se presentan los porcentajes de contribución ( $\% \rho(\mathbf{r}_{PCE})$ )<sup>2</sup> para los tres sistemas con feniletilamina. La interacción Mg  $\cdots$  N es la más importante en el sistema **(a)** FEA-1@Mg<sub>2</sub>(olz) con 38.2% de contribución que se refleja en la  $E_{int}$ .

Para el sistema **(b)** FEA-2@Mg<sub>2</sub>(olz), cada una de las interacciones no covalentes contribuye aproximadamente igual a la  $E_{int}$ , incluidas las interacciones entre heteroátomos, mientras que, en el sistema **(c)** FEA-3@Mg<sub>2</sub>(olz) la interacción Mg  $\cdots$  C es tan importante como los puentes de hidrógeno no convencionales.

Se observa que, la interacción por parte del nitrógeno con el metal es más fuerte que la del carbono, lo que concuerda con la diferencia en la  $E_{int}$ . Se puede explicar de esta forma que, aunque el sistema **(b)** presenta el número total mayor de interacciones no covalentes, no hay interacción de tipo alcalinatórica, que es la interacción que tiene el mayor aporte a la energía de interacción en **(a)**. La feniletilamina en la estructura más estable forma una interacción a través del nitrógeno de la amina primaria con el OMS de las

<sup>2</sup>Para calcular el porcentaje de contribución se tomó como el cien por ciento la suma de todos los valores de la densidad en el punto crítico de enlace de las interacciones no covalentes en el sistema. A partir de éste se calculó el porcentaje que representa cada interacción.

Tabla 5.3: Contribuciones de las interacciones no covalentes a la  $E_{int}$  en los sistemas feniletilamina@Mg<sub>2</sub>(olz).

Interacción	$\rho(\mathbf{r}_{PCE})^a$	% $\rho(\mathbf{r}_{PCE})^b$
(a) FEA-1@Mg <sub>2</sub> (olz)		
Mg...N	0.0282	38.2
C-H...C=C	0.0061	8.3
C-H...C=C	0.0060	8.1
C-H...C=C	0.0056	7.5
C-H...C=C	0.0050	6.8
C-H...O-C	0.0104	14.1
C-H...O-C	0.0049	6.7
C-H...H-C	0.0012	1.6
C=C...C=C	0.0064	8.7
(b) FEA-2@Mg <sub>2</sub> (olz)		
C-H...C=C	0.0113	12.2
C-H...C=C	0.0069	7.4
C-H...N=N	0.0077	8.3
C-H...N-H	0.0067	7.2
C-H...O-C	0.0069	7.5
C-H...O-C	0.0031	3.3
C-H...H-C	0.0060	6.5
C-H...H-C	0.0054	5.8
C-H...H-C	0.0051	5.5
C-H...H-C	0.0043	4.6
N-H...H-C	0.0071	7.6
C=C...C=C	0.0058	6.3
C=C...C=C	0.0042	4.5
C=C...O-C	0.0061	6.6
C=C...O-C	0.0059	6.4
(c) FEA-3@Mg <sub>2</sub> (olz)		
Mg...C	0.0059	11.2
C-H...C=C	0.0092	17.3
C-H...C=C	0.0070	13.2
C-H...N=N	0.0079	14.9
C-H...N-H	0.0057	10.7
C-H...O-C	0.0059	11.1
C-H...H-C	0.0034	6.5
C-H...H-C	0.0016	3.0
C-H...H-C	0.0012	2.3
C=C...O-C	0.0053	9.9

<sup>a</sup>Densidad en el punto crítico de enlace (u.a.).<sup>b</sup>Porcentaje de la densidad en el punto crítico de enlace.

BioMOFs, esto concuerda con la información experimental. [19]

Tabla 5.4: Contribuciones de las interacciones no covalentes a la  $E_{int}$  en los sistemas dopamina@Mg<sub>2</sub>(olz).

Interacción	$\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ <sup>a</sup>	% $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ <sup>b</sup>
(d) DA-1@Mg <sub>2</sub> (olz)		
Mg...N-H	0.0292	39.8
C-H...C=C	0.0073	10.0
C-H...C=C	0.0065	8.9
C-H...C=C	0.0062	8.4
C-H...C=C	0.0053	7.2
C-H...C=C	0.0039	5.3
C-H...O-C	0.0097	13.2
C-H...O-C	0.0052	7.2
(e) DA-2@Mg <sub>2</sub> (olz)		
Mg...O-H	0.0237	26.3
O-H...O-C	0.0243	26.9
O-H...C-C	0.0085	9.4
C-H...C-H	0.0069	7.6
C-H...N=N	0.0051	5.7
C-H...N-H	0.0002	0.2
C-H...H-C	0.0010	1.1
H-O...O-C	0.0129	14.3
C=C...C=C	0.0077	8.6
(f) DA-3@Mg <sub>2</sub> (olz)		
Mg...O-H	0.0225	33.7
O-H...C=C	0.0062	9.3
N-H...C=C	0.0059	8.8
C-H...O-C	0.0176	26.3
C-H...H-C	0.0025	3.7
C=C...O-C	0.0122	18.2

<sup>a</sup>Densidad en el punto crítico de enlace (u.a.).<sup>b</sup>Porcentaje de la densidad en el punto crítico de enlace.

La interacción con el OMS en el sistema **(d)** DA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), **Tabla 5.4**, tiene una gran influencia en la  $E_{int}$ . Es la única interacción entre heteroátomos en este sistema, mientras los sistemas **(e)** DA-2@Mg<sub>2</sub>(olz) y **(f)** DA-3@Mg<sub>2</sub>(olz), además presentan otras interacciones entre heteroátomos, pero su  $E_{int}$  es menor.

La interacción Mg...N es la que presenta un mayor valor de  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  y su porcentaje de contribución a la  $E_{int}$  también es mayor, seguida por las

Mg ··· O en los sistemas **(e)** y **(f)**.

También el puente de hidrógeno convencional en el sistema **(e)** tiene un gran peso, 26.9%. En los sistemas **(e)** y **(f)**; se presentan importantes contri-

Tabla 5.5: Contribuciones de las interacciones no covalentes a la  $E_{int}$  en los sistemas sertralina@Mg<sub>2</sub>(olz).

Interacción	$\rho(\mathbf{r}_{PCE})^a$	% $\rho(\mathbf{r}_{PCE})^b$
<b>(g) SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz)</b>		
Mg ··· Cl-C	0.0073	10.7
C-H ··· C=C	0.0065	9.4
C-H ··· N=N	0.0030	4.3
C-H ··· O-C	0.0097	14.1
C-H ··· H-C	0.0061	8.8
N-H ··· H-C	0.0072	10.5
C=C ··· C=C	0.0084	12.2
C-Cl ··· C=C	0.0070	10.2
C-Cl ··· O-C	0.0070	10.1
C-Cl ··· O-C	0.0068	9.8
<b>(h) SER-2@Mg<sub>2</sub>(olz)</b>		
C-H ··· C=C	0.0076	10.6
C-H ··· C=C	0.0056	7.7
C-H ··· Cl-C	0.0076	10.5
C-H ··· Cl-C	0.0055	7.6
C-H ··· Cl-C	0.0022	3.0
C=C ··· C=C	0.0051	7.0
C=C ··· N=N	0.0057	7.9
C-Cl ··· C=C	0.0102	14.2
C-Cl ··· N=N	0.0049	6.8
C-Cl ··· N=N	0.0044	6.1
C-Cl ··· O-C	0.0134	18.5
<b>(i) SER-3@Mg<sub>2</sub>(olz)</b>		
N-H ··· O-C	0.0098	20.8
C-H ··· C=C	0.0068	14.5
C-H ··· O-C	0.0078	16.6
C-H ··· O-C	0.0051	11.0
C=C ··· C=C	0.0087	18.6
C=C ··· N=N	0.0062	13.2
H-N ··· C=C	0.0025	5.3

<sup>a</sup>Densidad en el punto crítico de enlace (u.a.).

<sup>b</sup>Porcentaje de la densidad en el punto crítico de enlace.

buciones de algunas interacciones no covalentes entre heteroátomos de 14.3 % para la interacción H-O···O-C y 18.2 % para C=C···O-C, respectivamente. Éstas son más grandes que la mayoría de las contribuciones de los puentes de hidrógeno no convencionales. Sin embargo, la cantidad de puentes de hidrógeno no convencionales tiene una contribución importante a la  $E_{int}$  en los tres sistemas. Para el sistema **(d)** representan el 60 % de contribución, en el **(e)** el 25 % y en el **(f)** el 50 %, aproximadamente. Los puentes de hidrógeno no convencionales en estos sistemas se relacionan con átomos de carbono, oxígeno y nitrógeno, lo que destaca la importancia de los grupos funcionales.

En la **Tabla 5.5** se observan las contribuciones de las diferentes interacciones no covalentes para los tres sistemas con sertralina. En el sistema **(g)** SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz) las interacciones C-Cl···O-C presentan una contribución similar a la  $E_{int}$ , que la interacción C-Cl···C=C. Mientras que, en el sistema **(h)** SER-2@Mg<sub>2</sub>(olz) la interacción C-Cl···O-C presenta una mayor contribución a la  $E_{int}$ , que las C-Cl···N=N.

En el tercer sistema, **(i)** SER-3@Mg<sub>2</sub>(olz), la interacción con mayor contribución a la  $E_{int}$  es el puente de hidrógeno convencional, el cuál además es la tercera interacción no covalente con mayor valor de  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  de todas las interacciones en estos sistemas, sólo después de la interacción Cl···O y Cl···C en **(h)**. A diferencia de los casos anteriores, con feniletilamina y dopamina, donde las interacciones con el OMS a través de nitrógeno y oxígeno presentaron un valor mayor de la densidad en el punto crítico de enlace.

En general, entre las contribuciones de las interacciones no covalentes sobresalen las que se forman con los OMSs. De los sistemas feniletilamina@Mg<sub>2</sub>(olz) y dopamina@Mg<sub>2</sub>(olz), los que presentan energía de interacción más negativa son los que forman interacciones Mg···N; FEA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), DA-1@Mg<sub>2</sub>(olz). En el caso de los sistemas sertralina@Mg<sub>2</sub>(olz), la interacción Mg···Cl presenta una contribución relevante para el sistema SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz), sin embargo las interacciones entre heteroátomos son las que so-

bresalen, (Cl···O y Cl···C). Éstas se forman en el sistema SER-2@Mg<sub>2</sub>(olz) el segundo con energía más negativa. Dadas las observaciones anteriores, para estudiar con más detalle las interacciones con los OMSs se analizan varias propiedades de la densidad en el punto crítico de enlace de éstas.

### Análisis de las interacciones con el OMS para los sistemas más estables

Los tres sistemas más estables estudiados presentan un número de interacciones no covalentes similar, 9, 8 y 10, para feniletilamina, dopamina y sertralina, respectivamente, lo que se muestra en la **Tabla 5.2**. El valor de la  $E_{int}$  más negativo corresponde al sistema con la molécula de dopamina y el menos negativo, al sistema con sertralina. La similitud de  $E_{int}$  es consistente con el número de interacciones no covalentes. Estas energías de interacción son comparables a los valores de otros sistemas con MOFs reportados como prometedores en la administración de fármacos. [13, 110]

Los valores de las tres propiedades en el punto crítico de enlace, **Tabla 5.6**, indican que las interacciones con el OMS en los sistemas más estables son de capa cerrada. Esta conclusión se basa en los valores de la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  que debe ser igual o menor a  $10^{-2}$  u. a. para las interacciones no covalentes, mientras que la  $H_{PCE}$  regularmente es positiva para interacciones de capa cerrada. [82]

Tabla 5.6: Interacción alcalinatérrica Mg···N con feniletilamina y dopamina, y Mg···Cl con sertralina, para los tres sistemas más estables.

Huésped	$\rho(\mathbf{r}_{PCE})^a$	$H_{PCE}^b$	$H_{PCE}/\rho(\mathbf{r}_{PCE})^c$
<b>Feniletilamina</b>	0.0282	0.0049	0.1714
<b>Dopamina</b>	0.0292	0.0049	0.1665
<b>Sertralina</b>	0.0073	0.0022	0.2961

<sup>a</sup>Densidad electrónica en el punto crítico de enlace (u.a.).

<sup>b</sup>Densidad de energía electrónica total en el punto crítico de enlace (u.a.).

<sup>c</sup>Orden de enlace.

Los valores del orden de enlace ( $H_{PCE}/\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ) son consistentes con la conclusión anterior. La interacción con feniletilamina y dopamina presenta valores similares y en el caso de sertralina, el orden de enlace es más grande. Esto indica que la interacción con cloro es más débil que con nitrógeno, el valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace lo corrobora. Estos valores son consistentes con la energía de interacción correspondiente.

Además, el análisis de la densidad en el punto crítico de enlace coincide con la información del índice NCI graficado para las estructuras Mg<sub>2</sub>(olz) prístinas y los tres sistemas con la energía de interacción más negativa presentado en la **Figura 5.4**. Una diferencia entre las BioMOFs prístinas, **(a)**, y **(b)** que es el sistema FEA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), es la aparición de una nueva señal indicada con la primer flecha amarilla de izquierda a derecha. Esta nueva señal está relacionada con la interacción de feniletilamina con el OMS de Mg<sub>2</sub>(olz). Otra diferencia, indicada con la segunda flecha amarilla, es que la región en el centro que corresponde a interacciones atractivas débiles (de color verde) está más poblada. Esto se puede explicar por la contribución del resto de interacciones no covalentes determinadas entre feniletilamina y Mg<sub>2</sub>(olz), que no son interacciones con centros metálicos.

Resultados similares se observan en la gráfica del NCI para el sistema DA-1@Mg<sub>2</sub>(olz) en la **Figura 5.4 (c)**, para el cual, las nuevas interacciones, también se indican con dos flechas amarillas. Mientras que, para SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz), **(d)**, no hay una nueva señal, sólo se observa la región del centro más poblada en comparación con la de las estructuras Mg<sub>2</sub>(olz), se señala con la primera flecha amarilla la región donde no aparece una nueva señal y con la segunda la región más poblada de interacciones no covalentes. Aunque, en todos los sistemas se forman interacciones no covalentes con el sitio de metal abierto, en el caso de la sertralina esta interacción corresponde a Mg ··· Cl, la cual es más débil en comparación con los otros dos sistemas. Este análisis está de acuerdo con la energía de interacción y es consistente con las propiedades de la densidad en el punto crítico de enlace, **Tabla 5.6**.

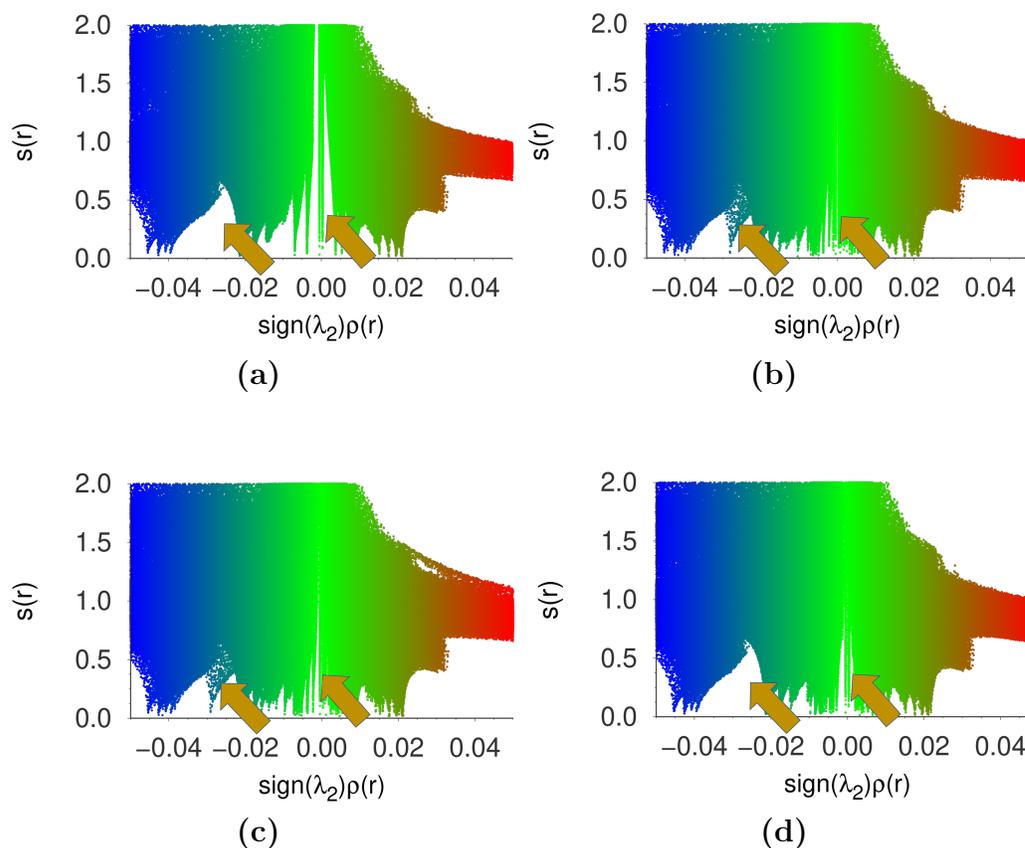


Figura 5.4: Índice de interacciones no covalentes de, (a) las BioMOFs prístinas Mg<sub>2</sub>(olz), y los sistemas más estables (b) FEA-1@Mg<sub>2</sub>(olz), (c) DA-1@Mg<sub>2</sub>(olz) y (d) SER-1@Mg<sub>2</sub>(olz). Valores del gradiente de densidad reducido,  $s(r)$ , versus la densidad multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$ . Todas las cantidades en unidades atómicas (u.a.). La escala en el eje  $x$  es -0.05 u.a. a 0.05 u.a.

El estudio de las interacciones no covalentes a profundidad es de gran importancia para el diseño de sistemas de administración de fármacos, especialmente para sistemas que puedan exhibir liberación sostenida. Ya que la forma de liberación de los fármacos está relacionada con las interacciones no covalentes huésped-anfitrión y la energía de interacción.

Para ampliar el análisis de las interacciones no covalentes, se calcularon las cargas atómicas con base en las poblaciones de Mulliken, éstas se muestran

en la **Tabla 5.7**. En el caso de los sistemas con feniletilamina y dopamina se observan resultados similares, la carga, en el átomo de nitrógeno de la amina que forma la interacción alcalinatérrica, se vuelve menos negativa en comparación con la molécula aislada.

Los átomos de Mg disminuyen su carga (se vuelve menos positiva) en los sistemas con feniletilamina y dopamina, lo que explica la diferencia de carga en el N. Sin embargo, en el tercer sistema, con sertralina, no se observa esto. En este caso el átomo de Cl, además forma interacciones con dos oxígenos y un carbono, que mantienen su carga sin cambios importantes. Por otra parte, los átomos cercanos al cloro en la molécula de sertralina, presentan diferencias notables de carga, lo que puede explicar el cambio en la carga del cloro, por medio de la redistribución o reacomodo de la densidad electrónica sobre la propia molécula.

Tabla 5.7: Átomos relacionados en la interacción alcalinatérrica en las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz). En el caso de la interacción con sertralina, además se presentan los átomos relacionados con el resto de interacciones que se forman con el átomo de cloro.

Molécula huésped	Átomo	<sup>a</sup>		Átomo	<sup>d</sup>	
		<i>q</i> <sub>Aislada</sub>	<i>q</i> <sub>Encapsulada</sub>		<i>q</i> <sub>Mg<sub>2</sub>(olz)</sub> <sup>c</sup>	<i>q</i> <sub>Mg<sub>2</sub>(olz)</sub>
					<i>Prístinas</i>	<i>Anfitrión</i>
FEA	N	-0.612	-0.579	Mg	1.269	1.254
DA	N	-0.614	-0.585	Mg	1.269	1.251
				Mg	1.269	1.268
SER	Cl	-0.176	-0.234	O	8.581	8.580
				O	8.715	8.718
				C	5.781	5.779

<sup>a</sup> Cargas atómicas del análisis de población de Mulliken para las moléculas aisladas

<sup>b</sup> Cargas atómicas del análisis de población de Mulliken para las moléculas encapsuladas

<sup>c</sup> Cargas atómicas del análisis de población de Mulliken para las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) prístinas

<sup>d</sup> Cargas atómicas del análisis de población de Mulliken para las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) como anfitrionas

### 5.3. Conclusiones

La feniletilamina se encapsula en las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) formando interacciones no covalentes, entre éstas sobresale la interacción alcalinatérrica con el

sitio de metal abierto, es decir, la interacción formada entre el metal Mg de las BioMOFs y el nitrógeno de la amina primaria de la feniletilamina, esto es consistente con lo reportado experimentalmente. Las moléculas de dopamina y sertralina también se encapsulan en Mg<sub>2</sub>(olz) por medio de interacciones no covalentes. Los grupos funcionales presentes en cada molécula, son importantes para modificar la energía de interacción. La interacción con el OMS tiene una contribución mayor a la energía de interacción cuando se forma con nitrógeno, en comparación con oxígeno, carbono y cloro.

En conjunto, los puentes de hidrógeno no convencionales tienen un gran peso sobre la energía de interacción, como se observa en los sistemas con dopamina, donde estas interacciones representan del 25 % al 60 % aproximadamente. También las interacciones entre heteroátomos resultan relevantes para la energía de interacción, tal es el caso de los sistemas con sertralina. La molécula de sertralina no forma interacciones con el metal a través del nitrógeno; sin embargo, como la sertralina tiene átomos de cloro se favorecen las interacciones con éstos, y cuando se forma una interacción con los OMSs se observa una redistribución de la densidad electrónica sobre la propia sertralina. Mientras, en los sistemas con feniletilamina y dopamina se determinó una transferencia de densidad electrónica del nitrógeno hacia los átomos del metal magnesio. Las propuestas estudiadas tienen energías de interacción prometedoras como sistemas de administración de fármacos, similares a sistemas de administración de fármacos con MOFs reportados de forma exitosa. De esta manera las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) son una buena alternativa para encapsular estas moléculas relacionadas con el funcionamiento del SNC. Las interacciones no covalentes, que se ven reflejadas en la energía de interacción, surgen con base en la naturaleza de los grupos funcionales y átomos en el sistema. Tomando en cuenta los resultados en el presente estudio se propone que la energía de interacción huésped-anfitrión para moléculas de interés que contengan aminas primarias, se puede favorecer utilizando BioMOFs que contengan OMSs. Destacando la importancia del diseño racional

y la funcionalización como parte fundamental en el estudio de sistemas de administración de fármacos.

# Capítulo 6

## SU-101

### 6.1. Metodología

Los cálculos con SU-101 se realizaron a partir de la información cristalográfica experimental reportada. [22] Se realizó una optimización parcial, dejando libres los núcleos de hidrógeno y se optimizaron también los parámetros de malla.

Primero se estudiaron las BioMOFs prístinas, con base en este análisis se propusieron diferentes orientaciones de las moléculas huésped comenzando con feniletilamina y, posteriormente, dopamina dentro de los poros de SU-101. Nuevamente se realizaron optimizaciones parciales, dejando libres los núcleos de las moléculas huésped y los hidrógenos de las BioMOFs, y se realizó el análisis de las interacciones huésped-anfitrión con la metodología previamente descrita.

La geometría original de las estructuras SU-101 presentaba ocho moléculas de agua, cuatro en el centro de la cavidad y cuatro distribuidas cerca de cada uno de los cuatro nodos del poro. Por un lado, los sistemas huésped-anfitrión se probaron de forma anhidra, sin ninguna molécula de agua (SU-101-A), por otro, se removieron las moléculas de agua del centro de la cavidad y las cuatro restantes se estudiaron como parte de una funcionalización (SU-101-H).

Se probó también otra propuesta de funcionalización, a través de la adición estocástica de una molécula de agua a los sistemas huésped-anfitrión formados entre SU-101-A y SU-101-H con feniletilamina y dopamina (huésped@SU-101-A-H<sub>2</sub>O y huésped@SU-101-H-H<sub>2</sub>O), y una molécula de metanol a los sistemas con dopamina (DA@SU-101-A-M y DA@SU-101-H-M). Para incorporar estocásticamente estas moléculas, a las cavidades de las BioMOFs, se utilizó el programa RISSA [111] (*Restricted Isomers Searching by Simulated Annealing*), que ha sido desarrollado en el grupo de trabajo. Posteriormente, se optimizaron las posiciones atómicas de la feniletilamina o dopamina y la molécula de H<sub>2</sub>O o MeOH, según el caso.

La energía de interacción  $E_{int}$  se calculó con la ecuación,

$$E_{int} = E_{SU-101...Huésped} - E_{SU-101} - E_{Huésped} \quad (6.1)$$

donde  $E_{SU-101...Huésped}$  representa la energía del sistema total, es decir, las BioMOFs con feniletilamina o dopamina, el cálculo de esta energía se describe en el párrafo anterior. La  $E_{SU-101}$  es la energía de las BioMOFs prístinas, y  $E_{Huésped}$  es la energía de optimización de la molécula huésped correspondiente. En el caso de la funcionalización con H<sub>2</sub>O o MeOH, la energía del sistema total corresponde a las BioMOFs con la molécula huésped (feniletilamina o dopamina) más la(s) molécula(s) de H<sub>2</sub>O o MeOH, según sea el caso; y la  $E_{SU-101}$  se refiere a las BioMOFs con la(s) molécula(s) de H<sub>2</sub>O o MeOH.

## 6.2. Resultados

### 6.2.1. BioMOFs prístinas

El análisis de la conectividad de las estructuras prístinas anhidras (SU-101-A, que se observan en la **Figura 6.1**) se muestra en la **Tabla 6.1**, los valores revelan que la interacción entre los átomos de Bi y los  $\mu_4$ -oxígenos en la unidad de construcción secundaria se pueden clasificar como interacciones

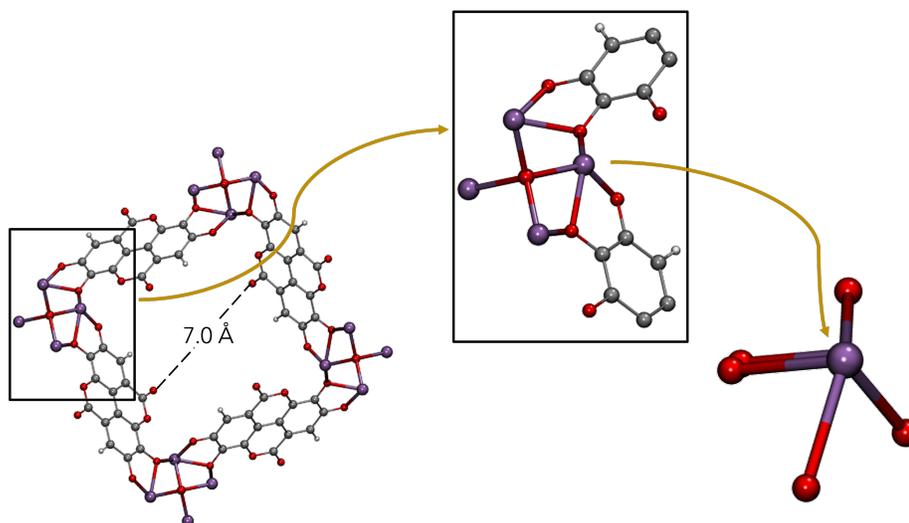


Figura 6.1: A la izquierda se muestra un poro (tetragonal) de las BioMOFs SU-101 y su diámetro (en angstroms (Å)). Al centro, la ampliación de una sección sobre el eje Z correspondiente a un nodo inorgánico y una parte de los ligantes, y a la derecha, la representación del sitio de metal abierto  $\text{Bi}^{+3}$  aislado. Esferas rojas para átomos de oxígeno, moradas para átomos de bismuto, grises para átomos de carbono y blancas para átomos de hidrógeno.

no covalentes, según los valores de la densidad en el punto crítico de enlace ( $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ) y el signo del laplaciano de la densidad ( $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ). [69] Además, dado que los valores de la densidad de energía electrónica total en el punto crítico ( $H_{PCE}$ ) son menores a cero, estas interacciones se identifican como interacciones tipo dativo. [86]

Tabla 6.1: Análisis en el punto crítico de enlace de las interacciones  $\text{Bi} \cdots \text{O}$  en las estructuras SU-101-A.

Propiedad	Intervalo de valores (u.a.)
$\rho(\mathbf{r}_{PCE})^a$	(0.0504, 0.0984)
$H_{PCE}^b$	(-0.0063, -0.0302)
$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}_{PCE})^c$	> 0

<sup>a</sup>Densidad electrónica en el punto crítico de enlace.

<sup>b</sup>Densidad de energía electrónica total en el punto crítico de enlace.

<sup>c</sup>Valor del laplaciano de la densidad en el punto crítico de enlace.

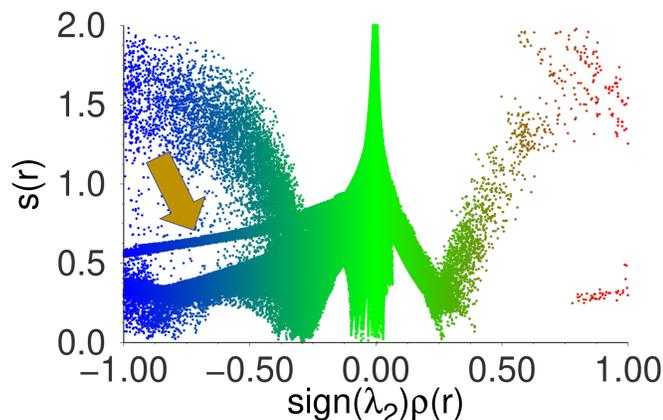


Figura 6.2: Índice de interacciones no covalentes de SU-101 donde se indica, con una flecha amarilla, la curva correspondiente a la interacción Bi  $\cdots$  O. Gradiente reducido de la densidad,  $s(r)$ , versus la densidad electrónica multiplicada por el signo del segundo eigenvalor de la matriz del Hessiano,  $\text{signo}(\lambda_2)\rho(\mathbf{r})$  con un corte de -1.00 a 1.00 u.a.

El índice NCI en la **Figura 6.2** presenta una curva en la zona de las interacciones atractivas (parte azul, señalada con una flecha amarilla). Esta curva es diferente a la observada en las BioMOFs  $\text{Mg}_2(\text{olz})$  de la **Figura 5.2**. La curva en las estructuras  $\text{Mg}_2(\text{olz})$  en comparación con la que aparece en SU-101-A, se origina y se corta en un valor mayor del gradiente de la densidad reducida en el eje de las  $y$ . Estos resultados sugieren que la curva obtenida en SU-101-A está relacionada con interacciones diferentes a las iónicas observadas en  $\text{Mg}_2(\text{olz})$ .

Los valores de la densidad electrónica fueron a la vez modelados en 3D, con este análisis se encontró, por analogía, que la curva discutida corresponde a las interacciones relacionadas con los núcleos de Bi. De tal forma y en correspondencia con las propiedades de la densidad en el punto crítico de enlace, las interacciones Bi  $\cdots$  O se identifican como interacciones de tipo dativo, que son interacciones no covalentes, de acuerdo a la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas [82] utilizada en este estudio.

## 6.2.2. Sistemas huésped@SU-101

Las BioMOFs SU-101 primero se probaron en el encapsulamiento de la molécula modelo feniletilamina (FEA) y, posteriormente, usando como base los resultados de este análisis, se propusieron diferentes posiciones de la dopamina dentro los poros.

Se obtuvieron dos geometrías de feniletilamina con las BioMOFs SU-101-A. En la **Figura 6.3** se muestran ambas. La geometría más estable **(a)** presenta una  $E_{int}$  aproximadamente 10 kcal mol<sup>-1</sup> más negativa, principalmente ésta se debe a la interacción pnictógeno, Bi  $\cdots$  N, reportada en la **Tabla 6.2**, que no está presente en la menos estable, **(b)**.

Para estudiar el efecto de moléculas pequeñas como una forma de funcionalización de los poros, se agregó una molécula de H<sub>2</sub>O de forma estocástica a las estructuras **(a)** y **(b)**. Dando como resultado dos geometrías estables: **(a)-H<sub>2</sub>O** y **(b)-H<sub>2</sub>O**, **Figura 6.3**.

En el sistema **(a)-H<sub>2</sub>O** no se forma ninguna interacción entre la molécula

Tabla 6.2: Interacciones no covalentes determinadas utilizando QTAIM. Sistemas: **(a)** FEA-1@SU-101-A, **(b)** FEA-2@SU-101-A, **(c)** FEA-1@SU-101-H y **(d)** FEA-2@SU-101-H.

Sist. <sup>a</sup>	$E_{int}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	Puente-H Conv. <sup>b</sup>	Puente-H no no Conv. <sup>c</sup>	Puente H-H <sup>d</sup>	Puente diH <sup>e</sup>	Int. entre Het. <sup>f</sup>	Int. Bi <sup>+3</sup> <sup>g</sup>	N. total <sup>h</sup>
<b>(a)</b>	-41.2	2	12	0	1	4	Bi $\cdots$ N	19
<b>(b)</b>	-32.9	2	9	0	1	1	-	13
<b>(c)</b>	-31.2	2	15	1	2	1	-	21
<b>(d)</b>	-30.2	0	15	0	2	1	-	19

<sup>a</sup>Sistema huésped-anfitrión.

<sup>b</sup>Puente de hidrógeno convencional.

<sup>c</sup>Puente de hidrógeno no convencional.

<sup>d</sup>Puente Hidrógeno-Hidrógeno.

<sup>e</sup>Puente dihidrógeno.

<sup>f</sup>Interacciones entre heteroátomos.

<sup>g</sup>Interacción con Bi<sup>+3</sup>.

<sup>h</sup>Número total de interacciones no covalentes.

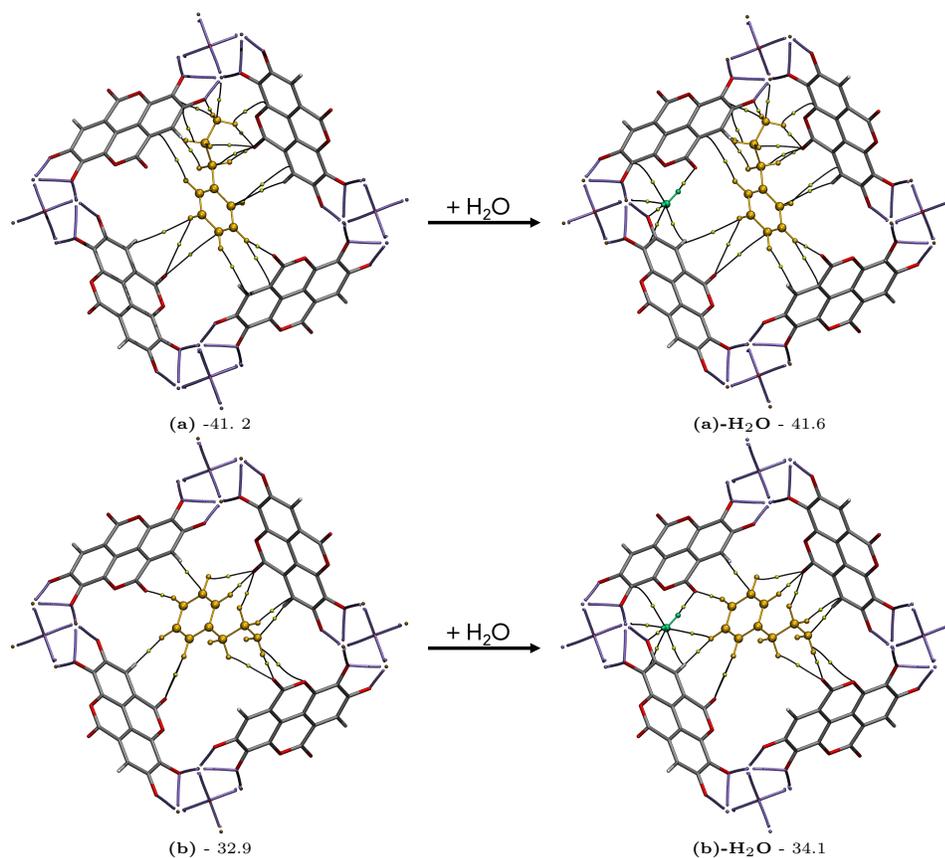


Figura 6.3: A la izquierda las geometrías más estables de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-A: **(a)** FEA-1@SU-101-A y **(b)** FEA-2@SU-101-A, y a la derecha el resultado de agregar a estas geometrías una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ : **(a)- $\text{H}_2\text{O}$**  FEA-1@SU-101-A- $\text{H}_2\text{O}$  y **(b)- $\text{H}_2\text{O}$**  FEA-2@SU-101-A- $\text{H}_2\text{O}$ . Energías de interacción de la feniletilamina en  $\text{kcal mol}^{-1}$ . Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

de agua y la feniletilamina, mientras que en **(b)- $\text{H}_2\text{O}$**  se forma sólo una, un puente de hidrógeno no convencional. En este último sistema la  $E_{int}$  de la feniletilamina con las BioMOFs cambia de  $-32.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  a  $-34.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mientras el sistema **(a)- $\text{H}_2\text{O}$**  no presenta una diferencia apreciable.

Siguiendo con la propuesta de funcionalización a través de moléculas de agua se estudiaron los sistemas de, feniletilamina y las BioMOFs que presentan moléculas de agua formando interacciones con los cuatro OMS en el

poro, SU-101-H. Se obtuvieron dos geometrías mostradas en la **Figura 6.4**. En este caso la  $E_{int}$  para la feniletilamina es muy similar en ambas, y se observa en la **Tabla 6.2** que las interacciones no covalentes con mayor frecuencia son los puentes de hidrógeno no convencionales. Lo que destaca la importancia de estas interacciones en la encapsulación de la feniletilamina en SU-101-H.

En general, se observa que la  $E_{int}$  de la feniletilamina resulta menos negativa al tener cuatro moléculas de  $H_2O$  en el sistema, ya que estas moléculas están formando interacciones con los OMSs del poro, y la molécula de feniletilamina queda encapsulada en el centro de la cavidad sin tener acceso a las interacciones con los centros metálicos.

En la **Figura 6.5** se puede observar **(d)-5·H<sub>2</sub>O**, es decir, el sistema con cinco moléculas de  $H_2O$  que resulta de agregar una molécula de agua más a las estructuras **(d)**. En **(d)-5·H<sub>2</sub>O** la  $E_{int}$  de la feniletilamina se vuelve más negativa por tres  $kcal\ mol^{-1}$  en comparación al sistema con cuatro moléculas, que es el sistema **(d)** en la **Figura 6.4**. Se forman tres interacciones entre la feniletilamina y la quinta molécula de agua adicionada, dos puentes

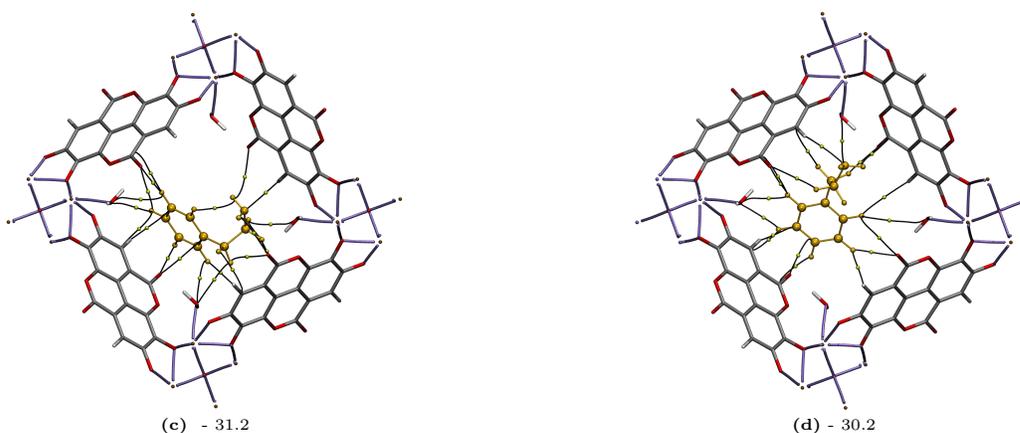


Figura 6.4: Geometrías más estables de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-H: **(c)** FEA-1@SU-101-H y **(d)** FEA-2@SU-101-H. Energía de interacción de la feniletilamina ( $E_{int}$ ) en  $kcal\ mol^{-1}$ . Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

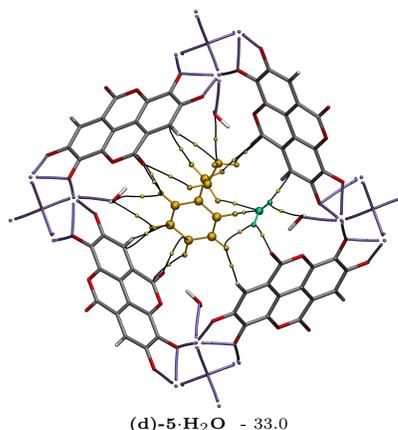


Figura 6.5: Geometría más estable de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-H más una molécula de H<sub>2</sub>O: **(d)**-5·H<sub>2</sub>O FEA-1@SU-101-H-H<sub>2</sub>O. Energía de interacción de la feniletilamina ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

de hidrógeno convencionales y un puente H-H. Se analizaron los valores de densidad en el punto crítico para cada interacción de la feniletilamina sin y con la molécula de H<sub>2</sub>O adicionada. En este caso las interacciones que se mantienen después de agregar la molécula de agua no se ven alteradas. Sin embargo, cuatro de las interacciones que se formaron entre la feniletilamina y la pared del poro en el sistema **(d)** sin la molécula de agua adicional, ya no aparecen por la posición que ésta ocupa. Estas observaciones pueden explicar la modificación en la  $E_{int}$ .

Usando como base este análisis de la feniletilamina como molécula modelo, se propusieron diferentes posiciones de la dopamina (DA) en los poros de SU-101-A. Se obtuvieron tres orientaciones estables que se pueden ver en la **Figura 6.6**. El sistema energéticamente más estable, con  $E_{int}$  igual a -47.5 kcal mol<sup>-1</sup> reportado en la **Tabla 6.3**, corresponde al de la dopamina que interactúa con el centro metálico formando una interacción piectógeno Bi ··· N al igual que lo observado en la feniletilamina.

Para probar la funcionalización con moléculas de agua, en este caso, a partir de las geometrías **(a)**, **(b)** y **(c)** se agregó una molécula de agua de

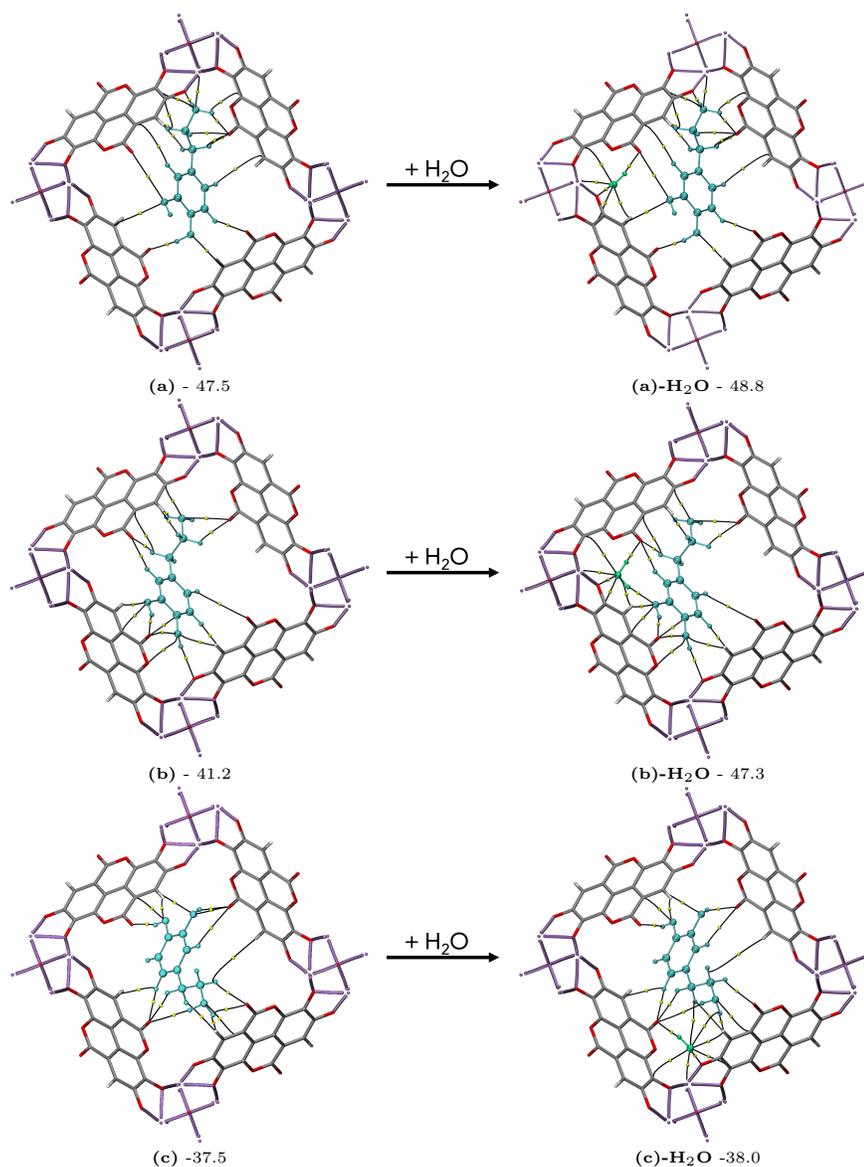


Figura 6.6: A la izquierda las geometrías más estables de la dopamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-A: **(a)** DA-1@SU-101-A, **(b)** DA-2@SU-101-A y **(c)** DA-3@SU-101-A, y a la derecha el resultado de agregar a estas geometrías una molécula de H<sub>2</sub>O: **(a)-H<sub>2</sub>O** DA-1@SU-101-A-H<sub>2</sub>O, **(b)-H<sub>2</sub>O** DA-2@SU-101-A-H<sub>2</sub>O y **(c)-H<sub>2</sub>O** DA-3@SU-101-A-H<sub>2</sub>O. Energías de interacción de la dopamina en kcal mol<sup>-1</sup>. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

Tabla 6.3: Interacciones no covalentes determinadas utilizando QTAIM. Sistemas: **(a)** DA-1@SU-101-A, **(b)** DA-2@SU-101-A, **(c)** DA-3@SU-101-A, **(d)** DA-1@SU-101-H, **(e)** DA-2@SU-101-H, **(f)** DA-3@SU-101-H y **(g)** DA-4@SU-101-H.

Sist. <sup>a</sup>	$E_{int}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	Puente-H Conv. <sup>b</sup>	Puente-H no no Conv. <sup>c</sup>	Puente H-H <sup>d</sup>	Puente diH <sup>e</sup>	Int. entre Het. <sup>f</sup>	Int. Bi <sup>+3</sup> <sup>g</sup>	N. total <sup>h</sup>
<b>(a)</b>	-47.5	3	8	2	0	5	Bi ··· N	18
<b>(b)</b>	-41.2	2	9	0	1	6	–	18
<b>(c)</b>	-37.5	4	6	2	1	4	–	17
<b>(d)</b>	-36.4	2	14	2	0	5	–	23
<b>(e)</b>	-33.9	2	10	1	0	4	–	17
<b>(f)</b>	-31.4	4	9	2	1	3	–	19
<b>(g)</b>	-25.2	3	8	1	0	7	–	19

<sup>a</sup>Sistema huésped-anfitrión.

<sup>b</sup>Puente de hidrógeno convencional.

<sup>c</sup>Puente de hidrógeno no convencional.

<sup>d</sup>Puente Hidrógeno-Hidrógeno.

<sup>e</sup>Puente dihidrógeno.

<sup>f</sup>Interacciones entre heteroátomos.

<sup>g</sup>Interacción con Bi<sup>+3</sup>.

<sup>h</sup>Número total de interacciones no covalentes.

forma estocástica a cada una y se obtuvieron las geometrías **(a)-H<sub>2</sub>O**, **(b)-H<sub>2</sub>O** y **(c)-H<sub>2</sub>O**, en la **Figura 6.6** se muestran estas geometrías.

Al analizar la  $E_{int}$  de la dopamina entre los sistemas sin y con la molécula de agua adicional, se puede observar que en **(a)-H<sub>2</sub>O** y **(c)-H<sub>2</sub>O** el cambio es de aproximadamente una 1 kcal mol<sup>-1</sup>, mientras que en el sistema **(b)-H<sub>2</sub>O** se presenta un cambio de 6 kcal mol<sup>-1</sup>. Este cambio se asocia a la formación de dos puentes de hidrógeno convencionales por parte de la molécula de H<sub>2</sub>O, uno con un grupo carbonilo de las BioMOFs, O-H ··· O=C y otro con un hidroxilo de la dopamina O-H ··· O-H, lo que se puede observar en el apéndice B en la **Figura B.3**, mientras que en **(a)-H<sub>2</sub>O** no se forma ninguna interacción por parte de la molécula de H<sub>2</sub>O con la dopamina y en **(c)-H<sub>2</sub>O**, aunque se forman dos interacciones, éstas son más débiles que las

interacciones formadas en el **(b)**-H<sub>2</sub>O. En **(c)**-H<sub>2</sub>O se identificó un puente de hidrógeno convencional N-H ··· O-H con  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0052$  u.a. y uno no convencional C-H ··· O-H con  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0024$  u.a., mientras en **(b)**-H<sub>2</sub>O, el puente O-H ··· O=C muestra una  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0422$  u.a. y el O-H ··· O-H una  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0202$  u.a.

La **Figura 6.6 (a)**-H<sub>2</sub>O muestra el caso en el cual la molécula de agua no forma interacciones con la dopamina. Sin embargo, forma una interacción con un OMS y la dopamina con otro. La interacción de la dopamina Bi ··· N, es más fuerte que Bi ··· O, con la molécula de agua. De acuerdo al valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace de 0.032 u.a. y 0.030 u.a., respectivamente. Esta tendencia, también se observó en las interacciones formadas con los OMSs en las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz), pero con el metal Mg(II). Sin embargo, se observa que la interacción pnictógeno es más fuerte que las alcalinatórrreas.

Para continuar analizando el efecto de la funcionalización con moléculas de H<sub>2</sub>O se estudió el encapsulamiento de dopamina en las BioMOFs SU-101-H con cuatro moléculas de H<sub>2</sub>O, cada una cerca de un OMS en el poro. Se obtuvieron cuatro geometrías que se encuentran en la **Figura 6.7**. En los sistemas **(d)** y **(f)** la dopamina esta en el centro del poro, mientras que en **(e)** y **(g)** se encuentra cerca de una pared de las estructuras. En la **Tabla 6.3** se encuentran todas las interacciones no covalentes determinadas para cada sistema. En general se observa que a diferencia de los sistemas con SU-101-A, las cuatro estructuras más estables obtenidas muestran  $E_{int}$  menos negativa, y mayor cantidad de interacciones no covalentes totales. Esta observación también se presentó con feniletilamina en los poros de SU-101-H, sin embargo, con la molécula de dopamina que tiene dos grupos hidroxilo en el anillo, se identificó la formación de más puentes de hidrógeno convencionales e interacciones entre heteroátomos.

Los datos de la **Tabla 6.3** indican que la  $E_{int}$  de la dopamina disminuye al tener moléculas de agua formando interacciones con los OMSs de

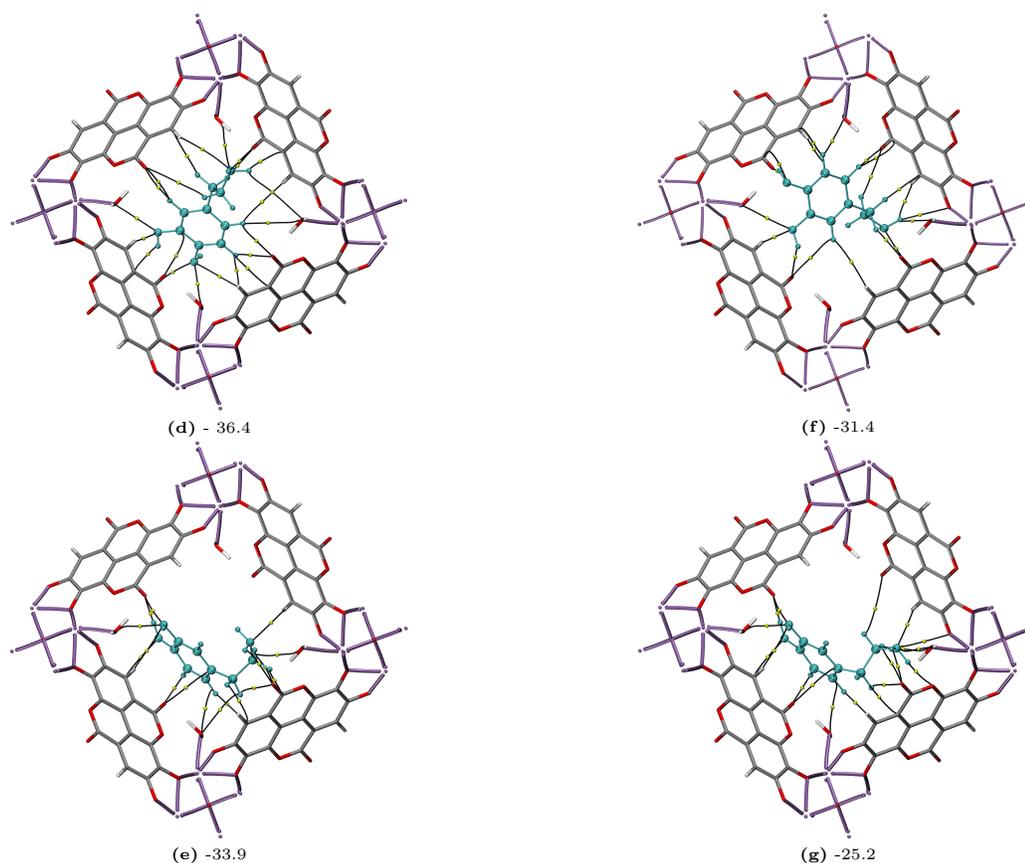


Figura 6.7: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías: (d) DA-1@SU-101-H, (e) DA-2@SU-101-H, (f) DA-3@SU-101-H y (g) DA-4@SU-101-H. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

las BioMOFs. Para realizar un análisis más profundo sobre estos efectos, se incorporó estocásticamente una molécula de agua más en los sistemas (f).

En la **Tabla 6.3** se observa que entre estos sistemas, el (d) presenta la energía de interacción más negativa (igual a - 36.4 kcal mol<sup>-1</sup>). Estas estructuras muestran la mayor cantidad de puentes de hidrógeno no convencionales e interacciones no covalentes en total, 14 y 23, respectivamente.

El único sistema en el que se identificó un puente dihidrógeno fue en el (f), este sistema tiene una  $E_{int}$  igual a - 31.4 kcal/mol<sup>-1</sup>, y presenta 19 interacciones no covalentes totales al igual que el sistema (g). Sin embargo, a

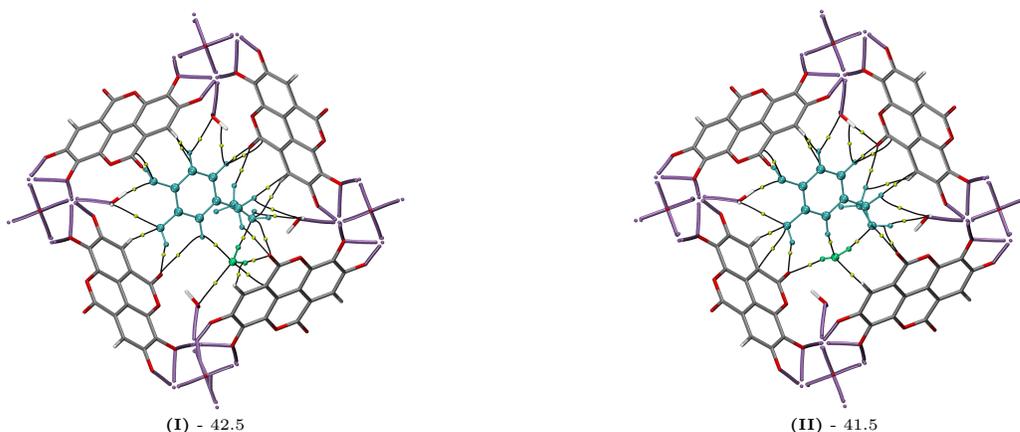


Figura 6.8: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en  $\text{kcal mol}^{-1}$  de la dopamina en las geometrías más estables **(f)**-5·H<sub>2</sub>O DA-3@SU-101-H-H<sub>2</sub>O: **(I)** y **(II)**. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

diferencia del sistema **(f)**, el **(g)** está formado por un número muy similar de puentes de hidrógeno no convencionales e interacciones entre heteroátomos, 8 y 7, respectivamente.

En general, en los sistemas que no se forma una interacción de tipo pnictógeno con la dopamina, la cantidad de puentes de hidrógeno no convencionales es la más relevante para el encapsulamiento de esta molécula, lo que coincide con lo observado en el caso de la feniletilamina. Ya que, las interacciones no covalentes se forman gracias a los grupos funcionales de la molécula huésped, las paredes de los poros de las estructuras SU-101-H y las moléculas de agua.

En la **Figura 6.8** se encuentran las dos geometrías obtenidas con cinco moléculas de H<sub>2</sub>O, es decir **(f)**-5·H<sub>2</sub>O: **(I)** y **(II)**.

Éstas presentan energías de interacción de la dopamina, aproximadamente 10  $\text{kcal mol}^{-1}$  más negativas que el sistema **(f)** con cuatro moléculas de agua. Se piensa que esto se relaciona con la formación de interacciones no covalentes importantes entre la molécula de agua adicionada estocásticamente y la dopamina. En los dos sistemas se determinó un puente de hidrógeno convencional que se forma con el nitrógeno de la amina de la dopamina, los

detalles del puente de hidrógeno se encuentran en el **Apéndice B Figura B.3**. Los valores de la densidad en el punto crítico de enlace que presentan estas interacciones son más grandes que los valores del resto de las interacciones no covalentes en cada sistema respectivo. El puente de hidrógeno convencional en el sistema **(I)** presenta un valor de la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0386$  u.a. y en el **(II)** un valor igual a 0.0327 u.a., lo cual se refleja en el cambio en la  $E_{int}$ .

En general, se observa que al agregar moléculas de agua a los sistemas huésped-anfitrión de dopamina con las BioMOFs SU-101-A, es decir, las BioMOFs anhidras, si la molécula de agua forma interacciones con algún OMS y otros grupos funcionales de las BioMOFs pero no de la dopamina, o las interacciones con la dopamina son interacciones muy débiles, la energía de interacción de ésta no se ve modificada significativamente. Por otro lado, en los sistemas con SU-101-H, la energía de interacción de la dopamina, en general se vuelve menos negativa. Mientras que, en los sistemas con cinco moléculas de H<sub>2</sub>O se presenta un mayor cambio en la energía de interacción de la dopamina, ya que se forman más interacciones con la molécula de agua adicionada, y algunas presentan valores altos de la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ .

Como otra propuesta de funcionalización, mediante interacciones no covalentes, se agregaron moléculas de MeOH estocásticamente a los sistemas **(a)** y **(e)**. El primero formado por las BioMOFs SU-101-A con dopamina y el segundo por las BioMOFs SU-101-H también con dopamina.

La molécula de MeOH, de manera similar a las agua, forma interacciones con los grupos funcionales disponibles en las paredes de los poros y con la dopamina, pero en general con una menor energía de interacción. Esto es consistente con la polaridad de las moléculas, que es menor para el metanol que para el agua.

En la **Figura 6.9** se muestran las geometrías **(h)** e **(i)**. Estas se obtuvieron al adicionar una molécula de MeOH al sistema **(a)**, el cual presenta una  $E_{int} = -47.5$  kcal mol<sup>-1</sup> para la dopamina. En la misma figura se observa

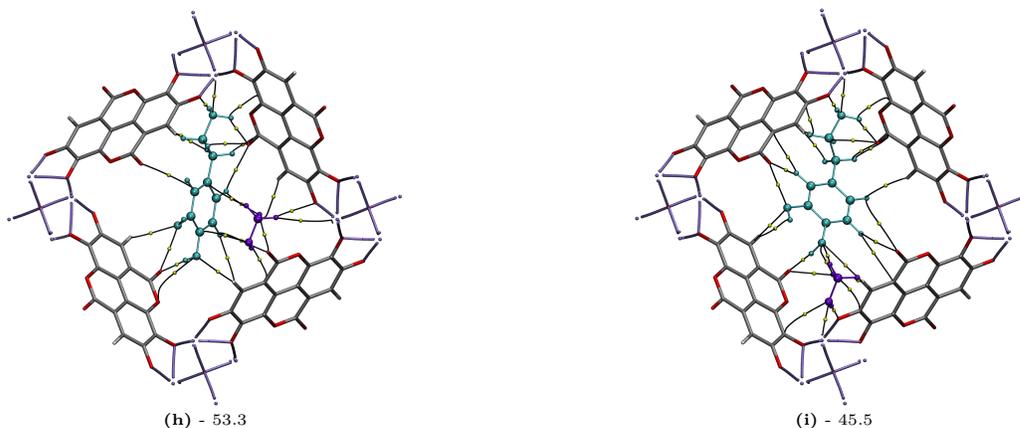


Figura 6.9: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en  $\text{kcal mol}^{-1}$  de la dopamina en las geometrías más estables: **(h)** DA-1@SU-101-A-MeOH y **(i)** DA-2@SU-101-A-MeOH. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

que la energía de interacción de la dopamina en ambos sistemas se modificó, por el cambio en las interacciones no covalentes al adicionar la molécula de MeOH.

En el sistema **(h)** la  $E_{int}$  de la dopamina se vuelve más negativa, esto puede estar relacionado por la pequeña modificación en la geometría de la dopamina provocada por la posición y volumen de la molécula de MeOH. Al analizar la densidad electrónica en el punto crítico de algunas interacciones como la interacción pnictógeno entre la dopamina y el metal bismuto, se observa un cambio de la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0315$  u.a. a  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0367$  u.a. Mientras, en el sistema **(i)** la  $E_{int}$  de la dopamina se vuelve más positiva, disminuyendo  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$ , nuevamente se piensa que esto está relacionado con la posición de la molécula de MeOH, la cual forma una interacción con un OMS disponible. En este caso, la modificación más relevante es el cambio en la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  del puente de hidrógeno convencional que se forma entre un hidroxilo de la dopamina y un grupo carbonilo de la pared del poro de SU-101-A. El puente de hidrógeno convencional pasa de un valor de  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0350$  u.a. a  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0226$  u. a.

Los sistemas **(j)** y **(k)** que se obtuvieron a partir del sistema **(e)** con

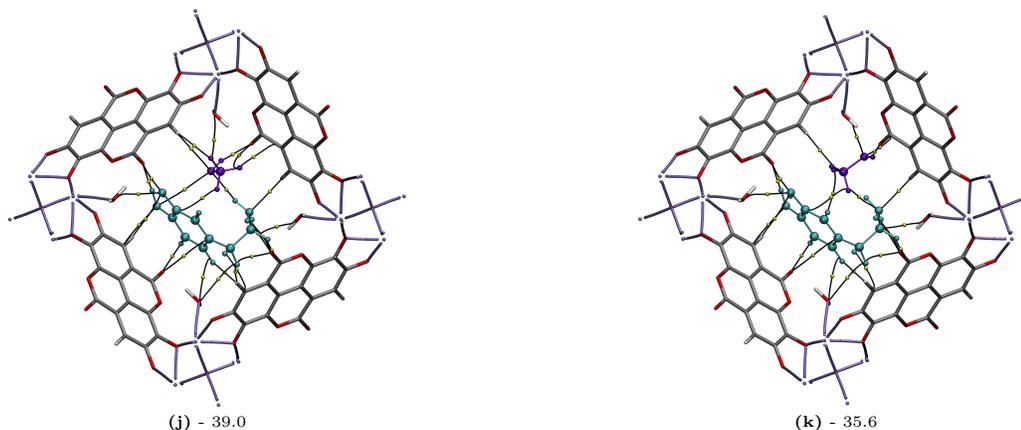


Figura 6.10: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en  $\text{kcal mol}^{-1}$  de la dopamina en las geometrías más estables: **(j)** DA-1@SU-101-H-MeOH y **(k)** DA-2@SU-101-H-MeOH. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

$E_{int} = -33.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ , se encuentran en la **Figura 6.10**. Éstos también presentan un cambio en la energía de interacción de la dopamina con la adición de la molécula de MeOH, el cambio es mayor para el sistema **(j)**.

En los dos casos se forman tres interacciones no covalentes entre el MeOH y la dopamina. Sin embargo, las interacciones son diferentes para cada uno; en **(k)** se forman dos puentes de hidrógeno no convencionales y un puente hidrógeno-hidrógeno, mientras en **(j)** se forma un puente de hidrógeno convencional y uno no convencional, y una interacción entre heteroátomos, el puente de hidrógeno convencional es el que presenta mayor valor de la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE}) = 0.0240 \text{ u.a.}$  En este último sistema se forma una nueva interacción por parte de la dopamina con un hidrógeno de la pared de las BioMOFs y, además, se observó que la  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  cambia de  $0.0062 \text{ u.a.}$  a  $0.0088 \text{ u.a.}$  para la interacción de puente de hidrógeno convencional entre uno de los hidrógenos de la amina de la dopamina y un grupo carbonilo de las BioMOFs (ver detalles de las interacciones en el **Apéndice B, Figura B.4**).

### 6.3. Conclusiones

A través de interacciones no covalentes, la feniletilamina y dopamina se pueden encapsular en las BioMOFs anhidras SU-101-A y las hidratadas SU-101-H, con energías de interacción similares a las de sistemas estudiados para la administración de fármacos reportados en la literatura. Las geometrías más estables corresponden a los sistemas que forman una interacción con el sitio de metal abierto. En el caso de los sistemas con las estructuras con cuatro moléculas de agua, SU-101-H, principalmente se forman puentes de hidrógeno no convencionales.

En las propuestas de funcionalización, mediante interacciones no covalentes, al adicionar una molécula de H<sub>2</sub>O a los sistemas anhidros SU-101-A, ésta preferentemente forma interacciones con los OMSs, y la energía de interacción de la feniletilamina y dopamina se modifican mínimamente. Por otro lado, cuando se tienen cuatro moléculas de agua en el poro, en general, la energía de interacción de feniletilamina y dopamina se vuelven menos negativas. Mientras, la adición de una quinta molécula de H<sub>2</sub>O en estos sistemas, representa mayores cambios en la energía de interacción de las moléculas huésped. Aparecen interacciones importantes entre la molécula de H<sub>2</sub>O y los grupos funcionales de la dopamina y se modifican algunas interacciones de la misma molécula con las estructuras.

Finalmente, se observa que la funcionalización con MeOH, que es una molécula de mayor tamaño que la molécula de agua y con más átomos disponibles para la interacción, provoca cambios en la  $E_{int}$  en todos los casos. Es decir, en los sistemas con SU-101-A y SU-101-H. Las modificaciones a la energía de interacción están relacionadas con los grupos funcionales disponibles, lo que a su vez está relacionado con el volumen de las moléculas huésped y el espacio en los poros.



# Capítulo 7

## HKUST-1

De los resultados discutidos en los dos últimos capítulos podemos decir que las interacciones no covalentes entre huésped-anfitrión son importantes en el encapsulamiento en BioMOFs. De tal forma, el diseño de MOFs a nivel de las interacciones intermoleculares es de gran importancia en la construcción de los sistemas de administración. Como ya se mencionó anteriormente, para modificar la carga de las moléculas de interés en las cavidades de las MOFs y su biodistribución, se recurre al enriquecimiento de las interacciones no covalentes por medio de la funcionalización.

Se mostró que la funcionalización por medio de la adición no covalente de moléculas en los poros, modifica las interacciones no covalentes entre huésped-anfitrión y, esto se ve reflejado en la energía de interacción.

En este capítulo se reporta la funcionalización por medio de la inclusión de moléculas de manera no covalente en las cavidades de las estructuras. Generalmente se utilizan moléculas de tamaño pequeño, por ejemplo de solventes o moléculas reactivas. [59] La elección de las moléculas depende del volumen de poro disponible, los grupos funcionales de las MOFs y moléculas huésped, y su biocompatibilidad. De tal forma, se propone la funcionalización de las MOFs HKUST-1 con moléculas de los solventes: agua, metanol, etanol, acetonitrilo y dimetilformamida ( $H_2O$ , MeOH, EtOH, MeCN y DMF, respectivamente).

## 7.1. Metodología

Se estudió el estado ferromagnético y antiferromagnético de las MOFs HKUST-1, y se eligió mediante parámetros energéticos estudiar la funcionalización en el estado más estable, el ferromagnético. De tal forma, se realizaron optimizaciones completas de las estructuras prístinas, es decir, de los parámetros de celda y coordenadas atómicas; utilizando la Teoría de los Funcionales de la Densidad en sistemas periódicos bajo el esquema de Kohn-Sham [95,96] y bases localizadas.

Las coordenadas atómicas de estas MOFs se obtuvieron del archivo de información cristalográfica experimental. Esta geometría se encontró hidratada, y para comenzar con los cálculos se removieron las moléculas de H<sub>2</sub>O presentes. Todos los cálculos se realizaron con el código Crystal 14, incluidos los de las moléculas huésped aisladas (H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, MeCN y DMF). Se usó el funcional híbrido de intercambio y correlación B3LYP [97] agregando la corrección de Grimme D\*; [98] como conjunto de bases se usó POB-TZVP\_rev2. [99]

En este caso, los cálculos se realizaron con 2 X 2 X 2 puntos  $\mathbf{k}$ , y se estableció un valor de 8 para los parámetros T1 - T3, 12 para T4, y 50 para el último parámetro, T5; los detalles sobre éstos parámetros se encuentran en el **Apéndice A.5**. El método seleccionado, previamente fue informado para estudiar HKUST-1. [112]

Sobre las MOFs optimizadas se estudió el efecto de la funcionalización por la inclusión de moléculas de solvente. Se adicionó una molécula de solvente por celda unitaria en las MOFs HKUST-1. Los sitios de interacción se decidieron con base en un análisis de los mapas del potencial electrostático mostrado en las **Figuras 7.1** y **7.2**. A excepción del caso de la molécula de H<sub>2</sub>O, para la cual se tomaron los datos experimentales **Figura 7.3 (a)**.

La isosuperficie de potencial electrostático para el HKUST-1 muestra una mayor concentración de carga sobre los oxígenos, y una deficiencia sobre los átomos de Cu. Es importante mencionar que las MOFs HKUST-1 tienen

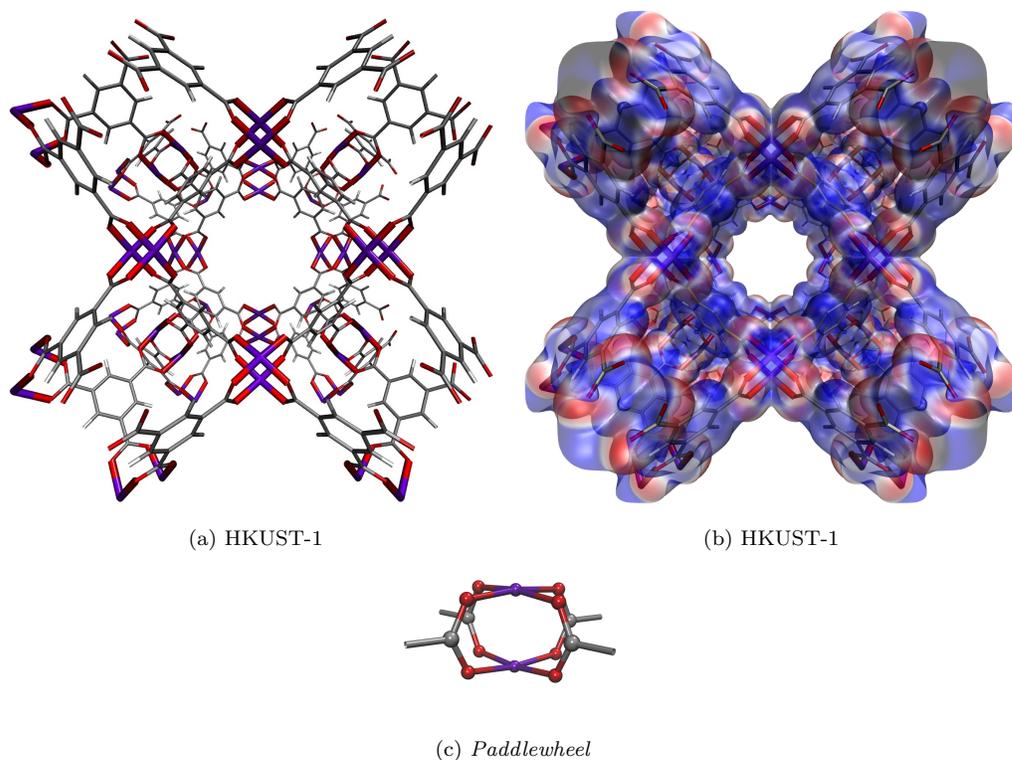


Figura 7.1: (a) Modelo de tubos de una supercelda de HKUST-1. (b) Mapa de potencial electrostático sobre una isosuperficie  $\rho = 0.01$  u.a., de la supercelda de HKUST-1. Valores negativos en rojo y positivos en azul. (c) *Paddlewheel* formada por un par de Cu; cada uno unido ecuatorialmente a cuatro oxígenos carboxílicos de los ligantes 1,3,5-benzenotricarboxilatos. Átomos de carbono en color gris, de oxígeno en rojo, de cobre en morado y los hidrógenos en blanco.

un nodo llamado *paddlewheel* (rueda de paletas). Éste se forma por un par de cobres, donde cada uno interacciona ecuatorialmente con cuatro oxígenos carboxílicos, y en conjunto forman una cavidad, **Figura 7.1 (c)**.

De acuerdo al análisis del potencial electrostático, las moléculas de metanol y etanol (MeOH@HKUST-1 y EtOH@HKUST-1, respectivamente) se colocaron dirigiendo el oxígeno del hidroxilo cerca del sitio de metal abierto, OMS (*Open Metal Site*), como se ve en las **Figuras 7.3 (b) y (c)**. La molécula de MeCN se colocó con el nitrógeno orientado hacia el metal (MeCN@HKUST-1), y la de DMF con el oxígeno carbonílico también hacia

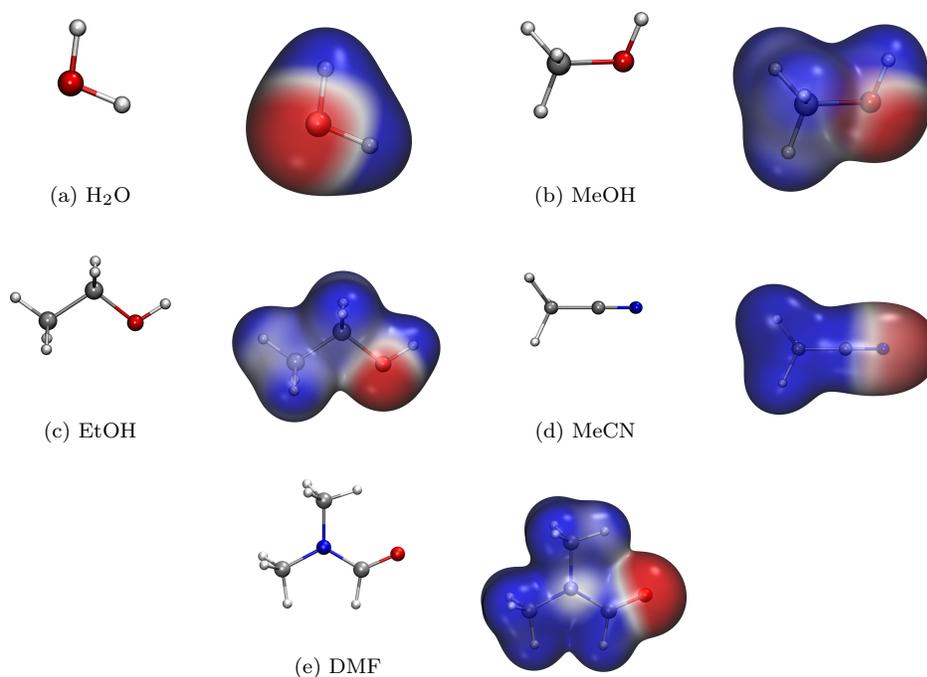


Figura 7.2: Geometría (izquierda) y mapa del potencial electrostático (derecha) sobre una isosuperficie  $\rho = 0.01$  u.a. Moléculas de solvente: **(a)** agua (H<sub>2</sub>O), **(b)** metanol (MeOH), **(c)** etanol (EtOH), **(d)** acetonitrilo (MeCN) y **(e)** dimetilformamida (DMF). Valores negativos en rojo y positivos en azul.

el metal (DMF@HKUST-1), **Figuras 7.3 (d) y (e)**, respectivamente. Las posiciones que se probaron son similares a la observada de forma experimental para las moléculas de H<sub>2</sub>O (H<sub>2</sub>O@HKUST-1).

Para los sistemas con H<sub>2</sub>O, MeOH y MeCN también se probó la adición de una segunda molécula del mismo solvente. En todos los casos, se realizaron optimizaciones totales de los sistemas.

Con la QTAIM [82] se llevó a cabo el análisis de las interacciones intermoleculares. Para el cálculo de estas cantidades se utilizó el código GPUAM, [105, 106] con el módulo Cube3D para sistemas periódicos.

Los valores de energía de interacción por molécula ( $E_{int}$ ) se calcularon utilizando la siguiente ecuación,

$$E_{int} = E_{Anfitrión\cdots Huésped} - E_{Anfitrión} - E_{Huésped} \quad (7.1)$$

donde  $E_{Anfitrión\cdots Huésped}$  representa la energía del sistema total, que fue totalmente optimizado,  $E_{Anfitrión}$  es la energía de las MOFs HKUST-1 prístinas, que también fueron optimizadas totalmente al igual que las moléculas huésped H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH, MeCN y DMF, a las que corresponde el último término de la ecuación,  $E_{Huésped}$ , según sea el caso.

## 7.2. Resultados

### 7.2.1. Análisis de la funcionalización de HKUST-1

En la **Figura 7.3** se encuentran las geometrías más estables para cada sistema solvente@HKUST-1. Las moléculas de H<sub>2</sub>O, MeOH, EtOH y DMF ((**a**), (**b**), (**c**) y (**e**), respectivamente) se unen al OMS con el átomo de oxígeno, mientras la molécula de MeCN que es la **Figura 7.3 (d)** se une por el átomo de nitrógeno. Como se muestra en la **Tabla 7.1** la longitud Cu $\cdots$ Cu del nodo de las MOFs HKUST-1 se modifica después de la funcionalización con una molécula de solvente. La longitud Cu $\cdots$ Cu para las MOFs HKUST-1 prístinas es de 2.54 Å, y aumenta cuando existe una molécula de solvente formando una interacción con uno de los dos Cu del nodo. La menor modificación de esta longitud se presenta cuando la molécula de H<sub>2</sub>O interacciona con el Cu, seguida de MeOH, que es igual a EtOH, le sigue DMF, y por último, la longitud más grande Cu $\cdots$ Cu se obtuvo con la adición de la molécula de MeCN.

La longitud Cu $\cdots$ Solvente, muestra que la molécula que se encuentra más lejos del OMS es la de H<sub>2</sub>O, y la más cercana la de DMF. La molécula de MeOH y EtOH muestran una longitud Cu $\cdots$ Solvente muy similar y la de MeCN es menor a la de H<sub>2</sub>O pero mayor a la de DMF.

En general, cuando la longitud Cu $\cdots$ Solvente disminuye, la longitud Cu $\cdots$ Cu aumenta, y la  $E_{int}$  se vuelve más negativa, lo que indica una inter-

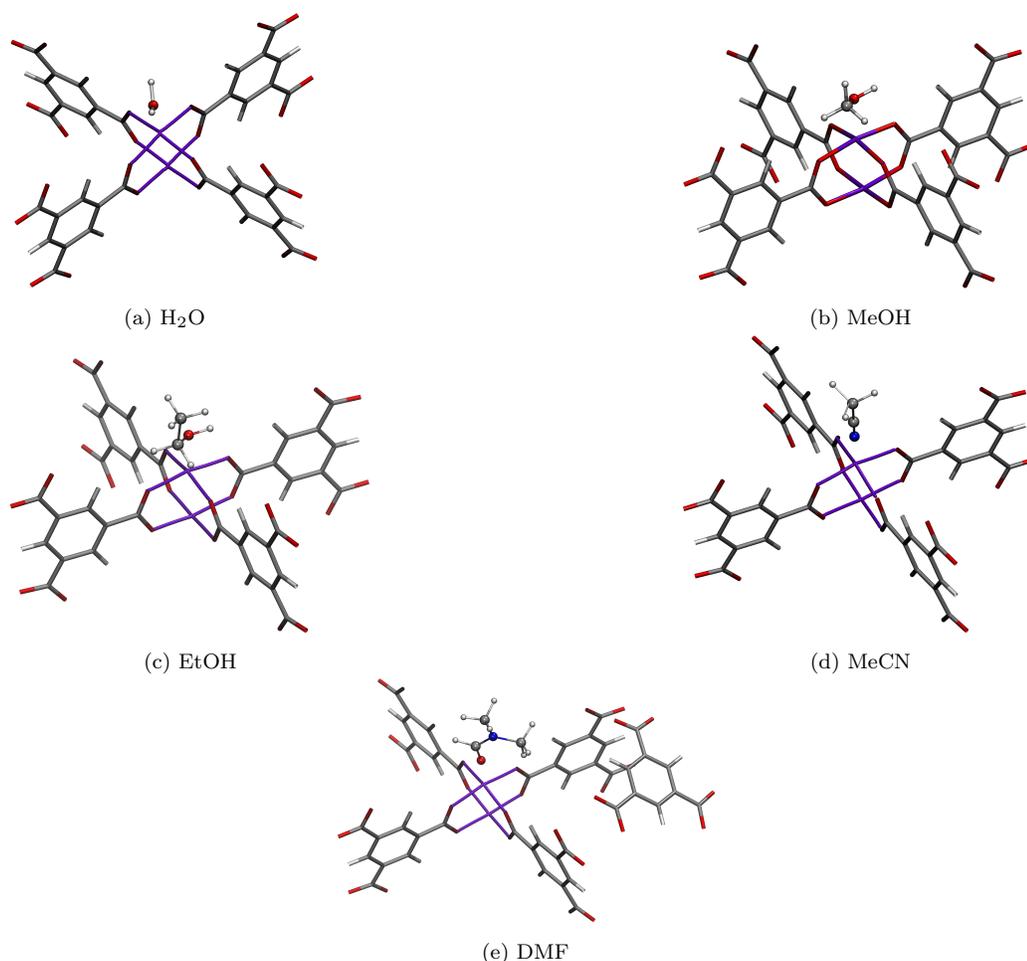


Figura 7.3: Sitio de interacción de las moléculas de solvente: **(a)** agua (H<sub>2</sub>O), **(b)** metanol (MeOH), **(c)** etanol (EtOH), **(d)** acetonitrilo (MeCN) y **(e)** dimetilformamida (DMF). El paddlewheel de HKUST-1 al centro y algunos ligantes alrededor de éste.

acción más fuerte excepto para el sistema con MeCN.

El sistema MeCN@HKUST-1, que tiene la mayor longitud Cu···Cu, la segunda menor longitud Cu···Solvente, y los ángulos O-Cu-O con mayor distorsión (las MOFs prístinas presentan ángulos O-Cu-O de 172.1°); es el único que presenta una interacción Cu···N, el resto son del tipo Cu···O.

Con base en estas observaciones se procedió a analizar con mayor detalle las interacciones Cu···Solvente. En la **Tabla 7.2** se puede ver que la inter-

## HKUST-1

Tabla 7.1: Parámetros geométricos y valores de energía de interacción; relacionados con la funcionalización de HKUST-1 con moléculas de solventes.

@HKUST-1	Cu...Solvente <sup>a</sup>	Cu...Cu <sup>b</sup>	<(O-Cu-O) <sup>c</sup>	$E_{int}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
<b>H<sub>2</sub>O</b>	2.21	2.59	167.0 / 167.0	-12.5
<b>MeOH</b>	2.20	2.60	163.9 / 169.3	-16.9
<b>MeCN</b>	2.14	2.63	164.4 / 163.6	-16.4
<b>EtOH</b>	2.19	2.60	163.7 / 168.8	-17.9
<b>DMF</b>	2.10	2.62	166.2 / 166.1	-18.5

<sup>a</sup>Longitud Cu... Solvente en angstroms (Å).

<sup>b</sup>Longitud Cu... Cu en angstroms (Å).

<sup>c</sup>Ángulo O-Cu-O en grados (°).

<sup>d</sup>Energía de interacción Cu... Solvente.

Tabla 7.2: Interacción Cu...Solvente presente para los sistemas de HKUST-1 y H<sub>2</sub>O, MeOH, MeCN, EtOH y DMF.

@HKUST-1	$H_{PCE} / \rho(\mathbf{r}_{PCE})$ <sup>a</sup>	$H_{PCE}$ <sup>b</sup>	$\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ <sup>c</sup>
<b>H<sub>2</sub>O</b>	-0.0574	-0.0027	0.0462
<b>MeOH</b>	-0.0102	-0.0005	0.0512
<b>MeCN</b>	-0.0563	-0.0034	0.0600
<b>EtOH</b>	-0.0227	-0.0012	0.0522
<b>DMF</b>	0.0501	0.0028	0.0561

<sup>a</sup>Orden de enlace.

<sup>b</sup>Densidad de energía electrónica total en el punto crítico del enlace (u.a.).

<sup>c</sup>Densidad electrónica en el punto crítico de enlace (u.a.).

acción Cu...N presenta el valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace ( $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$ ) más grande, lo que coincide con el valor de la densidad de energía electrónica total ( $H_{PCE}$ ) que es negativo. Además, tiene el segundo valor más negativo del orden de enlace, sólo después del sistema con H<sub>2</sub>O, lo que indica que la interacción Cu...N es más fuerte que el resto. Estos valores pueden explicar la longitud Cu...Cu y Cu...Solvente para esta propuesta de funcionalización, ya que la interacción Cu...N, al ser más fuerte, provoca una mayor distorsión en la geometría del nodo. Este resultado puede entenderse por las propiedades de base de Lewis del N y O.

En el caso de los sistemas H<sub>2</sub>O@HKUST-1 y MeCN@HKUST-1 se observa

que, sólo se forma una interacción con las MOFs, y ocurre con el OMS, estas geometrías se pueden ver en el **Apéndice C, Figura C.1**. Mientras que, en las propuestas de funcionalización con MeOH, EtOH y DMF, además, se forman puentes de hidrógeno no convencionales con la estructura de las MOFs.

En la **Tabla 7.3** y **Figura 7.4** se puede observar que en en los sistemas MeOH@HKUST-1 y EtOH@HKUST-1 se forman dos puentes de hidrógeno no convencionales. En ambos casos, éstos contribuyen aproximadamente en un 20 % a la  $E_{int}$ .

Para el sistema DMF@HKUST-1 se observa la formación de tres puentes de hidrógeno no convencionales, como puede verse en la **Figura 7.4**, pero en

Tabla 7.3: Interacción Cu...Solvente y puentes de hidrógeno no convencionales.

Interacción	$\rho(\mathbf{r}_{PCE})^a$	% $\rho(\mathbf{r}_{PCE})^b$
MeOH		
<b>Cu...O</b>	0.0512	82.0
<b>C-H...O</b>	0.0052	8.3
<b>C-H...O</b>	0.0060	9.7
EtOH		
<b>Cu...O</b>	0.0522	81.5
<b>C-H...O</b>	0.0066	10.4
<b>C-H...O</b>	0.0052	8.1
DMF		
<b>Cu...O</b>	0.0561	98.6
<b>C-H...O</b>	0.0002	0.3
<b>C-H...O</b>	0.0004	0.8
<b>C-H...O</b>	0.0002	0.3

<sup>a</sup>Densidad en el punto crítico de enlace (u.a.).

<sup>b</sup>Porcentaje de la densidad en el punto crítico de enlace.

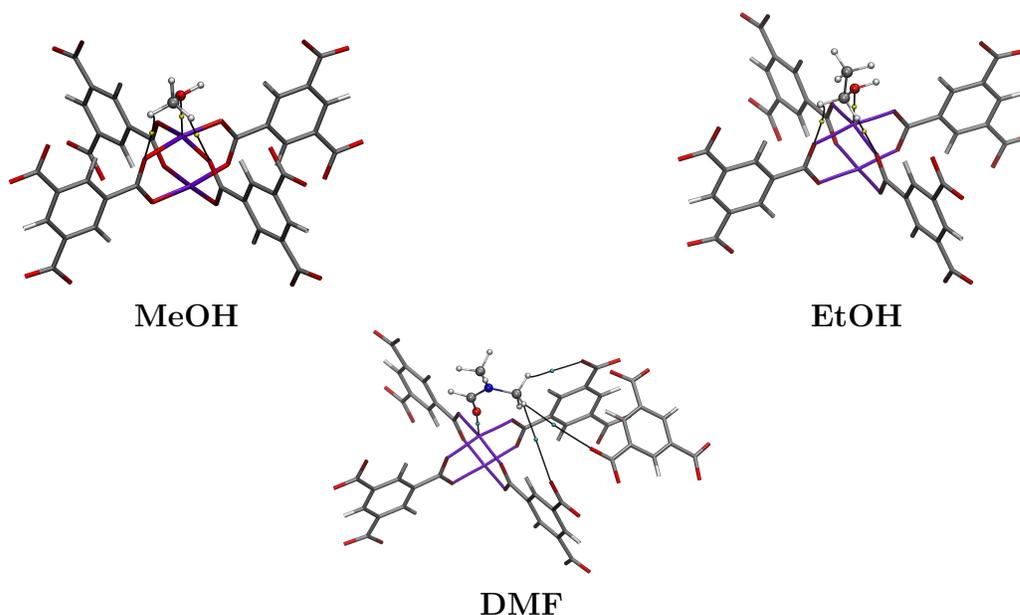


Figura 7.4: Puentes de hidrógeno no convencionales formados entre grupos funcionales de HKUST-1 y las moléculas de solvente: metanol (MeOH), etanol (EtOH) y dimetilformamida (DMF). Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

este caso su  $\rho(\mathbf{r}_{PCE})$  es muy baja; en consecuencia, su contribución a la  $E_{int}$  también es pequeña. En este sistema los puentes de hidrógeno no convencionales se forman con oxígenos de los ligantes vecinos, no con oxígenos de los nodos, como en el caso de los sistemas MeOH@HKUST-1 y EtOH@HKUST-1. De manera que, para DMF@HKUST-1, la interacción con el metal es la que tiene mayor contribución (**Tabla 7.3**).

La formación de puentes de hidrógeno convencionales explica la diferencia de energía de interacción, que es más negativa para los sistemas MeOH@HKUST-1, EtOH@HKUST-1 y DMF@HKUST-1 en comparación con los que sólo forman una interacción con las estructuras, H<sub>2</sub>O@HKUST-1 y MeCN@HKUST-1, la interacción con el OMS.

Con la finalidad de seguir estudiando el efecto de la funcionalización con moléculas de solvente, se agregó una segunda molécula del mismo tipo a los

Tabla 7.4: Parámetros geométricos y valores de energía de interacción derivados de la funcionalización de HKUST-1 con dos moléculas de solvente.

Solvente	Cu...Solvente <sup>a</sup>	Cu...Cu <sup>b</sup>	$E_{int}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>
<b>H<sub>2</sub>O (Cu - Cu)</b>	2.23	2.65	-11.9
<b>MeOH (Cu - Cu)</b>	2.21	2.65	-16.4
<b>MeCN (Cu - Cu)</b>	2.17/218	2.72	-14.6

<sup>a</sup>Longitud Cu...Solvente en angstroms (Å).

<sup>b</sup>Longitud Cu...Cu en angstroms (Å).

<sup>c</sup>Energía de interacción de una molécula de solvente.

sistemas H<sub>2</sub>O@HKUST-1, MeOH@HKUST-1 y MeCN@HKUST-1. La segunda molécula se adicionó en el átomo de Cu frente al ya ocupado por la primera molécula de solvente en el mismo *paddlewheel*, las geometías resultantes se encuentran en la **Figura C.2**.

Los resultados se pueden ver en la **Tabla 7.4**, en donde se aprecia que la longitud Cu...Cu aumenta, en comparación con los sistemas con una sólo molécula de solvente. El mayor cambio se presenta para el sistema con dos moléculas de MeCN.

Se observa también que la longitud Cu...Solvente aumenta en todos los casos y la  $E_{int}$  se vuelve menos negativa. Nuevamente, los cambios son más relevantes para el sistema con MeCN. Esto tiene que ver con la interacción Cu...N, que como se mostró en la **Tabla 7.2**, es más fuerte que el resto, ya que el nitrógeno es una base de Lewis mejor que el oxígeno. Por otro lado, los cambios también están relacionados con la posición de la segunda molécula de solvente. Dado que, cada molécula se une a un Cu del *paddlewheel* con cierta energía y lo atrae hacia sí, por lo que la  $E_{int}$  por molécula disminuye.

### 7.3. Conclusiones

La propuesta de funcionalización de las MOFs HKUST-1, a través de la adición de moléculas de solvente de manera no covalente modifica las longitudes Cu...Cu. Estos cambios se relacionan con la posición de las moléculas adicio-

nadas ya que forman una interacción con un OMS, entre éstas, la Cu...N es la más fuerte. La energía de interacción es más negativa para los sistemas que forman más de una interacción con las MOFs, ya que, se sabe que todas las interacciones no covalentes contribuyen. Es particular, sobresalen los puentes de hidrógeno no convencionales, que se forman con los oxígenos unidos a los cobres.

Con lo cual, se destaca en las moléculas huésped, la importancia de los grupos funcionales que contienen hidrógenos, como los metilos, para la formación de puentes de hidrógeno no convencionales, así como grupos funcionales con átomos de oxígeno disponibles en las estructuras metal-orgánicas.



# Conclusiones generales

El tipo de interacciones entre los átomos de los nodos de las BioMOFs depende de la naturaleza de los metales que conforman el nodo. Para  $\text{Mg}_2(\text{olz})$  se determinaron interacciones tipo iónicas,  $\text{Mg} \cdots \text{O}$ , y para SU-101 tipo dativo,  $\text{Bi} \cdots \text{O}$ . Esto se relaciona con el valor de la densidad en el punto crítico de enlace que presentan las interacciones con los sitios de metal abierto; las pnictógenos presentan un valor más alto de densidad que las alcalinotérreas. A la vez, se refleja en la energía de interacción de las moléculas huésped.

Aunque se obtuvieron diferentes geometrías para cada molécula de interés, las que presentan energía de interacción más negativa son en las que se forma una interacción con los sitios de metal abierto, como revela el análisis del porcentaje de contribución de la densidad en el punto crítico de enlace por parte de cada interacción no covalente a la energía de interacción. Mientras que, en los sistemas que no se presenta una interacción con el sitio de metal abierto, resalta la contribución del número de puentes de hidrógeno no convencionales y las interacciones entre heteroátomos. Las últimas, principalmente en los sistemas con sertralina, ya que esta molécula tiene en su estructura diferentes grupos funcionales a feniletilamina y dopamina.

Nuestro análisis coincide con la propuesta experimental reportada para las BioMOFs  $\text{Mg}_2(\text{olz})$  estudiada en la encapsulación de feniletilamina, ya que la geometría más estable es aquella en la que se forma una interacción entre el Mg y el nitrógeno de la amina de la feniletilamina. El encapsulamiento de la dopamina y la sertralina en estas BioMOFs es prometedor, dado que, en el caso de dopamina se obtienen interacciones y un valor de la energía de

interacción muy similares a los obtenidos con feniletilamina. Y con sertralina, aunque las interacciones presentan mayor variedad, también se obtiene un valor similar de energía de interacción.

Las BioMOFs SU-101 también son estructuras prometedoras para el encapsulamiento de feniletilamina y dopamina, se obtuvo una energía de interacción similar a la que se presenta en los sistemas con  $Mg_2(olz)$  y en algunos casos hay una interacción con el metal. La propuesta de funcionalización con moléculas de solvente para los sistemas con SU-101 muestra que, la energía de interacción de la feniletilamina y dopamina se modifica conforme cambia el número de moléculas de solvente, debido a las interacciones formadas. Esto se relaciona con la forma de liberación de los fármacos en los sistemas de administración.

En los sistemas con dopamina o feniletilamina y cuatro moléculas de  $H_2O$ , en general, la energía de interacción se vuelve menos negativa, mientras que en los sistemas que sólo se agregó una molécula de  $H_2O$  de forma estocástica, no presentan cambios relevantes. En los sistemas con cinco moléculas la energía de interacción se vuelve más negativa hasta en  $10 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Estos resultados se pueden explicar con base en las interacciones que se forman por parte de las moléculas de solvente y la molécula huésped de interés.

Por otro lado, la funcionalización de las MOFs HKUST-1 con  $H_2O$ , MeOH, EtOH, MeCN y DMF revela que la interacción  $Cu \cdots N$ , por parte de la molécula de MeCN, tiene el valor más alto de la densidad en el punto crítico de enlace. Sin embargo, la energía de interacción más negativa no corresponde al sistema con acetonitrilo, si no al que contiene DMF, ya que, en este sistema además se forman tres puentes de hidrógeno no convencionales. Lo anterior, destaca la importancia de estas interacciones no sólo en la encapsulación de moléculas huésped, también en la funcionalización con moléculas de solvente. Además, el sistema con DMF es el que presenta la mayor modificación de la longitud  $Cu \cdots Cu$  en los nodos de HKUST-1.

Para estas mismas MOFs con  $H_2O$ , MeOH y MeCN, se agregó una segun-

## CONCLUSIONES GENERALES

---

da molécula de solvente sobre el átomo de Cu frente al primer Cu ocupado, es decir, en el mismo nodo. Con lo cual se presenta una disminución de la energía de interacción de las moléculas involucradas y, para el caso con acetonitrilo, se presenta el mayor cambio en la longitud Cu...Cu.

En general, en este estudio se destaca la importancia de las interacciones no covalentes para encapsular feniletilamina, dopamina y sertralina en  $Mg_2(olz)$ , y feniletilamina y dopamina en SU-101; especialmente, las interacciones con el sitio de metal abierto, seguidas de la contribución en conjunto de los puentes de hidrógeno no convencionales y las interacciones entre heteroátomos. Se resalta que las interacciones pnictógeno presentan mayor valor de la densidad en el punto crítico de enlace que las alcalinatóreas, y que dentro de éstas las que involucran nitrógeno son las que contribuyen en mayor porcentaje a la energía de interacción, debido a que el nitrógeno es una mejor base de Lewis.

También, se observa la relevancia de la funcionalización de los sistemas, la cual modifica las interacciones no covalentes y, esto se refleja en cambios en la energía de interacción. Lo anterior está relacionado con la cantidad de carga de los fármacos y la forma de liberación de los mismos en los sistemas de administración. Se hace hincapié en la funcionalización de las MOFs como medio para modificar su propia estructura y enriquecer la química de las interacciones en los poros, lo que puede reflejarse en la forma de encapsular moléculas de interés biológico.

Por último, se destaca que este trabajo presenta un análisis, basado en la densidad electrónica, que puede aportar al diseño de sistemas de administración de fármacos a nivel intermolecular. Tomando como base los resultados discutidos sobre, las interacciones no covalentes y la modificación del ambiente químico por la funcionalización de los poros, y cómo éstas se reflejan en la energía de interacción de las moléculas huésped.



# Perspectivas

Como perspectivas se plantea la posibilidad de encapsular en las BioMOFs  $Mg_2(olz)$  otras moléculas de interés relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) como mescalina, adrenalina o efedrina que pertenecen a la familia de derivados de la molécula modelo feniletilamina. Esto con el fin de estudiar sistemáticamente las interacciones no covalentes que se puedan presentar. Este estudio servirá en el diseño de MOFs que puedan encapsular de forma eficiente moléculas relacionadas con el funcionamiento del SNC.

Otra perspectiva posible es estudiar la funcionalización de las BioMOFs  $Mg_2(olz)$  con diferente número de moléculas de  $H_2O$ , adicionadas de manera estocástica, ya que los poros de estas estructuras tienen un diámetro de aproximadamente 27 Å. Esta dimensión de poro lo hace suficientemente amplio para adicionar un conjunto de moléculas de  $H_2O$  y estudiar sus interacciones, lo que es importante dado que el medio fisiológico está formado mayormente de agua.

También se pueden funcionalizar los ligantes de las BioMOFs SU-101 a través de lo que se denomina como funcionalización covalente, es decir, la modificación de los grupos funcionales en los ligantes. Ya que esto puede representar un gran cambio en las interacciones no covalentes con las moléculas huésped y, por lo tanto, en la forma de encapsulación y liberación de las mismas.

Es importante estudiar el encapsulamiento de moléculas como la feniletilamina, dopamina o afines en los poros de HKUST-1, tanto en las MOFs prístinas como en las que han sido funcionalizadas con  $H_2O$ , MeOH, EtOH,

MeCN y DMF. De esta manera se analizaría el efecto de la funcionalización en el encapsulamiento con las diferentes moléculas de solvente.

Por último, en la parte de metodología de este proyecto es importante realizar un estudio sistemático del error de superposición del conjunto base, BSSE (*Basis Set Superposition Error*), para los sistemas estudiados huésped-BioMOFs.

# Apéndice A

## Teoría de los Funcionales de la Densidad, DFT (Density Functional Theory)

La DFT es una teoría, que permite cambiar la función de onda,  $\Psi$ , de  $N$ -electrones obtenida de la ecuación de Schrödinger como variable básica, por la densidad electrónica y su esquema de cálculo asociado. [94]

En 1926 Max Born propuso que, la densidad de probabilidad de encontrar un electrón es igual a  $|\Psi|^2$  [113]. Para un sistema de  $N$  electrones, dentro de la Aproximación de Born-Oppenheimer, la probabilidad de encontrar uno de los  $N$  electrones en  $d\mathbf{r}_1$  está dada por,

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \int \dots \int d\omega_1 d\mathbf{x}_2 \dots d\mathbf{x}_N \Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \quad (\text{A.1})$$

donde  $\mathbf{x}$  representa la parte espacial y de espín,  $\mathbf{x} = (\mathbf{r}, \omega)$ , reescribiendo, tenemos

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int d\tau' \Psi(\mathbf{x})^* \Psi(\mathbf{x}) \quad (\text{A.2})$$

donde  $\int d\tau'$  significa la integral sobre todas las coordenadas de espín y todas

las coordenadas espaciales, excepto una, la coordenada de interés.

La DFT se originó en los últimos años de la década de 1920 por Thomas y Fermi, sin embargo, hasta 1964 Hohenberg y Kohn le dieron una base teórica a dicha teoría por medio de dos teoremas.

El primer teorema de Hohenberg y Kohn muestra que existe una correspondencia entre la densidad del estado basal de un sistema de muchos electrones y el potencial externo generado. Como consecuencia, no pueden existir dos potenciales  $v(\mathbf{r})$  distintos que generen la misma densidad,  $\rho(\mathbf{r})$ . Se puede enunciar de la siguiente manera:

*El potencial externo  $v(\mathbf{r})$  es determinado hasta una constante aditiva por la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ .*

Hohenberg y Kohn probaron que la energía electrónica del estado fundamental puede ser escrita como un funcional de la densidad  $E_v = E[\rho]$ , donde  $v$  indica la dependencia de  $E$  con el potencial externo. Este funcional tendrá diferentes contribuciones de forma que,

$$E_v = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ne}[\rho] \quad (\text{A.3})$$

donde  $T[\rho]$  es la energía cinética,  $V_{ee}[\rho]$ , la interacción electrón-electrón, y  $V_{ne}[\rho]$ , la interacción núcleo-electrón que se puede escribir como,

$$V_{ne}[\rho] = \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (\text{A.4})$$

donde a  $v(\mathbf{r})$  se le conoce como el potencial externo. Con lo cual la Ec. (A.3) se convierte en,

$$E_v = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (\text{A.5})$$

definiendo  $F[\rho] \equiv T[\rho] + V_{ee}[\rho]$ , se tiene,

$$E_v = F[\rho] + \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (\text{A.6})$$

$V_{ne}[\rho]$  es conocido, siempre que se defina el sistema y con ello el potencial externo, pero  $F[\rho]$  es desconocido. Este funcional se conoce como el funcional universal, ya que es independiente del potencial externo. [96]

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn aborda el principio variacional; demuestra que la densidad del estado fundamental minimiza el funcional de la energía electrónica del sistema. De manera que, aplicando el método variacional, se puede minimizar el funcional de energía y obtener la densidad del estado fundamental  $\rho_0$ , utilizando una densidad prueba  $\tilde{\rho}$ , que debe satisfacer lo siguiente:  $\int d\mathbf{r}\tilde{\rho}(\mathbf{r}) = N$  y  $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$ ,

$$E_v[\rho_0] \leq E_v[\tilde{\rho}] \quad (\text{A.7})$$

conociendo  $\rho_0$  se puede conocer también el resto de los observables para el estado fundamental.

Sin embargo, como la forma del funcional universal es desconocida, Kohn y Sham desarrollaron un método práctico para la obtención de las propiedades del estado fundamental proponiendo una forma del  $F[\rho]$ .

## A.1. DFT en el esquema de Kohn-Sham

Kohn y Sham, en 1965, recurrieron a un sistema de referencia de partículas no interactuantes,  $s$ . En el sistema de partículas no interactuantes cada partícula contribuye a la energía cinética, además de estar inmersas en el potencial  $v_s$ , de forma que el hamiltoniano de este sistema se escribe como,

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i=1}^N v_s(\mathbf{r}_i) \quad (\text{A.8})$$

La función que satisface este sistema se puede escribir como un determinante de Slater, por lo tanto, la función de onda será un producto antisimétrico. Para escribir el funcional universal con base en el sistema de referencia, Kohn y Sham toman en cuenta los siguientes elementos.

El término de energía cinética,

$$T_s = \sum_{i=1}^N \langle \chi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \chi_i \rangle \quad (\text{A.9})$$

donde  $\chi_i$  es el orbital de espín del electrón  $i$ . Con este término definen una diferencia entre la energía cinética del sistema de referencia y la energía cinética del estado basal del sistema real,

$$\Delta T \equiv T[\rho] - T_s[\rho] \quad (\text{A.10})$$

La densidad electrónica, que en el caso del sistema de referencia se escribe como,

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \int d\omega \chi_i^*(\mathbf{x}) \chi_i(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^N \phi_i^*(\mathbf{r}) \phi_i(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \rho_i(\mathbf{r}) \quad (\text{A.11})$$

Por otro lado, la interacción electrón-electrón  $V_{ee}[\rho]$ , se propone que contenga dos contribuciones, una clásica y otra no-clásica  $V_{ee}[\rho] = V_{ee}^c + V_{ee}^{no-c}$ . Para la primera se utiliza la interacción coulombica,

$$V_{ee}^c = J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int d\mathbf{r} d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \quad (\text{A.12})$$

De forma que el funcional universal ahora tendrá la forma,

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = \Delta T + T_s + J[\rho] + V_{ee}^{no-c} \quad (\text{A.13})$$

donde  $\Delta T$  y  $V_{ee}^{no-c}$  son desconocidos. Entonces, se define la energía de intercambio y correlación,  $xc$  (*exchange and correlation*), como,

$$E_{xc} \equiv T - T_s + V_{ee} - J[\rho] \quad (\text{A.14})$$

con lo cual, se puede reescribir el funcional universal y la energía del sistema

como,

$$F[\rho] = T_s + J[\rho] + E_{xc} \quad (\text{A.15})$$

$$E[\rho] = T_s + J[\rho] + E_{xc} + \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (\text{A.16})$$

El funcional de intercambio y correlación exacto hasta hoy en día no se conoce, pero existe un conjunto de aproximaciones al mismo que se pueden aplicar en función del sistema de estudio.

Kohn y Sham minimizaron la energía con respecto a los orbitales, dichos orbitales son llamados orbitales de Kohn-Sham, los cuales generarán la energía del estado basal. Sin embargo, para obtener los orbitales se necesita el potencial efectivo y, a su vez, éste requiere de los orbitales dada su dependencia con la densidad electrónica, por lo tanto la forma de resolver las ecuaciones de Kohn-Sham es de forma iterativa. El potencial efectivo debe modelar los efectos de las interacciones del sistema original, de forma que resulten equivalentes ambos modelos y con ello también la densidad electrónica y la energía. [95] La ecuación obtenida es la siguiente:

$$\left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ef}(\mathbf{r}) \right) \chi_i(\mathbf{x}) = \epsilon_i \chi_i(\mathbf{x}) \quad (\text{A.17})$$

donde la forma del potencial efectivo está dada por,

$$v_{ef}(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\mathbf{r})} + v(\mathbf{r}) \quad (\text{A.18})$$

Los mismos fundamentos de la teoría de los funcionales de la densidad así como los mismos funcionales de intercambio y correlación, son usados para el estudio de sistemas moleculares y del estado sólido, sin embargo, la implementación detallada es diferente. [114]

El estudio de sistemas periódicos, por un lado, se ha realizado utilizando ondas planas como base para expandir los orbitales de Kohn-Sham, por otro

lado, se encuentra el uso de funciones de base localizadas. En el presente proyecto utilizamos éste último enfoque.

El número requerido de funciones de base para representar los estados de los electrones y dar suficiente amplitud a los orbitales es, en general, de pocas decenas por átomo.

Al considerar que los cristales son representaciones de una celda unitaria mediante traslaciones repetidas a través de los vectores de malla, la forma de las funciones, en el enfoque de bases localizadas en sistemas extendidos, está determinada por el teorema de Bloch. [115] Las funciones localizadas se encuentran centradas en  $\mathbf{r}_\eta$ , en una celda tendrán la forma,  $\chi_\mu(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\eta)$  y en una celda diferente,  $\chi_\mu(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\eta - \mathbf{g})$ , donde  $\mathbf{g}$  se refiere a los vectores de la malla en espacio real. El teorema de Bloch se cumple para una combinación lineal de funciones localizadas, lo cual dará la forma de las funciones de Bloch, BF (Bloch functions) como,

$$\Phi_{\mu,\mathbf{k}}(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_g e^{i\mathbf{k}\cdot\mathbf{g}} \chi_\mu(\mathbf{r} - \mathbf{r}_\eta - \mathbf{g}) \quad (\text{A.19})$$

de forma que, cada orbital cristalino  $\psi_{\mathbf{k}}(\mathbf{r})$  es una combinación lineal de BF,

$$\psi_{\mathbf{k}}(\mathbf{r}) = \sum_{\eta=1}^M \sum_{\mu=1}^{N_\eta} c_{\mu,\mathbf{k}} \Phi_{\mu,\mathbf{k}}(\mathbf{r}) \quad (\text{A.20})$$

donde  $N_\eta$  es el número de funciones centradas en la posición  $\mathbf{r}_\eta$ ,  $M$  indica el número de posiciones y  $\mathbf{k}$  es un vector de onda en la primera zona de Brillouin que es continuo en principio, pero que en la práctica se considera como un muestreo de puntos que generalmente se obtiene con el esquema de Monkhorst-Pack. [102]

De esta forma, al aplicar el principio variacional a la Ec. (A.17) utilizando los orbitales cristalinos (Ec. (A.20)) en diferentes puntos en la primera zona de Brillouin y sabiendo que los electrones están sometidos a un potencial periódico, el resultado tomará la forma matricial, [116]

$$\mathbf{F}^{KS}(\mathbf{k})\mathbf{C}(\mathbf{k}) = \mathbf{S}(\mathbf{k})\mathbf{C}(\mathbf{k})\mathbf{E}(\mathbf{k}) \quad (\text{A.21})$$

donde  $\mathbf{S}(\mathbf{k})$  es la matriz de traslape y  $\mathbf{C}(\mathbf{k})$  es la matriz de los vectores propios o coeficientes de expansión que multiplican las funciones de Bloch,  $\mathbf{E}(\mathbf{k})$  es la matriz diagonal de energía y  $\mathbf{F}^{KS}(\mathbf{k})$  es la matriz del operador de Kohn-Sham ( $KS$ ) formada por la contribución de la matriz de un electrón, que es igual a las contribuciones de la energía cinética; las interacciones núcleo-electrón y electrón-electrón, y la parte del intercambio, que describen la interacción del electrón correspondiente con el resto de electrones del cristal.

## A.2. Funcionales de Intercambio y Correlación

El funcional de intercambio y correlación que es un funcional desconocido, se aproxima mediante propuestas al intercambio, la correlación y mezclas. La aproximación al funcional de intercambio y correlación de la densidad local, LDA (Local Density Approximation), considera a la densidad de manera local. Para obtener este tipo de funcionales de intercambio y correlación se ha utilizado un modelo de “gas de electrones homogéneo”. Un ejemplo de funcional de correlación es el llamado VWN. [117]

Las aproximaciones del gradiente generalizado, GGA (*Generalized Gradient Approximation*), se basan en la densidad y su gradiente, es decir consideran la densidad como no local, un ejemplo de funcional GGA de intercambio es PBE [118] y uno de correlación es LYP [119]. Los funcionales meta-GGA (*meta-Generalized Gradient Approximation*), además toman en cuenta la densidad de energía cinética, donde se involucran los orbitales de Kohn-Sham y, por lo tanto, resultan más costosos, los funcionales del grupo de Truhlar [120] son representativos de este conjunto. Las aproximaciones híbridas son otra de las propuestas, el funcional B3LYP [97] utilizado en este trabajo, pertenece a estas aproximaciones. Este funcional se caracteriza por

ser una mezcla de diferentes propuestas como LDA, GGA y de una parte de intercambio-exacto, EE (*Exact Exchange*).

El funcional B3LYP es un funcional híbrido utilizado tanto en cálculos moleculares como en estado sólido. [121–123] Su nombre viene de “Becke, 3-parámetros, Lee–Yang–Parr”, es decir, el nombre de los autores de las diferentes contribuciones y 3 parámetros utilizados en esta propuesta.

El funcional de intercambio y correlación híbrido B3LYP se define como,

$$E_{xc}^{B3LYP} = aE_x^{EE} + (1 - a)E_x^{LDA} + b\Delta E_x^{B88} + E_c^{LDA} + c\Delta E_c^{PW91} \quad (\text{A.22})$$

donde  $E_x^{EE}$  es la parte de intercambio exacto,  $E_x^{LDA}$  y  $E_c^{LDA}$  corresponden a la de los funcionales LDA de intercambio y correlación, respectivamente. La contribución  $E_x^{B88}$  representa la contribución GGA en particular del funcional de intercambio de Becke88 [124] y la de correlación de GGA está dada por  $E_c^{PW91}$  que se refiere al de Perdew-Wang 91. [125] Además, los 3 parámetros que se mencionan en el nombre de este funcional son:  $a$ ,  $b$  y  $c$ , los cuales se fijan al reproducir valores experimentales, por ejemplo, valores de energías de atomización.

El funcional B3LYP ha sido usado ampliamente en cálculos de la DFT demostrando un buen desempeño sobre la energía, la estructura y las vibraciones. Este funcional se ha utilizado con éxito en cálculos de estructuras metal-orgánicas y sus interacciones con el huésped. [126]

### A.3. Corrección de dispersión de Grimme, de D2 a D\*

En métodos como KS-DFT con funcionales aproximados no se toman en cuenta algunas contribuciones a la energía del sistema, como la dispersión de London la cual está relacionada con la correlación electrónica a largo alcance. [127] Para corregir esto, existen diferentes propuestas, algunas se

basan en adicionar la contribución de las interacciones de dispersión a la energía total del sistema. Tal es el caso de la corrección por dispersión de Grimme D2 [128] o simplemente D [129].

Grimme propone un método práctico y robusto referido como corrección empírica de largo alcance, utilizando algunos parámetros como el coeficiente de dispersión,  $C_6$ , y el radio de van der Waals,  $R_0$ . La energía total está dada por,

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} - E_{disp} \quad (\text{A.23})$$

donde  $E_{KS-DFT}$  es la energía que se obtiene del método KS-DFT y  $E_{disp}$  es la energía empírica por la corrección de dispersión [129] que tiene la forma,

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dmp}(R_{ij}) \quad (\text{A.24})$$

donde  $s_6$  es el factor de escalamiento global que depende del funcional utilizado,  $ij$  denotan los pares de átomos,  $R^{-6}$  la distancia interatómica y  $f_{dmp}$  es la función de amortiguamiento donde se involucra el radio de van der Waals. La forma del coeficiente de dispersión por pares es  $C_6^{ij} = \sqrt{C_6^i C_6^j}$  y la del coeficiente de dispersión atómico para el átomo  $a$  es  $C_6^a = 0.05 N I_p^a \alpha^a$ . Donde  $N$  es el número atómico del gas inerte correspondiente a la fila donde se encuentre el átomo de interés en la tabla periódica,  $I_p^a$  es el potencial de ionización y  $\alpha^a$  es la polarizabilidad dipolar estática.

Respecto al alcance de este método, Civalleri [98] observó la sobreestimación de los parámetros de celda al realizar un estudio utilizando el funcional B3LYP y un conjunto de diversos materiales cristalinos. Este autor propuso un rescalamiento del radio atómico de van der Waals para activar  $f_{dmp}$  en una región de mayor alcance, y con ello ajustar la contribución por dispersión en sistemas periódicos. La Ec. (A.24) para este caso se escribe como,

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{\mathbf{g}} \sum_{ji} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij,\mathbf{g}}^6} f_{dmp}(R_{ij,\mathbf{g}}) \quad (\text{A.25})$$

donde la suma se realiza sobre los vectores de malla,  $\mathbf{g}$ , y los pares de átomos, excluyendo la contribucion  $i = j$  para  $\mathbf{g} = 0$ ,  $R_{ij,\mathbf{g}}$  es la distancia interatómica entre el átomo  $i$  en la celda de referencia y el  $j$  en una celda vecina a la distancia  $|\mathbf{g}|$ . Civalleri establece una distancia de corte de 25.0 Å, un  $s_6 = 1.00$  y un factor de escalamiento de 1.05 sobre el  $R_0$  para átomos pesados y 1.30 para el hidrógeno. Esta propuesta se conoce como D\* y está implementada en el código Crystal 14, utilizado en este proyecto.

El enfoque planteado por Civalleri ha sido utilizado con éxito, en particular, en el grupo de trabajo se ha visto un alto rendimiento al realizar cálculos de estructuras metal-orgánicas con esta implementación. [126, 130]

Aquí, la suma es sobre todos los pares de átomos y vectores de red  $\mathbf{g}$  con la exclusión de la contribución  $i=j$  (es decir, autointeracción) para  $\mathbf{g}=0$ ,  $C_6^{ij}$  es el coeficiente de dispersión para el par  $ij$  de átomos  $i$  y  $j$ ,  $s_6$  es un factor de escala que depende del método DFT adoptado ( $s_6=1.05$  para B3LYP) y  $R_{ij,\mathbf{g}}$  es la distancia interatómica entre los átomos  $i$  en la celda de referencia y  $j$  en las celdas vecinas a la distancia  $|\mathbf{g}|$ .

## A.4. Funciones localizadas como funciones de base

Las funciones centradas en los átomos o bases localizadas dan forma a las funciones de Bloch en los sistemas periódicos. Éstas, a su vez, mediante combinaciones lineales describen los orbitales cristalinos.

Las funciones centradas en los átomos ( $\chi_\mu$ ) son combinaciones lineales de cierto número de funciones tipo Gaussianas ( $nG$ ), caracterizadas por compartir el mismo centro ( $\mathbf{r}_\eta$ ), que han sido optimizadas cuidadosamente para su implementación en sistemas periódicos. [131] A estas combinaciones lineales

también se les llama conjuntos de base y tienen la forma,

$$\chi_{\mu}(\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\eta} - \mathbf{g}) = \sum_j^{nG} d_j G(\alpha_j; \mathbf{r} - \mathbf{r}_{\eta} - \mathbf{g}) \quad (\text{A.26})$$

donde  $d_j$  son coeficientes y  $\alpha_j$ , exponentes fijos definidos. Hay una gran variedad de conjuntos de base, uno con alto rendimiento, tanto en cálculos moleculares como del estado sólido, es el conjunto de bases triple zeta de valencia dividida con polarización, que ha sido optimizada para sistemas periódicos, pob-TZVP\_rev2. [99] Triple zeta (TZ) significa que cada electrón de valencia está representado por tres veces el número de funciones de base mínima. De valencia dividida (V) significa que los electrones de *core* de un átomo se representarán por una base mínima, mientras los electrones de valencia por una base diferente, en este caso por una TZ. Además, esta base incluye funciones de polarización (P), éstas son funciones que tienen un momento angular superior al de la última función de la capa de valencia, es decir, funciones que no están ocupadas en el estado fundamental del átomo en cuestión, pero que permiten la polarización de la distribución de la densidad electrónica.

Se han propuesto funciones de base para la mayoría de los elementos en la tabla periódica, sin embargo, en el caso de elementos pesados como el bismuto (Bi), es común utilizar pseudopotenciales.

Los pseudopotenciales o potenciales de *core* efectivo ECP (*Effective Core Potentials*) tratan los electrones centrales como potenciales promedio efectivos en lugar de partículas explícitas. [132] Utilizar pseudopotenciales disminuye el costo computacional, sin perder información relevante respecto a los cálculos que implican a todos los electrones.

## A.5. El código Crystal 14

Crystal 14 es un código *ab initio* que permite calcular la función de onda y diversas propiedades de los sistemas periódicos utilizando la DFT con el modelo de partícula simple y con el uso de funciones de Bloch. Los orbitales cristalinos se expanden como combinaciones lineales de funciones de Bloch, las cuales a su vez se definen en términos de funciones centradas en los átomos. A continuación se mencionan varios puntos importantes para la realización de cálculos de sistemas periódicos utilizando Crystal 14.

Las funciones de Bloch transforman la matriz hamiltoniana infinita en una forma diagonal de bloques. Cada bloque corresponde a un punto  $\mathbf{k}$  en la primera Zona Brillouin.

El código Crystal 14 utiliza el método de Monkhorst y Pack [102] para elegir los puntos que se utilizarán, puntos  $\mathbf{k}$ , para la resolución de las integrales en espacio recíproco. El número total está determinado por la cantidad que se utilizará en cada dirección en espacio recíproco,  $M \times M \times M$ , es decir,  $M\mathbf{k}$  puntos en cada dirección dentro de la primera zona de Brillouin. El número de puntos  $\mathbf{k}$  que permitirá obtener una convergencia eficiente está relacionado con el grupo espacial del sistema. En los cálculos de sistemas periódicos la simetría tiene un gran peso: mejora drásticamente el rendimiento, se simplifica el conjunto de datos de entrada y reduce el almacenamiento de memoria.

Otro punto importante es la resolución de las integrales bielectrónicas, para la evaluación de las contribuciones de Coulomb a la matriz de Kohn-Sham y la energía total, se necesita el acoplamiento correcto de las interacciones electrón-núcleo y electrón-electrón. Dovesi y col. [103] y Saunders y col. [104] propusieron una técnica computacional para truncar las integrales bielectrónicas hasta el valor en el cual se cumplan los parámetros propuestos T1, T2, T3, T4 y T5. Esto permite el truncamiento de las diferentes integrales bielectrónicas en valores particulares, lo cual se define para cada sistema de estudio.

# Apéndice B

## BioMOFs SU-101

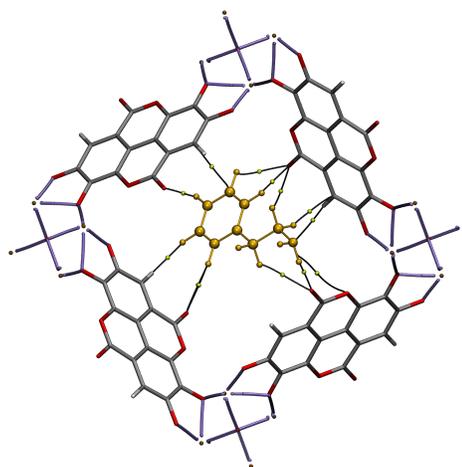


Figura B.1: Segunda geometría más estable de la feniletilamina encapsulada en las BioMOFs SU-101-A: FEA-2@SU-101-A. Con energía de interacción,  $E_{int} = -32.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo

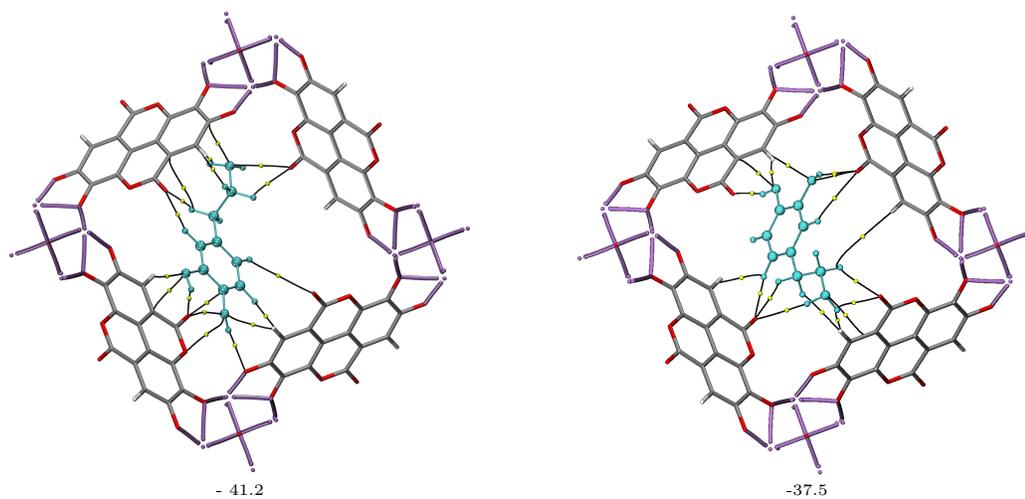


Figura B.2: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las segunda y tercera geometrías más estables: DA-2@SU-101-A (-41.2) y DA-3@SU-101-A (-37.5). Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

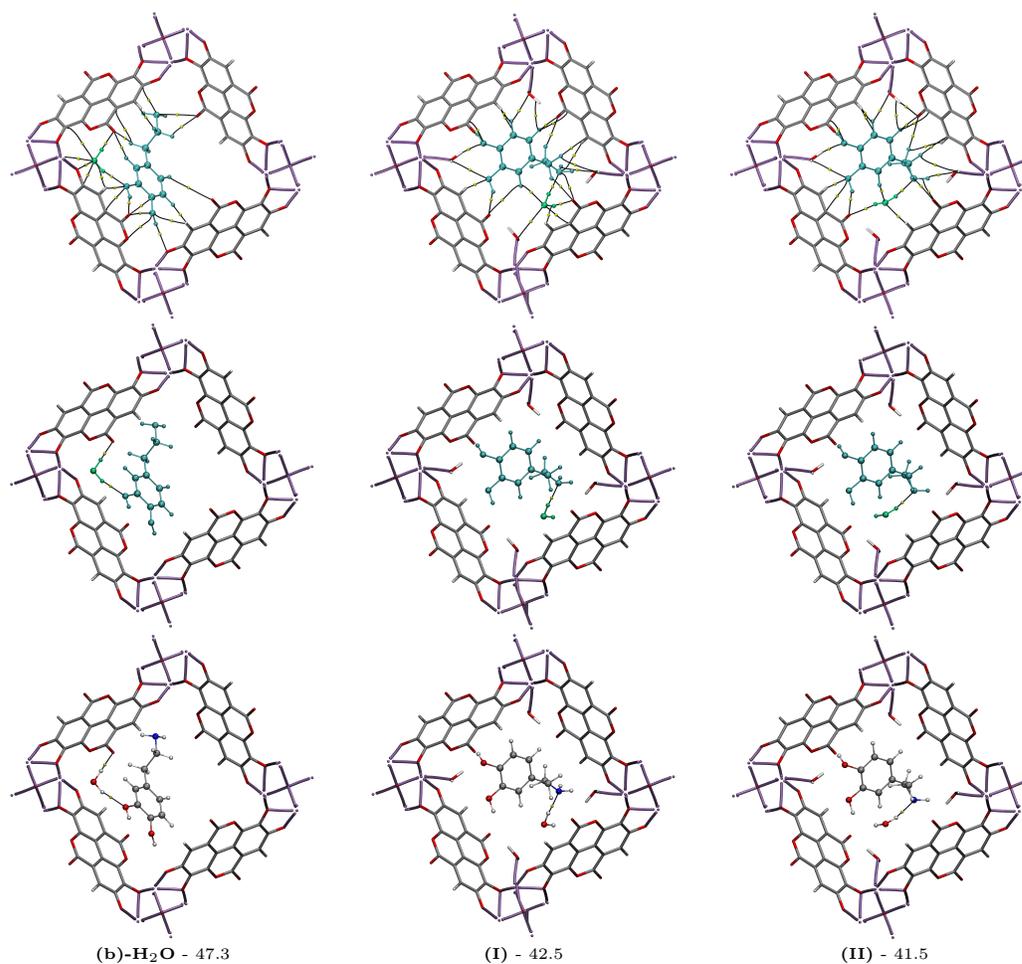


Figura B.3: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en kcal mol<sup>-1</sup> de la dopamina en las geometrías: **(b)-H<sub>2</sub>O** DA-2@SU-101-A-H<sub>2</sub>O y **(f)-5H<sub>2</sub>O** DA-3@SU-101-H-H<sub>2</sub>O **(I)** y **(II)**. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. La primera imagen de cada columna muestra todas las interacciones no covalentes determinadas en cada caso, la segunda sólo una o dos interacciones destacadas, y la tercera difiere de la segunda en el color de la dopamina y la molécula de H<sub>2</sub>O.

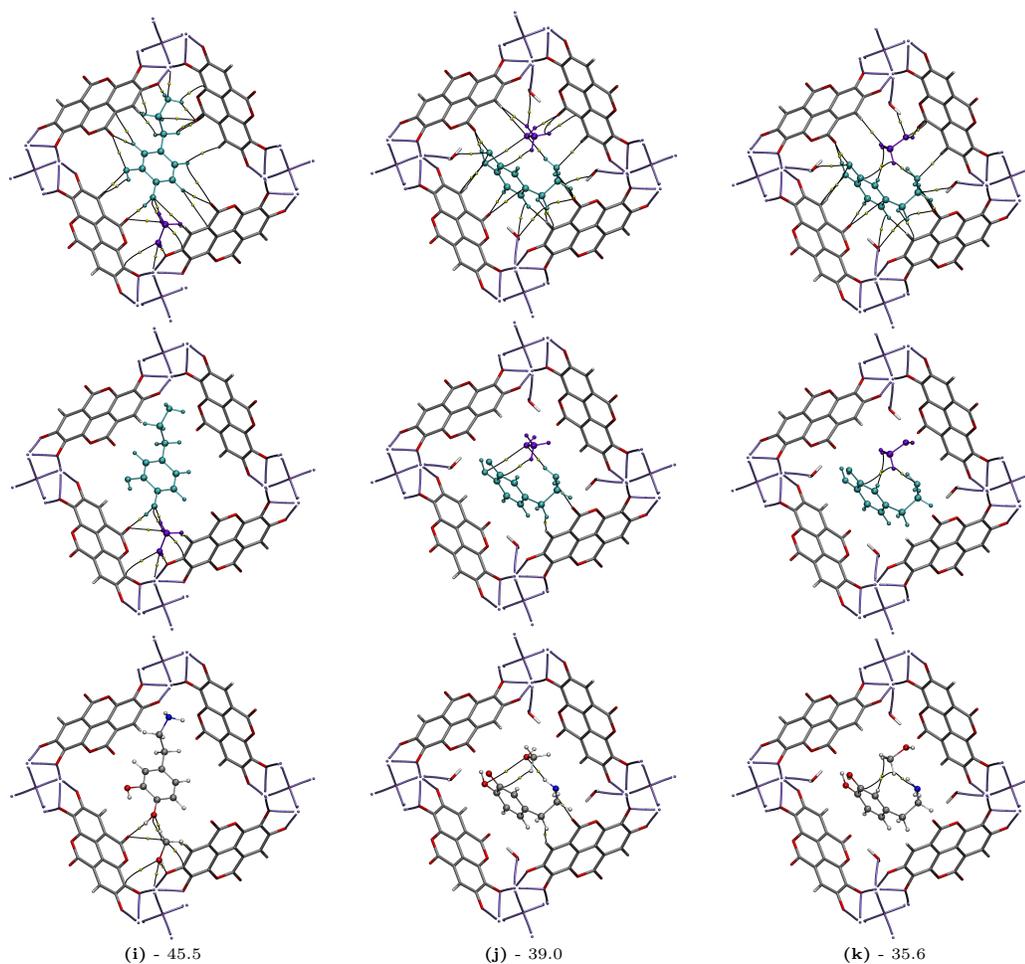


Figura B.4: Energía de interacción ( $E_{int}$ ) en  $\text{kcal mol}^{-1}$  de la dopamina en las geometrías: **(i)** DA-2@SU-101-A-MeOH, **(j)** DA-1@SU-101-H-MeOH y **(k)** DA-2@SU-101-H-MeOH. Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo. La primera imagen de cada columna muestra todas las interacciones no covalentes determinadas en cada caso, la segunda sólo un conjunto de interacciones destacadas, y la tercera difiere de la segunda en el color de la dopamina y la molécula de MeOH.

# Apéndice C

## BioMOFs HKUST-1

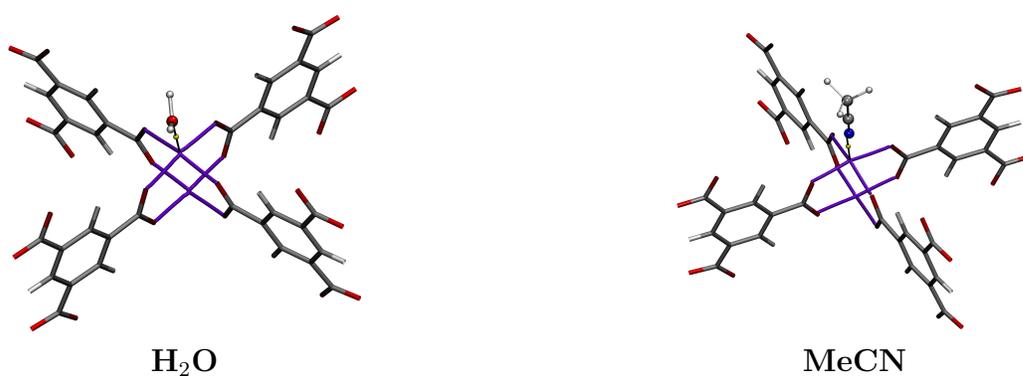


Figura C.1: Interacción  $\text{Cu}\cdots\text{Solvente}$ , entre HKUST-1 y las moléculas de solvente: agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y acetonitrilo ( $\text{MeCN}$ ). Trayectorias de enlace en color negro y puntos críticos de enlace en color amarillo.

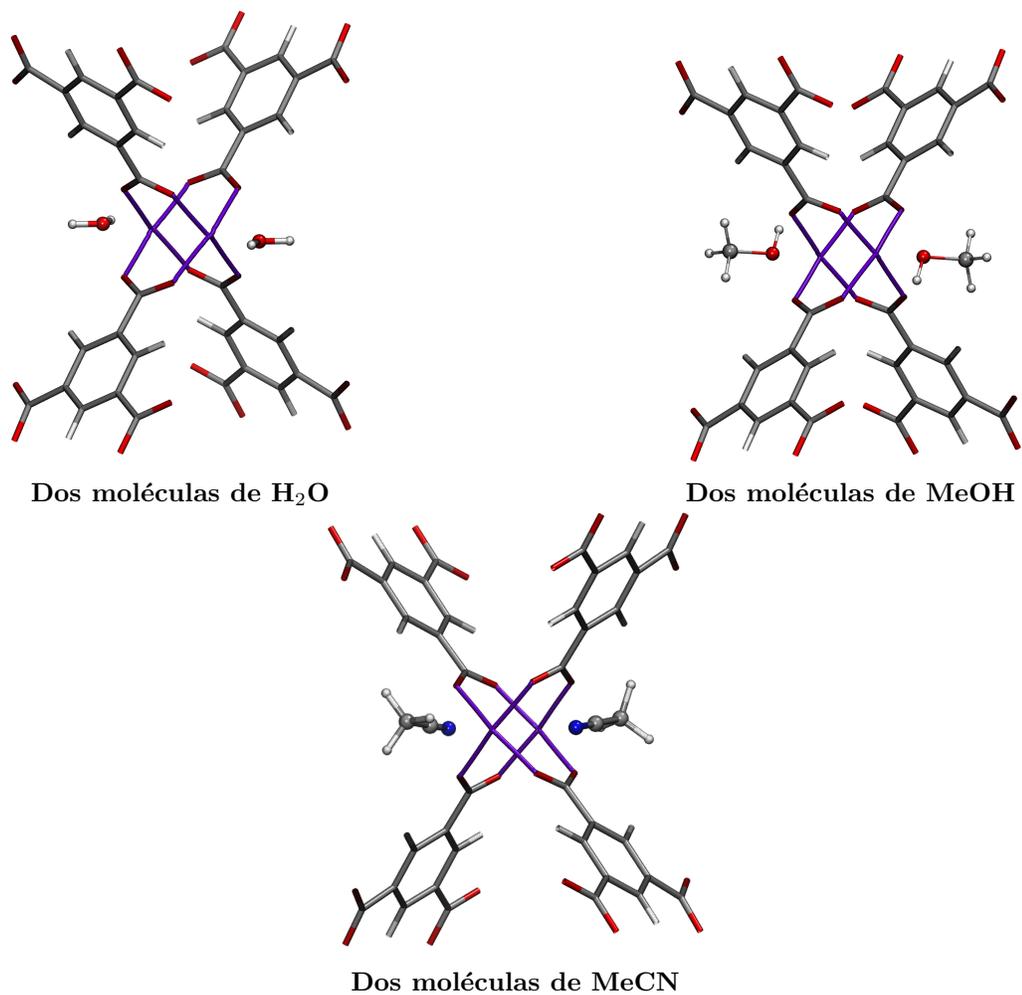


Figura C.2: Sitios de interacción al adicionar un par de moléculas de solvente. Una en cada Cu del mismo *paddlewheel*, para los solventes: agua (H<sub>2</sub>O), metanol (MeOH) y acetonitrilo (MeCN).

# Apéndice D

## Parámetros de malla y coordenadas atómicas

Tabla D.1: Estimación de parámetros malla y volumen de celda para SU-101-H y SU-101-A. El error se indica entre paréntesis. Longitudes dadas en ángstroms ( $\text{\AA}$ ), ángulos en grados ( $^\circ$ ) y el volumen en  $\text{\AA}^3$ .

Método	a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	Volumen
<b>SU-101-H</b>							
B3LYP-D*	18.37 (1.33%)	18.37 (1.33%)	5.57 (0.46%)	90.0	90.0	90.0	1881.12 (2.20%)
Experimental	18.6217	18.6217	5.54658	90.0	90.0	90.0	1923.3749
<b>SU-101-A</b>							
B3LYP-D*	18.36	18.36	5.54	90.0	90.0	90.0	1868.35

Tabla D.2: Cálculo de parámetros malla y volumen para  $\text{Mg}_2(\text{olz})$ . La diferencia con los parámetros del modelo se indica entre paréntesis. Longitudes dadas en ángstroms ( $\text{Å}$ ), ángulos en grados ( $^\circ$ ) y el volumen en  $\text{Å}^3$ .

Método	a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	Volumen
B3LYP-D*	25.42 (0.54)	25.42 (0.54)	6.89 (0.40)	90.0	90.0	120.0	3854.11 (375.11)
Modelo	24.88	24.88	6.49	90.0	90.0	120.0	3479

Tabla D.3: Estimación de parámetros malla y volumen de celda para HKUST-1 hidratado (HKUST-1-H) y anhidro (HKUST-1-A). El error se indica entre paréntesis. Longitudes dadas en ángstroms ( $\text{Å}$ ), ángulos en grados ( $^\circ$ ) y el volumen en  $\text{Å}^3$ .

Método	a	b	c	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	Volumen
<b>HKUST-1-H</b>							
B3LYP-D*	26.50 (0.39 %)	26.50 (0.39 %)	26.50 (0.39 %)	90.0	90.0	90.0	18615.44 (1.18 %)
Experimental	26.399	26.399	26.399	90.0	90.0	90.0	18398
<b>HKUST-1-A</b>							
B3LYP-D*	26.40 (0.50 %)	26.40 (0.50 %)	26.40 (0.50 %)	90.0	90.0	90.0	18398.40 (1.52 %)
Experimental	26.267	26.267	26.267	90.0	90.0	90.0	18123

Apéndice D

Tabla D.4: Coordenadas atómicas de las BioMOFs Mg<sub>2</sub>(olz) prístinas. En coordenadas cartesianas.

Átomo	x	y	z
Mg	-13.8195529841000	-0.5751751294916	-3.1900648388270
Mg	7.4078927658130	-11.6804963884300	1.3698329226370
Mg	6.4116602182840	12.2556715179200	-0.9101159580952
Mg	-6.4116602182840	12.2556715179200	-1.3698329226370
Mg	13.8195529841000	-0.5751751294916	0.9101159580952
Mg	-7.4078927658130	-11.6804963884300	3.1900648388270
N	-10.7495211597200	5.6327871234120	-1.8764314112490
N	0.4966238368761	-12.1257519645400	2.6834663502150
N	10.2528973228500	6.4929648411310	0.4035174694829
N	-10.2528973228500	6.4929648411310	-2.6834663502150
N	10.7495211597200	5.6327871234120	-0.4035174694829
N	-0.4966238368761	-12.1257519645400	1.8764314112490
C	-11.3550610601800	4.5176211706030	-2.4980758148880
C	1.7651558316740	-12.0925819249400	2.0618219465760
C	9.5899052285070	7.5749607543390	-0.2181269341561
C	-9.5899052285070	7.5749607543390	-2.0618219465760
C	11.3550610601800	4.5176211706030	0.2181269341560
C	-1.7651558316740	-12.0925819249400	2.4980758148880
C	-12.1298788845100	3.7129246291790	-1.6813881053490
C	2.8494523910470	-12.3612455734000	2.8785096561150
C	9.2804264934590	8.6483209442210	0.5985607753829
C	-9.2804264934590	8.6483209442210	-2.8785096561150
C	12.1298788845100	3.7129246291790	-0.5985607753829
C	-2.8494523910470	-12.3612455734000	1.6813881053490
C	-12.7755869434700	2.5694014800120	-2.1661652872170
C	4.1626265175250	-12.3486835813100	2.3937324742470
C	8.6129604259490	9.7792821012980	0.1137835935152
C	-8.6129604259490	9.7792821012980	-2.3937324742470
C	12.7755869434700	2.5694014800120	-0.1137835935152
C	-4.1626265175250	-12.3486835813100	2.1661652872170
C	-12.6036920568100	2.2063052023020	3.3068734323520

Continuación **Tabla D.4**

C	4.3911296747090	-12.0182701038200	1.0269245516200
C	8.2125623820990	9.8119649015210	-1.2530243291120
C	-8.2125623820990	9.8119649015210	-1.0269245516200
C	12.6036920568100	2.2063052023020	1.2530243291120
C	-4.3911296747090	-12.0182701038200	-3.3068734323520
C	-11.8082081680200	3.0385003240610	2.4948850234780
C	3.2726856139650	-11.7454584087100	0.2149361427458
C	8.5355225540540	8.7069580846490	-2.0650127379860
C	-8.5355225540540	8.7069580846490	-0.2149361427458
C	11.8082081680200	3.0385003240610	2.0650127379860
C	-3.2726856139650	-11.7454584087100	-2.4948850234780
C	-11.2043536410000	4.1695965063630	2.9880902535510
C	1.9912003224570	-11.7880531392700	0.7081413728186
C	9.2131533185390	7.6184566329060	-1.5718075079130
C	-9.2131533185390	7.6184566329060	-0.7081413728186
C	11.2043536410000	4.1695965063630	1.5718075079130
C	-1.9912003224570	-11.7880531392700	-2.9880902535510
C	-13.6250690264000	1.8154145596150	-1.2334727085590
C	5.2403393861710	-12.7073631849800	3.3264250529050
C	8.3847296402240	10.8919486253700	1.0464761721730
C	-8.3847296402240	10.8919486253700	-3.3264250529050
C	13.6250690264000	1.8154145596150	-1.0464761721730
C	-5.2403393861710	-12.7073631849800	1.2334727085590
O	-13.8221435517200	2.2205029197280	-0.0457187898329
O	4.9880598381970	-13.0805789104100	-2.3256676705650
O	8.8340837135210	10.8600759906800	2.2342300908990
O	-8.8340837135210	10.8600759906800	2.3256676705650
O	13.8221435517200	2.2205029197280	-2.2342300908990
O	-4.9880598381970	-13.0805789104100	0.0457187898329
O	-14.1691517894400	0.7204380191053	-1.6469127463980
O	6.4606582683220	-12.6310644092800	2.9129850150660
O	7.7084935211170	11.9106263901800	0.6330361343345
O	-7.7084935211170	11.9106263901800	-2.9129850150660
O	14.1691517894400	0.7204380191053	-0.6330361343345
O	-6.4606582683220	-12.6310644092800	1.6469127463980

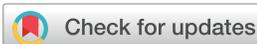
Continuación **Tabla D.4**

O	-13.1518188874100	1.1163448076480	2.7423665107810
O	5.6091264809000	-11.9479816663000	0.4624176300492
O	7.5426924065120	10.8316368586500	-1.8175312506830
O	-7.5426924065120	10.8316368586500	-0.4624176300492
O	13.1518188874100	1.1163448076480	1.8175312506830
O	-5.6091264809000	-11.9479816663000	-2.7423665107810
H	12.2568824503600	3.9912848148050	-1.6361476045900
H	-9.5849952685400	8.6191291658100	2.9237501568740
H	-2.6718871818200	-12.6104139806100	0.6438012761422
H	2.6718871818200	-12.6104139806100	-2.9237501568740
H	-12.2568824503600	3.9912848148050	-0.6438012761422
H	9.5849952685400	8.6191291658100	1.6361476045900
H	11.6845863877100	2.7451029204720	3.0990175379750
H	-8.2196220589850	8.7465971842320	0.8190686572428
H	-3.4649643287220	-11.4917001047000	-1.4608802234890
H	3.4649643287220	-11.4917001047000	-0.8190686572428
H	-11.6845863877100	2.7451029204720	1.4608802234890
H	8.2196220589850	8.7465971842320	-3.0990175379750
H	10.5942013465800	4.7949063506310	2.2102151801910
H	-9.4496113817020	6.7773943236260	-0.0697337005407
H	-1.1445899648740	-11.5723006742600	-2.3496825812730
H	1.1445899648740	-11.5723006742600	0.0697337005407
H	-10.5942013465800	4.7949063506310	2.3496825812730
H	9.4496113817020	6.7773943236260	-2.2102151801910



# Apéndice E

## Artículos publicados



## Encapsulation of dopamine within SU-101: insights by computational chemistry†

Cite this: *Chem. Commun.*, 2023, 59, 8684

Received 11th May 2023,  
Accepted 16th June 2023

DOI: 10.1039/d3cc02304d

rsc.li/chemcomm

Erika Medel, ‡<sup>a</sup> Juan L. Obeso, ‡<sup>bc</sup> Camilo Serrano-Fuentes, <sup>b</sup> Jorge Garza, \*<sup>a</sup> Ilich A. Ibarra, <sup>c</sup> Carolina Leyva, <sup>b</sup> A. Ken Inge, <sup>d</sup> Ana Martínez \*<sup>ef</sup> and Rubicelia Vargas \*<sup>a</sup>

**Encapsulating and protecting dopamine from oxidation is a difficult challenge. We propose to use SU-101 BioMOF as a dopamine host, where we study different adsorption scenarios by a robust computational approach. Our results show that dopamine encapsulation is feasible with the formation of non-covalent interactions within the SU-101 pores. These computational results have been corroborated experimentally.**

Dopamine is one of the most important neurotransmitters in the central nervous system. Different functions, such as motor control, attention, motivation, and learning, are related to the presence of this molecule.<sup>1</sup> Dopamine depletion is related to Parkinson's disease, and psychosis is associated with abnormal concentrations of dopamine.<sup>2–4</sup> Clearly, the controlled delivery of dopamine is necessary to regulate mental disorders. It was reported that dopamine contained in a physiological environment is susceptible to oxidative damage.<sup>5</sup> The products of oxidation are quinone and other derivatives, which are toxic to the organism. To avoid oxidation, dopamine must be

protected before it can be delivered. The reported techniques to encapsulate and deliver dopamine include the use of liposomes, dendrimers, solids particles, micelles, and polymeric nanoparticles. Even though encapsulation is efficient, in these studies, the protection of dopamine against oxidation has not been demonstrated.

Metal–organic frameworks (MOFs) are porous materials assembled by organic linkers and metal ions or clusters. These materials have shown outstanding characteristics such as large pore volumes and loading capacities, tuneability in terms of chemical composition, crystal structure, and particular host–guest interactions, as well as they are environmentally friendly.<sup>6–8</sup> Recently, MOFs have been investigated in biomedicine,<sup>9–11</sup> particularly as drug delivery systems (DDSs).<sup>12–15</sup> They are good candidates for the encapsulation, delivery, and controlled release of molecules like dopamine. The loading capacity is related to the size of the pores and windows, as well as the nature of the constituent ligands. MOF-based transporter has been proposed for *in situ* dopamine delivery. Inside the MOF, dopamine is stable within the vehicle and does not oxidize.<sup>16</sup> As a host material, MOF protects loaded molecules against adverse external factors.<sup>15</sup>

SU-101 is a bioinspired MOF (BioMOF) formed from the ellagic acid ligand, which is a natural antioxidant, and Bi(III) is the metal ion. In this SU-101, all components are biocompatible. SU-101 is a green material that has shown high colloidal, chemical, and thermal stability and low toxicity, as well as biocompatibility.<sup>17</sup> By performing *in vitro* tests, a very low cytotoxicity profile was observed, even at high concentrations of materials. SU-101 was exposed to simulated physiological conditions, phosphate-buffered saline, and cell culture medium at 37 °C. The material remained intact, indicating high stability, which is essential to protect host molecules from the physiological environment.

It is known that certain interactions, mainly non-covalent interactions such as hydrogen bonds, dihydrogen bonds, and  $\pi$ – $\pi$  interactions, are important for describing the interaction between dopamine within the pores of different MOFs.<sup>10,18,19</sup> Non-covalent interactions participate in lodging molecules

<sup>a</sup> Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, AP Postal 55-534, C.P. 09340, Ciudad de Mexico, Mexico.

<sup>b</sup> Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, LNAgua, Legaria 694, Col. Irrigación, Miguel Hidalgo, 11500, CDMX, Mexico

<sup>c</sup> Laboratorio de Físicoquímica y Reactividad de Superficies (LaFRS), Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, CU, Coyoacán, 04510, Ciudad de Mexico, Mexico

<sup>d</sup> Department of Materials and Environmental Chemistry, Stockholm University, Stockholm 106 91, Sweden

<sup>e</sup> Departamento de Materiales de Baja Dimensionalidad, Instituto de Investigación en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de Mexico, Mexico

<sup>f</sup> On sabbatical at Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN-CSIC), Madrid, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: Instrumental techniques, characterization, and computational chemistry. See DOI: <https://doi.org/10.1039/d3cc02304d>

‡ These authors contributed equally to this manuscript.

inside the pores, and the fundamental knowledge of these interactions can contribute to the design of new drug delivery systems.

Non-covalent interactions are more subtle in nature than covalent interactions, making theoretical and experimental investigations more demanding.<sup>20</sup> By combining theory and experiments, MOFs based systems can be described and understood more accurately. Unlike covalent interactions, non-covalent interactions are weaker, allowing easy reversibility of the formation process.<sup>21</sup> This is critical for drug delivery systems design since it is mainly based on the adsorption and desorption of drug molecules in the cavities of the structures. Therefore, understanding the interactions that result from this adsorption is crucial to the study and further development of these materials as drug delivery systems.

Here, we present a comprehensive theoretical study of non-covalent interactions for the dopamine adsorption process in SU-101, using the quantum theory of atoms in molecules aiming to provide useful information on the feasibility of SU-101 as a dopamine host. The main idea is to find a drug delivery system that protects dopamine from oxidation in the physiological environment, which we corroborated with experiments.

From the crystallography information previously reported,<sup>17</sup> initial structure with water molecules coordinated to the metal centre (Bi(III)) was used, uncoordinated water molecules were removed. All the results are included in Table S1 (ESI<sup>†</sup>). The maximum estimated error for the cell parameters of SU-101-Hydrated (SU-101-H) was 1.33%. The interaction energy ( $E_{\text{int}}$ ) for each coordinated to the Bi(III) water molecule of the crystallographic structure of SU-101-H is  $-27.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . To obtain the anhydrous BiMOF system (SU-101-A), all coordinated and uncoordinated water molecules were removed. To calculate the interaction of one water molecule with SU-101-A, RISSA program was used to stochastically incorporate one water molecule (SU-101-A-H<sub>2</sub>O) into the system.<sup>22</sup> Interestingly, the most stable geometry for SU-101-A-H<sub>2</sub>O was found to be very similar to the experimental crystallographic information with an interaction energy equal to  $-27.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . This value is similar to the interaction energy obtained from the crystallographic structure. The difference is  $0.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Therefore, these calculations validate the used computational methodology.

Once we validated our computational approach, it is worth mentioning that the dimensions of dopamine ( $7.8 \text{ \AA} \times 4.5 \text{ \AA}$ ) are suitable to be inside the pore opening of SU-101 ( $6\text{--}7 \text{ \AA}$  in diameter, taking into account the van der Waals radii of the framework) (Fig. 1). Thus, we investigated different scenarios for dopamine (DA) adsorbed within SU-101-A. These dopamine orientations were proposed within the pores of SU-101-A. Results are reported in Fig. 2a–c, and Table S2 (ESI<sup>†</sup>). According to reported data, the most energetically stable system with the most negative interaction energy (equal to  $-47.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) corresponds to dopamine interacting with the metal centre (Fig. 2a). The second stable structure is Fig. 2b, with an interaction energy equal to  $-41.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . This structure is the one with the highest number of non-conventional hydrogen bonds (9) and the highest total number of non-covalent

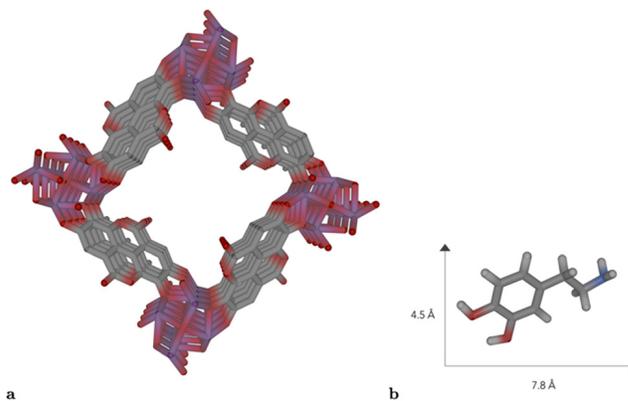


Fig. 1 (a) Structure of SU-101 and (b) dopamine. The values indicate the dimensions of dopamine molecule in Angstroms (Å). O – red; B – purple and C – gray.

interactions (18). Remarkably, in this structure there is not a single interaction with Bi(III).

Similar scenarios were investigated for SU-101-H. Results are reported in Fig. 2d–g and Table S3 (ESI<sup>†</sup>). For each case, non-covalent interactions were analysed. The same trend is observed for the SU-101-H systems. The system with the most negative interaction energy (equal to  $-36.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) is Fig. 2d. This structure shows 14 non-conventional hydrogen bonds and 23 total non-covalent interactions.

It is observed that the interaction with Bi(III) is a relevant contribution to the stabilization of the system, since the only structure in which dopamine forms interaction with the metal centre, presents the most negative interaction energy (most stable). Likewise, non-conventional hydrogen bonds are important in dopamine adsorption. In systems that do not interact with the metal centre, the most negative interaction energy corresponds to systems that show a more significant amount of non-conventional hydrogen bonds.

In a more realistic pharmaceutical application where dopamine is encapsulated within biocompatible SU-101, the physiological environment is mainly water. Thus, we decided to investigate the influence of a water molecule incorporated in DA@SU-101-A and DA@SU-101-H. We observed that for DA@SU-101-A systems, the water molecule binds to a free (unoccupied) metal site, Bi(III), of the MOF material, with an interaction energy very similar to that calculated for SU-101-H (Table S4, ESI<sup>†</sup>). These results demonstrate that H<sub>2</sub>O does not replace the dopamine molecule since the water molecule is allocated into a different open metal site. In the case of DA@SU-101-H systems (Fig. S1k–1, ESI<sup>†</sup>), H<sub>2</sub>O is located towards the centre of the MOF's pore. It exhibits interaction energies of approximately  $10 \text{ kcal mol}^{-1}$  lower than the coordinated water in SU-101-H (Table S5, ESI<sup>†</sup>). Therefore, in good agreement with our previous results, a new water molecule incorporated into any of our studied systems, DA@SU-101-A or DA@SU-101-H, does not displace dopamine within the MOF material.

With the objective of studying a different environment for the adsorption and protection of dopamine in SU-101, MeOH

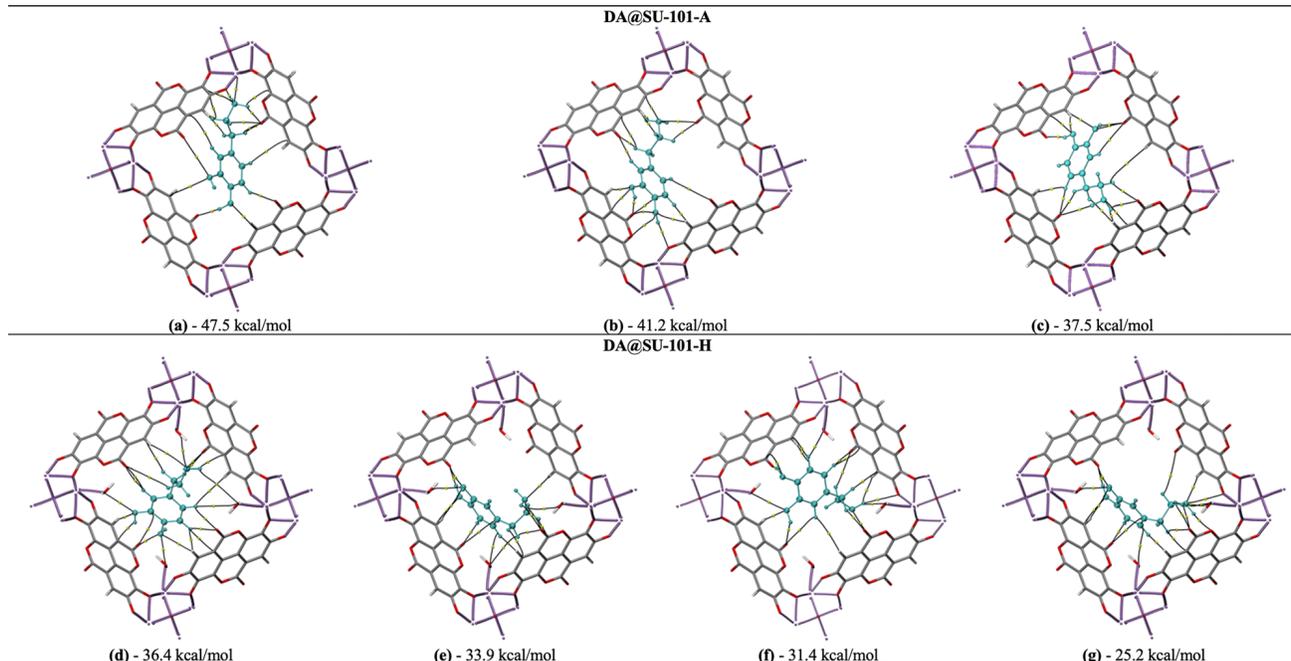


Fig. 2 Structures and values of interaction energy of dopamine (in cyan) within SU-101-A [(a)–(c)] and SU-101-H [(d)–(g)]. Bond paths in black and bond critical points in yellow.

molecules were added to SU-101-A (SU-101-M, Fig. S2, ESI<sup>†</sup>). The interaction energy for each MeOH molecule was  $-22.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (Table S6, ESI<sup>†</sup>). Subsequently, only one MeOH molecule was stochastically added. Interestingly, the same trend was observed in the case of water molecules. The MeOH molecules formed interactions with the unsaturated metal Bi(III), and the interaction energy is equal to  $-22.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . MeOH, similar to water, preferentially coordinates to the metal centre, but with a lower interaction energy. This is consistent with the polarity of the molecules, which is less for methanol than for water.

Thus, our calculations indicate that through non-covalent interactions, dopamine can be effectively encapsulated in SU-101-A and SU-101-H. The most stable geometry, with the most negative interaction energy, corresponds to SU-101-A, which shows a strong interaction with the unsaturated metal centre, Bi(III). In the case of SU-101-H, dopamine can also be encapsulated by non-conventional hydrogen bonds. Additionally, when incorporating H<sub>2</sub>O molecules within DA@SU-101-A and DA@SU-101-H, these results indicate that they do not alter the dopamine encapsulated in the MOF material, demonstrating the extraordinary properties of the host SU-101 for dopamine.

Up to this point, our calculations successfully demonstrated the encapsulation of dopamine inside SU-101. Thus, in order to corroborate our computational results, we decide to experimentally investigate the incorporation of dopamine within SU-101. First, SU-101 was successfully synthesised using a reported methodology.<sup>17</sup> A powder X-ray diffraction (PXRD) pattern (Fig. S3, ESI<sup>†</sup>) shows the characteristic peaks for previously reported data.<sup>17</sup> Additionally, for further application in physiological conditions, the structure stability of SU-101 under different pH (4 and 7) was performed and corroborated by PXRD (Fig. S4, ESI<sup>†</sup>).

Moreover, to experimentally determine the dopamine encapsulation, we performed adsorption experiments using dopamine hydrochloride. Prior to the adsorption experiments, a dopamine stability test was conducted. Thus, the dopamine concentration was measured using a UPLC Acquity system (detailed information in ESI<sup>†</sup>). Thus, once we dissolved dopamine in water, we observed its oxidation to dopamine-*o*-quinone.<sup>16</sup> However, dopamine in methanol solution exhibits stability, which is in good agreement with the use of alcohols in dopamine hydrochloride encapsulation.<sup>23</sup>

Based on this, the first approach for the experimental analysis was to perform the adsorption experiments using methanol as a solvent to avoid oxidation. In this case, dopamine solutions in methanol were prepared with concentrations of 2, 5, 10, 20, and 30 mg L<sup>-1</sup>. In all the cases, it was used 0.01 mmol of SU-101. Interestingly, the loading ratio of dopamine within the framework of SU-101 displays a concentration-dependent (Fig. 3). This performance was also observed for ciprofloxacin in a similar system.<sup>24</sup> However, SU-101 shows a loading ratio equal to 83.5% of dopamine at a concentration of 2 mg L<sup>-1</sup>. When dopamine concentration was 30 mg L<sup>-1</sup>, the loading ratio was 39.5%. From this point of view, dopamine can absorb into the material, even at low concentrations.

To gain more insights into the adsorption of dopamine, SU-101 was immersed in a high saturate solution using 25 and 50 mg of dopamine in 1 mL of methanol. From this, SU-101 displays a high adsorption capacity (Fig. S5, ESI<sup>†</sup>). Remarkably, under saturated conditions, the material shows the ability to adsorb dopamine.

Additionally, to overcome dopamine oxidation, we degassed 10 mL of water by bubbling N<sub>2</sub> for approximately 45 min. Thus, by replacing dissolved O<sub>2</sub> in water, we successfully managed to dissolve dopamine in degassed water (avoiding oxidation), and we

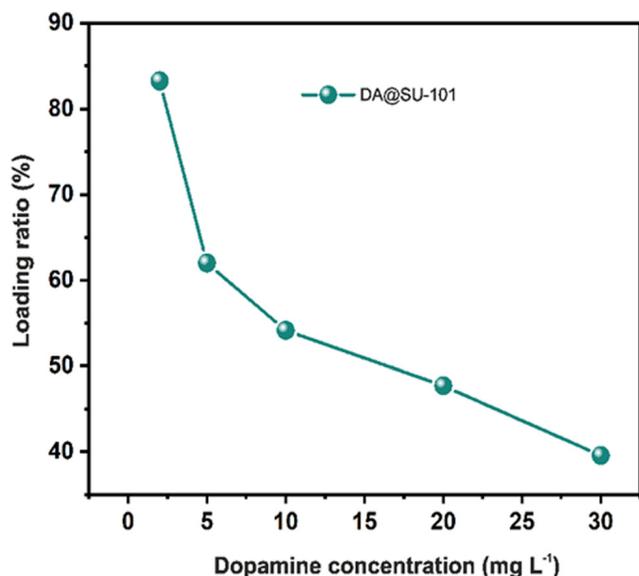


Fig. 3 Concentration-dependent loading ratio of dopamine using SU-101.

carried out our experimental protocol. Our results indicate that by using degassed water, dopamine can also be encapsulated.

Thus, based on our computational and experimental results, dopamine was successfully encapsulated within SU-101. The coordinately unsaturated metal Bi(III) sites of SU-101 are relevant for dopamine adsorption, and when these are saturated, the dopamine interaction energy is greatly affected by the number of non-conventional hydrogen bonds that are formed. The addition of a water molecule to the systems does not affect dopamine adsorption since water and methanol molecules preferentially form interactions with coordinately unsaturated Bi(III) sites. In general, the computational study of the systems of interest can serve as a basis for achieving greater experimental efficiency. In this case, the encapsulation and protection of dopamine at different concentrations in SU-101 have been confirmed using methanol and degassed water as solvents.

Erika Medel and Jorge Garza formal analysis, investigation, methodology, writing-review, editing and conceptualization; Juan L. Obeso, formal analysis, investigation, methodology; Camilo Serrano-Fuentes, methodology; Ilich A. Ibarra and Ana Martínez writing-review and editing, conceptualization; Carolina Leyva, formal analysis; A. Ken Inge, investigation; Rubicelia Vargas, formal analysis, investigation, methodology, supervision, writing-review and editing, conceptualization.

The authors thank the facilities provided by the Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo at the Universidad

Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. A. M. thanks support from DGAPA through Programa de Apoyo para la Superación del Personal Académico de la UNAM (PASPA). I. A. I. thanks PAPIIT-UNAM (IN201123), México, for financial support. E. M. and J. L. O. thanks to CONAHCYT for PhD fellowship (709721 and 1003953).

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## References

- H. Kim and G. Kim, *Appl. Surf. Sci.*, 2020, **501**, 144249.
- A. A. Grace, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2016, **17**, 524–532.
- B. Thomas and M. F. Beal, *Hum. Mol. Genet.*, 2007, **16**, R183–R194.
- C. A. Marsden, *Br. J. Pharmacol.*, 2006, **147**, S136–S144.
- E. Monzani, S. Nicolis, S. Dell'Acqua, A. Capucciati, C. Bacchella, F. A. Zucca, E. V. Mosharov, D. Sulzer, L. Zecca and L. Casella, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 6512–6527.
- G. Awasthi, S. Shivgotra, S. Nikhar, S. Sundarajan, S. Ramakrishna and P. Kumar, *Polymers*, 2022, **14**, 4710.
- H. Li, M. Eddaoudi, M. O'Keeffe and O. M. Yaghi, *Nature*, 1999, **402**, 276–279.
- J. L. C. Rowsell and O. M. Yaghi, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2004, **73**, 3–14.
- I. Tibbetts and G. Kostakis, *Molecules*, 2020, **25**, 1291.
- D. Menon and D. Bhatia, *J. Mater. Chem. B*, 2022, **10**, 7194–7205.
- S. Rojas, I. Colinet, D. Cunha, T. Hidalgo, F. Salles, C. Serre, N. Guillou and P. Horcajada, *ACS Omega*, 2018, **3**, 2994–3003.
- I. Christodoulou, C. Serre and R. Gref, *Metal–Organic Frameworks for Biomedical Applications*, Elsevier, 2020, pp. 467–489.
- P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle and G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 6774–6780.
- S. Rojas, A. Arenas-Vivo and P. Horcajada, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **388**, 202–226.
- Y. Sun, L. Zheng, Y. Yang, X. Qian, T. Fu, X. Li, Z. Yang, H. Yan, C. Cui and W. Tan, *Nano-Micro Lett.*, 2020, **12**, 103.
- A. Pinna, R. Ricco, R. Migheli, G. Rocchitta, P. A. Serra, P. Falcaro, L. Malfatti and P. Innocenzi, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 25664–25672.
- E. S. Grape, J. G. Flores, T. Hidalgo, E. Martínez-Ahumada, A. Gutiérrez-Alejandre, A. Hautier, D. R. Williams, M. O'Keeffe, L. Öhrström, T. Willhammar, P. Horcajada, I. A. Ibarra and A. K. Inge, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 16795–16804.
- M. Giménez-Marqués, T. Hidalgo, C. Serre and P. Horcajada, *Coord. Chem. Rev.*, 2016, **307**, 342–360.
- S. Peng, B. Bie, Y. Sun, M. Liu, H. Cong, W. Zhou, Y. Xia, H. Tang, H. Deng and X. Zhou, *Nat. Commun.*, 2018, **9**, 1293.
- K. M.-D. Pavel Hobza, *Non-Covalent Interactions*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2009.
- A. Li, H. S. Muddana and M. K. Gilson, *J. Chem. Theory Comput.*, 2014, **10**, 1563–1575.
- R. F. W. Bader, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 893–928.
- N. Umek, B. Geršak, N. Vintar, M. Šoštarčič and J. Mavri, *Front. Mol. Neurosci.*, 2018, **11**, 467.
- Q. Zhang, Y. Liu, Z. Wang, P. Wang, Z. Zheng, H. Cheng, X. Qin, X. Zhang, Y. Dai and B. Huang, *J. Colloid Interface Sci.*, 2022, **617**, 578–584.



# Non-covalent interactions in biocompatible platforms for drug delivery: Mg<sub>2</sub>(olsalazine) Metal-Organic Framework with phenylethylamine, dopamine and sertraline

Erika Medel<sup>a</sup>, Jorge Garza<sup>a</sup>, Ilich A. Ibarra<sup>b</sup>, Ana Martínez<sup>c,d</sup>, Rubicelia Vargas<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, AP Postal 55-534, C.P. 09340, Ciudad de México, Mexico

<sup>b</sup> Laboratorio de Fisicoquímica y Reactividad de Superficies (LaFRes), Instituto de Investigación en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México, Mexico

<sup>c</sup> Departamento de Materiales de Baja Dimensionalidad, Instituto de Investigación en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México, Mexico

<sup>d</sup> On sabbatical at Departamento de Ecología Evolutiva, Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN-CSIC), Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Drug delivery systems  
BioMOFs  
Non-covalent interactions  
Density functional theory  
QTAIM

## ABSTRACT

Drug delivery systems can improve the efficacy of therapeutic substances. In this investigation, the biocompatible Mg<sub>2</sub>(olsalazine) [Mg<sub>2</sub>(olz)] framework is investigated as a delivery system of phenylethylamine, dopamine and sertraline, substances related to the functioning of the Central Nervous System. Experiments previously reported show that Mg<sub>2</sub>(olz) encapsulates phenylethylamine and, under physiological conditions, releases the molecules. The hypothesis of this work is that this is possible due to the presence of non-covalent interactions. The non-covalent interactions between Mg<sub>2</sub>(olz) and phenylethylamine, dopamine and sertraline are analyzed using Quantum Theory of Atoms in Molecules and Non-covalent Interaction Index. It was found that the coordinatively unsaturated metal site of Mg<sub>2</sub>(olz) is important for the formation of non-covalent interactions. Due to similarity of systems of dopamine and sertraline with that of phenylethylamine, we conclude that Mg<sub>2</sub>(olz) is also capable to encapsulate and release these two drugs, being a good proposal as a drug delivery system.

## 1. Introduction

Drug administration is essential for the treatment of diseases. Drug delivery systems are formulations or devices that enable to control transport of an active molecule in the body [1]. With these systems, the effective action of different drugs is obtained, improving their pharmacokinetic and biodistribution profiles in the physiological environment, and enhancing the safety of the treatment. These are better than conventional medication devices such as tablets, syrups, capsules, suppositories, or solutions for intravenous administration. For conventional drug devices, the distribution of the drug in the body is not selective and therefore high and frequent doses are required [2]. This is not the case with newer drug delivery systems that have been developed, such as metal-organic frameworks (MOFs).

MOFs are highly porous crystalline materials, built by the self-assembly of clusters of metals and organic ligands. The outstanding characteristics of MOFs are their large surface area and high porosity. They have a large pore size that is modulable and adjustable [3].

These characteristics make these materials suitable for applications in many areas [4,5] including biomedicine [6–9] and as drug delivery systems [10–12]. It is desirable that MOFs used as drug carriers be biocompatible. This is the case of the so-called BioMOFs, which are bioinspired MOFs that have been recently synthesized [13]. BioMOFs are made with metal ions such as Fe<sup>2,3+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zr<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, or Bi<sup>3+</sup>, and biocompatible organic ligands that can be endogenous molecules, biomolecules or active ingredients [14–16].

BioMOFs have large surface areas and porosity that allow for the possibility of transporting high concentration of drug [17]. They are also able to release the molecules at specific sites. To do this, BioMOFs and drugs require a suitable interaction energy ( $E_{int}$ ). It must be adequate to encapsulate and transport drugs to different sites of the body, but weak enough to be able to release the molecule when it is required. The interaction energy depends on non-covalent interactions, which play a fundamental role in the encapsulation, transport and

\* Corresponding author.

E-mail address: [rvargas@izt.uam.mx](mailto:rvargas@izt.uam.mx) (R. Vargas).

<https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114265>

Received 11 April 2023; Received in revised form 27 July 2023; Accepted 31 July 2023

Available online 9 August 2023

2210-271X/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

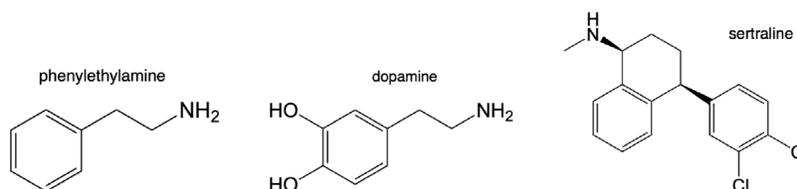


Fig. 1. Molecular structures of phenylethylamine (left), dopamine (center) and sertraline (right).

release of molecules of interest. The interaction energy from the non-covalent interactions has been shown to be strong enough to retain drugs in cavities and sufficiently weak to allow their release [18,19]. The well-defined geometry of BioMOFs facilitates the formation of interactions with molecules of interest and provides convenience for analyzing non-covalent interactions with desired molecules [20].

Olsalazine (olz) an anti-inflammatory drug widely used in the treatment of ulcers, colitis, and other gastrointestinal diseases [21]. This drug has been used as a ligand to synthesize a new series of BioMOFs [22]. An example is  $Mg_2(olz)$  that has olsalazine as ligand and  $Mg^{2+}$  as metal ion. This system has been proposed as a potential drug delivery system, specifically with phenylethylamine-like molecules. Phenylethylamine (Fig. 1) is a well-studied molecule [23] as it represents the structural core of other molecules that have pharmacological properties. Particularly, it is a good model to study the interaction with  $Mg_2(olz)$  [22]. Experimentally, one phenylethylamine molecule was located at each coordinatively unsaturated metal site of  $Mg_2(olz)$  showed in Fig. 2 [24]. Non-covalent interactions are expected to form at this site.

Despite all that is known about the drug delivery systems, what has not been studied is the importance of non-covalent interactions in drug distribution capacity. In this investigation, non-covalent interactions of three different molecules within  $Mg_2(olz)$  are analyzed (Fig. 1). The investigated drugs are phenylethylamine, a substance that occurs in the nervous system of mammals and functions to maintain energy, attention and humor; dopamine, a neurotransmitter involved in a wide range of central nervous system functions and responsible of disorders like schizophrenia [25] and sertraline that is used to control depression, anxiety and obsessive-compulsive disorders [26]. Therefore, the aim of this investigation is the analysis of non-covalent interactions of  $Mg_2(olz)$  with phenylethylamine to compare with experimental results reported previously [22]. Since theory and experiments were found in agreement, the same methodology is used to investigate the interaction of  $Mg_2(olz)$  with dopamine and sertraline. Non-covalent bonds are formed with coordinatively unsaturated metal sites in the three most stable models. This may be important for the design of drug delivery systems, and it is definitively crucial information for the characterization of these systems.

## 2. Computational details

Structure of  $Mg_2(olz)$  reported previously [22] was optimized at B3LYP-D\*/POB-TVPZ [27] level of theory using the Crystal14 software [28]. The Monkhorst–Pack k-point [29] is  $1 \times 1 \times 6$  over the primitive cell. The truncation of Coulomb and exchange infinite lattice series is controlled by five thresholds  $T_i$ , which have been set to 8 ( $T_1$ – $T_4$ ) and 20 ( $T_5$ ), for a correct evaluation of the exchange interactions. All nuclei and cell parameters of  $Mg_2(olz)$  were optimized. Once it is optimized, three different orientations of each guest molecule (phenylethylamine, dopamine, and sertraline) within the pores were analyzed. For  $Mg_2(olz)$ -guest system, all atoms of the molecule were optimized whilst  $Mg_2(olz)$  atomic positions and cell parameters were kept fixed. Non-Covalent Interactions index (NCI) [30] was used to explore each  $Mg_2(olz)$ -molecule system. The characterization of each interaction was performed using the Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) [31]. All these calculations were done using the

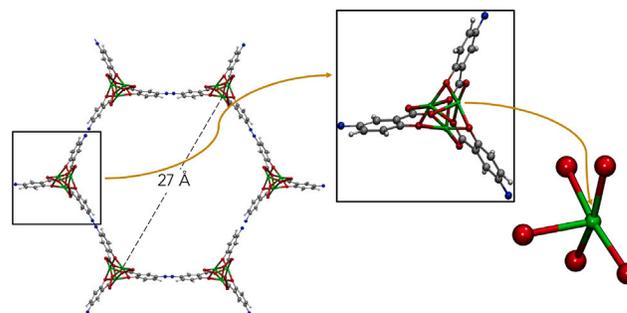


Fig. 2. Optimized structure of  $Mg_2(olz)$  at B3LYP-D\*/POB-TVPZ level of theory. Hexagonal pore (left), Z-axis section corresponding to the metal cluster (center), and representation of the coordinatively unsaturated metal sites  $Mg^{+2}$  (right). Red spheres for oxygen atoms, green for magnesium atoms, gray for carbon atoms and white for hydrogen atoms.

Graphics Processing Units for Atoms and Molecules (GPUAM) code [32, 33]. The interaction energies were calculated from

$$E_{int} = E_{Mg_2(olz) \cdots guest} - E_{Mg_2(olz)} - E_{guest} \quad (1)$$

$E_{Mg_2(olz) \cdots guest}$  represents the energy of the total system, i.e.  $Mg_2(olz)$  and guest,  $E_{Mg_2(olz)}$  is the energy of the  $Mg_2(olz)$  and  $E_{guest}$  is the energy of corresponding guest molecules (phenylethylamine, dopamine or sertraline).

## 3. Results and discussions

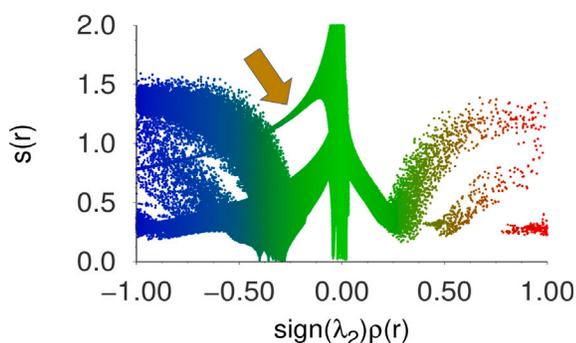
$Mg_2(olz)$  was analyzed to compare with experimental results. Fig. 2 reports optimized molecular structure of  $Mg_2(olz)$ . All optimized structures of this study are reported in the electronic supporting information (ESI). Theoretical results show the expected connectivity and the estimated cell parameters are:  $a$ ,  $b = 25.45 \text{ \AA}$ , and  $c = 6.84 \text{ \AA}$ , which show small differences with respect to the experimental geometry [22].

The pore size obtained from our theoretical method is  $27 \text{ \AA}$ , in agreement with the corresponding experimental value and the theoretical cell volume is  $3835.51 \text{ \AA}^3$ . These values indicate that this is a mesopore [34] favorable for the encapsulation of molecules of medium size.  $Mg_2(olz)$  also exhibits coordinatively unsaturated metal sites, which have been shown to be useful for the transport of drugs and other molecules within pores [24]. The structure of the  $Mg_2(olz)$  obtained theoretically is presented in Fig. 2 with some details of unsaturated metal sites.

Fig. 3 reports the reduced gradient  $s(r)$  versus the electron density,  $\rho(r)$ , of  $Mg_2(olz)$ . The curve indicated with a bold arrow corresponds to the  $Mg \cdots O$  interaction. This figure shows that  $Mg \cdots O$  interactions are ionic, since they are located in the attractive zone of the curve and this has been reported as one of the characteristics of ionic interactions [35]. To corroborate this, it is important to analyze electron density properties. The electron density at the bond critical point,  $\rho(r_{BCP})$ , ranges from 0.0395 a.u. to 0.0456 a.u.; the Laplacian,  $\nabla^2 \rho(r_{BCP})$ , and the total energy density,  $H_{BCP}$ , are both positive. According to the classifications proposed by Gatti [36] and Bianchi [37], these values are related to ionic-type interactions, which is consistent with NCI

**Table 1**  
Interaction energy ( $E_{int}$ ), total number of different non-covalent interactions of  $Mg_2(olz)$  — guest system.

Guest molecule	$E_{int}$ (kcal/mol)	Bond-H conventional	Bond-H non- conventional	Bond H–H	Bond dihydrogen	Heteroatoms interactions	$Mg^{2+}$ contact	Total number
Phenylethylamine	–38.1	0	6	1	0	2	Mg...N	9
	–25.0	0	6	4	1	4	–	15
	–22.4	0	5	3	0	2	Mg...C	10
Dopamine	–39.1	0	7	0	0	1	Mg...N	8
	–33.6	1	4	1	0	3	Mg...O	9
	–30.4	0	3	1	0	2	Mg...O	6
Sertraline	–36.0	0	3	1	1	5	Mg...Cl	10
	–32.6	0	5	0	0	6	–	11
	–31.8	1	3	0	0	3	–	7



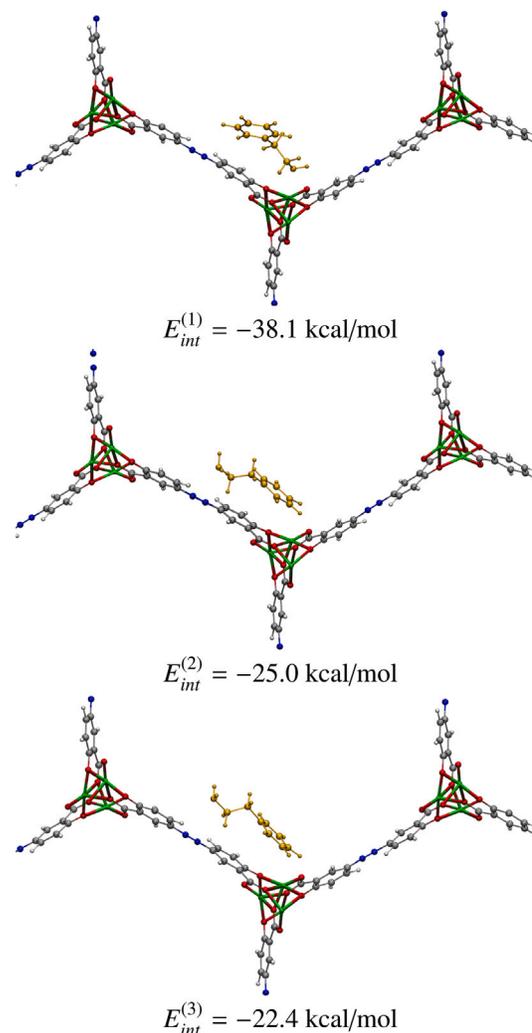
**Fig. 3.** Non-covalent Interactions index of  $Mg_2(olz)$ . Reduced density gradient values,  $s(r)$ , versus the electron density multiplied by the sign of the second eigenvalue of its Hessian matrix,  $sign(\lambda_2)\rho(r)$ . All quantities in atomic units.

results in Fig. 3. This observation is also confirmed with charge from the Mülliken analysis for the pristine MOF, which is reported in Table ESI-1. High biocompatibility and large dimensions of the pores of the  $Mg_2(olz)$  frameworks make them promising candidates for drug delivery applications.

The structures found theoretically for the interaction  $Mg_2(olz)$ -guest with guest = phenylethylamine, dopamine and sertraline are presented in Figs. 4–6, where for each guest the interaction energy is reported from the highest (top) to the lowest (bottom).

Table 1 reports interaction energies and non-covalent interactions for all the structures presented in Figs. 4–6. In most of the systems hydrogen–hydrogen bonds are formed; the qualifier “hydrogen–hydrogen” emphasizes the similarity of these two atoms. That is, hydrogens are bonded to atoms with the same electronegativity. Dihydrogen bond is the interaction of hydrogen atoms that are bonded to atoms with different electronegativity (oxygen, nitrogen or metal atom) [38].

Analyzing all the  $Mg_2(olz)$ -guest systems considered in this article, it is possible to see that two of the systems, one with dopamine and one with sertraline, present conventional hydrogen bonds, whilst other two systems, with phenylethylamine and sertraline, show dihydrogen bonds. These results are related to the interaction energy. For phenylethylamine, the most and the less stable systems ( $E_{int}$  equal to –38.1 kcal/mol and –22.4 kcal/mol, respectively) present similar number of non-covalent interactions (9 and 10). Not all non-covalent interactions contribute equally to the total interaction energy. It depends on the electron density at the bond critical point, which is known to be related to the interaction energy [39]. Table 2 reports different contributions to the total energy of each interaction for phenylethylamine systems. The most important interaction of structure 1 is H–N... $Mg^{2+}$  with 38.2%. For structure 2, all non-covalent interactions contribute almost equally to the interaction energy, while the C–C... $Mg^{2+}$  interaction of structure 3 is as important as the non-conventional hydrogen bonds. The main difference between systems 1 and 3 is the interaction with  $Mg^{2+}$ . In the most stable structure,  $Mg^{2+}$  interacts with nitrogen



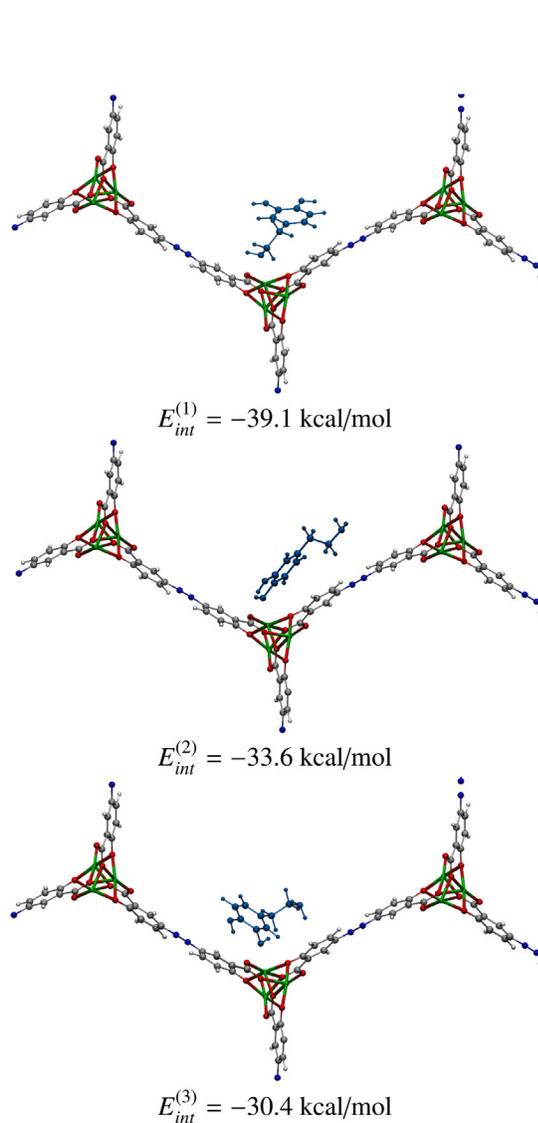
**Fig. 4.** Optimized structures and their interaction energies for the  $Mg_2(olz)$ -phenylethylamine system.

whilst it is with carbon. According to the above discussion non-covalent metal interaction with nitrogen is stronger than that with carbon. The other system with phenylethylamine has an interaction energy equal to –25.0 kcal/mol. It presents 15 non-noncovalent interactions. Although it has more non-covalent interactions than the most stable system, there is no interaction with  $Mg^{2+}$ , which has the largest contribution in the interaction energy. This explains that the interaction energy is less negative than for the most stable system.  $Mg^{2+}$  interacts with

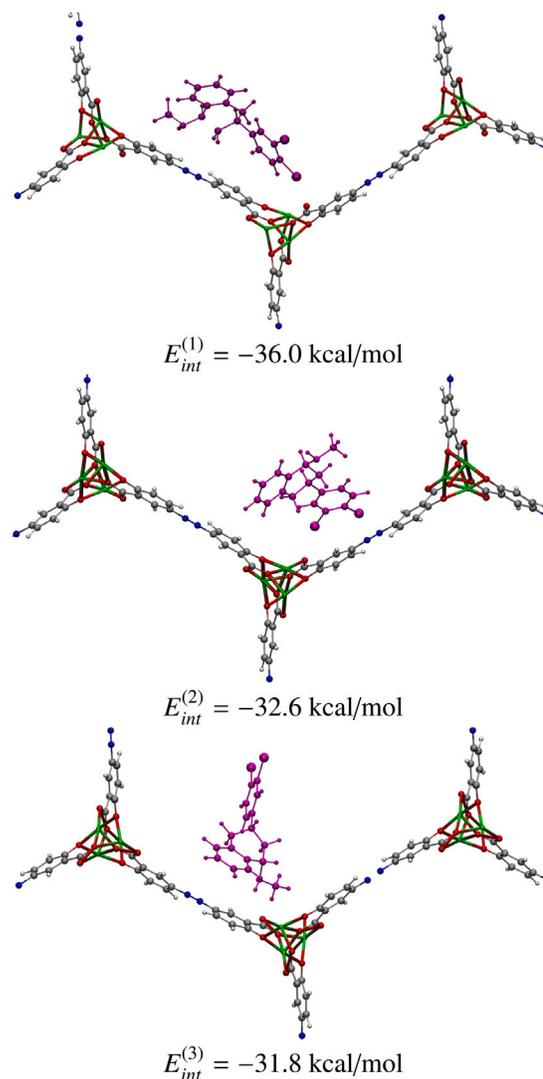
**Table 2**

Density at the bond critical point,  $\rho(r_{BCP})$ , in atomic units and percentage of  $\rho(r_{BCP})$  ( $\% \rho(r_{BCP})$ ); for non-covalent interactions of  $Mg_2(olz)$  with phenylethylamine (1–3).

$Mg_2(olz)$ - Phenylethylamine (1)			$Mg_2(olz)$ - Phenylethylamine (2)			$Mg_2(olz)$ - Phenylethylamine (3)		
Interaction	$\rho(r_{BCP})$	$\% \rho(r_{BCP})$	Interaction	$\rho(r_{BCP})$	$\% \rho(r_{BCP})$	Interaction	$\rho(r_{BCP})$	$\% \rho(r_{BCP})$
H–N...Mg	0.0282	38.2	C–H...C=C	0.0113	12.2	C=C...Mg	0.0059	11.2
C–H...C=C	0.0061	8.3	C–H...C=C	0.0069	7.4	C–H...C=C	0.0092	17.3
C–H...C=C	0.0060	8.1	C–H...N=N	0.0077	8.3	C–H...C=C	0.0070	13.2
C–H...C=C	0.0056	7.5	C–H...N=H	0.0067	7.2	C–H...N=N	0.0079	14.9
C–H...C=C	0.0050	6.8	C–H...O=C	0.0069	7.5	C–H...N=H	0.0057	10.7
C–H...O=C	0.0104	14.1	C–H...O=C	0.0031	3.3	C–H...O=C	0.0059	11.1
C–H...O=C	0.0049	6.7	C–H...H=C	0.0060	6.5	C–H...H=C	0.0034	6.5
C–H...H=C	0.0012	1.6	C–H...H=C	0.0054	5.8	C–H...H=C	0.0016	3.0
G=C...C=C	0.0064	8.7	C–H...H=C	0.0051	5.5	C–H...H=C	0.0012	2.3
			C–H...H=C	0.0043	4.6	G=C...O=C	0.0053	9.9
			N–H...H=C	0.0071	7.6			
			G=C...C=C	0.0058	6.3			
			G=C...C=C	0.0042	4.5			
			G=C...O=C	0.0061	6.6			
			G=C...O=C	0.0059	6.4			

Fig. 5. Optimized structures and their interaction energies for the  $Mg_2(olz)$ -dopamine.

phenylethylamine through the primary amine nitrogen in the most stable structure, and this is in agreement with experimental information.

Fig. 6. Optimized structures and their interaction energies for the  $Mg_2(olz)$ -sertraline.

For dopamine, the three orientations of this molecule within the MOF present similar number of non-covalent interactions and the interaction energy is alike. The main difference is the interaction with  $Mg^{2+}$ . For the most stable system ( $E_{int}$  equal to  $-39.1$  kcal/mol) it is with

**Table 3**

Density,  $\rho(\mathbf{r}_{BCP})$ , and total density energy,  $H_{BCP}$ , at the bond critical point in atomic units. Bond order,  $H_{BCP}/\rho(\mathbf{r}_{BCP})$ , is also reported. The interaction  $Mg\cdots N$  is present for phenylethylamine and dopamine, and  $Mg\cdots Cl$  for sertraline.

Guest	$\rho(\mathbf{r}_{BCP})$	$H_{BCP}$	$H_{BCP}/\rho(\mathbf{r}_{BCP})$
Phenylethylamine	0.0282	0.0049	0.1714
Dopamine	0.0292	0.0049	0.1665
Sertraline	0.0073	0.0022	0.2961

nitrogen, while for the other two the interaction is with oxygen. The same analysis can be done for dopamine. The electron density at the bond critical points of all interactions indicates that, also for dopamine,  $N\cdots Mg^{2+}$  is stronger than  $O\cdots Mg^{2+}$ . Results are reported in Table ESI-2.

The most stable orientation with sertraline is the only one that has a non-covalent interaction between  $Mg^{2+}$  and Cl. The other two systems do not present non-covalent interactions with the metal ion. Although the second most stable system has similar number of non-covalent interactions (11), the fact that  $Mg^{2+}$  does not participate makes the interaction weaker. The third system with sertraline has a smaller number of non-covalent interactions and also the  $E_{int}$  is less negative, which agrees with the electron density at the bond critical point reported in Table ESI-3.

A zoom of the most stable structure for each case of Figs. 4–6 is presented in Fig. 7, where bond paths and bond critical points are also indicated. In particular, the non-covalent interactions are highlighted for each case. As it has been discussed above, similar number of non-covalent interactions was found in each case: 9, 8 and 10 for phenylethylamine, dopamine and sertraline, respectively (see Table 1). The most negative value of the interaction energy is for system with dopamine and the less negative for system with sertraline. This is not an important difference since all values are similar. The difference is less than 4 kcal/mol and therefore it is in the limits of the calculations, which is around of 5 kcal/mol. The similarity of  $E_{int}$  is consistent with the number of non-covalent interactions, which is alike for the three systems.  $E_{int}$  is similar to values for other systems with promising MOFs as drug delivery system that were previously reported [19,40]. All optimized structures of this study are reported in the ESI.

Table 3 reports the electron density at the bond critical point,  $\rho(\mathbf{r}_{BCP})$ , the total density energy at the bond critical point,  $H_{BCP}$ , and the bond order,  $H_{BCP}/\rho(\mathbf{r}_{BCP})$ , of the interactions with  $Mg^{2+}$  for the most stable structures. Values indicate that these are closed-shell interactions. This conclusion is based on values previously reported: for non-covalent interactions,  $\rho(\mathbf{r}_{BCP})$  is equal or less to  $10^{-2}$  atomic units;  $H_{BCP}$  assumes negative values for all interactions with significant exchange of electrons, and for closed-shell interactions,  $H_{BCP}$  is always positive [41,42].

$H_{BCP}/\rho(\mathbf{r}_{BCP})$  was defined as a bond degree parameter [43]. The authors proposed three interaction regions: shared-shell, transit region and closed-shell. The bond degree is negative in the shared-shell and in the transit region. As this value increases, the bond is more covalent and stronger. The bond degree is positive in the closed-shell region and the higher its value, the tighter and weaker the interaction. Clearly, the systems considered in this article exhibit closed-shell interactions. From Table 3, the bond degree parameter is similar between phenylethylamine and dopamine and bigger for sertraline. For sertraline the interaction is with Cl. This interaction is the weakest, according to the value of the electron density at the bond critical point and the bond degree parameter. These values are completely in accord with the corresponding interaction energies.

There have been important efforts to explore the directionality of bonding [44–46] to help analyze interactions with open metal sites. Although this is a good idea, in these systems the non-covalent interactions calculated from the electron density provide a good description of the bonding that explain differences in interaction energies. For this reason, the directionality of the bond was not considered in this investigation.

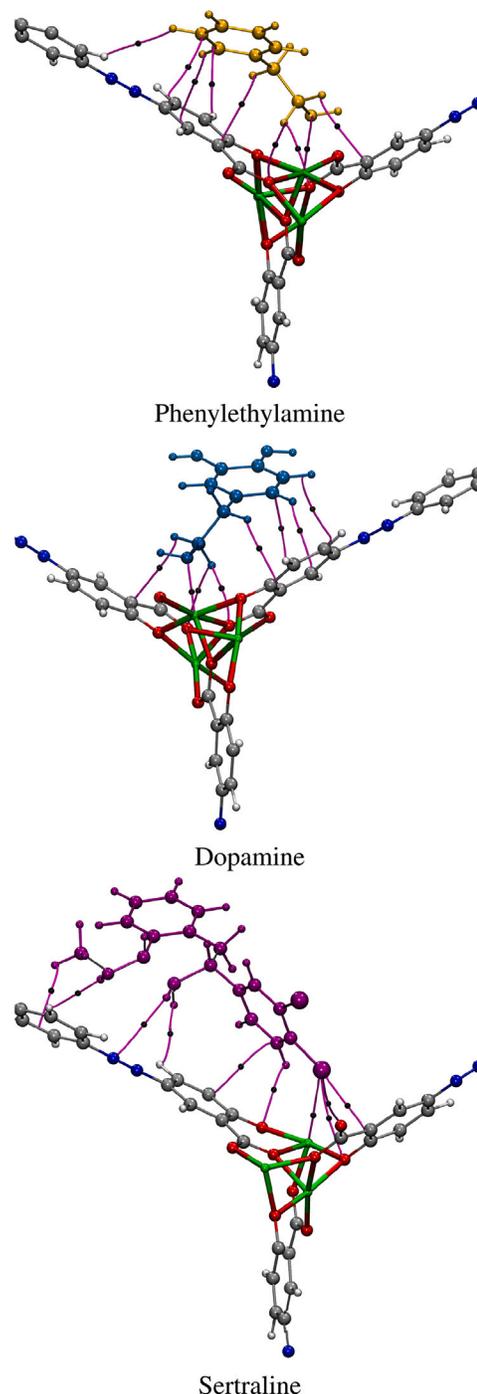
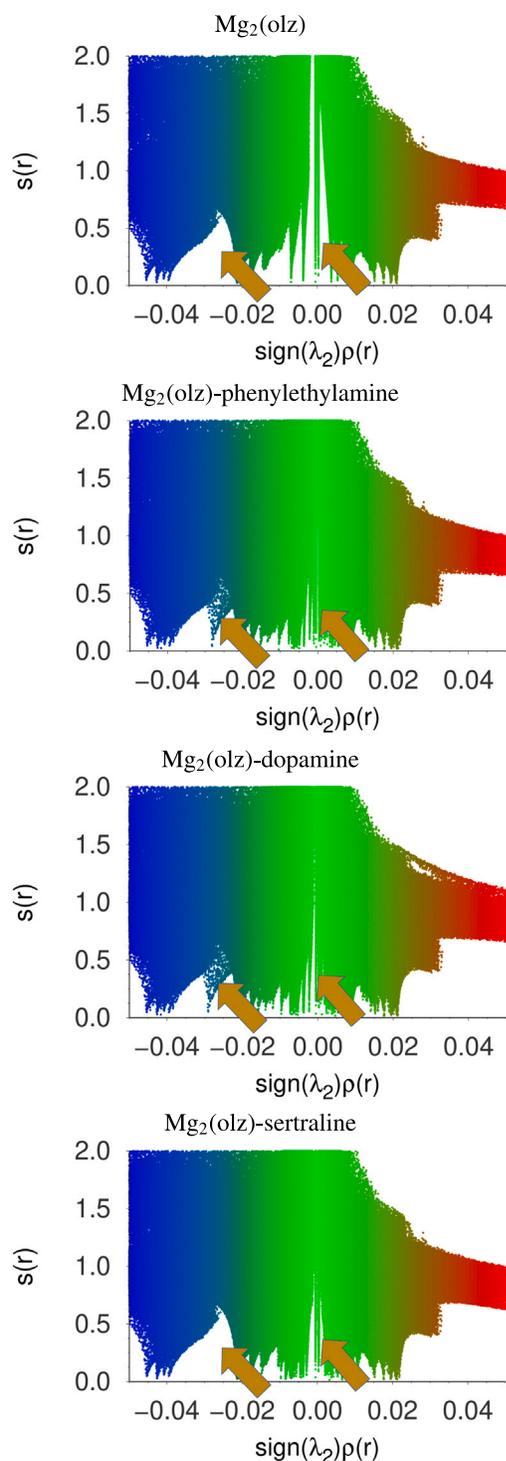


Fig. 7. Optimized structures with the highest interaction energy between  $Mg_2(olz)$  with phenylethylamine in yellow (top), dopamine in blue (center) and sertraline in pink (bottom). Bond paths in purple and bond critical points in black.

The NCI for  $Mg_2(olz)$  and the three systems with the most negative interaction energy is presented in Fig. 8. It is important to mention that the scale along the x-axis is different from Fig. 3 since we are looking for weak interactions. The characterization of the interactions according to the properties of the density at the bond critical point agrees with the information obtained from these plots. The difference between  $Mg_2(olz)$  and  $Mg_2(olz)$ -phenylethylamine is the appearance of a new signal indicated with a yellow arrow. This new signal is related to the interaction of phenylethylamine with the metal centers of  $Mg_2(olz)$ . Another difference is that the region at the center that



**Fig. 8.** Non-covalent Interaction index of  $Mg_2(olz)$ ,  $Mg_2(olz)$ -phenylethylamine,  $Mg_2(olz)$ -dopamine, and  $Mg_2(olz)$ -sertraline. Reduced density gradient values,  $s(r)$ , versus the electron density multiplied by the sign of the second eigenvalue of its Hessian matrix,  $sign(\lambda_2)\rho(r)$ . All quantities in atomic units. Scale in x-axis is  $-0.05$  to  $0.05$  atomic units.

corresponds to weak attractive interactions (green) is more populated. This is due to non-covalent interactions between phenylethylamine and  $Mg_2(olz)$ , which are not interactions with metal centers. Similar results are observed in plot for  $Mg_2(olz)$ -dopamine. For  $Mg_2(olz)$ -sertraline there is not new signal, but the green zone is also more populated

than that of  $Mg_2(olz)$ . In all systems, non-covalent interactions are formed with the open metal site. For sertraline, this interaction corresponds to  $Mg \cdots Cl$  and it is weaker than for the other two systems. This is in agreement with  $E_{int}$  and the properties of the density at the bond critical point. This is also consistent with the value of the density. This may explain why there is not a new signal for sertraline. Phenylethylamine and dopamine have a primary amine in their structure and there are  $Mg^{+2} \cdots N$  interactions. Sertraline has a secondary amine, which is more sterically hindered and nitrogen-metal interaction is not possible. Instead, the interaction is with Cl atom. Drug delivery systems that exhibit sustained release of molecules of interest are desired.  $Mg_2(olz)$ -phenylethylamine experimentally presented outstanding results as drug delivery system. The results presented here for the  $Mg_2(olz)$  — dopamine and  $Mg_2(olz)$  — sertraline, with their most negative  $E_{int}$ , indicate that  $Mg_2(olz)$  is promising as drug delivery system also for dopamine and sertraline, since the results are similar to those for phenylethylamine.

#### 4. Conclusions

Non-covalent interactions are crucial for drug delivery systems. Previous experimental study reports that  $Mg_2(olz)$  is able to encapsulate and subsequent release phenylethylamine. Non-covalent interactions involved in this process indicate interactions with coordinatively unsaturated metal sites that are thought to be important for encapsulation and release of the drugs. The number and characteristics of the non-covalent interactions indicate  $Mg_2(olz)$  is also a promising system for encapsulating dopamine or sertraline, similar to the system with phenylethylamine. Understanding the interactions to encapsulate molecules in the BioMOF pores can drive the design of new drug delivery systems, and is definitively crucial information for the characterization of these systems.

#### CRediT authorship contribution statement

**Erika Medel:** Results, General discussion, Preparation of the manuscript. **Jorge Garza:** Results, General discussion, Preparation of the manuscript. **Ilich A. Ibarra:** Results, General discussion, Preparation of the manuscript. **Ana Martínez:** Results, General discussion, Preparation of the manuscript. **Rubicelia Vargas:** Results, General discussion, Preparation of the manuscript.

#### Declaration of competing interest

The authors declare there is no competing interest.

#### Data availability

No data was used for the research described in the article.

#### Acknowledgments

The authors thank the facilities provided by the Laboratorio de Supercomputo y Visualización en Paralelo at the Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. EM thanks CONACyT, México for PhD scholarship 709721. AM acknowledges support from DGAPA through Programa de Apoyos para la Superación del Personal Académico de la UNAM (PASPA); and thanks to LANCAD-UNAM-DGTIC-141.

## References

- [1] K.K. Jain, Drug Delivery Systems, Drug Delivery Systems — An Overview, Humana Press, Totowa, NJ, 2008, pp. 1–50, <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-210-6-1>.
- [2] M. Ahmadi, S.M. Ayyoubzadeh, F. Ghorbani-Bidkorbeh, S. Shahhosseini, S. Dadashzadeh, E. Asadian, M. Mosayebnia, S. Siavashy, An investigation of affecting factors on MOF characteristics for biomedical applications: A systematic review, *Heliyon* 7 (2021) e06914, <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06914>.
- [3] J.L. Rowsell, O.M. Yaghi, Metal–organic frameworks: A new class of porous materials, *Microporous Mesoporous Mater.* 73 (2004) 3–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2004.03.034>.
- [4] B. Landeros-Rivera, I.A. Ibarra, M.L. Díaz-Ramírez, R. Vargas, H.A. Lara-García, J. Garza, A. Martínez, A detailed description of the CO molecule adsorbed in InOF-1, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22 (2020) 7969–7974, <http://dx.doi.org/10.1039/d0cp00579g>.
- [5] M. Ding, X. Cai, H.L. Jiang, Improving MOF stability: Approaches and applications, *Chem. Sci.* 10 (2019) 10209–10230, <http://dx.doi.org/10.1039/c9sc03916c>.
- [6] S. Rojas, I. Colinet, D. Cunha, T. Hidalgo, F. Salles, C. Serre, N. Guillou, P. Horcajada, Toward understanding drug incorporation and delivery from biocompatible metal–organic frameworks in view of cutaneous administration, *ACS Omega* 3 (2018) 2994–3003, <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.8b00185>.
- [7] A. Bieniek, A.P. Terzyk, M. Wiśniewski, K. Roszek, P. Kowalczyk, L. Sarkisov, S. Keskin, K. Kaneko, MOF materials as therapeutic agents, drug carriers, imaging agents and biosensors in cancer biomedicine: Recent advances and perspectives, *Prog. Mater. Sci.* 117 (2021) 100743, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100743>.
- [8] I. Christodoulou, C. Serre, R. Gref, Metal–Organic Frameworks for Drug Delivery: Degradation Mechanism and in Vivo Fate, Woodhead, 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-816984-1.00023-8>.
- [9] V. André, A.R.F.D. Silva, A. Fernandes, R. Frade, C. Garcia, P. Rijo, A.M. Antunes, J. Rocha, M.T. Duarte, Mg- and Mn-MOFs boost the antibiotic activity of nalidixic acid, *ACS Appl. Bio Mater.* 2 (2019) 2347–2354, <http://dx.doi.org/10.1021/acssbm.9b00046>.
- [10] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebhan, F. Taulelle, G. Férey, Metal–organic frameworks as efficient materials for drug delivery, *Angew. Chem., Int. Ed.* 45 (2006) 5974–5978, <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200601878>.
- [11] H. Su, F. Sun, J. Jia, H. He, A. Wang, G. Zhu, A highly porous medical metal–organic framework constructed from bioactive curcumin, *Chem. Commun.* 51 (2015) 5774–5777, <http://dx.doi.org/10.1039/c4cc10159f>.
- [12] Y. Wang, J. Yan, N. Wen, H. Xiong, S. Cai, Q. He, Y. Hu, D. Peng, Z. Liu, Y. Liu, Metal–organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery, *Biomaterials* 230 (2020) 119619, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119619>.
- [13] I. Tibbetts, G.E. Kostakis, Recent bio-advances in metal–organic frameworks, *Molecules* 25 (2020) 1–32, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25061291>.
- [14] A. Manton, L. Massüger, P. Rabu, C. Paliwan, L.B. McCusker, A. Taubert, Metal-peptide frameworks (MPFs): Bioinspired metal organic frameworks, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 2517–2526, <http://dx.doi.org/10.1021/ja0762588>.
- [15] J. Zhuang, A.P. Young, C. Kuang Tsung, Integration of biomolecules with metal–organic frameworks, *Small* 13 (1–14) (2017) 1700880, <http://dx.doi.org/10.1002/sml.201700880>.
- [16] Y. Sun, L. Zheng, Y. Yang, X. Qian, T. Fu, X. Li, Z. Yang, H. Yan, C. Cui, W. Tan, Metal–organic framework nanocarriers for drug delivery in biomedical applications, *Nano-Micro Lett.* 12 (2020) 1–29, <http://dx.doi.org/10.1007/s40820-020-00423-3>.
- [17] J. Yang, Y.W. Yang, Metal–organic frameworks for biomedical applications, *Small* 16 (2020) 1906846, <http://dx.doi.org/10.1002/sml.201906846>.
- [18] N. Nijem, P. Canepa, U. Kaipa, K. Tan, K. Roodenko, S. Tekarli, J. Halbert, I.W. Oswald, R.K. Arvapally, C. Yang, T. Thonhauser, M.A. Omary, Y.J. Chabal, Water cluster confinement and methane adsorption in the hydrophobic cavities of a fluorinated metal–organic framework, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 12615–12626, <http://dx.doi.org/10.1021/ja400754p>.
- [19] G. Osorio-Toribio, M. de J. Velásquez-Hernández, P.G. Mileo, J.A. Zárate, J. Aguila-Rosas, G. Leyva-Gómez, R. Sánchez-Sánchez, J.J. Magaña, M.A. Pérez-Díaz, I.A. Lázaro, R.S. Forgan, G. Maurin, E. Lima, I.A. Ibarra, Controlled transdermal release of antioxidant ferulate by a porous Sc(III) MOF, *iScience* 23 (2020) 101156, <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2020.101156>.
- [20] P. Wang, Z. Jin, G. Song, X.B. Zhang, Recent progress and strategies for precise framework structure-enabled drug delivery systems, *Mater. Today Sustain.* 13 (2021) 1000655, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtsust.2021.100065>.
- [21] A.C. Ford, J.P. Achkar, K.J. Khan, S.V. Kane, N.J. Talley, J.K. Marshall, P. Moayyedi, Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis, *Am. J. Gastroenterol.* 106 (2011) 601–616, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.67>.
- [22] D.J. Levine, T. Runčevski, M.T. Kapelewski, B.K. Keitz, J. Oktawiec, D.A. Reed, J.A. Mason, H.Z. Jiang, K.A. Colwell, C.M. Legendre, S.A. Fitzgerald, J.R. Long, Olsalazine-based metal–organic frameworks as biocompatible platforms for H<sub>2</sub> adsorption and drug delivery, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 10143–10150, <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.6b03523>.
- [23] J.I. Khan, T.J. Kennedy, J.D.R. Christian, Basic Principles of Forensic Chemistry, 2012, <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59745-437-7>.
- [24] Ülki Kökçam-Demir, A. Goldman, L. Esrafilı, M. Gharib, A. Morsali, O. Weingart, C. Janiak, Coordinatively unsaturated metal sites (open metal sites) in metal–organic frameworks: Design and applications, *Chem. Soc. Rev.* 49 (2020) 2751–2798, <http://dx.doi.org/10.1039/c9cs00609e>.
- [25] A.A. Grace, Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression, *Nature Rev. Neurosci.* 17 (2016) 524–532, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2016.57>.
- [26] R.B.R. Muijsers, G.L. Plosker, S. Noble, Sertraline a review of its use in the management of major depressive disorder in elderly patients, *Drugs Aging* 19 (2002) 377–392, <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200219050-00006>.
- [27] B. Civalieri, C.M. Zicovich-Wilson, L. Valenzano, P. Ugliengo, B3LYP augmented with an empirical dispersion term (B3LYP-D\*) as applied to molecular crystals, *Cryst. Eng. Comm.* 10 (2008) 405–410, <http://dx.doi.org/10.1039/b715018k>.
- [28] R. Dovesi, R. Orlando, A. Erba, C.M. Zicovich-Wilson, B. Civalieri, S. Casassa, L. Maschio, M. Ferrabone, M.D.L. Pierre, P. D'Arco, Y. Noël, M. Causà, M. Rérat, B. Kirtman, Crystal14: A program for the ab initio investigation of crystalline solids, *Int. J. Quantum Chem.* 114 (2014) 1287–1317, <http://dx.doi.org/10.1002/qua.24658>.
- [29] H.J. Monkhorst, J.D. Pack, Special points for brillouin-zone integration, *Phys. Rev. B* 13 (1976) 5188–5192, <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevB.13.5188>.
- [30] J. Contreras-García, E.R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.P. Piquemal, D.N. Beratan, W. Yang, Nciplot: A program for plotting noncovalent interaction regions, *J. Chem. Theory Comput.* 7 (2011) 625–632, <http://dx.doi.org/10.1021/ct100641a>.
- [31] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A.J. Cohen, W. Yang, Revealing noncovalent interactions, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 6498–6506, <http://dx.doi.org/10.1021/ja100936w>.
- [32] R. Hernández-Esparza, S.M. Mejía-Chica, A.D. Zapata-Escobar, A. Guevara-García, A. Martínez-Melchor, J.M. Hernández-Pérez, R. Vargas, J. Garza, Grid-based algorithm to search critical points, in the electron density, accelerated by graphics processing units, *J. Comput. Chem.* 35 (2014) 2272–2278, <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.23752>.
- [33] R. Hernández-Esparza, Álvaro Vázquez-Mayagoitia, L.A. Soriano-Agueda, R. Vargas, J. Garza, GPUs as boosters to analyze scalar and vector fields in quantum chemistry, *Int. J. Quantum Chem.* 119 (2019) e25671, <http://dx.doi.org/10.1002/qua.25671>.
- [34] M. Sánchez-Serratos, J.R. Álvarez, E. González-Zamora, I.A. Ibarra, Porous coordination polymers (PCPs): New platforms for gas storage, *J. Mex. Chem. Soc.* 60 (2016) 43–57, <http://dx.doi.org/10.29356/jmcs.v60i2.72>.
- [35] J. Contreras-García, M. Calatayud, J.P. Piquemal, J.M. Recio, Ionic interactions: Comparative topological approach, *Comput. Theor. Chem.* 998 (2012) 193–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2012.07.043>.
- [36] C. Gatti, Chemical bonding in crystals: New directions, *Z. Kristallogr.* 220 (2005) 399–457, <http://dx.doi.org/10.1524/zkri.220.5.399.65073>.
- [37] R. Bianchi, G. Gervasio, D. Maraballo, Experimental electron density analysis of Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>: Metal–metal and metal–ligand bond characterization, *Inorg. Chem.* 39 (2000) 2360–2366, <http://dx.doi.org/10.1021/ic991316e>.
- [38] S.J. Grabowski, *Hydrogen Bonding — New Insights*, vol. 3, 2006.
- [39] R.D. Tosso, O. Parravicini, M.N.C. Zarycz, E. Angelina, M. Vettorazzi, N. Peruchena, S. Andujar, R.D. Enriz, Conformational and electronic study of dopamine interacting with the d2 dopamine receptor, *J. Comput. Chem.* 41 (2020) 1898–1911, <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.26361>.
- [40] M. Kotzabasaki, G.E. Froudakis, Review of computer simulations on anti-cancer drug delivery in MOFs, *Inorg. Chem. Front.* 5 (2018) 1255–1272, <http://dx.doi.org/10.1039/c7qi00645d>.
- [41] R.F. Bader, A quantum theory of molecular structure and its applications, *Chem. Rev.* 91 (1991) 893, <http://dx.doi.org/10.1021/cr00005a013>.
- [42] J.J. Novoa, M. Fernando, D. Emiliana, Hydrogen Bonding — New Insights, The Nature of the C–H...X Intermolecular Interactions in Molecular Crystals. A Theoretical Perspective, Springer, Netherlands, Dordrecht, 2006, pp. 193–244, [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-4853-1\\_5](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4020-4853-1_5).
- [43] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, E. Molins, From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H...F–Y systems, *J. Chem. Phys.* 117 (2002) 5529–5542, <http://dx.doi.org/10.1063/1.1501133>.
- [44] S. Jenkins, P.W. Ayers, S.R. Kirk, P. Mori-Sánchez, A.M. Pendás, Bond metallicity of materials from real space charge density distributions, *Chem. Phys. Lett.* 471 (2009) 174–177, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpl.2009.02.018>.
- [45] S. Jenkins, Direct space representation of metallicity and structural stability in sio solids, *J. Phys.: Condens. Matter* 14 (2002) 10251–10263, <http://dx.doi.org/10.1088/0953-8984/14/43/321>.
- [46] P.W. Ayers, S. Jenkins, An electron-preceding perspective on the deformation of materials, *J. Chem. Phys.* 130 (2009) 154104, <http://dx.doi.org/10.1063/1.3098140>.

# Referencias

- [1] C. Petit, “Present and future of mof research in the field of adsorption and molecular separation,” *Current Opinion in Chemical Engineering*, vol. 20, pp. 132–142, 2018.
- [2] S. A. A. Razavi and A. Morsali, “Linker functionalized Metal-Organic Frameworks,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 399, p. 213023, 2019.
- [3] Y. Sun, L. Zheng, Y. Yang, X. Qian, T. Fu, X. Li, Z. Yang, H. Yan, C. Cui, and W. Tan, “Metal-organic framework nanocarriers for drug delivery in biomedical applications,” *Nano-Micro Letters*, vol. 12, pp. 1–29, 2020.
- [4] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, and G. Férey, “Metal-Organic Frameworks as efficient materials for drug delivery,” *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 45, pp. 5974–5978, 2006.
- [5] K. Deng, Z. Hou, X. Li, C. Li, Y. Zhang, X. Deng, Z. Cheng, and J. Lin, “Aptamer-mediated up-conversion core/MOF shell nanocomposites for targeted drug delivery and cell imaging,” *Scientific Reports*, vol. 5, p. 7851, 2015.
- [6] I. Tibbetts and G. E. Kostakis, “Recent bio-advances in Metal-Organic Frameworks,” *Molecules*, vol. 25, p. 1291, 2020.
- [7] H. Su, F. Sun, J. Jia, H. He, A. Wang, and G. Zhu, “A highly porous medical metal-organic framework constructed from bioactive curcumin,” *Chemical Communications*, vol. 51, pp. 5774–5777, 2015.

- [8] A. A. Simagina, M. V. Polynski, A. V. Vinogradov, and E. A. Pidko, "Towards rational design of metal-organic framework-based drug delivery systems," *Russian Chemical Reviews*, vol. 87, p. 831, 2018.
- [9] L. L. Sun, Y. H. Li, and H. Shi, "A ketone functionalized Gd(III)-MOF with low cytotoxicity for anti-cancer drug delivery and inhibiting human liver cancer cells," *Journal of Cluster Science*, vol. 30, pp. 251–258, 2019.
- [10] E. N. Koukaras, T. Montagnon, P. Trikalitis, D. Bikiaris, A. D. Zdetsis, and G. E. Froudakis, "Toward efficient drug delivery through suitably prepared Metal-Organic Frameworks: A first-principles study," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, pp. 8885–8890, 2014.
- [11] M. Eddaoudi, J. Kim, N. Rosi, D. Vodak, J. Wachter, M. O’Keeffe, and O. M. Yaghi, "Systematic design of pore size and functionality in isoreticular mofs and their application in methane storage," *Science*, vol. 295, pp. 469–472, 2002.
- [12] N. Nijem, P. Canepa, U. Kaipa, K. Tan, K. Roodenko, S. Tekarli, J. Halbert, I. W. Oswald, R. K. Arvapally, C. Yang, T. Thonhauser, M. A. Omary, and Y. J. Chabal, "Water cluster confinement and methane adsorption in the hydrophobic cavities of a fluorinated metal-organic framework," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 135, pp. 12615–12626, 2013.
- [13] G. Osorio-Toribio, M. de J. Velásquez-Hernández, P. G. Mileo, J. A. Zárate, J. Aguila-Rosas, G. Leyva-Gómez, R. Sánchez-Sánchez, J. J. Magaña, M. A. Pérez-Díaz, I. A. Lázaro, R. S. Forgan, G. Maurin, E. Lima, and I. A. Ibarra, "Controlled transdermal release of antioxidant ferulate by a porous Sc(III) MOF," *iScience*, vol. 23, pp. 101156–101166, 2020.
- [14] S. D. Gioia, A. Trapani, D. Mandracchia, E. D. Giglio, S. Cometa, V. Mangini, F. Arnesano, G. Belgiovine, S. Castellani, L. Pace, M. A. Lavecchia, G. Trapani, M. Conese, G. Puglisi, and T. Cassano, "Intranasal delivery of dopamine to the striatum using glycol chitosan/sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin based nanoparticles," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 94, pp. 180–193, 2015.

- [15] A. Pinna, R. Ricco, R. Migheli, G. Rocchitta, P. A. Serra, P. Falcaro, L. Malfatti, and P. Innocenzi, “A mof-based carrier for in situ dopamine delivery,” *RSC Advances*, vol. 8, pp. 25664–25672, 2018.
- [16] C. L. D. Vane, H. L. Liston, and J. S. Markowitz, “Clinical pharmacokinetics of sertraline,” *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 41, pp. 1247–1266, 2002.
- [17] J. M. Bautista-Renedo, E. Cuevas-Yañez, H. Reyes-Pérez, R. Vargas, J. Garza, and N. González-Rivas, “Non-covalent interactions between sertraline stereoisomers and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: A quantum chemistry analysis,” *RSC Advances*, vol. 10, pp. 20202–20210, 2020.
- [18] S. S.-Y. Chui, S. M.-F. Lo, J. P. H. Charmant, A. G. Orpen, and I. D. Williams, “A chemically functionalizable nanoporous material  $[\text{Cu}_3(\text{TMA})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_n$ ,” *Science*, vol. 283, pp. 1148–1150, 1999.
- [19] D. J. Levine, T. Runčevski, M. T. Kapelewski, B. K. Keitz, J. Oktawiec, D. A. Reed, J. A. Mason, H. Z. Jiang, K. A. Colwell, C. M. Legendre, S. A. Fitzgerald, and J. R. Long, “Olsalazine-based Metal-Organic Frameworks as biocompatible platforms for  $\text{H}_2$  adsorption and drug delivery,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 138, pp. 10143–10150, 2016.
- [20] A. C. Ford, J. P. Achkar, K. J. Khan, S. V. Kane, N. J. Talley, J. K. Marshall, and P. Moayyedi, “Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis,” *Official journal of the American College of Gastroenterology—ACG*, vol. 106, pp. 601–616, 2011.
- [21] A. Arbenz and L. Avérous, “Chemical modification of tannins to elaborate aromatic biobased macromolecular architectures,” *Green Chemistry*, vol. 17, pp. 2626–2646, 2015.
- [22] E. S. Grape, J. G. Flores, T. Hidalgo, E. Martínez-Ahumada, A. Gutiérrez-Alejandre, A. Hautier, D. R. Williams, M. O’Keeffe, L. Öhrström, T. Willhammar, P. Horcajada, I. A. Ibarra, and A. K. Inge, “A robust and biocompatible bismuth ellagate MOF synthesized under green ambient con-

- ditions,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 142, pp. 16795–16804, 2020.
- [23] G. Ayano, “Dopamine: Receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders: Review of literatures,” *J of Ment Disord and Treat*, vol. 2, p. 2, 2016.
- [24] E. Monzani, S. Nicolis, S. Dell’Acqua, A. Capucciati, C. Bacchella, F. A. Zucca, E. V. Mosharov, D. Sulzer, L. Zecca, and L. Casella, “Dopamine, oxidative stress and protein–quinone modifications in Parkinson’s and other neurodegenerative diseases,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 58, pp. 6512–6527, 2019.
- [25] D. Murdoch and D. Mctavish, “Sertraline a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder,” *Drugs*, vol. 44, pp. 604–624, 1992.
- [26] C. D. Nunes, P. D. Vaz, A. C. Fernandes, P. Ferreira, C. C. Romão, and M. J. Calhorda, “Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 66, pp. 357–365, 2007.
- [27] K. C. Chong, S. O. Lai, S. K. Mah, H. S. Thiam, W. C. Chong, S. H. Shuit, S. S. Lee, and W. E. Chong, “A review of HKUST-1 Metal-Organic Frameworks in gas adsorption,” *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, vol. 1135, p. 012030, 2023.
- [28] S. Zong, S. Huang, X. R. Shi, C. Sun, S. Xu, P. Ma, and J. Wang, “Impact of linker functionalization on the adsorption of nitrogen-containing compounds in HKUST-1,” *Dalton Transactions*, vol. 49, pp. 12610–12621, 2020.
- [29] A. Y. Pnevskaya, A. L. Bugaev, A. A. Tereshchenko, and A. V. Soldatov, “Experimental and theoretical investigation of ethylene and 1-MCP binding sites in HKUST-1 metal-organic framework,” *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 125, pp. 22295–22300, 2021.

- [30] Q. Chen, Q. W. Chen, C. Zhuang, P. P. Tang, N. Lin, and L. Q. Wei, "Controlled release of drug molecules in metal-organic framework material HKUST-1," *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 79, pp. 78–81, 2017.
- [31] L. Zhou, Z. Niu, X. Jin, L. Tang, and L. Zhu, "Effect of lithium doping on the structures and CO<sub>2</sub> adsorption properties of Metal-Organic Frameworks HKUST-1," *ChemistrySelect*, vol. 3, pp. 12865–12870, 2018.
- [32] B. F. Hoskins and R. Robson, "Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 111, pp. 5962–5964, 1989.
- [33] Y. O. M., L. Guangming, and L. Hailian, "Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework," *Nature*, vol. 378, pp. 703–706, 1995.
- [34] T. Saeed, A. Naeem, I. U. Din, M. A. Alotaibi, A. I. Alharthi, I. W. Khan, N. H. Khan, and T. Malik, "Structure, nomenclature and viable synthesis of micro/nanoscale metal organic frameworks and their remarkable applications in adsorption of organic pollutants," *Microchemical Journal*, vol. 159, p. 105579, 2020.
- [35] N. Rabiee, M. Atarod, M. Tavakolizadeh, S. Asgari, M. Rezaei, O. Akhavan, A. Pourjavadi, M. Jouyandeh, E. C. Lima, A. H. Mashhadzadeh, A. Ehsani, S. Ahmadi, and M. R. Saeb, "Green Metal-Organic Frameworks (MOFs) for biomedical applications," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 335, p. 111670, 2022.
- [36] A. Maleki and R. Taheri-Ledari, eds., *Physicochemical Aspects of Metal-Organic Frameworks*. Springer Nature, 2023.
- [37] M. Ding, X. Cai, and H. L. Jiang, "Improving mof stability: Approaches and applications," *Chemical Science*, vol. 10, pp. 10209–10230, 2019.
- [38] W. Liu, X. Shen, Y. Han, Z. Liu, W. Dai, A. Dutta, A. Kumar, and J. Liu, "Selective adsorption and removal of drug contaminants by using an ex-

- tremely stable Cu(II)-based 3D metal-organic framework,” *Chemosphere*, vol. 215, pp. 524–531, 2019.
- [39] K. K. Jain, ed., *Drug Delivery Systems*, vol. 251. Totowa, NJ, USA: Humana Press, 2008.
- [40] I. Christodoulou, C. Serre, and R. Gref, *Metal-Organic Frameworks for drug delivery: Degradation mechanism and in vivo fate*. Woodhead Publishing, 2020.
- [41] H. Santos, L. Bimbo, L. Peltonen, and J. Hirvonen, *Targeted drug delivery: concepts and design*. Springer, 2015.
- [42] J. A. Claudio-Rizo, L. F. C. Salazar, T. E. Flores-Guia, and D. A. Cabrera-Munguia, “Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos,” *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, vol. 14, pp. 1e–29e, 2021.
- [43] P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P. K. Allan, G. Maurin, and P. Couvreur, “Metal-Organic Frameworks in biomedicine,” *Chemical Reviews*, vol. 112, pp. 1232–1268, 2012.
- [44] I. A. Lázaro and R. S. Forgan, “Application of zirconium MOFs in drug delivery and biomedicine,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 380, pp. 230–259, 2019.
- [45] P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, and G. Férey, “Flexible porous Metal-Organic Frameworks for a controlled drug delivery,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 6774–6780, 2008.
- [46] X. Li, L. Lachmanski, S. Safi, S. Sene, C. Serre, J. M. Grenèche, J. Zhang, and R. Gref, “New insights into the degradation mechanism of Metal-Organic Frameworks drug carriers,” *Scientific Reports*, vol. 7, p. 13142, 2017.
- [47] A. Ruyra, A. Yazdi, J. Espín, A. Carné-Sánchez, N. Roher, J. Lorenzo, I. Imaz, and D. MasPOCH, “Synthesis, culture medium stability, and in vitro

- and in vivo zebrafish embryo toxicity of metal-organic framework nanoparticles,” *Chemistry - A European Journal*, vol. 21, pp. 2508–2518, 2015.
- [48] S. Kumar, S. Jain, M. Nehra, N. Dilbaghi, G. Marrazza, and K. H. Kim, “Green synthesis of metal–organic frameworks: A state-of-the-art review of potential environmental and medical applications,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 420, p. 213407, 2020.
- [49] S. Rojas, T. Devic, and P. Horcajada, “Metal organic frameworks based on bioactive components,” *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 5, pp. 2560–2573, 2017.
- [50] M. Giménez-Marqués, T. Hidalgo, C. Serre, and P. Horcajada, “Nanostructured Metal-Organic Frameworks and their bio-related applications,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 307, pp. 342–360, 2016.
- [51] J. Zhuang, A. P. Young, and C. kuang Tsung, “Integration of biomolecules with metal – organic frameworks,” *small*, vol. 13, p. 1700880, 2017.
- [52] Zulys, AgustinoYulia, F. Muhadzib, and N. Nasruddin, “Biological Metal-Organic Frameworks (Bio-MOFs) for CO<sub>2</sub> capture,” *Industrial and Engineering Chemistry Research*, vol. 60, p. 37–51, 2020.
- [53] A. Manton, L. Massüger, P. Rabu, C. Palivan, L. B. McCusker, and A. Taubert, “Metal-peptide frameworks (MPFs): ”Bioinspired”metal organic frameworks,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 130, pp. 2517–2526, 2008.
- [54] G. Beobide, O. Castillo, J. Cepeda, A. Luque, S. Pérez-Yáñez, P. Román, and J. Thomas-Gipson, “Metal-carboxylato-nucleobase systems: From supramolecular assemblies to 3D porous materials,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 257, pp. 2716–2736, 2013.
- [55] P. A. Sontz, J. B. Bailey, S. Ahn, and F. A. Tezcan, “A metal organic framework with spherical protein nodes: Rational chemical design of 3D protein crystals,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 137, pp. 11598–11601, 2015.

- [56] C. M. Gramaccioli and R. E. Marsh, "The crystal structure of copper glutamate dihydrate," *Acta Cryst*, vol. 21, p. 594, 1966.
- [57] S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J. M. Grenèche, and C. Serre, "Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules," *Chemical Communications*, vol. 46, pp. 4526–4528, 2010.
- [58] P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J. F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J. S. Chang, Y. K. Hwang, V. Marsaud, P. N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur, and R. Gref, "Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging," *Nature Materials*, vol. 9, pp. 172–178, 2010.
- [59] S. Mandal, S. Natarajan, P. Mani, and A. Pankajakshan, "Post-synthetic modification of metal-organic frameworks toward applications," *Advanced Functional Materials*, vol. 31, p. 2006291, 2021.
- [60] S. M. Cohen, "Postsynthetic methods for the functionalization of Metal-Organic Frameworks," *Chemical Reviews*, vol. 112, pp. 970–1000, 2012.
- [61] K. K. Tanabe and S. M. Cohen, "Postsynthetic modification of metal-organic frameworks—a progress report," *Chemical Society Reviews*, vol. 40, pp. 498–519, 2011.
- [62] Ülkü Kökçam-Demir, A. Goldman, L. Esrafilı, M. Gharib, A. Morsali, O. Weingart, and C. Janiak, "Coordinatively unsaturated metal sites (open metal sites) in Metal-Organic Frameworks: Design and applications," *Chemical Society Reviews*, vol. 49, pp. 2751–2798, 2020.
- [63] J. T. Trent, R. A. Watts, and M. S. Hargrove, "Human neuroglobin, a hexacoordinate hemoglobin that reversibly binds oxygen," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, pp. 30106–30110, 2001.
- [64] M. Eddaoudi, H. Li, and O. M. Yaghi, "Highly porous and stable Metal-Organic Frameworks: Structure design and sorption properties," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 122, pp. 1391–1397, 2000.

- [65] B. Supronowicz, A. Mavrandonakis, and T. Heine, "Interaction of biologically important organic molecules with the unsaturated copper centers of the hkust-1 metal-organic framework: An ab-initio study," *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 119, pp. 3024–3032, 2015.
- [66] I. Alkorta, J. Elguero, and A. Frontera, "Not only hydrogen bonds: Other noncovalent interactions," *Crystals*, vol. 10, p. 180, 2020.
- [67] P. Hobza and K. Müller-Dethlefs, *Non-covalent interactions : theory and experiment*, vol. 2. Royal Society of Chemistry, 2010.
- [68] K. Müller-Dethlefs and P. Hobza, "Noncovalent interactions: A challenge for experiment and theory," *Chemical Reviews*, vol. 100, pp. 143–168, 2000.
- [69] e. S. J. Grabowski, *Hydrogen Bonding — New Insights (Vol. 3)*. Dordrecht: Springer., 2006.
- [70] I. Alkorta, I. Rozas, and J. Elguero, "Non-conventional hydrogen bonds," *Chemical Society Reviews*, vol. 27, pp. 163–170, 1998.
- [71] G. R. Desiraju and T. Steiner, *The weak Hydrogen Bond: In Structural Chemistry and Biology*. International Union of Crystal, 1999.
- [72] S. J. Grabowski, "Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds-study of the hydrogen bond strength," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 105, pp. 10739–10746, 2001.
- [73] T. Steiner, "The hydrogen bond in the solid state," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 41, pp. 48–76, 2002.
- [74] G. A. Jeffrey., *An introduction to hydrogen bonding*, vol. 14. Oxford university press New York, 1997.
- [75] G. J. Kubas, "Molecular hydrogen complexes: coordination of a  $\sigma$  bond to transition metals," *Accounts of Chemical Research*, vol. 21, pp. 120–128, 1988.

- [76] R. H. Crabtree, "Dihydrogen complexes: Some structural and chemical studies," *Accounts of Chemical Research*, vol. 23, pp. 95–101, 1990.
- [77] T. B. Richardson, T. F. Koetzle, and R. H. Crabtree, "An M-H...H-C hydrogen bonding interaction," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 250, pp. 69–73, 1996.
- [78] W. T. Klooster, T. F. Koetzle, P. E. Siegbahn, T. B. Richardson, and R. H. Crabtree, "Study of the N-H...H-B dihydrogen bond including the crystal structure of  $\text{BH}_3\text{NH}_3$  by neutron diffraction," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, pp. 6337–6343, 1999.
- [79] J. J. Novoa, M. H. Whangbo, and J. M. Williams, "Interactions energies associated with short intermolecular contacts of C-H bonds. II. Ab initio computational study of the C-H...H-C interactions in methane dimer," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 94, pp. 4835–4841, 1991.
- [80] C. F. Matta, J. Hernández-Trujillo, T. H. Tang, and R. F. Bader, "Hydrogen - hydrogen bonding: A stabilizing interaction in molecules and crystals," *Chemistry - A European Journal*, vol. 9, pp. 1940–1951, 2003.
- [81] C. F. Matta, N. Castillo, and R. J. Boyd, "Extended weak bonding interactions in DNA:  $\pi$ -stacking (base-base), base-backbone, and backbone-backbone interactions," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 110, pp. 563–578, 2006.
- [82] R. F. Bader, "A quantum theory of molecular structure and its applications," *Chemical Reviews*, vol. 91, pp. 893–928, 1991.
- [83] P. S. V. Kumar, V. Raghavendra, and V. Subramanian, "Bader's Theory of Atoms In Molecules (AIM) and its applications to chemical bonding," *Journal of Chemical Sciences*, vol. 128, pp. 1527–1536, 2016.
- [84] R. D. Tosso, O. Parravicini, M. N. C. Zarycz, E. Angelina, M. Vettorazzi, N. Peruchena, S. Andujar, and R. D. Enriz, "Conformational and electronic study of dopamine interacting with the D2 dopamine receptor," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 41, pp. 1898–1911, 2020.

- [85] D. Cremer and E. Kraka, "Chemical bonds without bonding electron density — Does the difference electron-density analysis suffice for a description of the chemical bond?," *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 23, pp. 627–628, 1984.
- [86] R. Bianchi, G. Gervasio, and D. Marabello, "Experimental electron density analysis of  $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ : Metal-metal and metal-ligand bond characterization," *Inorganic Chemistry*, vol. 39, pp. 2360–2366, 2000.
- [87] U. Koch and P. L. A. Popelier, "Characterization of C-H $\cdots$ O hydrogen bonds on the basis of the charge density," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 99, pp. 9747–9754, 1995.
- [88] P. Popelier, *Atoms in Molecules An Introduction*. 2000.
- [89] E. Espinosa, I. Alkorta, J. Elguero, and E. Molins, "From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X-H $\cdots$ F-Y systems," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 117, pp. 5529–5542, 2002.
- [90] J. Contreras-García, W. Yang, and E. R. Johnson, "Analysis of hydrogen-bond interaction potentials from the electron density: Integration of noncovalent interaction regions," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 115, pp. 12983–12990, 2011.
- [91] A. Otero-De-La-Roza, E. R. Johnson, and J. Contreras-García, "Revealing non-covalent interactions in solids: NCI plots revisited," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 14, pp. 12165–12172, 2012.
- [92] J. Contreras-García, R. A. Boto, F. Izquierdo-Ruiz, I. Reva, T. Woller, and M. Alonso, "A benchmark for the non-covalent interaction (NCI) index or... is it really all in the geometry?," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 135, pp. 1–14, 2016.
- [93] L. P. Garrido-Olvera, J. E. Sanchez-Bautista, D. Alvarado-Alvarado, B. Landeros-Rivera, J. R. Álvarez, R. Vargas, E. González-Zamora, J. Balmaseda, H. A. Lara-García, A. Martínez, and I. A. Ibarra, "Confined toluene

- within inof-1: Co2 capture enhancement,” *RSC Advances*, vol. 9, pp. 32864–32872, 2019.
- [94] R. G. Parr and Y. Weitao, *Density functional theory of atoms and molecules*. 1989.
- [95] W. Kohn and L. J. Sham, “Self-consistent equations including exchange and correlation effects,” *Physical review*, vol. 140, pp. A1133–A1138, 1965.
- [96] P. Hohenberg and W. Kohn, “Inhomogeneous electron gas,” *Physical Review*, vol. 136, p. B864, 1964.
- [97] A. D. Becke, “A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, pp. 1372–1377, 1993.
- [98] B. Civalleri, C. M. Zicovich-Wilson, L. Valenzano, and P. Ugliengo, “B3LYP augmented with an empirical dispersion term (3LYP-D\*) as applied to molecular crystals,” *CrystEngComm*, vol. 10, pp. 405–410, 2008.
- [99] D. V. Oliveira, J. Laun, M. F. Peintinger, and T. Bredow, “Bsse-correction scheme for consistent gaussian basis sets of double- and triple-zeta valence with polarization quality for solid-state calculations,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 40, pp. 2364–2376, 2019.
- [100] B. Metz, H. Stoll, and M. Dolg, “Small-core multiconfiguration-Dirac-Hartree-Fock-adjusted pseudopotentials for post-d main group elements: Application to PbH and PbO,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 113, pp. 2563–2569, 2000.
- [101] E. Heifets, E. A. Kotomin, A. A. Bagaturyants, and J. Maier, “Thermodynamic stability of stoichiometric LaFeO<sub>3</sub> and BiFeO<sub>3</sub>: A hybrid DFT study,” *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 19, pp. 3738–3755, 2017.
- [102] S. S. David and A. S. Janice, *Density Functional Theory, A Practical Introduction*. John Wiley & Sons, 2009.

- [103] R. Dovesi, C. Pisani, C. Roetti, and V. R. Saunders, "Treatment of coulomb interactions in hartree-fock calculations of periodic systems," *PHYSICAL REVIEW B*, vol. 28, pp. 5781–5792, 1983.
- [104] V. R. Saunders, C. Freyria-Fava, R. Dovesi, L. Salasco, and C. Roetti, "On the electrostatic potential in crystalline systems where the charge density is expanded in gaussian functions," *Molecular Physics*, vol. 77, pp. 629–665, 1992.
- [105] R. Hernández-Esparza, S. M. Mejía-Chica, A. D. Zapata-Escobar, A. Guevara-García, A. Martínez-Melchor, J. M. Hernández-Pérez, R. Vargas, and J. Garza, "Grid-based algorithm to search critical points, in the electron density, accelerated by graphics processing units," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 35, pp. 2272–2278, 2014.
- [106] R. Hernández-Esparza, Álvaro Vázquez-Mayagoitia, L. A. Soriano-Agueda, R. Vargas, and J. Garza, "GPUs as boosters to analyze scalar and vector fields in quantum chemistry," *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 119, p. e25671, 2019.
- [107] J. Contreras-García, M. Calatayud, J. P. Piquemal, and J. M. Recio, "Ionic interactions: Comparative topological approach," *Computational and Theoretical Chemistry*, vol. 998, pp. 193–201, 2012.
- [108] C. Gatti, "Chemical bonding in crystals: New directions," *Zeitschrift fur Kristallographie*, vol. 220, pp. 399–457, 2005.
- [109] R. Parthasarathi, V. Subramanian, and N. Sathyamurthy, "Hydrogen bonding without borders: An atoms-in-molecules perspective," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 110, pp. 3349–3351, 2006.
- [110] M. Kotzabasaki and G. E. Froudakis, "Review of computer simulations on anti-cancer drug delivery in MOFs," *Inorganic Chemistry Frontiers*, vol. 5, pp. 1255–1272, 2018.

- [111] J. J. García, R. Hernández-Esparza, R. Vargas, W. Tiznado, and J. Garza, “Formation of small clusters of NaCl dihydrate in the gas phase,” *New Journal of Chemistry*, vol. 43, pp. 4342–4348, 2019.
- [112] F. S. Gentile, M. Pannico, M. Causà, G. Mensitieri, G. D. Palma, G. Scherrillo, and P. Musto, “Metal defects in HKUST-1 MOF revealed by vibrational spectroscopy: a combined quantum mechanical and experimental study,” *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 8, pp. 10796–10812, 2020.
- [113] M. Born, “The quantum mechanics of the impact process,” *Z. Phys*, vol. 37, pp. 863–867, 1926.
- [114] J. E. Jaffe and A. C. Hess, “Gaussian basis density functional theory for systems periodic in two or three dimensions: Energy and forces,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 105, pp. 10983–10998, 1996.
- [115] S. H. Simon, *The Oxford Solid State Basics*. OUP Oxford, 2013.
- [116] P. T. Cummings, “Reviews in computational chemistry, volume 21 edited by Kenny B. Lipkowitz (North Dakota State University), Raima Larter (Indiana University-Purdue University), and Thomas R. Cundari (University of North Texas). John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, nj. 2005,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 127, pp. 17128–17128, 2005.
- [117] S. H. Vosko, L. Wilk, and M. Nusair, “Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis,” *Canadian Journal of Physics*, vol. 58, pp. 1200–1211, 1980.
- [118] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, “Generalized gradient approximation made simple,” *Physical Review Letters*, vol. 77, pp. 3865–3868, 1996.
- [119] L. Chengteh, Y. Weitao, and P. G. Robert, “Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density,” *Physical Review B*, vol. 37, p. 785, 1988.
- [120] R. Peverati and D. G. Truhlar, “Improving the accuracy of hybrid meta-gga density functionals by range separation,” *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 2, pp. 2810–2817, 2011.

- [121] D. Hugas, S. Simon, and M. Duran, "Electron density topological properties are useful to assess the difference between hydrogen and dihydrogen complexes," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, pp. 4506–4512, 2007.
- [122] H. Cybulski, E. Tymińska, and J. Sadlej, "The properties of weak and strong dihydrogen-bonded D-H $\cdots$ H-A complexes," *ChemPhysChem*, vol. 7, pp. 629–639, 2006.
- [123] A. Rimola, C. M. Zicovich-Wilson, R. Dovesi, and P. Ugliengo, "Search and characterization of transition state structures in crystalline systems using valence coordinates," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 6, pp. 1341–1350, 2010.
- [124] A. D. Becke, "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior," *Physical review A*, vol. 38, p. 3098, 1988.
- [125] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. iii. the role of exact exchange," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, pp. 5648–5652, 1993.
- [126] M. Rivera-Almazo, M. L. Díaz-Ramírez, R. Hernández-Esparza, R. Vargas, A. Martínez, V. Martis, P. A. Sáenz-Cavazos, D. Williams, E. Lima, I. A. Ibarra, and J. Garza, "Identification of the preferential CO and SO<sub>2</sub> adsorption sites within NOTT-401," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 23, pp. 1454–1463, 2021.
- [127] S. Grimme, A. Hansen, J. G. Brandenburg, and C. Bannwarth, "Dispersion-corrected mean-field electronic structure methods," *Chemical Reviews*, vol. 116, pp. 5105–5154, 2016.
- [128] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 132, pp. 154104–18, 2010.

- 
- [129] S. Grimme, “Semiempirical GGA-Type density functional constructed with a long-range dispersion correction,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 27, pp. 1787–1799, 2006.
- [130] L. J. Barrios-Vargas, J. G. Ruiz-Montoya, B. Landeros-Rivera, J. R. Álvarez, D. Alvarado-Alvarado, R. Vargas, A. Martínez, E. González-Zamora, L. M. Cáceres, J. C. Morales, and I. A. Ibarra, “Confined benzene within InOF-1: Contrasting CO<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub> capture behaviours,” *Dalton Transactions*, vol. 49, pp. 2786–2793, 2020.
- [131] M. Towler, “An introductory guide to gaussian basis sets in solid-state electronic structure calculations†,” *European Summer School “Ab initio modeling in solid-state chemistry”*, 2000.
- [132] R. A. Evarestov, *Quantum Chemistry of Solids: The LCAO First Principles Treatment of Crystals*. Springer Science and Business Media, 2007.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00189

Matrícula: 2193801822

Estudio teórico de interacciones no covalentes entre BioMOFs y sustancias relacionadas con el funcionamiento del Sistema Nervioso Central.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 26 del mes de julio del año 2024 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. ROBIN PREENJA SAGAR  
DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA  
DR. MARCO ANTONIO GARCIA REVILLA  
DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS  
DR. JOEL IRETA MORENO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: ERIKA ROSALVA NAVARRETE MEDEL

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

## APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



ERIKA ROSALVA NAVARRETE MEDEL  
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. ROBIN PREENJA SAGAR

VOCAL

DRA. RUBICELIA VARGAS FOSADA

VOCAL

DR. MARCO ANTONIO GARCIA REVILLA

VOCAL

DRA. MYRNA HERNANDEZ MATUS

SECRETARIO

DR. JOEL IRETA MORENO