

# La ciencia computacional en las NyN

- Modelado de nanoestructuras, nanopartículas y moléculas orgánicas
- Peptidología computacional y farmacocinética
- Nanodispositivos y nanoacarreadores para la administración de fármacos
- Materiales bidimensionales y su simulación

Nanopartículas y el sistema antioxidante celular

Adhesión microbiana al PMMA



# Mundo Nano Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología

---

Vol. 15, No. 29, julio–diciembre 2022

[www.mundonano.unam.mx](http://www.mundonano.unam.mx)

# DIRECTORIO

## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Enrique Graue Wiechers  
Rector  
Leonardo Lomelí Vanegas  
Secretario General

Guadalupe Valencia García  
Coordinadora de Humanidades  
William Henry Lee Alardín  
Coordinador de la Investigación Científica  
Jorge Vázquez Ramos  
Coordinador de Vinculación y Transferencia  
Tecnológica

Ma. Herlinda Montiel Sánchez  
Directora ICAT  
Mauricio Sánchez Menchero  
Director CEIICH  
Fernando Rojas Iñiguez  
Director CNYN

**Mundo Nano** • <http://www.mundonano.unam.mx>

### Editor en jefe

Rodolfo Zanella Specia • <https://orcid.org/0000-0002-2118-5898> • [rodolfo.zanella@icat.unam.mx](mailto:rodolfo.zanella@icat.unam.mx)

### Editores

Gian Carlo Delgado Ramos • <https://orcid.org/0000-0001-6851-9309> • [giandelgado@unam.mx](mailto:giandelgado@unam.mx)

Leonel Cota Araiza • [leonel@cnyun.unam.mx](mailto:leonel@cnyun.unam.mx)

### Editor asociado

Mario Rogelio López Torres • [mrlt@unam.mx](mailto:mrlt@unam.mx)

### Editores invitados

Daniel Glossman • [daniel.glossman@cimav.edu.mx](mailto:daniel.glossman@cimav.edu.mx) / Alfredo Tlahuice • [tlahuicef@gmail.com](mailto:tlahuicef@gmail.com) / Ana Torres • [ana.torres@icat.unam.mx](mailto:ana.torres@icat.unam.mx)

## COMITÉ CIENTÍFICO

María Elena Álvarez-Buyllá  
<https://orcid.org/0000-0002-7938-6473>  
• [eabuylla@gmail.com](mailto:eabuylla@gmail.com)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Rodolfo Omar Arellano Aguilar  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Simone Arnaldi  
• [simonearnaldi@gmail.com](mailto:simonearnaldi@gmail.com)  
Universidad de Padova. Italia

Sergio Fuentes Moyado  
• [fuentes@cnyun.unam.mx](mailto:fuentes@cnyun.unam.mx)  
<https://orcid.org/0000-0002-9843-408X>  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Jesús González Hernández  
• [jesus.gonzalez@cidesi.edu.mx](mailto:jesus.gonzalez@cidesi.edu.mx)  
<https://orcid.org/0000-0003-6906-5465>  
Centro de Ingeniería y Desarrollo Industrial,  
México

Emmanuel Haro Poniatowski  
• [haro@xanum.uam.mx](mailto:haro@xanum.uam.mx)  
Universidad Autónoma Metropolitana. México

Isaac Hernández Calderón  
<https://orcid.org/0000-0002-7606-4807>  
• [Isaac.Hernandez@fis.cinvestav.mx](mailto:Isaac.Hernandez@fis.cinvestav.mx)  
Centro de Investigación y de Estudios  
Avanzados. México

Catherine Louis  
Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06.  
Francia

Eugenio R. Méndez Méndez  
<https://orcid.org/0000-0002-7042-8622>  
• [emendez@cicese.mx](mailto:emendez@cicese.mx)  
Centro de Investigación Científica y de  
Educación Superior de Ensenada. México

Luis Mochán Backal  
<https://orcid.org/0000-0003-0418-5375>  
• [mochan@em.fis.unam.mx](mailto:mochan@em.fis.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

José Saniger Blesa  
<https://orcid.org/0000-0001-8024-2541>  
• [jose.saniger@ccadet.unam.mx](mailto:jose.saniger@ccadet.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

José Saniger Blesa  
<https://orcid.org/0000-0001-8024-2541>  
• [jose.saniger@ccadet.unam.mx](mailto:jose.saniger@ccadet.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Pedro Serena Domingo  
Consejo Superior de Investigaciones  
Científicas. España

Roger Strand  
<https://orcid.org/0000-0001-6159-1586>  
• [roger.strand@svt.uib.no](mailto:roger.strand@svt.uib.no)  
Universidad de Bergen. Noruega

Julia Tagüeña Parga  
• [jtp@ier.unam.mx](mailto:jtp@ier.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Sergio Ulloa  
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4984>  
• [ulloa@ohio.edu](mailto:ulloa@ohio.edu)  
Universidad de Ohio. Estados Unidos

Fern Wickson  
<https://orcid.org/0000-0002-2841-4155>  
Genøk Center for Biosafety. Noruega

Miguel José Yacamán  
<https://orcid.org/0000-0001-5124-7116>  
• [miguel.yacaman@utsa.edu](mailto:miguel.yacaman@utsa.edu)  
Universidad de Texas en Austin. Estados  
Unidos

## COMITÉ EDITORIAL

Norma Blazquez Graf  
• [blazquez@unam.mx](mailto:blazquez@unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Ricardo Castaño  
Universidad Distrital Fransisco José de  
Caldas, Colombia

Gabriela Alicia Díaz Guerrero  
<https://orcid.org/0000-0003-2160-2732>  
• [diaz@fisica.unam.mx](mailto:diaz@fisica.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Roberto Escudero Derat  
• [escu@unam.mx](mailto:escu@unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Ruben J. Lazos Martínez  
• [rlazos@cenam.mx](mailto:rlazos@cenam.mx)  
Centro Nacional de Metrología. México

Louis Lemkow  
• [Louis.Lemkow@uab.es](mailto:Louis.Lemkow@uab.es)  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
España

Sofía Liberman Shkolnikoff  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Paulo Martins  
• [marpaulo@ipt.br](mailto:marpaulo@ipt.br)  
Instituto de Pesquisas Tecnológicas do  
Estado de São Paulo. Brasil

Aquiles Negrete Yankelevich  
• [aqny@unam.mx](mailto:aqny@unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Gerko Oskam  
Instituto Politécnico Nacional. México

Fernando Rojas Iñiguez  
• [frojas@cnyun.unam.mx](mailto:frojas@cnyun.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Noboru Takeuchi Tan  
• [takeuchi@cnyun.unam.mx](mailto:takeuchi@cnyun.unam.mx)  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
México

Joaquín Tutor Sánchez  
Universidad Pontificia Comillas. España

Isauro Uribe Pineda • [isauribe@unam.mx](mailto:isauribe@unam.mx)  
Editor técnico  
Concepción Alida Casale Núñez  
Cuidado de la edición



*Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, Vol. 15, Núm. 29, julio-diciembre 2022, es una publicación semestral, en versión electrónica, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México, a través del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT), el Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNYN) y el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades (CEIICH), Torre II de Humanidades 5<sup>o</sup> piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, <http://www.mundonano.unam.mx>, mundonano@unam.mx. Editores responsables: Gian Carlo Delgado Ramos y Ma-

rio Rogelio López Torres. Editores invitados: Daniel Glossman, Alfredo Tlahuice y Ana Torres. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2015-06251212500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN 2448-5691. Responsable de la última actualización de este número: Isauro Uribe Pineda. Fecha de la última actualización: 30 de junio de 2022.

Servicios que indexan a Mundo Nano: Latindex, Periódica, Biblat, DOAJ, REDIB, Conacyt, Scielo-México.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de los editores. Prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin la previa autorización por escrito de los editores responsables.



Atribución-NoComercial (CC BY-NC 4.0 Internacional)

# CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 15, Núm. 29, julio–diciembre 2022  
doi: <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2022.29>

## La ciencia computacional en las NyN

Daniel Glossman-Mitnik, Alfredo Tlahuice-Flores y Ana E. Torres-Hernández  
editores invitados

1e        **PRESENTACIÓN / PRESENTATION**  
Daniel Glossman-Mitnik, Alfredo Tlahuice-Flores, Ana E. Torres-Hernández  
*Editores invitados*

1e-3e    **EDITORIAL / EDITORIAL**

### ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES

- 1e-32e    **Modeling 13 Archimedean solids by an object-oriented language**  
S. Alejandro Sandoval-Salazar, Jimena M. Jacobo-Fernández,  
J. Abraham Morales-Vidales, Alfredo Tlahuice-Flores
- 1e-21e    **Au-Ru nanoparticles in catalysis, analysis from first-principles calculations**  
Uriel Omar Molina Tenreyra, Rodrigo Hebert Mojica Molina,  
Ana Elizabeth Torres-Hernández
- 1e-18e    **TiO<sub>2</sub> como nanoacarreadores de antibióticos (quinolonas): ensayo de acoplamiento molecular**  
Esthela-Paola García-Tejada, Faustino Aguilera-Granja, Ángel Albino-Flores,  
Adán Bazán-Jiménez, Erik Diaz-Cervantes
- 1e-14e    **Análisis de las propiedades vibracionales del crotonaldehído: DFT vs MD**  
Ricardo Ruvalcaba, Jonathan Guerrero-Sánchez, Noboru Takeuchi
- 1e-17e    **Computational nanochemistry study of the alisporivir and cyclosporin antimicrobial peptides through conceptual DFT-based computational peptidology and pharmacokinetics**  
Norma Flores-Holguín, Juan Frau, Daniel Glossman-Mitnik

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

- 1e-19e    **Oligomeric approach to 2D materials modeling**  
Serguei Fomine, Wilmer Esteban Vallejo Narváez, César Gabriel Vera de la Garza,  
Luis Daniel Solís Rodríguez
- 1e-19e    **Tessellations on bidimensional materials based on phthalocyanine and applications: a review**  
Roxana Mitzayé del Castillo Vázquez, Carolina Parga-Fuentes,  
José M. Duran-Toribio, Alipio Calles
- 1e-18e    **Administración y detección eficaz de fármacos por medio de dispositivos nanoestructurados tipo jaula: estudios teóricos y perspectivas**  
Christian A. Celaya, Daniel G. Araiza, Miguel Reina

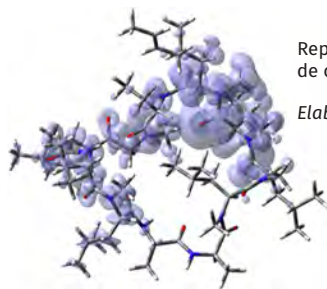
## SECCIÓN ESPECIAL / SPECIAL SECTION

1e-13e **Desbalance del sistema antioxidante causado por la exposición a nanopartículas de óxido de zinc y óxido de cobre**  
Jesús Alberto Geraldo León, Rafael Vázquez-Duhalt, Karla Oyuky Juárez Moreno

1e-13e **Nanopartículas incorporadas al PMMA y sus propiedades antimicrobianas: una revisión sistemática**  
Diana Guadalupe Lango-López, Jennifer Mireles-Ramírez, Neslie Jimena Flores-Castro, María Valeria Moreno-Fonseca, Ángela Araceli Mendoza-Sánchez, Patricia Alejandra Chávez-Granados, Ravichandran Manisekaran

1e-6e **POLÍTICA EDITORIAL / EDITORIAL POLICY**

*Diseño de portada:* Martha Laura Martínez Cuevas  
Collage elaborado con fragmentos de las siguientes figuras:

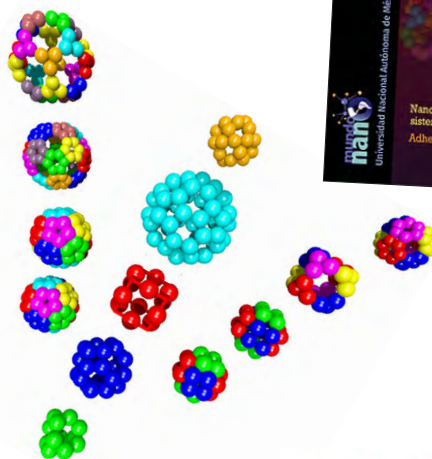


Representación gráfica de ciclosporina.

*Elaboración de Daniel Glossman-Mitnik*

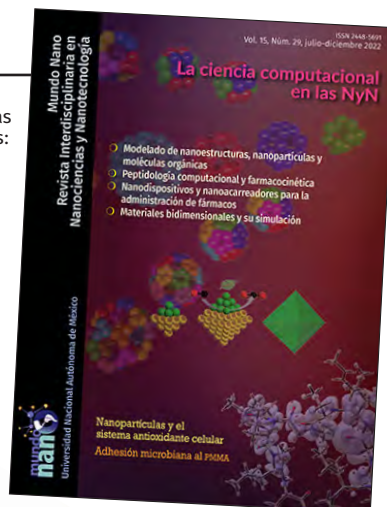
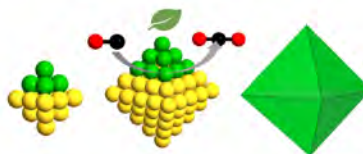
Se muestran los 13 sólidos de Arquímedes formando la letra griega psi, de abajo hacia arriba y en el centro se muestran el tetraedro truncado, octaedro truncado, cuboctaedro, icosaedro truncado, y el icosidodecaedro.

*Elaboración de Alfredo Tlahuice-Flores*



Nanopartícula octaédrica bimetálica Au-Ru como catalizador para la oxidación de monóxido de carbono.

*Elaboración de Ana E. Torres-Hernández*



# Presentación

La ciencia computacional en la nanociencia y nanotecnología surge como un campo de investigación que complementa teoría y experimentos, además de jugar un papel muy importante en el desarrollo y comprensión de materiales en la escala nanométrica, tanto como en el diseño de nanomateriales y nanodispositivos novedosos de interés tecnológico. De tal forma, el modelado y la simulación son componentes integrales de la investigación científica actual al permitirnos obtener una comprensión a nivel atomístico de la materia en la nano escala.

La nanociencia computacional investiga propiedades físicas y químicas de sistemas en la nano escala a través de la utilización de diversos métodos computacionales dentro de los cuales se mencionan los mecano-cuánticos, como son los métodos a primeros principios basados en la teoría de funcionales de la densidad (TFD); los métodos basados en la mecánica clásica, como las simulaciones dinámicas en las cuales se resuelven las ecuaciones de movimiento para los átomos y se analiza la evolución del sistema en el tiempo; otros métodos computacionales como el acoplamiento molecular (*molecular docking*), el cual es utilizado para modelar la unión entre dos moléculas; también la quimio-informática, que aplica métodos de esta última para resolver problemas de interés químico; y métodos de visualización científica basados en lenguajes de programación orientados a objetos.

En cuanto a las aplicaciones de los cálculos teóricos en las NyN, este número de *Mundo Nano* reúne investigaciones computacionales de modelado de nanomateriales y estudios de interés en NyN, que impulsan la innovación y el avance científico en áreas como medicina, electrónica, remediación ambiental y energía, proveyendo una panorámica de las investigaciones que se realizan actualmente en México en este campo de estudio.

Daniel Glossman-Mitnik, Alfredo Tlahuice-Flores, Ana E. Torres-Hernández  
*Editores invitados*





# Editorial

El presente número de *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* está dedicado a los aportes de la ciencia computacional a las nanociencias y a la nanotecnología. Los editores invitados, los doctores Ana E. Torres-Hernández, Alfredo Tlahuice-Flores y Daniel Glossman-Mitnik, reflexionan sobre este importante campo de la investigación y sus contribuciones al diseño y la comprensión del comportamiento de los materiales nanométricos.

Los trabajos que aquí se presentan ofrecen diversos ejemplos sobre lo atractivo que puede resultar este campo de estudio para diferentes disciplinas, sobre todo debido a su poder predictivo. La ciencia computacional se basa en modelos matemáticos para predecir o entender diferentes fenómenos y se utiliza ampliamente en ciencias básicas y aplicadas como la física, la química, la biología, la ingeniería, entre muchas otras. El modelado matemático puede ser de gran utilidad para la predicción y cuantificación de la relación entre variables y parámetros antes de proceder a la fase experimental, lo cual puede reducir el trabajo por prueba y error en la validación de hipótesis, la generación de nuevas ideas, o en la interpretación y comprensión de datos experimentales obtenidos en el laboratorio.

Por lo anterior, a los editores nos pareció oportuno preparar un número en el que, prioritariamente, se publicaran artículos relacionados con esta disciplina. De los ocho artículos dedicados a la ciencia computacional en las nanociencias y la nanotecnología, cinco de ellos son de investigación y los tres restantes de revisión. Desde diversos ejemplos, los trabajos abordan aspectos de la química, la catálisis, la espectroscopía, así como temas relacionados con salud, ciencia de materiales y aplicaciones ambientales, entre otros.

Sandoval-Salazar y colaboradores presentan un artículo sobre el modelado de los 13 sólidos de Arquímedes, basado en un proyecto desarrollado por estudiantes de licenciatura, en el que muestran la importancia del arreglo espacial atómico en el estudio computacional de estructuras químicas, utilizando un enfoque que facilita la visión espacial de estructuras complejas y hace entendibles algunos conceptos químicos.

Por su parte, Molina y colaboradores entregan un estudio computacional sobre las propiedades electrónicas, estabilidad y propiedades relacionadas con la reactividad de nanopartículas monometálicas de oro y rutenio, así como bimetalicas Au-Ru a escala nanométrica y sub-nanométrica. Los autores buscan entender los efectos sinérgicos que se han observado en la actividad catalítica hacia la oxidación de CO al combinar átomos de Au y Ru en forma de nanopartículas con un arreglo núcleo-coraza.

Por otro lado, García-Tejada y colaboradores informan sobre un ensayo de acoplamiento molecular utilizando óxido de titanio como nanoacarreador de los antibióticos del tipo quinolona, ello a partir de la teoría de funcionales de la densidad. Con los resultados obtenidos en este estudio, los autores logran predecir una familia de moléculas con valores de concentración inhibitoria mínima hasta mil veces menores que los fármacos comerciales, mostrando que, cuando las quinolonas interactúan con  $\text{TiO}_2$  se producen energías más bajas y estables, lo que podría orientar el trabajo de síntesis de estos materiales.

Ricardo Ruvalcaba y colaboradores comparan la exactitud de dos teorías (la funcional de la densidad y la de dinámica molecular) para modelar el espectro infrarrojo de un aldehído insaturado, el crotonaldehído, un compuesto químico de alto valor comercial, pues su hidrogenación produce alcohol crotilico, compuesto muy utilizado en química fina por sus importantes aplicaciones en la producción de fármacos y fragancias.

Por su parte, Flores Holguín y colaboradores presentan un estudio de nanquímica computacional sobre las reactividades químicas y propiedades de bioactividad de dos péptidos antimicrobianos. El procedimiento que explican resulta benéfico para la predicción de los índices de la teoría DFT conceptual, lo cual es de importancia en la interpretación de la reactividad química. El estudio es complementado con un análisis de los índices de bioactividad y farmacocinéticos de los péptidos en relación con sus características de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad, revelando la capacidad potencial de los ciclopéptidos como drogas terapéuticas a través de la interacción con diferentes receptores.

Respecto a los artículos de revisión, Serguei Fomine y colaboradores ponen atención en el enfoque oligomérico, un método alternativo para la modulación de propiedades electrónicas de distintas formas alotrópicas. Los autores, a propósito de tal revisión, exhiben principalmente sus más recientes avances de investigación. El grupo de Fomine y colaboradores ha estudiado las propiedades electrónicas de materiales 2D, como nanohojuelas de grafeno, formas alotrópicas de carbono, fósforo, germanio y silicio.

Por su parte, el trabajo de revisión de Castillo Vázquez y colaboradores se centra en los materiales bidimensionales basados en moléculas de ftalocianina, que se utilizan como bloques de construcción de nuevos materiales bidimensionales, con aplicaciones como la captura y almacenamiento de gases de efecto invernadero y el desarrollo de dispositivos electrónicos moleculares.

Finalmente, Christian A. Celaya y colaboradores ofrecen una revisión de estudios teóricos utilizando métodos computacionales TDF, relacionados con la aplicación de nanomateriales para la administración y detección de fármacos, utilizando dispositivos nanoestructurados tipo jaula cerrada.

Además, en este número se incluye una sección especial en la que se presentan dos contribuciones experimentales, en la primera de ellas se informa sobre el desbalance del sistema antioxidante causado por la exposición a nanopartículas de óxido de zinc (muy utilizadas para recubrimientos en la industria

alimentaria y en cosméticos) y óxido de cobre, pues se sabe que algunos nanomateriales al ingresar a la célula interactúan con diferentes organelos, induciendo estrés oxidativo e incrementando la producción de especies de oxígeno altamente reactivas, lo cual pudiera estar relacionado con la nanotoxicidad de estos materiales. En la segunda contribución, se presenta una revisión sobre la incorporación de nanopartículas al polimetilmetacrilato (PMMA), uno de los materiales más conocidos en la fabricación de prótesis e implantes dentales, para mejorar sus propiedades antimicrobianas. Entre las nanopartículas que se reportan están las constituidas por plata, cobre y fosfato de magnesio, informando que estos materiales presentan efectos antimicrobianos positivos en comparación con el PMMA no modificado.

En resumen, este número contiene contribuciones muy interesantes, donde se observa la utilización de diferentes enfoques teórico-prácticos para entender el comportamiento de diversos procesos y fenómenos que emplean materiales nanoestructurados. De tal forma, esperamos sea del agrado e interés de nuestros lectores.

El siguiente número de *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* estará dedicado a la nanotecnología agrícola y ambiental. Con tal fin, seguimos recibiendo contribuciones que sean resultado de investigaciones originales o revisiones sistemáticas sobre síntesis, caracterización, evaluación y aplicación de la nanotecnología, para resolver problemas en dichos sectores.

Por último, queremos hacer del conocimiento de los autores y lectores de *Mundo Nano*, el reciente lanzamiento de una plataforma “viva” de datos clave sobre el avance de las nanociencias y la nanotecnología en México: Numeralia NyN. Esta es una plataforma aún en construcción que aloja diversos datos sobre las instituciones que realizan IyD en NyN en México, las instituciones e individuos que han recibido o solicitado patentes, así como las publicaciones, programas de docencia, financiamiento, empresas y mercados en el país. El sitio se encuentra en fase de carga de datos y puede ya consultarse [aquí](#).



# Modeling 13 Archimedean solids by an object-oriented language<sup>◇</sup>

## Modelado de los 13 sólidos de Arquímedes con un lenguaje de programación orientado a objetos

S. Alejandro Sandoval-Salazar,\* Jimena M. Jacobo-Fernández,\*  
J. Abraham Morales-Vidales,\* Alfredo Tlahuice-Flores\*<sup>†</sup>

**ABSTRACT:** The computational study of structures with chemical relevance is preceded by its modeling in such manner that no calculations can be submitted without the knowledge of their spatial atomic arrangement. In this regard, the use of an object-oriented language can be helpful both to generate the Cartesian coordinates (.xyz file format) and to obtain a ray-traced image. The modeling of chemical structures based on programming has some advantages with respect to other known strategies. The more important advantage is the generation of Cartesian coordinates that can be visualized easily by using free of charge software. Our approach facilitates the spatial vision of complex structures and make tangible the chemistry concepts delivered in the classroom. In this article an undergraduate project is described in which students generate the Cartesian coordinates of 13 Archimedean solids based on a geometrical/programming approach. Students were guided along the project and meetings were held to integrate their ideas in a few lines of programmed codes. They improved their decision-making process and their organization and collecting information capabilities, as much as their reasoning and spatial depth. The final products of this project are the coded algorithms and those made tangible the grade of learning/understanding derived of this activity.

**KEYWORDS:** Archimedean solids, pov-ray, programming, geometrical study, modeling.

**RESUMEN:** El estudio computacional de estructuras con relevancia en la química es precedido por el modelado de las mismas; no se pueden realizar cálculos sin el conocimiento del arreglo espacial atómico. El uso de un lenguaje de programación orientado a objetos ayuda a generar las coordenadas cartesianas (archivos .xyz) y obtener una imagen a partir de un modelo 3D. El modelado de estructuras químicas basadas en programación tiene algunas ventajas respecto a otras estrategias conocidas. La mayor ventaja es la generación de coordenadas que pueden ser visualizadas fácilmente usando un *software* libre. Nuestro enfoque facilita la visión espacial de estructuras complejas y hace entendibles los conceptos de química vistos en clase. En este

Received: August 13, 2021.

Accepted: October 26, 2021.

Published: December 8, 2021.

<sup>◇</sup>We gratefully acknowledge the 2019 provericyt edition of Universidad Autónoma de Nuevo León in México for provoking collaboration among students and professors.

\* Universidad Autónoma de Nuevo León, CICEFIM-Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

<sup>†</sup>Correspondence author: tlahuicef@gmail.com



artículo describimos un proyecto desarrollado por estudiantes de licenciatura en el cual obtuvieron las coordenadas cartesianas de los 13 sólidos de Arquímedes, usando un enfoque geométrico y de programación. Los estudiantes fueron orientados a lo largo del proyecto, se realizaron reuniones para compartir ideas y códigos con pocas líneas. También mejoraron la toma de decisiones y su ejecución, sus capacidades para organizar y reunir información, así como su razonamiento y profundidad espacial. El producto final de este proyecto son los algoritmos codificados y el aprendizaje y entendimiento derivado de esta actividad.

**PALABRAS CLAVE:** sólidos de Arquímedes, *pov-ray*, programación, estudio geométrico, modelado.

## Introduction

The importance of the study of nanostructures with chemical relevance based on regular shapes relies on the gain of a simple vision or explanation of their featured complexity (i.e., metal clusters, metal-organic frameworks, complex metallic alloys, and so on). The process of structural simplification can be fueled by using symmetry elements, and the visualization might be facilitated by an object-oriented language. In materials science and structural chemistry, the spatial vision is recognized as valuable in the understanding of bonding and structure. Certainly, the training of second-year undergraduate students requires the use of programming tools to facilitate the assimilation of concepts as topology, bonding, and all covered subjects in materials chemistry and computational chemistry courses (Morales-Vidales *et al.*, 2020). In other words, the study of regular shapes is inherent to structural chemistry, where a simplification of complex structures is done by using polyhedral building blocks. In literature the use of regular shapes to describe the bonding in Boron clusters is plenty and they have been modeled/determined with octahedral and tetrahedral symmetries (Hayami and Otani, 2011; Wang, 2016). Interestingly, the snub Archimedean solids (snub cube and snub dodecahedron) features the property of chirality depending on the direction of applied rotation. For example, the B<sub>60</sub> molecule was proposed as a chiral distorted snub dodecahedron (Zope y Baruah, 2011). Another interesting systems displaying regular shapes (Platonic, Archimedean and Catalan solids) are gold nanoparticles whose morphology depends on the content of water and a capping agent known as poly(vinyl pyrrolidone) (Kim *et al.*, 2010). The Archimedean solids have also been realized as candidates of carbon structures, and the proposal of a C<sub>120</sub> molecule based on the truncated icosidodecahedron was reported in 1985 (Haymet, 1985). Other amazing structures were explained in terms of concentric shells describing dodecahedron and icosidodecahedron polyhedral shapes (Kong *et al.*, 2007; Niu *et al.*, 2014). However the truncated octahedron (Ni *et al.*, 2005), truncated tetrahedron (Leininger *et al.*, 2000), truncated cuboctahedron (Eddaoudi *et al.*, 2001), cuboctahedron (Tomiaga *et al.*, 2004), Rhombicuboctahedron (Qui *et al.*, 2019), and snub cube (Xiong *et al.*, 2010; Gupta and Corbett, 2012; Hudson, 2010) have also been reported.

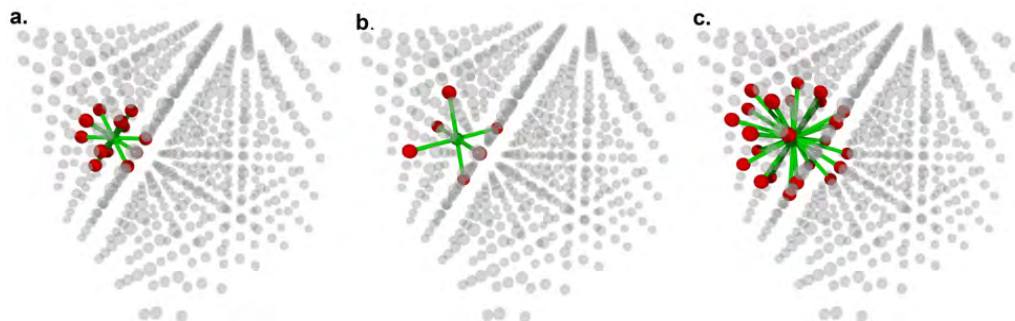


The study of the coordination number in face centered cubic (FCC) gold structures, grant us with the first sight of an Archimedean solid; the cuboctahedron which is formed among 12 first neighbors linked to one central atom (figure 1a). Second neighbor's analysis of the gold atoms arrangement (figure 1b), let us visualize the shape of an octahedron with surrounding atoms located at the cell parameter value (approx.  $a_{\text{cub}} = 4.07 \text{ \AA}$ ). Further analysis shows us another fascinating atomic arrangement: a distorted rhombicuboctahedron formed by 24 neighboring atoms, which are located at circa  $4.98 \text{ \AA}$  ( $a_{\text{cub}} \cdot \sqrt{6}/2$  distance value). More recently, it was reported that the thiolated gold clusters can be described using distorted tetrahedron and octahedron building blocks. It attests the distortion induced by the sulfur atoms to the gold-gold bonds with the size reduction on clusters. The polyhedral approach is interesting because it maintains the idea of compactness when it refers to metal clusters (Tlahuice-Flores, 2019).

The literature related to geometrical studies of metal clusters included cuboctahedron, icosahedron, body centered cubic and simple cubic structures providing us with formulas to determine the number of constituting atoms, coordination numbers and so on (Montejano-Carrizales, 1997). Recently, some of us have published the study of  $\text{Au}_{60}$  cluster modeled as one snub dodecahedron in its neutral charge state. Obtaining degenerated frontier orbitals in accordance with its displayed I-symmetry (Jacobo-Fernández *et al.*, 2021). This example, clearly attests the importance of an orientated to objects code to facilitate the generation of cartesian coordinates of structures with chemical relevance, being this the first step to simulate related structures.

In this article, we describe a project devoted to the study of 13 Archimedean solids carried out by undergraduate students; the used methodology is described, and the obtained results are summarized.

**Figure 1.** (a) The nearest 12 neighbors in a metal with FCC structure are displayed. Central atom (in green color) is surrounded by atoms (in red color) describing a cuboctahedron. (b) Second neighbors in FCC structure are forming an octahedral arrangement. (c) The distorted rhombicuboctahedron arrangement of 24 third neighbors are shown. The rest of the atoms forming the FCC structure are displayed in glass texture.



Source: Author's elaboration.

## Archimedean solids and their construction

It is important to know that Archimedean solids were named after Archimedes work (287-212 BCE). There are 13 Archimedean solids and they can be constructed from the Platonic solids. Each Archimedean solid is comprised by same type of regular faces sharing common vertices; thus, each vertex is linked to the same type of faces, and it looks similar from a close-up view. Moreover, only Platonic solids containing triangular faces (tetrahedron, icosahedron and octahedron) can produce three of the Archimedean solids by truncation of one third of their edges (truncated icosahedron, truncated octahedron, truncated tetrahedron). In the case of truncation at the middle point of the Platonic solid edges, the icosidodecahedron (starting from the icosahedron/dodecahedron) and the cuboctahedron (from the cube) are generated. The other eight Archimedean solids require correction operations such as translation (truncated cube, truncated cuboctahedron, rhombicuboctahedron, rhombicosidodecahedron, truncated icosidodecahedron, and truncated dodecahedron) (Ball and Coxeter, 1987) and rotation of their faces to produce the same length of their edges (snub cube and snub dodecahedron) (Wells, 1991).

## Methodology

We started our study by proposing new algorithms in the Pov-Ray<sup>1</sup> language to model the 13 Archimedean solids. Pov-Ray is a powerful tool to code related mathematical algorithms and to generate 3D models (initial configurations). In this opportunity, our programmed truncation algorithms to model Platonic solids were not enough and new algorithms to select, translate and rotate faces were implemented. Such algorithms were used to correct the truncated structures sustaining not equal edge lengths (table 1). With respect to Pov-Ray codes, the use of macros was mandatory to reduce the repetition of code lines and to reduce the size of related programs. An introductory use of macros is provided in the supporting information with one example. In table 2 are included geometrical features of 13 Archimedean solids.

It is important to mention that the truncated octahedron is the unique Archimedean solid whose repetition in the space can fill it with no gaps. In solid state this shape is assumed by the Wigner Seitz cell of FCC structure (Kittel, 1996).

## Learning objectives

In this project, second year undergraduate students were devoted to the geometrical study of Archimedean solids and their relationship with Platonic so-

---

<sup>1</sup> <http://www.povray.org>



**Table 1.** Description of the used operations to produce the Archimedean solids starting from related either Archimedean or Platonic solids.

Archimedean solid	From the Archimedean/ Platonic solid	Operation
Cuboctahedron	Cube/Octahedron	Truncation of edges in two equal parts
Truncated cube	Cuboctahedron Cube	Perpendicular translation of triangular faces Irregular truncation of square faces
Truncated cuboctahedron	Truncated cube/ Cuboctahedron/ Rhombicuboctahedron	Truncation of triangular faces and translation/truncation in three equal parts of the triangular faces and translation/translation outwards of square faces
Rhombicuboctahedron	Cube/Octahedron/ Cuboctahedron	Perpendicular translation of square faces/perpendicular translation of triangular faces/Truncation of edges in two equal parts
Snub cube	Rhombicuboctahedron	Rotation of square faces of rhombicuboctahedron
Rhombicosidodecahedron	Dodecahedron/ Icosahedron	Translation of dodecahedron/ icosahedron faces
Snub dodecahedron	Rhombicosidodecahedron	Rotation of pentagonal faces of rhombicosidodecahedron
Truncated tetrahedron	Tetrahedron	Truncation of edges in three equal parts
Truncated octahedron	Octahedron	Truncation of edges in three equal parts
Truncated icosahedron	Icosahedron	Truncation of edges in three equal parts
Truncated icosidodecahedron	Icosidodecahedron/ Truncated dodecahedron/ Truncated Icosahedron	Truncation and translation of hexagonal faces/translation of decagons/ translation of hexagonal faces
Truncated dodecahedron	Dodecahedron/ Icosidodecahedron	Irregular truncation and perpendicular translation of triangular faces/ translation of triangular faces
Icosidodecahedron	Dodecahedron/ Icosahedron	Truncation of edges in two equal parts

Source: Author's elaboration.

lids. All the obtained models can be considered as part of their training to further study of electronic properties of nanostructures of boron, carbon or gold.

As part of this project, students learnt about translation and rotation operations to generate some of 13 Archimedean solids. They applied their previous knowledge on an object-oriented language with the goal of generate new irregular solids. All the work is oriented to model chemical structures with relevance in areas as materials science. In the process, it was necessary to introduce the use of macros to reduce/adapt the code included in this publication. The effectiveness and compliance of our project goals is corroborated by the final written reports, the discussion of algorithms and the final codes herein delivered.

**Table 2.** Geometrical features of 13 Archimedean solids.

Archimedean solid	Type of face	Number of faces	Number of edges	Number of vertices
Cuboctahedron	8 triangles; 6 squares	14	24	12
Truncated cube	8 triangles; 6 octagons	14	36	24
Truncated cuboctahedron	12 squares; 8 hexagons; 6 octagons	26	72	48
Rhombicuboctahedron	8 triangles; 18 squares	26	48	24
Snub cube	32 triangles; 6 squares	38	60	24
Rhombicosidodecahedron	20 triangles; 30 squares; 12 pentagons	62	120	60
Snub dodecahedron	80 triangles; 12 pentagons	92	150	60
Truncated tetrahedron	4 triangles; 4 hexagons	8	18	12
Truncated octahedron	6 squares; 8 hexagons	14	36	24
Truncated icosahedron	12 pentagons; 20 hexagons	32	90	60
Truncated icosidodecahedron	30 squares; 20 hexagons; 12 decagons	62	180	120
Truncated dodecahedron	20 triangles; 12 decagons	32	90	60
Icosidodecahedron	20 triangles; 12 pentagons	32	60	30

Source: Author's elaboration.

## Conceptual orientation

### Operations to generate Archimedean solids

The modeling of various Archimedean solids was based on the implementation of new algorithms to make some operations as:

1. *Selection of regular faces.* It implies to find each perpendicular vector to every face of the solid. The use of cross vector/dot product operation among two vectors sharing a vertex and forming a pair of edges was necessary. The centered cube (centered at 0,0,0) is related to various Archimedean solids whose perpendicular vectors are directed along the cube diagonals.
2. *Translation of selected faces.* It is obtained by adding a perpendicular vector to each vertex forming a face. For example, this operation produces the perpendicular displacement ( $k$ ) applied to the square faces of the cube to produce the rhombicuboctahedron.
3. *Rotation of selected faces.* It is easily done by using the perpendicular vector to each face and finding numerically the proper rotation angle.
4. *Location of vertices along one edge where no regular truncation is possible.* This operation was implemented as a macro and it yields the proportional displacement to truncate the Platonic solids in order to obtain 5 of the 13 Archimedean solids.

It is important to note that various of the parameters used to build the Archimedean solids were calculated numerically, for example, in the case of the rhombicuboctahedron, the calculation of the magnitude of the perpendicular vector ( $k$ ) to one square face of the cube was done by adding up a fraction of the perpendicular vector to each vertex of the cube and the distance among the translated positions was used to stop the search.

### The use of macros in an object-oriented programming language

The use of macros is recommended when there exist lines that are repeated through the code. The syntax to declare a macro is defined in the Box 1. Tokens refer to any number of Pov-Ray keywords, or punctuation marks which are the body of the macro. In such manner that it contains the code that is repeated, and it is pretended to replace it. In the supporting information is given an example of a macro.

```
Box 1. Commands in Pov-Ray Language to declare a Macro
#macro Identifier (parameters)
Tokens
#end
```

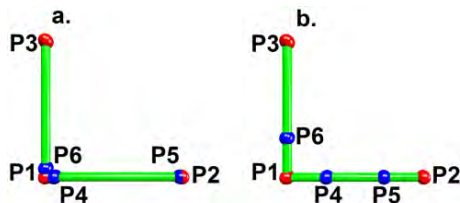
### The algorithm to make an irregular truncation

In table 2 are found 5 Archimedean solids whose names include the word truncated. Among them, the truncated tetrahedron, truncated octahedron, and truncated icosahedron are obtained by a regular truncation (truncation of one third of their edges) of the related Platonic solids. Conversely, the truncated cube and truncated dodecahedron, cannot be truncated in an easy form and one new algorithm was proposed to make this possible. In the following is explained the algorithm used to truncate 5 Platonic solids and to obtain related Archimedean solids. In addition, in figure 2 is illustrated the algorithm.

1. Location of three points P1, P2 and P3 forming a pair of equal edges with a common vertex (P1).
2. Calculation of a pair of vectors:  $V1 = P3 - P1$  and  $V2 = P2 - P1$  to define the direction of the displacement.
3. Two new positions P4 and P5 are created along the V1 vector and one position P6 along the V2 vector. Look at figure 2a.
4. Translation of the P4 and P5 positions resulting in  $TP4 = P1 + h * V1$  and  $TP5 = P3 - h * V1$ , being  $h$  the magnitude of the displacement.
5. Translation of the P6 position by using  $TP6 = P1 + h * V2$ .
6. Calculation of the distance among translated point TP4 and TP6. When distance among TP6 and TP4 equals the distance among TP4 and TP5, the displacement is known, and it represents the proportion of truncation. See figure 2b for a final look of the algorithm.

The algorithm can be easily implemented for solids with edges forming an angle different of  $90^\circ$  used in figure 2.

**Figure 2.** The illustration of the algorithm used to truncate five Platonic solids and to generate the related Archimedean solids. (a) It starts with three vertices and two edges sharing a common vertex (P1) and placing a pair of new vertices (P5 and P4) along the direction given by the vector P2-P1. The position along the P3-P1 edge is used to conditionate the small displacement applied to P4 and P5 vertices. (b) The correct displacement is reached when the distance among TP6 and TP4 equals the distance in the other edge (TP4-TP5).



Source: Author's elaboration.

The given algorithm was coded as a macro and in the Box 2 is delivered.

```
Box 2. Macro for an irregular truncation of Platonic solid
edges. It determines the displacement to be applied to
vertices forming the truncated Archimedean solids
#macro Found_inc(Angle)
#declare P1=<0,0,0>;
#declare P2=<1,0,0>;
#declare P3=vaxis_rotate(P2,<0,0,1>,Angle);
#declare P4=P1;
#declare P5=P2;
#declare P6=P1;
#declare inc=0.27;
#declare h=0.00001;
#declare Cad="Au ";
#while (VDist(P4,P5)>VDist(P4,P6))
#declare P4=inc*P2;
#declare P5=(1-inc)*P2;
#declare P6=inc*P3;
#declare inc=inc+h;
#end
#end
```

## Results and discussions

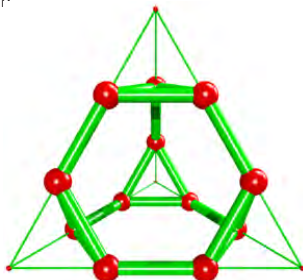
The Archimedean solids can be generated starting from various related polyhedral solids as can be seen in table 1. In the next section, we discuss about the chosen path and the algorithm; also, we provide the programmed codes of each Archimedean solid.

### The truncated tetrahedron from tetrahedron

The truncated tetrahedron consists of 4 hexagons, 4 triangles, 12 vertices and 18 edges. Despite the regular truncation is done by reducing the original

tetrahedron edge to one third, we proved the effectiveness of our proposed algorithm by finding the same proportion. See figure 3 for the structure, and the code is given in Box 3.

**Figure 3.** Truncated tetrahedron obtained by using the macro included in Box 2. Thin cylinders correspond with the parent tetrahedron



Source: Author's elaboration.

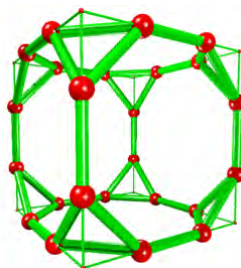
```
Box 3. POV-Ray code to make a truncated cube
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare Pos= array[8]; // Cube positions
#declare TC= array [24]; // Truncated cube vertices
#declare acube=1; // Cube edges length
#declare Pos[0]= <acube/2, acube/2, acube/2>;
#declare Pos[1]= <-acube/2, -acube/2, -acube/2>;
#declare Pos[2]= <-acube/2, acube/2, acube/2>;
#declare Pos[3]= <acube/2, -acube/2, acube/2>;
#declare Pos[4]= <acube/2, acube/2, -acube/2>;
#declare Pos[5]= <-acube/2, -acube/2, acube/2>;
#declare Pos[6]= <-acube/2, acube/2, -acube/2>;
#declare Pos[7]= <acube/2, -acube/2, -acube/2>;
#declare L=acube+0.1;
#fopen CT "TruncatedCube.xyz" write
Found_inc(90)
//Call the macro to know the fraction to truncate the
square face.
#declare cont=0;
#declare i=0;
#while(i<7)
#declare j=i+1;
#while (j<8)
#declare Distan=VDist(Pos[i],Pos[j]);
#declare Desp=Pos[j]-Pos[i];
#if(Distan<L)
#declare TC[cont ]=Pos[i]+inc*Desp;
#declare TC[cont+1]=Pos[i]+(1-inc)*Desp;
//There are 2 points in the edge: the closer to Pos[i] and
the closer to Pos[j]
#write (CT,"Au", " ",vstr(3, TC[cont ], " ",3,5)," \n")
#write (CT,"Au", " ",vstr(3, TC[cont+1], " ",3,5)," \n")

sphere{TC[cont],0.2 texture {pigment{color Blue}}}
sphere{TC[cont+1],0.2 texture {pigment{color Blue}}}
#declare cont=cont+2;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
```

## The truncated cube from cube

The truncated cube has 6 octagons, 8 triangles, 24 vertices and 36 edges. The truncation of cube is not regular, and the proportion of truncation was determined as approx. 0.293 times the cube edge length (Ni *et al.*, 2005). See figure 4 for the structure of the truncated tetrahedron, and its code is given in Box 4.

**Figure 4.** Truncated cube obtained with our proposed macro. Evidently the truncation is not regular, and it was necessary to implement a new algorithm (Box 2).



Source: Author's elaboration.

```
Box 4. POV-Ray code to make a truncated tetrahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background

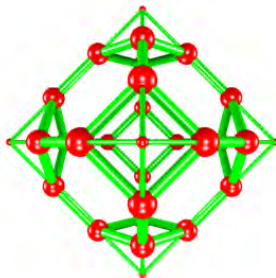
//Insert here the macro to find the displacement of the
tetrahedron positions

#declare atetra=1; // Tetrahedron edges length
#declare L=atetra*sqrt(2)+0.1;
#declare PosTetra= array[4]; // Tetrahedron positions
#declare TT= array [12]; // Truncated tetrahedron vertices
#declare PosTetra[0]=<atetra/2, atetra/2, atetra/2>;
#declare PosTetra[1]=<-atetra/2, -atetra/2, atetra/2>;
#declare PosTetra[2]=<-atetra/2, atetra/2, -atetra/2>;
#declare PosTetra[3]=<atetra/2, -atetra/2, -atetra/2>;
#fopen TTf "TruncatedTetrahedron.xyz" write
Found_inc(60)
//Call the macro to know the proportion to truncate an
equilateral triangular face.
#declare cont=0;
#declare i=0;
#while(i<3)
#declare j=i+1;
#while(j<4)
#declare Distan=VDist(PosTetra[i],PosTetra[j]);
#declare Desp=PosTetra[j]-PosTetra[i];
#if(Distan<L)
#declare TT[cont]=PosTetra[i]+inc*Desp;
#declare TT[cont+1]=PosTetra[i]+(1-inc)*Desp;
//There are 2 points in the edge: the closer to PosTetra[i]
and the closer to PosTetra[j]
#write (TTf,"Au", " vstr(3, TT[cont ],",3,5),"n")
#write (TTf,"Au", " vstr(3, TT[cont+1],"",3,5),"n")
sphere{TT[cont],0.2 texture {pigment{color Blue}}}
sphere{TT[cont+1],0.2 texture {pigment{color Blue}}}
#declare cont=cont+2;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
```

## The truncated octahedron from octahedron

The regular truncation of an octahedron results in the truncated octahedron. It shows 8 hexagons, and 6 squares; it has 24 vertices and 36 edges. See Box 5 for code, and figure 5 for the structure.

**Figure 5.** Truncated octahedron and its relationship with the octahedron. The truncation of the octahedron produces a truncated octahedron with an edge of one third of the original one.



Source: Author's elaboration.

```
Box 5. POV-Ray code to make a truncated octahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background

//Insert here the macro included in Box 2.

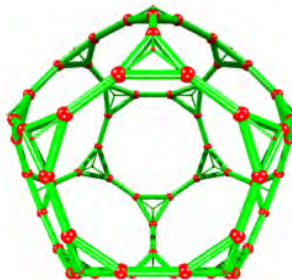
#declare aoct=sqrt(2); // Octahedron edges length
#declare L=aoct*sqrt(2)/2+0.1;
#declare PosOct= array[6]; // Octahedron positions
#declare TO= array [24]; // Truncated tetrahedron vertices
#declare PosOct[0]=<aoct/2, 0, 0>;
#declare PosOct[1]=<-aoct /2, 0, 0>;
#declare PosOct[2]=<0, aoct/2, 0>;
#declare PosOct[3]=<0, -aoct/2, 0>;
#declare PosOct[4]=<0, 0, aoct/2>;
#declare PosOct[5]=<0, 0, -aoct/2>;
#fopen TOF "TruncatedOctahedron.xyz" write
Found_inc(60)
//Call the macro to find what fraction we have to translate in
an equilateral triangular face.

#declare cont=0;
#declare i=0;
#while(i<5)
#declare j=i+1;
#while (j<6)
#declare Distan=VDist(PosOct[i],PosOct[j]);
#declare Desp=PosOct[j]-PosOct[i];
#if(Distan<L)
#declare TO[cont ]=PosOct[i]+inc*Desp;
#declare TO[cont+1]=PosOct[i]+(1-inc)*Desp;
//There are 2 points in the edge: the closer to PosOct[i] and
the closer to PosOct[j]
#write (TOF,"Au", " ",vstr(3, TO[cont ]," ",3,5),"n")
#write (TOF,"Au", " ",vstr(3, TO[cont+1]," ",3,5),"n")
sphere[TO[cont],0.2 texture {pigment{color Blue}}]
sphere[TO[cont+1],0.2 texture {pigment{color Blue}}]
#declare cont=cont+2;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
```

## The truncated dodecahedron from dodecahedron

This Archimedean solid is comprised by 12 decagons, 20 triangles, 60 vertices and 90 edges. It can be obtained by an irregular truncation of the dodecahedron to form the decagons and to obtain the triangles. The fraction to truncate the pentagonal faces was calculated as 0.276 times the edge length of the dodecahedron. In Box 6 is provided the code to generate the truncated dodecahedron (figure 6) based on the macro showed in Box 2.

**Figure 6.** Truncated dodecahedron. The thin cylinders feature the edges of the original dodecahedron.



Source: Author's elaboration.

```

Box 6. POV-Ray code to make a truncated dodecahedron
from dodecahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
//Insert here the macro included in Box 2.
#declare n=20;
#declare dode=array[n]
#declare acube=1;
#declare L=0.7;
#declare fi=(sqrt(5)-1)/2;

// Dodecahedron vertices
#declare dode[0]= (acube/2)*<1+fi,0,fi>;
#declare dode[1]= (acube/2)*<-(1+fi),0,-fi>;
#declare dode[2]= (acube/2)*<1+fi,0,-fi>;
#declare dode[3]= (acube/2)*<-(1+fi),0,fi>;
#declare dode[4]= (acube/2)*<0,fi,1+fi>;
#declare dode[5]= (acube/2)*<0,fi,-(1+fi)>;
#declare dode[6]= (acube/2)*<0,-fi,1+fi>;
#declare dode[7]= (acube/2)*<0,-fi,-(1+fi)>;
#declare dode[8]= (acube/2)*<fi,1+fi,0>;
#declare dode[9]= (acube/2)*<fi,-(1+fi),0>;
#declare dode[10]= (acube/2)*<-fi,1+fi,0>;
#declare dode[11]= (acube/2)*<-fi,-(1+fi),0>;
#declare dode[12]= (acube/2)*<1, 1, 1>;
#declare dode[13]= (acube/2)*<-1, -1, -1>;
#declare dode[14]= (acube/2)*<-1, 1, 1>;
#declare dode[15]= (acube/2)*<1, -1, 1>;
#declare dode[16]= (acube/2)*<1, 1, -1>;
#declare dode[17]= (acube/2)*<-1, -1, 1>;
#declare dode[18]= (acube/2)*<-1, 1, -1>;
#declare dode[19]= (acube/2)*<1, -1, -1>;
#fopen DTf "TruncatedDodecahedron.xyz" write
Found_inc(108)

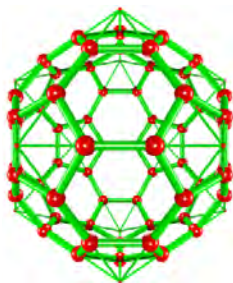
//Call the macro to find the truncation value over the
edges of pentagonal faces.
#declare cont=0;
#declare PosT=array[60];
#declare i=0;
#while(i<n-1)
#declare j=i+1;
#while (j<n)
#declare Distan=VDist(dode[i],dode[j]);
#declare Desp=dode[j]-dode[i];
#if(Distan<L)
#declare PosT[cont]=dode[i]+inc*Desp;
#write (DTf,"Au", " ",vstr(3, PosT[cont]," ",3,5),"n")
#write (DTf,"Au", " ",vstr(3, PosT[cont]," ",3,5),"n")
sphere { PosT[cont], 0.1 pigment{color Red} }
#declare cont=cont+1;
#declare PosT[cont]=dode[i]+(1-inc)*Desp;
sphere { PosT[cont], 0.1 pigment{color Red} }
#declare cont=cont+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
    
```



## The truncated icosahedron from icosahedron

In Chemistry, this is the most famous Archimedean solid given the fact that  $C_{60}$  molecule was confirmed experimentally (Kroto *et al.*, 1985). Just like the other two Platonic solids previously discussed (tetrahedron and octahedron) the icosahedron is formed only by 20 triangular faces. This means that truncated icosahedron, can be easily obtain by dividing the 30 edges of the icosahedron into three equal parts (two new positions located at each icosahedron edges). The structure of truncated icosahedron is depicted in figure 7 and the programmed code is given in Box 7.

**Figure 7.** Truncated icosahedron. The icosahedron edge is divided among three in such manner that the 30 edges generate the 60 vertices of this Archimedean solid. Thin cylinders represent the icosahedron edges.



Source: Author's elaboration.

```
Box 7. POV-Ray code to make a truncated icosahedron
with length 1
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare ico= array[12]; // Icosahedron positions
#fopen ITf "TruncatedIcosahedron.xyz" write
#declare fi=(sqrt(5)-1)/2;
#declare acube=3/fi;

// Icosahedron coordinates
#declare ico[0]= (acube/2)*<1,0,fi>;
#declare ico[1]= (acube/2)*<-1,0,-fi>;
#declare ico[2]= (acube/2)*<1,0,-fi>;
#declare ico[3]= (acube/2)*<-1,0,fi>;
#declare ico[4]= (acube/2)*<0,fi,1>;
#declare ico[5]= (acube/2)*<0,fi,-1>;
#declare ico[6]= (acube/2)*<0,-fi,1>;
#declare ico[7]= (acube/2)*<0,-fi,-1>;
#declare ico[8]= (acube/2)*<fi,1,0>;
#declare ico[9]= (acube/2)*<fi,-1,0>;
#declare ico[10]= (acube/2)*<-fi,1,0>;
#declare ico[11]= (acube/2)*<-fi,-1,0>;
// This block is to calculate the distances among vertices
// of icosahedron
#declare Rlc=0.1;
#declare i=0;
#declare n=12; // vertices of icosahedron
#declare ladoIco=acube*fi;
#declare kC60=1; // counter
#fopen Icotrunc "TruncatedIcosahedron.xyz" write
#declare IcoTrun= array[60];
```

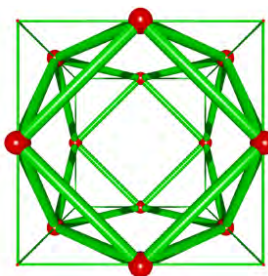
```
#while (i<n-1)
#declare j=i+1;
#while (j<n)
#declare IcoDist= VDist(ico[i], ico[j]);
#if( IcoDist<= ladoIco+0.1 )
#declare IcoTrun[kC60]= ico[j];
#declare IcoTrun[kC60 ]= ico[i]+ (ico[j]-ico[i])/3;
#write (ITf,"Au", " ",vstr(3, IcoTrun[kC60 ],"
",3,5),"\n")

sphere {IcoTrun [kC60], Rlc pigment{color Cyan}
finish{phong 1}}
#write (Icotrunc,"Au", " ",vstr(3, IcoTrun [kC60 ],"
",3,5),"\n")
#declare IcoTrun[kC60]= ico[i]+ 2*(ico[j]-
ico[i])/3;
sphere { IcoTrun [kC60], Rlc pigment {color
Cyan} finish{phong 1}}
#write (Icotrunc,"Au", " ",vstr(3, IcoTrun [kC60],"
",3,5),"\n")
#declare kC60=kC60+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
```

## The cuboctahedron from a cube

It has 8 triangular and 6 square faces with 12 vertices. It is obtained by dividing the cube edges (acube = 1) in two halves. The position vectors of the cube vertices are perpendicular to the triangular faces while the unitary i, j, and k vectors are perpendicular to its square faces. The edge length of cuboctahedron equals  $\sqrt{2}/2$ . Figure 8 shows the cuboctahedron and its relationship with the cube.

**Figure 8.** A cuboctahedron obtained by truncation of the cube edges. The cuboctahedron edges have a length of  $\sqrt{2}/2$ . The thin cylinders feature the parent cube.



Source: Author's elaboration.

$$\vec{P}_{\text{cuboctahedron}} = \vec{P}_{\text{cube}} + \frac{\vec{P}_{\text{cube}} - \vec{P}_{\text{cube}}}{2} \quad (1)$$

The algorithm to truncate the cube edges in two halves is given by the formula 1, which is used to obtain the positions of the cuboctahedron. Box 8 contains the programmed code to obtain the cuboctahedron from the cube and it implies to calculate the middle point among a pair of vertices separated by the length of the cube (acube).

```

Box 8. POV-Ray code to make a cuboctahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare acube=2/sqrt(2); //cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare cuboc= array [12]; // cuboctahedron vertices

// Cube positions (Box 3)

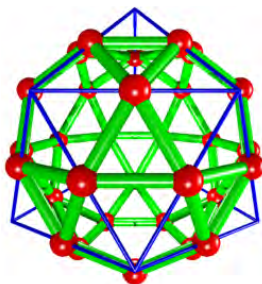
#fopen cuboct "cuboctahedron.xyz" write

// This block is to calculate the distances among vertices
// and to define edges
//Calculating the center of cube edges
#declare i=0;
#declare ncub=0;
#declare n=8;
#while (i<n-1)
#declare j=i+1;
#while (j<n)
#declare L= VDist(Pos[i],Pos[j]);
#if(L< acube+0.1)
#declare cuboc[ncub]=Pos[i]+0.5*(Pos[j]- Pos[i]);
sphere(cuboc[ncub], 0.25 pigment{color Red})
#write (cuboct,"Au", " ",vstr(3, cuboc[ncub]," ",3,5),"n")
#declare ncub=ncub+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
    
```

## The icosidodecahedron from the icosahedron

This solid has 32 faces, 20 of them are triangles and 12 are pentagons. It has 30 vertices and 60 edges (figure 9). Just like the cuboctahedron, which can be obtained both from the cube or its dual (the octahedron) the icosidodecahedron can be obtained by locating a vertex in the middle point of the edges of either the dodecahedron or its dual. In other words, the icosidodecahedron is obtained by regular truncation of the icosahedron edges. In such manner that we can reuse the code to obtain the cuboctahedron. However, the initial vertices, will form the icosahedron instead of a cube. Evidently, formula 1 is also applied to this code (see Box 9).

**Figure 9.** Icosidodecahedron. It was obtained by finding the middle point of the icosahedron edges. The thin and blue sticks correspond with the icosahedron.



Source: Author's elaboration.

```

Box 9. POV-Ray code to make an icosidodecahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare ico= array[12]; // Icosahedron positions
#declare icosi= array [30]; // Icosidodecahedron vertices
#declare fi=(sqrt(5)-1)/2;
#declare acube=1*fi; //Icosahedron edges
#fopen lcf "Icosidodecahedron.xyz" write

// Icosahedron coordinates
#declare ico[0]= (acube/2)*<1,0,fi>;
#declare ico[1]= (acube/2)*<-1,0,-fi>;
#declare ico[2]= (acube/2)*<1,0,-fi>;
#declare ico[3]= (acube/2)*<-1,0,fi>;
#declare ico[4]= (acube/2)*<0,fi,1>;
#declare ico[5]= (acube/2)*<0,fi,-1>;
#declare ico[6]= (acube/2)*<0,-fi,1>;
#declare ico[7]= (acube/2)*<0,-fi,-1>;
#declare ico[8]= (acube/2)*<fi,1,0>;
#declare ico[9]= (acube/2)*<fi,-1,0>;
#declare ico[10]= (acube/2)*<-fi,1,0>;
#declare ico[11]= (acube/2)*<-fi,-1,0>;
#declare ladoIco=acube*fi;
// This block is to calculate the distances among vertices
// and to define edges
//Calculating the middle point of icosahedron edges
#declare i=0;
#declare nicos=0;
#declare n=12;
#while (i<n-1)

#declare j=i+1;
#while (j<n)
#declare L= VDist(ico[i],ico[j]);
#if(L< ladoIco+0.1)
#declare icosi[nicos]=ico[i]+0.5*(ico[j]- ico[i]);
#write (lcf,"Au", " ",vstr(3, icosi[nicos]," ",3,5),"n")
sphere[icosi[nicos], 0.25 pigment{color Red}
#declare nicos=nicos+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
    
```

### The truncated icosidodecahedron from the truncated icosahedron

It is also known as great rhombicosidodecahedron and it is the largest Archimedean solid. The structure is built by 30 squares, 20 hexagons and 12 decagons. It has 120 vertices and 180 edges. It can be constructed by dividing the icosidodecahedron edges in three equal parts and a further translation along a perpendicular vector of the formed hexagons (i.e., related dodecahedron vertices). However, we chosen to start from a truncated icosahedron (figure 7), whose hexagonal faces were translated along the dodecahedron vertices. The selection of hexagonal faces implies to calculate the dot product among the face vertices and its perpendicular vector. It was determined that a value of circa 0.875 (i.e.,  $k = 0.875$ ) for the dot product allows to select the hexagonal faces. The translation vector  $k$  was calculated as circa 1.40 times the hexagon edge (Williams, 1979). The described algorithm is given in terms of formulas 2 and 3. See figure S1(annex) for more geometrical details.

$$\vec{V}_p = \vec{P}_{dode} \quad (2)$$

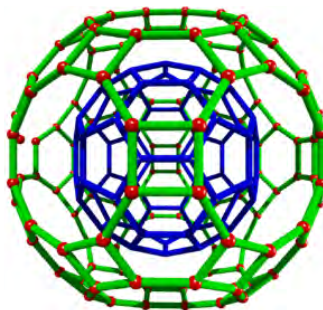
$$\vec{Qn}_{Trunc-icosi} = \vec{Pn}_{hexagon} + k\vec{P}_{dode} \quad (3)$$

Where  $\vec{Pn}_{hexagon}$  corresponds with hexagonal faces of truncated icosahedron. Formula 2 indicates the magnitude of each perpendicular vector, that is along one related position vector of the dodecahedron.

Formula 3 stands for the translation of the obtained hexagonal faces ( $\vec{Qn}_{Trunc-icosi}$ ).

In Box 10 the programmed code is included, and it contains in the last part the algorithm to select and translate vertices. The structure is displayed in figure 10.

**Figure 10.** Truncated icosidodecahedron or great rhombicosidodecahedron. The hexagonal faces of the truncated icosahedron are translated along perpendicular vectors, it means along the dodecahedron vertices. The truncated icosahedron is displayed in blue color.



Source: Author's elaboration.

```

Box 10. POV-Ray code to make a truncated icosidodecahedron from a truncated icosahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
// icoTrun array contains the Truncated icosahedron vertices
// Calculation of the vertices of dual of the icosahedron
// Copy here Box 9
#declare n=12;
#declare conter=0;
#declare i = 0;
#while ( i < n-1)
#declare j = i + 1;
#while ( j < n)
#declare k = j + 1;
#while ( k < n)
#declare L1= VDist(ico[i], ico[j]);
#declare L2= VDist(ico[i], ico[k]);
#declare Angulo= VAngleD(ico[j]-ico[i], ico[k]-ico[i]);
// Angle formed among edges
#if (L1=a & L2=a & Angulo=60)
#declare dode[conter]= (ico[i]+ico[j]+ico[k])/3;
#declare conter=conter+1;
#end
#declare k= k + 1;
#end
#declare j= j + 1;
#end
#declare i= i + 1;
#end

#fopen out3 "seleccion2.dat" write
#fopen out5 "Truncatedicosidodecahedron.xyz" write
// Selection and Translation of hexagonal faces
#declare counter1=0;

#declare i=0;
#while(i<60)
#declare j=0;
#while (j<20)
// vdot is 0.8710180527 for hexagons and their perpendicular
vectors
#if ( vdot(icoTrun[i] , dode[j] ) < (0.89) & vdot( icoTrun[i] ,
dode[j] ) > (0.84) )
#declare icosit[counter1]=icoTrun[i]
+1.4011*a/3*vnormalize(dode[j]);
#write(out3, icosit[counter1], "\n")
#write(out5,"Au", " vstr(3,icosit[counter1], " ",3,5),"n")
sphere { icosit[counter1], 0.05 pigment{color Red} finish {phong
1}}
#declare counter1=counter1+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
//Truncated icosidodecahedron model
#declare i=0;
#while(i<118)
#declare j=i+1;
#while(j<119)
#declare dist6=VDist(icosit[i],icosit[j]);
#if (dist6<0.5 & dist6>0.3)
cylinder{ icosit[i] icosit[j] 0.03 pigment{color Green}}
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
#end

```

## The rhombicuboctahedron from a cube

The rhombicuboctahedron is constituted by 18 square faces, 8 triangular faces and 24 vertices, being the same edge length in both type of faces. It is an Archimedean solid formed by the outward translation of the vertices forming each square face of a cube. The translation of each square face is along its respective perpendicular vectors (they can be calculated using the formula 4). In the case of one centered cube with an edge of  $a$ ,  $\langle a/2, 0, 0 \rangle$ ,  $\langle -a/2, 0, 0 \rangle$ ,  $\langle 0, a/2, 0 \rangle$ ,  $\langle 0, -a/2, 0 \rangle$ ,  $\langle 0, 0, a/2 \rangle$  and  $\langle 0, 0, -a/2 \rangle$  represent perpendicular vectors to each square face. The magnitude of the perpendicular vectors can be analytically calculated and it corresponds with the  $a/\sqrt{2}$  value (i.e.  $k = 0.7071*a$  in formula 5). We calculate numerically the  $k$  value by adding up successively a fraction of a pair of perpendicular vectors (for example  $\langle 1, 0, 0 \rangle$  and  $\langle 0, 0, -1 \rangle$ ) to the same cube vertex and attesting that at certain translation, the distance among new created positions equals the cube edge. See supporting information (figure S1 in annex) for more details and the used code.

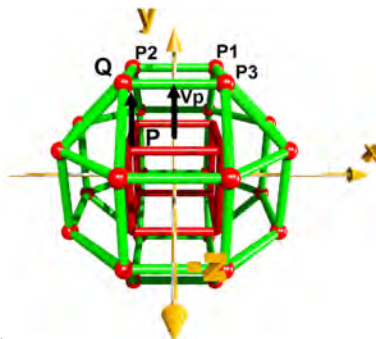
$$\vec{V}_p = (\vec{P}_3_{cube} - \vec{P}_1_{cube}) \otimes (\vec{P}_2_{cube} - \vec{P}_1_{cube}) \quad (4)$$

$$\vec{Qn}_{Rhom} = \vec{Pn}_{cube} + k\vec{V}_p \quad (5)$$

Where  $\vec{Pn}_{cube}$  represent the position vectors of the  $n$ th vertex of a cube, and  $\vec{Qn}_{Rhom}$  are the position vectors of the translated vertices forming the

rhombicuboctahedron. Figure 11 contains a graphical explanation of the given formulas.

**Figure 11.** Rhombicuboctahedron obtained from a cube. All vertices of cube are translated along a perpendicular vector ( $V_p$ ). Q position is obtained from translation of P position. The triangular faces are formed after the translation of the square faces of the parent cube (red color).



Source: Author's elaboration.

It is also worth to notice that rhombicuboctahedron can also be obtain from the dual of a cube, i.e., the octahedron. The triangular octahedron's faces must be translated  $b \cdot 0.8660$ . Being  $b$  the length of the octahedron's edge ( $b = acube / \sqrt{2}$ ), and  $acube$  the edge of the cube where the octahedron is inscribed). On the other hand, an angle of circa  $1.23$  radians is comprised between both perpendicular translation vectors, which originate from the octahedron's vertices. And the angle between the perpendicular vector and the octahedron's edge is of  $0.9547$  radians. The same proportion is found when we try to obtain the truncated cube from the cuboctahedron. A full deduction of this is included in the supporting information (figure S3 in annex).

The code given in Box 11 can be simplified by using the function  $V_{perp\_To\_Plane}(V1, V2)$  where  $V1$  and  $V2$  are along the edges of the polyhedral face. This operation is given by the formula 4. However, we considered important to provide the readers with code that is easy to visualize and to be related to the above given formulas 4 and 5.

### The truncated cube from a cuboctahedron

In addition to the irregular truncation of the cube edge (Box 3), in this section is explained another form to truncate the cube. The truncated cube is built by 8 triangular and 6 octagonal faces, linking 24 vertices. It can be obtained by the selection and the outward translation of the triangular faces of the cuboctahedron. This operation is simplified by knowing that position vector of each cube's vertex is perpendicular to triangular faces of the cuboctahedron. The procedure to translate each triangular face of the cuboctahedron is given in formula 6, where three vertices of the truncated cube are obtained by adding one position vector of the cube to three vertices of the cuboctahedron. This operation is repeated to translate outward all 8 triangu-

```

Box 11. POV-Ray code to make a rhombicuboctahedron
with edge of 1
// Insert here the last definition of libraries, // light_
source, camera, and background
#declare acube=1; // cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare Rho= array [24]; // Rhombicuboctahedron
vertices
// Insert here cube positions given as (±acube/2, ± acube/2,
± acube/2)
// Calculation of center of cube faces (perpendicular
// vectors)
#declare i=0;
#declare Center=array[6];
#declare counter=0;
#declare n=8;
#declare j=1;
#while (j<n)
#declare L= VDist(Pos[0],Pos[j]);
#if(L=acube*sqrt(2) )
#declare Center[counter]= Pos[0]+(Pos[j]-Pos[0])/2;
#declare Center[counter+1]= -1*Center[counter];
#declare counter=counter+2;
#end
#declare j=j+1;
#end

//selecting vertices to translate on each square face
#declare i=0;
#declare lado= acube*sqrt(2)/2;
#declare coun=0
#while (i<counter)
#declare j=0;
#while (j<n)
#if(VDist(Center[i],Pos[j])= lado)
#declare Rho[coun]=Pos[j];
#declare coun=coun+1;
#end
#declare j=j+1;
#end

#end
#declare i=i+1;
#end

//Translation of square faces
#fopen out "Rhombicuboctahedron.xyz" write
#declare i=0;
#declare n=24;
#while(i<n)
#declare Rho[i]=Rho[i]+ 0.7071*acube
*vnormalize((Center[i/4]));
#declare Rho[i+1]=Rho[i+1]+0.7071*acube
*vnormalize((Center[i/4]));
#declare Rho[i+2]=Rho[i+2]+0.7071*acube
*vnormalize((Center[i/4]));
#declare Rho[i+3]=Rho[i+3]+0.7071*acube
*vnormalize((Center[i/4]));
#write (out,"Au", "vstr(3,Rho[i], "3,5","\n")
#write (out,"Au", "vstr(3,Rho[i+1], "3,5","\n")
#write (out,"Au", "vstr(3,Rho[i+2], "3,5","\n")
#write (out,"Au", "vstr(3,Rho[i+3], "3,5","\n")
#declare i= i+4;
#end

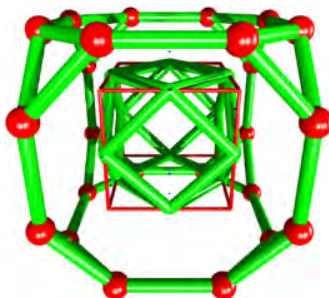
// Drawing the model with spheres
#declare h=pow(10,-3);
#declare i=0;
#while (i<n-1)
sphere {Rho[i],0.2 texture { pigment { color Red } } }
#declare j=i+1;
#while(j<n)
#if (VDist(Rho[i],Rho[j])<acube+2*h &
VDist(Rho[i],Rho[j])>acube-2*h )
cylinder {Rho[i], Rho[j], 0.1 texture {pigment { color
Yellow } } }
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end

```

lar faces constituting the cuboctahedron. The magnitude of perpendicular translation ( $k$  vector magnitude) was numerically calculated and it is defined as  $acube \cdot \sqrt{3}/2$  (i.e.,  $acube \cdot 0.8660$ ). Figure 12 includes the discussed structure of the truncated cube, and Box 12 has the implemented code.

$$\vec{P}_{Trun-Cube} = \vec{P}_{cuboctahedron} + k\vec{P}_{Cube} \quad (6)$$

**Figure 12.** Making a truncated cube from a cuboctahedron. Each triangular face of the cuboctahedron is translated along one diagonal of the cube. The translated vertices constituting the truncated cube are linked by cylinders featured in green color. Thin red cylinders correspond with the cube.



Source: Author's elaboration.

```

Box 12. POV-Ray code to make a truncated cube
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare acube=1; // cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare cuboc= array [12]; // Cuboctahedron vertices
// Insert here cuboctahedron code given in Box 8

#fopen out "truncatedcube.xyz" write

// Selecting triangular faces using the distance to the
center of faces
#declare i=0;
#declare nsele=0;
#declare TC= array [24]; // selected cuboctahedron vertices
#while (i<8)
#declare j=0;
#while (j<ncub)
#if( VDist(Pos[i],cuboc[j]) < sqrt(2)/2 )
#declare TC[nsele]=cuboc[j];

#declare nsele=nsele+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end#declare nsele=0;
#declare lado= sqrt(2)/2;
#declare TC= array [24]; //selected cuboctahedron vertices
#while (i<ncen)
#declare j=0;
#while (j<ncub)
#if( VDist(Pos[i],cuboc[j]) < lado )
#declare TC[nsele]=cuboc[j];
#end
#declare i=i+1;
#end

// Translation of triangular faces
#declare i=0;
#while(i<nsele)
#declare TC[i]=TC[i]+ 0.8660*(sqrt(2)/2)
*vnormalize((Pos[i/3]));
#declare TC[i+1]=TC[i+1]+0.8660*(sqrt(2)/2)
*vnormalize((Pos[i/3]));
#declare TC[i+2]=TC[i+2]+0.8660*(sqrt(2)/2)
*vnormalize((Pos[i/3]));
#write (out,"Au", " ",vstr(3,TC[i], " ", "3,5"),"\n")
#write (out,"Au", " ",vstr(3,TC[i+1], " ", "3,5"),"\n")
#write (out,"Au", " ",vstr(3,TC[i+2], " ", "3,5"),"\n")
#declare i=i+3;
#end

// Final model
#declare h=pow(10,-3);
#declare i=0;
#while (i<nsele-1)
sphere {TC[i],0.2 texture {pigment { color Red } }}
#declare j=i+1 ;
#while(j<nsele)
#if (VDist(TC[i],TC[j])<(sqrt(2)/2)+2*h &
VDist(TC[i],TC[j])>(sqrt(2)/2)-2*h )
cylinder {TC[i],TC[j], 0.1 texture {pigment { color
Yellow } }}
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end

```

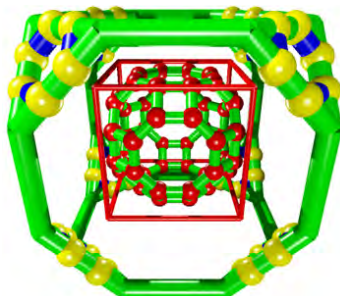
### The truncated cuboctahedron from a truncated cube

It is also named as great rhombicuboctahedron (Williams, 1979), and it is constituted by 12 square faces, 8 hexagonal faces, 6 octagonal faces and 48 vertices (figure 13). It can be built by the truncation of triangular faces of the truncated cube in three equal parts to generate the hexagonal faces (formulas 2 and 3). However, further inward translation of hexagons along the perpendicular vectors (cube vertices is necessary to obtain a truncated cuboctahedron with equal edges. The algorithm to construct this Archimedean solid includes a conditional to verify that the edges of the hexagonal faces (one third of the cuboctahedron) equal the distance among neighboring hexagonal faces. In formula 9, the perpendicular vector has a magnitude 0.985 times the edge of the cuboctahedron, and the sign indicates an inward translation. Moreover, each perpendicular vector to one hexagonal face is along the position vector of respective cube vertices. See Box 13 for the code.

$$\vec{P}_{Trun-Cuboctahedron} = \vec{P}_{Trun-Cube-hex} - k * \vec{P}_{Cube} \quad (7)$$



**Figure 13.** Truncated cuboctahedron from a truncated cube. The triangular faces of the truncated cube are truncated in three equal parts and the new hexagonal faces (orange/red sticks) are translated along vectors oriented on the diagonal of the cube indicated in red color. The translated vertices constituting the truncated cuboctahedron are linked by cylinders in orange color.



Source: Author's elaboration.

```

Box 13. Pov-Ray Code To Make a Truncated Cuboctahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare acube=1; // cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare cuboc= array [12]; // Cuboctahedron vertices

// Insert here code to make the truncated cube included in Box
12. TC[24] represents the positions of truncated cube.
#declare hexa1= array [48];
#declare kon=0;
#declare i=0;
#while (i<nsele)
#declare j=i+1;
#while (j<nsele)
#declare V1= TC[j]-TC[i];
#declare k=j+1;
#while (k<nsele)
#declare V2= TC [k]-TC[i];
#declare Dd= VDist(TC [i],TC[j]);
#declare Dd1= VDist(TC [i],TC[k]);
#declare angulo= VAngleD(V1,V2);

//finding edges with a common vertex; edge equals sqrt(2)/2
#if ( (Dd<0.8 & Dd>0.7) & (Dd1<0.8 & Dd1> 0.7) &
(angulo>59 & angulo<61))
#declare hexa1[kon ]= TC[j]+ (TC[j]-TC[i])/3;
#declare hexa1[kon+1]=TC[i]+2*(TC[j]-TC[i])/3;
#declare hexa1[kon+2]=TC[i]+ (TC[k]-TC[i])/3;
#declare hexa1[kon+3]= TC[j]+2*(TC[k]-TC[i])/3;
#declare hexa1[kon+4 ]=TC[j]+ (TC[k]-TC[j])/3;
#declare hexa1[kon+5]= TC[j]+ 2*(TC[k]-TC[j])/3;

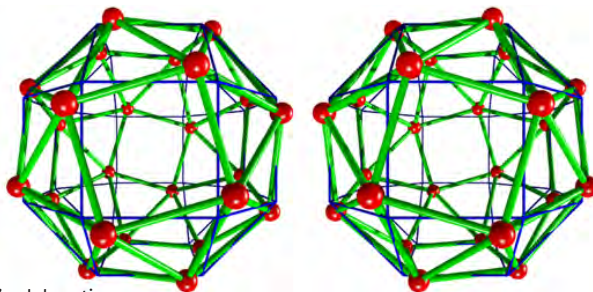
#declare kon=kon+6;
#end
#declare k=k+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
//Selection of hexagons and normal vectors to translate them
#declare Thex= array[480];
#declare ladoCuboc= acube*sqrt(2)/2; //Cuboctahedron edge
#fopen TrCubocta "Truncated-cuboc.xyz" write
#declare konter=1;
#declare i=0;
#while (i<48)
#declare j=0;
#while (j<8)
#if ( vdot(hexa1[i],Pos[j])<(1+0.2) & vdot(hexa1[i], Pos[j]) >
(1-0.2))
#declare Thex[konter]=hexa1[i]-0.985* ladoCuboc
*vnormalize((Pos[j]));
sphere {Thex[konter], 0.3 pigment {rgb <1,0,0> } }
#write (TrCubocta,"H", "",vstr(3,Thex[konter],"",3,5),"n")
#declare konter=konter+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
    
```

### The snub cube from the rhombicuboctahedron

This Archimedean solid is comprised by 6 squares, and 32 equilateral triangles. It has 24 vertices and 60 edges. The rotation of the square faces of the rhombicuboctahedron is included in the algorithm given in Box 14. Depending on the rotation (clockwise or counter-clockwise) a pair of enantiomers are produced (it is a chiral structure) (Ball and Coxeter, 1987). If a rotation of circa 16 degrees is applied on each square face, then the square faces of the rhombicuboctahedron

seem to rotate in contrary directions when they are seen perpendicular to those square faces. In figure 14, the structure of the snub cube is provided.

**Figure 14.** Snub cube from a rhombicuboctahedron. The square faces of the rhombicuboctahedron (blue color) are rotated with respect to perpendicular vectors passing through the cube faces. The rotated vertices constituting the snub cube are linked by cylinders (green color). Left structure corresponds with a counter-clockwise rotation. Both enantiomers are related by a mirror symmetry operation.



Source: Author's elaboration.

```

Box 14. POV-Ray code to make a snub cube with edge length
of 1
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare acube=1; // cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare cuboc= array [12]; // Cuboctahedron vertices

// Insert here the rhombicuboctahedron included in Box 11.
Center[counter] represents the center of cube faces. Rho
is the array containing 24 vertices of
rhombicuboctahedron

// Selection of square faces and their rotation
#write (SnubCub,"24","n")
#write (SnubCub,"", "n")
#declare konter3=0;
#declare angulo= 16.47 ;
#declare i=0;
#while(i<24) // vertices
#declare j=0;
#while (j<6) // centers
#if ( vdot(Rho[i],Center[j])<(0.6036+0.1) & vdot(Rho[i],
Center[j]) > (0.6036-0.1) )

#declare Snubcu[konter3]= vaxis_rotate(Rho[i], Center[j],
angulo);
sphere {Snubcu[konter3], 0.1 pigment {color Blue} }

#write (SnubCub,"Au", " ",vstr(3, Snubcu[konter3 ],"
",3,5),"n")
#declare konter3=konter3+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
    
```

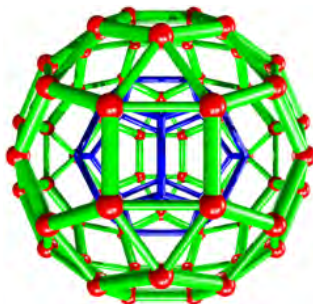
It is important to note that we are using the dot product to select square faces of the rhombicuboctahedron. Rotations are carried out by using the

command axis\_rotate (V1, V2, angle), being V1 the rhombicuboctahedron vertices array and V2 the centers array. The twist angle was determined numerically, and it is of circa  $16.47^\circ$  (WolframMathworld, <http://mathworld.wolfram.com/SnubCube.html>). On the other hand, the calculated dot product among the perpendicular vector and one vertex of the rhombicosidodecahedron was calculated as  $0.6036 \cdot \text{acube}^2$ . This value is included in our algorithm to select vertices forming a square face and to rotate them with respect to the related perpendicular vector.

### The rhombicosidodecahedron from the dodecahedron

This structure has been found comprising the structure of one  $I\text{-Au}_{144}$  cluster, and it represents a distorted 60-shell atoms where the gold atoms are separated and they are linked to an inner gold core (Tlahuice-Flores *et al.*, 2013). The rhombicosidodecahedron is an Archimedean solid built by 20 triangles, 30 squares and 12 pentagons. It has 60 vertices and 120 edges. To generate it, we selected each pentagonal face of dodecahedron (12 pentagonal faces) and translated it outwards along a perpendicular vector. The perpendicular vectors are given by the dual of dodecahedron (icosahedron) and their magnitude was calculated as circa 0.951 times the dodecahedron edge length. See figure 15 for an illustration of the structure and Box 15 for the code.

**Figure 15.** Rhombicosidodecahedron obtained from a dodecahedron. The pentagonal faces of the dodecahedron (blue color) are translated with respect to perpendicular vectors. The triangular faces are formed when all the inter-face distances equal the pentagon edges length.



Source: Author's elaboration.

### The snub dodecahedron from the rhombicosidodecahedron

The snub dodecahedron is also known as snub icosidodecahedron. It has 12 pentagons, and 80 equilateral triangles, and its 150 edges join the 60 vertices constituting him. It can be obtained from the rotation of the pentagonal faces of the rhombicosidodecahedron in a similar way that the snub cube is made from the rhombicuboctahedron. The rotation of the pentagonal faces can be done both clockwise and counter-clockwise orientation, resulting in two structures related by a mirror symmetry operation. If the edge of this solid is the unit, then a rotation of  $18.2158^\circ$  is necessary to change the square faces by

```

Box 15. Pov-Ray code to make a rhombicosidodecahedron
with edge length of 1
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background
#declare acube=1; // cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare cuboc= array [12]; // Cuboctahedron vertices

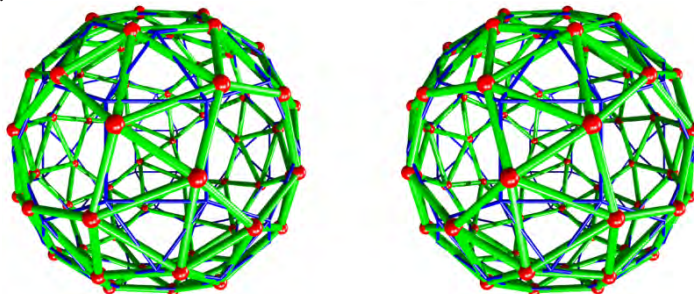
// Insert here the dodecahedron and icosahedron arrays.
#declare adode= 1 ;

// dode[n] contains dodecahedron vertices
// Selecting and moving pentagonal faces
#fopen rhombicosidode "rhombicosidodecaedro.xyz" write
#write (rhombicosidode,"60","n")
#write (rhombicosidode,"","n")
#declare konter=0;
#declare i=0;
#while(i<20)
#declare j=0;
#while(j<12)
#if ( vdot(vnormalize(dode[i]),vnormalize(ico[j]))> (0.75) &
vdot(vnormalize(dode[i]),vnormalize(ico[j]))< (1.0))
// dot product among one vertex and the center of one
face
#declare Rho[konter]=dode[i]+ 0.95088*adode
*vnormalize(ico[j]); // magnitude of the perpendicular
vector
    sphere {Rho[konter], 0.3 pigment {rgb <1,0,0> } }
#write (rhombicosidode,"Au", " ",vstr(3, Rho[konter ]),"
",3,5),"n")
#declare konter=konter+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
// spheres Model
#declare h=0.1;
#declare i=0;
#while (i<60)
sphere {Rhom[i],0.1 texture { pigment { color Red } } }
#declare j=i+1 ;
#while(j<60)
#if (VDist(Rhom[i],Rhom[j])<adode*2*h &
VDist(Rhom[i],Rhom[j])>adode*2*h )
cylinder {Rhom[i],Rhom[j], 0.05 texture { pigment { color
Yellow} finish { phong 0.0 reflection{ 0.00 metallic
0.00} } } }
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
    
```

triangular ones (Weisstein, 2020; WolframMathworld, <http://mathworld.wolfram.com/SnubDodecahedron.html>). Recently, we have calculated one hollows Au<sub>60</sub> cluster corresponding with a perfect snub dodecahedron. It means that modeling of Archimedean can be used to investigate structures with relevance in chemistry (Jacobco-Fernández and Tlahuice-Flores, 2021).

Figure 16 contains the rhombicosidodecahedron structure. Box 16 contains the Pov-Ray code of the snub dodecahedron.

**Figure 16.** Snub dodecahedron from the rhombicosidodecahedron. Making a snub dodecahedron from rotation of pentagonal faces of the rhombicosidodecahedron. The cylinders in blue correspond with the rhombicosidodecahedron. The rotation of pentagonal faces transforms the square in triangular faces (green color). To simplify the view, the edges of rhombicosidodecahedron are displayed as thin cylinders.



Source: Author's elaboration.

```

Box 16. Pov-Ray code to make snub dodecahedron with
edge length of 1
//Insert here code from Box 15

#fopen SnubD "SnubRhombicosidode.xyz" write
#declare SnubRho= array [120];
#write (SnubD,"60","n")
#write (SnubD,"","n")

#declare konter5=0;
#declare angulo=18.215828464309;
#declare i=0;
#while(i<60) // vertices
#declare j=0;
#while(j<12) // centers
  #if (vdot(vnormalize(Rhom[i]),
vnormalize(ico[j]))> (0.75) &
vdot(vnormalize(Rhom[i]), vnormalize(ico[j]))< (1))
  #declare SnubRho[konter5]=
vaxis_rotate(Rhom[i], ico[j], angulo);
sphere {SnubRho[konter5], 0.06 pigment {color
Blue} }
  #write (SnubD,"Au", " ", "vstr(3, SnubRho[konter5] ,"
",3,5)","n")
  #declare konter5=konter5+1;

#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
#declare n=0;
#declare j=0;

// spheres Model
#declare h=0.2;
#declare i=0;
#while (i<60)
#declare j=i+1;
#while(j<60)
  #if (VDist(SnubRho[i],SnubRho[j])<adode+2*h &
VDist(SnubRho[i],SnubRho[j])>adode-2*h )
  cylinder {SnubRho[i],SnubRho[j], 0.05 texture { pigment
{color Green} finish {phong 0.0
reflection{ 0.00 metallic 0.00} } } }
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end

```

## Conclusions

The addressed project was carried out by undergraduate students, and it included the planning, and election of the shortest paths to code the 13 Archimedean solids. This study represents an improvement in their programming level where the use of macros was mandatory to reduce the size of the delivered code. The students were involved in the study of the geometrical relationships of regular and irregular solids, and these let us obtain a more intuitive view during the modeling/construction of the irregular solids. We do not demerit the use of plastic models, but that approach is limited in the size of studied compounds.

Among all proposed/coded algorithms included in this publication, the irregular truncation of edges of a regular solid, let us obtain 3 of the 13 Archimedean solids. However, other algorithms to select faces, to translate and to rotate them were necessary. This resulted in the generation of new algorithms that were coded in an object-oriented language (Pov-Ray).

Regarding the granted capabilities of students, this project improved their spatial depth and requested of their creativity. They were involved during the decision-making process to reach the final goal: the programming of 13 Archimedean solids.

## References

Ball, W. W. R. and Coxeter, H. S. M. (1987). *Mathematical Recreations and Essays*, 13th ed. New York: Dover, 138-139.

- Eddaouidi, M.; Kim, J.; Wachter, J. B.; Chae, H. K.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. (2001). Porous metal-organic polyhedra: 25 Å cuboctahedron constructed from 12  $\text{Cu}_2(\text{CO}_2)_4$  paddle-wheel building blocks. *Journal of the American Chemical Society*. 123: 4368-4369. <https://doi.org/10.1021/ja0104352>
- Gupta, S.; Corbett, J. D. (2012).  $\text{BaAu}_x\text{Zn}_{13-x}$ : Electron-Poor Cubic  $\text{NaZn}_{13}$ -Type intermetallic and its ordered tetragonal variant. *Inorganic Chemistry*. 51: 2247-2253. <https://doi.org/10.1021/ic2022787>
- Hayami, W.; Otani, S. (2011). Structural stability of boron clusters with octahedral and tetrahedral symmetries. *Journal of Physical Chemistry A*. 115: 8204-8207. <https://doi.org/10.1021/jp204115x>
- Haymet, A. D. J. (1985).  $\text{C}_{120}$  and  $\text{C}_{60}$ : Archimedean solids constructed from  $\text{sp}^2$  hybridized carbon atoms. *Chemical Physics Letter*. 122: 421-424. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(85\)87239-0](https://doi.org/10.1016/0009-2614(85)87239-0)
- Hudson, T. S. (2010). Dense sphere packing in the  $\text{NaZn}_{13}$  structure type. *The Journal of Physical Chemistry C*. 114: 14013-14017. <https://doi.org/10.1021/jp1045639>
- Jabobo-Fernández, Jimena M.; Tlahuice-Flores, A. (2021). Effect of the charge state on the structure of the  $\text{Au}_{60}$  cluster. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 23: 442-448. <https://doi.org/10.1039/D0CP04393A>
- Kim, D. Y.; Im, S. H.; Park, O. Ok, Lim, Y. T. (2010). Evolution of gold nanoparticles through Catalan, Archimedean and Platonic solids. *CrystEngComm*, 12: 116-121. <https://doi.org/10.1039/B914353J>
- Kittel, C. (1996). *Introduction to solid state physics*, 8th ed. New York: John Wiley & Sons.
- Kong, X.-J.; Ren, Y.-P.; Long, L.-S.; Zheng, Z.; Huang, R.-B.; Zheng, L.-S. (2007). A keplerate magnetic cluster featuring an icosidodecahedron of Ni(II) ions encapsulating a dodecahedron of La(III) ions. *Journal of the American Chemical Society*. 129: 7016-7017. <https://doi.org/10.1021/ja0726198>
- Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O’Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. (1985).  $\text{C}_{60}$ : Buckminsterfullerene. *Nature*. 318: 162-163. <https://doi.org/10.1021/cr00006a005>
- Leininger, S.; Fan, J.; Schmitz, M.; Stang, P. J. (2000). Archimedean solids: transition metal mediated rational self-assembly of supramolecular-truncated tetrahedra. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97: 1380-1384. <https://doi.org/10.1073/pnas.030264697>
- Montejano-Carrizales, J. M.; Aguilera-Granja, F.; Morán-López, J. L. (1997). Direct enumeration of the geometrical characteristics of clusters. *Nanostructured Materials*, 8(3): 269-287. [https://doi.org/10.1016/S0965-9773\(97\)00168-2](https://doi.org/10.1016/S0965-9773(97)00168-2)
- Morales-Vidales, J. A.; Sandoval Salazar S. A.; Jacobo-Fernández, J. M.; Tlahuice-Flores A. (2020). Platonic solids and their programming: a geometrical approach. *Journal of Chemical Education*. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.9b00751>
- Ni, Z.; Yassar, A., Antoun, T., Yaghi, O. M. (2005). Porous metal-organic truncated octahedron constructed from paddle-wheel square and terthiophene links. *Journal of the American Chemical Society*. 127: 12752-12753. <https://doi.org/10.1021/ja052055c>
- Niu, W., Zhang, W., Firdoz, S., Liu X. (2014). Dodecahedral gold nanocrystals: the

- missing Platonic shape. *Journal of the American Chemical Society*, 136: 3010-3012. <https://doi.org/10.1021/ja500045s>
- Qiu, Y.-C., Yuan, S., Li, X.-X., Du, D.-Y., Wang, C., Qin, J.-S., Drake, H. F., Lan, Y.-Q., Jiang, L., Zhou, H.-C. (2019). Face-sharing Archimedean solids stacking for the construction of mixed-ligand metal-organic frameworks. *Journal of the American Chemical Society*, 141: 13841-13848. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b05580>
- Tlahuice-Flores, A. (2019). New polyhedra approach to explain the structure and evolution on size of thiolated gold clusters. *The Journal of Physical Chemistry C*, 123(17): 10831-10841. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b02265>
- Tlahuice-Flores, A., Black, D. M., Bach, S. B.H, José-Yacamán, M., Whetten, R. L. (2013). Structure & bonding of the gold-subhalide cluster I-Au<sub>144</sub>Cl<sub>60</sub>[z]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15: 19191-19195. <https://doi.org/10.1039/C3CP53902D>
- Tominaga, M., Suzuki, K., Kawano, M., Kusukawa, T., Ozeki, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2004). Finite, spherical coordination networks that self-organize from 36 small components. *Angewandte Chemie International Edition*, 43: 5621-5625. <https://doi.org/10.1002/anie.200461422>
- Wang, L.-S. (2016). Photoelectron spectroscopy of size-selected boron clusters: from planar structures to borophenes and borospheres. *International Reviews in Physical Chemistry*, 35: 69-142. <https://doi.org/10.1080/0144235X.2016.1147816>
- Weisstein, Eric W. (2020). "Snub Cube." From MathWorld—A Wolfram Web resource. <https://mathworld.wolfram.com/SnubCube.html>
- Wells, D. (1991). *The Penguin dictionary of curious and interesting geometry*. New York: Penguin Books, 8.
- Williams, R. (1979). *The geometrical foundation of Natural Science. A source book of design*, 1 ed. New York: Dover Publications, 140-142.
- Xiong, D.-B., Zhao, Y., Schnelle, W., Okamoto, N. L. Inui, H. (2010). Complex Alloys containing Double-Mackay clusters and  $(Sb_{1-\delta}Zn_{\delta})_{24}$  snub cubes filled with highly disordered zinc aggregates: synthesis, structures, and physical properties of ruthenium zinc antimonides. *Inorganic Chemistry*, 49: 10788-10797. <https://doi.org/10.1021/ic101804m>
- Zope, R. R., Baruah, T. (2011). Snub boron nanostructures: chiral fullerenes, nanotubes and planar sheet. *Chemical Physics Letters*, 501: 193-196. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2010.11.012>

## Annex. Use of macros in POV-Ray codes\*

**Figure S1.** Icosidodecahedron geometrical features.

**Figure S2.** Rhombicuboctahedron calculation of the k value from cube.

**Figure S3.** Rhombicuboctahedron deduction of k value from octahedron.

The use of macros is helpful in POV-Ray codes. A macro is declared by using an identifier, and a list of parameters. Its syntax is as follows:

```
Box 1. Commands in Pov-Ray Language to declare a Macro
#macro Identifier (parameters)
Tokens
#end
```

Macros need to be declared before they can be used. The manner to invoke them is as follows:

Macro\_identifier (parameters list)

The next example is provided to facilitate the understanding of macros.

```
#macro Enlaces (first, final, Ve1, distan, kolor)
// printing bonds as cylinders
#declare i=first;
#while (i < final-1)
#declare j=i+1;
#while (j < final)
#declare L1= VDist( Ve1[i], Ve1[j]);
#if(L1 < a* (distan)+0.01)
cylinder{ Ve1[i], Ve1[j] 0.05 pigment{color kolor} }
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end
```

It can be used to calculate the edges of a solid as cuboctahedron.

---

\* Annex related to macros, deduction of magnitude of the translation vectors of rhombicuboctahedron and truncated icosidodecahedron.



```

POV-Ray Code to make a cuboctahedron
// Insert here the last definition of libraries,
// light_source, camera, and background

#declare acube=2/sqrt(2); //cube edges length
#declare Pos= array[8]; // cube positions
#declare cuboc= array [12]; // cuboctahedron vertices

// Cube positions
#declare Pos[0]= <acube/2, acube/2, acube/2>;
#declare Pos[1]= <-acube/2, -acube/2, -acube/2>;
#declare Pos[2]= <-acube/2, acube/2, acube/2>;
#declare Pos[3]= <acube/2, -acube/2, acube/2>;
#declare Pos[4]= <acube/2, acube/2, -acube/2>;
#declare Pos[5]= <-acube/2, -acube/2, acube/2>;
#declare Pos[6]= <-acube/2, acube/2, -acube/2>;
#declare Pos[7]= <acube/2, -acube/2, -acube/2>;

#fopen cuboct "cuboctahedron.xyz" write

// This block is to calculate the distances among vertices
// and to define edges
//Calculating the center of cube edges
#declare i=0;
#declare ncub=0;
#declare n=8;
#while (i<n-1)
#declare j=i+1;
#while (j<n)
#declare L= VDist(Pos[i],Pos[j]);
#if(L< acube+0.1)
#declare cuboc[ncub]=Pos[i]+0.5*(Pos[j]- Pos[i]);
sphere(cuboc[ncub], 0.25 pigment{color Red}
#write (cuboct,"Au", " ",vstr(3, cuboc[ncub]," ",3,5),"\\n")
#declare ncub=ncub+1;
#end
#declare j=j+1;
#end
#declare i=i+1;
#end

```

To show the edges, the macro is invoked as follows.

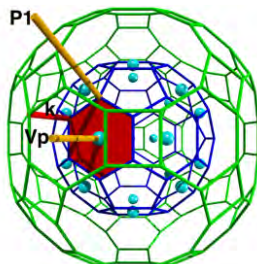
**Enlaces** (0, 11, cuboc, 1, Green).

## The truncated icosidodecahedron

To select the hexagonal faces of the truncated icosahedron, it was necessary to calculate the dot product among the position vectors of the dodecahedron (cyan spheres in figure S1) and the position vectors of vertices of the truncated icosahedron (orange vectors).

With respect to the magnitude of the translation vector ( $k$ ) it was necessary to subtract the relation of the distance from the origin to the center of hexagonal faces of truncated icosahedron and truncated icosidodecahedron. That relationship was found in the reference 22 (Weisstein, 2020).

**Figure S1.** Truncated icosidodecahedron from a truncated icosahedron.



Note: Both Archimedean solids have hexagonal faces, in such manner that the translation of the hexagonal faces of the truncated icosahedron produces the truncated icosidodecahedron.

## Rhombicuboctahedron calculation of the magnitude ( $k$ ) of the perpendicular vector

To obtain the magnitude of the perpendicular vector ( $k$ ) to the cube faces, it was necessary to make a code to translate the cube vertices by a fraction. In the following box is included the used code.

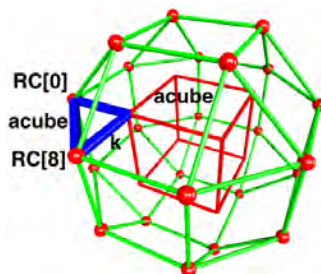
```
// Calculation of the magnitude (k) of the translation vector being perpendicular to square faces of the cube

#fopen RombiCuH "T_Rhombicuboctahedron.txt" write
#declare h=0.0001; // INCREMENT
#declare contadd=0;

#while(vlength(RC[8 ] - RC[0 ])< a)
#local RC[0 ]= RC[0 ]+ h * <1,0,0>;
#local RC[8 ]= RC[8 ]+ h * <0,0,1>;

// Checking the distance among 2 translated vertices
#write (RombiCuH, RC[8], RC[0], "distance=", vlength(RC[8 ]- RC[0 ])," T=",
contadd*h, "\n")
#declare T= contadd*h ; // This is k
#declare contadd= contadd+1;
#end
```

**Figure S2.** Illustration of the calculation of the magnitude ( $k$ ) of the displacement vector applied to cube vertices to obtain the rhombicuboctahedron. RC[0] and RC[8] are obtained by translating one vertex of the cube along perpendicular vectors to square faces.



In figure S2, the blue triangle can be used to analytically obtain the magnitude of the translation vector ( $k$ ).

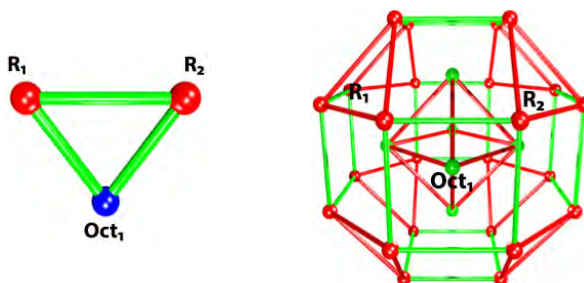
$$k^2 + k^2 = acube^2$$

Then

$$k = \frac{acube}{\sqrt{2}}$$

### Rhombicuboctahedron deduction of the magnitude ( $k$ ) of the perpendicular vector

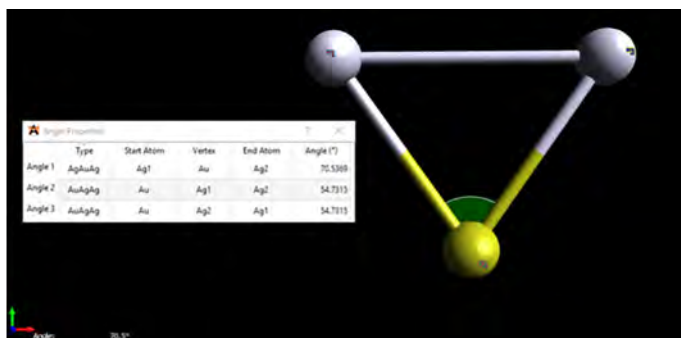
**Figure S3.** Illustration of the calculation of the magnitude of the displacement vector applied to octahedron vertices to obtain the rhombicuboctahedron.



As mention in the main manuscript, the Rhombicuboctahedron can be obtain from both the cube and its dual, the octahedron. In each case we have to translate the faces a certain distance ( $k$ ). In the case of the octahedron, this length is  $b \cdot 0.8660$ , being  $b$  the edge of the octahedron. In the following, we explore how did we deduce this.

In the figure S3 the blue dot represents one of the octahedron's vertices. As we can see, 2 vectors come out from the octahedron's vertex (there are 4 vertices of the Rhombicuboctahedron for each octahedron's vertex but for simplicity issues we just consider two). These two vectors are the "translation vectors" from the octahedron's vertex to its rhombicuboctahedron's vertices. So, the distance between the two red dots (representing Rhombicuboctahedron's vertices) must be the same as the edge of the octahedron

At first we give these vectors a length of 1; which is the default value given by Pov-Ray with the function  $VPerp\_To\_Plane(V1, V2)$ . This arbitrary value is just given because we aren't interest-ed in the length of the vectors yet, but in the angle between them.



The program shows that the angle between the vectors is  $70.5369^\circ$  and the other angles are  $54.7315^\circ$  each. Given this information, we can use the sine rule in order to calculate the length of the vectors.

$$\frac{b}{\sin(1.2311 \text{ radians})} = \frac{k}{(0.95245)}$$

Being  $b$  the edge of the octahedron and rhombicuboctahedron, and  $k$  the length of the translation vector.

$$k = \frac{b \sin(0.95245)}{\sin(1.2311 \text{ radians})}$$

$$k = b(0.8659)$$

Coordinates of the rhombicuboctahedron obtain by the translation of octahedron's faces:

1	-0.70692	0.70692	1.70692	13	-1.70692	0.70692	0.70692
2	0.70692	0.70692	1.70692	14	-1.70692	0.70692	-0.70692
3	-0.70692	-0.70692	1.70692	15	-1.70692	-0.70692	0.70692
4	0.70692	-0.70692	1.70692	16	-1.70692	-0.70692	-0.70692
5	0.70692	1.70692	0.70692	17	-0.70692	-1.70692	0.70692
6	0.70692	1.70692	-0.70692	18	0.70692	-1.70692	0.70692
7	-0.70692	1.70692	0.70692	19	-0.70692	-1.70692	-0.70692
8	-0.70692	1.70692	-0.70692	20	0.70692	-1.70692	-0.70692
9	1.70692	-0.70692	0.70692	21	0.70692	0.70692	-1.70692
10	1.70692	0.70692	0.70692	22	0.70692	-0.70692	-1.70692
11	1.70692	-0.70692	-0.70692	23	-0.70692	0.70692	-1.70692
12	1.70692	0.70692	-0.70692	24	-0.70692	-0.70692	-1.70692

# Au-Ru nanoparticles in catalysis, analysis from first-principles calculations<sup>◇</sup>

## Nanopartículas Au-Ru en catálisis, análisis a partir de cálculos a primeros principios

Uriel Molina,\* Rodrigo Mojica\*\* and Ana E. Torres\*<sup>†</sup>

**ABSTRACT:** Nobel-metal based bimetallic nanoparticles (BNPs) are composed of two different metals presenting heteroatom interactions. In these nanomaterials it is possible to tune the relative composition that allows for the modulation of electronic and catalytic properties. They are of great interest for their technological and industrial applications due to their catalytic properties which may exceed those of their monometallic analogue structures. A theoretical perspective on the electronic, stability and reactivity related properties of gold, ruthenium and Au-Ru nanoparticles is presented herein. This analysis considered the use of first-principles methods and the cluster approach to get a physical insight into the novel properties that arise from the combination of two metals in the nano and sub-nano scale. Au-Ru BNPs may present a higher catalytic efficiency than the monometallic structures due to the synergy between the metals in the CO oxidation reaction. However, the effect of Ru over the Au-based NPs on their enhanced catalytic activity is not well understood. A density functional theory (DFT) study of one Au-Ru cluster model was performed to analyze its electronic properties and to gain a better understanding in the stability of structures with various metal compositions.

Based on the computed mixing enthalpy, the Au-Ru cluster with a core-shell type morphology and a relative composition close to 1:0.75 was determined as the most stable one. Finally, a CO oxidation reaction pathway different from that determined for Au-NPs was presented for the free particle occurring in the Au-Ru interface. O<sub>2</sub> may undergo adsorption on a Ru site through a dissociative process. The computed CO oxidation barrier height is lower than that found for the monometallic Ru clusters but is higher than that determined for Au clusters. This study will guide further research on this kind of model nanostructures in heterogeneous catalysis.

**KEYWORDS:** bimetallic, nanoparticles, DFT, oxidation, catalysis.

**RESUMEN:** Las nanopartículas bimetalicas (BNPs) basadas en metales nobles están compuestas por dos diferentes metales que presentan interacciones entre heteroátomos. En estos nanomateriales es posible regular su composición relativa lo cual permite modular las propiedades electrónicas y catalíticas. Son de gran interés por sus aplicaciones tecnológicas y en la industria

Received: September 12, 2021. Accepted: December 17, 2021. Published: February 7, 2022.

<sup>◇</sup>The authors gratefully acknowledge DGTIC-UNAM for the use of supercomputer facilities through the project LANCAD-UNAM-DGTIC-401 and UNAM for funding through the project DGAPA-PAPIIT IA202521 that have contributed to the research results reported within this paper.

\* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología.

\*\* Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada.

<sup>†</sup>Correspondence author: ana.torres@icat.unam.mx



debido a sus propiedades catalíticas que pueden ser superiores a las de estructuras análogas monometálicas. En este trabajo se presenta una perspectiva teórica de las propiedades electrónicas, estabilidad y propiedades relacionadas con reactividad de nanopartículas de oro, rutenio y Au-Ru. En este análisis se consideró el uso de métodos basados en primeros principios y en la aproximación de clúster para adquirir una comprensión física de las nuevas propiedades que surgen de la combinación de dos metales en la escala nano y sub-nano. Las BNP-s Au-Ru pueden presentar una mayor actividad catalítica en la reacción de oxidación de CO que las estructuras monometálicas debido a la sinergia entre los metales. Sin embargo, hasta el momento se desconoce el efecto del Ru sobre las propiedades de las NPs de Au que podrían explicar la mayor actividad catalítica. Se realizó un estudio DFT para un modelo de clúster Au-Ru con la finalidad de analizar las propiedades electrónicas y para obtener una mejor comprensión de la tendencia en estabilidad de las estructuras cuando se varía la composición. Con base en las entalpías de mezclado calculadas, el clúster Au-Ru de morfología tipo *core-shell* y con una composición relativa cercana a 1:0.75 se determinó como más estable. Finalmente, se presentó una trayectoria de reacción para la oxidación de CO en la partícula libre, distinta de aquella determinada para nanopartículas de oro, que ocurre en la interfase Au-Ru. La molécula de O<sub>2</sub> puede sufrir una adsorción disociativa en un sitio de Ru. La altura de la barrera de oxidación de CO es menor que aquella encontrada para cúmulos monometálicos de rutenio, pero es más alta que aquella determinada para cúmulos de oro. Los resultados del presente trabajo servirán de guía en estudios posteriores para este tipo de nanoestructuras modelo en catálisis heterogénea.

**PALABRAS CLAVE:** bimetálico, nanopartículas, DFT, oxidación, catálisis.

## Introduction

The term nanoparticle refers to objects with a diameter between 1 and 100 nm, and particle refers to an object that may be crystalline (a nanocrystal), amorphous or have a non-crystalline ordered structure (a cluster, such as a fullerene). Nanoparticles composed of two different metals present novel physical and catalytic properties. The bimetallic nanoparticles (BNPs) exhibit the properties of each constituting metal and new properties arising from the synergy of both metals. Among their interesting applications in the industry is found their use as catalysts for hydrocarbon conversion to obtain high octane fuel in industrial reforming (An and Somorjai, 2015).

The morphology of the BNP can vary from alloy to core-shell and can be mediated by the preparation method as well as the conditions and it is highly influenced by each metal properties (Nasrabadi *et al.*, 2016; Zaleska-Medynska *et al.*, 2016). The alloying or segregation of the two metals in a BNP is affected by the relative strengths of metal-metal bonds, the surface energies of the bulk elements, the difference in the standard reduction potentials of the used metals and the relative atomic sizes (Ferrando *et al.*, 2008; Tojo *et al.*, 2017; Yao *et al.*, 2021). The higher strengths of heteronuclear (M1–M2) over homonuclear (M1–M1, M2–M2) bonds tend to favor the mixing of metals. Otherwise, the segregation may occur thus inducing that the metal with stronger M–M bond conform the core of the NP. For instance, the DFT computed dissociation energies are 2.38 eV for Ru–Ru, 2.05 eV for Au–Au and 2.04 eV for Ru–Au bond attesting the preference of ruthenium to interact through homonuclear bonding with tendency to form the core of BNP (Gar-

bounis *et al.*, 2010). In the same line, the metal with lower surface energy tends to locate in the surface of the NP and smaller atoms tend to occupy the core. The reported surface energy for Au is  $1.506 \text{ J/m}^2$  whereas for Ru is  $3.043 \text{ J/m}^2$ , then when both metals are mixed gold will migrate to the BNP surface (Zaleska-Medynska *et al.*, 2016). The mixing of metals in alloys explained through the Miedema's model (Miedema *et al.*, 1973) is favored by the electron transfer due to a difference in the electronegativity of the constituent elements which corresponds to a mechanism equalizing the electrochemical potential throughout the crystal. Then the greater electronegativity of gold (Au 2.54) compared to that of ruthenium (Ru 2.2) might induce electron transfer from Au to Ru. In case of supported BNPs the binding strength to surface ligands or atoms affects the final structure of BNPs.

The reduction potential of the metal ions is an important factor that may affect the BNP morphology. The metal ions are more prone to be reduced if they exhibit a higher reduction potential. It is known that a large difference in the reduction potential between the metals in a BNP leads to core-shell morphology while similar reduction potentials tend to form an alloy structure (Bhol *et al.*, 2020). The standard redox potentials of gold and ruthenium vary significantly ( $E^0\text{Au}^{3+}/\text{Au}^0 = 1.50 \text{ V}$ ,  $E^0\text{Ru}^{3+}/\text{Ru}^0 = 0.60 \text{ V}$ ) that if BNPs are prepared under reducing conditions gold will be reduced firstly and it will render higher composition in the nanostructure.

Bimetallic nanoparticles have been employed as catalysts in heterogeneous phase free or supported in metal-oxides. It has been observed that BNPs can show higher catalytic activity compared to their monometallic analogue structures with improved efficiency or selectivity in a catalytic reaction (Dimitratos *et al.*, 2012; Prati *et al.*, 2018). The catalytic activity enhancement in BNPs can be ascribed to the small diameter of BNPs, the electron transfer between the metals composing the BNPs structures and the modification of electronic properties (Zaleska-Medynska *et al.*, 2016).

Recently, Zanella *et al.* reported a preparation method of gold-based bimetallic catalysts supported on  $\text{TiO}_2$  conducted by the sequential deposition-precipitation with urea to study the catalytic oxidation of CO (Calzada *et al.*, 2017, 2020). They reported higher catalytic activity for Au-Ru/ $\text{TiO}_2$  in CO oxidation compared to the monometallic counterparts (Calzada *et al.*, 2020). Particularly, the CO oxidation is considered a model reaction in heterogeneous catalysis used to probe the catalytic activity of novel materials (Freund *et al.*, 2011).

Gold nanoparticles smaller than 5 nm are effective catalysts for low temperature CO oxidation. Even more, it has been proposed that CO oxidation in a gold NP surface proceeds through a Langmuir-Hinshelwood mechanism through the dissociative adsorption of  $\text{O}_2$  (Louis, 2007). However, for CO oxidation in small Au clusters, it has been proposed the formation of the adsorbed  $\text{OCOO}^*$  intermediate which may be responsible for the low temperature catalytic activity of gold due to the reactivity of this peroxide species



(Landman *et al.*, 2007). In a theoretical study of the first CO oxidation step catalyzed by gold clusters, it was found that the O-O bond scission of the OCOO\* intermediate as the rate limiting step of the CO oxidation reaction. The reported activation energies for the O-O bond scission barrier for octahedral NP model structures are around 0.2e V (Liu *et al.*, 2018). The product of this reaction step is a CO<sub>2</sub> free molecule.

Unlike gold, for ruthenium clusters it has been found atomic oxygen adsorbed on the Ru surface sites. Ab initio calculations at PBE-DNP (a double numerical basis sets plus polarization function and an effective core potential for ruthenium) level of theory on the CO oxidation of bare Ru<sub>10</sub> clusters revealed a transition state with a different configuration compared to that found for Au clusters (Zhang *et al.*, 2014). Indeed, no OCOO\* intermediate was found along the reaction pathway. The CO approached the adsorbed oxygen atom toward the CO<sub>2</sub> formation. The CO oxidation barrier of 1.1 eV (25.4 kcal/mol) was reported for the neutral Ru cluster and evolved to a stable CO<sub>2</sub> adsorbed product.

As aforementioned, bimetallic Au-Ru NPs supported over a reducible oxide have been synthesized and exhibited higher catalytic activity in the CO oxidation reaction than gold NPs (Calzada *et al.*, 2020). However, the origin of this synergic effect induced by the ruthenium incorporation in the bimetallic nanoparticle still remains unknown. To our knowledge, the electronic properties and possible reaction mechanism of these novel catalytic materials have not yet been reported. Then to analyze the effect of ruthenium on the electronic properties and reactivity for CO oxidation, in gold-based bimetallic nanoparticles, it was conducted a first-principles study on bimetallic Au-Ru clusters. The results presented herein aim at guiding a further study on the supported structures.

## Theoretical methods

The calculations were performed using the DFT-GGA approximation, with the exchange-correlation functional PBEsol (Perdew *et al.*, 2008) within the projector augmented wave (PAW) method (Blöchl, 1994; Kresse G., Joubert, 1999). This technique spans reciprocal space with a plane-wave basis set. The D3 (BJ) Grimme dispersion correction was used in the calculations (Grimme *et al.*, 2010, 2011). A plane-wave basis set was used with a kinetic cutoff energy of 400 eV. An electronic smearing method was incorporated to carry out the DFT calculations, and a 0.01 eV/Å force tolerance was considered on each atom. The Gamma-point only sampling was used for the Brillouin zone integration. QuantumATK (NanoLab, v R-2020.09) (Stradi *et al.*, 2017) and Vesta (Momma y Izumi, 2011) software packages were used for the visualization of the structural models.

The geometry of the system has been relaxed, and the atom centered in the BNP model structure was fixed to avoid forces convergence oscillations.





PAW standard potentials were employed, as implemented in the Vienna Ab initio Simulation Package (VASP version 5.4.4) (Kresse and Furthmüller, 1996a, 1996b; Kresse y Hafner, 1993, 1994). As a first approach the cuboctahedral bimetallic cluster models were optimized in a periodic supercell with vacuum and a lattice parameter of 20 Å. The O<sub>2</sub> (in its triplet state) and CO adsorption were explored through the abovementioned approach. Likewise, cohesive energies and formation enthalpies were computed. This was followed by a theoretical study of the CO oxidation mechanism in the Au-Ru interface of an Au-Ru bimetallic particle model with relative composition 1:0.75 at PBE-D3(BJ)/LANL2DZ level of theory with the software Gaussian 16 (Frisch *et al.*, 2016). The electronic ground state of the cluster was explored. Truncated cuboctahedron has shown to be the preferred geometry for gold nanoparticles and is taken as reference to study bimetallic clusters (Pundlik *et al.*, 2011).

The cuboctahedron model was built by following the next procedure presented as a tutorial.

### Tutorial to build a truncated cuboctahedral nanoparticle with ASE

ASE is an atomic simulation environment based on python language whose main purpose is setting up and postprocessing atomistic simulations. The minimum requirements for its installation and use are the tools and libraries Python 3.6 (or newer), NumPy, SciPy and Matplotlib, so it is highly recommended to use the latest Anaconda Python distribution. The individual installation and manage of the required libraries/packages are also feasible.

In this tutorial, ASE installation and examples will be explained with the use of Anaconda Python distribution for simplicity.

### ASE installation

In a Linux operating system (OS) open a bash terminal and type “**\$ conda activate**” to activate the base conda environment in which are defined the necessary libraries to install ASE. In the case of Windows OS users will open the Anaconda Powershell Prompt and follow the same instructions. Make sure that the minimum requirements are available with “**\$ conda list**” command. If some of them are missing you can use “**\$ conda install libpack\_name**” to install any of them. If you have a predefined environment or want to create a new one with the minimum requirements for installation you can use:

```
$ env_name activate
```

```
$ conda create -n new_env_name pythonX.X.X numpy scipy matplotlib  
(here X.X.X are the numbers of any compatible python version).
```

Once you have already prepared your working environment, for ASE installation type:

```
$ conda install -c conda-forge ase
```

This command will automatically install ASE package through conda. Declaring the environment variables in the user's \$PATH will not be necessary.



## Building a nanoparticle with ASE

In any conda-based environment ASE simply works with python scripts, so for any task to be developed with ASE, the instructions in the python programming language must be declared in a .py extension file and executed with:

```
$ python name_task.py
```

Immediately the program runs if it does not have any syntax error.

ASE contains the general module `ase.cluster` which is focused on building nanoparticles or atomic clusters for different crystal structures. This module works separately through predefined crystal structure functions, declaring the number of layers and directions or by Wulff constructions. From this module are imported the functions and submodules needed to build nanoparticles with different geometries. It is suggested to revise the options and availability of special functions to build specific nanoparticles in the `ase.cluster` module description (Larsen *et al.*, 2017).

As an example, the building of cuboctahedral Au nanoparticles with 13 and 55 atoms, from predefined functions is described.

### Example 1.13 Au cluster

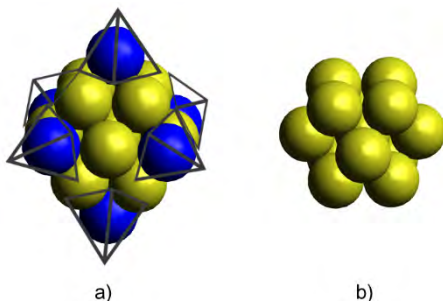
For the nanoparticle with 13 atoms the `octahedron` function must be invoked in the `ase.cluster.octahedron` submodule. Other structural submodules available in the `ase.cluster` are `icosahedral` and `decahedral`, prior to be used their own parameters can be found in each ASE module description. In this case, for a cuboctahedron that can be built from a truncated octahedron, it is required the `octahedron` function. This function needs at least three parameters: the element symbol (Au), the cutoff value defines the number of layers cut at each vertex of the octahedron and the length which corresponds to the number of atoms on the edges of the regular octahedron ( $(2 * \text{cutoff}) + 1$ ). To visualize the Au nanoparticle and save its atomic coordinates in a .xyz file, the functions `view` and `write` are used from `ase.visualize` and `ase.io` modules, respectively.

The octahedron function must be declared with its parameters and assigned to the “atoms” variable. An example of a python script to build a 13 Au cuboctahedral cluster with ASE is presented next:

```
from ase.cluster.octahedron import octahedron
length = 3
cutoff = 1
atoms = Octahedron('Au', length, cutoff)
from ase.visualize import view
from ase.io import write
write('Au_np_13.xyz', atoms)
write('Au_np_13.png', atoms)
view(atoms)
```

This script produces two files: the cartesian coordinates file (Au\_np\_13.xyz) and an image of the nanoparticle (Au\_np\_13.png) in a .png format. The produced Au cluster must have 13 atoms arranged in a cuboctahedral distribution. Furthermore, the ASE graphical user interface (GUI) displays the Au nanoparticle. With the ASE's GUI it is also possible to make some modifications to the structure and visualize it from different perspectives. Figure 1 shows the cluster obtained from the script displayed above. The coordinates are presented in the supporting information.

**Figure 1.** Edges truncation of a) Au<sub>19</sub> octahedral cluster produced the b) cuboctahedral Au<sub>13</sub> cluster model.



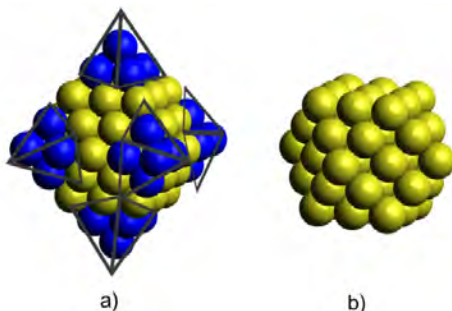
Source: Author's elaboration.

### Example 2. Au 55 cuboctahedral NP

To build a larger Au<sub>55</sub> cuboctahedral NP model the parameters that must be changed from the previous script are the length = 5 and cutoff = 2.

The Au<sub>55</sub> cuboctahedral nanoparticle model is presented in figure 2. The coordinates of this cluster are presented in the supporting information.

**Figure 2.** Truncation of a) Au<sub>85</sub> octahedral NP produced the b) cuboctahedral Au<sub>55</sub> NP model.



Source: Author's elaboration.

Calculation of stability properties from first principles calculations for the bimetallic nanoparticle model.

Some of the properties that enable to perform a comparative study of the stability between nanoparticles with the same number of atoms and that can be computed through first principles methods are the cohesive energy and the formation enthalpy. The cohesive energy is the energy required to dissociate the nanoparticle into its constituent neutral free atoms at 0 K. The cohesive energy of a bimetallic nanoparticle is associated with the reaction of the decomposition of the BNP to the noninteracting atoms in the gas phase (Dovesi *et al.*, 2005).



The reaction energy can be computed from:

$$\Delta E_r = (mEX + nEY) - EX_m Y_n \quad (2)$$

Given that the reaction needs an input of energy to proceed, the respective reaction energy is positive for a thermodynamic stable crystal. The cohesive energy positive value indicates the thermodynamic stability of the NP. It can be computed through first principles — based calculations by computing the total energy of the constituent atoms separately and that of the NP structure (Khandy *et al.*, 2019). For a bimetallic NP the cohesive energy is computed as follows:

$$E_{coh} = \frac{EX_m Y_n - (mEX + nEY)}{m + n} \quad (3)$$

Where  $E_{coh}$  is the cohesive energy,  $EX_m Y_n$  is the energy of the bimetallic NP,  $mEX$  and  $nEY$  are the energies of each separate atom multiplied by the number of each atom ( $m$  or  $n$ ) present in the NP. This property varies with the particle size, thus when a monometallic nanoparticle is large enough the cohesive energy approaches to the cohesive energy of the bulk material. For that reason, when comparing the stability of bimetallic NPs with different geometries, morphology and relative composition, the number of atoms composing the structures must be the same.

Another property calculated herein to analyze the relative stability between different BNPs is the mixing enthalpy which can be computed as the enthalpy difference between the two constituents in a NP pure monometallic state and the mixed state. A negative value indicates a favorable mixing tendency and a greater stability. It can be defined as follows (Lu *et al.*, 2017):

$$\Delta H_f = EX_m y_n - miEx_{m+n} - niEy_{m+n} \quad (4)$$

The mixing enthalpy is denoted herein as  $\Delta H_f$ , while the energy of the bimetallic NP (containing  $x + y$  metal atoms) corresponds to  $EX_m y_n$ . The energies of the pure clusters composed by each metal ( $x$  and  $y$ ) corresponds to

$E_{x_{m+n}}$  and  $E_{y_{m+n}}$  and  $m_i$  and  $n_i$  are the fractions of each atom present in the NP computed as:

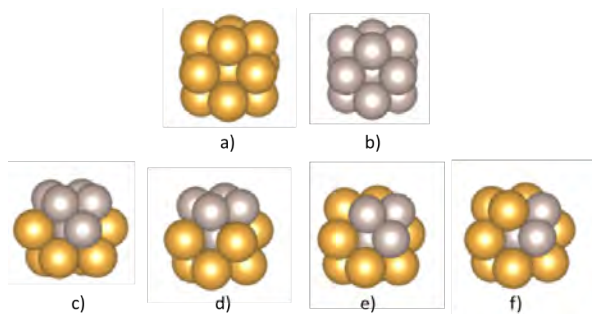
$$m_i = \frac{m}{m+n} \text{ and } n_i = \frac{n}{m+n} \quad (5)$$

The energies for the pure or mixed NPs were obtained from fully relaxed structures.

## Results and discussion

The cuboctahedral Au-Ru bimetallic cluster models containing 13 atoms with core-shell type morphology were built and optimized. The relative composition of gold and ruthenium in the clusters varied as shown in figure 3 (c-f). The expected composition expressed as Au to Ru ratio is presented in bold, while the real relative compositions given the number of atoms in the structure are displayed between parentheses.

**Figure 3.** Optimized monometallic a) Au<sub>13</sub> and b) Ru<sub>13</sub> clusters and bimetallic clusters with relative Au:Ru compositions c) **1:1**(1:0.9), d) **1:0.75**(1:0.6), e) **1:0.5**(1:0.4) and f) **1:0.25**(1:0.3).



Color code: Au: yellow and Ru: gray.  
 Source: Author's elaboration.

Their relative stability was analyzed by computing the cohesive and mixing energies from first-principles calculations and with equations 3, 4 and 5. The results are presented in table 1.

**Table 1.** Cohesive energies and formation enthalpies computed for the monometallic M<sub>13</sub> (M = Au, Ru) and bimetallic Au<sub>n</sub>Ru<sub>m</sub> (n + m = 13) clusters with core-shell type morphologies.

Morphology	Composition Au:Ru	$E_{coh}$ (eV)	$\Delta H_f$ (eV)
Core-shell	1:1	3.90	-0.11
Core-shell	1:0.75	3.72	-0.15
Core-shell	1:0.50	3.40	-0.05
Core-shell	1:0.25	3.24	-0.10
Monometallic	1:0	2.50	
Monometallic	0:1	5.28	

Source: Author's elaboration.

As can be seen for the monometallic structures, the cohesive energy of the pure Ru cuboctahedral cluster is greater than that of the gold one. Then the bimetallic cluster with the most composition of ruthenium presented a greater cohesive energy thus it is interpreted as more stable. From experiments of supported BNPs it is known that the optimal composition Au:Ru ratio that exhibited the best catalytic activity accompanied with a synergic effect is 1:0.75 (Calzada *et al.*, 2020). The mixing enthalpy revealed a stability in agreement with experimental observations (being more negative for the 1.0.75 composition) even in the absence of the support, then this relative amount was considered for further calculations.

Different electronic spin states were computed for the 1:0.75 bimetallic cluster and the results are presented in table 2.

**Table 2.** Relative energies in kcal/mol for the Au-Ru bimetallic cluster in quintet, triplet and singlet electronic spin states corresponding to 4, 2 and 0 unpaired electrons, respectively.

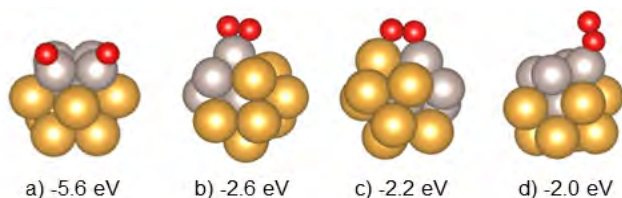
Number of unpaired electrons	4	2	0
Relative energy (kcal/mol)	0.0	3.5	8.0

Source: Author's elaboration.

The highest studied quintet spin multiplicity was detected as the ground state for the bimetallic cluster, then the electronic state of ruthenium atom prevailed ( $4d^75s^1, ^5F$ ). This cluster is composed by eight gold atoms and five ruthenium atoms, the odd number of ruthenium atoms might be affecting the final spin state of the structure. An even number might lead to electron pairing between the electrons of each Ru atom.

The oxygen molecule adsorption was explored on the  $Au_8Ru_5$  cluster. The adsorption sites were explored firstly through PAW-PBEsol calculations by approaching  $O_2$  to each the surface atoms on the bimetallic cluster from an initial distance of 3.5 Å. The adsorption energies were computed and the configurations that presented a greater adsorption energy (more negative) are presented in figure 4. The remaining computed structures presented meaningless adsorption energies approaching zero.

**Figure 4.**  $O_2$  adsorption energies (in eV) computed at PAW-PBEsol level of theory for different explored adsorption sites.



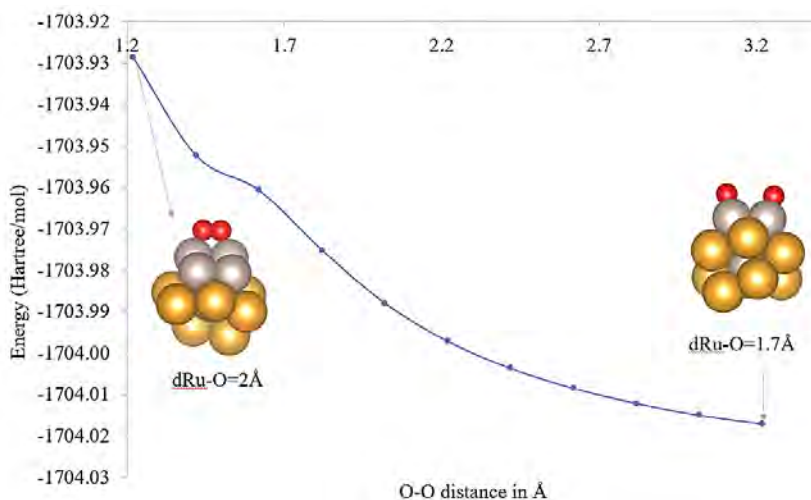
Color code: Au: yellow, Ru: gray and O: red.

Source: Author's elaboration.

The most stable structure (a in figure 4) resulted in a dissociated oxygen molecule, this dissociation proceeds barrierless. This structure (a in figure 4) was re-optimized at PBE-D3(BJ)-LANL2DZ level of theory and used to perform the study of O<sub>2</sub> adsorption (figure 5) and CO oxidation mechanism.

The adsorption profile shown in figure 5, was computed by following the O<sub>2</sub> distance coordinate. This led to a highly stable product of the dissociative O<sub>2</sub> adsorption without an energy barrier.

**Figure 5.** O<sub>2</sub> adsorption energies (in eV) computed at PAW-PBESol level of theory for different explored adsorption sites.



Color code: Au: yellow, Ru: gray and O: red.  
Source: Author's elaboration.

The most stable structure in a quintet state is reported herein with a relative energy of -5.15 eV (-118.8 kcal/mol) at PBE-D3(BJ)/LANL2DZ level of theory for the highly exothermic dissociative chemisorption (structure 2c in figure 5). The adsorption energies computed with a similar approach as that presented herein for different monometallic gold cluster models are presented in table 3 for a comparative analysis.

It is worth mentioning that the reported O<sub>2</sub> adsorption energies to monometallic gold clusters are lower (less negative, see table 1) than that computed for the Au-Ru cluster in the present contribution. As can be seen in table 3, the O-O bond slightly elongated (<0.25 Å) when adsorbed to gold clusters, whereas the O-O distance in the adsorbed oxygen molecule to the bimetallic cluster is 3.7Å. Then the oxygen chemisorption is favored over the ruthenium sites, unlike gold clusters that need to overcome a high energy barrier for oxygen activation after adsorption, in the Au-Ru bimetallic cluster O<sub>2</sub> is dissociated barrierless after adsorption.

**Table 3.** Adsorption energies for the oxygen molecule over gold clusters determined from first principles calculations as reported in previous studies. Relevant geometry parameters are presented.

Structure	Geometry	Eads (eV)	r(O-O) (Å)	r(Au-O) (Å)	Ea(O-O)* (eV)	Method	Reference
Au <sub>13</sub>	hemispherical	-1.08	1.34	2.12	1.58		(Boronat y Corma, 2010)
Au <sub>25</sub>	cuboctahedral	-0.48			0.58		(Roldán <i>et al.</i> , 2009)
Au <sub>38</sub>	cuboctahedral	-0.99	1.37	2.12	0.97	PAW-PW91	(Boronat y Corma, 2010)
Au <sub>38</sub>	cuboctahedral	-0.91	1.45		0.46		(Roldán <i>et al.</i> , 2009)
Au <sub>55</sub>	cuboctahedral	-0.24			0.74		(Roldán <i>et al.</i> , 2009)
Au <sub>79</sub>	cuboctahedral	-0.19	1.46		0.41		(Roldán <i>et al.</i> , 2009)
Au-nano	nanorow	-0.92	1.31		1.44		(Roldán <i>et al.</i> , 2009)
Au <sub>13</sub>	planar	-0.46	1.26	2.15		PW91/ LANL2TZ	(Yadav y Saini, 2020)
Au <sub>38</sub>						(f)-Au	
Au <sub>55</sub>						6-311+G*-O	
Au <sub>79</sub>							
O <sub>2</sub>	octahedral	-0.82					(Liu <i>et al.</i> , 2018)
	octahedral	-0.20				PAW-PBE	(Liu <i>et al.</i> , 2018)
	octahedral	-0.30					(Liu <i>et al.</i> , 2018)
	-		1.21 exp				(Huber y Herzberg, 1979)

Source: Author's elaboration.

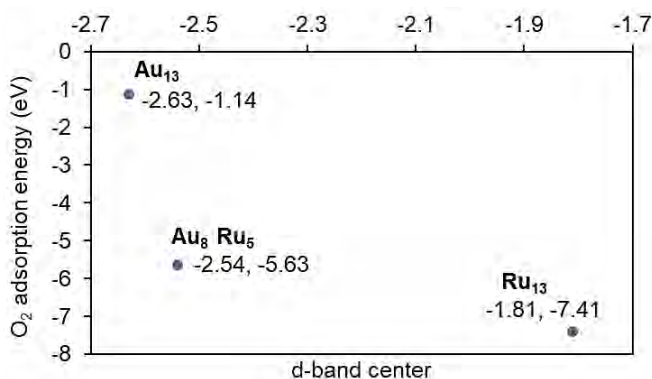
An important property of the nanoparticle surface which influences its catalytic activity in heterogeneous phase is the bond strength and the chemical interactions with the reacting gas molecule. The surface interactions might stabilize a bond scission transition structure. The adsorbate-surface bond strength can be quantified through the calculation of the adsorption energy. Besides, to get insight into the adsorption of simple molecules on transition metal surfaces the d-band model is widely used. It enables to comprehend the trends in reactivity between the transition metals. The d-band model enhances the description of the adsorbate bond formation with a transition metal surface. It describes the interaction between the adsorbate valence states and d states of the transition metal surface. The differences in the interaction between the adsorbate and the transition metals arise due to formation of bonding and antibonding states between the valence states of the oxygen and the d states of the metal surface. The strength of the O-O bond is reduced by the filling of the antibonding states. In gas phase chemistry the occupation of states is determined by the number of electrons in the system, while in a metal surface the filling is given by the energy of the antibonding states relative to the Fermi level. The antibonding states are always above the d states. Then the energy of the d states (center of the d states) relative to the Fermi level is an indicator of the bond strength. As the



d states are higher in energy with respect to the Fermi level (the energy difference between the d band center and the Fermi level decreases) the anti-bonding states are higher in energy (and emptier) then the surface-adsorbate bond is stronger.

To get a physical insight into the  $O_2$  interaction with Au, Ru or Au-Ru, the oxygen adsorption energies and d-band center (for the pristine structure) were computed for the monometallic  $Au_{13}$  or  $Ru_{13}$  clusters and the  $Au_8Ru_5$  structure. The plot correlating these properties is presented in figure 6.

**Figure 6.** Calculated adsorption energies of oxygen molecule as a function of the d-band center (eV) of the metal atoms in the cluster.

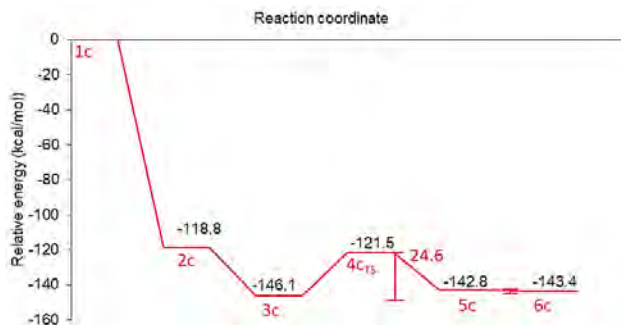


Source: Author's elaboration.

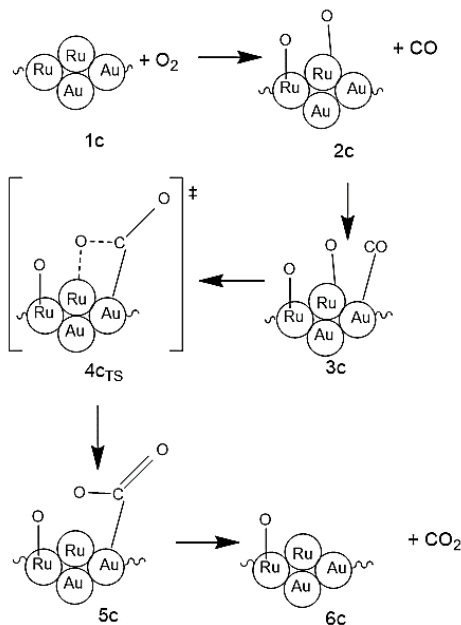
The data displayed in figure 6 can be explained through the d-band model. As can be seen an upshift in the d-band center (less negative value), found for the ruthenium cluster, corresponds to stronger oxygen adsorption strength (more negative adsorption energy). Whereas for the gold cluster the d-band center is lower in energy with respect to the Fermi level, then the oxygen adsorption is less strong than in  $Ru_{13}$ . In the bimetallic structure the d-band center lies in an intermediate value between those obtained for the monometallic clusters, but closer to that found for  $Ru_{13}$ . Then the adsorption energy behaves in a similar way and corresponds to a dissociative chemisorption (See 2c, figures 7, 8).

Once  $O_2$  is adsorbed, this 2c (figure 7) highly stable intermediate enables the further reaction to evolve with exothermic character. The reaction profile and scheme of the initial CO oxidation cycle over the Au-Ru cluster are presented in figure 7.

Figure 7. a) Reaction profile and b) reaction scheme of first CO oxidation on Au8-Ru5 cluster.



a)



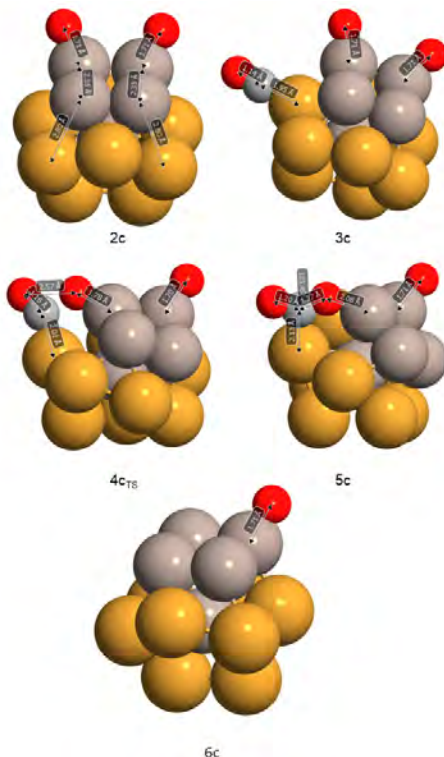
b)

Source: Author's elaboration.

To explore the reaction route toward the CO oxidation a CO molecule was co-adsorbed on an interfacial gold atom, leading to the highly stable intermediate structure 3c.

As presented in figure 8 the Ru-O bond distance of 1.71 Å is not affected by CO co-adsorption. The increase of the C-O bond distance is negligible (from 1.13 to 1.14 Å) after interacting with the Au atom in a similar fashion as that found in monometallic gold clusters.

**Figure 8.** Reaction intermediates and transition structure detected for the CO oxidation.



Note: Some relevant geometry parameters (bond distances in Å and angle in degrees) are depicted. Color code: oxygen: red, Au: yellow and Ru: gray.  
 Source: Author's elaboration.

By approaching the adsorbed CO\* to the neighboring oxygen atom adsorbed on a Ru site a transition state ( $4c_{TS}$ ) was found and was confirmed through a frequency analysis  $\omega_{imag} = -281.15 \text{ cm}^{-1}$  (See figure 8). The energy barrier of 24.6 kcal/mol must be surmounted to reach the adsorbed product (see figure 7a). This high barrier exceeds by far the ~5 to 6 kcal/mol needed for the CO oxidation on a highly active Au cluster (see activation energies shown in table 4).

**Table 4.** Comparison of adsorption energies and activation energy for the CO oxidation over an Au cluster.

Structure	Geometry	Eads O <sub>2</sub> (eV)	Eads CO (eV)	Ea(O-O)* from OCOO* (eV)	Method	Reference
Au <sub>38</sub>	octahedral	-0.82	-0.90	0.26	PAW-PBE	(Liu <i>et al.</i> , 2018)
Au <sub>79</sub>	octahedral	-0.30	-0.77	0.23		(Liu <i>et al.</i> , 2018)

Source: Author's elaboration.

For comparison, the reported activation energies for the O-O bond scission barrier from the OCOO\* intermediate for octahedral NP model structures are presented in table 4. (Liu *et al.*, 2018). Conversely, a high CO oxidation barrier of 25.4 kcal/mol was reported for the neutral Ru cluster. (Zhang *et al.*, 2014). Then in the bimetallic cluster, the presence of gold lowered this Ru energy barrier. An IRC calculation revealed an energy minimum connecting to the transition structure which corresponds to the CO<sub>2</sub> adsorbed product (5c in figure 6). This 5c product presents a bent CO<sub>2</sub> molecule which deviates 44.5° from linearity and two nonequivalent C-O bond distances (1.20 Å, 1.27 Å) and is only 3.3 kcal/mol above the highly stable intermediate 3c.

Finally, the formed CO<sub>2</sub> was desorbed to form product 6c. Therefore, the CO oxidation reaction over the free Au-Ru cluster might be thermodynamically controlled given that the CO oxidation barrier does not explain alone for the synergic effect that these systems might present. A second CO oxidation cycle was not explored in the present work. Other factors that may influence the reaction are the presence of additional reacting CO or O<sub>2</sub> molecules and charge transfer effects from a support that may influence the undergoing reaction mechanism and that will be addressed in further contributions.

## Conclusions

The present study provided a basic tool to build a nanoparticle model from scratch for computational modelling. Some properties that can be computed for the NPs model through a cluster approach and that are relevant for catalysis are presented. They are exemplified through the first principles-based study of a cuboctahedral Au-Ru cluster.

A metallic cluster was used as a model structure to get insight into the electronic properties, stability, and reactivity of Au-Ru bimetallic nanoparticles. A cuboctahedral Au<sub>8</sub>Ru<sub>5</sub> structure was selected to explore the CO oxidation reaction based on its lowest formation enthalpy. Its higher stability agrees with reported experimental data of supported NPs. A high quintet state of the Au-Ru cluster was determined from first-principles calculations. Alike to ruthenium clusters, oxygen adsorbed dissociatively on a ruthenium site of the bimetallic cluster to a highly stable intermediate. The CO exothermic adsorption in the Au-Ru interphase produced a stable intermediate. The bimetallic cluster exhibited a greater preference toward O<sub>2</sub> adsorption compared to an analogue monometallic Au cluster. The CO oxidation proceeded through a CO<sub>2</sub>\* adsorbed-like transition structure with an energy barrier of 24.6 kcal/mol to a product with a relative stability like that of the starting intermediate. The height of this barrier is lower than that determined in a Ru cluster, but higher than that reported for gold clusters.

The study of the isolated cluster provided a possible reaction pathway for the CO oxidation in the Au-Ru interface and enabled to determine the differences in properties compared to the monometallic clusters to get further comprehension of these kind of materials in catalysis.

## Annex

### Coordinates generated in a xyz file

#### **Cuboctahedron Au<sub>13</sub>**

13

Lattice = "4.08 0.0 0.0 0.0 4.08 0.0 0.0 0.0 4.08" Properties = species:

S:1:pos:R:3 pbc = "F F F"

Au	0.00000000	0.00000000	2.04000000
Au	0.00000000	2.04000000	0.00000000
Au	0.00000000	2.04000000	4.08000000
Au	0.00000000	4.08000000	2.04000000
Au	2.04000000	0.00000000	0.00000000
Au	2.04000000	0.00000000	4.08000000
Au	4.08000000	0.00000000	2.04000000
Au	2.04000000	4.08000000	0.00000000
Au	4.08000000	2.04000000	0.00000000
Au	2.04000000	2.04000000	2.04000000
Au	2.04000000	4.08000000	4.08000000
Au	4.08000000	2.04000000	4.08000000
Au	4.08000000	4.08000000	2.04000000

#### **Cuboctaedron Au<sub>55</sub>**

55

Lattice = "8.16 0.0 0.0 0.0 8.16 0.0 0.0 0.0 8.16" Properties = species:

S:1:pos:R:3 pbc = "F F F"

Au	0.00000000	2.04000000	2.04000000
Au	2.04000000	0.00000000	2.04000000
Au	2.04000000	2.04000000	0.00000000
Au	0.00000000	0.00000000	4.08000000
Au	0.00000000	2.04000000	6.12000000
Au	2.04000000	0.00000000	6.12000000
Au	2.04000000	2.04000000	4.08000000
Au	2.04000000	2.04000000	8.16000000
Au	0.00000000	4.08000000	0.00000000
Au	0.00000000	6.12000000	2.04000000
Au	2.04000000	4.08000000	2.04000000
Au	2.04000000	6.12000000	0.00000000
Au	0.00000000	4.08000000	4.08000000
Au	0.00000000	6.12000000	6.12000000
Au	2.04000000	4.08000000	6.12000000
Au	2.04000000	6.12000000	4.08000000
Au	0.00000000	4.08000000	8.16000000
Au	2.04000000	6.12000000	8.16000000

Au	2.04000000	8.16000000	2.04000000
Au	0.00000000	8.16000000	4.08000000
Au	2.04000000	8.16000000	6.12000000
Au	4.08000000	0.00000000	0.00000000
Au	4.08000000	2.04000000	2.04000000
Au	6.12000000	0.00000000	2.04000000
Au	6.12000000	2.04000000	0.00000000
Au	4.08000000	0.00000000	4.08000000
Au	4.08000000	2.04000000	6.12000000
Au	6.12000000	0.00000000	6.12000000
Au	6.12000000	2.04000000	4.08000000
Au	4.08000000	0.00000000	8.16000000
Au	6.12000000	2.04000000	8.16000000
Au	4.08000000	4.08000000	0.00000000
Au	4.08000000	6.12000000	2.04000000
Au	6.12000000	4.08000000	2.04000000
Au	6.12000000	6.12000000	0.00000000
Au	4.08000000	4.08000000	4.08000000
Au	4.08000000	6.12000000	6.12000000
Au	6.12000000	4.08000000	6.12000000
Au	6.12000000	6.12000000	4.08000000
Au	4.08000000	4.08000000	8.16000000
Au	6.12000000	6.12000000	8.16000000
Au	4.08000000	8.16000000	0.00000000
Au	6.12000000	8.16000000	2.04000000
Au	4.08000000	8.16000000	4.08000000
Au	6.12000000	8.16000000	6.12000000
Au	4.08000000	8.16000000	8.16000000
Au	8.16000000	2.04000000	2.04000000
Au	8.16000000	0.00000000	4.08000000
Au	8.16000000	2.04000000	6.12000000
Au	8.16000000	4.08000000	0.00000000
Au	8.16000000	6.12000000	2.04000000
Au	8.16000000	4.08000000	4.08000000
Au	8.16000000	6.12000000	6.12000000
Au	8.16000000	4.08000000	8.16000000
Au	8.16000000	8.16000000	4.08000000

## References

- An, K., Somorjai, G. A. (2015). Nanocatalysis I: Synthesis of metal and bimetallic nanoparticles and porous oxides and their catalytic reaction studies. *Catalysis Letters*, 145(1): 233-248. <https://doi.org/10.1007/s10562-014-1399-x>
- Bhol, P., Bhavya, M. B., Swain, S., Saxena, M., Samal, A. K. (2020). Modern chemical routes for the controlled synthesis of anisotropic bimetallic nanostructures and their application in catalysis. *Frontiers in Chemistry*, 19(8): 357. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00357>
- Blöchl, P. E. (1994). Projector augmented-wave method. *Physical Review B*, 50(24): 17953-17979. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.50.17953>
- Boronat, M., Corma, A. (2010). Oxygen activation on gold nanoparticles: separating the influence of particle size, particle shape and support interaction. *Dalton Trans.*, 39(36): 8538-8546. <https://doi.org/10.1039/C002280B>
- Calzada, L. A., Collins, S. E., Han, C. W., Ortalan, V., Zanella, R. (2017). Synergetic effect of bimetallic Au-Ru/TiO<sub>2</sub> catalysts for complete oxidation of methanol. *Applied Catalysis B: Environmental*, 207: 79-92.
- Calzada, L. A., Louis, C., Wan Han, C., Ortalan, V., Zanella, R. (2020). Au-Ru/TiO<sub>2</sub> prepared by deposition-precipitation with urea: Relevant synthesis parameters to obtain bimetallic particles. *Applied Catalysis B: Environmental*, 264: 118503. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.118503>
- Dimitratos, N., Lopez-Sanchez, J. A., Hutchings, G. J. (2012). Selective liquid phase oxidation with supported metal nanoparticles. *Chemical Science*, 3(1): 20-44. <https://doi.org/10.1039/C1SC00524C>
- Dovesi, R., Civalieri, B., Roetti, C., Saunders, V. R., Orlando, R. (2005). Ab initio quantum simulation in solid state chemistry. *Reviews in Computational Chemistry*, 1-125. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/0471720895.ch1>
- Ferrando, R., Jellinek, J., Johnston, R. L. (2008). Nanoalloys: from theory to applications of alloy clusters and nanoparticles. *Chemical Reviews*, 108(3): 845-910. <https://doi.org/10.1021/cr040090g>
- Freund, H.-J., Meijer, G., Scheffler, M., Schlögl, R., Wolf, M. (2011). CO oxidation as a prototypical reaction for heterogeneous processes. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(43): 10064-10094. <https://doi.org/10.1002/anie.201101378>
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Fox, D. J. (2016). *Gaussian16 Revision C.01*.
- Garbounis, D. N., Tspis, A. C., Tspis, C. A. (2010). Structural, electronic, bonding, magnetic and optical properties of bimetallic [Ru<sub>n</sub>Au<sub>m</sub>]<sub>0</sub>/p (n, p, m ≤ 3) clusters. *Journal of Computational Chemistry*, 31(16): 2836-2852. <https://doi.org/10.1002/jcc.21575>. 31(16):2836-52
- Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H. (2010). A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *Journal of Chemical Physics*, 132(15): 154104. <https://doi.org/10.1063/1.325121>

[doi.org/10.1063/1.3382344](https://doi.org/10.1063/1.3382344)

- Grimme, S., Ehrlich, S., Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7): 1456-1465. <https://doi.org/10.1002/jcc.21759>
- Huber, K. P., Herzberg, G. (1979). Constants of diatomic molecules. In *Molecular Spectra and Molecular Structure: IV. Constants of Diatomic Molecules*, 8-689. Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0961-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-0961-2_2)
- Khandy, S. A., Islam, I., Gupta, D. C., Khenata, R., Laref, A. (2019). Lattice dynamics, mechanical stability and electronic structure of Fe-based Heusler semiconductors. *Scientific Reports*, 9(1): 1475. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37740-y>
- Kresse G., Joubert, D. (1999). From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method. *Physical Review B – Condensed Matter and Materials Physics*, 59: 1758-1775.
- Kresse, G., Furthmüller, J. (1996a). Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set. *Computational Materials Science*, 6(1): 15-50. [https://doi.org/10.1016/0927-0256\(96\)00008-0](https://doi.org/10.1016/0927-0256(96)00008-0)
- Kresse, G., Furthmüller, J. (1996b). Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Physical Review B*, 54(16): 11169-11186. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.54.11169>
- Kresse, G., Hafner, J. (1993). Ab initio molecular dynamics for liquid metals. *Physical Review B*, 47(1): 558–561. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.47.558>
- Kresse, G., Hafner, J. (1994). Ab initio molecular-dynamics simulation of the liquid-metal–amorphous-semiconductor transition in germanium. *Physical Review B*, 49(20): 14251-14269. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.49.14251>
- Landman, U., Yoon, B., Zhang, C., Heiz, U., Arenz, M. (2007). Factors in gold nanocatalysis: oxidation of CO in the non-scalable size regime. *Topics in Catalysis*, 44(1): 145-158. <https://doi.org/10.1007/s11244-007-0288-6>
- Larsen, A. H., Mortensen, J. J., Blomqvist, J., Castelli, I. E., Christensen, R., Duřak, M., Friis, J., Groves, M. N., Hammer, B., Hargus, C., Hermes, E. D., Jennings, P. C., Jensen, P. B., Kermode, J., Kitchin, J. R., Kolsbjerg, E. L., Kubal, J., Kaasbjerg, K., Lysgaard, S., Jacobsen, K. W. (2017). The atomic simulation environment a Python library for working with atoms. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 29(27): 273002. <https://doi.org/10.1088/1361-648x/aa680e>
- Liu, J.-X., Filot, I. A. W., Su, Y., Zijlstra, B., Hensen, E. J. M. (2018). Optimum particle size for gold-catalyzed CO oxidation. *The Journal of Physical Chemistry C*, 122(15): 8327-8340. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b12711>
- Louis, C. (2007). Gold nanoparticles: recent advances in CO oxidation. *Nanoparticles and Catalysis*, 475-503. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9783527621323.ch15>
- Lu, B.-J., Li, X.-T., Zhao, Y.-J., Wang, Z.-Y., Yang, X.-B. (2017). Structural stabilities and electronic properties of Mg<sub>28</sub>-nAln clusters: A first-principles study. *AIP Advances*, 7(9): 95023. <https://doi.org/10.1063/1.5000792>
- Miedema, A. R., de Boer, F. R., de Chatel, P. F. (1973). Empirical description of the role of electronegativity in alloy formation. *Journal of Physics F: Metal Physics*, 3(8): 1558-1576. <https://doi.org/10.1088/0305-4608/3/8/012>



- Momma, K., Izumi, F. (2011). Vesta for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of Applied Crystallography*, 44(6): 1272-1276. <https://doi.org/10.1107/S0021889811038970>
- Nasrabadi, H. T., Abbasi, E., Davaran, S., Kouhi, M., Akbarzadeh, A. (2016). Bimetallic nanoparticles: Preparation, properties, and biomedical applications. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 44(1): 376-380. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.953632>
- Perdew, J. P., Ruzsinszky, A., Csonka, G. I., Vydrov, O. A., Scuseria, G. E., Constantin, L. A., Zhou, X., Burke, K. (2008). Restoring the density-gradient expansion for exchange in solids and surfaces. *Phys. Rev. Lett.*, 100(13): 136406. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.136406>
- Prati, L., Villa, A., Jouve, A., Beck, A., Evangelisti, C., Savara, A. (2018). Gold as a modifier of metal nanoparticles: effect on structure and catalysis. *Faraday Discussions*, 208: 395-407. <https://doi.org/10.1039/C7FD00223H>
- Pundlik, S. S., Kalyanaraman, K., Waghmare, U. V. (2011). First-principles investigation of the atomic and electronic structure and magnetic moments in gold nanoclusters. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115(10): 3809-3820. <https://doi.org/10.1021/jp102482g>
- Roldán, A., González, S., Ricart, J. M., Illas, F. (2009). Critical size for O<sub>2</sub> dissociation by Au nanoparticles. *ChemPhysChem*, 10(2): 348-351. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cphc.200800702>
- Stradi, D., Jelver, L., Smidstrup, S., Stokbro, K. (2017). Method for determining optimal supercell representation of interfaces. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 29(18): 185901. *ArXiv*.
- Tojo, C., Buceta, D., López-Quintela, M. A. (2017). On metal segregation of bimetallic nanocatalysts prepared by a one-pot method in microemulsions. *Catalysts*, 7(2): 68. <https://doi.org/10.3390/catal7020068>
- Yadav, J., Saini, S. (2020). Atop adsorption of oxygen on small sized gold clusters: Analysis of size and site reactivity from restructuring perspective. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1191: 113014. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.113014>
- Yao, Y., Huang, Z., Hughes, L. A., Gao, J., Li, T., Morris, D., Zeltmann, S. E., Savitzky, B. H., Ophus, C., Finprock, Y. Z., Dong, Q., Jiao, M., Mao, Y., Chi, M., Zhang, P., Li, J., Minor, A. M., Shahbazian-Yassar, R., Hu, L. (2021). Extreme mixing in nanoscale transition metal alloys. *Matter*, 4(7): 2340-2353. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.04.014>
- Zaleska-Medynska, A., Marchelek, M., Diak, M., Grabowska, E. (2016). Noble metal-based bimetallic nanoparticles: the effect of the structure on the optical, catalytic and photocatalytic properties. *Advances in Colloid and Interface Science*, 229: 80-107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.12.008>
- Zhang, S.-T., Li, C.-M., Yan, H., Wei, M., Evans, D. G., Duan, X. (2014). Density functional theory study on the metal-support interaction between Ru cluster and anatase TiO<sub>2</sub>(101) surface. *The Journal of Physical Chemistry C*, 118(7): 3514-3522. <https://doi.org/10.1021/jp409627p>



# TiO<sub>2</sub> como nanoacarreadores de antibióticos (quinolonas): ensayo de acoplamiento molecular

## TiO<sub>2</sub> as nanocarriers of antibiotics (quinolones): A molecular docking assay

Esthela-Paola García-Tejada,\* Faustino Aguilera-Granja,\*\* Ángel Albino-Flores,\* Adán Bazán-Jiménez,\*\*\* Erik Diaz-Cervantes\*,†

**ABSTRACT:** A QSAR study was carried out, by considering common quinolone to develop new chemical structures with possible antibacterial action. Furthermore, it has been performed a docking assay to get insight into the molecular interactions of the studied molecules herein with the biological target *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). On the other hand, a TiO<sub>2</sub> cluster was used as a nanocarrier model and was coupled to quinolones through a molecular docking assay. All the molecules were optimized using the density functional theory (DFT), with the functional M06L and a basis set 6-311+G(d,p); the molecular docking assay between isolated quinolone and the TiO<sub>2</sub>-quinolone complex with DNA gyrase-topoisomerase IV (like biological target), was performed with Molegro Virtual Docker Software. The results show that the designed molecules present MIC (minimum inhibitory concentrations) values better than those of commercial drugs, especially when isatine and azole substituents were added. The molecular coupling of the designed structures mimics the linkage mechanism with the biological target, as has been reported in the literature. The addition of TiO<sub>2</sub> as a nanocarrier confers a better interaction than free drugs or free molecules due to the many target-ligand interactions. Finally, we can conclude that four potential antibiotics were designed, showing lower MIC values. Likewise, the TiO<sub>2</sub> nanocarrier promotes a better molecular coupling with the biological target, being our molecules a solid proposal to be synthesized and *in vitro* tested.

**KEYWORDS:** nanocarrier-TiO<sub>2</sub>, quinolones, M06L/6-311+G (d,p), molecular coupling, DNA-gyrase, topoisomerase IV.

**RESUMEN:** El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio QSAR considerando quinolonas comerciales para el desarrollo de nuevas estructuras químicas con posible acción antibiótica. Además, se complementó con un ensayo de acoplamiento molecular para conocer la interacción molecular entre las moléculas estudiadas y la ADN girasa-topoisomerasa IV (ADNg-TIV) de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Subsecuentemente, se realizó el acoplamiento molecular *in silico* de un modelo de TiO<sub>2</sub> como vehículo de quinolonas. Todo esto fue desarrollado a partir de la teoría de funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés), con el funcional M06L y un conjunto de base 6-31G(d,p); el *docking* molecular se realizó considerando la función de

Recibido: 29 de septiembre, 2021. Aceptado: 19 de enero, 2022. Publicado: 22 de febrero, 2022.

\*Universidad de Guanajuato, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Departamento de Alimentos.

\*\*Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Instituto de Física.

\*\*\*Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química.

†Autor de correspondencia: e.diaz@ugto.mx



scoring MolDock Score. A partir de los resultados obtenidos en el estudio QSAR, se logró diseñar una familia de moléculas con valores de concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés) hasta mil veces menores que los fármacos comerciales; principalmente adicionando sustituyentes azoles e isatinas a los núcleos base. Los acoplamientos moleculares de nuestras moléculas diseñadas imitaron el mecanismo de acoplamiento con el blanco biológico como se ha reportado en la literatura. Estos resultados fueron aún más alentadores, mostrando energías más bajas y estables cuando las quinolonas interactúan con un nanoacarreador de  $\text{TiO}_2$ . Finalmente, podemos concluir que obtuvimos cuatro moléculas con alto potencial debido a su MIC calculado, las cuales potencializan su acoplamiento molecular al utilizar un nanoacarreador de  $\text{TiO}_2$ , siendo una propuesta sólida para futura síntesis y pruebas *in vitro*.

**PALABRAS CLAVE:** nanoacarreador- $\text{TiO}_2$ , quinolonas, M06L/6-31+G (d,p), acoplamiento molecular, ADN-girasa, topoisomerasa IV.

## Introducción

En el área médica, las infecciones nosocomiales son de interés en salud pública por afectar entre el 5 y el 10% de pacientes que ingresan a un hospital (Mazón Sánchez y Verneulle Román 2019), siendo factores de importancia la morbilidad y mortalidad en personas de edad avanzada, con enfermedades subyacentes, pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades inflamatorias sistémicas (Maguiña Vargas, 2016). Se estiman 700 mil muertes al año, y se pronostica que la cifra ascenderá a 10 millones en 2050 (Oteo Iglesias, 2019). Estas infecciones se desarrollan debido a la resistencia de las cepas bacterianas a los antibióticos que actualmente se usan, por lo cual, la comunidad médica ha recurrido al uso de medicamentos más agresivos, o a mayor tiempo y/o mayores dosis de los mismos. Estas enfermedades en conjunto generan mayores gastos, convirtiéndose en un negocio mundial con inversiones económicas millonarias (Lebeque Pérez *et al.*, 2006).

Una de las bacterias asociadas con infecciones nosocomiales es *Staphylococcus aureus*, la cual es una de las principales bacterias con resistencia bacteriana. Se le atribuye un mayor interés por los mecanismos de autoprotección y resistencia que ha generado, derivándose de ella una cepa resistente al antibiótico meticilina (*S. aureus* meticilina-resistente = SAMR), lo cual limita las posibilidades farmacológicas de erradicar este tipo de infecciones (Cervantes-García *et al.*, 2014; McGuinness *et al.*, 2017). La resistencia se genera debido a la capacidad bacteriana de seguir replicándose aún en condiciones que normalmente son tóxicas o de destrucción para ellas (Oteo Iglesias, 2019). El SAMR muestra mutaciones en el gen *gyrA* de la cadena ADN girasa A y en el gen *parE* de la topoisomerasa IV (Jacoby, 2005; Tenover, 2006). Otro mecanismo de resistencia es a través de la permeabilidad de la membrana (Jacoby, 2005; Rodríguez-Martínez, 2005).

Los antibióticos se pueden clasificar por su espectro y mecanismo de acción (Seija y Vignoli, 2006). Algunos de los antibióticos con mecanismos de acción más efectivos son las quinolonas, por su inhibición en la transcripción y replicación del ADN de la bacteria, generando la intercalación del antibiótico entre el surco mayor de la cadena de ADN y la unión con la proteína topoisomerasa IV.

merasa IV (indispensable para el proceso de replicación), lo cual interrumpe la secuencia del proceso e induce la muerte bacteriana (Alos, 2009; Rodríguez-Martínez, 2005; Campos, *et al.* 2008). La estructura química de las quinolonas consta de dos anillos aromáticos con un nitrógeno en la posición 1, un ácido carboxílico en el carbono 3 y un grupo carbonilo en el carbono 4 (figura 1).

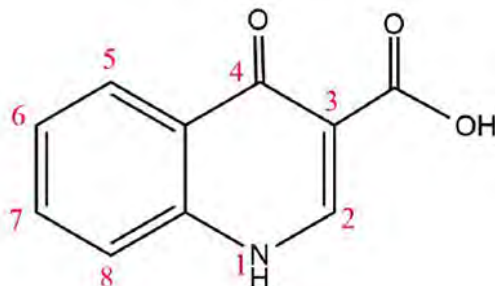
La evolución de las quinolonas se dio en primera instancia adicionando al núcleo base átomos de flúor (fluoroquinolonas), átomos de cloro (clinafloxacin), grupos amino (esparfloxacin), hidroxilos, difluorofenilo (trovafloxacin) y éter difluorometílico (garenoxacin) (Pham, Ziora, y Blaskovich, 2019). La resistencia bacteriana se puede evitar si se alcanza y mantiene una concentración sérica del fármaco en el cuerpo, para el suministro adecuado intracelularmente (Cué Bruguera, Morejón García y Salup Díaz, 2005; Seija y Vignoli, 2006).

Dentro de la tecnología farmacéutica se han ideado nuevos métodos para la entrega eficiente, inteligente y selectiva de fármacos, lo cual permite una dosificación necesaria evitando reacciones secundarias o daños adversos. El uso de nanoacarreadores de  $\text{TiO}_2$  es una alternativa para la entrega y liberación del fármaco al blanco biológico. Actualmente, se ha utilizado este tipo de nanopartículas como vehículo de fármacos contra el cáncer, siendo un éxito al extender su dosificación en las células cancerígenas, induciendo la muerte celular selectiva y minimizando los efectos secundarios (T. Wang *et al.*, 2015; Q. Wang *et al.*, 2016).

De igual manera, el uso de la química computacional nos permite diseñar nuevos fármacos por medio de estudios cuantitativos estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés), así como conocer y predecir la eficiencia y el comportamiento de los posibles fármacos con algún blanco biológico, por medio de acoplamiento molecular *in silico* (Pérez, 1994; Bitencourt-Ferreira y de Azevedo, 2019; De Azevedo, 2019; Lengauer y Rarey, 1996; Lozano-Aponte y Scior, 2012; Rogers y Hopfinger, 1994).

Considerando lo anterior, en el presente trabajo se realizó el modelado y estudio computacional de una familia de quinolonas comerciales, con el objetivo de diseñar nuevos compuestos con actividad antibiótica. Lo anterior comenzando

**Figura 1.** Estructura base de una quinolona. Número CAS 13721-01-2 (ácido 1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico) consta de un doble anillo aromático con un átomo de nitrógeno en la posición uno, ácido carboxílico en la posición tres y un grupo carbonilo en la posición cuatro.



Fuente: Elaboración de los autores.

con un estudio QSAR de los fármacos comerciales, para conocer la actividad que confiere la estructura de las mismas. El siguiente paso fue diseñar nuevas moléculas a partir de los datos generados por el QSAR, para, posteriormente, evaluar las interacciones de las quinolonas comerciales y diseñadas con un blanco presente en *S. aureus*, a partir de acoplamiento molecular *in silico*. Por último, a partir de un modelo finito de  $\text{TiO}_2$ , se planteó la interacción de dicho modelo con las quinolonas estudiadas, para evaluar el efecto de la adición de dicho compuesto (simulando un nanoacarreador), al interactuar con el blanco biológico de *S. aureus*.

## Métodos computacionales

Los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo, empleando la infraestructura del Laboratorio de Caracterización Molecular de Biosistemas y Nanocompuestos (LACAMBION),<sup>1</sup> se realizaron, gracias a ello, en un tiempo record, y mediante una infraestructura de alto rendimiento (denominado “La Biznaga”) se llevaron a cabo masivamente cálculos numéricos distribuyendo las operaciones/cálculos en dos nodos dedicados a alto rendimiento y disponibilidad, con un almacenamiento redundante de 16 terabytes y balanceando la carga en un nodo de acceso.

### Optimización de las quinolonas comerciales y el nanoacarreador

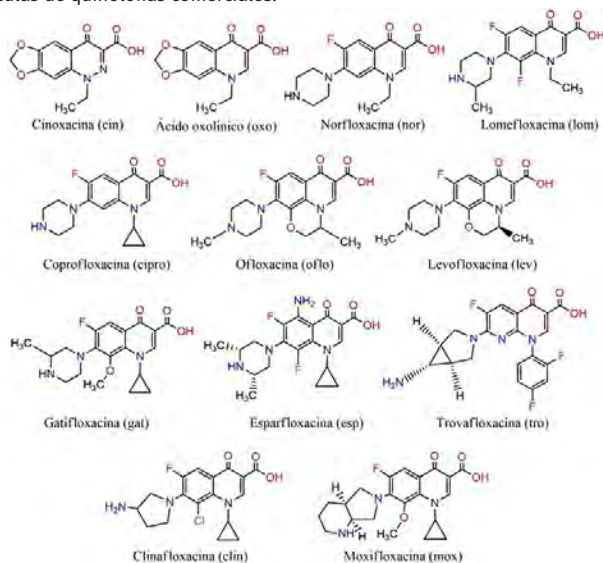
Se realizó el modelado y la optimización del nanoacarreador de  $\text{TiO}_2$ , así como de una familia de fármacos comerciales de diversas generaciones (segunda a cuarta generación), tales como el ácido oxolínico (**Oxo**), ciprofloxacina (**Cipro**), ofloxacina (**Oflo**), enoxacina (**Eno**), norfloxacina (**Nor**), lomefloxacina (**Lom**), levofloxacina (**Lev**), esparfloxacina (**Esp**), clinafloxacina (**Clin**), gatifloxacina (**Gat**), trovafloxacina (**Tro**) y moxifloxacina (**Mox**) (figura 2). Cabe destacar que estos fármacos fueron seleccionados por ser utilizados en el área clínica. El modelado fue realizado por medio del *software* Avogadro, posteriormente se realizó la optimización y el cálculo de descriptores electrónicos empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT) mediante el uso del paquete computacional Gaussian 09, y, específicamente, aplicando un nivel M06L/6-311+G(d,p).

### Diseño y optimización de quinolonas prospecto

Se diseñaron moléculas de núcleo quinolónico con adición y evaluación de diferentes grupos funcionales. Se realizaron cuatro categorías, a la primera se le adicionaron ciclos insaturados de tres, cuatro y seis carbonos; a este último se le adicionaron átomos de flúor para mejorar la distribución de la nube electrónica. La segunda y tercera categoría consistió en la adición de triazoles y tetrazoles, respectivamente, variando la posición de los átomos de nitrógeno y las saturaciones

<sup>1</sup> Ubicado en el Centro Interdisciplinario del Noreste de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Erik Díaz Cervantes.

Figura 2. Moléculas de quinolonas comerciales.



Fuente: Elaboración de los autores.

presentadas. Finalmente, a la cuarta categoría se le adicionaron isatinas con distintos puntos de anclaje a la quinolona (figura 3). Las quinolonas prospecto fueron modeladas y optimizadas con la metodología descrita anteriormente.

### Cálculo de descriptores electrónicos

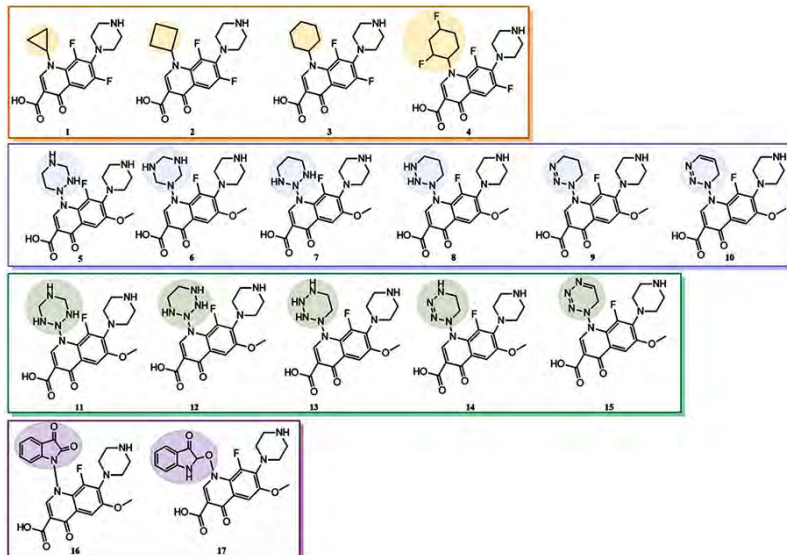
A partir de la DFT conceptual, se calcularon los siguientes descriptores de reactividad global: potencial de ionización ( $I$ ), afinidad electrónica ( $A$ ), electro-negatividad ( $\chi$ ), dureza ( $\eta$ ), blandura ( $S$ ), y, electrofilicidad ( $\omega$ ), los cuales fueron calculados mediante las ecuaciones mostradas en [1] (Robles *et al.*, 2000).

$$\begin{aligned}
 I &= E_{\text{catión}} - E_{\text{neutro}} & A &= E_{\text{neutro}} - E_{\text{anión}} & \eta &= I - A & [1] \\
 \chi &= \frac{I + A}{2} & S &= \frac{1}{\eta} & \omega &= \frac{\chi^2}{2\eta}
 \end{aligned}$$

### Estudio QSAR

Para las estructuras de quinolonas comerciales se realizó un estudio QSAR empleando el *software* Dragon (Thiemann y Vill, 1997), a partir del cual se obtuvieron más de 1,200 descriptores geométricos, topológicos y moleculares. Posteriormente, se planteó un modelo matemático con el uso de los descriptores geométricos y electrónicos, para poder predecir el valor experimental MIC (Andersson y MacGowan, 2003; Hoogkamp-Korstanje, 1997; Prosser y

Figura 3. Moléculas de quinolonas propuestas.



Nota: El diseño de quinolonas se clasificó en cuatro grupos, del grupo naranja se evaluaron distintos ciclos insaturados. Al grupo azul se le adicionaron triazoles con distintas saturaciones y nitrógenos en múltiples posiciones; al grupo verde se le adicionaron tetrazoles, con distintas saturaciones y con distinto acomodo de los nitrógenos. Por último, al grupo morado se le adicionaron isatinas como sustituyentes con distintos puntos de anclaje al núcleo de quinolona, el primero con unión en el nitrógeno y el segundo con unión al oxígeno próximo al nitrógeno.

Fuente: Elaboración de los autores.

Beskid, 1995; Pham, Ziora y Blaskovich, 2019; Yoshimura, Ishimaru y Kojima, 2002). Para facilitar el manejo de datos se utilizó el pMIC definido en [2].

$$pMIC = -\log(MIC) \quad [2]$$

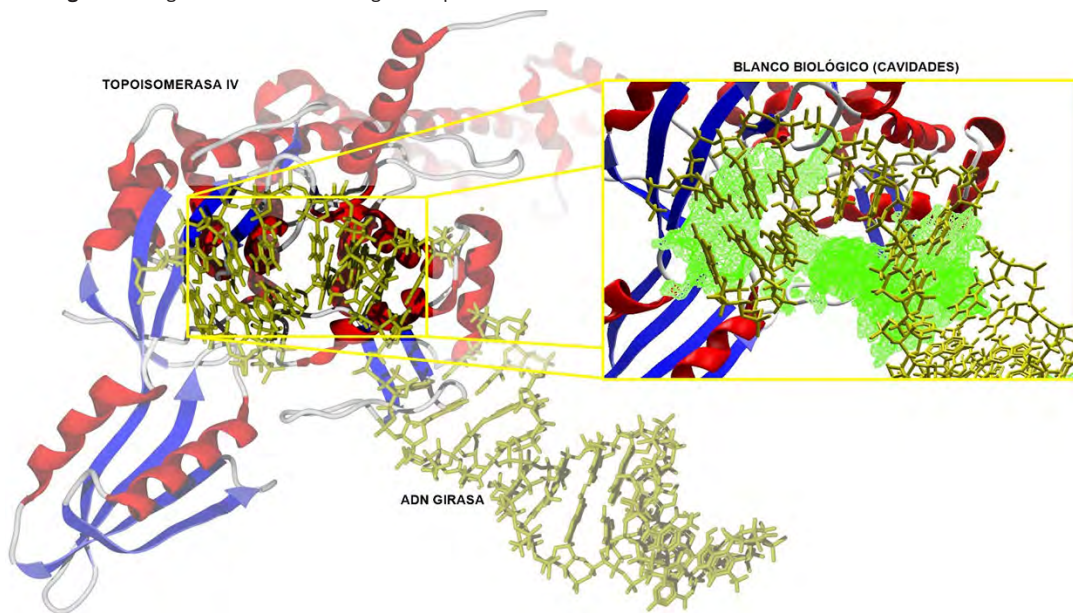
El modelo matemático predictivo o QSAR se obtuvo a partir del *software* MobyDigs (Todeschini *et al.*, 2004).

### Acoplamiento molecular *in silico*

Se obtuvo la estructura cristalizada de la ADN girasa-topoisomerasa IV (ADNg-TIV) como blanco biológico del Protein Data Bank (código PDB: 5CDP) (figura 4), lo anterior por ser un blanco biológico específico para derivados quinolónicos, sin considerar posibles mutaciones derivadas de la resistencia a antibióticos. Se evaluó la interacción entre las quinolonas y el compuesto de quinolona-TiO<sub>2</sub> en las cavidades del blanco biológico, por medio del algoritmo de búsqueda MolDock SE y una función de evaluación MolDock Score (GRID) (Thomsen y Christensen, 2006). Con lo anterior se lograron conocer las poses energéticamente más estables y la energía de interacción blanco-ligando. El análisis se realizó con el uso del *software* Molegro Virtual Docker (Thomsen *et al.*, 2006).



Figura 4. ADNg-TIV como blanco biológico de quinolonas en un modelo de *S. aureus*.



Nota: Las cavidades (verde) identifican regiones con probabilidad de interacciones.  
Fuente: Elaboración de los autores.

## Resultados y discusión

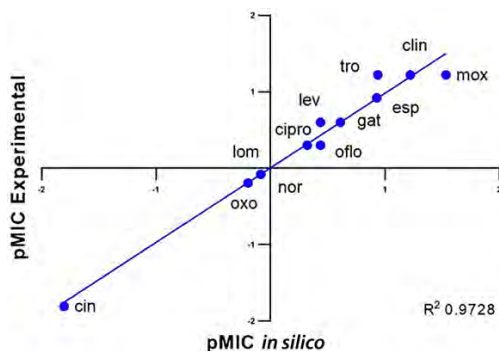
### Modelo QSAR

Los descriptores obtenidos fueron del tipo topológicos, geométricos, de cargas, grupos funcionales, atómicos y de propiedades moleculares, los cuales se evaluaron en los distintos modelos matemáticos desarrollados mediante algoritmos evolutivos. En la selección del modelo matemático óptimo, se evaluaron distintos elementos; el primero de ellos es que tuviera un coeficiente de correlación ( $R^2$ ) cercano a uno, además de un análisis de componentes principales (PC), el cual está condicionado a que los descriptores seleccionados dentro del modelo matemático no tengan alguna correlación lineal entre ellos, pero sí con el pMIC como valores responsivos de la generación del modelo matemático. Previamente se validó el modelo con un conjunto de prueba aleatorio. Los valores obtenidos en el modelo seleccionado presentaron un valor de  $R^2 = 0.97$ , y en el análisis PC resultó  $SCBO \neq ARR \neq G_{(N..O)}$ , por lo que estos descriptores no tienen alguna correlación entre ellos, pero sí con pMIC (gráfica 1). El modelo matemático obtenido se muestra en [3].

$$pMIC = 0.1182(SCBO) - 20.3135(ARR) - 14.8091(MATS3v) + 0.0145(G_{(N..O)}) - 1.1186 \quad [3]$$

Gráfica 1. Comparación de pMIC experimental contra pMIC *in silico*.

Molécula	MIC	
	<i>In silico</i>	Experimental
Cin	63.000	64.000
Oxo	1.571	1.560
Nor	1.217	1.200
Lom	1.205	1.200
Cipro	0.476	0.500
Oflo	0.365	0.500
Lev	0.365	0.250
Gat	0.246	0.250
Esp	0.118	0.120
Tro	0.116	0.060
Clin	0.060	0.060
Mox	0.060	0.060



Fuente: Elaboración de los autores.

Donde SCBO es el orden de suma en enlaces convencionales para el modelo matemático en estudio (MME); ARR indica el radio aromático; MAATS3v es la autocorrelación de Moran en volúmenes de Van Der Waals, y  $G_{(N..O)}$  es la suma de distancias geométricas entre los átomos de nitrógeno y oxígeno.

Para el diseño de nuevas quinolonas se consideraron los sustituyentes con mayor impacto en la eficiencia del fármaco, reportados en la bibliografía y en estudios previos de nuestro grupo de investigación. Se conservó el grupo metoxilo en el sexto carbono, la piperazina en el séptimo carbono y, finalmente, el flúor en el octavo carbono, considerando esta base como nuestro andamio para nuevas propuestas. Al evaluar estas estructuras nuevas con el MME y los descriptores, podremos conocer el valor teórico de pMIC y por tanto de MIC (tabla 1), teniendo así una referencia de la posible inhibición de *S. aureus* por estas estructuras.

A través de las estructuras iniciales, se logró conocer el efecto del sustituyente 2,4-difluorofenilo, en comparación con el resto de las estructuras con anillos insaturados; obteniendo un pMIC = 1.74, el cual, en comparación con el pMIC = 1.22 de Mox, Clin y Tro (quinolonas comerciales de mayor eficiencia), es mayor, lo cual indica un mejor efecto en la propuesta. En cuanto a las moléculas 16 y 17 con un grupo isatina, se presenta un pMIC de 0.593 y 0.982, respectivamente, ubicándose en el promedio de las quinolonas comerciales.

En cuanto al resto de las moléculas con sustituyentes triazoles y tetrazoles supera hasta en mil unidades los pMIC experimentales, en especial las moléculas 11 y 12 en el grupo de tetrazoles y la molécula 7 en la clasificación de tria-

**Tabla 1.** Valores teóricos de pMIC y MIC para las estructuras quinolónicas propuestas.

Molécula	<i>In silico</i>		Molécula	<i>In silico</i>	
	pMIC*	pMIC**		pMIC	pMIC
1	-0.094	1.24229	10	3.778	0.00017
2	0.269	0.53798	11	4.407	0.00004
3	0.769	0.17025	12	4.086	0.00008
4	1.740	0.01820	13	3.519	0.00030
5	3.250	0.00056	14	3.630	0.00023
6	2.701	0.00199	15	3.777	0.00017
7	4.389	0.00004	16	0.593	0.25530
8	3.517	0.00030	17	0.982	0.10419
9	3.645	0.00023			

\* pMIC: Es una normalización logarítmica de MIC para estandarizar los valores experimentales, la manera de interpretación: el valor pMIC > mejor efectividad del antibiótico.

\*\* MIC: Concentración mínima inhibitoria, por lo que mientras MIC < cantidad en mg/L se requiera del fármaco para inhibir una cepa bacteriana, mejor efectividad del antibiótico.

Nota: Las moléculas 1-4, 16 y 17 tienen valores dentro del rango de las quinolonas comerciales. Las moléculas 5-15, muestran valores hasta mil veces por debajo de las quinolonas comerciales.

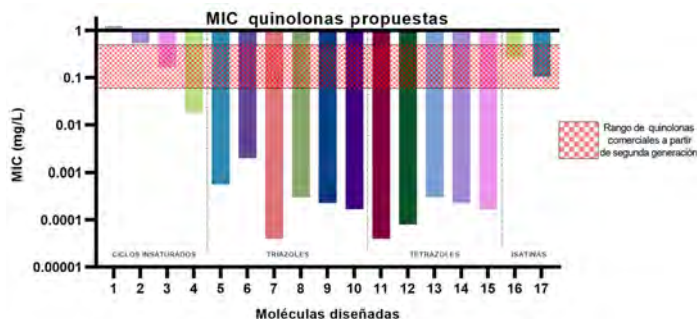
Fuente: Elaboración de los autores.

zoles 4.407, 4.086 y 4.389, respectivamente. Una característica de estas últimas estructuras es la presencia de nitrógenos en las posiciones 1, 2, 6 del azol unido al nitrógeno en la primera posición de la base quinolónica. Dado lo cual, en esta región concentrada de nitrógenos, en conjunto con el flúor próximo, generan una densidad electrónica localizada, mayor electronegatividad, y por lo tanto presentan un comportamiento de nucleófilo.

Una diferencia entre la estructura 7 con la 11 y 12, es que la primera solo tiene tres nitrógenos pertenecientes al anillo, mientras que las otras estructuras presentan cuatro dentro del anillo, esto sin considerar el nitrógeno al que se encuentran unidos. Al parecer, el contener solo tres nitrógenos es mejor que contener cuatro en el anillo sustituyente, para obtener valores mayores en pMIC (gráfica 2). En las estructuras 9, 10, 14 y 15, se evaluaron los dobles enlaces en los azoles, indicando un aporte positivo al presentar dos insaturaciones en lugar de solo una.

Los valores MIC obtenidos *in silico* para las quinolonas propuestas con triazoles, tetrazoles en diferentes saturaciones e isatinas con diferentes puntos de anclaje, se encuentran hasta mil unidades por debajo de los MIC comerciales (sugiriéndose una eficiencia 1,000 veces mejor). Por lo tanto, de acuerdo con el estudio QSAR, las moléculas incluidas en este estudio se pueden considerar como prometedoras; sin embargo, esto no es evidencia suficiente. Es por ello que se realizó un ensayo de acoplamiento molecular, con el objetivo de conocer las interacciones que cada estructura exhibe en contacto con su blanco biológico.

Gráfica 2. MIC *in silico* de quinolonas propuestas.



Nota: El valor expresado en MIC nos indica la cantidad necesaria para inhibir el crecimiento de una cepa bacteriana, lo deseable dentro del área farmacéutica e investigación es que sea una mínima cantidad para que tenga efecto, en otras palabras, mientras más pequeño sea el valor MIC se estipula una mejor quinolona. Fuente: Elaboración de los autores.

## Acoplamientos moleculares *in silico*

### Quinolonas comerciales y diseñadas

Se realizaron acoplamientos moleculares de las quinolonas comerciales y diseñadas, resultando un acoplamiento en el surco mayor de la cadena de ADN<sub>g</sub> por la alta afinidad presentada. Cabe destacar que entre más negativo sea el valor de energía de acoplamiento ligando-receptor, el sistema se torna más estable. Esto ocurrió en todos los casos, comprobando el mecanismo de inhibición presentada en la literatura. Las estructuras con mejores resultados de MIC fueron: **Tro** con una energía de acoplamiento de  $-152.90$  kcal/mol, **Clin** con  $-147.52$  kcal/mol, **Mox** con  $-146.89$  kcal/mol, y **Esp** con  $-137.35$  kcal/mol en el caso de las comerciales.

Las interacciones presentes son de tipo puente de hidrógeno (PH) en las cuatro estructuras con los anillos y grupos fosfato del ADN<sub>g</sub>. No obstante, **Tro** y **Mox** también presentaron interacciones estéricas (IE) con la proteína topoisomerasa IV (pTIV) en los aminoácidos serina-glutamina y serina-glicina, respectivamente (tabla 2). Otra interacción observada en las quinolonas es la interacción tipo apilamiento (*overlapping* o *staging*), esta última simula un emparedado donde el fármaco se encuentra atrapado por los anillos de las bases nitrogenadas de la cadena.

En cuanto a las quinolonas diseñadas, el acoplamiento también ocurrió en el surco mayor del ADN<sub>g</sub>, obteniendo energías de acoplamiento comparables y en algunos casos más bajas que las de las quinolonas ya analizadas. Las quinolonas diseñadas, 9 y 3, presentaron energías de acoplamiento de  $-142.47$  kcal/mol y  $-142.47$  kcal/mol, respectivamente, comparables a las mejores quinolonas comerciales **Clin** ( $-147.52$  kcal/mol) y **Mox** ( $-146.89$  kcal/mol). Sin embargo, las estructuras 16 y 17 alcanzaron energías de acoplamiento menores, de  $-152.32$  y  $-164.54$ , respectivamente (tabla 2); en estas últimas estructuras

**Tabla 2.** Energías de acoplamiento en quinolonas comerciales y diseñadas.

Molécula	Energía de acoplamiento (Kcal/mol)	Interacciones*	Molécula	Energía de acoplamiento (Kcal/mol)	Interacciones
Cin	-119.709	ADNg	1	-127.570	ADNg, Ser 84
Oxo	-117.743		2	-133.541	ADNg
Nor	-130.891	ADNg, Ser 84	3	-144.750	ADNg, Ser 85
Lom	-129.941		4	-133.842	ADNg
Cipro	-134.091	ADNg	5	-140.478	ADNg, Ser 85
Oflo	-134.667		6	-136.898	ADNg
Lev	-136.444		7	-129.163	ADNg, Ser 85
Gat	-136.743	8	-138.870		
Esp	-137.357	ADNg, Ser 84	9	-142.473	ADNg
Tro	-152.905	ADNg, Glu 88, Ser 84	10	-137.091	
Clín	-147.525	ADNg	11	-135.840	
Mox	-146.899	ADNg, Gly 82, Ser 85	12	-134.970	
			13	-135.801	
			14	-136.728	
			15	-140.234	
			16	-152.326	ADNg, Ser 85, Ser 84, Asp 83
			17	-146.899	ADNg, Ser 85, Glu 88

\* Aminoácidos en interacción: serina (Ser), glutamina (Glu), glicina (Gly), aspártico (Asp). El número seguido indica la posición del aminoácido en la secuencia en la proteína.

Nota: Se muestran las interacciones en azul para PH y en naranja para IE de cada molécula.

Fuente: Elaboración de los autores.

también se encontró una mayor cantidad de interacciones del tipo PH e IE con los aminoácidos serina, asparagina y glutamina (figura 5).

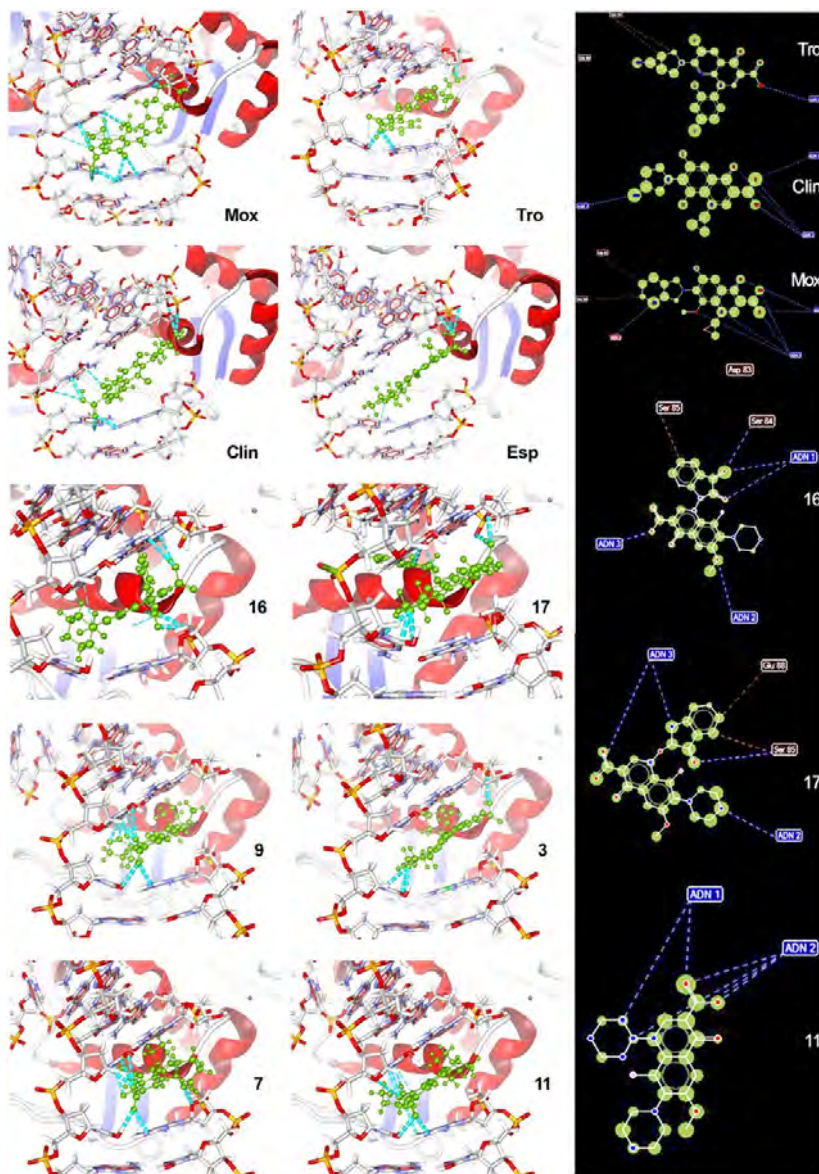
Por otra parte, las estructuras 7 y 11 resultaron tener el MIC más alto en el modelo QSAR, obteniendo una energía de acoplamiento de  $-129.16\text{Kcal/mol}$  y  $-135.84\text{Kcal/mol}$ , en ese orden y aunque en este análisis no exhibieron los mejores resultados, presentan interacciones con el ADNg con PH y apilamiento, mientras que la IE en el pTIV solo ocurrió con la estructura 7.

La correlación entre los resultados obtenidos del QSAR y los acoplamientos moleculares *in silico* se pueden explicar en términos farmacofóricos, considerando la estructura electrónica generada en los sistemas con mejor MIC.

## Compósito de $\text{TiO}_2$ con quinolonas comerciales y diseñadas

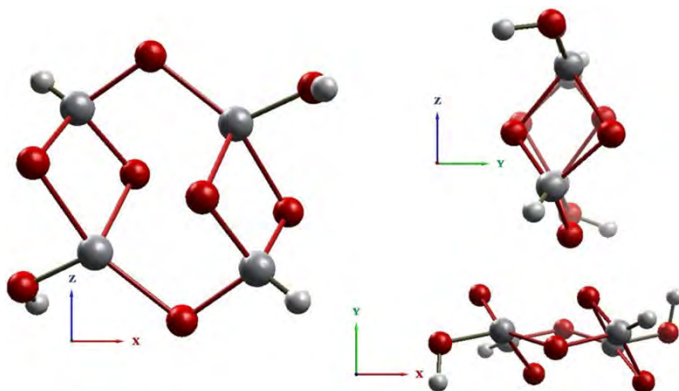
Se obtuvo la estructura optimizada del compósito de  $\text{TiO}_2$ , resultando un mínimo en la superficie de energía potencial (figura 6), la cual es un modelo finito de una nanopartícula de  $\text{TiO}_2$ , obtenida de una celda unitaria de brookita

**Figura 5.** Acoplamiento molecular de quinolonas comerciales (fondo blanco). Se muestra el acomodo que obtuvieron las quinolonas comerciales en el surco mayor del ADN. Las quinolonas diseñadas se acoplaron de manera similar a las comerciales. Átomos interactuantes de quinolonas (fondo negro). Se muestran los átomos que se encuentran en interacción con el blanco biológico de las quinolonas comerciales y diseñadas, así como los distintos tipos de interacción: puentes de hidrógeno (línea punteada azul) en interacción con ADN, interacciones estéricas (línea punteada roja) con pTIV y, finalmente, las interacciones tipo apilamiento (círculos verdes) con los anillos de las bases nitrogenadas de las cadenas.



Fuente: Elaboración de los autores.

Figura 6. Modelo optimizado de  $\text{TiO}_2$ .



Nota: Las esferas grises denotan los átomos de titanio, las esferas blancas representan átomos de hidrógeno y las esferas rojas denotan átomos de oxígeno.

Fuente: Elaboración de los autores.

con un tamaño de aproximadamente  $7 \text{ \AA}$ , la cual fue pasivada con átomos de hidrógeno para evitar valencias libres. Se analizaron distintas interacciones con ADNg-TIV, para conocer la estabilidad de los ligandos, cuando se coordinan con dichos blancos. La energía de acoplamiento obtenida de la ADNg- $\text{TiO}_2$  resultó de  $-67.43 \text{ kcal/mol}$ . Los acoplamientos moleculares se realizaron primeramente entre el  $\text{TiO}_2$  con las quinolonas y los resultados mostraron energías de unión similares entre las quinolonas comerciales y las diseñadas.

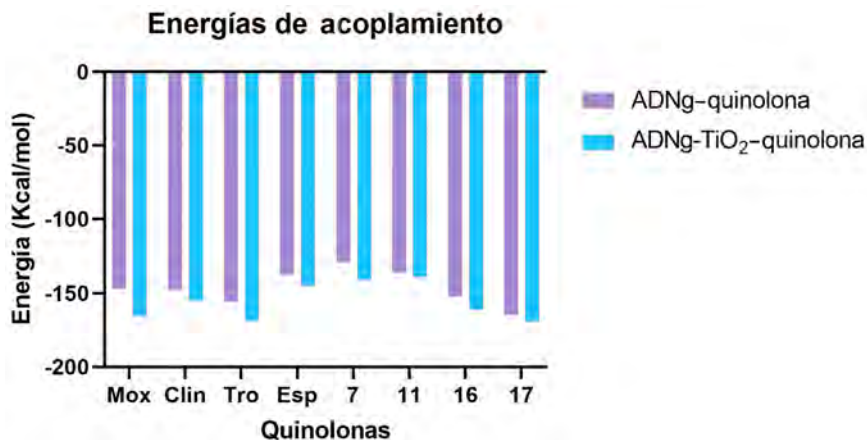
Posteriormente se realizó un acoplamiento del compuesto con el blanco biológico mostrando dos regiones de posicionamiento, la primera se llevó a cabo a un costado de la cadena de ADNg mostrando la energía más estable, mientras que la segunda posición se desarrolló en el surco mayor como lo muestran las conformaciones anteriores con quinolonas libres.

Al realizar un acoplamiento de la quinolona con el nanoacarreador, se obtiene una energía más baja e incluso una mayor formación de interacciones intramoleculares formando PH con los nucleótidos del ADNg y los aminoácidos del pTIV (gráfica 3). Lo anterior denota que es favorable el uso de un nanoacarreador para la entrega del fármaco, coadyuvando en la inhibición de la replicación del ADN bacteriano.

De igual manera, se realizó el análisis de las mejores quinolonas comerciales y diseñadas. Las quinolonas **Mox**, **Clin**, 7, 11, 16 y 17 mostraron la mejor energía de acoplamiento por un costado de la cadena de ADNg, mientras que en Tro y Esp mostraron una mejor energía de acoplamiento en la región del surco de la cadena (tabla 3).

Las estructuras con mejor energía de acoplamiento fueron las 17, 16, 7 y 11 con  $-169.168 \text{ kcal/mol}$ ,  $-161.167 \text{ kcal/mol}$ ,  $-141.113 \text{ kcal/mol}$  y  $-139.021 \text{ kcal/mol}$ , respectivamente. En los casos de las quinolonas diseñadas se obtu-

Gráfica 3. Comparación de energías de acoplamiento entre quinolonas y compósitos con TiO<sub>2</sub>.



Nota: Las energías de los compósitos de TiO<sub>2</sub>-quinolona resultaron ser más estables energéticamente, debido a los valores obtenidos al interactuar el ligando con el blanco biológico.  
 Fuente: Elaboración de los autores.

Tabla 3. Energías de acoplamiento de quinolonas y compósitos, con el blanco seleccionado.

Energías de acoplamiento molecular (kcal/mol)				
Molécula	ADNg-quinolona	ADNg-TiO <sub>2</sub> -quinolona		Interacciones*
		Pose 1**	Pose 2***	
Mox	-146.899	-165.486	-	ADNg, Glu88, Ser85, Arg92
Clin	-147.525	-155.327	-	ADNg, Val268, Met113, Asn269, Gly115, Arg92, Glu88
Tro	-155.741	-	-168.697	ADNg, Glu88, Ser84
Esp	-137.357	-	-145.119	ADNg, Glu88, Ser84
7	-129.163	-141.113	-	ADNg, Glu88, Gln95, Arg92
11	-135.840	-139.021	-	ADNg, Ala118, Val91, Arg92-272, Gly117
16	-152.326	-161.167	-	ADNg, Ser84, Tyr87, Ala118
17	-164.548	-169.168	-	ADNg, Ala120, Tyr87, Glu88, Ser84

\* Aminoácidos en interacción: serina (Ser), glutamina (Glu), glicina (Gly), aspártico (Asp), arginina (Arg), valina (Val), metionina (Met), asparagina (Asn), tirosina (Tyr). El número seguido indica la posición del aminoácido en la secuencia en la proteína.

\*\* Pose 1: Acoplamiento molecular en un costado de la cadena de ADNg.

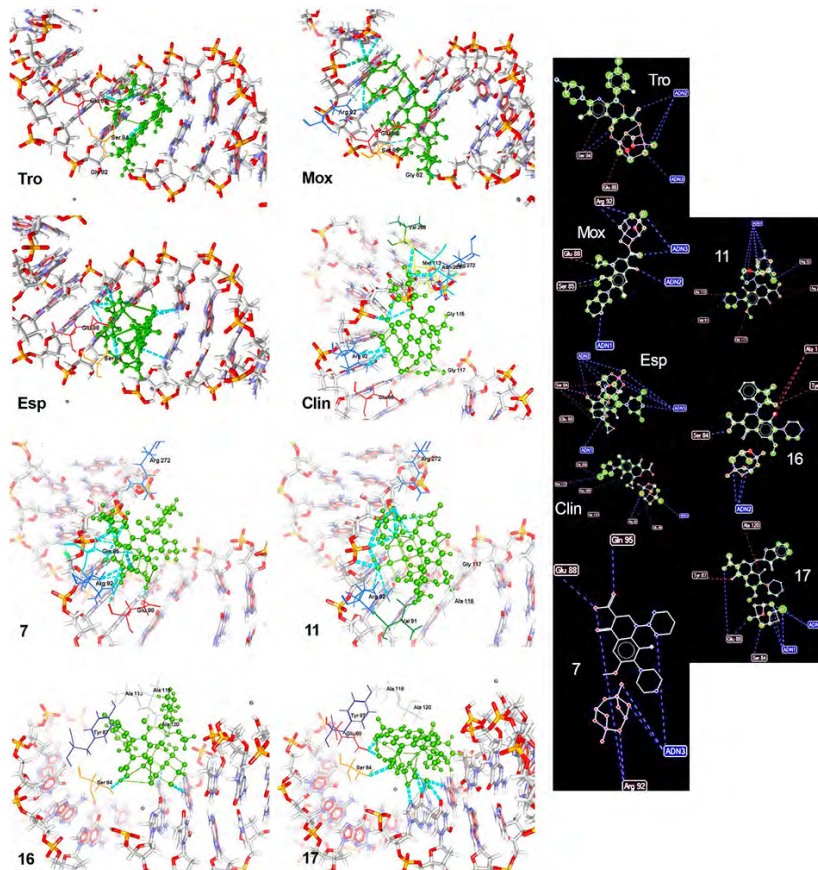
\*\*\* Pose 2: Acoplamiento molecular en el surco mayor de la cadena de ADNg.

Fuente: Elaboración de los autores.

vieron al menos cuatro interacciones con los átomos de fosforo, oxígeno y nitrógeno de la cadena de ADNg y los aminoácidos de pTIV (figura 7). La formación de estas interacciones intermoleculares permite tener un mayor anclaje al blanco biológico.



**Figura 7.** Interacciones de los compósitos de TiO<sub>2</sub>-quinolona con ADNg-TIV.



Nota: Se muestran las interacciones PH (líneas punteadas en azul) e IE (líneas punteadas en naranja) con los diferentes aminoácidos de la proteína y con los distintos átomos pertenecientes a la cadena.  
 Fuente: Elaboración de los autores.

## Conclusiones

Los estudios *in silico* nos permiten estudiar los mecanismos moleculares que existen para una serie de fármacos, regulando una gran cantidad de recursos económicos, consumibles y de tiempo efectivo. Haciendo uso de estudios QSAR fue posible obtener valores teóricos del MIC para un grupo de moléculas diseñadas, resultando valores favorables, en conjunto con acoplamiento computacionales. Lo anterior nos permitió conocer las regiones con mayor afinidad de unión en el blanco biológico.

Las estructuras 7 y 11 mostraron valores de MIC mil veces mejores que los fármacos comerciales. Sin embargo, no se obtuvieron los valores más bajos en

el acoplamiento molecular, quedando en un valor promedio con respecto a los valores obtenidos en las quinolonas comerciales; cabe destacar que las diferencias de valores no son significativas y están en el mismo orden de magnitud. Estos valores de acoplamiento se vieron favorecidos al vincularse con el nanoacarreador de  $TiO_2$ . Las quinolonas diseñadas 16 y 17 mostraron un MIC en el promedio de las quinolonas comerciales de acuerdo con el estudio QSAR. En cuanto a la energía de acoplamiento, quedó claro que el uso de un nanoacarreador de  $TiO_2$  promueve una mejor interacción blanco-ligando, a través de interacciones de puente de hidrógeno, electrostáticas y de apilamiento. De acuerdo con los resultados, los grupos funcionales adicionados generaron mejores valores de MIC al adicionar azoles; no obstante, en las interacciones de acoplamiento molecular y sus energías, el uso de isatinas resultó más favorable, en concordancia con lo reportado en la literatura científica, indicando su eficiencia como antibióticos. Por lo anterior, las moléculas diseñadas y reportadas en el presente trabajo se consideran modelos prometedores para un estudio *in vitro*.

El uso de nanoacarreadores es un amplio campo de estudio promisorio para el éxito en la entrega inteligente, moderada y objetiva de fármacos en el campo médico, lo cual queda demostrado en este trabajo de investigación. A partir del presente estudio fue posible generar una nueva familia de antibióticos-nanoestructurados, que pueden ser considerados candidatos a fármacos.

## Referencias

- Alos, Juan-Ignacio. 2009. Quinolonas. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(5): 290-297.
- Andersson, Monique I. y Alasdair P MacGowan. 2003. Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51 (suppl\_1): 1-11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg212>
- Bitencourt-Ferreira, Gabriela y Walter Filgueira de Azevedo. 2019. Molegro virtual docker for docking. *Docking Screens for Drug Discovery*, 149-167. Springer Nature Experiments.
- Campos, S., Alfonso E., Martínez Enríquez, María E., Mendoza Patiño, N. 2008. Quinolonas. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 51(4): 173-177.
- Cervantes-García, Estrella, Rafael García-González y Paz María Salazar-Schettino. 2014. Características generales del *Staphylococcus aureus*. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 61(1): 28-40.
- Cué Brugueras, Manuel, Moisés Morejón García y Rosa Salup Díaz. 2005. Actualidad de las quinolonas. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(1): 1-1.
- De Azevedo, Walter Filgueira. 2019. *Docking screens for drug discovery*. Springer.
- Hoogkamp-Korstanje, J. A. 1997. *In vitro* activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram-posi-

- tive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 40(3): 427-431. <https://doi.org/10.1093/jac/40.3.427>
- Jacoby, George A. 2005. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical infectious diseases*, 41 (Suppl. t\_2): S120-S126. <https://doi.org/10.1086/428052>
- Lebeque Pérez, Yamila, Humberto J. Morris Quevedo y Nerys Calás Viamonte. 2006. Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Cubana de Medicina*, 45(1).
- Lengauer, Thomas y Matthias Rarey. 1996. Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology* 6(3): 402-406. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)
- Lozano-Aponte, Jorge Thomas Scior. 2012. ¿Qué sabe Ud. acerca de... QSAR? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43(2): 82-84. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?>
- Maguiña Vargas, Ciro. 2016. Infecciones nosocomiales. *Acta Médica Peruana*, 33(3): 175-177.
- Mazón Sánchez, Jenniffer Anabel y Jorge Stanislaw Verneuille Román. 2019. Factores de riesgos que influyen en el desarrollo de las enfermedades nosocomiales. *Repositorio Dspace*. <http://doi.org/repositorio.unemi.edu.ec/handle/123456789/4709>
- McGuinness, Will A., Natalia Malachowa y Frank R. DeLeo. 2017. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 90(2): 269.
- Oteo Iglesias, Jesús. 2019. Comprendiendo la resistencia a antibióticos. *Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud*, 4(2). <https://doi.org/10.37536/RIECS.2019.4.2.164>
- Pham, Thu D. M., Zyta M. Ziara y Mark A. T. Blaskovich. 2019. Quinolone antibiotics. *MedChemComm*, 10(10): 1719-1739.
- Prosser, Barbara La T. y George Beskid. 1995. Multicenter *in vitro* comparative study of fluoroquinolones against 25,129 gram-positive and gram-negative clinical isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 21(1): 33-45. [https://doi.org/10.1016/0732-8893\(94\)00087-D](https://doi.org/10.1016/0732-8893(94)00087-D)
- Pérez, María Selma Arias. 1994. Mecánica molecular. *Diseño de medicamentos*, Dialnet, España
- Robles, J., J. Martín-Polo, L. Álvarez-Valtierra, L. Hinojosa y G. Mendoza-Díaz. 2000. A theoretical-experimental study on the structure and activity of certain quinolones and the interaction of their Cu (II)-complexes on a DNA model. *Metal-Based Drugs*, 7(6): 301. <https://doi.org/10.1155/MBD.2000.301>
- Rodríguez-Martínez, José Manuel. 2005. Mecanismos de resistencia a quinolonas mediadas por plásmidos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23(1): 25-31. Elsevier. <https://doi.org/10.1157/13070406>
- Rogers, David y Anton J Hopfinger. 1994. Application of genetic function approximation to quantitative structure-activity relationships and quantitative structure-property relationships. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 34(4): 854-866. <https://doi.org/10.1021/ci00020a020>
- Seija, V. y R Vignoli. 2006. Principales grupos de antibióticos. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*, 2: 631-633.

- Tenover, Fred C. 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Medicine*, 119(6): S3-S10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.011>
- Thiemann, Thies y Volkmar Vill. 1997. Preliminary communication: Development of an incremental system for the prediction of the nematic-isotropic phase transition temperature of liquid crystals with two aromatic rings. *Liquid Crystals*, 22(4): 519-523. <https://doi.org/10.1080/026782997209252>
- Thomsen, René y Mikael H. Christensen. 2006. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(11): 3315-3321. <https://doi.org/10.1021/jm051197e>
- Todeschini, Ballabio D., Consonni V., Maui A. y Pavan M., 2004. "(2004) MobyDigs Computer Software-Version 1.0 2004 copyright TELETE srl."
- Wang, Qun, Jian-Ying Huang, Hua-Qiong Li, Allan Zi-Jian Zhao, Yi Wang, Ke-Qin Zhang, Hong-Tao Sun y Yue-Kun Lai. 2016. Recent advances on smart TiO<sub>2</sub> nanotube platforms for sustainable drug delivery applications. *International Journal of Nanomedicine*, 12: 151-165. <https://doi.org/10.2147/IJN.S117498>
- Wang, Tianyi, Haitao Jiang, Long Wan, Qinfu Zhao, Tongying Jiang, Bing Wang y Siling Wang. 2015. Potential application of functional porous TiO<sub>2</sub> nanoparticles in light-controlled drug release and targeted drug delivery. *Acta Biomaterialia*, 13: 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.11.010>
- Yoshimura, H., M. Ishimaru y A. Kojima. 2002. Minimum inhibitory concentrations of 20 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine intramammary infections in Japan. *Journal of Veterinary Medicine, Series B* 49(9): 457-460. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2002.t01-1-00593.x>

# Análisis de las propiedades vibracionales del crotonaldehído: DFT vs MD<sup>◇</sup>

## Analysis of the vibrational properties of crotonaldehyde: DFT vs MD

Ricardo Ruvalcaba,\* Jonathan Guerrero-Sánchez,\*<sup>†</sup> Noboru Takeuchi\*

**ABSTRACT:** Molecular dynamics (MD) and density functional theory (DFT) are currently the most widely used theories in computational materials science. Both have different scopes and applications, but they converge in certain areas. The present work makes a comparison and contrast between the accuracy of both theories to model the infrared spectrum of a simple but representative organic molecule: crotonaldehyde. An analysis of the energies, bond distances, and vibrational frequencies and intensities is carried out to determine the advantages and disadvantages of each theory in this calculation frame.

**KEYWORDS:** infrared spectra, density functional theory, molecular dynamics.

**RESUMEN:** La dinámica molecular (MD, por sus siglas en inglés) y la teoría del funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) son actualmente las teorías más utilizadas en ciencia computacional de materiales. Ambas tienen alcances y aplicaciones distintas, pero convergen en ciertas áreas. El presente trabajo hace una comparación y contraste entre la exactitud de ambas teorías para modelar el espectro infrarrojo de una molécula orgánica sencilla pero representativa: el crotonaldehído. Se lleva a cabo un análisis de las energías, distancias de enlace, frecuencias e intensidades vibracionales para determinar las ventajas y desventajas de cada teoría en este marco de cálculo.

**PALABRAS CLAVE:** espectro infrarrojo, teoría del funcional de la densidad, dinámica molecular.

## Introducción

Un grupo de compuestos orgánicos de mucho interés para la industria química es el de los aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados. Estos representan un grupo de sus-

---

Recibido: 2 de noviembre, 2021. Aceptado: 12 de enero, 2022. Publicado: 22 de febrero, 2022.

<sup>◇</sup> Nuestro agradecimiento a los proyectos DGAPA-UNAM IN105722 e IA100822 y al proyecto CONACyT A1-S-9070 por su apoyo parcial al desarrollo de este proyecto. Los cálculos se llevaron a cabo en el centro de supercómputo DGCTIC-UNAM LANCAD-UNAM-DGTIC-368 y LANCAD-UNAM-DGTIC-051. J.G.S. Se agradece al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México y al Centro de Supercómputo THUBAT KAAL IPICYT. J.G.S. Al profesor Aníbal Muñoz por todos los buenos momentos, las pláticas constructivas, y por siempre estimular un ambiente de superación académica. Agradecemos también a A. Rodríguez Guerrero y a Alejandro David Ruvalcaba Briones por el apoyo técnico.

\* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Ensenada, BC 22860, México.

<sup>†</sup> Autor de correspondencia: guerrero@cnyun.unam.mx



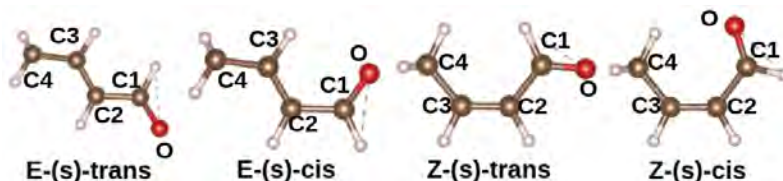
tratos desafiantes para las reacciones de hidrogenación quimioselectiva, donde ambos grupos  $\text{—CH=O}$  y  $\text{—C=C—}$  coexisten en una molécula (Gallezot y Richard, 1998). Los productos deseados son los alcoholes (correspondientes a la hidrogenación del grupo carbonilo), pues se emplean ampliamente en la fabricación de perfumes, aromatizantes y productos farmacéuticos (Zhang *et al.*, 2020).

Más específicamente, el (E)-but-2-enal (conocido comúnmente como crotonaldehído) es uno de los aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados más sencillos que existen. Este tiene como fórmula semidesarrollada  $\text{CH}_3\text{CH=CHCHO}$  y se encuentra en 4 isómeros distintos, dados por la posición relativa de los grupos aldehído y metilo, como se muestra en la figura 1. El crotonaldehído es un compuesto de vital importancia para varios tipos de industria. La Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR, s. f.) reporta que se usa como agente de advertencia en gasolinas, desnaturante de alcoholes, preparación de aceleradores de goma y bronceado de cueros. En la industria de química fina se usa para la manufactura de butanol, butiraldehído, metoxibutiraldehído, ácido maleico, ácido crotónico y alcohol crotílico, por mencionar algunos; pero encuentra su uso principal en la manufactura de ácido sórbico (PubChem, s. f-a). En la industria de polímeros, se usa para manufacturar resinas, acetales de polivinilo y como solvente para cloruro de polivinilo. También se utiliza en la preparación de insecticidas, fertilizantes y saborizantes (PubChem, s.f-b).

La simulación de dinámica molecular (MD, por sus siglas en inglés) proporciona la plataforma más fundamental y flexible para el análisis de interacciones moleculares. Los cálculos de MD modelan las interacciones entre átomos mediante las ecuaciones de Newton de mecánica clásica, lo cual puede representar un problema conforme uno se acerca al régimen cuántico. También está reportado que pueden surgir dificultades en la aplicación de condiciones de frontera y en el cálculo de interacciones de Coulomb de largo alcance (Lee *et al.*, 2012). Por estas razones, no es raro el uso de métodos alternativos para buscar modelar las interacciones moleculares.

Como alternativa a la MD clásica, se pueden usar campos de fuerza empíricos creados a partir de mediciones experimentales (Leach, 2001), o se pueden usar otros métodos derivados de la ciencia computacional como el

**Figura 1.** Isómeros del crotonaldehído. No se diferencian los dobles enlaces entre  $\text{C1=O}$  ni  $\text{C2=C3}$ . Las esferas blancas, café y rojas representan átomos de H, C y O, respectivamente.



Fuente: Elaboración de los autores.

método Monte Carlo (Rogge *et al.*, 2019; Honorio, 2019) o algoritmos genéticos (Bhoskar *et al.*, 2015) para el estudio de las propiedades moleculares. Pasando a teorías basadas en la física y química cuántica, existen toda la familia de métodos tipo Hartree-Fock y post-Hartree-Fock (Magnasco, 2013). Entre estos se encuentra la teoría funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés), que es sin duda una de las teorías más utilizadas (si no es que la más utilizada) en la simulación computacional de materiales en la actualidad. DFT se basa en los postulados mecano-cuánticos de Hohenberg-Kohn y Kohn-Sham, que utilizan la densidad electrónica como variable principal para los cálculos, y a partir de la cual se obtienen todos los parámetros de interés del sistema en el estado base (energía, fuerza, etc.). Siendo así, la DFT es la más versátil y eficiente de las teorías cuánticas para modelar materiales. No hay duda de que en sistemas a escala atómica (unos cuantos nanómetros) DFT es una mejor opción que MD. Cuando uno se acerca a la meso y macro escala uno puede seguir usando DFT para obtener resultados con la gran precisión y exactitud que nos permite la mecánica cuántica, pero a un gran costo computacional, lo cual puede llegar a ser prohibitivo. En general, los cálculos en este régimen no requieren una descripción electrónica tan detallada, por lo que se suele recurrir a MD. Es en la frontera entre estas escalas que se pueden utilizar ambas teorías con niveles comparables de costo computacional y (dependiendo de la naturaleza del sistema y lo que se busca estudiar) exactitud en los resultados. Incluso existe el método de Car-Parrinello, que se puede considerar como un híbrido entre MD y DFT (Car y Parrinello, 1985). Asimismo, existen algunos artículos (Qin *et al.*, 2010; Oukhrib *et al.*, 2021) en los que se aplican ambos niveles de teoría a un mismo sistema para estudiar parámetros distintos que no se pueden (o sería extraordinariamente complejo) estudiar con una sola teoría, es decir, a esa escala son complementarias.

En el presente trabajo se discuten los resultados de simulaciones de los cuatro isómeros del crotonaldehído en fase gaseosa mediante DFT y MD. Se analizan varios observables de interés —energía libre, frecuencias vibracionales, tipo de modo vibracional, absorbancia del modo vibracional, espectro infrarrojo— y se comparan entre sí y con algunos resultados experimentales.

## Metodología

Para los cálculos a nivel DFT se usó el método de proyector de ondas aumentadas (PAW) (Blöchl, 1994), como está implementado en el programa VASP (Kresse y Furthmüller, 1996). La energía de intercambio y correlación se calculó con base en la aproximación de gradiente generalizado (GGA) con la parametrización de Perdew-Burke-Ernzerhof (1996). Se estableció el corte de energía cinética para las funciones de onda en 800 eV. En esta teoría se simulan los sistemas a una temperatura de 0 K. Se utilizó una celda cúbica simple de 20 Å de lado para todos los isómeros. Las frecuencias y absorbancias vibracionales se calcularon usando la teoría del funcional de la densidad per-



turbada (DFPT, por sus siglas en inglés) (Wu *et al.*, 2005). Se calcularon las frecuencias a partir de la matriz Hessiana y las intensidades usando el programa publicado por David Karhánek (2020) basado en la teoría de respuesta lineal.

Para los cálculos con MD se tomaron las estructuras previamente optimizadas vía DFT y se les implementó un potencial híbrido de Lennard-Jones/Coulomb con una transición a 6.0 Å (Plimpton y Thompson, s.f.), como está implementado en el programa LAMMPS (Thompson *et al.*, 2022). Se ajustaron enlaces armónicos a las distancias interatómicas de la estructura de DFT [ $d(\text{CH}) = 1.10 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{C}-\text{C}) = 1.47 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{C} = \text{C}) = 1.35 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{C} = \text{O}) = 1.23 \text{ \AA}$ ] para simular el comportamiento de los dobles enlaces y enlaces sencillos en las moléculas. Se utilizó la misma caja cúbica simple con  $a = 20 \text{ \AA}$ . Para la fase de equilibrio se utilizó un termostato tipo Nosé-Hoover con un incremento lineal de la temperatura desde 0 K hasta las temperaturas de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 K para la estructura E-(s)-trans y a 300 K para las otras estructuras. Se utilizó un ensamble NVT con un paso temporal de 0.5 fs de 4 ns de duración. Finalmente, se calcularon 8 ns de fase de producción con un ensamble NVT a las temperaturas deseadas, guardando las trayectorias cada 100 fs. Las frecuencias y absorbancias vibracionales se calcularon mediante el método de Kong (2011) y se procesaron usando el programa de Efram Braun (2016).

Los archivos .data necesarios para correr en LAMMPS fueron generados usando un generador de estructuras para LAMMPS (Haley, 2016). Las imágenes de crotonaldehídos y gráficas en este reporte fueron generadas usando VESTA (Momma y Izumi, 2011) y matplotlib (Hunter, 2007), respectivamente.

## Resultados y discusiones

En la tabla 1 se muestra una comparación de las energías libres relativas calculadas para los cuatro isómeros del crotonaldehído y algunos valores de la literatura. Se observa que la estructura E-(s)-trans es la más estable tanto experimentalmente como en todos los cálculos. Los valores de energías relativas obtenidos mediante DFT en el presente trabajo son razonablemente parecidos a los reportados por Haubrich *et al.* (2009), en el cual también se realizaron cálculos utilizando DFT. A su vez, las energías relativas obtenidas mediante esta teoría para el isómero E-(s)-cis son bastante parecidas a las determinadas experimentalmente por De Groot y Lamb (1957), lo cual demuestra que estos cálculos tienen un alto grado de confiabilidad. Por su parte, los cálculos de MD predicen el mismo orden de estabilidad para los isómeros, pero las energías relativas obtenidas discrepan de los datos reportados a partir de la utilización de otros métodos. A partir de estos resultados obtenidos se aprecia que los cálculos de MD modelan correctamente de manera cualitativa al sistema, pero no son muy exactos en la predicción más detallada de energías o propiedades vibracionales, como se analizará más adelante.



**Tabla 1.** Energías relativas de los cuatro isómeros del crotonaldehído.

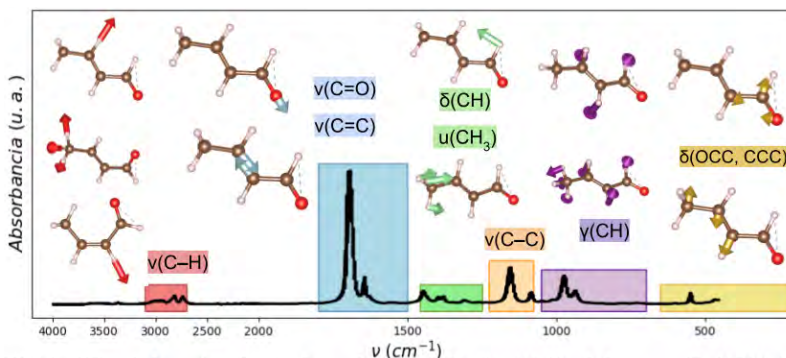
Estructura	$\Delta E$ (eV/átomo)			
	Reportado (DFT)*	Reportado (exp.)**	Calculado DFT	Calculado MD***
E-(s)-trans	0.0	0.0	0.0	0.0
E-(s)-cis	0.093	0.084	0.099	0.009
Z-(s)-trans	0.125	–	0.122	0.022
Z-(s)-cis	0.164	–	0.166	0.130

\*(Haubrich et al., 2009), \*\*(de Groot y Lamb, 1957), \*\*\*energía promedio, –no reportado.  
 Fuente: Elaboración de los autores.

Realizando un análisis basado en la estadística de Boltzmann se pueden estimar las concentraciones de cada isómero con base en sus diferencias energéticas (ver el apéndice al final del documento). Suponiendo una temperatura y presión estándar (25 °C, 1 atm) y usando las energías obtenidas por DFT, se predice que el 96.86% de la muestra está en el isómero E-(s)-trans, el 2.14% en el estado E-(s)-cis y el restante 1.00% en los isómeros Z. Estos porcentajes corresponden con lo reportado en estudios anteriores (Haubrich et al., 2009; Lindenmaier et al., 2017).

En la figura 2 se muestra un espectro IR experimental del crotonaldehído obtenido del reporte de John Wiley y Sons, Inc. (s. f.) usando WebPlotDigitizer (Rohatgi, s. f.). Aquí se ilustran los modos vibracionales del crotonaldehído, divididos en seis regiones y con seis tipos de modos vibracionales. Entre

**Figura 2.** Espectro IR experimental del crotonaldehído (absorbancia vs. frecuencia de onda).



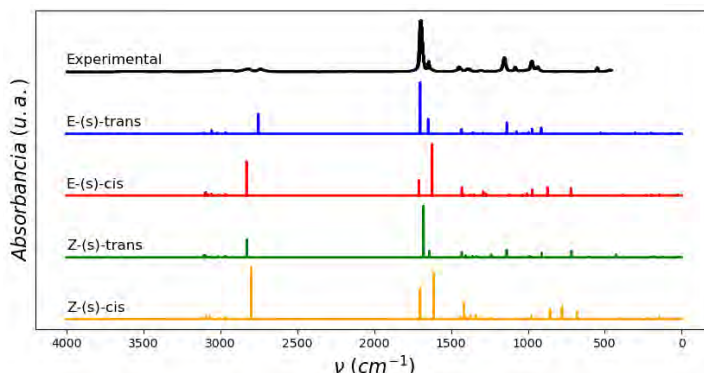
Nota: Los movimientos vibracionales representados son: estiramiento ( $\nu$ ), deformación en el plano [ $\delta(XY)$ ], deformación fuera del plano ( $\gamma$ ) y deformación/tijereteo de la cadena de carbonos [ $\delta(XYZ)$ ]. El modo  $u(CH_3)$  es un modo especial denotado como paraguas (*umbrella*). Los colores rojo, azul, verde, naranja, morado y dorado representan las regiones de vibración características del crotonaldehído y se encuentran explicados en el texto.

Fuente: John Wiley y Sons, Inc. (s. f.).

3100 y 2700  $\text{cm}^{-1}$  (rojo) se encuentra la región de vibraciones más energéticas: estiramientos  $\nu(\text{C-H})$  entre carbono e hidrógeno. Entre 1800 y 1500  $\text{cm}^{-1}$  (azul) está la región de estiramientos  $\nu(\text{C}=\text{O})$  y  $\nu(\text{C}=\text{C})$  de dobles enlaces. Esta región tiene la mayor absorbancia, lo cual significa que aquí se da el mayor cambio de momento dipolar con respecto a la distancia de enlace, según la definición de absorbancia en un espectro (IR infrared: interpretation, 2013). Entre 1460 y 1250  $\text{cm}^{-1}$  (verde) está la región de deformación dentro del plano  $\delta(\text{CH})$  y el modo de paraguas  $\nu(\text{CH}_3)$ . Entre 1100 y 1200  $\text{cm}^{-1}$  (naranja) está el modo de estiramiento  $\nu(\text{C-C})$ , mientras que entre 1050 y 700  $\text{cm}^{-1}$  (morado) están modos de deformación fuera del plano  $\gamma(\text{CH})$ . Finalmente, en frecuencias menores a 650  $\text{cm}^{-1}$  (dorado) están los modos de tijereteo  $\delta(\text{OCC})$  y deformación  $\delta(\text{CCC})$ , todos característicos del esqueleto de carbonos en la molécula. Estos modos asemejan mucho su comportamiento a los reportados en la literatura (Haubrich *et al.*, 2009; De Groot y Lamb, 1957) y difieren en su posición por no más de 10  $\text{cm}^{-1}$ . Un estudio a detalle de estos modos vibracionales fue reportado por Lindenmaier *et al.* (2017).

En la figura 3 se muestra una comparación del mismo espectro IR experimental con los espectros obtenidos por DFT para los cuatro isómeros. Se aprecia que el espectro del isómero E-(s)-trans es el que se ajusta de mejor manera con el experimental. También se aprecia cómo los isómeros trans tienen en común los dos picos de mayor absorbancia pertenecientes a la región  $\nu(\text{C}=\text{X})$ . El pico ubicado en  $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$  (enlace  $\text{C}=\text{O}$ ) tiene mayor absorbancia que el ubicado en  $\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$  (enlace  $\text{C}=\text{C}$ ), caso contrario a los isómeros cis. Los isómeros cis presentan una absorbancia casi nula en el modo  $\nu(\text{C-C})$ . Cabe resaltar que la estructura E-(s)-trans presenta picos de absorbancia con las mismas frecuencias que la región  $\gamma(\text{CH})$ . Incluso, es el único isómero que presenta el pico de absorbancia en la región  $\delta(\text{XCC})$  alrededor de

Figura 3. Comparación del espectro experimental (negro) del crotonaldehído.



Nota: Con los espectros obtenidos mediante DFT para los isómeros E-(s)-trans (azul), E-(s)-cis (rojo), Z-(s)-trans (verde) y Z-(s)-cis (amarillo).

Fuente: John Wiley y Sons, Inc. (s. f.).

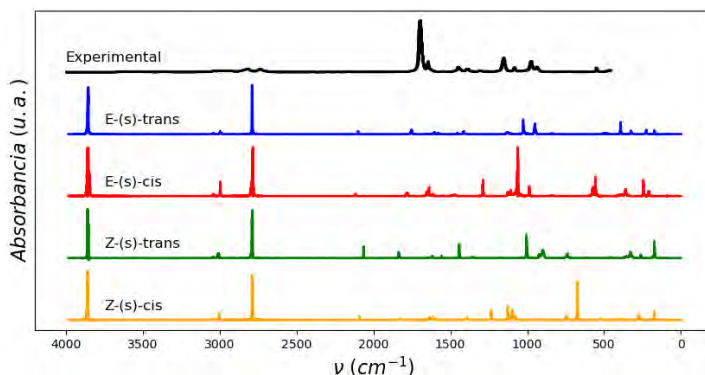
530  $\text{cm}^{-1}$ . La ausencia de picos experimentales donde los demás isómeros sí los presentan es indicativo de que estos se encuentran en bajas concentraciones, puesto que el espectro experimental es una suma de las absorbancias de todas las moléculas presentes en la muestra analizada.

Estos resultados confirman lo encontrado en la tabla 1, secundando que el isómero E-(s)-trans es el que se encuentra en mayor cantidad. Asimismo, de la comparación de estos espectros se puede intuir cualitativamente la presencia de los otros isómeros. Por ejemplo, el espectro experimental muestra un pico de absorbancia en 2817 y otro en 2735  $\text{cm}^{-1}$ . El segundo se atribuye a la estructura E-(s)-trans, pero el primero pertenece seguramente al segundo isómero más estable: E-(s)-cis. Existen modos con absorbancias muy bajas debajo de 500  $\text{cm}^{-1}$  que parecen modelar distintos movimientos de la cadena de carbonos, pero no es posible discutir a detalle debido a la dificultad en medir esta región del espectro experimentalmente.

La figura 4 ilustra la comparación del espectro IR experimental con los espectros obtenidos por MD para los cuatro isómeros. Estos espectros tienen claras diferencias que se derivan de la representación de los distintos enlaces por el método de MD. Alrededor de 3900  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra un modo vibracional de altísima absorbancia. Este modo no corresponde con ninguno de los reportados en los cálculos de DFT ni el experimental. Los modos en este rango de energía se pueden asociar con un estiramiento de un heteroátomo con hidrógeno  $\nu(\text{X-H})$ . En este caso la única posibilidad es un modo  $\nu(\text{O-H})$ , pero incluso, este modo vibracional se ha encontrado experimentalmente debajo de los 3500  $\text{cm}^{-1}$  (Smith, s. f.).

Los dos isómeros E y el Z-(s)-trans son los únicos que presentan absorbancia en la región de estiramiento  $\nu(\text{C} = \text{X})$ , aunque que presentan intensidades demasiado bajas. En todos los isómeros los modos vibracionales ubi-

**Figura 4.** Comparación del espectro experimental (negro) del crotonaldehído.



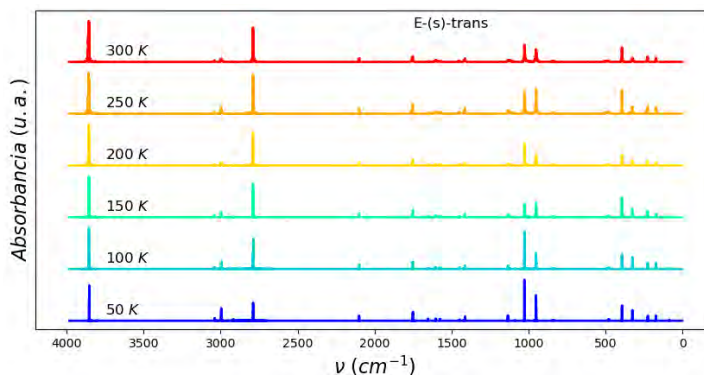
Nota: Con los espectros obtenidos mediante MD (300 K) para los isómeros E-(s)-trans (azul), E-(s)-cis (rojo), Z-(s)-trans (verde) y Z-(s)-cis (amarillo).

Fuente: De Groot y Lamb (1957).

cados en  $2700\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  presentan una absorbancia mucho mayor a la experimental, los cuales se asocian con vibraciones de los hidrógenos a las orillas de las moléculas ( $\text{CH}_3$  o  $\text{CHO}$ ). Por otro lado, los otros modos de estiramiento  $\nu(\text{C-C})$  tienen una absorbancia muy baja en los isómeros -trans y se ven mejor representados por los isómeros -cis, algo que contradice los resultados de DFT. Es evidente que esta teoría tiene problemas para modelar los modos de estiramiento y que depende mucho del potencial de interacción para una descripción más acertada de los resultados experimentales. Los modos de vibraciones distintos al estiramiento y de energías menores a  $1200\text{ cm}^{-1}$  se asemejan razonablemente bien al espectro experimental. De nuevo, el isómero E-(s)-trans coincide en mayor medida con las frecuencias y absorbancias de los modos de deformación dentro y fuera del plano [ $\delta(\text{CH})$  y  $\gamma(\text{CH})$ ] del espectro.

También se ilustra la comparación del efecto de la temperatura en el cálculo del espectro IR del isómero más estable. Está reportado que conforme desciende la temperatura, las bandas de absorbancia se van afilando y aumenta su intensidad (Cataldo *et al.*, 2010). Esto se puede explicar desde el punto de vista termodinámico considerando que el número de microestados disponibles del sistema disminuye, lo que hace que cada vez más moléculas vibren precisamente a la misma frecuencia, acumulando la misma área bajo la curva en un dominio más pequeño. En particular, aplicando de nuevo la estadística de Boltzmann, se estima que el porcentaje del isómero E-(s)-trans pasa a ser 98.56, 99.57 y 99.94% a temperaturas de 250, 200, 150 K, respectivamente. Debajo de 100 K el porcentaje de este isómero es superior al 99.99%. En otras palabras, a baja temperatura el espectro infrarrojo se resuelve mejor hacia el isómero E-(s)-trans. Estos efectos se observan en la figura 5, donde hay una reducción gradual en la anchura de los picos de absor-

Figura 5. Comparación de los espectros calculados mediante MD.



Nota: Con los espectros calculados mediante MD para el isómero más estable (E-(s)-trans) a 300 (rojo), 250 (naranja), 200, (amarillo), 150 (verde menta), 100 (azul claro) y 50 K (azul oscuro).

Fuente: John Wiley y Sons, Inc. (s. f.).

bancia. A 50 K estos son casi funciones delta, muy similares a los espectros de DFT. Asimismo, si bien las absorbancias no parecen cambiar para modos de alta energía, el modo que está a  $3000\text{ cm}^{-1}$  y aquellos por debajo de  $2000\text{ cm}^{-1}$  manifiestan también un claro incremento en absorbancia.

Lindenmaier *et al.* (2017) midieron experimentalmente este efecto a temperaturas cercanas a la temperatura ambiente (278, 298 y 323 K) y no se reportaron cambios significativos para la mayoría de los modos vibracionales, salvo para uno que está ubicado alrededor de  $730.90\text{ cm}^{-1}$ . Este modo se atribuyó al isómero E-(s)-cis y aumenta su intensidad con la temperatura, debido a que este isómero aumenta su concentración. Las temperaturas evaluadas están todas muy cerca entre sí, por lo que no se pueden apreciar los efectos discutidos en los cálculos de MD.

Finalmente, vale la pena reiterar las diferencias prácticas en el uso de ambas teorías. Con los parámetros descritos en la sección de metodología y usando 4 procesadores en paralelo, cada cálculo de MD tomó alrededor de un tercio de hora, mientras que los de DFT tomaron alrededor de 32 hrs cada uno. Queda claro que, si bien DFT predice con mayor precisión las propiedades vibracionales, un cálculo mediante MD arroja resultados cualitativamente aceptables y es mucho más rápido. Esto sin mencionar que la implementación de cálculos a temperaturas finitas a nivel DFT sigue siendo un tema de investigación a nivel teórico (Pittalis *et al.*, 2011; Pribram-Jones, Grabowski y Burke, 2016), mientras que esto viene implícitamente integrado en cálculos por MD. La precisión de los cálculos de MD es totalmente dependiente del campo de fuerza escogido. En particular, Van Duin *et al.* (2001) describieron el campo de fuerza tipo ReaxFF, que busca describir los distintos órdenes de enlace con mayor precisión, por lo que su uso podría aumentar la precisión de los resultados obtenidos mediante cálculos de MD. Hay varios tipos de definición de este potencial y todos requieren de la optimización de una gran cantidad de parámetros —movimientos de enlaces y ángulos, energías de activación y reacción, ecuaciones de estado, energías de superficie, entre otros— (Software for Chemistry & Materials, 2021), lo que aumenta su costo computacional. Esto hace que el uso de estos potenciales sea poco común y el encontrar (o crear) un potencial de este tipo optimizado para estudiar propiedades vibracionales sea una tarea que posiblemente consuma mucho más tiempo del que pretende ahorrar. En la práctica, resulta más conveniente realizar un cálculo mediante DFT para obtener resultados más precisos.

## Conclusiones

Se calcularon las propiedades energéticas y vibracionales del crotonaldehído usando dos programas con niveles de teoría distintos. Ambas teorías predicen el orden correcto de estabilidad en los isómeros, pero los cálculos de DFT coinciden de mejor forma con reportes experimentales. Mediante un análisis

sis de las energías basado en la estadística de Boltzmann, se estimó que el isómero E-(s)-trans presenta una concentración de 96.86% en la muestra a presión y temperatura estándar. Los espectros IR obtenidos mediante ambas teorías muestran que el isómero E-(s)-trans es el que se adecua más a los datos experimentales. Se puede determinar cualitativamente la presencia de otros isómeros por la posición de los picos de absorbancia. Por otra parte, los espectros calculados mediante MD describen con mayor precisión la región de baja energía del espectro ( $<1500\text{ cm}^{-1}$ ), fallando particularmente en describir los modos de estiramiento de los isómeros. Se describió el efecto de la temperatura en el espectro IR del isómero E-(s)-trans usando MD. Se observó el afilamiento de los espectros conforme disminuye la temperatura (como está reportado experimentalmente) y se explicó este fenómeno usando la misma estadística de Boltzmann. Los errores presentes en los cálculos de MD se atribuyen a la dificultad para describir los distintos tipos de enlace en el crotonaldehído. Se comprobó la gran precisión y exactitud presente en DFT a comparación de MD en este sistema. Se pueden escoger campos de fuerza más detallados para aumentar la precisión de los cálculos de MD, pero como regla general DFT es más preciso que MD y su costo computacional aumenta en mayor medida conforme aumenta el número de átomos en el sistema. Hay que considerar el número de átomos en el sistema, los parámetros de interés, la precisión deseada y los recursos computacionales disponibles para escoger el nivel de teoría a utilizar en los cálculos.

## Apéndice

### Cálculo de las concentraciones de los isómeros

El presente análisis está basado en el trabajo publicado por Lindenmaier *et al.* (2017). Se parte de considerar a todos los isómeros como estados no-degenerados, con el isómero de menor energía (E-(s)-trans) ubicado en el cero de energía y las energías del resto tomadas relativas a este. Una vez definido esto se aplicará la estadística de Boltzmann basada en las energías moleculares. El número total de moles es:

$$n = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 \quad (\text{A.1})$$

donde los subíndices 1, 2, 3 y 4 hacen referencia a los isómeros E-(s)-trans, E-(s)-cis, Z-(s)-trans y Z-(s)-cis, respectivamente. Dicho esto, se puede expresar el número de moles de cada isómero ( $n_x$ ,  $x = 1, 2, 3, 4$ ) en términos de una distribución de Boltzmann como sigue:

$$n_1 = \frac{n}{z} e^{-E_1/RT} \quad (\text{A.2})$$

$$n_2 = \frac{n}{z} e^{-E_2/RT} \quad (\text{A.3})$$

$$n_3 = \frac{n}{z} e^{-E_3/RT} \quad (\text{A.4})$$

$$n_4 = \frac{n}{z} e^{-E_4/RT} \quad (\text{A.5})$$

donde  $E_x$ , ( $x = 1, 2, 3, 4$ ) es la energía relativa de cada isómero (dadas en la tabla 1),  $z$  es la función de partición,  $R$  es la constante de gases ( $8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ) y  $T$  la temperatura (K). Recordando que la energía relativa del isómero E-(s)-trans se define como el cero ( $E_1 = 0$ ), la ecuación A.2 se reduce a:

$$n_1 = \frac{n}{z} \quad (\text{A.6})$$

Al dividir las expresiones A.3-6 entre  $n$  se obtienen las fracciones molares de los isómeros ( $X_1, X_2, X_3, X_4$ ), las cuales suman a uno. Efectuando esta suma y despejando la función de partición se obtiene:

$$z = 1 + e^{-E_2/RT} + e^{-E_3/RT} + e^{-E_4/RT} \quad (\text{A.7})$$

Finalmente, una vez que se conoce la expresión de la función de partición se sustituye su valor en las expresiones A.3-6 y se divide entre  $n$  para encontrar las expresiones de las fracciones molares (concentraciones) de los isómeros:

$$X_1 = 1/(1 + e^{-E_2/RT} + e^{-E_3/RT} + e^{-E_4/RT}) \quad (\text{A.8})$$

$$X_2 = e^{-E_2/RT}/(1 + e^{-E_2/RT} + e^{-E_3/RT} + e^{-E_4/RT}) \quad (\text{A.9})$$

$$X_3 = e^{-E_3/RT}/(1 + e^{-E_2/RT} + e^{-E_3/RT} + e^{-E_4/RT}) \quad (\text{A.10})$$

$$X_4 = e^{-E_4/RT}/(1 + e^{-E_2/RT} + e^{-E_3/RT} + e^{-E_4/RT}) \quad (\text{A.11})$$

## Referencias

- ATSDR. (s. f.). Toxfaqs™—Letter a | toxic substance portal | atsd. (Consultado, noviembre 1, 2021). <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxFAQs/ToxFAQsLanding.aspx>
- Bhoskar, Ms. T., Kulkarni, Mr. O. K., Kulkarni, Mr. N. K., Patekar, Ms. S. L., Kakandikar, G. M. y Nandedkar, V. M. (2015). Genetic algorithm and its applications to mechanical engineering: A review. *Materials Today: Proceedings*, 2(4-5): 2624-2630. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2015.07.219>
- Blöchl, P. E. (1994). Projector augmented-wave method. *Physical Review B*, 50(24): 17953-17979. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.50.17953>
- Braun, E. (2016). Open source code: Calculating an ir spectra from a lammps simulation. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.154672>
- Car, R. y Parrinello, M. (1985). Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory. *Physical Review Letters*, 55(22): 2471-2474. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.55.2471>

- Cataldo, F., Iglesias-Groth, S. y Manchado, A. (2010). Low and high temperature infrared spectroscopy of c 60 and c 70 fullerenes. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 18(3): 224-235. <https://doi.org/10.1080/15363831003782940>
- De Groot, M. S. y Lamb, J. (1957). Ultrasonic relaxation in the study of rotational isomers. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, 242(1228): 36-56. <https://doi.org/10.1098/rspa.1957.0152>
- Gallezot, P. y Richard, D. (1998). Selective hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. *Catalysis Reviews*, 40(1-2): 81-126. <https://doi.org/10.1080/01614949808007106>
- Haley, B. (2016). LAMMPS structure generator. <https://doi.org/https://doi.org/10.4231/D34B2X60F>
- Haubrich, J., Loffreda, D., Delbecq, F., Sautet, P., Krupski, A., Becker, C. y Wandelt, K. (2009). Adsorption of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes on pt(111) and pt-sn alloys: Ii. crotonaldehyde. *The Journal of Physical Chemistry C*, 113(31): 13947-13967. <https://doi.org/10.1021/jp903473m>
- Honorio, T. (2019). Monte Carlo molecular modeling of temperature and pressure effects on the interactions between crystalline calcium silicate hydrate layers. *Langmuir*, 35(11): 3907-3916. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b04156>
- Hunter, J. D. (2007). Matplotlib: A 2d graphics environment. *Computing in Science y Engineering*, 9(3): 90-95. <https://doi.org/10.1109/MCSE.2007.55>
- Infrared: Interpretation. (2013, octubre 2). Chemistry LibreTexts. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry\\_Textbook\\_Maps/Supplemental\\_Modules\\_\(Physical\\_and\\_Theoretical\\_Chemistry\)/Spectroscopy/Vibrational\\_Spectroscopy/Infrared\\_Spectroscopy/Infrared%3A\\_Interpretation](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy/Infrared%3A_Interpretation)
- Karháněk, D. (2020). Dakarhanek/vasp-infrared-intensities: Vasp-infrared-intensities (v1.0) [Computer software]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.3930989>
- Kong, L. T. (2011). Phonon dispersion measured directly from molecular dynamics simulations. *Computer Physics Communications*, 182(10): 2201-2207. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2011.04.019>
- Kresse, G. y Furthmüller, J. (1996). Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. *Physical Review B*, 54(16): 11169-11186. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.54.11169>
- Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: Principles and applications*, Chapter 4: Empirical Force Field Models: Molecular Mechanics, 2a ed. Prentice Hall, 165-247.
- Lee, J. W., Nilson, R. H., Templeton, J. A., Griffiths, S. K., Kung, A. y Wong, B. M. (2012). Comparison of molecular dynamics with classical density functional and Poisson-Boltzmann theories of the electric double layer in nanochannels. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(6): 2012-2022. <https://doi.org/10.1021/ct3001156>
- Lindenmaier, R., Williams, S. D., Sams, R. L. y Johnson, T. J. (2017). Quantitative infrared absorption spectra and vibrational assignments of crotonaldehyde and methyl vinyl ketone using gas-phase mid-infrared, far-infrared, and liquid raman spectra: S-cis vs s-trans composition confirmed via temperature studies and ab initio methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 121(6): 1195-1212. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b10872>



- Magnasco, V. (2013). Post-hartree-fock methods. En *Elementary molecular quantum mechanics*. Elsevier, 681-722. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62647-9.00016-6>
- Momma, K. y Izumi, F. (2011). Vesta 3 for three-dimensional visualization of crystal, volumetric and morphology data. *Journal of Applied Crystallography*, 44(6): 1272-1276. <https://doi.org/10.1107/S0021889811038970>
- Oukhrib, R., Abdellaoui, Y., Berisha, A., Abou Oualid, H., Halili, J., Jusufi, K., Ait El Had, M., Bourzi, H., El Issami, S., Asmary, F. A., Parmar, V. S. y Len, C. (2021). DFT, Monte Carlo and molecular dynamics simulations for the prediction of corrosion inhibition efficiency of novel pyrazolynucleosides on Cu(111) surface in acidic media. *Scientific Reports*, 11(1): 3771. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82927-5>
- Perdew, J. P., Burke, K. y Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 77(18): 3865-3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- Pittalis, S., Proetto, C. R., Floris, A., Sanna, A., Bersier, C., Burke, K. y Gross, E. K. U. (2011). Exact conditions in finite-temperature density-functional theory. *Physical Review Letters*, 107(16): 163001. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.107.163001>
- Plimpton, S. J. y Thompson, A. P. (s.f.). Pair\_style lj/cut/coul/cut command—Lammps documentation. Retrieved November 1, 2021, from [https://docs.lammps.org/pair\\_lj\\_cut\\_coul.html](https://docs.lammps.org/pair_lj_cut_coul.html)
- Pribram-Jones, A., Grabowski, P. E. y Burke, K. (2016). Thermal density functional theory: Time-dependent linear response and approximate functionals from the fluctuation-dissipation theorem. *Physical Review Letters*, 116(23): 233001. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.116.233001>
- PubChem. (s. f.-a). *Crotonaldehyde*. (Consultado, noviembre 1, 2021). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/447466>
- PubChem. (s. f.-b). Hazardous substances data bank (Hsdb): 2871. (Consultado, noviembre 1, 2021). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hfdb/2871#section=Human-Health-Effects>
- Qin, W., Li, X., Bian, W.-W., Fan, X.-J. y Qi, J.-Y. (2010). Density functional theory calculations and molecular dynamics simulations of the adsorption of biomolecules on graphene surfaces. *Biomaterials*, 31(5): 1007-1016. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.10.013>
- Rogge, S. M. J., Goeminne, R., Demuynck, R., Gutiérrez-Sevillano, J. J., Vandendriessche, S., Vanduyfhuys, L., Waroquier, M., Verstraelen, T. y Van Speybroeck, V. (2019). Modeling gas adsorption in flexible metal-organic frameworks via hybrid monte carlo/molecular dynamics schemes. *Advanced Theory and Simulations*, 2(4): 1800177. <https://doi.org/10.1002/adts.201800177>
- Rohatgi, A. (s. f.). Webplotdigitizer. (Consultado, noviembre 1, 2021). <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
- Smith, B. (s. f.). Alcohols—The rest of the story. *Spectroscopy Online*. (Consultado, noviembre 1, 2021). <https://www.spectroscopyonline.com/view/alcohols-rest-story-alf3>

- Software for Chemistry y Materials. (2021). ReaxFF – Force field format specification. [https://www.scm.com/doc/ReaxFF/ffield\\_descrp.html](https://www.scm.com/doc/ReaxFF/ffield_descrp.html)
- Thompson, A. P., Aktulga, H. M., Berger, R., Bolintineanu, D. S., Brown, W. M., Crozier, P. S., in 't Veld, P. J., Kohlmeyer, A., Moore, S. G., Nguyen, T. D., Shan, R., Stevens, M. J., Tranchida, J., Trott, C. y Plimpton, S. J. (2022). LAMMPS – a flexible simulation tool for particle-based materials modeling at the atomic, meso, and continuum scales. *Computer Physics Communications*, 271: 108171. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2021.108171>
- Van Duin, A. C. T., Dasgupta, S., Lorant, F. y Goddard, W. A. (2001). ReaxFF: A reactive force field for hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(41): 9396-9409. <https://doi.org/10.1021/jp004368u>
- Wiley, J. y Sons, Inc. (s.f.). Crotonaldehyde—Ftir—Spectrum—Spectrabase. (Consultado, noviembre 1, 2021). <https://spectrabase.com/spectrum/69ZANaBjwub>
- Wu, X., Vanderbilt, D. y Hamann, D. R. (2005). Systematic treatment of displacements, strains, and electric fields in density-functional perturbation theory. *Physical Review B*, 72(3): 035105. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.72.035105>
- Zhang, L., Zhou, M., Wang, A. y Zhang, T. (2020). Selective hydrogenation over supported metal catalysts: From nanoparticles to single atoms. *Chemical Reviews*, 120(2): 683-733. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00230>

# Computational nanochemistry study of the alisporivir and cyclosporin antimicrobial peptides through conceptual DFT-based computational peptidology and pharmacokinetics<sup>◊</sup>

## Estudio mediante nanoquímica computacional de los péptidos alisporivir y ciclosporina a través de peptidología computacional basada en DFT conceptual y farmacocinética

Norma Flores-Holguín,<sup>\*</sup> Juan Frau,<sup>\*\*</sup> Daniel Glossman-Mitnik<sup>\*†</sup>

**ABSTRACT:** This paper reports the results of a computational nanochemistry study of the chemical reactivities and bioactivity properties of two antimicrobial peptides using a CDFT-based computational peptidology (CDFT-CP) methodology, which is derived from the combination of the chemical reactivity descriptors derived from conceptual density functional theory (CDFT) and some cheminformatics tools useful in the design of therapeutic drugs. This is complemented by an examination of the bioactivity and pharmacokinetics indices of the peptides in relation to the ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) features. These findings provide further evidence of the superiority of the MN12SX density functional in fulfilling the Janak and ionization energy theorems using an earlier proposed KID methodology for validation. This has proven to be beneficial in accurately predicting CDFT indices, which is of help in the understanding of the chemical reactivity. The computational pharmacokinetics study revealed the potential ability of both cyclopeptides as therapeutic drugs through the interaction with different target receptors. The ADMET indices confirmed this assertion through the absence of toxicity and good absorption and distribution properties.

**KEYWORDS:** alisporivir, cyclosporin A, chemical reactivity theory, conceptual DFT, global and local reactivity descriptors, pKa, bioavailability, bioactivity scores, ADMET.

**RESUMEN:** Este artículo reporta los resultados de un estudio de nanoquímica computacional de las reactividades químicas y propiedades de bioactividad de dos péptidos antimicrobianos usando la metodología de peptidología computacional basada en DFT conceptual (CDFT-CP), por

Received: January 26, 2022.

Accepted: May 2, 2022.

Published: May 12, 2022.

<sup>◊</sup> Acknowledgements: Norma Flores-Holguín and Daniel Glossman-Mitnik are researchers belonging to Cimav and Conacyt from which partial support is gratefully acknowledged.

<sup>\*</sup> Centro de Investigación en Materiales Avanzados, Laboratorio Virtual NANOCOSMOS, Departamento de Medio Ambiente y Energía. Chihuahua, Chih. 31136, México.

<sup>\*\*</sup> Universitat de les Illes Balears, Departament de Química, Facultat de Ciències, Palma de Mallorca, E-07122, Spain.

<sup>†</sup> Corresponding author: daniel.glossman@cimav.edu.mx



sus siglas en inglés), la cual se ha obtenido mediante la combinación de los descriptores de reactividad química derivados de la teoría DFT conceptual (CDFT) y algunas herramientas quimioinformáticas de utilidad en el diseño de drogas terapéuticas. Esto ha sido complementado mediante un examen de los índices de bioactividad y farmacocinéticos de los péptidos en relación con sus características ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad). Estos resultados constituyen una evidencia adicional de la superioridad del funcional de la densidad MN12SX en el cumplimiento de los teoremas de Janak y de la energía de ionización considerando la metodología KID propuesta anteriormente como validación. Este procedimiento se ha probado como benéfico en la predicción certera de los índices CFDT, lo cual es de gran ayuda en la interpretación de la reactividad química. El estudio de farmacocinética computacional ha revelado la capacidad potencial de ambos ciclopéptidos como drogas terapéuticas a través de la interacción con diferentes receptores. Los índices ADMET confirmaron este hecho a través de la ausencia de toxicidad y las buenas propiedades de absorción y distribución.

**PALABRAS CLAVE:** alisporivir, ciclosporina A, teoría de la reactividad química, DFT conceptual, descriptores de reactividad globales y locales, pKa, biodisponibilidad, puntaje de bioactividad, ADMET.

## Introduction

Due to their high biocompatibility, high bioactivity, customized sequences and functionalities, flexible self-assembly ability, and biomimetic features, peptides have been widely exploited in materials science, nanotechnology, analytical science, biomedicine, tissue engineering, and other domains. Because peptides have a high affinity for some nanomaterials (such as inorganic nanoparticles, nanotubes, graphene, and other two-dimensional materials), the peptide-functionalized materials are biocompatible and bioactive, allowing them to be used in a variety of biomedical applications such as biosensors, cancer therapy, tissue engineering, and targeted drug delivery (Ulijn and Jerala, 2018).

Peptides with specific motifs can also be employed to facilitate the biomimetic production of inorganic nanomaterials, which can be used to make functional nanodevices for biosensing, energy storage, and environmental science. Furthermore, the self-assembly capacity of peptide molecules can be induced to form diverse superstructures, such as peptide nanospheres, nanofibrils, nanosheets, and hydrogels, based on the tailoring of peptide sequences (Lampel *et al.*, 2018).

Cyclic peptides have several desirable qualities, including high binding affinity, target selectivity, and low toxicity, which make them a promising therapeutic development approach. Antimicrobial peptides (AMPs), also known as host defense peptides, are short, positively charged peptides found in a wide range of life forms, including microbes and humans. The majority of AMPs are capable of directly killing microbial infections, whereas some operate indirectly by altering the host defensive mechanisms (Mahlapuu *et al.*, 2016).

Despite the fact that many studies have been conducted in this promising research subject, more research into the nanochemistry and nanotech-

nology of peptides is still necessary and crucial. As a result, we believe it is critical to investigate the chemical reactivity, which may aid in the development of various medicines through the use of tools provided by molecular modeling and computational chemistry. At present, in molecular modeling and computational chemistry, we recognize conceptual density functional theory (DFT) (Chattaraj *et al.*, 2009; Gázquez *et al.*, 2007; Geerlings *et al.*, 2003 and 2020; Parr and Yang, 1989). as the most powerful tool that is currently available for studying the chemical reactivity of molecular systems. Conceptual DFT, which is also known as chemical reactivity theory, is capable of predicting the way in which chemical reactions take place by applying a series of global and local descriptors (Ayers and Parr, 2000; Poater *et al.*, 2009 and 2010).

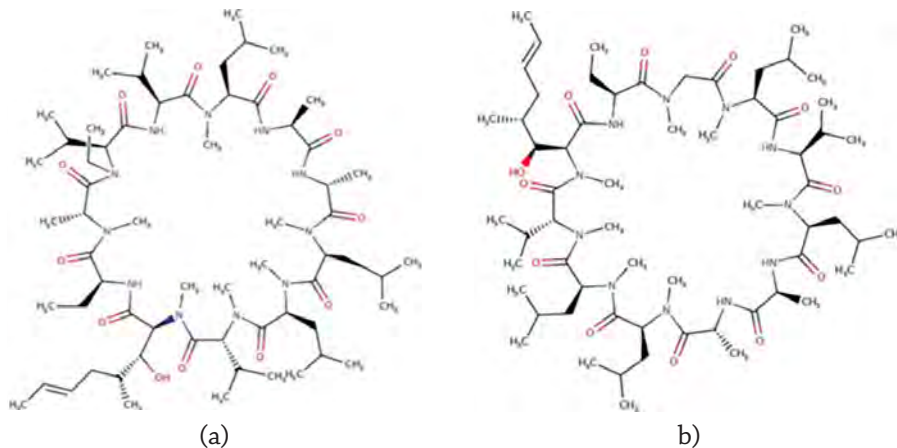
Cyclosporin A is a cyclic peptide of eleven amino acid residues which work as an immunosuppressant very useful for its clinical property in organ transplantation. It was initially isolated as an antifungal agent from several fungi, including *Tolypocladium inflatum*. Alisporivir, a non-immunosuppressive cyclosporin A-analogue, inhibited MERS-CoV replication *in vitro* and it is being considered as a therapeutic option for the treatment of the COVID-19 infection (Pawlotsky, 2020).

With the conviction that the knowledge of the chemical reactivity is essential for the development of new medicines, we are reporting the results of a computational nanochemistry study of the chemical reactivities and bioactivity properties of two antimicrobial peptides using a CDFT-based computational peptidology (CDFT-CP) methodology (Flores-Holguín *et al.*, 2020a, b, c; 2021a, b), which is derived from the combination of the chemical reactivity descriptors derived from conceptual density functional theory (CDFT) and some cheminformatics tools useful in the design of therapeutic drugs (Bajorath, 2014; Begam and Kumar, 2012; Benjamin, 2015; Engel and Gasteiger, 2018a, b; Guha and Bender, 2012; Medina-Franco and Saldívar-González, 2020; Varnek and Tropsha, 2008). This is complemented by an examination of the bioactivity and pharmacokinetics indices of the peptides in relation to the ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) features. These findings provide further evidence of the superiority of the MN12SX density functional in fulfilling the Janak and ionization energy theorems using an earlier proposed KID methodology for validation. This has proven to be beneficial in accurately predicting CDFT indices, which is of help in the understanding of the chemical reactivity. The computational pharmacokinetics study revealed the potential ability of both cyclo-peptides as therapeutic drugs through the interaction with different target receptors. The ADMET indices confirmed this assertion through the absence of toxicity and good absorption and distribution properties (Chakraborty *et al.*, 2012; Daina *et al.*, 2017; Pires *et al.*, 2015).

Graphical sketches of the molecular structures of alisporivir and cyclosporin A are displayed in figure 1:



**FIGURE 1.** Graphical sketches of the molecular structures of: a) alisporivir and b) cyclosporin A.



Source: Author's elaboration.

## Theoretical background and computational details

### Density functional theory (DFT) calculations

The Kohn-Sham (KS) methodology involves the electronic density, the determination of the molecular energy, and the orbital energies of a specific system, in particular, the HOMO and LUMO frontier orbitals which are intrinsically related to the chemical reactivity of the molecules (Cramer, 2004; Jensen, 2007; Lewars, 2003; Young, 2001). The definitions for the global reactivity descriptors are (Chattaraj *et al.*, 2009; Gázquez *et al.*, 2007; Geerlings *et al.*, 2003 and 2020; Parr and Yang, 1989):

$$\text{Electronegativity } \chi \approx 1/2(E_L + E_H) \quad (1)$$

$$\text{Global hardness } \eta \approx (E_L - E_H) \quad (2)$$

$$\text{Electrophilicity } \omega \approx (E_L + E_H)^2/4(E_L - E_H) \quad (3)$$

$$\text{Electrodonating power } \omega^- \approx (3E_H + E_L)^2/16\eta \quad (4)$$

$$\text{Electroaccepting power } \omega^+ \approx (E_H + 3E_L)^2/16\eta \quad (5)$$

$$\text{Net electrophilicity } \Delta\omega^* = \omega^+ + \omega^- \quad (6)$$

being  $E_H$  and  $E_L$  the frontier orbital energies related to the cyclopeptides considered in this research. These global reactivity descriptors that arise from conceptual DFT (Chattaraj *et al.*; Gázquez *et al.*, 2007; Geerlings *et al.*, 2003

and 2020; Parr and Yang, 1989), have been complemented by the nucleophilicity index  $N$  (Domingo *et al.*, 2008; Domingo and Pérez, 2011; Domingo *et al.*, 2016; Domingo and Sáez, 2009; Jaramillo *et al.*, 2008), that takes into account the value of the HOMO energy obtained by means of the KS scheme using an arbitrary shift of the origin with tetracyanoethylene (TCE) as a reference.

The conformers of both antimicrobial peptides were established using Marvin view 17.15 from ChemAxon [<http://www.chemaxon.com>], which was applied in order to undertake molecular mechanics calculations utilizing the MMFF94 force field with an energy window of 0.1 kcal/mol (Halgren, 1996 a,b,c and 1999; Halgren and Nachbar, 1996). This was followed by a geometry optimization and frequency calculation using the density functional tight binding (DFTB) methodology (Frisch *et al.*, 2016). This last step was required for the verification of the absence of imaginary frequencies to confirm the stability of the optimized structure as being a minimum in the energy surface. The determination of the electronic properties and the reactivity descriptors of the cyclopeptides are addressed through the MN12SX/Def2TZVP/H<sub>2</sub>O model chemistry (Peverati and Truhlar, 2012; Weigend, 2006; Weigend and Ahlrichs, 2005), because it has been previously shown that it verifies the KID procedure and satisfies the ionization energy theorem (Flores-Holguín *et al.*, 2020a, b, c; 2021a, b), with the aid of the Gaussian 16 software Frisch *et al.*, 2016) and the SMD solvation model (Marenich *et al.*, 2009). The charge of both molecules is taken equal to zero whereas the radical anion and cation are considered in the doublet spin state. The SMD solvation model was chosen because it has been shown that it provides atomic charges of the Hirshfeld type that are almost independent of the basis set, and which are usually recommended for calculations within conceptual density functional theory.

### Computational pharmacokinetics and ADMET report

The SMILES notation of the cyclopeptides were acquired by accessing the PubChem database [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>], and then were fed into the online program chemicalize from ChemAxon [<http://www.chemaxon.com>], which was considered to get a glimpse of the potential therapeutic properties of the studied molecular systems (date of access: January 2022).

A similarity search in the chemical space of compounds with molecular structures that could be compared to the ones being studied, with already known biological and pharmacological properties, was achieved through the online Molinspiration software from Molinspiration Cheminformatics [<https://www.molinspiration.com/>] (accessed, January 2022). SwissTargetPrediction is an online tool for the prediction of protein targets of small compounds, and it was used to estimate the potential bioactivity of the antimicrobial peptides studied in this research (Daina *et al.*, 2019).

Pharmacokinetics is a procedure that involves determining the likely fate of a medicinal molecule in the body, which is critical information in the creation of a new medicine. Individual indices named absorption, distribution,

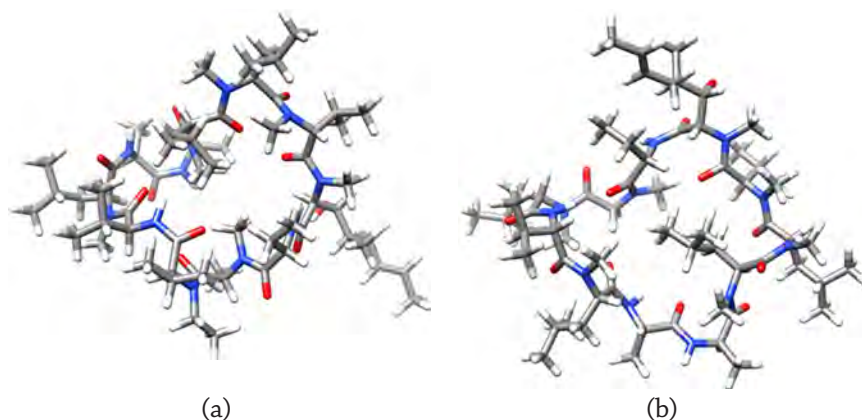


metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) factors have typically been used to analyze the associated consequences. Chemicalize and the internet available SwissADME program were used to estimate some ADMET parameters in this study (Daina *et al.*, 2017). pkCSM, a software for the prediction of small-molecule pharmacokinetic properties using SMILES that can be accessed through its linked webpage, was also used to obtain additional information regarding the Pharmacokinetics parameters and ADMET indices (Pires *et al.*, 2015).

## Results and discussion

The optimized molecular structures of the alisporivir and cyclosporin A antimicrobial peptides considered through this research using the methodology presented before are displayed in figure 2:

**Figure 2.** Optimized molecular structures of: a) alisporivir and b) cyclosporin A.



Source: Author's elaboration.

The quality of the chosen density functional may be realized by comparing its results with results from high-level computations or from experimental values. Nevertheless, this comparison is not always computationally practicable because of the large size of the molecules or the lack of for the chemical methods being explored. Our research group has developed a methodology known as KID (Flores-Holguín *et al.*, 2020a, b, c; 2021a, b), as an aid to evaluate a particular density functional with regard to its internal coherence. It is evident that within the generalized Kohn-Sham (GKS) version of DFT, some relationships exist between the KID methodology and the ionization energy theorem, which is a corollary of Janak theorem (Janak, 1978; Kanchanakungwankul and Truhlar, 2021; Kar *et al.*, 2013; Tsuneda and Hirao, 2014; Tsuneda *et al.*, 2010). This is done by connecting  $E_H$  to  $-I$  and  $E_L$  to  $-A$ , through



$$J_I = E_H + E_{gs}(N - 1) - E_{gs}(N) \quad (7)$$

$$J_A = E_L + E_{gs}(N) - E_{gs}(N + 1) \quad (8)$$

$$J_{HL} = J_I^2 + J_A^2 \quad (9)$$

Another KID descriptor  $\Delta SL$  related to the difference in energies between the SOMO and the LUMO of the neutral system has been devised to aid in the verification of the accuracy of the methodology.

The MN12SX density functional has been shown to have a Koopmans-compliant behavior in earlier studies of the chemical reactivity of diverse molecular systems (Flores-Holguín *et al.*, 2020a, b, c; 2021a,b). However, for a further validation of this model chemistry in the prediction of the chemical reactivity properties of the antimicrobial peptides considered here, additional research is necessary. The CDFT software tool was used to make this determination, and the findings are shown in table 1.

**TABLE 1.** HOMO, LUMO and SOMO orbital energies, HOMO-LUMO gap and the KID descriptors (all in eV) tested in the verification of the Koopmans-like behavior of the MN12SX density functional for the alisporivir and cyclosporin A cyclopeptides.

Molecule	HOMO	LUMO	SOMO	H-L Gap	J(I)	J(A)	J(HL)	$\Delta SL$
Alisporivir	-6.4594	-1.0123	-1.0065	5.4472	0.026	0.001	0.026	0.006
Cyclosporin A	-6.5013	0.8199	-0.7910	5.6815	0.011	0.012	0.016	0.029

Source: Author's elaboration.

The results from table 1 are very interesting because they show that there is an almost perfect fulfillment of the Janak and ionization energy theorems for the MN12SX/Def2TZVP/H2O model chemistry employed in this work.

Having verified that the MN12SX/Def2TZVP/H2O is the most adequate one for obtaining accurate results for the conceptual DFT global reactivity descriptors, the estimated values for the global reactivity descriptors (including the nucleophilicity  $N$ ) for the three molecular systems acquired utilizing the mentioned CDFT tool are displayed in table 2:

**TABLE 2.** Global reactivity descriptors for the alisporivir and cyclosporin A cyclopeptides: electronegativity ( $\chi$ ), hardness ( $\eta$ ), electrophilicity ( $\omega$ ) (all in eV), softness  $S$  (in  $eV^{-1}$ ), nucleophilicity  $N$ , electrodonating power ( $\omega^-$ ), electroaccepting power ( $\omega^+$ ) and net electrophilicity ( $\Delta\omega^{\pm}$ ) (also in eV).

Molecule	$\chi$	$\eta$	$\omega$	$S$	$N$	$\omega^-$	$\omega^+$	$\Delta\omega$
Alisporivir	3.7359	5.4472	1.2811	0.1836	2.3331	4.7705	1.0347	5.8052
Cyclosporin A	3.6606	5.6815	1.1793	0.1760	2.2912	4.5440	0.8833	5.4273

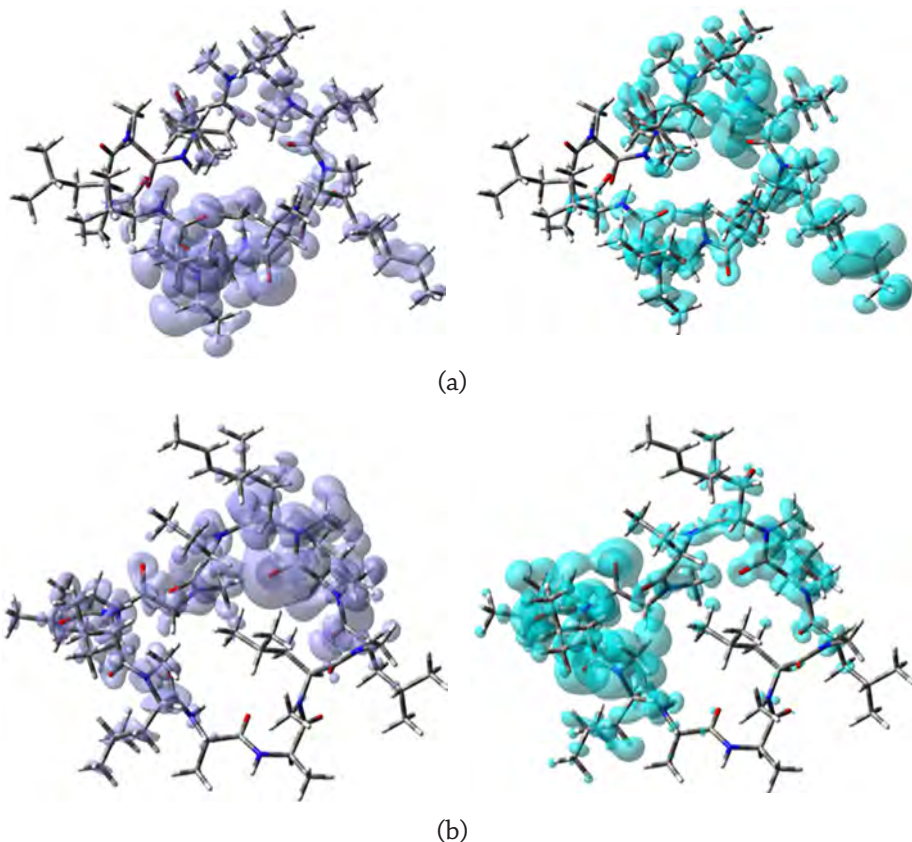
Source: Author's elaboration.



The electronegativity ( $\chi$ ) and global hardness ( $\eta$ ) are absolute values for the chemical reactivity that have not a known experimental counterpart. Indeed, they can be estimated by resorting to the experimental vertical ionization energy (I) and vertical electron affinity (A) but these values are not known for the molecule under study. A different thing can be said about the electrophilicity  $\omega$  and the nucleophilicity (N). The electrophilicity  $\omega$  index involves a compromise between the tendency of an electrophile to acquire extra electron density and its resistance to exchange electron density with the environment (Domingo *et al.*, 2016). By considering a group of Diels-Alder reactions and the electrophiles involved in them (Domingo *et al.*, 2002; Domingo and Sáez, 2009; Pérez *et al.*, 2003), a classification of organic compounds as strong, moderate, or marginal electrophiles, that is an electrophilicity  $\omega$  scale, was established, with  $\omega$  larger than 1.5 eV for the first instance, with  $\omega$  between 0.8 and 1.5 eV for the second case, and  $\omega$  smaller than 0.8 eV for the final case (Domingo *et al.*, 2002; Domingo and Sáez, 2009; Pérez *et al.*, 2003). By checking table 2, it can be said that both antimicrobial peptides may be regarded as moderate electrophiles. Domingo and his collaborators (Domingo *et al.*, 2008; Domingo and Pérez, 2011; Domingo *et al.*, 2016; Domingo and Sáez, 2009; Jaramillo *et al.*, 2008), have also proposed a nucleophilicity index N through the consideration of the HOMO energy obtained through the KS scheme with an arbitrary shift of the origin taking the molecule of tetracyanoethylene (TCE) as a reference. An analysis of a series of common nucleophilic species participating in polar organic reactions allowed them to establish a further classification of organic molecules as strong nucleophiles with  $N > 3.0$  eV, moderate nucleophiles with  $2.0 < N < 3.0$  eV and marginal nucleophiles with  $N < 2.0$  eV. By checking again table 2, it can be concluded that both molecules may be considered also as moderate nucleophiles.

The global descriptors demonstrate the chemical reactivity of each molecule in its entirety; therefore, local reactivity descriptors have been designed to assess the differences in the chemical reactivity between the areas inside a molecule. The nucleophilic and electrophilic Fukui functions (NFF and EFF) (Geerlings *et al.*, 2003; Parr and Yang, 1989) and the dual descriptor DD (Martínez-Araya, 2012a, b, and 2015; Morell *et al.*, 2005 and 2006; Torolabbé, 2007) are some of these local reactivity descriptors. They have defined as:  $NFF = \rho_N^{+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r})$ ,  $EFF = \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_N^{-1}(\mathbf{r})$  and  $DD = (\partial f(\mathbf{r})/\partial N)_{v(\mathbf{r})}$ , establishing links between the electronic densities of the various species as well as between the NFF and EFF. The NFF identifies molecular locations that are more vulnerable to nucleophilic attacks, whereas the EFF identifies regions that are more vulnerable to electrophilic attacks. The reactive locations have been successfully identified using these local reactivity characteristics. However, the DD has been discovered to be capable of describing both nucleophilic and electrophilic locations within a molecule without ambiguity (Martínez-Araya, 2015). Figure 3 shows graphical sketches of the DD for alisporivir and cyclosporin A, highlighting the locations where  $DD > 0$  and  $DD < 0$  for a better understanding of these molecules' local chemical reactivity.

**FIGURE 3.** Graphical representation of the DD of the a) alisporivir and b) cyclosporin A molecules: left: DD > 0, right: DD < 0.



Source: Author's elaboration

### Computational pharmacokinetics and ADMET report

On the basis of the methodology presented previously, the pKas of both cyclopeptides have been estimated following a simple QSAR relationship  $pK_a = 16.3088 - 0.8268 \eta$  that we have derived during the study of amino acids and small peptides, and which has been useful in the study of larger peptides as well as being of interest for the development of advanced glycation end products (AGEs) inhibitors (Frau *et al.*, 2017). These values together with some results that can be potentially useful for future QSAR studies are reported in table 3.

Although this research deals with the use and validation of certain computational techniques applied in the determination of the chemical reactivity properties of the studied molecules, it would be desirable to find some correlation between the conceptual DFT descriptors and the pharmacoki-

**TABLE 3.** Predicted parameters useful for QSAR studies for the alisporivir and cyclosporin A cyclopeptides:  $\Delta G$  of solvation (in Kcal/mol), pKa, logP, TPSA ( $\text{\AA}^2$ ) and molecular volume ( $\text{\AA}^3$ ).

Molecules	$\Delta G$ of solvation	pKa	logP	TPSA	Molecular volume
Alisporivir	-50.58	11.81	3.79	278.78	1219.70
Cyclosporin A	-47.66	11.61	3.61	278.78	1203.12

Source: Author's elaboration.

netics and ADMET indices as it has been shown for the case of the pKas. However, there is no sense in finding QSAR relationships when working with only two molecules. Some qualitative correlations can be mentioned instead. For example, logP for alisporivir is greater than for cyclosporin A and this correlates with the calculated values of the electrophilicity  $\omega$ . The same conclusions can be obtained for the TPSA and the  $\Delta G$  of solvation. Indeed, this approximate correlation is also found with the inverse of the chemical hardness  $\eta$ . This paves the way for considering these reactivity descriptors as an indication of their bioactivity when considering a larger number of molecular species.

The pharmacokinetics of a drug is evaluated through ADMET research, which is an acronymous for absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity. If absorption is unsatisfactory, the distribution and metabolism of the drug would be changed, potentially resulting in nephrotoxicity and neurotoxicity. As a result, ADMET analysis is one of the most important aspects of computational drug design. In addition to the previous conceptual DFT-based computational peptidology results, we are supplementing this study with a report of the computed ADMET features as shown in table 4.

It is important to note that both cyclopeptides display negative values for the AMES toxicity while the opposite is related to hepatotoxicity. Both peptides will be P-glycoprotein I inhibitors (P-gp I), being also P-gp substrates. None of the peptides will be inhibitors of the molecules related to cytochrome P450, while the two of them will act as substrates of the CYP3A4 variant. Finally, all the cyclic peptides considered here will display negative results regarding their behavior as hERG I inhibitors and positive with respect to act as hERG II inhibitors. As mentioned earlier, some approximate correlations may be found between the ADMET parameters and the conceptual DFT descriptors. When referring to the absorption properties, it could be seen that the values of the Caco2 permeability, measured as  $\log P_{app} 10^{-6} \text{ cm/s}$ , correlate directly with the values of the chemical hardness  $\eta$  and inversely with the results for the electrophilicity  $\omega$ . The VDss (human), measured as  $\log \text{ L/kg}$ , correlates in the same way with the conceptual DFT descriptors, while the opposite behavior is found for the BBB and CNS Permeabilities. As the information for the metabolism properties related to the behavior of the variants of the cytochrome P450 are given as Yes or No, it is not possible to establish connections with the values of the conceptual DFT descriptors. For the case of the excretion indicators, the total clearance, expressed as  $\log \text{ ml/min/kg}$ , the value for

**TABLE 4.** Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) parameters related to alisporivir and cyclosporin A pharmacokinetics.

Parameter	Alisporivir	Cyclosporin A
<b>Absorption</b>		
Water solubility (log mol/L)	-2.892	-2.892
Caco2 permeability (log Papp 10 <sup>-6</sup> cm/s)	1.699	1.716
Intestinal absorption (human) (% absorbed)	0	0
Skin permeability (log Kp)	-2.735	-2.735
P-glycoprotein substrate	Yes	Yes
P-glycoprotein I inhibitor	Yes	Yes
P-glycoprotein II inhibitor	No	No
<b>Distribution</b>		
VDss (human) ( log L/kg)	0.027	0.030
Fraction unbound (human) (Fu)	0.268	0.268
BBB permeability (log BB)	-0.921	-0.875
CNS permeability (log PS)	-2.091	-2.068
<b>Meatabolism</b>		
CYP2D6 substrate	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor	No	No
CYP2C19 inhibitor	No	No
CYP2C9 inhibitor	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	No
<b>Excretion</b>		
Total clearance (log ml/min/kg)	0.647	0.555
Renal OCT2 substrate	No	No
<b>Toxicity</b>		
AMES toxicity	No	No
Maximum tolerated dose (log mg/kg/day)	0.429	0.430
hERG I inhibitor	No	No
hERG II inhibitor	Yes	Yes
Oral rat acute toxicity (LD50) (mol/kg)	2.483	2.483
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg-bw/day)	8.605	8.940
Hepatotoxicity	Yes	Yes
Skin sensitization	No	No
<i>T. Pyriformis</i> toxicity (log µg/L)	0.285	0.285
Minnow toxicity (log mM)	18.400	18.952

Source: Author's elaboration.

alisporivir is larger than for cyclosporin A, allowing to arrive to a similar conclusion, that is, the values correlate positively with the electrophilicity  $\omega$  and inversely with the chemical hardness  $\eta$ . An opposite behavior is observed for the oral rat chronic toxicity (LOAEL), expressed as log mg/kg-bw/day, and for the case of the Minnow toxicity (log mM).

## Conclusions

As this research is based on the application of a computational methodology developed by our research group for the study of the chemical reactivity of peptides, it is natural to give some impressions about the validation of this methodology for the cases under study. The chemical reactivities of two antimicrobial peptides, alisporivir and cyclosporin A, have been thoroughly investigated by optimizing their structures using the DFTB methodology and calculating their electronic properties using a high-quality model chemistry, namely MN12SX/Def2TZVP/H<sub>2</sub>O. This model chemistry was already used in previous research, demonstrating its utility for this type of calculations. However, an involved estimation of the KID descriptors for all the molecules demonstrated the ability of the MN12SX density functional for the accurate estimation of the frontier orbital energies based on the KID procedure methodology. The fact that the energy of the LUMO and of the SOMO (or the HOMO energy of the anion) are almost the same, which is reflected in the KID accuracy descriptor  $\Delta SL$  being very close to zero, is an indication that the derivative discontinuity is negligible for the chosen density functional. This is translated as the ability of the LUMO energy to reflect with precision the electron affinity of the molecule, implying that the chemical reactivity parameters obtained by considering this density functional will be very accurate. This is a very important result because it allowed the estimation of the accuracy of the results based only on the fulfillment of some intrinsic requirements (like the Janak and ionization energy theorems) without the need to resort to the comparison with experimental results that are not available, as in the present case.

By considering our suggested conceptual DFT-based computational peptidology methodology, both AMPs have been studied by applying certain techniques generally used in the procedure of drug discovery and development. The physicochemical attributes and ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) indices associated with their bioavailability and pharmacokinetics were forecasted and analyzed as descriptors that could be useful in future drug development research. Although it has not been possible to establish reliable QSAR relationships between the conceptual DFT descriptors and the pharmacokinetics and ADMET indices due to the small number of molecular species studied, it has been possible to find approximate qualitative relationships in terms of their relative values. Thus, we were able to establish some relationships for the Caco2 permeability, the VD<sub>ss</sub> (human), the BBB and CBS permeabilities, the total clearance, the oral rat chronic toxicity (LOAEL) and the Minnow toxicity of alisporivir and cyclosporin A in terms of the chemical hardness  $\eta$  and electrophilicity  $\omega$ , being directly or inversely. These conclusions pave the way for considering these conceptual DFT reactivity indices as descriptors of the bioactivity in future studies considering a larger number of potential therapeutic drugs.

## References

- Ayers, P. and Parr, R. (2000). The variational principles for describing chemical reactions: The Fukui function and chemical hardness revisited. *Journal of the American Chemical Society*, 122: 2010-2018. <https://doi.org/10.1021/ja9924039>
- Bajorath, J. (ed.) (2014). *Cheminformatics for drug discovery*. WI- LEY, A. New Jersey: John Wiley & Sons Publication, Hoboken.
- Begam, B. F. and Kumar, J. S. (2012). A study on cheminformatics and its applications on modern drug discovery. *Procedia Engineering*, 38: 1264-1275. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2012.06.156>
- Benjamin, B. (2015). *Basic principles of drug discovery and development*. Amsterdam Netherlands: Academic Press.
- Chakraborty, A., Pan, S. and Chattaraj, P. K. (2012). Biological activity and toxicity: A conceptual DFT approach. In *Structure and Bonding*. Berlin, Heidelberg: Springer, 143-179.
- Chattaraj, P., Chakraborty, A. and Giri, S. (2009). Net electrophilicity. *Journal of Physical Chemistry A*, 113(37): 10068-10074. <https://doi.org/10.1021/jp904674x>
- Cramer, C. (2004). *Essentials of computational chemistry – Theories and models*, 2nd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019). Swiss target prediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1): W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- Domingo, L. R., Aurell, M., Pérez, P. and Contreras, R. (2002). Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions. *Tetrahedron*, 58(22): 4417-4423. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00410-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00410-6)
- Domingo, L. R., Chamorro, E. and Pérez, P. (2008). Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. a theoretical study. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(12): 4615-4624. <https://doi.org/10.1021/jo800572a>
- Domingo, L. R. and Pérez, P. (2011). The nucleophilicity  $n$  index in organic chemistry. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9: 7168-7175. <https://doi.org/10.1039/C1OB05856H>
- Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M. and Pérez, P. (2016). Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, 21: 748. <https://doi.org/10.3390/molecules21060748>
- Domingo, L. R. and Sáez, J. A. (2009). Understanding the mechanism of polar Diels-Alder reactions. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 7(17): 3576-3583. <https://doi.org/10.1039/B909611F>
- Engel, T. and Gasteiger, J., (eds.) (2018a). *Applied cheminformatics: achievements and future opportunities*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH.

- Engel, T. and Gasteiger, J., (eds.) (2018b). *Chemoinformatics: basic concepts and methods*. Wiley-VCH, Weinheim.
- Flores-Holguín, N., Frau, J. and Glossman-Mitnik, D. (2020a). A fast and simple evaluation of the chemical reactivity properties of the pristinamycin family of antimicrobial peptides. *Chemical Physics Letters*, 739: 137021. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.137021>
- Flores-Holguín, N., Frau, J. and Glossman-Mitnik, D. (2020b). Conceptual DFT-based computational peptidology of marine natural compounds: discodermins A–H. *Molecules*, 25(18): 4158. <https://doi.org/10.3390/molecules25184158>
- Flores-Holguín, N., Frau, J. and Glossman-Mitnik, D. (2020c). Virtual screening of marine natural compounds by means of chemoinformatics and CDFT-based computational peptidology. *Marine Drugs*, 18(9): 478. <https://doi.org/10.3390/md18090478>
- Flores-Holguín, N., Frau, J. and Glossman-Mitnik, D. (2021a). A CDFT-based computational peptidology (CDFT-CP) Study of the chemical reactivity and bioactivity of the marine-derived alternaramide cyclopentadepsipeptide. *Journal of Chemistry*, 2021: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/2989611>
- Flores-Holguín, N., Frau, J. and Glossman-Mitnik, D. (2021b). Conceptual DFT as a helpful chemoinformatics tool for the study of the clavamin family of antimicrobial marine peptides. In De Lazaro, S. R., Da Silveira Lacerda, L. H. and Pontes Ribeiro, R. A. (eds.), *Density functional theory*. London, UK: IntechOpen, chap. 3, 57-67.
- Frau, J., Hernández-Haro, N. and Glossman-Mitnik, D. (2017). Computational prediction of the pKas of small peptides through conceptual DFT descriptors. *Chemical Physics Letters*, 671: 138-141. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2017.01.038>
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V. G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M. J., Heyd, J. J., Brothers, E. N., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T. A., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A. P., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J. M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J. B. and Fox, D. J. (2016). Gaussian 16 Revision C.01. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- Gázquez, J., Cedillo, A. and Vela, A. (2007). Electrodonating and electroaccepting powers. *Journal of Physical Chemistry A*, 111(10): 1966-1970. <https://doi.org/10.1021/jp065459f>
- Geerlings, P., Chamorro, E., Chattaraj, P. K., Proft, F. D., Gázquez, J. L., Liu, S., Morrell, C., Toro-Labbé, A., Vela, A. and Ayers, P. (2020). Conceptual density functional theory: status, prospects, issues. *Theoretical Chemistry Accounts*, 139(2):



36. <https://doi.org/10.1021/jp065459f>
- Geerlings, P., De Proft, F. and Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical Reviews*, 103: 1793-1873. <https://doi.org/10.1021/cr990029p>
- Guha, R. and Bender, A., (eds.) (2012). *Computational approaches in cheminformatics and bioinformatics*. Wiley, Hoboken, N. J.
- Halgren, T. A. (1996a). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6): 490-519. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/6C490::AID-JCC13E3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6C490::AID-JCC13E3.0.CO;2-P)
- Halgren, T. A. (1996b). Merck Molecular Force Field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6): 520-552. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/63C520::AID-JCC23E3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/63C520::AID-JCC23E3.0.CO;2-W)
- Halgren, T. A. (1996c). Merck molecular force field. V. Extension of MMFF94 using experimental data, additional computational data, and empirical rules. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6): 616-641. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/63C616::AID-JCC53E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/63C616::AID-JCC53E3.0.CO;2-X)
- Halgren, T. A. (1999). MMFF VI. MMFF94s Option for energy minimization studies. *Journal of Computational Chemistry*, 20(7): 720-729. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199905\)20:73C720::AID-JCC73E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199905)20:73C720::AID-JCC73E3.0.CO;2-X)
- Halgren, T. A. and Nachbar, R. B. (1996). Merck molecular force field. IV. Conformational energies and geometries for MMFF94. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6): 587-615. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/63C587::AID-JCC43E3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/63C587::AID-JCC43E3.0.CO;2-Q)
- Janak, J. (1978). Proof that  $\partial E/\partial n_i = E$  in density functional theory. *Physical Review B*, 18: 7165-7168. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.18.7165>
- Jaramillo, P., Domingo, L. R., Chamorro, E. and Pérez, P. (2008). A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 865(1-3): 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2008.06.022>
- Jensen, F. (2007). *Introduction to computational chemistry*, 2nd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons.
- Kanchanakungwankul, S. and Truhlar, D. G. (2021). Examination of how well long-range-corrected density functionals satisfy the ionization energy theorem. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 17(8): 4823-4830. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00440>
- Kar, R., Song, J.-W. and Hirao, K. (2013). Long-range corrected functionals satisfy Koopmans' theorem: calculation of correlation and relaxation energies. *Journal of Computational Chemistry*, 34(11): 958-964. <https://doi.org/10.1002/jcc.23222>
- Lampel, A., Ulijn, R. V. and Tuttle, T. (2018). Guiding principles for peptide nanotechnology through directed discovery. *Chemical Society Reviews*, 47(10): 3737-3758. <https://doi.org/10.1039/C8CS00177D>
- Lewars, E. (2003). *Computational chemistry – Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

- Mahlapuu, M., Håkansson, J., Ringstad, L. and Björn, C. (2016). Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6(104): 1-12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>
- Marenich, A., Cramer, C. J. and Truhlar, D. G. (2009). Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *Journal of Physical Chemistry B*, 113: 6378-6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
- Martínez-Araya, J. I. (2012). Explaining reaction mechanisms using the dual descriptor: a complementary tool to the molecular electrostatic potential. *Journal of Molecular Modeling*, 19(7): 2715-2722. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1520-2>
- Martínez-Araya, J. I. (2012). Revisiting caffeine's capabilities as a complexation agent to silver cation in mining processes by means of the dual descriptor – A conceptual DFT approach. *Journal of Molecular Modeling*, 18: 4299-4307. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1405-4>
- Martínez-Araya, J. I. (2015). Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions? *Journal of Mathematical Chemistry*, 53(2): 451-465. <https://doi.org/10.1007/s10910-014-0437-7>
- Medina-Franco, J. L. and Saldivar-González, F. I. (2020). Cheminformatics to characterize pharmacologically active natural products. *Biomolecules*, 10(11): 1566. <https://doi.org/10.3390/biom10111566>
- Morell, C., Grand, A. and Toro-Labbé, A. (2005). New dual descriptor for chemical reactivity. *Journal of Physical Chemistry A*, 109: 205-212. <https://doi.org/10.1021/jp046577a>
- Morell, C., Grand, A. and Toro-Labbé, A. (2006). Theoretical support for using the  $\Delta r$  descriptor. *Chemical Physics Letters*, 425: 342-346. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.05.003>
- Parr, R. and Yang, W. (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. New York Oxford University Press.
- Pawlotsky, J.-M. (2020). COVID-19 pandemic: time to revive the cyclophilin inhibitor alisporivir. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16): 2191-2194. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa587>
- Pérez, P., Domingo, L. R., Aurell, M. J. and Contreras, R. (2003). Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron*, 59(17): 3117-3125. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00374-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00374-0)
- Peverati, R. and Truhlar, D. G. (2012). Screened-exchange density functionals with broad accuracy for chemistry and solid-state physics. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(47): 16187-16191. <https://doi.org/10.1039/C2CP42576A>
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., and Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9): 4066-4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Poater, A., Saliner, A. G., Carbó-Dorca, R., Poater, J., Solá, M., Cavallo, L. and Worth, A. P. (2009). Modeling the structure-property relationships of nanoneedles: a

- journey toward nanomedicine. *Journal of Computational Chemistry*, 30(2): 275-284. <https://doi.org/10.1002/jcc.21041>
- Poater, A., Saliner, A. G., Solá, M., Cavallo, L. and Worth, A. P. (2010). Computational methods to predict the reactivity of nanoparticles through structure-property relationships. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(3): 295-305. <https://doi.org/10.1517/17425240903508756>.
- Toro-Labbé, A. (ed.) (2007). *Theoretical aspects of chemical reactivity*. Amsterdam: Elsevier Science.
- Tsuneda, T. and Hirao K. (2014). Long-range correction for density functional theory. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 4(4): 375-390. <https://doi.org/10.1002/wcms.1178>
- Tsuneda, T., Song, J.-W., Suzuki, S. and Hirao, K. (2010). On Koopmans' theorem in density functional theory. *The Journal of Chemical Physics*, 133(17): 174101. <https://doi.org/10.1063/1.3491272>
- Ulijn, R. V. and Jerala, R. (2018). Peptide and protein nanotechnology into the 2020s: Beyond biology. *Chemical Society Reviews*, 47(10): 3391-3394. <https://doi.org/10.1039/C8CS90055H>
- Varnek, A. and Tropsha, A. (eds.) (2008). *Cheminformatics approaches to virtual screening*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry.
- Weigend, F. (2006). Accurate coulomb-fitting basis sets for H to R. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 8: 1057-1065. <https://doi.org/10.1039/B515623H>
- Weigend, F. and Ahlrichs, R. (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7: 3297-3305. <https://doi.org/https://doi.org/10.1039/B508541A>
- Young, D. (2001). *Computational chemistry – A practical guide for applying techniques to real-world problems*. New York: John Wiley & Sons.



# Oligomeric approach to 2D materials modeling<sup>◇</sup>

## Enfoque oligómero para simulación de materiales 2D

Serguei Fomine,<sup>\*,†</sup> Wilmer Esteban Vallejo Narváez,<sup>\*</sup>  
César Gabriel Vera de la Garza,<sup>\*</sup> Luis Daniel Solís Rodríguez<sup>\*</sup>

**ABSTRACT:** Oligomeric approach has been originally developed to study electronic properties of conjugated polymers. This approach allows to access electronic properties of 1D systems otherwise difficult to calculate. We successfully extended this method to study electronic properties of 2D materials. In this review we summarize our recent work in this area. It has been established that large graphene nanoflake possess multiconfigurational singlet or even high spin ground state. Doping of 2D systems has also been explored and it has been demonstrated that doping allows to tune their electronic properties, including ionization potentials, electron affinities, reorganization energies and the very nature of the ground state. The electronic properties of novel 2D allotropies of carbon, phosphorus, germanium and silicon have been studied as well as their complexes with Li. Heterostructures, of different 2D allotropies are readily formed. This is an alternative method for tuning of their electronic properties.

**KEYWORDS:** 2D-materials, nanoflakes, graphene allotropies, oligomeric approach, density functional theory.

**RESUMEN:** El enfoque oligomérico se desarrolló originalmente para estudiar las propiedades electrónicas de los polímeros conjugados. Este método permite acceder a las propiedades electrónicas de los sistemas 1D que de otro modo son difíciles de calcular. Hemos empleado con éxito este método para estudiar las propiedades electrónicas de materiales 2D. En la presente revisión presentamos nuestro trabajo reciente en esta área. Se ha establecido que las nanohojuelas de grafeno grandes poseen estado fundamental multiconfiguracional o incluso uno de alto espín. También, se ha estudiado el dopaje de sistemas 2D y se ha demostrado que este permite modificar sus propiedades electrónicas, tales como los potenciales de ionización, afinidades electrónicas, energías de reorganización y la naturaleza del estado fundamental. Se han estudiado las propiedades electrónicas de las nuevas formas alotrópicas 2D de carbono, fósforo, germanio y silicio, así como sus complejos con Li. Se encontró que se forman fácilmente heteroestructuras de diferentes alotropías 2D. Este es un método alternativo para la modulación de propiedades electrónicas de dichas formas alotrópicas.

**PALABRAS CLAVE:** materiales 2D, nanohojuelas, grafeno, formas alotrópicas, enfoque oligómero, teoría de funcionales de la densidad.

Received: September 2, 2021. Accepted: November 15, 2021. Published: December 8, 2021.

<sup>◇</sup> We acknowledge the financial support from PAPIIT (Grant IN201219/32) and from Conacyt (Grant 251684).

<sup>\*</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones en Materiales.

<sup>†</sup> Correspondence author: fomine@unam.mx



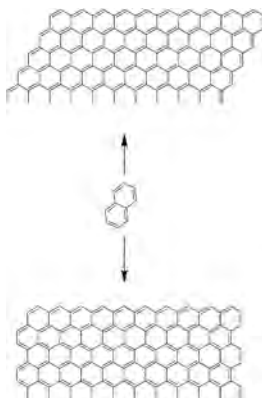
## Introduction

It can be said that nowadays the world of materials undergoes a silent revolution. The revolution is dual, consisting of size and dimension change. Electronic devices grow smaller and 2D materials gain their importance. A few decades ago, the mainstream of materials science were 3D and 1D materials: solids and polymers, respectively. Their properties were very well studied and understood, and their weak and strong sides were completely recognized. It was not until 1986 (Joensen *et al.*, 1986) when the first 2D material ( $\text{MoS}_2$ ) was synthesized, that scientific community starts viewing 2D materials as something worth studying. However, the real shift of scientific paradigm arrived in 2004, after graphene discovery (Novoselov *et al.*, 2004). It has been perceived that 2D materials combine the best of two worlds — the worlds of 1D and 3D materials. At the same time the bottom-up approach was taking over the top-down one in materials science stimulated by fundamental limitations of further device miniaturization in microelectronics. These two global tendencies have brought interest of many researchers to nanoscopic 2D systems. It is well recognized that nanoparticles possess qualitatively different properties from those of bulk, due to much higher ratio of the number of surface atoms to the number of bulk atoms. This makes modeling of nano systems quite a challenging task. If we consider conventional modeling methods for solids; periodic boundary condition (PBC) methods which are widely applied to solids, polymers and infinite 2D systems, they are incapable to capture the nano size effects. PBC methods use translational symmetry to define 3D, 2D or 1D systems and cannot describe the effect of quantum confinement and surface atoms. The supercell approach is not very helpful either since it drastically increases the computational demands and impractical for nano sized systems. Moreover, PBC approach is intrinsically incapable to provide such an important information as ionization potentials, electron affinities and relaxation energies. An obvious alternative to PBC method —direct optimization of a nanocluster is still out of reach for modern computers, since a nanoparticle may contain much more than several thousand of atoms a practical limit for nowadays computers. However, there is a workaround for this problem; so-called oligomeric approach which has been successfully used for a long time to study electronic properties of conjugated polymers (Zade *et al.*, 2011). It consists in the calculation of electronic properties of increasing size oligomers and then extrapolating these properties to the infinite system. Similar approach can be used for nanosized 2D systems too. Moreover, nanosized 2D systems of graphene, doped graphene and other 2D nanoflakes are interesting objects on its own due to notable influence of size on their electronic properties. In this work we would like to review our research of the last years to show how the oligomeric approach can be applied to 2D nano systems to explore their electronic properties.

## Graphene nanoflakes

A systematic study of the electronic structure of polycyclic hydrocarbons from naphthalene to a system containing up to 80 fused benzene rings has been conducted (Torres, Guadarrama and Fomine 2014) (figure 1). Geometries were optimized for closed shell singlet, open shell singlet, triplet and multiplet states at B3LYP/cc-pVDZ level of theory. Complete active space self-consistent field (CASSCF) (10,10)/6-31G(d) single point energy evaluation has been carried out for all optimized structures. The complete active space and D1 diagnostic calculations (Hättig, 2003) demonstrated that for graphene nanoflakes containing more than 40 fused benzene rings the ground state becomes multiconfigurational. The largest nanoflakes (NFs) can be defined as polyradicals. Because of this fact single determinant methods should be used with caution for large polycyclic hydrocarbons including graphene (NFs). However, we would like to note that multiconfigurational character does not necessarily means the polyradical state.

**Figure 1.** Studied graphene NFs of different sizes starting from naphthalene.

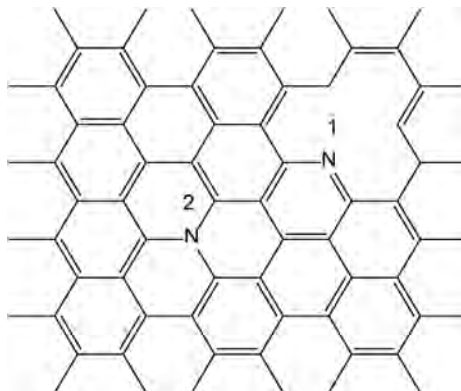


Note: Two types of NFs have been explored: NFs with long zigzag and long armchair edges, respectively.  
Source: Author's elaboration.

All medium size graphene NFs have multiconfigurational singlet ground state. It has only two dominant configurations: ground state singlet and doubly excited singlet. Thus, small polycyclic hydrocarbons have mostly closed shell singlet ground state, the medium size systems have notable multiconfigurational ground state (singlet or triplet) with only moderate polyradical character. The ground state of the largest systems is open-shell singlets with polyradical characters.

Nitrogen doping can be used to tune the electronic structure of graphene NFs (Torres and Fomine, 2015). Hybrid B3LYP (Becke, 1993) double hybrid B2LYP (Zhang *et al.*, 2009) functionals and CASSCF (Hegarty & Robb, 1979) methods have been used for this study (figure 2).

Figure 2. Nitrogen doped graphene NFs. 1-pyridinic nitrogen. 2-graphitic nitrogen.



Source: Author's elaboration.

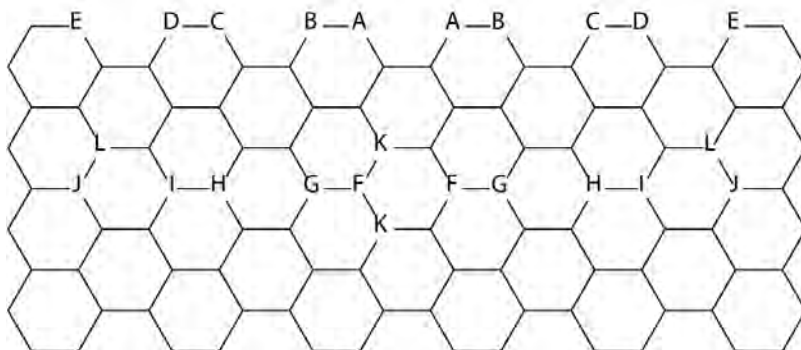
In all but one case, the restricted B3LYP solutions showed triplet instability and the CASSCF calculations provided evidence for multiconfigurational nature of the ground state, with contributions from two dominant configurations. It is interesting to note that doping does affect the multiconfigurational character of the NFs in their neutral state. The relative stability of doped NFs depends mostly on the mutual position of the dopant atoms and much less on the position of nitrogen atoms within the NF. N-graphitic doping affects the cationic states notably more than anionic ones, due the participation of the nitrogen atoms in the stabilization of the positive charge, resulting in a drop of ionization potentials (IPs) for N-graphitic doped systems. Nitrogen atoms do not participate in the negative charge stabilization of anionic species and, therefore, the doping does not affect the electron affinities (EAs). The unrestricted B3LYP method is the method of choice for the calculation of IPs, EAs and reorganization energies. Restricted B3LYP and B2PLYP produce less reliable results for both IPs and EAs, while CASSCF strongly underestimates the electron affinities. This shortcoming of CASSCF could be overcome using a perturbative correction to the CASSCF energy. However, the computational cost of this correction is prohibitively high to implement for such large systems. B2PLYP poor results are probably due to the low “quality” of the closed shell reference wavefunction and lack of static correlation. This is also true for reorganization energies where restricted B3LYP produces qualitatively incorrect results. Doping changes the reorganization energy of the nanoflakes; the hole reorganization energy is generally higher than the corresponding electron reorganization energy due to the participation of nitrogen atoms in the stabilization of the positive charge. Single determinant methods do not provide meaningful description for neutral species, however, for the ionic species this is not the case and single determinant methods give a reasonable description. As a result, single



determinant methods do not provide a well-balanced description for both structures, giving too low IPs and too high EAs. They notably overestimate the energy of neutral species. Depending on the type of doping, nitrogen atom (pyridinic or graphitic) can be **p** or **n** type dopant, respectively.

Boron is another element which can be used to tune the properties of graphene NFs (Torres, Flores, Fomina *et al.*, 2016). Boron is located just before carbon in the Periodic Table, while nitrogen is followed by carbon. Nitrogen has an extra electron compared to carbon, while boron has one electron less than carbon. B3LYP and CASSCF methods were applied to study graphene NFs doped with boron atoms. Both methods DFT and CASSCF agree on the relative stability of studied isomers. Figure 3 shows the studied NFs.

**Figure 3.** Positions of boron atoms in graphene NFs.



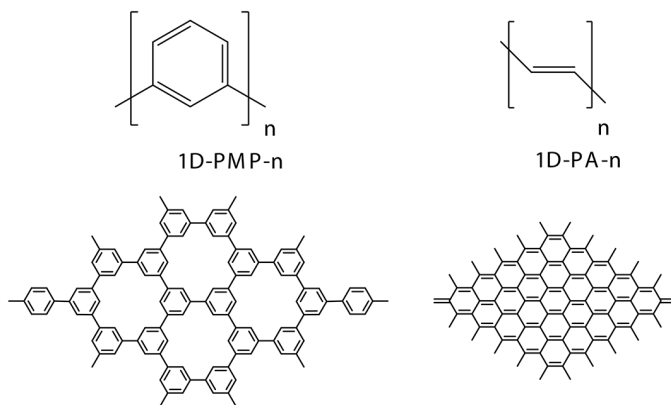
Note: There are 2 boron atoms per NF, their positions are marked by the same letters.  
Source: Author's elaboration.

The restricted B3LYP solutions were found to be unstable in all but two cases, and CASSCF calculations prove the multiconfigurational character of the ground states contributing with two most important configurations. The distance between dopant atoms, their mutual positions and their locations within the nanoflake impacted the relative stability of doped systems. Thus, for the models where boron atoms are well separated from one another, the ground state is single configurational. Boron doping does not modify the IPs of doped nanoflakes. However, it notably increases the EAs of core-doped nanoflakes presumably due to reduction of total electron repulsion energy in doped systems. The doping has a notable impact on the reorganization energy of the NFs too. Doping changes the reorganization energies of boron doped NFs which are always higher than the reorganization energies of pristine- and N-doped NFs. Moreover, the core-doped NFs have higher reorganization energies compared to the edge-doped ones. The presence of the empty p-orbitals on B atoms in the core-doped nanoflakes also

notably increases EAs of boron doped systems compared to nitrogen doped ones, confirming *p*-type doping for core-doped systems. It is interesting to note that all triplets are single configurational states since static correlation is less important for triplets compared to singlets (Torres *et al.*, 2014).

The understanding of the fundamental differences between 1D and 2D systems is very important for the device design, therefore, it has been conducted a comparative study of 1D and 2D  $\pi$ -conjugated systems at D3bj dispersion corrected (Grimme *et al.*, 2010) B3LYP and restricted active space (RAS) levels of theory, using oligomeric approach. Two sets of systems differing by the connection density have been studied (figure 4). The connection density of atom A represents the number of atoms of the same type forming covalent bonds with atom A. Thus, the connection density for carbon atom in graphene is 3, in polyacetylene is 2. Explored systems were poly-*m*-phenylene (1D-PMP) and the corresponding 2D analogue: porous graphene (2D-PMP). The second one is trans-polyacetylene (1D-PA) oligomers and graphene nanoflakes(2D-PA).

Figure 4. Studied 1D and 2D conjugated systems.



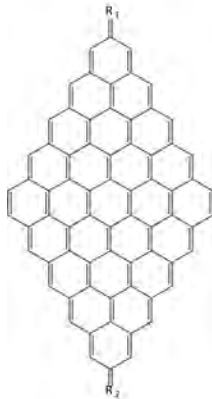
Source: Author's elaboration.

The difference between 1D and 2D conjugated systems depends on the connection densities in 2D systems. Higher connection density implies greater differences between 1D and 2D electronic structures. The difference between 1D and 2D-PMP lies in smaller bandgaps ( $E_g$ s), and higher IP's and EA's for 2D-PMP of similar sizes. 2D-PMP systems have higher IPs, EAs and lower  $E_g$  than 1D-PMP of the similar size. The ground state is closed shell singlet for both 1D and 2D-PMP. The difference between 1D and 2D-PA is much more striking and mostly related with the nature of the ground states of 2D-PA, varying from closed shell singlet to multiconfigurational singlet states and further to the high spin ground states. They possess from 4 to 12 unpaired electrons depending on the size of 2D-PA. Both RAS and DFT cal-

culations confirm the high spin nature of the ground states for large **2D-PAs**. On the other hand, **1D-PAs** have a closed singlet ground state independently on the size of the oligomer. The higher connection density in **2D-PA** affects not only the nature of the ground states but also the  $E_g$ s and EAs.  $E_g$  drops much more rapidly for **2D-PA** with size than for **2D-PMP** and EAs of **2D-PA** are always lower than these of **1D-PA** of the same size due to greater electron repulsion.

Another important difference between 1D and 2D conjugated oligomers is the existence of high spin ground states for the latter. It has been studied the effect of the substituents on the electronic properties of graphene nanoflakes possessing high spin ground state, using D3bj dispersion corrected (Grimme *et al.*, 2010) B3LYP functional in combination with cc-pVDZ basis set as well as CASSCF methods (Torres, Flores and Fomine, 2016).

**Figure 5.** Graphene nanoflake showing high spin ground state.



Source: Author's elaboration.

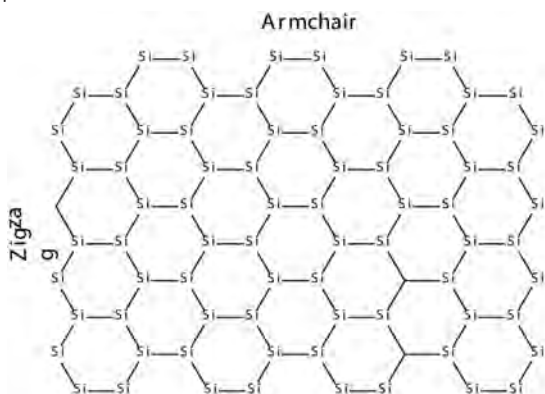
The results of DFT and CASSCF calculations qualitatively agree with each other. It has been found that the origin of high spin ground states is due to non-disjoint character of highest SOMO's orbitals, causing strong exchange coupling between electrons. This explains the violation of the Ovchinnikov rule (Ovchinnikov, 1978). It is interesting to note that the substituents affect the nature of the ground state. The electron withdrawing substituents, especially these with cyano groups favor the singlet ground state. The effect of the electron donating groups is more erratic. They can promote both high and low spin ground states. The side groups affect the topology of single occupied molecular orbitals, modifying the exchange interactions. Hence, depending on the type of substituents, one or another spin state could be favored. The substitution of the nanoflake increases the reorganization energies which could be connected to the less rigid structure of

the NFs bearing side groups compared to pristine NF. The rise of the reorganization energy also depends on the substituent nature. However, both, withdrawing and electron donating substituents increase the reorganization energies as well as  $E_g$ s.

## Silicene nanoflakes

Other elements such as silicon and phosphorus are also known to form 2D structures, therefore, the electronic properties of rectangular silicene nano clusters (nanoflakes) with hydrogen passivated edges with two zigzag and two armchair edges have been explored (Pablo-Pedro *et al.*, 2017).

**Figure 6.** An example of studied silicene nanoflake.



Source: Author's elaboration.

By using DFT and CASSCF methods we have found that for the nanoflakes where zigzag edge is larger than the armchair one, the ground state is a singlet ( $S = 0$ ). However, a switching from a singlet ( $S = 0$ ) to a triplet ( $S = 1$ ) ground state is observed when zigzag side becomes larger than the armchair edge. Modeling of Raman spectrum revealed that, the  $S = 0$  and  $S = 1$  ground states can be characterized by  $E_{2g}$  (G) and A (D) Raman modes. Furthermore, silicene nanoflakes are shown to have HOMO-LUMO energy gaps, which decrease as a function of number of atoms of edges for both singlet and triplet ground states. Silicene nanoflakes with a  $S = 1$  ground state can be potentially used for silicene-based spintronic devices.

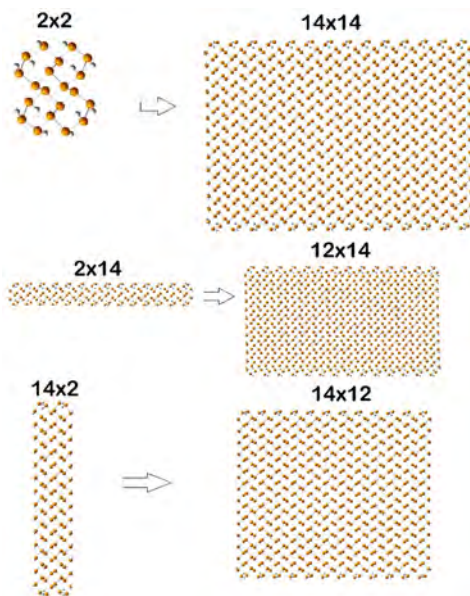
Since high-performance materials rely on small reorganization energies to facilitate both charge separation and charge transport, DFT calculations have been performed to estimate reorganization energies silicene nanoflakes. It was observed that across all geometries, silicene nanoflakes feature larger electron affinities and highly stabilized anionic states, indicating their

potential as *n*-type materials. These findings suggest that fine-tuning of the size of nanoflakes along the “zigzag” and “armchair” directions may permit the design of novel *n*-type electronic materials and spintronics devices that incorporate both high electron affinities and very low internal reorganization energies (Pablo-Pedro *et al.*, 2018).

## Phosphorene nanoflakes

Phosphorus is another element readily forming 2D structures (phosphorene). Hydrogen passivated phosphorene NFs of different shapes and sizes have been explored using dispersion corrected (Grimme *et al.*, 2010) BHandHLYP hybrid functional (Olmeda *et al.*, 2018).

**Figure 7.** Smallest and largest phosphorene nanoflakes of each type used for the study.



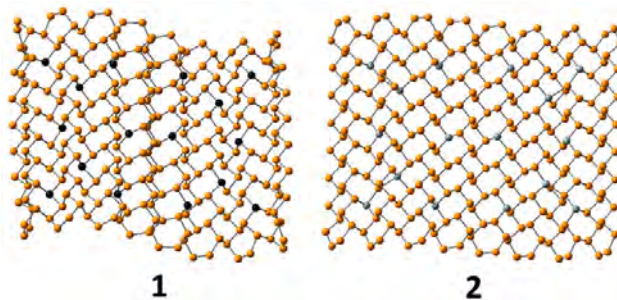
Source: Author's elaboration.

It is known that this functional accurately reproduces the experimental bond lengths and valence angles of black phosphorus. As expected, all NFs were found to have singlet ground state and their  $E_{gs}$  decrease linearly with  $1/N$ , where  $N$  is the number of P atoms in the NF. This behavior resembles that of organic conjugated polymers due to the overlapping of  $3p_z$  orbitals of the P atoms. It seems that the topology of the nanoflake edges does not affect  $E_g$ . IPs and EAs generally grow smaller with increasing of nanoflake size. The change in IPs and EAs with size correlates with the delocalization pattern of polaron cations and anions in the nanoflakes. Shape and nature or

the longest edge (zigzag or armchair) affect both the IP and EA. Square nanoflake always have lower  $E_g$  than rectangular nanoflakes with the same number of atoms due to larger number of connections per atom. Theoretically calculated low hole reorganization energies (less than 0.1 eV) agree well with experimentally determined high hole mobility in phosphorene (Liu *et al.*, 2014). The low hole reorganization energies are due to the better ability of phosphorene nanoflakes to delocalize polaron cations compared to polaron anions.

Properties of phosphorene can also be modified by doping. These properties tuning by Al and Si doping has been studied using hybrid functional BHandHLYP and CASSCF methods (Olmedo *et al.*, 2019). The examples are shown in figure 8.

**Figure 8.** Geometry of the most heavily doped phosphorene nanoflakes with aluminum (1) (aluminum atoms shown in black) and silicon (2) (silicon atoms shown in gray).



Source: Author's elaboration.

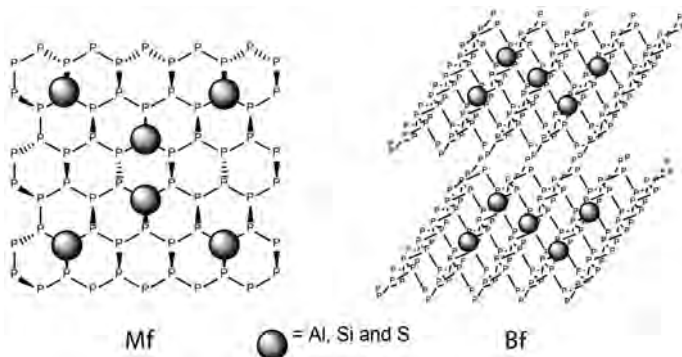
Doping of phosphorene NFs with Al and Si changes NF geometry, it increases the bond length alternation and change NF shape. Doped NFs adopt wavyshape-like geometry, which is most notable for Al doping, these effects grow with the doping level. All dopant atoms are positively charged in doped NFs, Al being about twice as positive as Si due to lower electronegativity. Doping also decreases singlet-triplet splitting in the NFs. This effect is most notable for Si doping where singlet and triplet states become virtually degenerated. Doping also reduces band gaps and changes the nature of the ground states for Si-doped systems. The ground state of Si-doped NFs becomes polyradical, in which unpaired electrons are located at Si atoms. Generally, odd number of valence electrons at a dopant atom leads to closed-shell ground state, while even number produces polyradical ground state in case of phosphorene. Doped systems show increased EAs, while the IPs are much less affected. The reason for this is that cation polarons are mostly localized over P atoms, whereas polaron anion delocalization involves  $3p_z$  orbitals of dopant atoms. Doping also impacts the reorganization energies in-

creasing them for all dopant types. Al-doped systems can still be considered as hole transport materials like phosphorene, while Si doping produces materials with similar reorganization energies for both electrons and holes and in some cases can they be considered as electron transport materials. The edge doping results in less stable systems than core doping for both Al and Si. Moreover, edge-doped systems show higher reorganization energies and are less relevant than core doped nanoflakes due to higher total energies.

To understand the evolution of the properties of the NF within third dimension, phosphorene monoflakes (Mfs) and biflakes (Bfs) doped with Al, Si, and S atoms have been explored focusing on their structural features and electronic properties (De la Garza, Rodríguez *et al.* 2021). These systems were examined using TPSS meta GGA functional coupled with def2-SVP basis set, CASSCF method has also been used. The results indicate that Al and Si substitution produces significant structural distortions in both Mfs and Bfs compared to S-substituted and pristine systems. Specifically, Al, Si and S cause a drop in  $E_g$  and IPs and an increase of EAs compared to pristine Mfs. In addition, Al doping enhances the hole mobility in the Mfs, while S and Si doping affects similarly EAs and reorganization energies.

In case of Bfs, Si-Si and Al-P interlaminar interactions were observed, which cause structural distortions due to high binding energies for Si and Al doped Bfs. Si doping does not generate substantial alterations in  $E_g$ s. However, it leads to high hole mobility, which is not the case for Si-Mfs. Furthermore, Si and Al doping increases IP of Mfs compared to Bfs, which is observed over the entire range of studied doping concentrations. For EAs, all Bfs follow the tendency noted for their monolayer counterparts. Al doped Bfs exhibit high hole mobility, while there was no correlation between doping level and reorganization energies for the system containing sulfur. These results suggest that the  $E_g$  of phosphorene can be tuned depending on the dopant type and doping level.

**Figure 9.** Monoflakes (Mfs) and biflakes (Bf) under study.

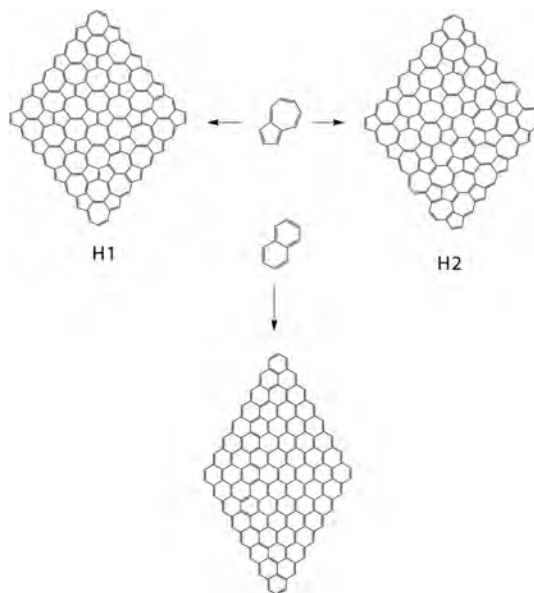


Source: Author's elaboration.

## 2D carbon allotropies

2D systems could possess different topologies, not necessarily only honeycomb structure comprising fused hexagons like graphene, silicene or phosphorene, although these are the most stable 2D allotropies. 2D structure could be formed by a mix of different type of polygons and the second most stable 2D allotropy of carbon called haeckelites is formed by fused azulene structures, representing a combination of fused pentagon and heptagon rings (Enyashin and Ivanovskii, 2011). These structures are occurred naturally as defects in graphene and known as Stone-Wales defects (Chuvilin *et al.*, 2009). A comparative theoretical study of graphene NFs and isomeric NFs (**H1** and **H2**) based on dispersion corrected hybrid DFT and CASSCF calculations has been conducted to access the electronic properties of isomeric NFs (De la Garza *et al.*, 2018). Their structures are shown in figure 10.

**Figure 10.** Largest studied haeckelite NFs of different types: H1 and H2 together with largest studied isomeric graphene nanoflake.



Source: Author's elaboration.

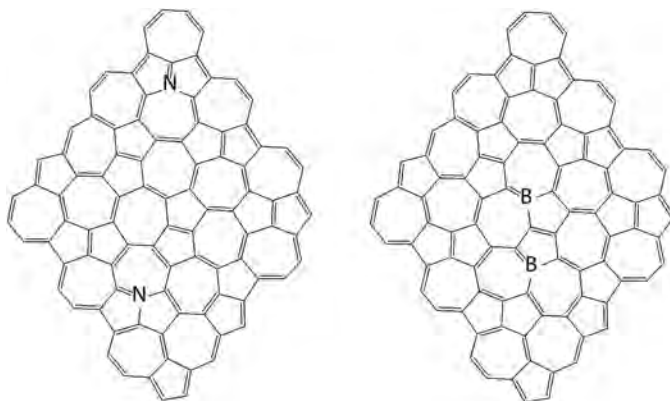
As expected, two types of haeckelites nanoflakes **H1** and **H2** were found to be less stable compared to isomeric graphene NFs at all theoretical levels. **H1** and **H2** have closed shell singlet ground state independently on their size and strong bond length alternation. For all types of NFs, the evolution of their IPs, EAs and  $E_g$  with size is similar. IP and  $E_g$  drop, and EA increases with NF size. **H1** and **H2** show lower IPs and  $E_g$  and higher EAs compared to



the corresponding graphene NF of the same size. However, IPs, Eg and EAs converge with size for all three types of the NFs becoming virtually identical for the largest representatives of **H1**, **H2** and graphene NF. **H1** and **H2** NF types have a non-uniform distribution of the electron density across the NF, unlike graphene systems, which makes them promising candidates for regioselective chemical modification. All types of NFs; graphene and haeckelite were shown to have singlet ground states, although singlet-triplet gap drops notably with the NF size. Small NFs of all types have closed shell singlet ground state. The difference between the ground state natures of both NF types becomes evident for large NFs; large graphene NFs have polyradical antiferromagnetic ground state, while even large haeckelite NFs maintain closed shell singlet ground state. This difference is originated from the bond length alternation (BLA) pattern. Haeckelite NFs have large BLA independently on their size, while graphene NFs show small BLA pattern. Graphene NFs are more stable than the corresponding haeckelites, **H2** being more stable than **H1**, in accordance with known DFTB data (Enyashin and Ivanovskii, 2011) for the infinite 2D systems.

Both, graphene and haeckelites are carbon allotropies, therefore, the electronic properties of the latter can also be tuned by doping with boron and (or) nitrogen. This hypothesis has been explored using dispersion corrected B3LYP functional and CASSCF methods where **H1** and **H2** nanoflakes were doped by 2 atoms of boron or 2 atoms of nitrogen (De la Garza *et al.*, 2019). Figure 11 shows the most stable doped structures for each type of doping.

**Figure 11.** The most stable nitrogen and boron doped haeckelite NFs.



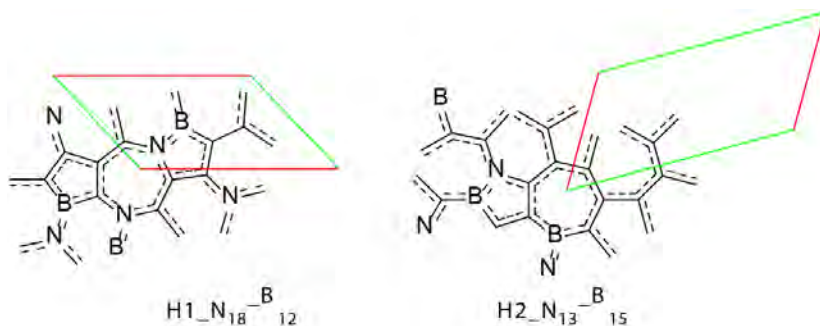
Source: Author's elaboration.

The most stable N and B-doped NFs have common substitution patterns: the most thermodynamically stable isomers of nitrogen and boron doped systems contain phenalene and azulene motifs substituted in positions 7 and

9, respectively. All the most stable isomers are **H2** systems. The difference in the relative energies between isomers can be as high as 40 kcal/mol. It was found that nitrogen doping promotes NF planarity, increases singlet-triplet gap and band gap, while boron doping promotes dome shaped NF geometry. This effect depends on the distance between the dopant atoms. Closely located dopant atoms have stronger effect on the NF shape compared to separated dopant atoms. In general, isomeric nanoflakes are less sensitive to doping compared to graphene NFs. Boron and nitrogen doping produce different effects on the electronic structure of **H1** and **H2** NFs. Nitrogen atoms promote closed singlet ground state, they increase singlet — triplet gap, and  $E_g$ , boron decreases singlet — triplet energy gap and in some cases promotes polyradical ground states. IP and EA of **H1** and **H2** NFs are less affected by doping compared to graphene NF too. Nitrogen can still be considered as **n** dopant for **H1** and **H2** NFs, while boron cannot be considered as **p** type of dopant for isomeric graphene NFs. The probable reason for this behavior is so called “internal” doping of isomeric graphene NFs when the same type of atoms become chemically different. Non uniform electron density distribution in these NF decreases the effect of heteroatom doping on the electronic properties.

Simultaneous and heavy doping of carbon allotropies with boron and nitrogen leads to the formation of hybrid materials. B3LYP-D/def2-SVP level of theory was utilized to study their properties (De la Garza *et al.*, 2020). The doping of NFs (**H1** and **H2** in figure 12) notably alters the geometry. The difference is due to distinct symmetries of allotropic NFs. Simultaneous boron and nitrogen doping promotes polyradical antiferromagnetic ground states in the NFs and affects the nanoflake electronic structure. Pristine **H1** and **H2** NFs have singlet closed-shell ground states, while doped NFs exhibit from 1 to 6 unpaired electrons in their ground states. The number of unpaired electrons rise with the deviation from plane for all doped NFs. A notable charge transfer occurs from boron to nitrogen atoms, which increases with doping

**Figure 12.** Allotropes **H1** and **H2** doped with boron and nitrogen atoms.



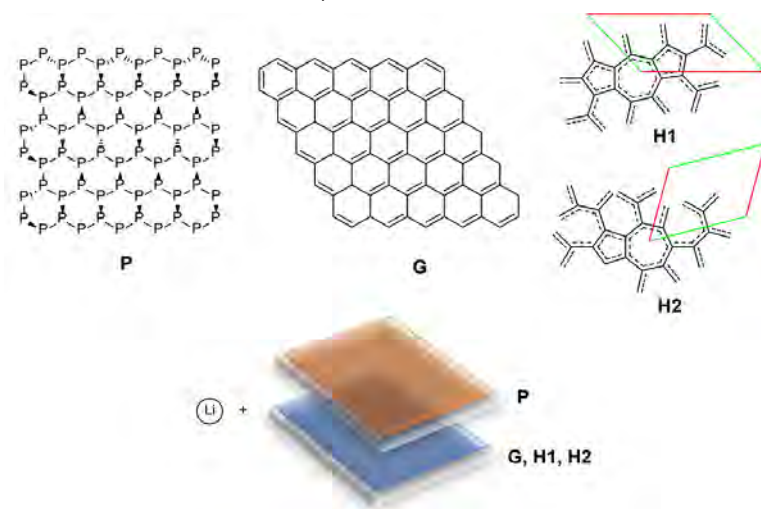
Source: Author's elaboration.

level. Boron atoms become positively charged while nitrogen atoms developed negative charges. Boron and nitrogen doping alters IPs and EAs. Boron barely modifies either IPs or EAs being neither *n* nor *p* dopant. The band gap of doped NFs generally increases with the number of dopant atoms. The reorganization energies also grow with combined doping level, which is related to higher polaron localization in doped systems. The hole reorganization energies were generally lower than the electron reorganization energies; consequently, these materials can be considered hole-transporting structures.

## Heterostructures

Another method of 2D allotropies property tuning is the formation of heterostructures (HSs) by 2 different types of 2D materials bounded together by some type of interaction. This method of modification of the electronic properties has been studied using phosphorene, graphene, H1 and H2 nanoflakes (Narváez *et al.*, 2020) (figure 13). Their corresponding complexes with Li have been analyzed too using dispersion-corrected TPSS functional with def2-SVP basis set. According to the results, HSs are bounded together mainly by dispersion. The interaction is very substantial, reaching more than 140 kcal/mol for a NF pair. The charge transfer in neutral HSs is minimal due to the nature of the interactions. On the other hand, the interaction energy between the NFs and Li atoms increases in the following order phosphorene = H2 = H1 > graphene. There is a synergetic effect for Li binding energies in HSs. This outcome is most significant for the phosphorene binding sites; but it also stands for

**Figure 13.** (Top) Studied species: phosphorene (P), graphene (G), allotropes H1 and H2; (bottom) heterostructures (HSs) and studied lithium complexes.



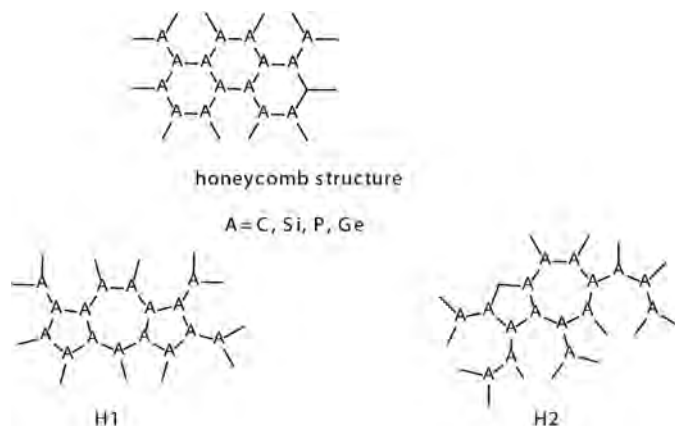
Source: Author's elaboration.

graphene, **H1**, and **H2** NFs. The binding with Li always conduces to the almost complete charge transfer from Li to the NFs or HSs. For HSs, the unpaired electron of Li is always located at the carbon NF side independently of the Li binding location. The formation of Li complexes follows the same pattern for both NFs and HSs. The mutual influence of NFs in the HSs results in a synergetic effect increasing Li interaction energies and the activation energies of hopping compared with individual NFs. This impact is most relevant for phosphorene binding sites. The energies of Li hopping for individual NFs are notably higher for phosphorene nanoflakes compared to graphene, **H1**, or **H2** NFs. The formation of HSs increases moderately activation energies of Li hopping due to higher Li binding energies in HSs compared to individual NFs.

## Si, P and Ge analogs of haeckelites

Large structural flexibility presented by 2D materials is an indispensable characteristic in materials design. Despite its importance, finding arrangements with proper stability remains a notable challenge. It has been found that silicon, phosphorus and germanium can form inorganic haeckelite analogues (figure 14). Both 2D structures and NFs are structurally stable (De la Garza, Narváez *et al.*, 2021). They can form **H1** and **H2** types of allotropes. The relative stability of inorganic **H1** and **H2** allotropies is particularly higher compared to carbon haeckelites. All 2D materials except phosphorus analogs exhibited metallic behavior; nevertheless, the difference between inorganic haeckelites and the corresponding honeycomb structures is less than that between haeckelites and graphene. According to the results, there is a significant difference between carbon and inorganic allotropies; the latter exhibiting higher electron affinities achieving nearly 4 eV for Ge allotro-

**Figure 14.** Geometries of haeckelites and their inorganic analogues.



Source: Author's elaboration.

pies because of the participation of 3d orbitals in the negative charge stabilization. In all cases, **H1** and **H2** always show higher EAs, and lower IPs compared to honeycomb structures. Inorganic **H1** and **H2** allotropies show increased affinity to lithium atoms compared to honeycomb geometries in all studied cases. Overall, these novel structures are promising materials for applications in Li-ion batteries due to the high Li atoms affinities and low hopping activation energy.

## Conclusions

The oligomeric approach is a powerful tool allowing to study a variety of important properties of 2D materials and nanoflakes using advanced procedures not available within PBC framework, allowing deeper insight into electronic structure of 2D objects. It has been found out that large graphene nanoflake have multiconfigurational singlet or sometimes high spin ground state and could be promising materials for their applications in spintronic devices. Doping of 2D materials allows to tune their electronic properties, changing IPs, EAs, reorganization energies and the nature of the ground state. Oligomeric approach allows for discovery and exploring properties of unconventional 2D allotropies not only for carbon (haeckelites) but also for other elements such as silicon phosphorus and germanium. Haeckelites are the second most stables 2D allotropies for all these elements after honeycomb structures, they are structurally stable, possess higher electron affinities lower ionization potentials and high affinity to lithium atoms which is important por potential applications. The electronic properties haeckelites can be modified by doping, in line with honeycomb allotropies. Moreover, different 2D allotropies can form heterostructures, allowing to tune their electronic properties and their geometries.

## References

- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7). <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Chuvilin, A., Meyer, J. C., Algara-Siller, G., Kaiser, U. (2009). From graphene constrictions to single carbon chains. *New Journal of Physics*, 11(8): 083019. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/11/8/083019>
- De la Garza, C. G. V., García, G. L., Olmedo, E. M., Peña, E. R., Fomine, S. (2018). Electronic structure of isomeric graphene nanoflakes. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1140: 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2018.08.007>
- De la Garza, C. G. V., Olmedo, E. M., Fomine, S. (2019). Electronic structure of boron and nitrogen doped isomeric graphene nanoflakes. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1151: 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2019.01.022>
- De la Garza, C. G. V., Narváez, W. E. V., Rodríguez, L. D. S., Fomine, S. (2020). Electronic structure of hybrid pentaheptite carbon nanoflakes containing boron-ni-

- trogen motifs. *Journal of Molecular Modeling*, 26(4): 72. <https://doi.org/10.1007/s00894-020-4324-9>
- De la Garza, C. G. V., Narváez, W. E. V., Rodríguez, L. D. S., Fomine, S. (2021). Novel 2D allotropic forms and nanoflakes of silicon, phosphorus, and germanium: a computational study. *Journal of Molecular Modeling*, 27(5): 142. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04775-4>
- De la Garza, C. G. V., Rodríguez, L. D. S., Fomine, S., Vallejo Narváez, W. E. (2021). In silico modeling: electronic properties of phosphorene monoflakes and biflakes substituted with Al, Si, and S heteroatoms. *Journal of Molecular Modeling*, 27(6): 171. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04789-y>
- Enyashin, A. N., Ivanovskii, A. L. (2011). Graphene allotropes. *Physica Status Solidi (b)*, 248(8): 1879-1883. <https://doi.org/10.1002/pssb.201046583>
- Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H. (2010). 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*, 132(15): 154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
- Hättig, C. (2003). Geometry optimizations with the coupled-cluster model CC2 using the resolution-of-the-identity approximation. *The Journal of Chemical Physics*, 118(17): 7751-7761. <https://doi.org/10.1063/1.1564061>
- Hegarty, D., Robb, M. A. (1979). Application of unitary group methods to configuration interaction calculations. *Molecular Physics*, 38(6). <https://doi.org/10.1080/00268977900102871>
- Joensen, P., Frindt, R. F., Morrison, S. R. (1986). Single-layer MoS<sub>2</sub>. *Materials Research Bulletin*, 21(4): 457-461. [https://doi.org/10.1016/0025-5408\(86\)90011-5](https://doi.org/10.1016/0025-5408(86)90011-5)
- Liu, H., Neal, A. T., Zhu, Z., Luo, Z., Xu, X., Tománek, D., Ye, P. D. (2014). Phosphorene: An unexplored 2D semiconductor with a high hole mobility. *ACS Nano*, 8(4): 4033-4041. <https://doi.org/10.1021/nn501226z>
- Narváez, W. E. V., Rodríguez, L. D. S., De la Garza, C. G. V., Fomina, L., Fomine, S. (2020). The electronic structure of Van der Waals heterostructures formed by the nanoflakes of black phosphorene with those of graphene and haeckelites: their complexes with Li. *Journal of Molecular Modeling*, 26(8): 204. <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04463-9>
- Novoselov, K. S., Geim, A. K., Morozov, S. V., Jiang, D., Zhang, Y., Dubonos, S. V., Grigorieva, I. V., Firsov, A. A. (2004). Electric field effect in atomically thin carbon films. *Science*, 306(5696): 666-669. <https://doi.org/10.1126/science.1102896>
- Olmeda, E. M., Vera, C. G., Fomine, S. (2018). Electronic structure of phosphorene nanoflakes. A theoretical insight. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1130: 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2018.03.007>
- Olmedo, E. M., De la Garza, C. G. V., Fomine, S. (2019). Modeling of silicon- and aluminum-doped phosphorene nanoflakes. *Journal of Molecular Modeling*, 25(9): 292. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-4182-5>
- Ovchinnikov, A. A. (1978). Multiplicity of the ground state of large alternant organic molecules with conjugated bonds. *Theoretica Chimica Acta*, 47(4): 297-304. <https://doi.org/10.1007/BF00549259>

- Pablo-Pedro, R., López-Ríos, H., Fomine, S., Dresselhaus, M. S. (2017). Detection of multiconfigurational states of hydrogen-passivated silicene nanoclusters. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 8(3): 615-620. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.6b02773>
- Pablo-Pedro, R., López-Ríos, H., Mendoza-Cortés, J.-L., Kong, J., Fomine, S., Van Voorhis, T., Dresselhaus, M. S. (2018). Exploring low internal reorganization energies for silicene nanoclusters. *Physical Review Applied*, 9(5): 054012. <https://doi.org/10.1103/PhysRevApplied.9.054012>
- Torres, A. E., Flores, R., Fomina, L., Fomine, S. (2016). Electronic structure of boron-doped finite graphene sheets: unrestricted DFT and complete active space calculations. *Molecular Simulation*, 42(18): 1512-1518. <https://doi.org/10.1080/08927022.2016.1214955>
- Torres, A. E., Flores, R., Fomine, S. (2016). A comparative study of one and two dimensional  $\pi$ -conjugated systems. *Synthetic Metals*, 213: 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2016.01.005>
- Torres, A. E., Fomine, S. (2015). Electronic structure of graphene nanoribbons doped with nitrogen atoms: a theoretical insight. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(16): 10608-10614. <https://doi.org/10.1039/C5CP00227C>
- Torres, A. E., Guadarrama, P., Fomine, S. (2014). Multiconfigurational character of the ground states of polycyclic aromatic hydrocarbons. A systematic study. *Journal of Molecular Modeling*, 20(5): 2208. <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2208-6>
- Zade, S. S., Zamoshchik, N., Bendikov, M. (2011). From short conjugated oligomers to conjugated polymers. Lessons from studies on long conjugated oligomers. *Accounts of Chemical Research*, 44(1): 14-24. <https://doi.org/10.1021/ar1000555>
- Zhang, Y., Xu, X., Goddard, W. A. (2009). Doubly hybrid density functional for accurate descriptions of nonbond interactions, thermochemistry, and thermochemical kinetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13). <https://doi.org/10.1073/pnas.0901093106>





# Tessellations on bidimensional materials based on phthalocyanine and applications: a review<sup>◇</sup>

## Teselaciones sobre materiales bidimensionales basados en ftalocianina y aplicaciones: una revisión

Roxana M. del Castillo,\*<sup>†</sup> Carolina Parga-Fuentes,\* José M. Duran-Toribio,\* Alipio Calles\*

**ABSTRACT:** In this review, we explore the bidimensional materials based on phthalocyanine molecules. The phthalocyanine molecule is used as a brick for the construction of new bidimensional materials. In particular, the phthalocyanine molecules can be placed at each vertex or sharing edges to form tessellations. The tessellations available are constrained to the four-fold type of the phthalocyanine molecules and can be a mix of several polygons to increase the number of possibilities. Computationally, the popular tessellations used are the Archimedean tiling, but many others expect to be discovered and well-studied. Different tessellations will provide new symmetric systems to explore. Each new symmetry pattern will modify the physical and chemical properties of the new bi-dimensional material. These new materials present many exciting applications as capture and storage of greenhouse gases and molecular electronic devices. In the present review, we summarized some of these tessellations and the many applications that they can have.

**KEYWORDS:** phthalocyanines, bidimensional materials, tessellations, catalytic activity.

**RESUMEN:** En este artículo de revisión exploramos los materiales bidimensionales basados en moléculas de ftalocianina. La molécula de ftalocianina se utiliza como ladrillo para la construcción de nuevos materiales bidimensionales. En particular, las moléculas de ftalocianina se pueden colocar en cada vértice o compartiendo bordes para formar teselados. Las teselaciones disponibles están restringidas a las simetrías cuádruples propias de las moléculas de ftalocianina y pueden ser una mezcla con varios polígonos para aumentar el número de posibilidades. De manera computacional, los teselados populares utilizados son los mosaicos de Arquímedes, pero muchos otros esperan ser descubiertos y bien estudiados. Diferentes teselaciones proporcionarán nuevos sistemas simétricos para explorar. Cada nuevo patrón de simetría modificará las propiedades físicas y químicas del nuevo material bidimensional. Estos nuevos materiales presentan muchas aplicaciones interesantes como la captura y almacenamiento de gases de efecto invernadero y dispositivos electrónicos moleculares. En la presente revisión, resumimos algunas de estas teselaciones y sus diversas aplicaciones que pueden presentar.

**PALABRAS CLAVE:** ftalocianinas, materiales bidimensionales, teselaciones, actividad catalítica.

Received: October 25, 2022.

Accepted: March 7, 2022.

Published: April 8, 2022.

<sup>◇</sup> Acknowledgments: This work was supported by Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA-UNAM), with the project IN120120. Also, this work was carried out using Miztli HP Cluster 3000 supercomputer, provided by Dirección General de Cómputo y Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) with the project LANCAD-UNAM-DGTIC-385 and LANCAD-UNAM-DGTIC-055.

\* Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias, Departamento de Física.

<sup>†</sup> Corresponding author: roxanadelcastillo@ciencias.unam.mx



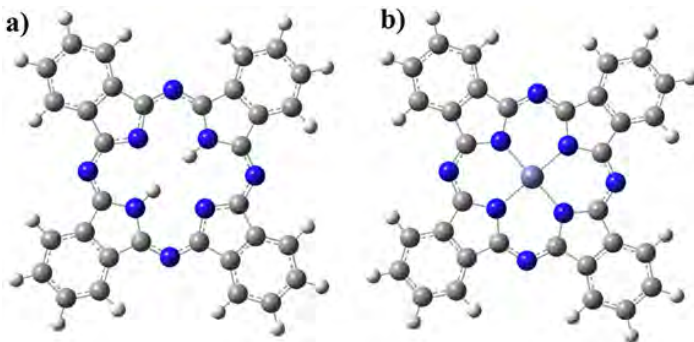
## Introduction

Phthalocyanines are 18  $\pi$ -electron molecules that present a highly aromatic behavior and exhibit excellent catalytic, photochemical, and optical properties (Jia *et al.*, 2018; Huang *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2015; Manbeck & Fujita, 2015; Chen *et al.*, 2018; Ramos *et al.*, 2015; Farajzadeh *et al.*, 2021; Gregory, 2000). The central ring of the phthalocyanine possess (=N-) bridges and benzene rings combined in pyrrole rings, forming a square planar coordination site with a four-fold axial symmetry producing strong equatorial bonds which favor the delocalization of the  $\pi$ -electrons (Ishihara *et al.*, 2014; Torre *et al.*, 2013), see figure 1-a. Along these  $\pi$ -bonds, there are significant effects on the possible axial ligands, and this fact activates a feasible catalytic reaction, depending on the ligand (Sorokin, 2013; Pizarro *et al.*, 2018). The preferred ligands are metallic atoms at the center, often called metallophthalocyanine (MPC), see figure 1-b. These are very popular in the scientific literature because they exhibit good thermal and chemical stability (Demirel *et al.*, 2020; Gorduk *et al.*, 2021; Aimi *et al.*, 2018). Zinc phthalocyanine tetrasulfonic acid ZnTsPc is an incredible electronic donor-acceptor coordination complex that has many electrocatalysis applications (Hou *et al.*, 2015). Additionally, the phthalocyanine can be modified by substituting a benzene ring on the periphery (Araujo *et al.*, 2016), changing the physicochemical properties. The phthalocyanine molecules can be used as building blocks in supramolecular systems (Torre *et al.*, 2013). The combination of phthalocyanines with other molecules such as porphyrin generates supramolecular homo and heteronuclear systems with a multicomponent donor-acceptor conjugate (Torre, 2013), which presents heavy light-harvesting applications (Torre, 2013) or electrocatalytic properties (Araki & Toma, 2006). Furthermore, the substituent can create additional interaction sites for changing the structure of the activated complex centered on the phthalocyanine and increase the electric conductivity, which can generate supramolecular electrode materials (Foster *et al.*, 2014; Toma & Araki, 2009). These conditions make it possible to introduce suitable metal clusters, oxides, or nanoparticles to create hybrid supramolecular materials and enhance their charge-transfer properties, as catalysis or conductivity.

Electrostatic self-assembly allows the spatial organization of atoms by creating many interactions to stabilize the new structure in a unique molecular framework. The self-assembly molecules can be connected via covalent bonds or noncovalent interactions. The most exciting facet of the self-assembly compounds is that they create active sites that minimize energy, as if they had been carefully planned, with bridging groups making the supramolecular compound thermodynamically stable. Concerning the phthalocyanine supramolecular compounds, if the connection is by noncovalent interactions, like hydrogen bonding interactions, surface effects, or  $\pi$ - $\pi$  stacking, several advantages are presented, relative to its ease of synthesis and self-repair. For example, one of the simplest methods to obtain a large chromo-



**Figure 1.** a) Phthalocyanine molecule as a brick of construction of bidimensional organic materials. b) Metallic atoms at the center of the phthalocyanine are often called metallophthalocyanine.



Source: Author's elaboration.

phoric assembly is to mix porphyrins or phthalocyanines with an ionic substituent in aqueous solutions, which has been proven to form self-assembly compounds (Molla & Ghosh, 2014; Zhong *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2021). In contrast, if the connection is by covalent bonds, the phthalocyanine molecules form structures often called covalent organic frameworks (COFs) (Côté *et al.*, 2005; Geng *et al.*, 2020), which belong to a porous and crystalline material with promising applications as sensor or gas storage and gas separation (Xu *et al.*, 2015; Lu *et al.*, 2017; Haase *et al.*, 2018).

In 2005, graphene was synthesized, and it has generated a boom of research regarding bidimensional materials. Graphene is a two-dimensional sheet of  $sp^2$  hybridized carbon atoms (Allen, 2010). One of the many branches of this new material science is to use some molecules as a brick of construction of more giant molecules. These construction bricks make it possible to create layered materials characterized by an extended crystalline planar structure with strong in-plane covalent bonds and weak out-of-plane non-covalent interactions (Ajavan, *et al.*, 2016). These bricks of construction have been attempted with many elements of the periodic table, like phosphorus (Carvalho *et al.*, 2016; Ren *et al.*, 2017),  $MoS_2$  (Sun *et al.*, 2017), stanene (Balendhran *et al.*, 2014), and germanium (Acun *et al.*, 2015). For organic molecules, the bricks of construction have been organic coordinate polymers, porphyrins, and phthalocyanines.

Considering the conditions already mentioned, it has been possible to create new bidimensional materials based on phthalocyanine supramolecules. It has been seen that MPC are very popular in forming new bidimensional materials because they present a vast number of essential applications as photoelectrocatalysis (Yu, 2020; Lin, 2015; Sick, 2018; Biswal, 2019b), optoelectronic devices or photovoltaics (Zhang, 2014; Feng & Ding, 2012; Ding & Wang), charge carrier transport (Dogru *et al.*, 2013), and chemiresistive sensing (Meng *et al.*, 2019). To improve the physicochemical properties, such as the electronic in  $\pi$ -conjugated bonds, the links between the phthalocya-

nines can be organic molecules that enhance the carbon-carbon bonds, or pyrazine unites or conjugated polymer structure (Meng *et al.*, 2019; Sick *et al.*, 2018; Jin & Hu, 2017; Zhuang *et al.*, 2016; Guo *et al.*, 2013). Excluding the conjugated links, planar connections can also be used to improve electronic mobilities (Spitler & Dichtel, 2010; Biswal, 2019a). The main advantages of these new bidimensional materials are that they present high mobility of the  $\pi$ -electrons and substantially improve charge transport properties.

To understand the behavior in detail of the bidimensional materials based on phthalocyanine, computations have proved to be very effective because they provide relevant information on the covalent and noncovalent interactions. In the present review, we will present an overview of the computational studies on these materials and their main applications.

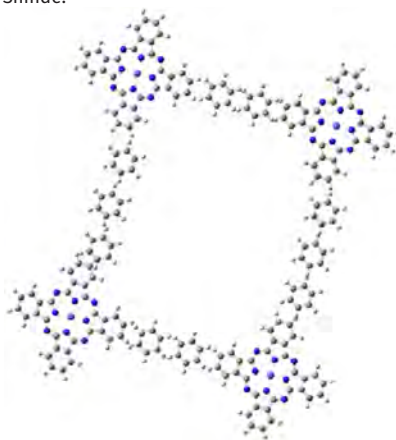
## Tessellations as the main character in bidimensional materials based on phthalocyanine (2D-PC)

Due to the nature of phthalocyanine molecules, there are several ways that they can be used as building blocks. From a mathematical point of view, the construction of a finite or infinite plane using building blocks as edges and vertices is often called a tessellation process (Jin *et al.*, 2017). A very famous example of tessellations is the Alhambra palace in Spain. It is a very characteristic example, and it has been proved that the tessellations created contain all the spatial groups of nature (Müller, 1944). Also, M.C. Escher created a huge part of his artwork using tessellations. Again, he used all the bidimensional space groups available. When patterns are designed with different angles at each vertex, the combination results in infinite possibilities in tessellations. However, if the tessellations are created with regular polygons, the number of options is drastically reduced. A few types of tessellations can be used to develop new 2D-MPC materials; depending on the patterns or symmetries, will be the physicochemical properties that the material has. This feature present in two-dimensional materials is very appealing and can motivate the creativity of scientists to do more engineering and design new materials. As it was mentioned before, the MPC is extremely popular among the scientific community, and for this reason, the first scientific works were of bidimensional materials based on phthalocyanines, which used MPC structures as a brick to create supramolecular compounds.

A very interesting and complex tessellation created with phthalocyanines is making a four-fold complex, with a square shape of the pore. As in many other bidimensional materials, the shape of the pore, i.e., the center of the junction of the phthalocyanines, makes the material ideal for many interesting applications, mainly for gas separation or molecular trapping. Figure 2 shows a generalization of these types of tessellations. In a previous work made by Shinde *et al.* in 2015, it is possible to observe the applications of these micropores made by bifunctional and bidimensional covalent organic

frameworks. These frameworks were made with phthalocyanines functionalized with hydrogen atoms at the center. They proved that the internal pores are excellent catalytic sites that present a remarkable ability to perform a cascade reaction of several catalytic reactions (Shinde *et al.*, 2015).

**Figure 2.** A 2D-PC complex with a square geometry is shown. This figure represents a generalization of the structures presented by Shinde.



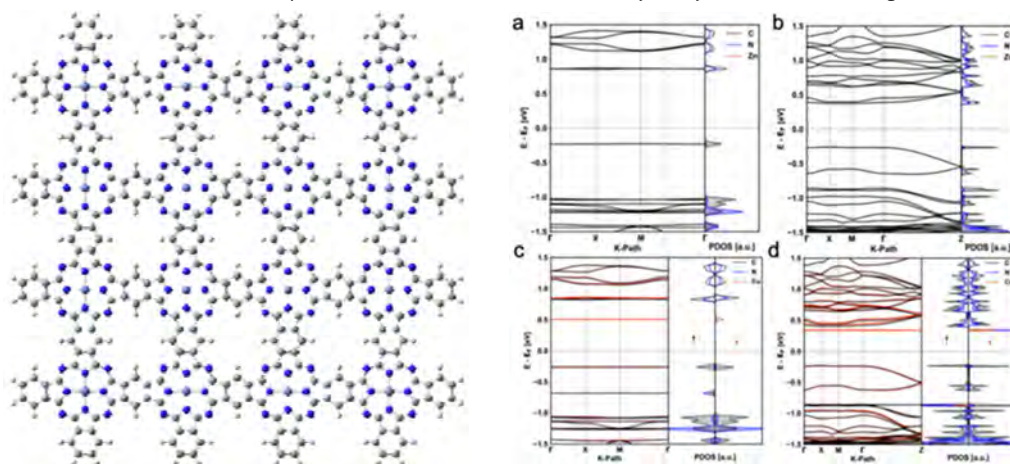
Source: Shinde *et al.* (2015).

Last year, other studies published by De Siddhartha have the main target to design phthalocyanines-based metal-organic frameworks (MOFs) (De Siddhartha *et al.*, 2021). To accomplish this purpose, they used the previously mentioned tessellation, the four-fold geometry with conjugated molecules as bridges. Fateeva *et al.* developed phthalocyanines bearing alternative coordinating groups that would allow to move the hypothetical MOFs designed beyond metal-carboxylates and which have achieved new topological and physicochemical properties. In this study, they explored the hot topic of MOFs and confirmed that phthalocyanine MOFs present very little structural data available so far. Currently, the only structure data available has the four-fold square shape, for example as shown in figure 2. This experimental data was experimentally reported by Matheu *et al.*, based on the catechol MPC with Co and Fe (Matheu, 2019). The central metallic atom is coordinated with four catechol groups, and then these catechol groups are connected to four MPC molecules. This experimental complex has a pore size of 1.07 nm and a second pore of 1.46 nm. For this three-dimensional compound, there is a series of new 2D layered MOFs based on the catechol MPC based on several metallic atoms. From these structures, the crystallinity is very low. In general, the simulation of these structures used an AA stacking model with a square planar metal coordination geometry. Each metal atom is linked to two catecholate and then upon two phthalocyanine ligands. Experimental conductivity measurements were performed by Nagatomi *et al.*, in which they reported a conductivity

value around  $1.6 \times 10^{-6} \text{ S cm}^{-1}$  (Nagatomi *et al.*, 2018), which reflects a high conductivity and is very promising for constructions of Li-ion batteries.

A work that is very worth mentioning is one made by Wang *et al.*, in this work, they designed a 2D-MPC material using two novel pyrazine links and MBC as bricks of construction with Zn and Cu as the metallic center (Wang *et al.*, 2019), as seen in figure 3. They synthesized the materials and performed computational studies to examine thermal and chemical stability, as well as optical and electrochemical properties. They made their computational calculations using density functional theory (DFT) with the computational package Quantum Espresso. They used the generalized gradient approximation (GGA) for the functional to estimate the electronic correlation and overlapping, and they localized the *d*-electrons with the DFT+U method. The dimensions of the unit cells used were  $a = b = 2.22 \text{ nm}$ , and there is an interplanar distance of  $c = 0.33 \text{ nm}$ . The pyrazine was linked with the MPC of Zn or Cu via van der Waals interactions. The supramolecular complexes studied were exciting materials, with a *p*-type semiconductor behavior and an electronic bandgap of 1.2 eV. They demonstrated that the *p*-type semiconductor by changing the metal center from Cu to Zn in the phthalocyanine molecule does not affect the conductivity, around  $5 \times 10^{-7} \text{ S/cm}$ , and charge density approximated to  $10^{12} \text{ cm}^{-3}$ . The charge carrier transport is highly anisotropic, which is a good quality for bidimensional materials due to holes that do not present mobilities in-plane and limiting mobilities out-of-plane. They corroborate the electric conductivity with the electronic band spectra, which provide an estimate of the effective mass of the complex, see figure 3. The electronic bandgap is around 0.8 eV to 0.55 eV, and it is attributed to interlayer  $\pi$ - $\pi$  interactions.

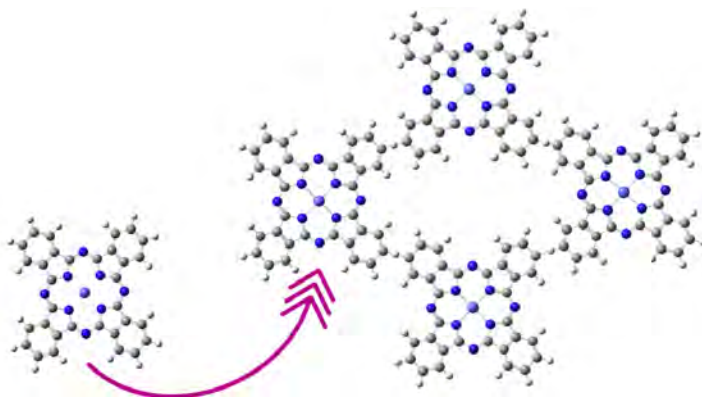
**Figure 3.** It is shown a 2D-MPC complex, and the band structure of the complex proposed by Wang *et al.* (2019). This compound is a construction of the 2D-MPC crystal-synthesized in Ref. Wang *et al.* (2019).



Source: The band structures are reprinted with permission from Wang *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* (2019), 141, 16810-16816. Copyright 2021, American Chemical Society.

Another interesting study was made by Sun *et al.*, in which they designed a 2D-MPC material with Co (Sun *et al.*, 2015). Here, the MPC was used as a brick of construction differently, see figure 4. They made a computational study within the framework of DFT, using the PBE functional with the computational package Vienna Ab Initio Simulation Package (VASP). Likewise, the compounds have been synthesized; the substrate on which the 2D-MPC was built was Ag (110). The resultant geometry has completed a consequence of a self-assembled process. As it can be seen, the central pore was significantly bigger, suggesting applications as traps of other molecules or drugs, and separation of gases. A closer view of the geometry indicates that the majority of the MPC molecules are connected between them in a uniform, staggered fashion. The aryl-aryl coupling occurs explicitly at the C2 site of the MPC molecule, just as previously reported by Sun *et al.*, aryl-aryl coupling of a quaterphenyl molecule (Sun, 2014). Several facts determine the physical and chemical properties: first, how the phthalocyanine is used as a construction brick. Second, the metal-ligand that is used at the center of the phthalocyanine. Third, the angles of the pattern also modify the physical and chemical properties. Sun *et al.* show different structural motifs, which vary the electrical energy by almost 0.5 eV. The differences between the motifs are, mainly, the internal angles of the principal pore. The ground-state configuration corresponds to a square formed by the MPC with angles smaller than 90 degrees.

**Figure 4.** A 2D-MPC material based on Co atom synthesized by Sun *et al.*



Source: The figure is a representation made by us of the structure reported in reference Sun *et al.* (2015).

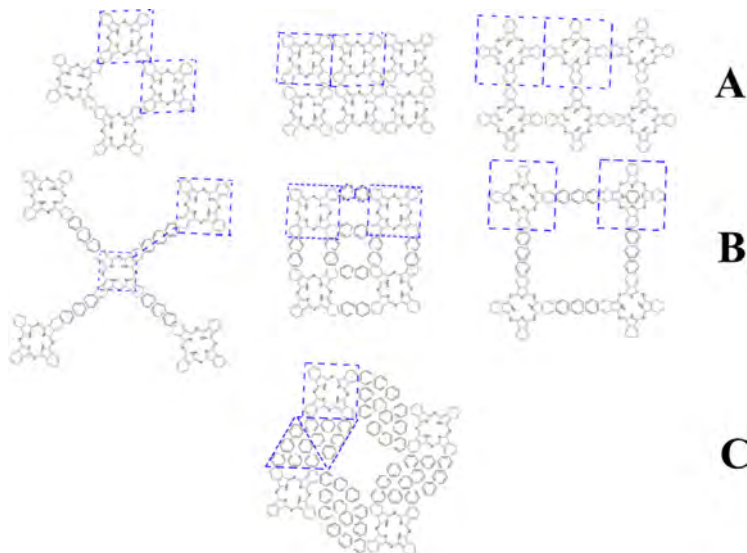
There are still some other exciting tessellations left to test. Generally, these tessellations have been obtained experimentally, but they have not been computationally analyzed. To exemplify the tessellations left to try it is essential to apply the regular polygon restriction mentioned before. If identical polygons are at each vertex, counting them either in a clockwise way or anticlockwise, there are few possibilities. In general, a tessellation could be

made with any regular polygon and identical vertices with adjacent polygons sharing one entire edge, which are known as the Archimedean tiling. In general, the bidimensional covalent organic frameworks (COFs) use the Archimedean tiling to create their tessellations, in which any polymer or organic molecule is used as a polygon (Geng *et al.*, 2020). For a phthalocyanine molecule, not all the Archimedean tilings are feasible because the phthalocyanine molecule has four vertices, making only the Archimedean tilings with the polygon as a square. It is also possible to mix the polygons with different ligands to increment the number of possible tessellations available. It has been proved that tile assemblies in an Archimedean tiling affect the force-deflection response as stiffness, load carrying capacity, and toughness. Furthermore, it has been proved that for small tile areas, the mechanical behavior is improved substantially (Williams & Siegmund, 2021). Figure 5.A) shows the possible Archimedean tiling possible with one regular polygon. The three figures are denoted as 4-4-4-4, which reflects that a four-fold polygon is connected to another four-fold polygon. Figure 5.B) shows a modification of these Archimedean tiles with a hexagonal ligand, and an asymmetry of 4-6-4. These tessellations are the equivalent to the Archimedean tiling with two regular polygons. Also, the ligands can be repeated if required, forming a “ligand chain” that increments the pore size as desired. The ligand chain symmetry is 4-2-4. Figure 5.C) shows a hypothetical Archimedean tiling with three regular polygons. In this figure, the hexagonal ligands form a three-fold polygon creating asymmetry of type 4-3-3-4. In current scientific literature, as shown here, the tessellation is studied computationally and synthesizes the ones with one regular polygon and two regular polygons. We propose the three-fold polygon as the next generation of bidimensional materials. In addition to regularly connected tessellations, there are other possible irregularly connected tessellations where the angle or the sequence of the ligands can be changed. This means that there are more possibilities in this new engineering of two-dimensional materials based on phthalocyanine. These 2D-MPC materials show a large surface area, high crystallinity, and porosity that make them very worthy of attracting the scientific community’s attention.

Figure 6 shows A type structures (4-4-4-4) experimentally synthesized. Figure 6.A) is a two-dimensional structure synthesized by Kubicki *et al.*, they grew up Co phthalocyanine films on the one-dimensional Si(111)(4 × 1)-In surface with a (4 × 4) periodicity (Kubicki, 2021), in which the structures is connected by four-fold polygons. They obtained these structures using scanning tunneling microscopy (STM) and overlapping the molecular structure model. Another good experimental visualization was made by Cirera *et al.*, where they show various flat structures with phthalocyanines (Cirera *et al.*, 2016). They held another interesting point of view, they propose the design by using the building blocks not as tessellations but as monomers, such that the creation will be done as polymers. Figure 6.B) shows a structure created with phthalocyanines as monomers, where the symmetry is still (4-4),

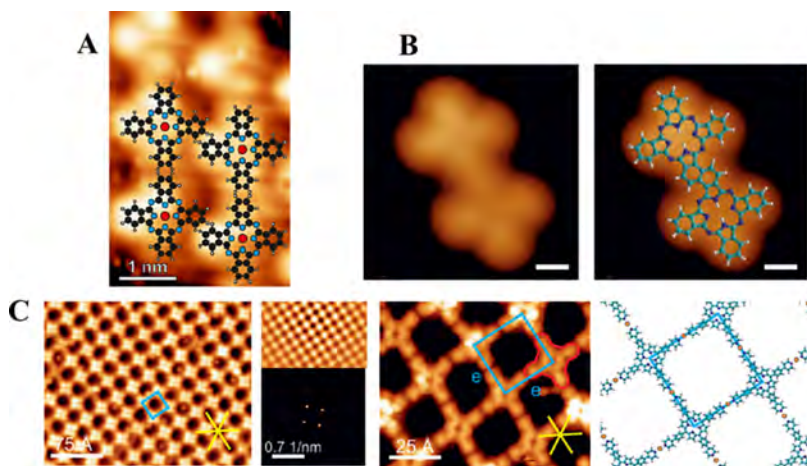


**Figure 5.** Some possible regular tessellations are available with the phthalocyanine molecule. A) These three first tessellations are Archimedean tilings with one regular polygon. B) The tessellations represented here are a modification of the Archimedean tiling with the combination of a hexagonal polygon to create Archimedean tiling with two regular polygons. C) A hypothetical tessellation with three regular polygons.



Source: Author's elaboration.

**Figure 6.** Three scanning tunneling microscopy images (STM) of two-dimensional surfaces are shown: A) A two-dimensional cobalt phthalocyanine films obtained by Kubicki *et al.* B) An experimental structure created with phthalocyanines as monomers is shown here, where the symmetry is (4·4), uniting the monomers via their benzene rings synthesized by Cirera *et al.* C) Experimental structure type (4·2·4) where the links are made with organometallic structures obtained by Bischoff *et al.* (2016).



Source: 6A: Kubicki (2021), this figure was taken from *Appl. Phys. Lett.* 119, 133105 (2021) with copyright of the AIP Publishing. 6B: Cirera (2016), presenting in *Nature Communications*, 7: 11002 (2016) with copyright. 6C: Bischoff *et al.* (2016), in *Eur. J.*, 22, 1-10 (2016) with copyright of the AIP Publishing.

joining the monomers via their benzene rings. Another experimental result with one of the B tilings is shown in figure 5 and was obtained by Bischoff *et al.*, where they used structures of Porphyrins, bonded with Cu-based organometallic structures (Bischoff *et al.*, 2016).

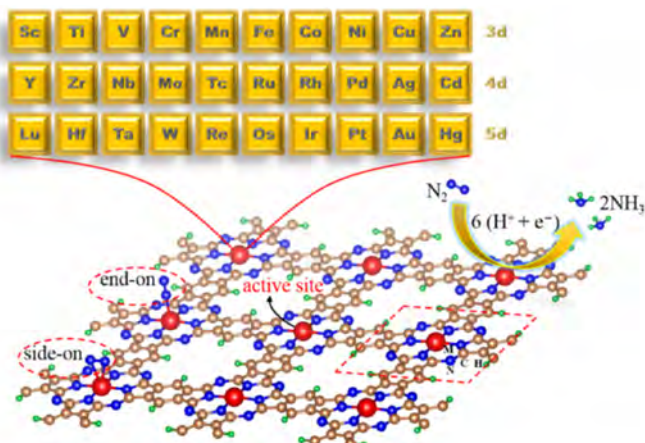
## Some applications of bidimensional materials based on phthalocyanine (2D-PC)

As we mentioned before, there are several essential applications related to 2D-PC. The most essential and popular are for catalytic purposes. The most outstanding applications are discussed below.

The first application mentioned here is ammonia synthesis. For industrial and agricultural purposes, ammonia is an indispensable substance because it is a precursor for nitrogen fertilizers and other nitrogen-containing compounds related to the industry (Erisman *et al.*, 2008; Galloway *et al.*, 2008). To produce ammonia in the industry, the Haber-Bosch process is used. However, this method is very harsh due to the high temperature and pressure needed, besides the negative consequence of massive carbon dioxide production. Due to these facts, there is an urgent need to find a more efficient way to produce ammonia. An alternative reaction is the electrocatalytic nitrogen reduction reaction, which uses a pair of nitrogen atoms and protons as reactants to generate ammonia. The electrocatalytic reaction is  $N_2 + 6H^+ + 6e^- = 2NH_3$ . There are several advantages to this reaction. For example, there is no need for high pressures and temperatures, and the proton source in this method is water instead of  $H_2$ . The key to performing this electrocatalytic reaction is obtaining a strong catalytic activity, and two-dimensional materials have been presented as an important platform to design a successful reduction of  $N_2$  to  $NH_3$  (Yang *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2019; Gao *et al.*, 2020). There is a new branch of study in which these materials are the principal target of the design of single-atom catalysts (SACs). In this new branch of SACs, there are several effective catalytic reactions proposed, such that  $FeN_3$  adsorbed on graphene at room temperature can help to convert  $H_2$  to  $NH_3$  (Li *et al.*, 2016). The main disadvantage of graphene in this catalytic reaction is, in large-scale applications, it is challenging to induce suitable pores and subsequently embed metallic adatoms. That is one of the main reasons why phthalocyanine is the perfect option. As we mentioned before, there are several ways to perform a suitable porosity in these bidimensional materials and to firmly embed isolated single metallic atoms. In the work made by Huang *et al.*, they optimized around sixty 2D-MPC with the computational simulation package Vienna Ab Initio Simulation Package (VASP), with thirty metals, like Ti, Cr, Zr, Nb, Mo, Tc, Hf, Ta, W, Re, Sc, V among others (Huang, 2021). They used systems based on Archimedean tiling of 4-4-4-4 types (the middle tessellation shown in figure 5.A). To evaluate the catalytic activity of the systems proposed, the first step is a study of adsorption of the  $N_2$  molecule, which is a prerequisite for the conversion of  $N_2$

to  $\text{NH}_3$ . Then, the second step is to calculate the Gibbs free energy changes for  $\text{N}_2\text{H}$  ( $\Delta G_{\text{N}_2\text{H}}$ ) adsorption. It is known that the convention of the sign in the Gibbs free energy depends on the definition taken by the authors, for example, negative Gibbs free energy for exothermic reaction and positive for endothermic process. Huang *et al.* used this convention, which is equivalent to the  $\text{N}_2$  and  $\text{N}_2\text{H}$  molecules spontaneous adsorption over 2D-MPC. The candidates taken by them with a good catalytic activity were the systems in which the metal catalysts with  $\Delta G_{\text{N}_2\text{H}}$  are less than 0.8 eV. This energy threshold was selected because a small  $\Delta G_{\text{N}_2\text{H}}$  reflects slightly uphill in the free energy, and the step does not need much energy at the beginning. The most novel systems found by Huang *et al.* were with Mo, Re, and Tc as atomic atoms. These systems present significant orbital hybridization and charge transfer between the  $\text{N}_2$  and the 2D-MPC system. In comparison with this research, a study made by Liu *et al.* reaches similar conditions. They conclude the high feasibility of nitrogen reduction to ammonia on 2D-MPC systems with Mo (Liu, 2020). Also, Liu *et al.* Show that 2D-MPC is an excellent substrate for the design of single-atom catalysts.

**Figure 7.** The systems studied by Huang *et al.* electrocatalysis are up-and-coming in the 2D-MPC proposed by them.



Source: This figure is reprinted with permission from Huang *et al.* *ACS Appl. Mater. Interfaces* (2021), 13: 608-621. Copyright 2021, American Chemical Society.

Another exciting application of 2D-MPC worth mentioning is the electrochemical reduction of  $\text{CO}_2$  to carbon compounds which promises a route to carbon-neutral energy (De Luna *et al.*, 2019; Montoya *et al.*, 2016). In general, metal complexes have been used to catalyze the reduction of  $\text{CO}_2$  at high current densities because they promote fast electron transport properties and increment the catalytically active sites (Yaghi *et al.*, 2019). 2D-MPC, MOFs, are ideal candidates to substitute the metal complex as catalytic elements due to

their extended porous structures (Dibetsoe *et al.*, 2015). A work published by Matheu *et al.*, reported the electrochemical reduction of CO<sub>2</sub> using a 2D-MPC linked with 3D metal-catecholate frameworks, which are a class of MOFs (Matheu, 2019). The metal-catecholate presents a high electronic transport due to the overlap of the valence orbitals of the metallic atoms (Fe, V). The phthalocyanines of this material are based on Co, in which the structure has a framework of [Fe<sub>6</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>(CoPc)<sub>3</sub>]<sup>6-</sup> and Fe<sub>3</sub>(-C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-)<sub>6</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> trimmers. Each phthalocyanine with Co is coordinated with four Fe<sub>3</sub>(-C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-)<sub>6</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> trimmers. Mathieu *et al.*, mentioned that electronic transport is promoted due to the interactions forming several one-dimensional channels instead of π-π stacking interactions, which improves the accessibility of the catalytic CoPc sites. Another study made, related to the CO<sub>2</sub> reduction, was driven by Manbeck *et al.*, on iron and cobalt phthalocyanines (Manbeck, 2015). They mentioned that metal phthalocyanines are visible light absorbers. Nonetheless, the photochemically generated catalyst activity for CO<sub>2</sub> reduction is lower than expected because there is no photoinduced second electron. But, for electrochemical CO<sub>2</sub> reduction, this situation does not apply. Also, reduced Fe and Co phthalocyanines react with protons to produce covalent hybrids, in specific, metal hybrids, which are intermediates steps for H<sub>2</sub>, HCOO-, and CO production.

Another interesting application, much different from catalysis, is the corrosion inhibitor for aluminum. A study made by Dibetsoe *et al.* proved that some phthalocyanines and phthalocyanine derivatives are excellent candidates for corrosion inhibitors of aluminum in the acidic medium (Dibetsoe *et al.*, 2015). They made an experimental and computational study to understand the phenomenon involved in the corrosion and prevent it. They proved with seven systems and concluded that there is an appreciable inhibition efficiency on corrosion, which diminishes as the temperature is increased from 30 °C to 70 °C. The adsorption was studied with the phthalocyanine molecules as adsorbate and aluminum surface as substrate, observing that the adsorption is spontaneous and involves forces within physisorption and chemisorption mechanisms. Also, there are strong interactions between the studied inhibitors, 2D-PC, and metal surfaces.

## Conclusions

The 2D-MPC materials are novel and promising materials for many applications like catalysis and developed electronic devices due to the high electronic transfer and malleability that presents. The phthalocyanine molecules can be used as a brick of construction of new bidimensional materials. The advantages that are present over other bidimensional materials are the ease to induce suitable porosity and embed isolated metal atoms on the structure for large-scale applications. There are so many ways in which phthalocyanine can form 2d-PC. The most popular way is using metallic atoms at the center of the phthalocyanine and, with this, create a tessellation with regular

squares formed by the phthalocyanine molecules at each vertex or sharing entire edges. From the computational point of view, the most popular tessellation made is with square sharing edges, 4·4·4·4 types, forming the well-known Archimedean tiling, and variations of this symmetry. From the experimental point of view, there are so many options and variety with so many ligands working as another polygon, and these new tessellations are not well studied and understood so there is so much work to be done. Besides all the possibilities on symmetry, there are other options on tessellations, in which the symmetry could be broken. As it is already observed, motifs with fewer symmetries could be more stable and promote a better electronic transfer.

## References

- Acun, A., L. Zhang, P. Bampoulis, M. Farmanbar, A. van Houselt, A. N. Rudenko, M. Lingenfelder *et al.* (2015). Germanene: the germanium analogue of graphene. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 27 (44): 443002. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/27/44/443002>
- Aimi, Junko, Po-Hung Wang, Chien-Chung Shih, Chih-Feng Huang, Takashi Nakaniishi, Masayuki Takeuchi, Han-Yu Hsueh and Wen-Chang Chen. (2018). A star polymer with a metallo-phthalocyanine core as a tunable charge storage material for nonvolatile transistor memory devices. *Journal of Materials Chemistry C*, 6 (11): 2724-32. <https://doi.org/10.1039/c7tc05790c>
- Ajayan, Pulickel, Philip Kim and Kaustav Banerjee. (2016). Two-dimensional van Der Waals materials. *Physics Today*, 69 (9): 38-44. <https://doi.org/10.1063/pt.3.3297>
- Allen, Matthew J., Vincent C. Tung and Richard B. Kaner. (2010). Honeycomb carbon: a review of graphene. *Chemical Reviews*, 110 (1): 132-45. <https://doi.org/10.1021/cr900070d>
- Araki, Koiti and Eisi Toma. (2006). Supramolecular porphyrins as electrocatalysts. En Jose H Zagal, Fethi Bedioui y Jean-Pol Dodelet (eds.), *N4-Macrocyclic metal complexes*. Switzerland: Springer, 255-314.
- Araujo Matias, Tiago, Gianluca Camillo Azzellini, Lucio Angnes and Koiti Araki. (2016). Supramolecular hybrid organic/inorganic nanomaterials based on metalloporphyrins and phthalocyanines. En Jose H. Zagal and Fethi Bedioui (eds.), *Electrochemistry of N4 macrocyclic metal complexes. Volume 2: Biomimesis, electroanalysis and electrosynthesis of MN4 metal complexes*. Switzerland: Springer, 1-82.
- Balendhran, Sivacarendran, Sumeet Walia, Hussein Nili, Sharath Sriram and Madhu Bhaskaran. (2014). Elemental analogues of graphene: silicene, germanene, stanene, and phosphorene. *Small*, 11 (6): 640-52. <https://doi.org/10.1002/sml.201402041>
- Bischoff, Felix, Yuanqin He, Knud Seufert, Daphné Stassen, Davide Bonifazi, Johannes V. Barth and Willi Auwärter. (2016). Tailoring large pores of porphyrin networks on Ag (111) by metal-organic coordination. *Chemistry – a European Journal*, 22 (43): 15298-306. <https://doi.org/10.1002/chem.201602154>

- Biswal, Bishnu P., Sreeramulu Valligatla, Mingchao Wang, Tanmay Banerjee, Nabil A. Saad, Bala Murali Krishna Mariserla, Naisa Chandrasekhar *et al.* (2019a). Non-linear optical switching in regioregular porphyrin covalent organic frameworks. *Angewandte Chemie International Edition*, 58 (21): 6896-6900. <https://doi.org/10.1002/anie.201814412>
- Biswal, Bishnu P., Hugo A. Vignolo-González, Tanmay Banerjee, Lars Grunenberg, Gökçen Savasci, Kerstin Gottschling, Jürgen Nuss, Christian Ochsenfeld and Bettina V. Lotsch. (2019b). Sustained solar H<sub>2</sub> evolution from a thiazolo[5,4-d]thiazole-bridged covalent organic framework and nickel-thiolate cluster in water. *Journal of the American Chemical Society*, 141 (28): 11082-92. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b03243>
- Carvalho, Alexandra, Min Wang, Xi Zhu, Aleksandr S. Rodin, Haibin Su and Antonio H. Castro Neto. (2016). Phosphorene: from theory to applications. *Nature Reviews Materials*, 1(11). <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.61>
- Chen, Jun, Caijian Zhu, Yong Xu, Pengwei Zhang y Tongxiang Liang. (2018). Advances in phthalocyanine compounds and their photochemical and electrochemical properties. *Current Organic Chemistry*, 22(5): 485-504. <https://doi.org/10.2174/13852728216666171002122055>
- Cirera, Borja, Nelson Giménez-Agulló, Jonas Björk, Francisco Martínez-Peña, Alberto Martín-Jimenez, Jonathan Rodriguez-Fernandez, Ana M. Pizarro *et al.* (2016). Thermal selectivity of intermolecular *versus* intramolecular reactions on surfaces. *Nature Communications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms11002>
- Côté, A. P. (2005). Porous, crystalline, covalent organic frameworks. *Science*, 310(5751): 1166-70. <https://doi.org/10.1126/science.1120411>
- De Luna, Phil De, Christopher Hahn, Drew Higgins, Shaffiq A. Jaffer, Thomas F. Jaramillo and Edward H. Sargent. (2019). What would it take for renewably powered electrosynthesis to displace petrochemical processes? *Science*, 364(6438). <https://doi.org/10.1126/science.aav3506>
- De Siddhartha, Thomas Devic and Alexandra Fateeva. (2021). Porphyrin and phthalocyanine-based metal organic frameworks beyond metal-carboxylates. *Dalton Transactions*, 50 (4): 1166-88. <https://doi.org/10.1039/d0dt03903a>
- Demiroglu, Murat, Lutfiye Sirka, Eray Çalışkan, Fatih Biryant, Kenan Koran, Ahmet Orhan Görgülü and Fahrettin Yakuphanoglu. (2020). Synthesis and photodiode properties of chalcone substituted metallo-phthalocyanine. *Journal of Molecular Structure*, 1219(1): 128571. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128571>
- Dibetsoe, Masego, Lukman Olasunkanmi, Omolola Fayemi, Sasikumar Yesudass, Basakar Ramaganthan, Indra Bahadur, Abolanle Adekunle, Mwadham Kabanda and Eno Ebenso. (2015). Some phthalocyanine and naphthalocyanine derivatives as corrosion inhibitors for aluminium in acidic medium: experimental, quantum chemical calculations, QSAR studies and synergistic effect of iodide ions. *Molecules*, 20(9): 15701-34. <https://doi.org/10.3390/molecules200915701>
- Ding, San-Yuan and Wei Wang. (2013). Covalent organic frameworks (COFs): from design to applications. *Chem. Soc. Rev.*, 42(2): 548-68. <https://doi.org/10.1039/c2cs35072f>

- Dogru, Mirjam, Matthias Handloser, Florian Auras, Thomas Kunz, Dana Medina, Achim Hartschuh, Paul Knochel and Thomas Bein. (2013). A photoconductive thienothiophene-based covalent organic framework showing charge transfer towards included fullerene. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(10): 2920-24. <https://doi.org/10.1002/anie.201208514>
- Erisman, Jan Willem, Mark A. Sutton, James Galloway, Zbigniew Klimont and Wilfried Winiwarter. (2008). How a century of ammonia synthesis changed the world. *Nature Geoscience*, 1(10): 636-39. <https://doi.org/10.1038/ngeo325>
- Farajzadeh, Nazli, Göknur Yaşa Atmaca, Ali Erdoğan and Makbule Burkut Koçak. (2021). Comparatively singlet oxygen efficiency by sono-photochemical and photochemical studies of new lutetium (III) phthalocyanines. *Dyes and Pigments*, 190(1): 109325. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109325>
- Feng, Xiao, Xuesong Ding and Donglin Jiang. (2012). Covalent organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 41(18): 6010. <https://doi.org/10.1039/c2cs35157a>
- Foster, Christopher, Jeseelan Pillay, Jonathan Metters and Craig Banks. (2014). Cobalt phthalocyanine modified electrodes utilised in electroanalysis: nano-structured modified electrodes vs bulk modified screen-printed electrodes. *Sensors*, 14(11): 21905-22. <https://doi.org/10.3390/s141121905>
- Galloway, J. N., A. R. Townsend, J. W. Erisman, M. Bekunda, Z. Cai, J. R. Freney, L. A. Martinelli, S. P. Seitzinger and M. A. Sutton. (2008). Transformation of the nitrogen cycle: recent trends, questions, and potential solutions. *Science*, 320(5878): 889-92. <https://doi.org/10.1126/science.1136674>
- Gao, Yijing, Yongyong Cao, Han Zhuo, Xiang Sun, Yongbing Gu, Guilin Zhuang, Shengwei Deng *et al.* (2020). Mo<sub>2</sub>TiC<sub>2</sub> MXene: a promising catalyst for electrocatalytic ammonia synthesis. *Catalysis Today*, 339(1): 120-26. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2018.12.029>
- Geng, Keyu, Ting He, Ruoyang Liu, Sasanka Dalapati, Ke Tian Tan, Zhongping Li, Shanshan Tao, Yifan Gong, Qihong Jiang and Donglin Jiang. (2020). Covalent organic frameworks: design, synthesis, and functions. *Chemical Reviews*, 120(16): 8814-8933. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00550>
- Gorduk, Ozge, Metin Gencten, Semih Gorduk, Mutlu Sahin and Yucel Sahin. (2021). Electrochemical fabrication and supercapacitor performances of metallo phthalocyanine/functionalized-multiwalled carbon nanotube/polyaniline modified hybrid electrode materials. *Journal of Energy Storage*, 33(1): 102049. <https://doi.org/10.1016/j.est.2020.102049>
- Gregory, Peter. (2000). Industrial applications of phthalocyanines. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 04(04): 432-37. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1409\(200006/07\)4:4<432::AID-JPP254>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(200006/07)4:4<432::AID-JPP254>3.0.CO;2-N)
- Guo, Jia, Yanhong Xu, Shangbin Jin, Long Chen, Toshihiko Kaji, Yoshihito Honsho, Matthew A. Addicoat *et al.* (2013). Conjugated organic framework with three-dimensionally ordered stable structure and delocalized  $\pi$  clouds. *Nature Communications*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms3736>
- Haase, Frederik, Erik Troschke, Gökçen Savasci, Tanmay Banerjee, Viola Duppel, Susanne Dörfler, Martin M. J. Grundei *et al.* (2018). Topochemical conversion of an

- imine- into a thiazole-linked covalent organic framework enabling real structure analysis. *Nature Communications*, 9(1): 2600. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04979-y>
- Hou, Keyu, Lei Huang, Yongbo Qi, Caixia Huang, Haibo Pan and Min Du. (2015). A bisphenol a sensor based on novel self-assembly of zinc phthalocyanine tetrasulfonic acid-functionalized graphene nanocomposites. *Materials Science and Engineering: C*, 49(1): 640-47. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.01.064>
- Huang, Chun-Xiang, Guoliang Li, Li-Ming Yang and Eric Ganz. (2021). Amonia synthesis using single-atom catalysts based on two-dimensional organometallic metal phthalocyanine monolayers under ambient conditions. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(1): 608-21. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c18472>
- Ishihara, Shinsuke, Jan Labuta, Wim van Rossom, Daisuke Ishikawa, Kosuke Minami, Jonathan P. Hill and Katsuhiko Ariga. (2014). Porphyrin-based sensor nanoarchitectonics in diverse physical detection modes. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(21): 9713. <https://doi.org/10.1039/c3cp55431g>
- Jia, Hongxing, Yuchuan Yao, Jiangtao Zhao, Yuyue Gao, Zhenlin Luo and Pingwu Du. (2018). A novel two-dimensional nickel phthalocyanine-based metal-organic framework for highly efficient water oxidation catalysis. *Journal of Materials Chemistry A*, 6(3): 1188-95. <https://doi.org/10.1039/c7ta07978h>
- Jin, Yinghua, Yiming Hu and Wei Zhang. (2017). Tessellated multiporous two-dimensional covalent organic frameworks. *Nature Reviews Chemistry*, 1(7). <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0056>
- Kubicki, Milan, Susi Lindner-Franz, Mario Dähne and Martin Franz. (2021). Growth of ordered two-dimensional cobalt phthalocyanine films on a one-dimensional substrate. *Applied Physics Letters*, 119(13): 133105. <https://doi.org/10.1063/5.0062026>
- Li, Xiao-Fei, Qin-Kun Li, Jin Cheng, Lingling Liu, Qing Yan, Yingchao Wu, Xiang-Hua Zhang, Zhi-Yong Wang, Qi Qiu and Yi Luo. (2016). Conversion of dinitrogen to ammonia by FeN<sub>3</sub>-embedded graphene. *Journal of the American Chemical Society*, 138(28): 8706-9. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04778>
- Lin, Song, Christian S. Diercks, Yue-Biao Zhang, Nikolay Kornienko, Eva M. Nichols, Yingbo Zhao, Aubrey R. Paris *et al.* (2015). Covalent organic frameworks comprising cobalt porphyrins for catalytic CO<sub>2</sub> reduction in water. *Science*, 349(6253): 1208-13. <https://doi.org/10.1126/science.aac8343>
- Liu, Shiqiang, Yawei Liu, Xiaoping Gao, Yujia Tan, Zhemin Shen and Maohong Fan. (2020). First principle study of feasibility of dinitrogen reduction to ammonia on two-dimensional transition metal phthalocyanine monolayer. *Applied Surface Science*, 500(1): 144032. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.144032>
- Lu, Shuanglong, Yiming Hu, Shun Wan, Ryan McCaffrey, Yinghua Jin, Hongwei Gu and Wei Zhang. (2017). Synthesis of ultrafine and highly dispersed metal nanoparticles confined in a thioether-containing covalent organic framework and their catalytic applications. *Journal of the American Chemical Society*, 139(47): 17082-88. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07918>
- Manbeck, Gerald F. and Etsuko Fujita. (2015). A review of iron and cobalt porphyrins,



- phthalocyanines and related complexes for electrochemical and photochemical reduction of carbon dioxide. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 19(01-03): 45-64. <https://doi.org/10.1142/s1088424615300013>
- Matheu, Roc, Enrique Gutierrez-Puebla, M. Ángeles Monge, Christian S. Diercks, Joohoon Kang, Mathieu S. Prévot, Xiaokun Pei *et al.* (2019). Three-dimensional phthalocyanine metal-catecholates for high electrochemical carbon dioxide reduction. *Journal of the American Chemical Society*, 141(43): 17081-85. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b09298>
- Meng, Zheng, Robert M. Stolz and Katherine A. Mirica. (2019). Two-dimensional chemiresistive covalent organic framework with high intrinsic conductivity. *Journal of the American Chemical Society*, 141(30): 11929-37. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b03441>
- Molla, Mijanur Rahaman and Suhrit Ghosh. (2014). Aqueous self-assembly of chromophore-conjugated amphiphiles. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 16(48): 26672-83. <https://doi.org/10.1039/c4cp03791j>
- Montoya, Joseph H., Linsey C. Seitz, Pongkarn Chakthranont, Aleksandra Vojvodic, Thomas F. Jaramillo and Jens K. Nørskov. (2016). Materials for solar fuels and chemicals. *Nature Materials*, 16(1): 70-81. <https://doi.org/10.1038/nmat4778>
- Müller, E. (1944). Group theory and structure-analysis studies of the Moorish ornamentation of the Alhambra in Granada.
- Nagatomi, Hisanori, Nobuhiro Yanai, Teppei Yamada, Kanji Shiraishi and Nobuo Kimizuka. (2018). Synthesis and electric properties of a two-dimensional metal-organic framework based on phthalocyanine. *Chemistry – a European Journal*, 24(8): 1806-10. <https://doi.org/10.1002/chem.201705530>
- Pizarro, Ana, Gabriel Abarca, Cristian Gutiérrez-Cerón, Diego Cortés-Arriagada, Fabiano Bernardi, Cristhian Berríos, Juan F. Silva *et al.* (2018). Building pyridinium molecular wires as axial ligands for tuning the electrocatalytic activity of iron phthalocyanines for the oxygen reduction reaction. *ACS Catalysis*, 8(9): 8406-19. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01479>
- Ramos, Aline, Francisco Nascimento, Thaiza de Souza, Alvaro Omori, Tânia Manieri, Giselle Cerchiaro and Anderson Ribeiro. (2015). Photochemical and photo-physical properties of phthalocyanines modified with optically active alcohols. *Molecules*, 20(8): 13575-90. <https://doi.org/10.3390/molecules200813575>
- Ren, Xinlin, Peichao Lian, Delong Xie, Ying Yang, Yi Mei, Xiangrun Huang, Zirui Wang and Xiting Yin. (2017). Properties, preparation and application of black phosphorus/phosphorene for energy storage: a review. *Journal of Materials Science*, 52(17): 10364-86. <https://doi.org/10.1007/s10853-017-1194-3>
- Shinde, Digambar Balaji, Sharath Kandambeth, Pradip Pachfule, Raya Rahul Kumar and Rahul Banerjee. (2015). Bifunctional covalent organic frameworks with two dimensional organocatalytic micropores. *Chemical Communications*, 51(2): 310-13. <https://doi.org/10.1039/c4cc07104b>
- Sick, Torben, Alexander G. Hufnagel, Jonathan Kampmann, Ilna Kondofersky, Mona Calik, Julian M. Rotter, Austin Evans *et al.* (2018). Oriented films of conjugated 2D covalent organic frameworks as photocathodes for water splitting. *Journal*

- of the American Chemical Society*, 140(6): 2085-92. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06081>
- Sorokin, Alexander B. (2013). Phthalocyanine metal complexes in catalysis. *Chemical Reviews*, 113(10): 8152-91. <https://doi.org/10.1021/cr4000072>
- Spitler, Eric L. and William R. Dichtel. (2010). Lewis acid-catalysed formation of two-dimensional phthalocyanine covalent organic frameworks. *Nature Chemistry*, 2(8): 672-77. <https://doi.org/10.1038/nchem.695>
- Sun, Jie, Xuejian Li, Weiling Guo, Miao Zhao, Xing Fan, Yibo Dong, Chen Xu, Jun Deng and Yifeng Fu. (2017). Synthesis methods of two-dimensional MoS<sub>2</sub>: a brief review. *Crystals*, 7(7): 198. <https://doi.org/10.3390/cryst7070198>
- Sun, Qiang, Chi Zhang, Liangliang Cai, Lei Xie, Qinggang Tan and Wei Xu. (2015). On-surface formation of two-dimensional polymer via direct C-H activation of metal phthalocyanine. *Chemical Communications*, 51(14): 2836-39. <https://doi.org/10.1039/c4cc08299k>
- Sun, Qiang, Chi Zhang, Huihui Kong, Qinggang Tan and Wei Xu. (2014). On-surface aryl-aryl coupling via selective C-H activation. *Chem. Commun.*, 50(80): 11825-28. <https://doi.org/10.1039/c4cc05482b>
- Teixeira, Raquel, Vanda Vaz Serra, David Botequim, Pedro M. R. Paulo, Suzana M. Andrade and Sílvia M. B. Costa. (2021). Fluorescence spectroscopy of porphyrins and phthalocyanines: some insights into supramolecular self-assembly, microencapsulation, and imaging microscopy. *Molecules*, 26(14): 4264. <https://doi.org/10.3390/molecules26144264>
- Toma, Henrique E. and Koiti Araki. (2009). Exploring the supramolecular coordination chemistry-based approach for nanotechnology. En Kenneth D. Karlin (ed.), *Progress in Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons.
- Torre, Gema de la, Giovanni Bottari, Michael Sekita, Anita Hausmann, Dirk M. Guldi and Tomás Torres. (2013). A voyage into the synthesis and photophysics of homo- and heterobinuclear ensembles of phthalocyanines and porphyrins. *Chemical Society Reviews*, 42(20): 8049. <https://doi.org/10.1039/c3cs60140d>
- Wang, Mingchao, Marco Ballabio, Mao Wang, Hung-Hsuan Lin, Bishnu P. Biswal, Xiaocang Han, Silvia Paasch *et al.* (2019). Unveiling electronic properties in metal-phthalocyanine-based pyrazine-linked conjugated two-dimensional covalent organic frameworks. *Journal of the American Chemical Society*, 141(42): 16810-16. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b07644>
- Wang, Yu, Hao Yuan, Yafei Li and Zhongfang Chen. (2015). Two-dimensional iron-phthalocyanine (Fe-Pc) monolayer as a promising single-atom-catalyst for oxygen reduction reaction: a computational study. *Nanoscale*, 7(27): 11633-41. <https://doi.org/10.1039/c5nr00302d>
- Williams, Andrew and Thomas Siegmund. (2021). Mechanics of topologically interlocked material systems under point load: archimedean and laves tiling. *International Journal of Mechanical Sciences*, 190(1): 106016. <https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2020.106016>
- Xu, Fei, Hong Xu, Xiong Chen, Dingcai Wu, Yang Wu, Hao Liu, Cheng Gu, Ruowen Fu and Donglin Jiang. (2015). radical covalent organic frameworks: a general

- strategy to immobilize open-accessible polyradicals for high-performance capacitive energy storage. *Angewandte Chemie*, 127(23): 6918-22. <https://doi.org/10.1002/ange.201501706>
- Yaghi, Omar M., Markus J. Kalmutzki, Christian S. Diercks and Wiley-Vch. (2019). *Introduction to reticular chemistry metal-organic frameworks and covalent organic frameworks*. Weinheim, Germany Wiley-Vch.
- Yang, Tongtong, Shaobin Tang, Xiyu Li, Edward Sharman, Jun Jiang and Yi Luo. (2018). Graphene oxide-supported transition metal catalysts for di-nitrogen reduction. *The Journal of Physical Chemistry C*, 122(44): 25441-46. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b08149>
- Yu, Minghao, Renhao Dong and Xinliang Feng. (2020). Two-dimensional carbon-rich conjugated frameworks for electrochemical energy applications. *Journal of the American Chemical Society*, 142(30): 12903-15. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05130>
- Zhang, Jian, Yaowen Li, Laibing Wang, Michiya Fujiki, Xiaopeng Li, Zhengbiao Zhang, Wei Zhang, Nianchen Zhou and Xiulin Zhu. (2014). Supramolecular self-assembly and photovoltaic property of soluble fluorogallium phthalocyanine. *RSC Adv.*, 4(56): 29485-92. <https://doi.org/10.1039/c4ra03941f>
- Zhao, Wanghui, Lifu Zhang, Qiquan Luo, Zhenpeng Hu, Wenhua Zhang, Sean Smith and Jinlong Yang. (2019). Single Mo1(Cr1) atom on nitrogen-doped graphene enables highly selective electroreduction of nitrogen into ammonia. *ACS Catalysis*, 9(4): 3419-25. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b05061>
- Zhong, Yong, Shuanghong Liu, Jiefei Wang, Wenzhi Zhang, Tian Tian, Jiajie Sun and Feng Bai. (2020). Self-assembled supramolecular nanostructure photosensitizers for photocatalytic hydrogen evolution. *APL Materials*, 8(12): 120706. <https://doi.org/10.1063/5.0029923>
- Zhuang, Xiaodong, Wuxue Zhao, Fan Zhang, Yu Cao, Feng Liu, Shuai Bi and Xinliang Feng. (2016). A two-dimensional conjugated polymer framework with fully Sp<sup>2</sup>-bonded carbon skeleton. *Polymer Chemistry*, 7(25): 4176-81. <https://doi.org/10.1039/c6py00561f>



# Administración y detección eficaz de fármacos por medio de dispositivos nanoestructurados tipo jaula: estudios teóricos y perspectivas<sup>◇</sup>

## Effective drug-delivery and detection via nanostructured cage-like devices: theoretical studies and perspectives

Christian A. Celaya,\* Daniel G. Araiza\*\* y Miguel Reina\*\*\*,†

**ABSTRACT:** Herein we present the state of the art regarding the study of nanomaterials devoted to drug delivery and detection systems. In view of the important developments on the design and synthesis of different nanomaterials, in the last decades these systems have been employed in biomedical applications, having a significant impact in this field. Specifically, the study of cage-like nanostructures formed by 24 atoms (or more) has attracted the attention of several research groups, since these materials present outstanding physicochemical properties, among other features. These systems have been repeatedly proposed as effective nanomaterials in applications devoted to the detection and delivery of a wide range of drugs. The review is focused on the most relevant theoretical findings obtained through computational methodologies, specifically by density functional theory (DFT) calculations. The study of this type of nanomaterials through DFT computational methods has been a successful strategy, since the approach has impacted positively in a better design and evaluation of several materials' properties. The above has guided the experimental synthesis of these nanomaterials to be used over real biological systems.

**KEYWORDS:** nanomaterials, nanocages, DFT, drug delivery, drug detection.

**RESUMEN:** Este artículo de revisión presenta el panorama actual del estudio de nanomateriales para aplicaciones relacionadas con la administración y detección de fármacos. Debido a los grandes avances en la fabricación y síntesis de nanomateriales, desde hace algunas décadas, estos sistemas aplicados al campo biomédico han constituido una revolución. En específico y debido a sus extraordinarias características fisicoquímicas, el estudio de pequeñas nanoestructuras con geometrías de jaulas cerradas de 24 átomos ha sido la motivación de un intenso trabajo desde la ciencia básica. Más aún, de entre las diversas potenciales áreas tecnológicas,

Recibido: 18 de febrero, 2022.

Aceptado: 13 de mayo, 2022.

Publicado: 24 de mayo, 2022.

<sup>◇</sup> Los autores hacen del conocimiento del lector la importancia de señalar que este trabajo ha sido realizado en su totalidad por investigadores de la UNAM, lo cual indica que México está a la vanguardia en relación con este tema de investigación de frontera.

\* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Energías Renovables. Temixco, Morelos, México.

\*\* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones en Materiales. Ciudad de México, México.

\*\*\* Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear. Ciudad de México, México.

† Autor de correspondencia: mreina@quimica.unam.mx



estos sistemas han sido recurrentemente propuestos en aplicaciones relacionadas con la administración y detección de fármacos. Este trabajo de revisión se enfoca en los hallazgos teóricos más relevantes obtenidos por metodologías computacionales y más precisamente utilizando la teoría de funcionales de la densidad (TFD). El estudio de estos nanomateriales por métodos computacionales TDF ha constituido una estrategia exitosa, pues ha ayudado a mejorar el diseño de estos y a evaluar sus diversas propiedades. Estos hallazgos teóricos han guiado la síntesis y aplicación en sistemas biológicos reales.

**PALABRAS CLAVE:** nanomateriales, nano-jaulas, TFD, administración de fármacos, detección de fármacos.

## Introducción

En los últimos años, la nanotecnología ha tenido un gran impacto en diferentes áreas de relevancia para el desarrollo de la humanidad, sobre todo en diversas ramas industriales y en medicina. En el contexto médico, el acarreo de fármacos a nano escala, formando complejos de inclusión con alguna plataforma molecular, se ha convertido en una de las áreas más activas de la medicina a nano escala o nanomedicina (Bayda *et al.*, 2020). El objetivo de utilizar estos sistemas para coadyuvar en el proceso de administración de fármacos es suministrar de manera eficiente un agente terapéutico hacia un conjunto específico de células dañadas dentro del sistema biológico (Allen y Cullis, 2004).

El transporte de fármacos empleando materiales acarreadores que posean escalas nanométricas (es decir, nanoacarreadores) de tamaños variables entre 5 y 10 nanómetros, ofrece diversas ventajas interesantes entre las que destacan la disminución de la citotoxicidad no específica, la liberación controlada de fármacos hidrofóbicos, la disminución en la degradación por enzimas o cambios de pH, o el monitoreo efectivo del fármaco, entre otros (Chamundeswari *et al.*, 2019). El éxito de estas plataformas es muy variado y está relacionado con aspectos medicinales relacionados con su eficacia o su baja toxicidad, así como económicos, dado los costos de su fabricación, reproducibilidad y escalabilidad. Pese a los distintos esfuerzos en este campo, el empleo de las plataformas moleculares ha tenido algunas desventajas significativas, por ejemplo, la baja concentración de fármaco administrado, cierta toxicidad y la incompatibilidad de las nanoestructuras acarreadoras con el sistema inmune, también conocido como inmunogenicidad (Hoang Thi *et al.*, 2020).

El proceso ideal para la administración de fármacos sigue los siguientes pasos: i) el fármaco se adhiere a la superficie de la plataforma molecular; ii) el sistema (fármaco adsorbido a la plataforma molecular) se hace llegar hacia el conjunto de células dañadas, y, iii) el fármaco se libera de forma focalizada. Los acarreadores, portadores o plataformas moleculares, entre otras características, tienen que exhibir una alta reactividad en superficie (para facilitar la adsorción o quimisorción del fármaco), así como una elevada área superficial, para proveer de suficientes sitios de adsorción. Estas dos características se pueden encontrar en materiales a escala nanométrica, pues estos sistemas

presentan una elevada relación área/volumen y, por lo tanto, son, de forma intrínseca, materiales aptos e interesantes para este tipo de aplicaciones.

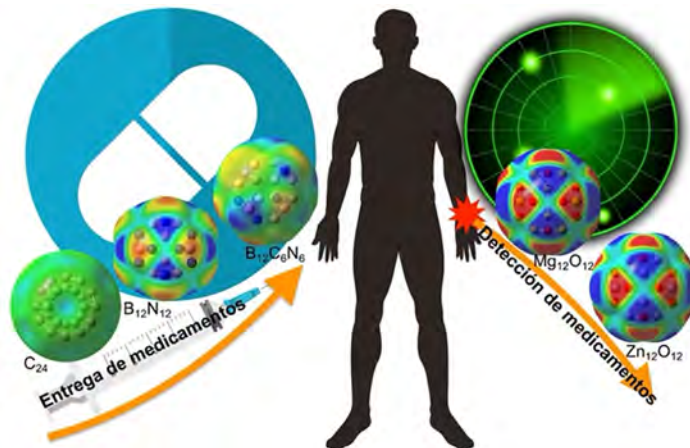
Entre las plataformas moleculares más utilizadas para acarrear agentes terapéuticos se incluyen los nanogeles, las nanopartículas metálicas, poliméricas y a base de péptidos, materiales a base de carbono, entre otros. Entre estos, las nanoestructuras a base de carbono (fulerenos, nanotubos de carbono y nanojaulas tipo fulerenos, entre otros) han sido ampliamente estudiados y se conocen sobremano sus ventajas. En ese sentido, y derivado de las investigaciones en los últimos años, las estructuras de fulerenos y sus derivados (tipo jaula) han cobrado gran interés debido a sus propiedades físicas y químicas únicas. Las nanoestructuras tipo jaula presentan propiedades de inhibición de enzimas, potencial de escisión del ADN, pueden ser utilizadas para imágenes biomédicas, para aplicaciones en terapia fotodinámica y recientemente como posibles plataformas moleculares para la administración de fármacos contra el VIH, el cáncer, la hepatitis y el tratamiento de trastornos neurodegenerativos (Gu, Zhang y Lamon, 2016; Mias, Sudor y Camon, 2008; Minzenberg y Carter, 2008; Santosh *et al.*, 2012; Bakry *et al.*, 2007; Salvador-Morales *et al.*, 2008; Chigo-Anota *et al.*, 2015; Schuster, Wilson y Schinazi, 1996; Varghese *et al.*, 2015).

Para evaluar la capacidad de una plataforma molecular y su interacción con un fármaco en particular, se requieren cuantiosos estudios experimentales, lo cual conlleva tiempo y numerosos esfuerzos a largo plazo. En este contexto, la química computacional, definida de manera general como la disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician de la aplicación de las computadoras, puede resultar una alternativa interesante y precisa para ayudar a orientar los estudios experimentales generando una sinergia que permita reducir tiempos, costos, y que posibilite una comprensión profunda de los sistemas de estudio, al tiempo que incentive y guíe la síntesis y fabricación experimental de este tipo de nanoestructuras basadas en los resultados teóricos. En particular, la teoría de funcionales de la densidad (TFD), cuya variable fundamental es la densidad electrónica, ha sido sistemáticamente empleada para llevar a cabo estudios de interacción entre plataformas moleculares a base de carbono y diversos agentes terapéuticos. Muchos trabajos a nivel internacional se centran en dilucidar las propiedades electrónicas de distintas nanoestructuras de carbono y su capacidad para adsorber, transportar y liberar fármacos en algunos tipos de células específicas (Shamim *et al.*, 2022; Soliman y Aal, 2021; Onsori y Alipour, 2018).

En este trabajo se aborda la revisión bibliográfica de nanoestructuras tipo jaula como plataformas moleculares eficaces para acarrear y detectar fármacos. La revisión incluye tanto los sistemas conformados únicamente por átomos de carbono, como aquellos conformados por átomos de otros elementos químicos, ya sea como dopantes químicos (uno o dos átomos) o como constituyentes importantes de la composición de la nanoestructura.

Una de las características principales de este trabajo es que mayoritariamente se consideran nanoestructuras tipo jaula pequeñas, es decir, de 24 átomos. Se hace hincapié sobre todo en describir los sitios y energías de adsorción entre la plataforma molecular y el fármaco, con el objetivo de visualizar las interacciones a nivel atómico entre ambos componentes, así como evidenciar la razón de su efectividad (energía de adsorción). Típicamente, una energía de adsorción moderada es efectiva para utilizar el nanomaterial como acarreador, mientras que una energía de adsorción elevada (o quimisorción) permite, además, emplear al nanomaterial para la detección *in-situ* de los fármacos. Los alcances de este trabajo de revisión se visualizan en el esquema de la figura 1.

**FIGURA 1.** Mapas de potencial electrostático de las nanoestructuras tipo jaula descritas en este trabajo con los objetivos de acarrear y detectar fármacos en el cuerpo humano.



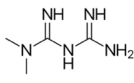
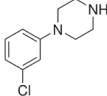
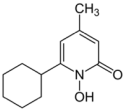
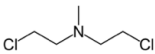
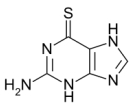
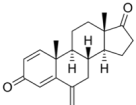
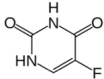
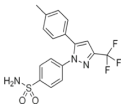

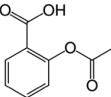

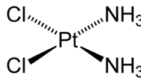
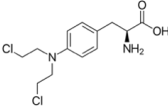

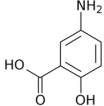
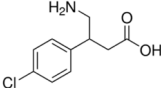
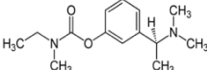
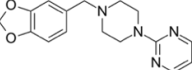
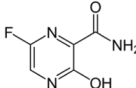
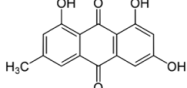
Fuente: Elaboración de los autores.

Además, en la tabla 1 se presentan las estructuras moleculares de los fármacos discutidos en este trabajo con la finalidad de que el lector pueda referirse fácilmente a ellos.

Por último, es importante señalar que, aunque el objetivo del presente trabajo es hacer hincapié en el uso efectivo de nanoestructuras tipo jaula para aplicaciones biomédicas, estos sistemas también se han empleado de manera exitosa en otros campos de la ciencia, como la detección de gases tóxicos (Farrokhpour, Jouypazadeh y Vakili Sohrforouzani, 2020), como sistemas efectivos para la degradación de contaminantes (Jouypazadeh y Farrokhpour, 2018) o como ánodos para baterías de litio (Hosseini, Rastgou y Moradi, 2017), por lo cual, su campo de aplicación va mucho más allá de las aplicaciones médicas y biomédicas que a continuación se describen.



**TABLA 1.** Estructuras moleculares de los fármacos mencionados en este trabajo.

			
Metformina (MF)	Clorofenilpiperazina (CPP)	Ciclopirox (CPX)	Mecloretamina (CM)
			
Thioguanina (TG)	Exemestano (EM)	5-fluorouracilo (5-FU)	Celecoxib (CXB)
			
Amantadina (AM)	Aspirina (AS)	Isoniazida (INH)	Cisplatino (CDDP)
			
Melfalán (MP)	4-aminopiridina (4-AP)	ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)	Baclofeno (BAC)
			
Rivastigmina (RIV)	Piribedil (PIR)	Favipiravir (FP)	Emodina (ED)

Fuente: Elaboración de los autores.

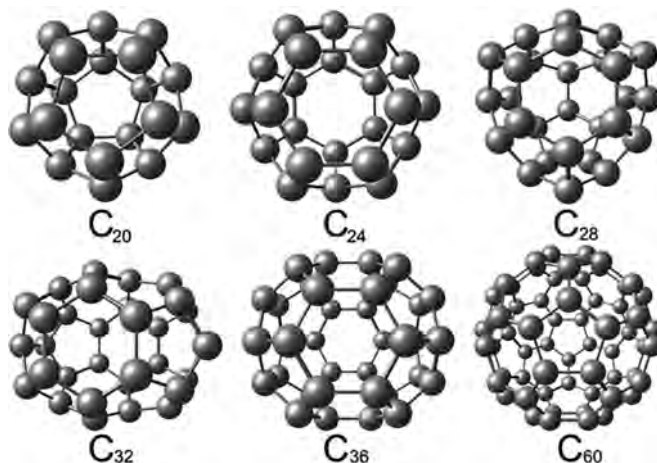
## Estado del arte: estudios TFD sobre la adsorción de fármacos en nanomateriales tipo jaula

### Nanoestructuras a base de carbono

En 1985, se descubrió el fullereno  $C_{60}$  (Kroto *et al.*, 1985) y, a partir de ese momento, surgió un campo de investigación muy fértil. El fullereno y sus derivados presentan biocompatibilidad y geometrías adecuadas para la adsorción de moléculas con actividad biológica, entre otras características interesantes. Por lo anterior, se ha propuesto sistemáticamente la utilización del fullereno  $C_{60}$  como un candidato ideal para la administración eficaz de fármacos. Sin embargo, y derivado del creciente interés de la comunidad científica en este tipo de materiales avanzados, en los últimos años se han estudiado nanoestructuras de carbono con un menor número de átomos ( $C_{24}$  y  $C_{48}$ , por caso). Estos nuevos sistemas, además de tener, de manera general, las mis-

mas ventajas que el fullereno  $C_{60}$ , suman una estabilidad muy significativa. En la figura 2 se presentan las nanoestructuras a base de carbono de pocos átomos, de  $C_{20}$  hasta  $C_{36}$ ; se coloca el fullereno  $C_{60}$  como referencia.

FIGURA 2. Estructuras optimizadas de fullerenos pequeños: de  $C_{20}$  a  $C_{60}$ .



Fuente: Elaboración de los autores.

Un claro ejemplo de lo anterior es la estructura del fullereno  $C_{24}$ , la cual presenta un grupo de simetría  $Oh$ . Esta nanoestructura fue detectada experimentalmente en el 2001 por ablación láser en una superficie de grafito, por el grupo de Takeo Oku (Oku *et al.*, 2001). La estructura  $C_{24}$  ha sido estudiada tanto en aplicaciones de almacenamiento de energía (Mahamiya, Shukla y Chakraborty, 2022) como en la administración de fármacos. Sin embargo, aún hay retos importantes por resolver y para ello se han implementado algunas estrategias para incorporar mejoras en su desempeño; una de ellas, relacionada con su solubilidad en agua, ha sido a través de su funcionalización por medio del dopaje con diferentes átomos (también conocidos como “decorado”).

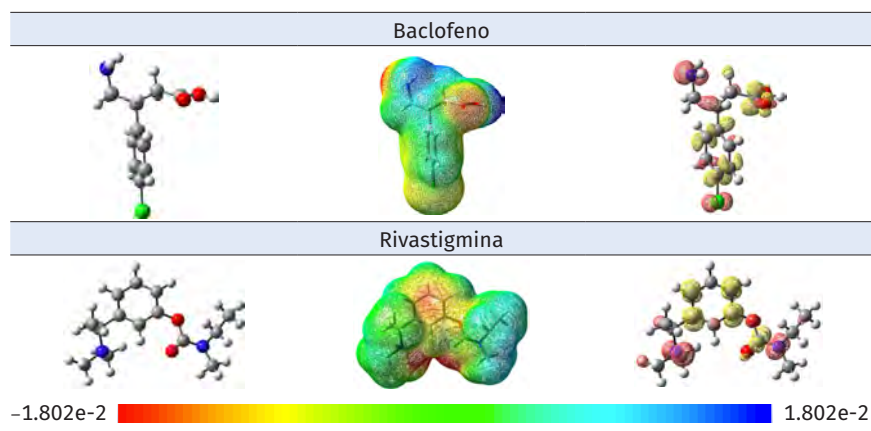
Entre los casos de estudio de nanoacarreadores a base de carbono, se encuentra un trabajo que se enfoca en la interacción de la metformina (MF) con una nanoestructura de carbono prístina  $C_{48}$ , así como con modificaciones estructurales a través del dopaje. Los resultados indicaron la afinidad que presenta este fármaco para adsorberse en este tipo de superficies ( $E_{ads} = 2.10$  kJ/mol), además de que al incorporar átomos distintos al de carbono aumentó la polaridad del sistema y, en consecuencia, se puede estimar una mayor solubilidad en agua (Kamali *et al.*, 2020). Asimismo, al decorar este tipo de nanoestructuras con átomos de silicio, como el caso de  $SiC_{59}$ , se obtuvo una adsorción de la MF más eficiente, comparada con el fullereno prístino  $C_{60}$ , lo que puede mejorar el suministro controlado del fármaco. Esto

puede ser de vital importancia pues la metformina se utiliza para el tratamiento de diversas enfermedades, entre las que destaca la diabetes tipo 2.

La administración de fármacos controlados a base de clorfenilpiperazina (CPP), empleados para mejorar los niveles de atención y concentración en las personas, se puede hacer más eficiente por medio de portadores a base de nanoestructuras de carbono dopadas (Alver *et al.*, 2017). La adsorción del CCP sobre los fullerenos tipo nanocajas de  $\text{AlC}_{19}$  se determinó a través del grupo amino, presentando una fuerte interacción ( $E_{\text{ads}} = -53.36$  kcal/mol). Se sugiere que estos resultados pueden ayudar a mejorar la administración de este tipo de fármacos controlados, disminuyendo el riesgo de efectos colaterales.

El baclofeno (BAC) y la rivastigmina (RIV), fármacos empleados para el tratamiento de problemas neurodegenerativos, en específico la enfermedad de Parkinson, se estudiaron bajo esta metodología, enfocándose en la interacción con nanoestructuras de carbono dopadas con nitrógeno (Reina, Celaya y Muñiz, 2021). En la figura 3, se presentan las estructuras moleculares optimizadas, así como los mapas de potencial electrostáticos y el descriptor dual que permite de forma cualitativa, pero muy certera, establecer cuáles son los sitios más propensos a ataques electrofílicos (zonas amarillas) y nucleofílicos (zonas rojas) de las moléculas y por lo tanto los sitios más probables de interacción con las nanoestructuras carbonadas. Los resultados mostraron que ambas moléculas presentan energías de adsorción negativas (entre  $-0.25$  a  $-4.49$  kcal/mol), lo cual sugiere la fisisorción en la superficie de las nanoestructuras  $\text{NC}_{35}$ . Lo anterior puede implicar que estas nanoestructuras en forma de jaula sirvan como vehículo para los fármacos BAC y RIV, promoviendo su liberación controlada.

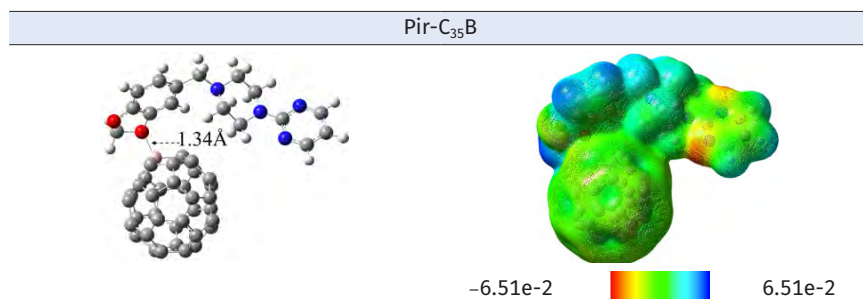
**FIGURA 3.** Geometrías optimizadas, así como los mapas de potencial electrostáticos y el descriptor dual para baclofeno y rivastigmina.



Fuente: Elaboración de los autores.

Por su parte, la interacción del piribedil (PIR) con nanoestructuras de carbono dopadas con boro ( $BC_{19}$ ,  $BC_{35}$  y  $BC_{59}$ ) ha sido estudiada teóricamente mediante TFD, mostrando energías de adsorción moderadamente altas (Reina, Celaya y Muñiz 2019). Este fármaco es empleado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, su uso prolongado desemboca en efectos secundarios negativos como náuseas, mareos, somnolencia, entre otros. Para paliar estas complicaciones, se propone la administración eficaz del fármaco por medio de portadores nanométricos. En ese sentido, los resultados indicaron que la interacción entre la molécula PIR y la nanoestructura  $BC_{35}$  ( $E_{ads} = -2.56$  kcal/mol) es adecuada (fisorción) para que la nanojaula funcione como portador efectivo y propiciar la subsecuente liberación del fármaco. Además, se determinó que esta interacción se produce a través de los átomos de oxígeno y nitrógeno del fármaco. En la figura 4, se presentan las geometrías optimizadas para la interacción entre el sistema  $BC_{35}$  y PIR, al igual que el mapa de potencial electrostático. Dada la distribución homogénea de carga en el fullereno, se puede esperar que este no interactúe con otras biomoléculas y sea únicamente un acarreador.

FIGURA 4. Geometría optimizada y mapa de potencial electrostáticos para el sistema conjunto  $BC_{35}$ -PIR.



Fuente: Elaboración de los autores.

Por último, recientemente se ha propuesto el uso del favipiravir (FP) para el tratamiento de COVID-19. Aunque la efectividad de este medicamento antivírico para combatir esta enfermedad aún es objeto de estudio, la estrategia para hacer más eficiente su administración podría coadyuvar en su implementación efectiva contra este padecimiento. En ese sentido, el estudio TDF de la interacción en medio acuoso del FP con nanojaulas de carbono, dopadas con boro  $BC_{23}$ , indicó que la adsorción del fármaco ( $E_{ads} = -21.83$  kcal/mol) se favorece a través del grupo carbonilo (Soliman y Aal, 2021). Este tipo de interacción es lo suficientemente fuerte como para que la molécula se adhiera sobre el portador, y ocurra su subsecuente liberación localizada.

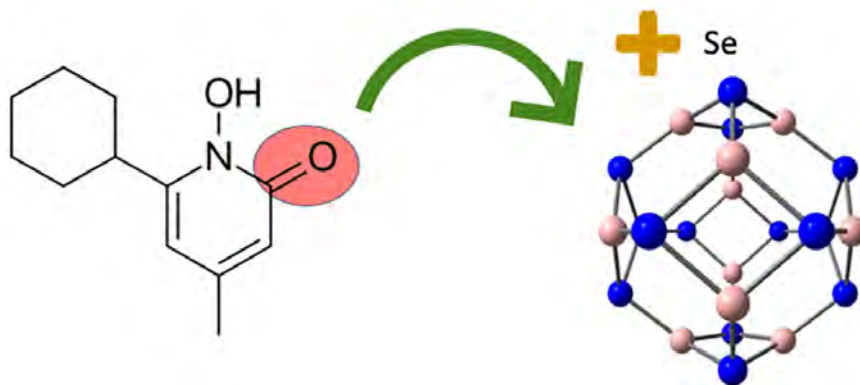
Estos son solo algunos ejemplos de cómo las nanoestructuras a base de carbono, prístinas y dopadas pueden ser materiales novedosos, interesantes y útiles para administrar de forma controlada fármacos de uso cotidiano.

## Nanoestructuras a base de nitruros de boro $B_{12}N_{12}$

Además de los sistemas a base de carbono, las nanoestructuras de nitruros de boro son materiales que presentan una baja toxicidad y alta biocompatibilidad, características idóneas para su empleo en aplicaciones médicas, además de una mayor polaridad, mejorando parcialmente la problemática de estos portadores con respecto a su solubilidad (Zhi *et al.*, 2008). En este sentido, los nanocúmulos del tipo  $B_nN_n$  presentan una alta reactividad debido al carácter polar del enlace B-N. En específico, los sistemas  $B_nN_n$  con  $n = 12$  pueden adoptar estructuras muy estables, que se conforman de 6 anillos tetragonales y 8 hexagonales. A esta geometría en específico también se le conoce como nanojaulas.

Las nanojaulas del tipo  $B_{12}N_{12}$  se han decorado con diversos metales de transición, con el objetivo de impactar positivamente en sus propiedades para la adsorción de fármacos. En el caso del ciclopirox (CPX), medicamento utilizado recientemente para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, este presenta una baja solubilidad en agua (un medio polar), lo que ha traído como consecuencia problemas para su administración eficaz dentro del cuerpo (las moléculas polares se disuelven mejor en el agua). En un estudio reciente, se reportó el efecto positivo de adicionar átomos de selenio (un elemento altamente biocompatible) al sistema  $B_{12}N_{12}$ , con el objetivo de promover la polaridad del CPX adsorbido sobre el portador (Kaviani *et al.*, 2021). Los resultados indicaron que el CPX se absorbe por medio de su grupo carbonilo sobre los átomos de boro y selenio. En la figura 5, se presenta la estructura molecular del ciclopirox indicando el grupo en el que es más probable su adsorción a las nanoestructuras  $B_{12}N_{12}$ .

**FIGURA 5.** Estructura molecular del ciclopirox (CPX). El grupo funcional carbonilo es aquel más susceptible de ser adsorbido por la nanoestructura  $B_{12}N_{12}$ . La adsorción y la solubilidad en agua mejoran por dopaje con átomos de selenio.



Fuente: Elaboración de los autores.

Por otro lado, la mecloretamina (CM) es un fármaco utilizado en la quimioterapia para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, como el de próstata y la enfermedad de Hodgkin, entre otros. Sin embargo, su uso prolongado trae consigo efectos secundarios graves, tales como ceguera temporal y daño de la médula ósea, por citar solo los más importantes. En este contexto, controlar la dosis es esencial, por lo cual se ha propuesto su administración a través de nanotransportadores biocompatibles como las nanojaulas  $B_{12}N_{12}$  (Hossain *et al.*, 2021). Los resultados del estudio indicaron, además, que al decorar las nanocajas de  $B_{12}N_{12}$  con átomos de níquel, la adsorción del fármaco CM incrementa, e incluso se favorece la liberación de la molécula en medio acuoso, emulando condiciones biológicas.

Por otro lado, en un estudio TDF acerca de la interacción entre nanojaulas  $B_{24}N_{24}$  con la tioguanina (TG) se determinó adsorción fuerte o quimisorción ( $E_{ads} = -114.84$  kcal/mol) entre el fármaco y la nanoestructura (Khezri *et al.*, 2021). Los autores de este estudio proponen el uso de estas nanojaulas como sensores para detectar la TG. Lo anterior es de suma importancia, pues este fármaco, originalmente diseñado para el tratamiento de distintos tipos de leucemia, se ha empleado además como droga psicoactiva y su detección por medios eficientes y rentables, coadyuva en el control de esta sustancia.

Otro ejemplo es la adsorción de exemestano (EM) sobre nanoestructuras de  $B_{12}N_{12}$  tipo jaula. La interacción se lleva a cabo entre el grupo carbonilo de la molécula y los átomos de boro de la jaula. En este caso, la utilización del sistema  $B_{12}N_{12}$  se debe al efecto positivo en la solubilidad del fármaco en sistemas biológicos (disolventes acuosos) (Kian y Tazikeh-Lemeski, 2020). Esta interacción puede servir para transportar de manera eficiente al EM, fármaco administrado en pacientes que presentan estados avanzados de cáncer de pecho.

Por su parte, un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de cánceres muy comunes como son el de pecho y colon, es el 5-fluorouracilo (5-FU), y la importancia que tiene este medicamento en la quimioterapia es fundamental. Con esta visión, focalizar la administración de este importante fármaco hacia las células cancerosas es nodal para aprovechar al máximo sus propiedades benéficas. Mediante un estudio TFD, se determinó la afinidad que tiene el 5-FU en adsorberse sobre nanojaulas  $B_{12}N_{12}$  ( $E_{ads} = -41.02$  kcal/mol), utilizando este sistema como un vehículo para la administración eficiente del fármaco (Javan *et al.*, 2016). Además, la interacción entre el sistema  $B_{12}N_{12}$  y el celecoxib (CXB), un fármaco utilizado para combatir el dolor y la inflamación como consecuencia de la osteoartritis y la artritis reumatoide, ha dado como resultado una estrategia efectiva para mejorar la dispersión y solubilidad del fármaco en sistemas acuosos (Abdollahi *et al.*, 2018). Estos hallazgos revelaron que la adsorción del CXB se da a través de su grupo amino ( $E_{ads} = -26.75$  kcal/mol). En resumen, la nanoestructura  $B_{12}N_{12}$  puede ser útil como acarreador del CXB para su administración eficiente.

En este mismo sentido, el dopado de nanoestructuras  $B_{12}N_{12}$  con átomos de aluminio resultó benéfico para la adsorción de la amantadina (AM) (Farmanzadeh, D. y Keyhanian, M. 2019). Este antiviral se utiliza por sus propiedades terapéuticas para tratar enfermedades como el Parkinson o la hepatitis. Sin embargo, su empleo tiene efectos secundarios como distrofia corneal, entre otros. Una estrategia para paliar los efectos adversos es intentar que la AM actúe directamente sobre las células dañadas. Esto se puede lograr a través de su adsorción sobre un transportador efectivo, como la nanojaula  $AlB_{11}N_{12}$ . Finalmente, los resultados TFD mostraron que la adsorción del fármaco se da entre su átomo de nitrógeno y el átomo de boro de la nanojaula ( $E_{ads} = -302.57$  kJ/mol). La interacción entre la mesalazina (5-ASA) sobre cúmulos boro-nitrógeno indicó el potencial uso de este sistema como acarreador eficiente del fármaco (Zhu *et al.*, 2020). La molécula 5-ASA es un antiinflamatorio no esteroideo utilizado para el tratamiento de distintas enfermedades, entre las que destaca la enfermedad de Crohn. Al ser un antioxidante, el 5-ASA puede ser rápidamente metabolizado por el hígado, sin combatir las células dañadas. Por lo anterior, su administración a través de acarreadores puede servir para mejorar su uso terapéutico. La adsorción entre el fármaco y nanojaulas  $B_{12}N_{12}$  ( $E_{ads} = -24.91$  kcal/mol) es lo suficientemente fuerte como para que la molécula se adhiera, pero sin modificar su estructura, y esto se corroboró en medio acuoso, simulando ambientes biológicos. Por otro lado, la emodina (ED) es un fármaco con un alto espectro de aplicación, empleado para el tratamiento de diferentes enfermedades bacterianas y virales, y recientemente como anticancerígeno. No obstante, debido a su carácter hidrofóbico, es un reto desarrollar acarreadores eficientes para su administración en ambientes biológicos (medios acuosos). Para lo anterior, se ha propuesto la interacción de este fármaco en nanojaulas  $B_{12}N_{12}$  decoradas con átomos de galio (Shamim *et al.*, 2022). Este estudio TFD determinó la existencia de una fuerte interacción, en medios acuosos, entre el cúmulo  $GaB_{11}N_{12}$  y el ED ( $E_{ads} = -47.05$  kcal/mol) esto a través de interacciones por puentes de hidrógeno. Además, como resultado de la adsorción del fármaco, la brecha prohibida de la nanoestructura disminuyó ayudando a generar señales eléctricas que pueden ser utilizadas para detectar al ED.

Por último, esta metodología se ha implementado con fármacos tan comunes como la aspirina (AS), un analgésico utilizado para tratar el dolor, la fiebre y la inflamación. Estudios recientes TDF demuestran que la adsorción de AS sobre nanojaulas  $B_{12}N_{12}$  puede funcionar para mejorar su administración. Lo anterior con la visión de que ciertas propiedades farmacológicas de medicamentos convencionales y muy utilizados pueden mejorar aún más con el uso de acarreadores. En este estudio, se reportó una interacción entre moléculas AS en nanojaulas  $B_{12}N_{12}$ , ( $E_{ads} = -37.7$  kcal/mol) (Vessally *et al.*, 2017); e incluso el dopado con átomos de aluminio en estos sistemas ha incrementado todavía más la adsorción, tanto en disolventes acuosos como no acuosos.

## Otros sistemas diatómicos $X_{12}Y_{12}$

Además de los sistemas a base de carbono y boro-nitrógeno, se han estudiado nanoestructuras del tipo jaula constituidas por otros átomos, entre los que destacan los óxidos metálicos y los elementos del grupo 15 encabezados por el nitrógeno, para el transporte y liberación de fármacos.

Por ejemplo, la administración de isoniazida (INH), fármaco empleado para la prevención y tratamiento de la tuberculosis, puede ser mejorada mediante la adsorción sobre nanojaulas de  $Mg_{12}O_{12}$ . Los resultados TDF sugieren que la adsorción del INH puede ser incrementada mediante el empleo de este acarreador (Ravaei, Haghghat y Azami, 2019). En este estudio se determinó que la interacción se lleva a cabo entre los átomos de nitrógeno y oxígeno del fármaco con los átomos de magnesio de la nanojaula, presentando una energía de adsorción ( $E_{ads}$ ) de  $-59.50$  kcal/mol. El dopaje del sistema  $Mg_{12}O_{12}$  con átomos de Al mejoró aún más esta interacción, actuando como un biosensor del INH, lo cual ayuda a rastrear el medicamento dentro del cuerpo e identificar si este llega de manera eficaz a los sitios clave del padecimiento. Otro ejemplo donde se han empleado óxidos metálicos como nanoestructuras tipo jaula es en la interacción del cisplatino (CDDP) sobre el sistema  $Zn_{12}O_{12}$  (Onsori y Alipour, 2018). La adsorción de este fármaco se evidenció a través de sus átomos de hidrógeno y cloro sobre el enlace Zn-O del clúster, con una  $E_{ads}$  de  $-31.7$  kcal/mol. Además, y como resultado de la adsorción, la conductividad eléctrica del ZnO aumenta, lo que ayuda a generar una señal eléctrica en presencia del fármaco. Estos resultados hacen al sistema idóneo para detectar al cisplatino dentro del cuerpo. La detección del CDDP es relevante, pues aunque el fármaco se utiliza de manera exitosa para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, la exposición a altas concentraciones de este complejo de platino puede causar daños secundarios en el cuerpo. En este mismo contexto, otros estudios TDF señalan que el fármaco 5-fluorouracilo (5-FU), descrito previamente sobre sistemas de nitruro de boro, puede ser también adsorbido sobre nanojaulas de  $Ga_{12}N_{12}$  (Wazzan, Soliman y Halim, 2019). Los resultados computacionales revelaron que la estabilización del fármaco sobre el clúster se lleva cabo gracias a la interacción entre un hidrógeno del grupo amino de la molécula con un átomo de galio de la nanoestructura. La elevada energía de adsorción ( $E_{ads} = -124.8$  kcal/mol) sugiere la quimisorción del 5-FU en el sistema  $Ga_{12}N_{12}$ , lo que se traduciría en un transporte eficiente del fármaco. Finalmente, la administración de la 4-aminopiridina (4-AP), fármaco utilizado para el tratamiento de numerosas enfermedades, entre las que resaltan la esclerosis múltiple o lesiones en la médula espinal, también se ha abordado dentro de esta metodología TDF. La interacción entre la 4-AP sobre diferentes nanojaulas del tipo  $X_{12}Y_{12}$  ha sido recientemente estudiada y los resultados indican una fuerte adsorción sobre el sistema  $B_{12}P_{12}$  ( $E_{ads} = -25.14$  kcal/mol) formando incluso enlaces covalentes a través de un átomo de nitrógeno del fármaco (Padash *et*



*al.*, 2018). Asimismo, la brecha prohibida de la nanoestructura disminuyó al adsorber al 4-AP, lo cual sugiere que el acarreador puede cumplir una doble función como sensor.

## Nanoestructuras a base de sistemas triatómicos $X_h Y_k Z_l$

Por otro lado, la investigación empleando TFD se ha expandido hacia sistemas triatómicos ( $X_h Y_k Z_l$ ) con al menos 24 átomos totales (hasta casos de 60 átomos), los cuales adoptan nanoestructuras tipo jaula, y son, a su vez, empleados como transportadores eficientes de fármacos. Es importante hacer la precisión de que en este tipo de sistemas no se debe acuñar el término dopaje pues hay más de un átomo distinto a los otros dos mayoritarios, como los sistemas  $B_{12}C_6N_6$ ,  $B_6C_{12}N_6$ ,  $B_6C_6N_{12}$  y  $C_{30}B_{15}N_{15}$ , que a continuación se describen para la adsorción de algunos fármacos.

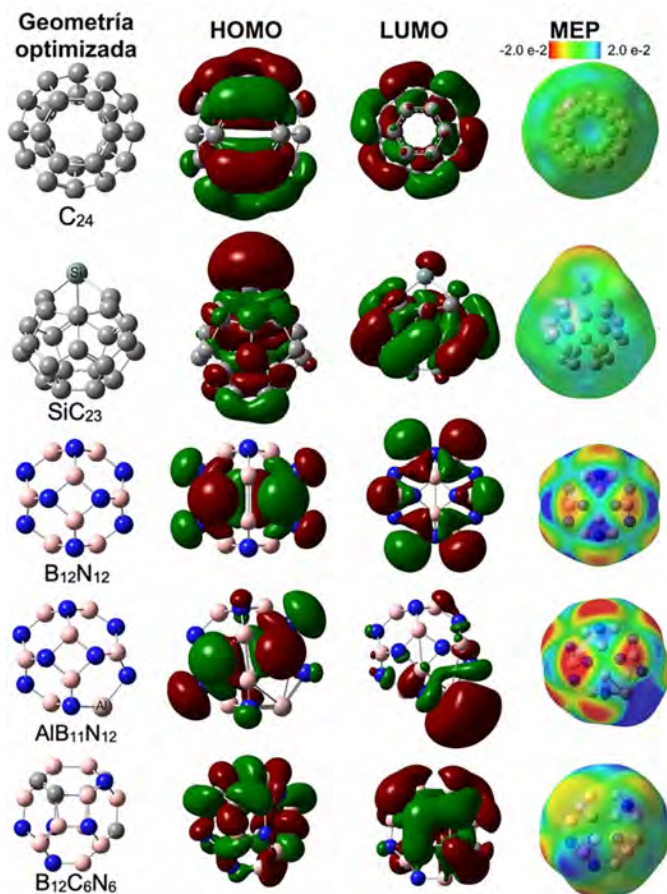
El melfalán (MF) es un medicamento utilizado en la quimioterapia para combatir diferentes tipos de cánceres. Una manera de combatir la toxicidad inherente de este fármaco es mediante su administración a través de acarreadores altamente biocompatibles. En este marco, el uso de sistemas de nitruro de boro dopados con átomos de carbono, como los sistemas  $B_{12}C_6N_6$ ,  $B_6C_{12}N_6$  y  $B_6C_6N_{12}$ , generó la quimisorción del fármaco a través de su átomo de oxígeno (Celaya *et al.*, 2021). Los resultados del estudio indicaron que estas nanoestructuras tipo jaula pueden actuar como vehículos eficientes para la administración del melfalán.

Anteriormente se mencionó que la isoniazida (INH) ha sido utilizada para el tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, este fármaco también presenta una alta eficacia como medicamento contra el cáncer. Lo anterior se logra cuando el compuesto se dosifica a través de un sistema de suministro basado en nanomateriales, ayudando a mejorar la eficiencia en el tratamiento, así como reduciendo la toxicidad del fármaco. En este sentido, se han empleado nanoestructuras triatómicas del tipo  $C_{30}B_{15}N_{15}$  como acarreadores del INH (Hazrati, Bagheri y Bodaghi, 2017). La molécula tiene una mayor tendencia a unirse a átomos de boro de la nanocaja a través de su grupo amino ( $E_{ads} = -21.91$  kcal/mol). La ventaja de este sistema es que presenta buena eficiencia sin necesidad de dopar la nanocaja con otros metales de transición.

La figura 6 presenta los diagramas HOMO-LUMO, así como los mapas de potencial electrostático para algunas de las diversas nanoestructuras mencionadas en este trabajo. El lector podrá comprobar que la distribución de densidad de carga puede variar significativamente entre un sistema y otro, sin que por ello esté variando el número total de átomos. De igual forma, se puede comprobar que los sitios preferentes para llevar a cabo la interacción (fisorción o quimisorción) con los distintos fármacos puede variar significativamente. Estos sistemas, ya sea conformados únicamente por átomos de carbono, o por átomos de carbono, silicio, nitrógeno, boro y aluminio en proporciones distintas, pueden proveer una reactividad muy diferente, y por lo

tanto se puede plantear en sistemas conjuntos prácticamente *ad hoc* al o los problemas que se estén buscando resolver, ya sea como acarreadores, sensores, o para mejorar la absorción en medios fisiológicos.

**FIGURA 6.** Geometrías optimizadas, mapas de las isosuperficies HOMO, LUMO y MEP, para las nanoestructuras tipo jaula.



Fuente: Elaboración de los autores.

## Conclusiones

De manera general, en este trabajo se evidenció la importancia que tiene el estudio teórico de nanomateriales por metodologías computacionales, específicamente utilizando la teoría de funcionales de la densidad (TDF), para mejorar la administración de una gran variedad de fármacos empleados para el

tratamiento de diferentes enfermedades y padecimientos. Tal como se aprecia en la presente revisión, la diversidad de los compuestos moleculares que pueden suministrarse o bien detectarse con este tipo de nanoestructuras abre un nuevo panorama en la nanotecnología biomédica. En específico, se planteó como estrategia novedosa y eficiente el uso de pequeñas nanoestructuras tipo jaula (menores a 60 átomos) constituidas de átomos de carbono y nitruros de boro, entre otros sistemas. La descripción de los hallazgos teóricos TDF más recientes empezó con los sistemas más convencionales a base de carbono tipo nanojaulas  $C_n$ . Además, con el objetivo de mejorar la interacción de estos portadores en medios acuosos, se describió detalladamente el uso de nanoestructuras a base de nitruros de boro  $B_{12}N_{12}$  y sus derivados. Por su parte, se evidenció que la mayoría de las nanojaulas a base de óxidos metálicos funcionan, además, como sistemas eficaces para la detección de fármacos. Por último, se propuso el empleo de sistemas novedosos triatómicos, por caso,  $B_6C_{12}N_6$ , para mejorar la administración de diferentes fármacos, al tiempo que se reduce la toxicidad de estos.

## Referencias

- Abdolahi, Nafiseh, Mehrdad Aghaei, Alireza Soltani, Zivar Azmoodeh, Hanzaleh Balakheyli y Fatemeh Heidari. (2018). Adsorption of celecoxib on  $B_{12}N_{12}$  fullerene: spectroscopic and DFT/TD-DFT study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 204(nov.): 348-53. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.06.077>
- Allen, Theresa M. y Pieter R. Cullis. (2004). Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*, 303(5665): 1818-22. <https://doi.org/10.1126/science.1095833>
- Alver, Özgür, Metin Bilge, Necip Atar, Cemal Parlak y Mustafa Şenyel. (2017). Interaction mechanisms and structural properties of  $MC_{19}$  (M = Si and Al) fullerenes with chlorophenylpiperazine isomers. *Journal of Molecular Liquids*, 231(abr.): 202-5. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.01.100>
- Bakry, Rania, Rainer M. Vallant, Muhammad Najam-ul-Haq, Matthias Rainer, Zoltan Szabo, Christian W. Huck y Günther K. Bonn. (2007). Medicinal applications of fullerenes. *International Journal of Nanomedicine*, 2(4): 639-49.
- Bayda, Sammer, Adeel, Muhammad, Tuccinardi, Tiziano, Cordani, Marco y Rizzolio, Flavio. (2020). The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*, 25: 112-127.
- Chamundeewari, Munusamy, Jeslin, John y Verma, Madan Lal. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. *Environmental Chemistry Letters*, 17: 849-865.
- Celaya, Christian A., Luis Felipe Hernández-Ayala, Fernando Buendía Zamudio, Jorge A. Vargas y Miguel Reina. (2021). Adsorption of melphalan anticancer drug on  $C_{24}$ ,  $B_{12}N_{12}$ ,  $B_{12}C_6N_6$ ,  $B_6C_{12}N_{12}$  and  $B_6C_6N_{12}$  nanocages: a comparative DFT study. *Journal of Molecular Liquids*, 329(mayo): 115528. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115528>
- Chigo-Anota, E., A. Escobedo-Morales, H. Hernández-Cocolezzi y J. G. López y López. (2015). Nitric oxide adsorption on non-stoichiometric boron nitride

- fullerene: structural stability, physicochemistry and drug delivery perspectives. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 74(nov.): 538-43. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2015.08.008>
- Farmanzadeh, D y Keyhanian, M, 2019. Computational assessment on the interaction of amantadine drug with  $B_{12}N_{12}$  and  $Zn_{12}O_{12}$  nanocages and improvement in adsorption behaviors by impurity Al doping. *Theoretical Chemistry Accounts* 138(1): 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00214-018-2400-3>
- Farrokhpour, Hossein, Hamidreza Jouypazadeh y Shirin Vakili Sohroforouzani. (2020). Interaction of different types of nanocages ( $Al_{12}N_{12}$ ,  $Al_{12}P_{12}$ ,  $B_{12}N_{12}$ ,  $Be_{12}O_{12}$ ,  $Mg_{12}O_{12}$ ,  $Si_{12}C_{12}$  and  $C_{12}$ ) with HCN and ClCN: DFT, TD-DFT, QTAIM, and NBO calculations. *Molecular Physics* 118 (4): 1626506. <https://doi.org/10.1080/00268976.2019.1626506>
- Gu, Min, Qiming Zhang y Simone Lamon. (2016). Nanomaterials for optical data storage. *Nature Reviews Materials*, 1(12). <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.70>
- Hazrati, Mehrnoosh Khodam, Zargham Bagheri y Ali Bodaghi. (2017). Application of  $C_{30}B_{15}N_{15}$  heterofullerene in the isoniazid drug delivery: DFT studies. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 89(ene.): 72-76. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2017.02.009>
- Hoang Thi, Thai Thanh, Emily H Pilkington, Dai Hai Nguyen, Jung Seok Lee, Ki Dong Park y Nghia P. Truong. (2020). The importance of poly(ethylene glycol) alternatives for overcoming PEG immunogenicity in drug delivery and bioconjugation. *Polymers*, 12(2): 298. <https://doi.org/10.3390/polym12020298>
- Hossain, Md Rakib, Md Mehade Hasan, Maliha Nishat, Noor-E-Ashrafi, Farid Ahmed, Tahmina Ferdous y Md Abul Hossain. (2021). DFT and QTAIM investigations of the adsorption of chlormethine anticancer drug on the exterior surface of pristine and transition metal functionalized boron nitride fullerene. *Journal of Molecular Liquids*, 323(febr.): 114627. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114627>
- Hosseini, Javad, Abdollah Rastgou y Reza Moradi. (2017). F-encapsulated  $B_{12}N_{12}$  fullerene as an anode for li-ion batteries: a theoretical study. *Journal of Molecular Liquids*, 225(ene.): 913-18. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.025>
- Javan, Masoud Bezi, Alireza Soltani, Zivar Azmoodeh, Nafiseh Abdolahi y Niloofar Gholami. (2016). A DFT study on the interaction between 5-fluorouracil and  $B_{12}N_{12}$  nanocluster. *RSC Advances*, 6(106): 104513-21. <https://doi.org/10.1039/C6RA18196A>
- Jouypazadeh, Hamidreza y Hossein Farrokhpour. (2018). DFT and TD-DFT study of the adsorption and detection of sulfur mustard chemical warfare agent by the  $C_{24}$ ,  $C_{12}Si_{12}$ ,  $Al_{12}N_{12}$ ,  $Al_{12}P_{12}$ ,  $Be_{12}O_{12}$ ,  $B_{12}N_{12}$  and  $Mg_{12}O_{12}$  nanocages. *Journal of Molecular Structure*, 1164(jul.): 227-38. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.051>
- Kamali, Farid, Gholamreza Ebrahimzadeh Rajaei, Sahar Mohajeri, Ali Shamel y Mohammad Khodadadi-Moghaddam. (2020). Adsorption behavior of metformin drug on the  $C_{60}$  and  $C_{48}$  nanoclusters: a comparative DFT study. *Monatshefte Für*

- Chemie – Chemical Monthly*, 151(5): 711-20. <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02597-3>
- Kaviani, Sadeh, Siyamak Shahab, Masoome Sheikhi, Vladimir Potkin y Hongwei Zhou. (2021). A DFT study of se-decorated  $B_{12}N_{12}$  nanocluster as a possible drug delivery system for ciclopirox. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1201(marzo): 113246. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2021.113246>
- Khezri, Behrooz, Maryam Maskanati, Nahal Ghanemnia, Masoumeh Shabani Gokeh, Sina Rezaei y Lan Chang. (2021). Efficient detection of thioguanine drug using boron nitride nanocage: DFT outlook of solvent effect and AIM analysis. *Inorganic Chemistry Communications*, 134(oct.): 109015. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.109015>
- Kian, Mahboobeh y Elham Tazikheh-Lemeski. (2020). B12Y12 (Y: N, P) fullerene-like cages for exemestane-delivery; molecular modeling investigation. *Journal of Molecular Structure*, 1217(oct.): 128455. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128455>
- Kroto, H. W., J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl y R. E. Smalley. (1985). C60: Buckminsterfullerene. *Nature*, 318(6042): 162-63. <https://doi.org/10.1038/318162a0>
- Mahamiya, Vikram, Alok Shukla y Brahmananda Chakraborty. (2022). Scandium decorated  $C_{24}$  fullerene as high capacity reversible hydrogen storage material: insights from density functional theory simulations. *Applied Surface Science*, 573(oct. 2021): 151389. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.151389>
- Mias, Solon, Jan Sudor y Henri Camon. (2008). PNIPAM: a thermo-activated nanomaterial for use in optical devices. *Microsystem Technologies*, 14(6): 747-51. <https://doi.org/10.1007/s00542-007-0457-3>
- Minzenberg, Michael J. y Cameron S. Carter. (2008). Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*, 33(7): 1477-1502. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301534>
- Oku, Takeo, Masaki Kuno, Hidehiko Kitahara y Ichihito Narita. (2001). Formation, atomic structures and properties of boron nitride and carbon nanocage fullerene materials. *International Journal of Inorganic Materials*, 3(7): 597-612. [https://doi.org/10.1016/S1466-6049\(01\)00169-6](https://doi.org/10.1016/S1466-6049(01)00169-6)
- Onsori, Saeid y Elham Alipour. (2018). A theoretical investigation on the adsorption of platinum drug on a ZnO nanocluster: solvent and density functional effect. *Journal of Molecular Liquids*, 256: 558-64. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.02.041>
- Padash, R., A. Sobhani-Nasab, M. Rahimi-Nasrabadi, M. Mirmotahari, H. Ehrlich, A. S. Rad y M. Peyravi. (2018). Is it possible to use  $X_{12}Y_{12}$  (X = Al, B and Y = N, P) nanocages for drug-delivery systems? a DFT study on the adsorption property of 4-aminopyridine drug. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 124(9): 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00339-018-1965-y>
- Ravaei, Isa, Mojtaba Haghghat y S.M. Azami. (2019). A DFT, AIM and NBO study of isoniazid drug delivery by MgO nanocage. *Applied Surface Science* 469, (oct. 2018): 103-12. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.11.005>
- Reina, Miguel, Christian A. Celaya y Jesús Muñoz. (2021).  $C_{36}$  and  $C_{35}E$  (E = N and B) fullerenes as potential nanovehicles for neuroprotective drugs: a comparative DFT

- study. *ChemistrySelect*, 6(19): 4844-58. <https://doi.org/10.1002/slct.202101227>
- Reina, Miguel, Christian A. Celaya y Jesús Muñiz. (2019).  $C_N$  and  $C_{N-1}B$  fullerenes as potential nanovehicles for piribedil neuroprotective drug ( $N = 20, 36$  and  $60$ ). *Chemistry Select*, 4(47): 13916-25. <https://doi.org/10.1002/slct.201904211>
- Salvador-Morales, Carolina, Elena V. Basiuk, Vladimir A. Basiuk, Malcolm L. H. Green y Robert B. Sim. (2008). Effects of covalent functionalization on the biocompatibility characteristics of multi-walled carbon nanotubes. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8(5): 2347-56. <https://doi.org/10.1166/jnn.2008.090>
- Santosh, Mogurampelly, Swati Panigrahi, Dhananjay Bhattacharyya, A. K. Sood y Prabal K. Maiti. (2012). Unzipping and binding of small interfering RNA with single walled carbon nanotube: a platform for small interfering RNA delivery. *The Journal of Chemical Physics*, 136(6): 065106. <https://doi.org/10.1063/1.3682780>
- Schuster, David I., Stephen R. Wilson y Raymond F. Schinazi. (1996). Anti-human immunodeficiency virus activity and cytotoxicity of derivatized buckminsterfullerenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6(11): 1253-56. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00210-7](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00210-7)
- Shamim, Siraj Ud Daula, Md Helal Miah, Md Rakib Hossain, Md Mehade Hasan, Md Kamal Hossain, Md Abul Hossain y Farid Ahmed. (2022). Theoretical investigation of emodin conjugated doped  $B_{12}N_{12}$  nanocage by means of DFT, QTAIM and PCM analysis. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 136(oct. 2021): 115027. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2021.115027>
- Soliman, Kamal A. y S. Abdel Aal. (2021). Theoretical investigation of favipiravir antiviral drug based on fullerene and boron nitride nanocages. *Diamond and Related Materials*, 117(mayo):108458. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2021.108458>
- Varghese, Seba S., Sunil Lonkar, K.K. Singh, Sundaram Swaminathan y Ahmed Abdala. (2015). Recent advances in graphene based gas sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 218(oct.): 160-83. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.04.062>
- Vessally, Esmail, Mehdi D. Esrafil, Roghaye Nurazar, Parisa Nematollahi y Ahmadreza Bekhradnia. (2017). A DFT study on electronic and optical properties of aspirin-functionalized  $B_{12}N_{12}$  fullerene-like nanocluster. *Structural Chemistry*, 28(3): 735-748. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0858-y>
- Wazzan, Nuha, Kamal A. Soliman y W. S. Abdel Halim. (2019). Theoretical study of gallium nitride nanocage as a carrier for 5-fluorouracil anticancer drug. *Journal of Molecular Modeling*, 25(9): 265. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-4147-8>
- Zhi, C. Y., Y. Bando, C. C. Tang, Q. Huang y D. Golberg. (2008). Boron nitride nanotubes: functionalization and composites. *Journal of Materials Chemistry*, 18(33): 3900. <https://doi.org/10.1039/b804575e>
- Zhu, Hang, Chengfei Zhao, Qihong Cai, Xianming Fu y Fatima Rashid Sheykhahmad. (2020). Adsorption behavior of 5-aminosalicylic acid drug on the  $B_{12}N_{12}$ ,  $AlB_{11}N_{12}$  and  $GaB_{11}N_{12}$  nanoclusters: a comparative DFT study. *Inorganic Chemistry Communications*, 114(nov., 2019): 107808. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2020.107808>

# Desbalance del sistema antioxidante causado por la exposición a nanopartículas de óxido de zinc y óxido de cobre<sup>◇</sup>

## Antioxidant system imbalance caused by exposure to zinc oxide and copper oxide nanoparticles

Jesús Alberto Geraldo León,\* Rafael Vázquez-Duhalt\*\* y Karla Oyuky Juárez-Moreno\*\*\*,<sup>†</sup>

**ABSTRACT:** Nanomaterials (NM) synthesized from metal oxides, such as zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs), are one of the most widely used in the food industry in coatings for food packaging and excipients and in the cosmetics industry for the manufacture of creams, sunscreens, make-up, and other beauty products. As their use increases, so do the exposure scenarios, thus the interest in studying their possible toxic effects on health and the environment. The route of exposure and the physicochemical properties of NMs define their molecular interactions and toxicity. NMs entering the cell interact with different organelles, inducing oxidative stress and increasing the production of highly reactive oxygen species (ROS), one of the most common mechanisms of nanotoxicity. Furthermore, although there are many studies on the generation of ROS by NPs, little attention has been devoted to whether NPs can alter the antioxidant system of the cell. In this work, we show some examples of how ZnO and CuO NPs alter the antioxidant functions of hepatocytes to provide elements to help explain the molecular mechanisms of NPs-induced cellular toxicity.

**KEYWORDS:** metal oxide nanoparticles, oxidative stress, ROS, free radicals, nanotoxicology, hepatocytes.

**RESUMEN:** Los nanomateriales (NM) sintetizados a partir de óxidos metálicos, como las nanopartículas de óxido de zinc (NPsZnO), son uno de los más utilizados en la industria alimentaria como recubrimientos para envases de alimentos y excipientes, y dentro de la industria cosmética en la fabricación de cremas, protectores solares, maquillajes y otros productos de belleza. Al incrementar su uso, también aumentan los escenarios de exposición y potencial efecto a la salud. En consecuencia, el interés por estudiar sus posibles efectos tóxicos y el impacto en el ambiente se ha incrementado. La vía de exposición y las propiedades fisicoquímicas del NM define sus inte-

Recibido: 27 de septiembre, 2021. Aceptado: 7 de febrero, 2022. Publicado: 3 de marzo, 2022.

<sup>◇</sup>Los autores agradecen al Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales (Sinanotox). Jesús Alberto Geraldo León agradece la beca Conacyt para la realización de una tesis de maestría en nanociencias (CICESE/UNAM) y Karla Juárez-Moreno al Proyecto No. 53 "Nanotoxicología: Evaluación toxicológica de los nanomateriales", del Programa de Cátedras Conacyt.

\* Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), Posgrado en Nanociencias.

\*\* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Departamento de Bionanotecnología.

<sup>†</sup> Autora de correspondencia: kjuarez@ens.cnym.unam.mx



racciones moleculares y su toxicidad. Los NM que ingresan a la célula interactúan con diferentes organelos, induciendo estrés oxidativo e incrementando la producción de especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), siendo este uno de los mecanismos de nanotoxicidad más frecuentes. Independientemente de la existencia de muchos estudios sobre la generación de ROS por las NPs, poca atención se ha dedicado a conocer si las NPs son capaces de alterar el sistema antioxidante de la célula. En este trabajo mostramos algunos ejemplos de cómo las NPsZnO y CuO, alteran las funciones antioxidantes de los hepatocitos para brindar elementos que ayuden a explicar los mecanismos moleculares de la toxicidad celular inducida por NPs.

**PALABRAS CLAVE:** nanopartículas de óxidos metálicos, estrés oxidativo, ROS, radicales libres, nanotoxicología, hepatocitos.

## Generalidades de las nanopartículas de óxido de zinc

El óxido de zinc existe como mineral zincita en la corteza terrestre, pero la mayor parte de esta es producida por métodos sintéticos que son usados comercialmente (Mirzaei y Darroudi, 2017). El zinc a nanoescala es usado principalmente en la industria del caucho, pigmentos y como conductor de calor (Vayssieres *et al.*, 2001). Las NPsZnO son utilizadas en varios productos como catalizadores, sensores de gas, protectores solares, productos cosméticos, pinturas y semiconductores. Además, debido a que el ZnO absorbe muy bien la luz UV, las nanopartículas de ZnO se utilizan frecuentemente en productos de consumo humano como champús anticapa, tratamientos de telas para protección de luz UV, polvos para bebés y protectores solares en crema (Ma, Williams y Diamond, 2013).

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (USFDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) consideran que las NPsZnO son una sustancia segura. Sin embargo, muchos estudios demuestran que estas nanopartículas tienen efectos adversos en diferentes tipos de células (Osman *et al.*, 2010; Brunner *et al.*, 2006; Jeng y Swanson, 2006) y el mecanismo de toxicidad frecuentemente observado es un incremento en la generación de ROS (especies reactivas al oxígeno, por sus siglas en inglés), (Osman *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2009), y una alteración en el sistema antioxidante (tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Aumento en la actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsZnO.

Línea celular	Tamaño de NP (nm)	Actividad de enzimas antioxidantes					Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	
3T3-L1	20-50	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	(Muthuraman, Ramkumar y Kim 2014)
HaCaT	20	–	Aumenta	–	Aumenta	–	(Lee <i>et al.</i> , 2012)
L929	40	–	Aumenta	Aumenta	Aumenta	–	(Syama <i>et al.</i> , 2013)

Fuente: Elaboración de los autores.



**Tabla 2.** Disminución en la actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsZnO.

Tipo de célula	Tamaño de NP	Actividad de antioxidantes						Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	GST	
HepG2, A549, BEAS-2B	20	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	-	(Akhtar <i>et al.</i> , 2012)
A431	30	Disminuye		-	Disminuye	Disminuye		(Sharma <i>et al.</i> , 2009)
Hepatocitos	80-100	-	Disminuye		Disminuye	Disminuye	Disminuye	(Shrivastava <i>et al.</i> , 2014)

Fuente: Elaboración de los autores.

## Generalidades de las nanopartículas de óxido de cobre

Las nanopartículas de óxido de cobre (NPsCuO) son abundantes en la naturaleza y han ganado una atención particular entre las nanopartículas metálicas debido a sus propiedades físicas útiles como la superconductividad a alta temperatura y los efectos de correlación electrónica (El-Trass *et al.*, 2012). Además, las NPsCuO son comúnmente utilizadas en materiales como lubricantes, plásticos, tintas, cosméticos y revestimientos metalúrgicos (Battez *et al.*, 2010), y se usan ampliamente en aplicaciones biomédicas como soportes de catalizador o acarreadores de fármacos (Khan *et al.*, 2017). El cobre existe en dos estados de oxidación  $\text{Cu}^{1+}$  y  $\text{Cu}^{2+}$ , esto permite que funcione en reacciones bioquímicas como agente reductor u oxidante. Sin embargo, esta propiedad también hace que el cobre sea potencialmente tóxico, porque sus iones pueden inducir estrés oxidativo (Valko, Morris y Cronin, 2005), producción de radicales libres (Ivask *et al.*, 2010) y genotoxicidad (Ahamed *et al.*, 2010) así como alteración de los niveles de enzimas antioxidantes (tabla 3).

**Tabla 3.** Perfil de actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsCuO.

Tipo de célula	Tamaño de NP nm	Actividad de antioxidantes						Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	GST	
HepG2,	30	-	Aumenta	Disminuye	-	Disminuye	-	(Fahmy y Cormier, 2009)
A549	78	Aumenta	-	-	Aumenta	-	-	(Fahmy, Ebrahim y Gaber, 2020)
Hígado	40	-	Aumenta			Aumenta	Disminuye	(Canli, Ila y Canli, 2019)

Fuente: Elaboración de los autores.

## Estrés oxidativo como mecanismo de toxicidad

Los efectos negativos que se reportan normalmente para indicar si una NP en determinadas condiciones es tóxica o no, son la citotoxicidad y la genotoxici-

dad. Esta última es la capacidad que tiene una sustancia de provocar daño al material genético, mientras que la citotoxicidad es la propiedad de una sustancia para causar una alteración de las funciones celulares que conducirán a la muerte celular. Se han propuesto varios mecanismos que explican los efectos adversos para la salud de las nanopartículas de óxidos metálicos (NPs-OM). Los efectos que han recibido la mayor atención son la sobreproducción de ROS (conjunto de radicales libres de especies de oxígeno altamente reactivas) y la generación de estrés oxidativo.

Los ROS biológicamente relevantes incluyen el anión superóxido ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ), oxígeno singlete ( $^1\text{O}_2$ ) y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Estos se generan de forma intrínseca o extrínseca dentro de la célula, son bioproductos naturales del metabolismo oxidativo celular, producidos a través de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias (respiración celular).

Las ROS desempeñan papeles fisiológicos importantes en la modulación de la supervivencia, muerte, diferenciación y señalización celular, así como en la producción de factores que regulan la inflamación (Sharifi *et al.*, 2012). No obstante, la producción anormal y excesiva de ROS puede ser nociva para los organismos. Se le denomina estrés oxidativo a las condiciones en las cuales existe un desbalance entre la producción de ROS y la capacidad de las células para reducir las (figura 1); esto afecta negativamente el mantenimiento y regulación de funciones fisiológicas importantes. Algunos de estos daños en la función celular incluyen la oxidación de proteínas, daños en el ADN (genotoxicidad), peroxidación lipídica e inflamación (Lee *et al.*, 2012). Además, el estrés oxidativo está relacionado con enfermedades degenerativas como esclerosis lateral amiotrófica, artritis, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, diabetes y cáncer (Tan *et al.*, 2018). Es importante resaltar que los daños en las células y en la salud mencionados anteriormente no dependen solo de la capacidad oxidativa de los ROS, sino que es realmente debido al desbalance intracelular entre los niveles de ROS y la capacidad antioxidante de las células, así que la toxicidad no solo está relacionada con la producción de ROS sino que debe percibirse como desequilibrio redox.

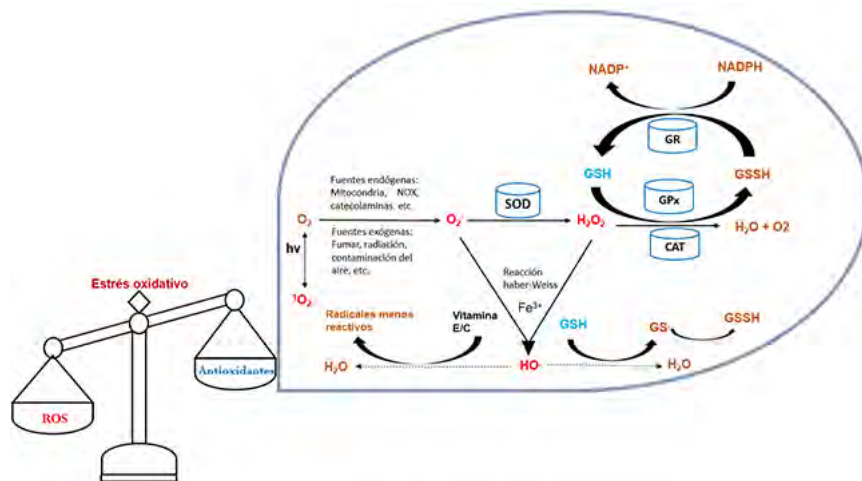
## Sistema antioxidante celular

Todos los efectos adversos relacionados con las ROS se deben a que estas son moléculas reactivas deficientes de electrones y capaces de oxidar a casi todos los tipos de biomoléculas. Pueden oxidar componentes estructurales y otros componentes vitales. Para minimizar los riesgos que conlleva el estrés oxidativo, los organismos han desarrollado una gran variedad de sistemas antioxidantes complejos comprendidos por mecanismos de defensa enzimáticos y no enzimáticos que se coordinan cooperativamente (figura 1).

Entre estos sistemas destacan las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y catalasa (CAT); además de otros mecanismos no enzimáticos como el ácido ascórbico (vitamina C), glutatión (GSH),  $\beta$ -ca-

roteno, vitamina A, flavonoides y ácidos fenólicos. Estas moléculas antioxidantes conceden al organismo una capacidad protectora para contrarrestar los daños oxidativos, permiten que las células funcionen normalmente y previenen su destrucción prematura por mal funcionamiento y citotoxicidad. Los antioxidantes son esencialmente agentes reductores; participan en reacciones de óxido-reducción (redox) al donar electrones o átomos de hidrógeno. De esta manera, el sistema de defensa antioxidante permite que haya un equilibrio entre la producción y eliminación de las ROS.

Figura 1. Principales componentes del sistema antioxidante celular.



Nota: Se muestran las reacciones principales del sistema celular de defensa antioxidante, para reducir y eliminar los radicales libres y las especies de oxígeno altamente reactivas (ROS).  
Fuente: Figura diseñada con el programa Microsoft Powerpoint por Geraldo León, J. A.

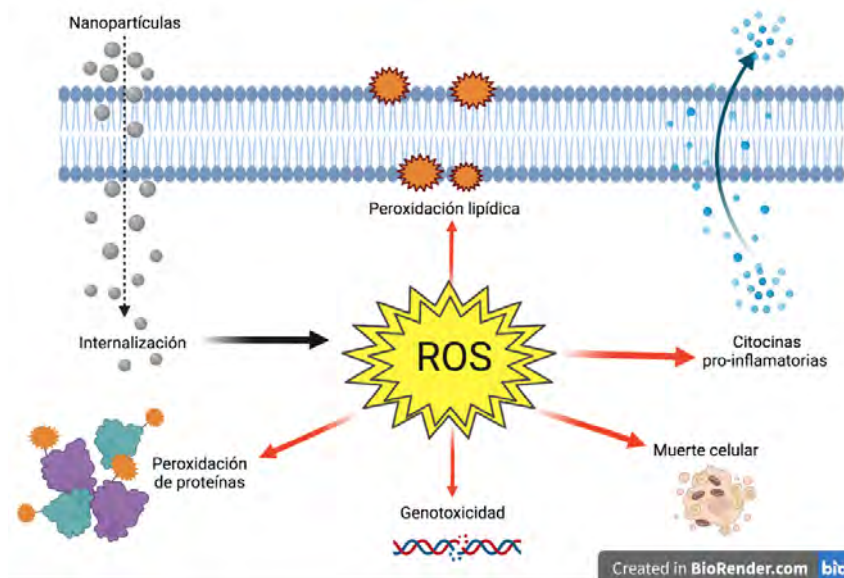
## Susceptibilidad diferencial de las células a las nanopartículas de óxidos metálicos

Las nanopartículas (NPs) pueden afectar el mecanismo de defensa antioxidante (tablas 1 y 2) induciendo así la permanencia de las ROS, el inicio de una respuesta inflamatoria y la perturbación y destrucción de las mitocondrias lo que, finalmente, desencadena una muerte celular por apoptosis o necrosis (Ramírez y Rojas, 2010).

Hay evidencia donde se muestra que las NPs-OM aumentan la producción de ROS y pueden ocasionar la muerte de diferentes tipos de células cultivadas *in vitro* (Pulskamp *et al.*, 2007) (Park *et al.*, 2007). Otros estudios confirman la sobreproducción de ROS, después de la exposición de NPs-OM incluyendo las fabricadas a base de ZnO y CuO en diferentes tipos de células (Zhang *et al.*, 2017). Por lo tanto, la apoptosis iniciada por las NPs-OM puede

ser el resultado del aumento de la producción de ROS, alteración de la actividad de enzimas antioxidantes y el decremento de la presencia de GSH. Esta serie de factores desencadenarían una disfunción mitocondrial, daño en el ADN (genotoxicidad) y/o aumento de la expresión de los receptores de muerte celular para, finalmente, ocasionar una muerte celular programada (figura2).

**Figura 2.** Efectos citotóxicos inducidos por las especies de oxígeno altamente reactivas (ROS) producidas por la exposición de las células a nanopartículas de óxidos metálicos.



Fuente: Figura elaborada en [www.BioRender.com](http://www.BioRender.com) por J. A. Geraldo León y K. Juárez-Moreno.

La alteración en el contenido del nivel total de GSH, así como en la actividad de enzimas antioxidantes en las células, puede considerarse como una indicación de la respuesta adaptativa celular al daño oxidativo. Por ejemplo, en el trabajo reportado por Fahmy y colaboradores, se expusieron por 72 horas a cultivos de células de pulmón WI-38 y de cáncer de pulmón A549, a diferentes concentraciones de NPs de Cu y CuO. Los resultados del trabajo indicaron que los niveles de GSH incrementaron en las células de cáncer, pero disminuyeron en las células normales de pulmón. Además, la actividad de la enzima SOD disminuyó en las células normales, pero incrementó en las células de cáncer de pulmón (Fahmy, Ebrahim y Gaber, 2020). Las diferencias en la actividad de GSH y SOD entre las células normales y las de cáncer indican que el estado metabólico de la célula tiene un efecto importante en la respuesta antioxidante ante la exposición a nanopartículas de óxidos metálicos.

Por ello, se propone que la susceptibilidad diferencial de las células al daño por la exposición a las NPs, se debe a las distintas actividades metabólicas de cada tipo celular (Chibber, Ansari y Satar, 2013). Por ejemplo, en un estudio realizado en el año 2011 por Pujalté y colaboradores, se expusieron dos líneas celulares diferentes de tejido de riñón humano: mesangial glomerular (IP15) y epitelio proximal (HK-2) a distintos tipos de nanopartículas incluyendo las sintetizadas a base de ZnO; se observó que existe una sensibilidad distinta para cada tipo de nanopartícula, demostrando así que el tipo de célula influye en la respuesta citotóxica (Pujalté *et al.*, 2011).

Otro trabajo evaluó el efecto de la exposición subaguda de nanopartículas de TiO<sub>2</sub>, ZnO y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en hígado y cerebro de ratón. Los resultados del estudio revelaron que todas las NPs inducen una disminución significativa de la actividad de las enzimas SOD, GPx y CAT. Sin embargo, la mayor disminución fue provocada por las NPs ZnO, sugiriendo que son más tóxicas que las NPs de TiO<sub>2</sub> y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La actividad de la enzima GST permaneció inalterada en todos los grupos, excepto aquellos que fueron expuestos a NPs ZnO, los cuales tuvieron una disminución significativa en esta actividad enzimática (Shrivastava *et al.*, 2014). Estos datos sugieren que la respuesta antioxidante de las células difiere de acuerdo con las propiedades de las nanopartículas a las que se exponen.

Estos trabajos indican que la respuesta del sistema antioxidante de las células que han sido expuestas a NPs depende de dos variables: 1) del estado metabólico celular, y, 2) de las propiedades fisicoquímicas de las NPs. Ambas variables son importantes de considerar, pues cada resultado sobre la toxicidad de una NP en una determinada línea celular no puede extrapolarse de forma directa a otra línea celular diferente.

## Alteración del sistema antioxidante por NPs de ZnO

La exposición a NPs ZnO además de inducir estrés oxidativo también puede ser capaz de aumentar la actividad de enzimas antioxidantes. Se ha reportado un incremento de la actividad de GSH, GR, GPx y CAT y de su expresión de mRNA incluyendo SOD en adipocitos (Muthuraman, Ramkumar, y Kim, 2014). En células epidérmicas de piel humana se ha detectado el aumento en la actividad de las enzimas SOD y GPx (Lee *et al.*, 2012) y en fibroblastos el incremento en la actividad de las enzimas GR, GPx y SOD (Syama *et al.*, 2013). En la tabla 1 se muestra el incremento en la actividad de algunas enzimas antioxidantes en diferentes líneas celulares. Estos resultados nos indican que, al incrementar la cantidad de ROS, la célula debe aumentar también la actividad de la defensa antioxidante para contrarrestar el daño oxidativo. En estos estudios la capacidad del sistema antioxidante no fue suficiente para revertir el estrés oxidativo y sus efectos, alcanzando solo a aminorarlos.

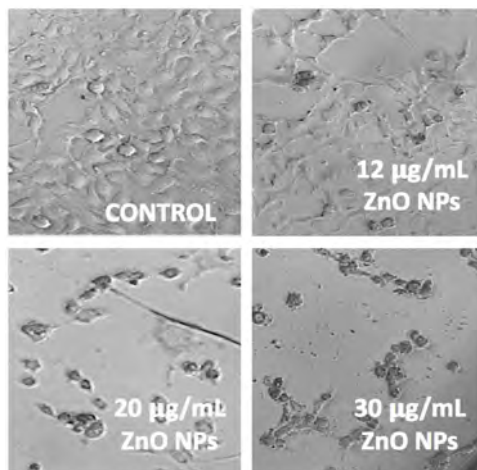
Por otro lado, se ha reportado también que la exposición a NPs de ZnO puede disminuir la actividad de algunas enzimas antioxidantes. En células

de cáncer se presentó una disminución en la actividad de GSH, CAT, SOD, GPx y GR (Akhtar *et al.*, 2012). Algunas de estas, concretamente GSH, CAT y SOD, presentaron también una disminución en su actividad catalítica, pero en células epidérmicas (Sharma *et al.*, 2009). En hepatocitos se ha encontrado también disminución en la actividad de las enzimas SOD, CAT, GPx y GST (Shrivastava *et al.*, 2014). En la tabla 2 se muestran los antioxidantes que disminuyen su actividad en las diferentes células posterior a su exposición a NPsZnO.

Estos sistemas enzimáticos y no enzimáticos forman parte del sistema antioxidante que combate el daño oxidativo, así que una disminución en su actividad puede provocar un desequilibrio redox importante, capaz de desencadenar daños oxidativos en las estructuras celulares y una citotoxicidad intrínseca. En los ejemplos de la tabla 2, se demuestra que la respuesta del sistema antioxidante es inhibida después de una exposición a NPsZnO; lo cual induce un incremento en la producción de ROS. De tal forma que las NPsZnO no solo son capaces de inducir una sobreproducción de ROS, sino también de bloquear las defensas antioxidantes y de esta manera inducir efectos celulares adversos.

Los antioxidantes que se evaluaron tanto en los estudios de la tabla 1 como en los de la tabla 2, presentaron aumento y disminución en su actividad. Es necesario evaluar con más detalle las condiciones en la que determinadas enzimas del sistema antioxidante de la célula disminuyen su actividad, para así poder correlacionar alguna variable que repercuta exclusivamente a la inhibición catalítica y, así, este se estudie como posible factor de toxicidad al bloquear la defensa antioxidante y promover la inducción de estrés oxidativo. En la figura 3, se muestra la morfología de células hepáticas AML-12 expuestas a

**Figura 3.** Cambios morfológicos de células hepáticas AML-12 expuestas por 24 horas a diferentes concentraciones de nanopartículas de óxido de zinc.



Fuente: Fotografías de J. A. Geraldo León, utilizando el software Lumaview720.

diferentes concentraciones de NPsZnO durante 24 h. Para este experimento se cultivaron 5,000 hepatocitos AML-12 con medio de cultivo HAM-F12 durante 24 h a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Después se le adicionaron 12, 20 y 30 µg/mL de NP-sZnO (número de catálogo 721077- 100G) ultrasonificadas, y se incubó durante 24 horas. Las células sin NPsZnO se utilizaron como control para representar el 100% de viabilidad. El cambio en la morfología celular corresponde a un decremento en la viabilidad de las células.

Se observa que la exposición de las células a las diferentes concentraciones de NPsZnO, durante 24 horas, induce una disminución en el número celular, así como cambios morfológicos evidentes al compararlas con el cultivo control (sin ZnO NPs). Por ejemplo, una disminución del tamaño celular, células más redondas y oscuras. Estos cambios morfológicos están asociados con una disminución en la viabilidad celular.

## Alteración del sistema antioxidante por la exposición a nanopartículas de óxido de cobre

En comparación con otras nanopartículas de óxidos metálicos, las NPsCuO han demostrado ser unas de las que presentan mayor toxicidad. En ese sentido, existen evidencias donde se demuestra que la toxicidad de las NPsCuO es mucho mayor que las NPs de otros óxidos metálicos (Karlsson *et al.*, 2008) (Gunawan *et al.*, 2011). Por ejemplo, en el 2012, T. Sun y colaboradores expusieron las líneas celulares de pulmón (A549), cáncer de pulmón (H1650) y carcinoma nasofaríngeo (CNE-2Z) a NPs de óxidos metálicos y encontraron que las NPsCuO eran las más tóxicas; mientras que otras NPs-OM tenían poco efecto sobre la viabilidad celular (Sun *et al.*, 2012). En otro estudio se reportó que las NPsCuO indujeron una mayor citotoxicidad de una manera dependiente de la concentración, a diferencia de las NPs de SiO<sub>2</sub> y de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> que a concentraciones altas no eran tóxicas para las células epiteliales de las vías respiratorias (HEp-2) (Fahmy y Cormier, 2009).

También se ha demostrado que las NPsCuO alteran la actividad del sistema antioxidante celular. Se ha reportado un aumento en la actividad de GPx en células epiteliales de las vías respiratorias (HEp-2) (Fahmy y Cormier, 2009) e hígado de ratas (Canli, Ila y Canli, 2019). En este último trabajo también se encontró un aumento en la actividad de CAT, pero una disminución de la actividad de GST. En las células HEp-2 también se presentó una disminución de la actividad de las enzimas CAT y GR. Por lo tanto, la actividad de las enzimas antioxidantes, aumenta de manera dependiente a la generación de ROS, lo cual indica que las células de las diferentes líneas celulares evaluadas intentaron neutralizar el efecto de las ROS inducidas por la exposición a NPsCuO con la finalidad de disminuir el daño oxidativo celular.

En todos estos casos se ha observado que cada enzima del sistema antioxidante responde de forma distinta a las condiciones del desequilibrio redox, lo cual sugiere que presentan un mecanismo de regulación particular. Por ejemplo,

una enzima como la SOD y un antioxidante no enzimático como GSH han demostrado ser capaces de variar su actividad según el estado metabólico de la célula. En células normales de pulmón (WI-38) la actividad de estos antioxidantes disminuye, mientras en células de cáncer de pulmón (A549) tienden a aumentar su actividad como se resumen en la tabla 3.

Por otro lado, se ha reportado que la exposición a NPsCuO produce, en células epidérmicas de la piel humana (HaCaT), la disminución en la actividad de GSH (Alarifi *et al.*, 2013). En hígado de ratas también se encontró este mismo efecto, pero acompañado del aumento en la actividad de CAT y SOD. Esta última enzima junto con GSH disminuyó en células normales de pulmón. El comportamiento de la actividad de los antioxidantes celulares de la tabla 4, promueve aún más el estrés oxidativo e indica que la exposición a NPsCuO puede provocar la inhibición en la actividad catalítica de enzimas antioxidantes, que a su vez afecta negativamente la defensa contra el daño oxidativo.

**Tabla 4.** Disminución en la actividad de antioxidantes en diferentes líneas celulares expuestas a NPsCuO.

Línea de célula	Tamaño de NP (nm)	Antioxidantes					Referencias
		GSH	GPx	GR	SOD	CAT	
HaCaT	50	Disminuye		-	-	-	(Alarifi <i>et al.</i> , 2013)
Hígado	<50	Disminuye	-	-	Disminuye	Disminuye	(Anreddy, 2018)
WI-38	78	Disminuye	-		Disminuye		(Fahmy, Ebrahim y Gaber, 2020)

Fuente: Elaboración de los autores.

## Conclusiones

La actividad del sistema antioxidante es un parámetro que repercute directamente en el mantenimiento del equilibrio redox. Las NPs de ZnO y CuO son capaces de alterar las moléculas antioxidantes con una gran variabilidad, ya que depende tanto de las propiedades fisicoquímicas de la NP como de la línea celular y su estado metabólico. Mediante la revisión bibliográfica, se recopiló datos sobre la capacidad de las NPs de ZnO y CuO para afectar la respuesta celular a los ROS, reflejado en la disminución de la actividad y la inhibición catalítica de la defensa antioxidante de diferentes líneas celulares, lo que puede indicar un mecanismo por el cual las NPs inducen el desbalance redox y de esta manera causar daños a las estructuras y funciones celulares. Uno de los hallazgos de nuestro grupo de investigación demostró que los efectos adversos observados en los cambios en la morfología de los hepatocitos expuestos a NPsZnO pueden tener relación con la afectación del sistema antioxidante, aunque se necesitarían más estudios para corroborar esto. Estos datos muestran



cómo, en conjunto con la producción de ROS, la actividad antioxidante es un parámetro muy importante a considerar en los estudios nanotoxicológicos, al brindar estos una percepción más amplia y clara a nivel molecular de los mecanismos por los cuales las NPs inducen el daño oxidativo.

## Referencias

- Ahamed, Maqsood, Maqsood A. Siddiqui, Mohd J. Akhtar, Iqbal Ahmad, Aditya B. Pant y Hisham A. Alhadlaq. 2010. Genotoxic potential of copper oxide nanoparticles in human lung epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 396(2): 578-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.156>
- Akhtar, Mohd Javed, Maqsood Ahamed, Sudhir Kumar, M. A. Majeed Khan, Javed Ahmad y Salman A. Alrokayan. 2012. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 845-57. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29129>
- Alarifí, Saud, Daoud Ali, Ankit Verma, Saad Alakhtani y Bahy A Ali. 2013. Cytotoxicity and genotoxicity of copper oxide nanoparticles in human skin keratinocytes cells. *International Journal of Toxicology*, 32(4): 296-307. <https://doi.org/10.1177/1091581813487563>
- Anreddy, Rama Narsimha Reddy. 2018. Copper oxide nanoparticles induces oxidative stress and liver toxicity in rats following oral exposure. *Toxicology Reports*, 5: 903-904. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.08.022>
- Battez, A., Hernández, J. L. Viesca, R. González, D. Blanco, E. Asedegbega, A. Osorio, 2010. Friction reduction properties of a CuO nanolubricant used as lubricant for a NiCrBSi Coating. *Wear*, 268(1-2): 325-28. <https://doi.org/10.1016/j.wear.2009.08.018>
- Brunner, T. J., Wick, P., Manser, P., Spohn, P., Grass, R. N., Limbach, L. K., Bruinink, A. y Stark, W. J. 2006. *In vitro* cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environmental Science & Technology*, 40(14): 4374-4381. <https://doi.org/10.1021/es052069i>
- Canli, Esin G., Hasan B. Ila y Mustafa Canli. 2019. Response of the antioxidant enzymes of rats following oral administration of metal-oxide nanoparticles (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CuO, TiO<sub>2</sub>). *Environmental Science and Pollution Research*, 26(1): 938-45. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3592-8>
- Chibber, Sandesh, Shakeel Ahmed Ansari y Rukhsana Satar. 2013. New vision to CuO, ZnO, and TiO<sub>2</sub> nanoparticles: their outcome and effects. *Journal of Nanoparticle Research*, 15(4). <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1492-x>
- El-Trass, A., H ElShamy, I. El-Mehasseb y M. El-Kemary. 2012. CuO nanoparticles: synthesis, characterization, optical properties and interaction with amino acids. *Applied Surface Science* 258(7): 2997-3001. <https://doi.org/10.1016/j.apusc.2011.11.025>
- Fahmy, Baher y Stephania A. Cormier. 2009. Copper oxide nanoparticles induce oxidative stress and cytotoxicity in airway epithelial cells. *Toxicology in Vitro* 23(7): 1365-71. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.08.005>

- Fahmy, Heba Mohamed, Nashwa Moatez Ebrahim y Mohamed Hassaneen Gaber. 2020. *In-vitro* evaluation of copper/copper oxide nanoparticles cytotoxicity and genotoxicity in normal and cancer lung cell lines. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 60 (febr.): 126481. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126481>
- Gunawan, Cindy, Wey Yang Teoh, Christopher P. Marquis y Rose Amal. 2011. Cytotoxic origin of copper (II) oxide nanoparticles: comparative studies with micron-sized particles, leachate, and metal salts. *ACS Nano*, 5(9): 7214-25. <https://doi.org/10.1021/nn2020248>
- Ivask, Angela, O. Bondarenko, N. Jephthina y A. Kahru. 2010. Profiling of the reactive oxygen species-related ecotoxicity of CuO, ZnO, TiO<sub>2</sub>, silver and fullerene nanoparticles using a set of recombinant luminescent escherichia coli strains: differentiating the impact of particles and solubilised metals. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398(2): 701-16. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-3962-7>
- Jeng, H. A. y Swanson, J. 2006. Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 41(12): 2699-2711. <https://doi.org/10.1080/10934520600966177>
- Karlsson, Hanna L., Pontus Cronholm, Johanna Gustafsson y Lennart Moller. 2008. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chemical Research in Toxicology*, 21(9): 1726-32. <https://doi.org/10.1021/tx800064j>
- Khan, S. A. *et al.* 2017. Biogenic synthesis of CuO nanoparticles and their biomedical applications: a current review. *Int J Adv Res*, 5(6): 925-46. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/4495>
- Lee, Seung Ho, Jae Eun Pie, Yu Ri Kim, Hee Ra Lee, Sang Wook Son y Meyoung Kon Kim. 2012. Effects of zinc oxide nanoparticles on gene expression profile in human keratinocytes. *Molecular and Cellular Toxicology*, 8(2): 113-18. <https://doi.org/10.1007/s13273-012-0014-8>
- Ma, Hongbo, Phillip L. Williams y Stephen A. Diamond. 2013. Ecotoxicity of manufactured ZnO nanoparticles - A review. *Environmental Pollution*. Environ Pollut. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.08.011>
- Mirzaei, Hamed y Majid Darroudi. 2017. Zinc oxide nanoparticles: biological synthesis and biomedical applications. *Ceramics International*, 43(1): 907-14. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.10.051>
- Muthuraman, Pandurangan, Kothandam Ramkumar y Doo Hwan Kim. 2014. Analysis of dose-dependent effect of zinc oxide nanoparticles on the oxidative stress and antioxidant enzyme activity in adipocytes. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 174(8): 2851-63. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-1231-5>
- Osman, I. F., Baumgartner, A., Cemeli, E., Fletcher, J. N. y Anderson, D. (2010). Genotoxicity and cytotoxicity of zinc oxide and titanium dioxide in HEp-2 cells. *Nanomedicine*, 5(8): 1193-1203. <https://doi.org/10.2217/nnm.10.52>
- Park, Seoyoung, Yong Kwon Lee, Moonju Jung, Ki Heon Kim, Namhyun Chung, Eun Kyung Ahn, Young Lim y Kweon Haeng Lee. 2007. Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. *Inhalation Toxicology*, 19: 59-65. <https://doi.org/10.1080/08958370701493282>

- Pujalté, Igor, Isabelle Passagne, Brigitte Brouillaud, Mona Tréguer, Etienne Durand, Céline Ohayon-Courtès y Béatrice l'Azou. 2011. Cytotoxicity and oxidative stress induced by different metallic nanoparticles on human kidney cells. *Particle and Fibre Toxicology*, 8(1): 10. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-8-10>
- Pulskamp, Karin, Jörg M. Wörle-Knirsch, Frank Hennrich, Katrin Kern y Harald F. Krug. 2007. Human lung epithelial cells show biphasic oxidative burst after single-walled carbon nanotube contact. *Carbon*, 45(11): 2241-49. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2007.06.054>
- Ramírez Agudelo, María Elena y Mauricio Rojas López. 2010. La necrosis, un mecanismo regulado de muerte celular. *Iatreia*, 23(2): 166-77. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932010000200008&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000200008&lng=en&tlng=es)
- Sharifi, Shahriar *et al.* 2012. Toxicity of nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 41(6): 2323-43. <https://doi.org/10.1039/C1CS15188F>
- Sharma, Vyom, Ritesh K. Shukla, Neha Saxena, Devendra Parmar, Mukul Das y Alok Dhawan. 2009. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicology Letters*, 185(3): 211-18. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.01.008>
- Shrivastava, Rupal, Saimah Raza, Abhishek Yadav, Pramod Kushwaha y Swaran J. S. Flora. 2014. Effects of sub-acute exposure to TiO<sub>2</sub>, ZnO and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug and Chemical Toxicology*, 37(3): 336-47. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.866134>
- Sun, Tingting, Yiwu Yan, Yan Zhao, Feng Guo y Chengyu Jiang. 2012. Copper oxide nanoparticles induce autophagic cell death in A549 cells. *PLoS One*, 7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043442>
- Syama, S., S. C. Reshma, P. J. Sreekanth, H. K. Varma y P. V. Mohanan. 2013. Effect of zinc oxide nanoparticles on cellular oxidative stress and antioxidant defense mechanisms in mouse liver. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 95(3): 495-503. <https://doi.org/10.1080/02772248.2013.789606>
- Tan, Bee Ling, Mohd Esa Norhaizan, Winnie-Pui-Pui Liew y Heshu Sulaiman Rahman. 2018. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Frontiers in pharmacology*, 9: 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>
- Valko, M., H. Morris y M. Cronin. 2005. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12(10): 1161-1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
- Vayssieres, L., K. Keis, A. Hagfeldt y S. E. Lindquist. 2001. Three-dimensional array of highly oriented crystalline ZnO microtubes. *Chemistry of Materials*, 13(12): 4395-98. <https://doi.org/10.1021/cm011160s>
- Zhang, Zheng Zhe, Jia Jia Xu, Zhi Jian Shi, Ya Fei Cheng, Zheng Quan Ji, Rui Deng y Ren Cun Jin. 2017. Short-term impacts of Cu, CuO, ZnO and Ag nanoparticles (NPs) on anammox sludge CuNPs make a difference. *Bioresource Technology*, 235: 281-91. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.03.135>



# Nanopartículas incorporadas al PMMA y sus propiedades antimicrobianas: una revisión sistemática<sup>◇</sup>

## Nanoparticles incorporation into PMMA and their antimicrobial properties: a systematic review

Diana Guadalupe Lango-López,\* Jennifer Mireles-Ramírez,\* Neslie Jimena Flores-Castro,\* María Valeria Moreno-Fonseca,\* Ángela Araceli Mendoza-Sánchez,\* Patricia Alejandra Chávez-Granados,\*\* Ravichandran Manisekaran\*\*,<sup>†</sup>

**ABSTRACT:** Polymethylmethacrylate (PMMA) is a well known material in dental prostheses and implants. It has been proven to have a desirable property for dental applications, because of its good aesthetics, biocompatibility, decreased water absorption, transparent and light-weight, and highly durable, among others. The major problem is the microbial adhesion to PMMA when it is in the oral cavity. Despite all these beneficial properties, it is still considered to have certain disadvantages that or drawbacks which could be substantially improved with the addition of different nanoparticles (NPs). In this systematic review, we studied extensively the use of various types of metal NPs (silver – Ag, and copper – Cu) as well as magnesium phosphate – MgP, and compared its effects with the PMMA alone. The research articles showed either a positive or an improved antimicrobial effects compared to conventional PMMA by experimental and non-clinical studies.

**KEYWORDS:** PMMA, nanoparticles, dentistry, antimicrobial effect.

**RESUMEN:** El polimetilmetacrilato (PMMA) es uno de los materiales más conocidos en la fabricación de prótesis e implantes dentales, con propiedades óptimas para su aplicación odontológica debido a las características favorecedoras como son: buena estética, biocompatibilidad, bajo nivel de absorción en agua, ser transparente, ligero y fuerte. Pese a todas estas beneficiosas propiedades, se considera que posee desventajas que se verían mejoradas con la adición de nanopartículas de distintos materiales. En la presente revisión sistemática, se identifica como problema principal la adhesión microbiana al PMMA cuando este se encuentra en cavidad oral. El objetivo se centró en comparar el uso de las nanopartículas (NPs) de diferentes metales (plata – Ag y cobre – Cu) así como de fosfato de magnesio – MgP, con el PMMA. Dentro de los principales resultados, la mayoría de los artículos mostraron efectos antimicrobianos positivos o mejorados en comparación con el PMMA convencional.

**PALABRAS CLAVE:** PMMA, nanopartículas, odontología, efecto antimicrobiano.

Recibido: 26 de noviembre, 2021. Aceptado: 23 de febrero, 2022. Publicado: 8 de abril, 2022.

<sup>◇</sup> Ravichandran Manisekaran agradece el apoyo financiero de la UNAM-DGAPA-PAPIME proyecto No. PE201622.

\* Estudiante de licenciatura en odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, León, Guanajuato, México.

\*\* Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, León, Guanajuato, México.

<sup>†</sup> Autor de correspondencia: [manisekaran@enes.unam.mx](mailto:manisekaran@enes.unam.mx)

## Introducción

El PMMA es considerado un gran material utilizado para la fabricación de prótesis e implantes dentales, ya sean parciales o completas y como excelente alternativa al uso de vidrio y al acero inoxidable (Frazer *et al.*, 2005), esto se debe a que presenta diversas ventajas como son: buena estética, fácil reparación, baja absorción de agua, solubilidad y compatibilidad con el tejido humano; estas múltiples propiedades resultan ser beneficiosas para los distintos objetivos que se tienen en las ciencias odontológicas (Cervera, 2015).

Sin embargo, a pesar de los muchos beneficios, el PMMA posee ciertas desventajas que con el paso del tiempo se han trabajado para poder optimizar y hacer de este un material adecuado que pueda ser empleado en distintas ramas de la ciencia de la salud. El principal inconveniente presentado al colocar este material en la cavidad oral es la adhesión microbiana, debido a que las prótesis resultan ser un recurso donde se puede acumular placa y derivado de esto la aparición de infecciones y/o estomatitis (Ayuso-Montero *et al.*, 2004). Para contrarrestar los efectos indeseados del uso de PMMA, diversos estudios han demostrado que la presencia de metales o de óxidos metálicos ayudan a aumentar el efecto desinfectante (Totu *et al.*, 2017; Awad *et al.*, 2018), por lo cual, incorporando NPs de distintos metales como Ag, Cu, y MgP, a través diversos métodos, se está tratando de encontrar el mejor sistema para ser usado en la cavidad bucal (Awad *et al.*, 2019). En esta revisión sistemática, nos hemos centrado en buscar pruebas experimentales antifúngicas *in-vitro* sobre la incorporación de NPs metálicas y óxidos metálicos en PMMA, así como conocer la eficacia sobre los efectos antimicrobianos (Noronha *et al.*, 2017; Phakatkar *et al.*, 2020).

## Metodología

La siguiente revisión sistemática está basada en los parámetros presentados por PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, 2009). La pregunta de investigación que se estableció fue la siguiente: ¿el PMMA con NPs en comparación con el PMMA convencional (sin NPs) tiene mejores propiedades antimicrobianas en las pruebas experimentales? El acrónimo **PICO** (population, intervención, comparison and outcome), se estableció con base a la pregunta de investigación, en donde: **P**: Pruebas experimentales *in-vitro* y antifúngicas. **I**: PMMA con NPs. **C**: PMMA convencional. **O**: Propiedades antimicrobianas. Las hipótesis tanto nula ( $H_0$ ) como alternativa ( $H_A$ ) se establecieron como se enuncia a continuación:

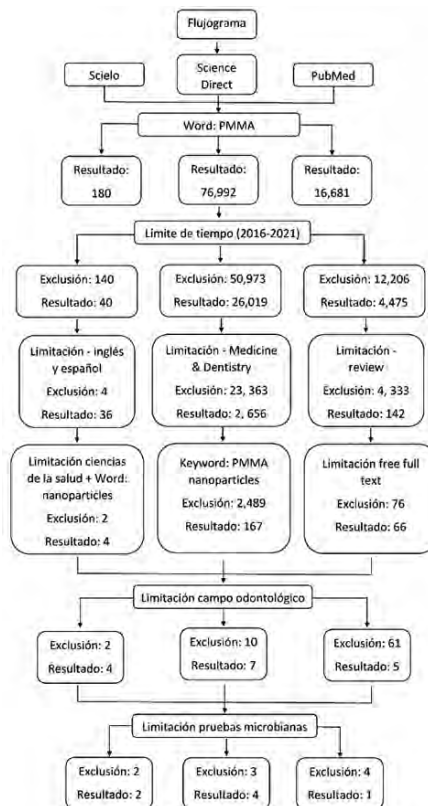
- $H_A$  = PMMA NPs > PMMA convencional
- $H_0$  = PMMA NPs < PMMA convencional

## Estrategia de búsqueda

Las fuentes de información para recaudar los distintos artículos que nos ayudarían en el presente trabajo se obtuvieron de tres bases de datos: ScienceDirect, SciELO y PubMed. La búsqueda de artículos se realizó a partir del día 11 de febrero del 2021, hasta el 1 de septiembre del mismo año.

La forma en la cual se realizó la selección de los artículos que serían incluidos en el análisis se puede observar la figura 1, y se describe con más detalle a continuación: en la base de datos ScienceDirect se colocó la palabra *PMMA* en el *keywords*, obteniéndose un total de 76,992 resultados, se aplicaron los criterios de búsqueda en cuanto al límite de tiempo de publicación, esto fue del año 2016 hasta el año 2021, lo cual redujo los resultados a 26,019, posteriormente se seleccionaron con respecto al área temática *medicine and dentistry* quedando 2,656 resultados, se agregó la palabra *nanoparticles* y también *PMMA nanoparticles*, con una reducción a 167 artículos. Se seleccionaron aquellos artículos que tuvieran las palabras clave *PMMA* y *nanoparticles* o bien

Figura 1. Diagrama PRISMA.



Fuente: Elaboración de los autores.

*nanofibers*, *nanocrystals*, o *nanodentistry*, arrojando la base de datos con este último filtro un total de 17 publicaciones. De estas 17 publicaciones, se consideraron aquellas que estuvieran enfocados al campo odontológico, 7 de ellas cumplieron con este criterio de selección. Por último, se seleccionaron aquellos artículos que mostraran resultados sobre pruebas antimicrobianas *in-vitro*, quedando 4 documentos, los cuales se incluyeron en la presente revisión. Con lo que respecta a la base de datos SciELO, inicialmente se colocó la palabra *PMMA* obteniendo un total de 180 resultados, se realizó un primer filtro que era dependiente del tiempo, esto fue del año 2016 hasta el año 2019, así, la búsqueda se redujo a 40 resultados, como área temática se seleccionó “ciencias de la salud” dando 0. A este resultado se le sumó la palabra *nanoparticles*, obteniendo 6 resultados, 4 de ellos estaban relacionados con el campo odontológico y 2 artículos llevaron a cabo pruebas antimicrobianas *in vitro*, estos fueron integrados para análisis en la presente revisión sistemática. Finalmente, en la base de datos PubMed se empleó la palabra clave *PMMA*, aquí se obtuvieron 16,681 artículos, se realizaron posteriormente los filtros de selección previamente mencionados en (ScienceDirect). Y, de un total de 5 artículos solamente 1 incluía pruebas antimicrobianas *in vitro* por lo cual se le incluyó en este trabajo. En total, los resultados mostrados involucran el análisis de 7 artículos.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

Los artículos se seleccionaron con base en su tipo de estudio considerando para su inclusión, ensayos *in vitro*, aquellos que en su título contenían las palabras clave: *PMMA*, *nanomaterials*, *antibacterial*, *nanoparticles*, *nanofibers*, *PMMA convencional*, con un periodo de publicación a partir del año 2016 y hasta el 2021; para el análisis y selección, se consideraron aquellos que tenían pruebas comparativas entre el *PMMA* con *NPs* y el *PMMA* convencional, también se consideró que su mayor enfoque fuera en pruebas sobre propiedades antimicrobianas. Se tomaron en cuenta todos los artículos escritos en inglés y español relacionados con el área de ciencias de la salud, medicina y odontología.

### Criterios de exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: artículos escritos en idiomas distintos al inglés y español, aquellos que no contenían pruebas sobre la propiedad antimicrobiana, que aparecían como textos duplicados. Estudios de caso, resúmenes, tesis, enciclopedias, capítulos de libro, comunicaciones cortas.

### Criterios de eliminación

Artículos que no mostraron la totalidad de los resultados de tal forma que no pudieran ser resultados concluyentes.




## Resultados


Después de una extensa búsqueda a través de las tres plataformas, se obtuvieron un total de 7 artículos finales, una vez que se descartaron los duplicados y aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión (figura 1). Posteriormente se realizó un análisis sobre el riesgo de sesgo de los estudios de forma individualizada (tabla 1), los resultados mostraron que en riesgo alto, en el 42.85% existía ocultación en la generación de la secuencia aleatoria, el mismo porcentaje de resultados incompletos y una selectividad sobre ellos.

**Tabla 1.** Riesgo de sesgo en los estudios individuales.


	Phakatkar et al. (2019)	Paes-Junior et al. (2018)	L. Argueta-Figueroa et al. (2018)	Mohammed M. Gad et al. (2017)	Campos de Alba et al. (2017)	Eugenia Eftimie Totu et al. (2017)	Víctor T. Noronha et al. (2017)
Generación de la secuencia aleatoria	Alto riesgo	Alto riesgo	Dudoso	Dudoso	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	Alto riesgo	Alto riesgo	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los participantes y personal	Alto riesgo	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Cegamiento de los evaluadores de resultado	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso
Datos de resultado incompletos	Dudoso	Alto riesgo	Dudoso	Alto riesgo	Dudoso	Dudoso	Alto riesgo
Notificación selectiva de los resultados	Dudoso	Alto riesgo	Dudoso	Alto riesgo	Dudoso	Dudoso	Alto riesgo
Otros sesgos	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso	Dudoso



Alto riesgo



Bajo riesgo



Dudoso

Fuente: Elaboración de los autores.

En cuanto al riesgo por cegamiento de los evaluadores, el 85.71% de los artículos mostraron riesgo medio, siendo el 14.28% de riesgo bajo. Con respecto al riesgo de sesgo observado en los estudios individuales con base en los métodos utilizados en las pruebas experimentales, en la tabla 2 se describen las diferencias que existen entre cada prueba experimental.

**Tabla 2.** Riesgo de sesgo en los estudios individuales con base en los métodos utilizados en las pruebas experimentales de cada artículo.

Artículo	Métodos utilizados
Phakatkar <i>et al.</i> , (2019) Nuevos nanocompuestos de cemento óseo de PMMA que contienen nanoláminas de MgP y nanofibras de HA	6 muestras con distintas concentraciones: 1 concentración de 100% de PMMA y 5 en concentración de 90%. A las muestras del 90% se les añadieron distintas concentraciones de nanoláminas de MgP y nanofibras HA. A todas las muestras se le realizaron pruebas antimicrobianas en caldo LB y polvo de agar LB para preparar la placa de agar (ensayo de Kirby Bauer). En el cultivo de <i>E. coli</i> , las bacterias se diseminaron sobre el medio de agar y se incubaron a 37.5 °C. Las observaciones se realizaron a las 6, 12 y 24 hrs.
Mohammed M. Gad, <i>et al.</i> , (2017) Mejora del material base de la dentadura postiza de PMMA: una revisión de la adición de fibra, relleno y nanorrelleno	Este artículo revisa el mejoramiento de la resina de base de prótesis acrílica durante las últimas décadas. Se presta especial atención al efecto de fibra, relleno y nanorrelleno sobre las propiedades del PMMA. La revisión se basa en revisiones científicas, artículos y resúmenes, así como en estudios sobre el efecto de los aditivos, fibras, rellenos y materiales de refuerzo de PMMA, publicados entre 1974 y 2016. La mayoría de los estudios se limitaron a investigaciones <i>in vitro</i> sin bioactividad ni implicaciones clínicas.
L. Argueta-Figueroa, <i>et al.</i> , (2018) Acrílico termopolimerizable enriquecido con NPs de Cu: evaluación antibacteriana y citotóxica	La síntesis de NP's de Cu se realizó mediante el método de reducción química. Se empleó cloruro de cobre (II) (CuCl <sub>2</sub> ) como precursor, borohidruro de sodio (NaBH <sub>4</sub> ) como agente reductor y citrato de sodio como agente estabilizador. Se llevó a cabo la caracterización de las NPs de Cu suspendidas en solución acuosa a través del análisis de espectroscopía.
Paes-Junior <i>et al.</i> , (2018) Efecto de NPs de Si recubiertas de Ag asociadas con PMMA	Pruebas en 30 muestras, 10 de resina acrílica con concentraciones de 2.5 y 5% con dos molaridades diferentes de 10 y 30 mM; las otras 10 con Soft Confort (Dencril), en concentraciones de 2.5 y 5% con las dos molaridades diferentes, y las últimas 10 las partículas se agregaron a un esmalte en las dos concentraciones y molaridades y se aplicaron bajo una muestra de resina. Se utilizó una suspensión de <i>C. albicans</i> y <i>S. mutans</i> para el análisis de la concentración mínima inhibitoria (CIM).
Campos De Alba <i>et al.</i> , (2017) Método simple y rápido para la incorporación de NPs de Ag en sustratos de PMMA	Las muestras se dividieron en cuatro grupos: grupo A: PMMA (Opti-cryl®) / AgNPs; grupo B: PMMA (Opti-cryl®); C: vidrio como control positivo; D: Cu como control negativo. Todas las muestras se prepararon en placas de 5 x 5 x 0,3 cm, para el PMMA con / sin AgNPs se utilizó una guía de Si A (Variotime HERAEUS) y el material se manipuló de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se inocularon probetas de PMMA (con/sin AgNPs), vidrio ordinario y Cu con las cepas <i>E. coli</i> ATCC 8739 y <i>S. aureus</i> ATCC 6538P para las pruebas antimicrobianas. Cada prueba se realizó por triplicado.
Víctor T. Noronha <i>et al.</i> , (2017) NPs de Ag en odontología	Los estudios revelan la excelente actividad antimicrobiana de las AgNPs cuando se asocian con materiales dentales como nanocompuestos, resinas acrílicas, comonomeros de resina, adhesivos, medicación intracanal y recubrimientos de implantes. Además, se demostró que las AgNPs son herramientas interesantes en el tratamiento de cánceres orales debido a sus propiedades antitumorales. Los AgNPs son un sistema prometedor con características importantes como actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y antitumoral, y un portador potencial en la administración sostenida de fármacos. Sin embargo, existen algunos aspectos de los mecanismos de acción de los AgNPs, y algunos aspectos toxicológicos importantes derivados del uso de este sistema que deben ser completamente aclarados.

Fuente: Elaboración de los autores.

De los 7 artículos, 4 de ellos evalúan NPs de Ag (AgNPs), de estos, uno valora una mezcla de Ag con sílice (Si). Los 3 artículos que trabajan con AgNPs evalúan su efecto antimicrobiano sobre bacterias como *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), bacterias sacarolíticas y *Actinomyces* y hongos como la *Candida albicans* (*C. albicans*). Noronha Victor *et al.* (2017) y Campos Verónica *et al.* (2017) indicaron el tiempo de observación (24 y 48 hrs) y medios de cultivo empleados en las pruebas experimentales. Campos Verónica *et al.* (2017) utilizaron un Caldo de Mueller-Hinton y tampón de fosfato; Noronha Victor *et al.* (2017) emplearon medio de titanio (Ti) prístino y Ti recubierto. Por otro lado, en la prueba experimental de Gad M. *et al.* (2017), no se indicó el tiempo de observación ni el medio de cultivo, pero sí muestra las concentraciones utilizadas de 0.2 y 2 %. Del mismo modo, Noronha Victor *et al.* (2017) indican la concentración de 0.12 %, mientras que Campos de Alba *et al.* (2017) omitieron este dato, sin embargo, sí mostraron el número de muestras analizadas (4) y la temperatura de incubación (37 °C).

En el artículo donde se emplea la mezcla de AgNPs con Si, Paes-Junior *et al.* (2017) hacen mención sobre el número de muestras (30) analizadas y las concentraciones de prueba (2.5 y 5 %) contra el hongo *C. albicans* y la bacteria *S. mutans*.

El resto de los artículos hablan de diferentes NPs prueba. Phakatkar *et al.* (2019) evalúan el MgP y la hidroxipatita (HA) incorporada al PMMA convencional, para combatir la *E. coli* cultivada en un caldo y polvo de lysogeny broth (LB), utilizando 6 muestras con concentraciones de 0, 2.5, 5, 7.5 y 10%, con una incubación de 37.5 °C por 6, 12 y 24 hrs. Argueta-Figueroa *et al.* (2018) realizaron la incorporación de cobre al PMMA convencional sobre 24 muestras, evaluando por el método de dilución en caldo durante 24 hrs., incubadas a 37 °C; las cepas bacterianas utilizadas fueron: *S. aureus*, *E. coli* y *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*). Finalmente, Totu Eugenia Eftimie *et al.* (2017) realizaron la mezcla de NPs de dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) al PMMA convencional de 5 muestras con concentraciones de 0, 0.2, 0.4, 1 y 2.5%, evaluando la actividad antimicrobiana por medio de dilución en caldo con una suspensión de microorganismos estandarizada a 0.5 en la escala de McFarland y agar dextrosa Sabouraud (2%) de 48-72 hrs, incubando las pruebas a 37 °C, la cepa bacteriana fue para *Candida scotti* (*C. scotti*).

Adicionalmente, Gad M. *et al.* (2017) evaluaron otro tipo de NPs, como: NPs de fibra, aluminas (Al), circonio (Zr), Ti, oro (Au), carbono (C), Si, y refuerzo híbrido con el mismo método que el de la Ag.

En la tabla 3 se resumen los datos recabados en las pruebas experimentales de cada artículo, los datos mostrados son los que fueron considerados de mayor importancia para el análisis de los resultados y son: 1) tipo de estudio; 2) cepa bacteriana utilizada; 3) tipo de nanopartícula incorporada; 4) tiempo; 5) temperatura; 6) medio de cultivo; 7) número de muestras, y, 7) sus concentraciones.

**Tabla 3.** Medidas de resumen de los datos recabados en las pruebas experimentales de cada artículo.

Autor/ Año	Tipo de estudio	NPs incor- poradas	Cepa bacteriana	Tiempo (hrs.)	Medio de cultivo	Número de muestras	Concentra- ciones de las pruebas	T (°C)
Phakatkar <i>et al.</i> (2019).	Nanocom- puestos de cemento óseo de PMMA	MgP e HA	<i>E. coli</i>	6, 12 y 24	Caldo LB con agua de grado de biología molecular y polvo de agar LB	6	0, 2.5, 5, 7.5, 10% y prueba de control	37.5
Paes- Junior <i>et al.</i> (2018).	Resinas acrílicas activadas química- mente, revesti- mientos blandos y esmalte	Sí recubiertas de Ag	<i>C. albicans</i> y <i>S. mutans</i>	-	-	30	2.5 y 5 %, 10 y 30 mM	-
L. Argueta- Figueroa, <i>et al.</i> (2018).	Acrílico termopoli- merizable enriquecido con NPs de Cu	Cu	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> y <i>E. faecalis</i>	24	Método de dilución en caldo y patrón de McFarland	24	31.5, 15.75 7.875, 3.9375 µg	37
Moham- med M. Gad, <i>et al.</i> (2017).	Material base de la dentadura postiza de PMMA	Fibras, Al, Ag, Zr, Ti, Au, familia del C, Si y refuerzo híbrido	<i>C. albicans</i>	-	-	-	0.2 y 2 %	-
Campos de Alba <i>et al.</i> (2017).	Sustrato de PMMA	Ag	<i>E. coli</i> y <i>S.</i> <i>aureus</i>	24 y 48	Caldo de MH y tampón de fosfato	4	-	37
Eugenia Eftimie Totu <i>et al.</i> (2017).	Análisis de los nanocompuestos obtenidos, utilizados y probados para efectos antimicro- bianos	TiO <sub>2</sub>	<i>C. scotti</i>	48-72	Caldo líquido. Se utilizó una suspensión de microorganismos 0.5 McFarland y agar dextrosa Sabouraud (2 %)	5	0, 0.2, 0.4, 1, y 2.5%	37
Víctor T. Noronha <i>et al.</i> (2017).	Análisis de las propiedades antimicrobianas de las NPs de Ag en odontología	Ag	<i>S. mutans</i> , bacterias sacarolíticas y <i>Actinomyces</i>	48	Ti prístino Ti recubierto	-	0.12 % 60 y 100 nm 34 y 50 g / mL	-

Fuente: Elaboración de los autores.

Como parte de los resultados, en la tabla 4 se muestra un resumen sobre las propiedades antimicrobianas obtenidas de cada NP evaluada, observando, además, si son capaces de mejorar la propiedad antimicrobiana del PMMA frente a diversas cepas bacterianas como: *S. mutans*, *E. coli*, *S. aureus*, Bacterias sacarolíticas y *Actinomyces* y hongos como la *C. albicans*. Otro resultado importante es lo que se obtiene con el Cu, MgP, HA y TiO<sub>2</sub> los cuales contribuyeron a mejorar las propiedades antimicrobianas del PMMA.

**Tabla 4.** Síntesis de resumen de la propiedad antimicrobiana de cada NP evaluada.

NPs incorporadas	Microrganismos prueba	Propiedad antimicrobiana
MgP e HA	<i>E. coli</i>	Positiva
Sí recubiertas de Ag	<i>C. albicans</i> y <i>S. mutans</i>	Positiva
Cu	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> y <i>E. faecalis</i>	Positiva
Al, Ag, Zr, Ti, Au, familia del C, Si y refuerzo híbrido	<i>C. albicans</i>	Positiva en Ag y negativa en el resto de las NPs
Ag	<i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	Positiva
TiO <sub>2</sub>	<i>C. scotti</i>	Positiva
Ag	<i>S. mutans</i> , Bacterias sacarolíticas, <i>Actinomices</i>	Positiva

Fuente: Elaboración de los autores.

En la tabla 5 se observa el análisis de calidad de los artículos, en donde se compararon distintas características, dándoles una puntuación en escala del 0 al 2. Analizando los artículos utilizados en esta revisión sistemática, y

**Tabla 5.** Análisis de calidad de los artículos individuales.

Autor	Cálculo de la muestra 0-No 1-D	Comparación 0-No 1-Sí	Método descrito en extenso 0-No 1-PM 2-Ex	Variable 0-Cualidades 1-PM 2-C	Análisis estadístico 0-No claro 1-PM 2-C	Resultados 0-IC 1-C	Total
Mohammed M. Gad et al. (2017)	0	1	1	2	0	0	4
L. Argueta-Figueroa et al. (2018)	1	1	2	2	2	1	9
Phakatkar et al. (2019)	1	1	2	2	2	1	9
Paes-Junior et al. (2018)	0	0	0	1	0	1	2
Victor T. Noronha et al. (2017)	0	1	1	0	1	0	3
Campos de Alba et al. (2017)	0	1	1	1	1	1	5
Eugenia E. Totu et al. (2017)	1	1	2	1	1	1	7

Notas: D-Descripta, PM-Parcialmente, Ex-Exhaustivo, C-Completo/Correcto, IC-Incompletos.

Tipo de calidad: 0-3 = Baja calidad, 4-6 = Mediana calidad, 7-9 = Alta calidad.

Fuente: Elaboración de los autores.

tomando en consideración la calificación adquirida por cada uno, obtuvimos un total de 39 puntos, los que, divididos entre el total de 7 artículos utilizados, generaron una mediana de 5.57, con un rango de 4 a 6.

## Discusión

Todos los artículos incluidos en la presente revisión sistemática tuvieron como principal objetivo comprobar que, mediante la adición de fibras, rellenos y nanorrellenos de Ag se pueden mejorar considerablemente las propiedades del PMMA. De acuerdo con los resultados obtenidos, se determinó que se han utilizado distintos tipos de NPs, con la finalidad de mejorar las propiedades antimicrobianas del PMMA. Inicialmente, Phakatkar *et al.* (2020) demostraron que la adición de nanohojas bidimensionales de MgP y fibras de HA al PMMA mejoraban las propiedades; sin embargo, la propiedad antimicrobiana contra el *E. coli* y la *S. aureus* fue un efecto dependiente de las nanohojas de MgP, debido a que causaban la muerte de las células bacterianas, mecanismo derivado de la alcalinidad, esto en comparación con los resultados obtenidos en NPs de Ag y Au que causan la muerte de las bacterias a través del daño físico (Argueta-Figueroa *et al.* 2018).

Figueroa *et al.* (2018) utilizaron NPs de Cu, debido a sus propiedades antimicrobianas; observaron que la adición de cobre al PMMA mejora las propiedades antimicrobianas, pero también observaron un alto nivel de citotoxicidad, lo cual, asimismo, puede darse en condiciones de mezclas del composito final (Campos *et al.*, 2017). El PMMA, a pesar de ser un buen material, presenta proliferación fúngica y bacteriana; no obstante, con las NPs de Cu se observó una mejoría en la inhibición bacteriana, una disminución en la adhesión microbiana y un nivel de citotoxicidad moderado, por lo cual concluyeron que el PMMA con la adición de NPs de Cu presenta mejores propiedades antimicrobianas.

Totu *et al.* (2017) determinaron que las NPs de TiO<sub>2</sub> tienen efectos antibacterianos en un peso no mayor a 5%, puesto que de ser superado este porcentaje, se podrían afectar las propiedades mecánicas del material. El uso de nanomateriales con una mayor superficie activa permite un efecto antimicrobiano a una dosis mucho menor, sin afectar la estructura del PMMA. De los resultados experimentales cualitativos presentados, las muestras que contenían el 0.4, 1 y 2.5% de NPs de TiO<sub>2</sub> inhibieron el crecimiento de *C. scotti* en condiciones estándar, según el método de control de toxicidad (DHA). Las pruebas bioquímicas también confirmaron el efecto tóxico sobre las bacterias probadas *C. scotti*. Como perspectiva, se espera que los nanocompuestos con un contenido de 0.4% de TiO<sub>2</sub> incorporado en el PMMA evite la adherencia y propagación de microorganismos, lo que, a su vez, conduciría a una disminución en la formación de *biofilm* sobre prótesis dentales (Totu *et al.*, 2017).

En 4 de los 7 artículos que se incluyeron en esta revisión sistemática se alude a que la Ag es el aditamento con mejores resultados, de acuerdo con va-

rios autores como Paes-Junior *et al.* (2018), Campos *et al.* (2017), Noronha *et al.* (2017) y Gad *et al.* (2017). Aunque, por otro lado, las NPs de Si recubiertas con Ag (5 y 30 mM) que se han incorporado a resinas acrílicas (PMMA) activas, promueven una acción antimicrobiana frente a *C. albicans* y *S. mutans*; este mecanismo se observó cuando se asoció al revestimiento suave o al esmalte; mientras que el PMMA sin la presencia de NPs (grupo de control) no mostró inhibición antimicrobiana (Paes-Junior *et al.*, 2018). En general, la incorporación de NPs de Ag en materiales dentales no ha mostrado alteraciones de las propiedades mecánicas del PMMA, además, confiere una actividad antimicrobiana. Sin embargo, existe cierta preocupación por el riesgo de una polimerización incompleta en resinas y adhesivos combinados con AgNPs, ya que las NPs pueden alterar los procesos físicos y/o químicos, lo cual impactaría negativamente en los resultados clínicos sobre la toxicidad de estos materiales (Noronha *et al.* 2017). Actualmente, existe poca información sobre la influencia de la liberación/disolución de Ag a través de las matrices compuestas, así como información sobre las propiedades físicas, mecánicas y químicas del compuesto a través del tiempo.

Hoy en día, no existe un material que sea completamente ideal para el uso de dentaduras postizas (Ali *et al.*, 2015), incluso el PMMA por sí solo no tiene propiedades antimicrobianas, por lo tanto, es muy susceptible a la adhesión y colonización bacteriana (Argueta-Figueroa *et al.*, 2018), como resultado de lo anterior, es común que al momento de utilizarlo se le incorporen algunos antibióticos para prevenir infecciones. La falta de esta propiedad (antimicrobiana) produce una baja en las tasas de éxito. Sin embargo, cuando se le han incorporado nanoaditivos en forma de nanoesferas, nanohojas, nanofibras o nanotubos se obtiene una mejora en sus propiedades bactericidas y bacteriostáticas.

## Conclusión

El uso de NPs en el PMMA ha presentado muchas ventajas, una de ellas es mejorar sus propiedades antimicrobianas, pues este material por sí solo carece de esta propiedad, haciéndolo más susceptible a la adhesión de microorganismos, pudiendo dar lugar a la aparición de infecciones que resultan perjudiciales para el paciente. Al comparar los diferentes agregados de NPs se concluye que el mejor sistema resulta ser el PMMA adicionado con Ag, porque le brinda una mayor propiedad antimicrobiana sin alterar su uso y/o manipulación, lo cual puede deberse a la baja cantidad de plata agregada (0.03% en peso); seguido de la plata encontramos el TiO<sub>2</sub> al 0.4%, esta incorporación evita que los microorganismos se adhieran, propaguen, colonicen y formen *biofilm* sobre prótesis dentales. Por último, los óxidos metálicos de Cu y el MgP también han mostrado efectos antimicrobianos, aunque en menor grado. Se necesitan más estudios que permitan esclarecer todos los mecanismos tanto bactericidas como bacteriostáticos.

## Referencias

- Ali, Umar, Khairil Juhanni Bt Abd Karim y Nor Aziah Buang. (2015). A review of the properties and applications of poly (methyl methacrylate) (PMMA). *Polymer Reviews*, 55 (4): 678-705. <https://doi.org/10.1080/15583724.2015.1031377>
- Argueta-Figueroa, Liliana, Daniela Mesta-Pichardo, Nayely Torres-Gómez, Omar Martínez-Alvarez, Ángel David Paulino-González y Ma. Concepción Arenas-Arrocena. (2018). Acrílico termopolimerizable enriquecido con nanopartículas de cobre: evaluación antibacteriana y citotóxica. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*, 11(21): 45. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21.62549>
- Awad-Manal Ahmed Gasmelseed, Hendi-Awatif Ahmed, Ortashi-Khalid Mustafa Osman, Soliman-Dina Wafiq Awad. (2018). *Synthesis of silver-PMMA nanocomposite film using herbal extract*. Patent No: US 10,111,441 B1, filed April 18, 2018, and issued October 18, 2018. <https://patents.google.com/patent/US10111441B1/en>
- Awad-Manal Ahmed Gasmelseed, Hendi-Awatif Ahmed, Ortashi-Khalid Mustafa Osman, Alanazi-Amnah Bader, Alzhrani-Batool Ali Marzouq, Soliman-Dina Wafiq Awad. (2019). *Synthesis of silver-PMMA nanocomposite film*. Patent No: US 10,184,033 B1, filed April 19, 2018, and issued January 22, 2019. <https://patents.google.com/patent/US10184033B1/en>
- Ayuso-Montero, Raúl, Torrent-Collado, José y López-López, José. (2004). *Estomatitis protésica: puesta al día*. RCOE, 9(6): 645-652. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1138-123X2004000600004&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2004000600004&lng=es&tlng=es)
- Campos, Verónica, Idania de Alba-Montero, Facundo Ruiz, Claudia Butrón-Téllez Girón, Carlos Eduardo García-García, y Marcos Loredó-Tovías. (2017). Simple and rapid method for silver nanoparticles incorporation in polymethyl methacrylate (PMMA) substrates. *Superficies y Vacío*, 30(4): 51-55. [https://doi.org/10.47566/2017\\_syv30\\_1-040051](https://doi.org/10.47566/2017_syv30_1-040051)
- Cervera, Isabel. (2015). Estudio del PMMA y resina acetálica para puentes implantosoportados confeccionados por CAD / CAM como alternativa a los materiales tradicionales: ensayo clínico e *in vitro*. *Rev. Estomat.*, 50. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27412/1/TFM.%20Isabel%20Cervera%20del%20R%C3%ADo.pdf>
- Frazer, R. Q., Byron, R. T., Osborne, P. B., West, K. P. (2005). PMMA: an essential material in medicine and dentistry. *J. Long Term Eff Med Implants*, 15(6): 629-39. <https://doi.org/10.1615/jlongtermeffmedimplants.v15.i6.60>
- Gad, M., Fouda, S., Al-Harbi, F., Nápäkangas R., Raustia, A. (2017). PMMA deture base material enhancement: a review of fiber, filler, and nanofiller addition. *Int. J. Nanomedicine*, 12: 3801-3812. <https://doi.org/10.2147/IJN.S130722>
- Noronha, Victor T., Amauri, J. Paula, Gabriela Durán, Andre Galembeck, Karina Cogó-Müller, Michelle Franz-Montan y Nelson Durán. (2017). Silver nanoparticles in dentistry. *Dental Materials*, 33(10): 1110-26. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2017.07.002>



- Paes-Junior, T. J. A., S. C. M. Sacorague, F. C. P. Gonçalves y B. C. Lucatto. (2018). Effect of silver-coated silica nanoparticles associated to PMMA. *Dental Materials*, 34: e88. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.08.184>
- Phakatkar, Abhijit H., Mostafa Rezazadeh Shirdar, Mei li Qi, Mohammad Mahdi Taheri, Surya Narayanan, Tara Foroozan, Soroosh Sharifi-Asl. (2020). Novel PMMA bone cement nanocomposites containing magnesium phosphate nanosheets and hydroxyapatite nanofibers. *Materials Science and Engineering C*, 109: 110497. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110497>
- Totu, Eugenia Eftimie, Aurelia Cristina Nechifor, Gheorghe Nechifor, Hassan Y. Aboul-Enein y Corina Marilena Cristache. (2017). Poly(methyl methacrylate) with TiO<sub>2</sub> nanoparticles inclusion for stereolithographic complete denture manufacturing – the future in dental care for elderly edentulous patients? *Journal of Dentistry*, 59: 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.02.012>



## Objetivo y alcance

*Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* es una publicación científica de acceso abierto que no cobra cuotas por procesamiento de artículos. Todos los textos que se postulan para su posible publicación son previamente revisados por pares, bajo la modalidad doble ciego. Tiene como objetivo dar a conocer los avances y principales resultados de investigación en el área, incluyendo sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales, así como de aspectos regulatorios. Por su naturaleza, es una publicación de alcance internacional pero con mayor incidencia en Iberoamérica. Publica exclusivamente artículos de investigación y revisiones del campo de conocimiento de interés, escritos en español, inglés o portugués. La revista cuenta con un código de ética basado en los lineamientos del Comité de Ética en Publicaciones (COPE, por sus siglas en inglés) al cual se suscribe.

Se publica dos veces al año (aparece los meses de enero y julio), en formato electrónico, editada y patrocinada desde 2008, de forma ininterrumpida, por la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Secciones de la revista

### Editorial

Esta sección es escrita por los editores. Tiene como objeto destacar las temáticas abordadas en cada fascículo, haciendo énfasis en las principales tendencias de investigación en el área. De igual forma, es un espacio donde se presentan los avances y logros de la revista, así como los temas de interés editorial.

### Presentación

Esta sección es escrita por los(as) editores(as) invitados y da cuenta, de manera breve, del estado del arte del tema abordado. Esta sección no se somete a dictamen académico.

### Artículos de investigación

Artículos de alto nivel que son producto de investigaciones originales e inéditas dentro del campo de las nanociencias y la nanotecnología, incluyendo sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales, así como de aspectos regulatorios. Hallazgos o resultados originales de proyectos de investigación que evidencien una postura teórica, metodología clara, resultados, discusión y conclusiones. Todas las colaboraciones dirigidas a esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad de revisión por pares doble ciego.

### Artículos de revisión

Por invitación de los editores o del Comité Editorial, incluyen avances y controversias en el campo de las nanociencias y la nanotecnología, con una amplia revisión bibliográfica, destacando puntos de vista analíticos. Su principal propósito es ofrecer una actualización integral acerca de los temas que trata la revista. Todas las colaboraciones solicitadas para esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad de revisión por pares doble ciego.

## Sistema de arbitraje

### Dictamen editorial

Los autores que postulen un artículo para su posible publicación en *Mundo Nano* deberán remitir —completa y en su versión final— la documentación que se indica en normas para autores(as), en la sección: requisitos para la pos-

tulación de originales, además del formato de originalidad disponible en el siguiente enlace:

<https://www.ceiich.unam.mx/0/docs/actas/Carta%20de%20declaratoria%20de%20originalidad.docx>

Una vez que el equipo editorial acredite que el envío cumple con todos los requisitos de postulación, el texto será remitido a dictamen editorial el cual contempla las siguientes etapas:

1. Acreditar una revisión bajo el *software* IThenticate aprobada por el Comité Editorial para detección de plagio, solo posterior a ello será posible continuar con las siguientes etapas del dictamen editorial.
2. Se verificará que el texto postulado guarde relación con el enfoque y alcance de la revista. No se considerarán aquellos trabajos que no contemplen explícitamente como componente relevante la dimensión nano.
3. Se revisará que el texto cumpla con todas y cada una de las indicaciones señaladas en las normas para autores(as) y en los requisitos para la postulación y entrega de originales.
4. Se revisará que la bibliografía a la que se recurre sea pertinente y actualizada, y que esté debidamente estandarizada según la norma Chicago, ver:

[http://www.chicagomanualofstyle.org/tools\\_citation-guide.html](http://www.chicagomanualofstyle.org/tools_citation-guide.html)

5. De acuerdo con los lineamientos de política editorial aprobados por el Comité Editorial, se dará prioridad a los textos cuya bibliografía se entregue gestionada electrónicamente y con hipervínculos activos a los DOI (Digital Object Identifier) respectivos, en los casos que así corresponda.

Una vez que el artículo postulado acredite el dictamen editorial, se notificará formalmente al autor de contacto el registro e inicio del proceso de dictamen académico.

### Dictamen académico

Los artículos deberán acreditar favorablemente el proceso de dictamen académico el cual operará bajo la modalidad de revisión por pares doble ciego, donde la identidad tanto de los autores como de los dictaminadores permanecerán en anonimato, para ello se tomarán en consideración los siguientes lineamientos:

1. Los artículos que acrediten el dictamen editorial serán enviados a académicos expertos en la misma área disciplinar y temática que las del texto postulado. Los revisores serán seleccionados de la cartera de árbitros —integrada por especialistas de instituciones nacionales e internacionales— quienes emitirán comentarios acerca de la pertinencia y calidad académica del texto propuesto y determinarán la factibilidad de la publicación del texto en cuestión.
2. Los dictaminadores tendrán bajo su responsabilidad revisar y analizar la pertinencia académica, teórica y metodológica de todos y cada uno los artículos que les sean asignados. Serán ellos los responsables de revisar la presencia explícita del apartado teórico-metodológico, así como su congruencia respecto del campo de estudios, la coherencia entre el aporte académico y la relevancia de los hallazgos descritos, así como la actualidad y oportunidad de la bibliografía a la que se recurre.

3. Todos los textos serán remitidos a dos expertos —ads-critos a una institución distinta de la adscripción de los autores— quienes emitirán sus comentarios. En caso de discrepancia en los dictámenes, se recurrirá a un tercer evaluador para que dirima la diferencia.
4. Finalmente, con base en las recomendaciones de los revisores, la decisión de los editores de Mundo Nano será:
  - a. Recomendar su publicación sin modificaciones.
  - b. Recomendar su publicación con cambios menores, y que no hacen necesaria una segunda revisión por parte de los árbitros.
  - c. Condicionar su publicación a la realización de cambios importantes, lo que obliga a una nueva revisión por parte de los revisores. Este proceso se puede repetir hasta un máximo de tres rondas, si a este punto el documento aún no es recomendado para su publicación, el artículo será rechazado sin opción a un nuevo envío.
  - d. No recomendar su publicación.
5. Para que un texto sea aprobado para su publicación es indispensable que al menos dos de los tres dictámenes sean positivos.
6. Los editores garantizarán, en todos los casos, que los dictámenes entregados a los autores contengan argumentos sólidos que respalden la decisión editorial.
7. Los resultados del proceso de dictamen académico serán inapelables en todas las circunstancias.
8. La evaluación de los árbitros seleccionados tomará como guía el formato de dictamen disponible en el siguiente enlace:

<https://www.ceiich.unam.mx/0/docs/actas/Formato%20de%20dictamen.docx>

9. En caso de recibir observaciones, el autor tendrá un plazo de quince días naturales para hacer llegar al editor en jefe la nueva versión del trabajo. De hacerlo fuera de este plazo el documento iniciará un nuevo proceso de dictamen.
10. El tiempo para que el documento sea turnado a dictamen estará en función del número de artículos en la lista de espera. Los árbitros, una vez recibido el artículo, tendrán cuatro semanas para realizar la revisión y entregar el resultado.
11. Los documentos aceptados para su publicación iniciarán el proceso de producción editorial: corrección de estilo, verificación de metadatos, formación, marcado de archivos XML, maquetación de archivos HTML, generación de archivos e-PUB, verificación de números DOI por artículo y fascículo completo.
12. La corrección de estilo de los textos en un idioma distinto al español (inglés y portugués) será responsabilidad de los autores.
13. Una vez concluido el proceso de producción editorial y con el visto bueno de los editores de la revista y los editores invitados, el artículo se publica en línea: publicación continua (en el portal de la revista), en tanto se integra el contenido completo del fascículo.

## Política de acceso abierto

Esta revista es de acceso libre inmediato a su contenido, bajo el principio de hacer disponible al público gratuitamente las investigaciones publicadas.

Los autores que publiquen en *Mundo Nano* aceptan las siguientes condiciones:

1. De acuerdo con la legislación de derechos de autor, *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* reconoce y respeta el derecho moral de los autores, así como la titularidad del derecho patrimonial, el cual será transferido —de forma no exclusiva— a la revista para su difusión en acceso abierto.
2. *Mundo Nano* no realiza cargos a los autores por enviar y procesar artículos para su publicación.
3. Todos los textos publicados por Mundo Nano —sin excepción— se distribuyen amparados bajo la licencia *Creative Commons* Atribución-NoComercial 4.0 Internacional, que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo y a la primera publicación en esta revista.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

4. Los autores pueden realizar otros acuerdos contractuales independientes y adicionales para la distribución no exclusiva de la versión del artículo publicado en *Mundo Nano* por ejemplo incluirlo en un repositorio institucional o darlo a conocer en otros medios en papel o electrónicos, siempre que indique clara y explícitamente que el trabajo se publicó por primera vez en *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*.

Para todo lo anterior, los autores deben remitir el formato de carta de transmisión de derechos patrimoniales de la primera publicación debidamente requisitado y firmado disponible en el siguiente enlace:

<https://www.ceiich.unam.mx/0/docs/actas/Carta%20de%20transmision%20de%20derechos%20patrimoniales.docx>

## Código de ética

*Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se suscribe al código de ética para la actuación y desempeño de los actores involucrados en el proceso de publicación de esta revista (editores, comité editorial, comité científico, autores(as) y revisores(as)) establecido por el Comité de Ética en Publicaciones (COPE, por sus siglas en inglés), y disponible en:

<https://publicationethics.org/resources/code-conduct>

## Políticas de sanción a conductas antiéticas

El conjunto de conductas inadecuadas incluye: la falsificación de datos, la manipulación de datos a favor de ciertos resultados, la postulación de un artículo con información redundante o postulado previa o simultáneamente a otro espacio editorial, el uso indiscriminado de autocitas, así como también autoría injustificada o fantasma. En caso de identificar alguna de las prácticas mencionadas en algún artículo postulado, el Comité Editorial evaluará el caso y someterá a sanción de acuerdo al tipo de falta.

## Detección de plagio

En *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se utiliza un *software* especializado para la

detección de plagio IThenticate. Los textos recibidos serán sometidos a revisión antes de enviarlos a dictamen editorial y académico, se rechazarán si el porcentaje de similitud con otro texto publicado o disponible en internet sea superior a 35%.

Si se detecta o sospecha el uso de información redundante o duplicada en un texto postulado, el procedimiento a seguir es el que Comité de Ética de Publicaciones (COPE, por sus siglas en inglés), resume en el siguiente diagrama:

<https://publicationethics.org/files/Spanish%20%281%29.pdf>

### Lineamientos y buenas prácticas editoriales

Estos lineamientos hacen referencia a las políticas de buenas prácticas editoriales del COPE y disponible en:

<http://publicationethics.org/resources/guidelines>

#### Funciones y responsabilidades del Comité Científico

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.
- Sugerir lineamientos académicos para actualizar la política editorial de la revista.
- Promover la difusión de la revista en medios académicos nacionales e internacionales.
- Participar como dictaminadores de trabajos recibidos para su publicación o recomendar a otros expertos como dictaminadores.

#### Funciones y responsabilidades del Comité Editorial

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.
- Apoyar en la selección de los dictaminadores para los trabajos recibidos, así como deliberar sobre las mejores opciones de dictaminadores en casos necesarios.
- Decidir sobre la pertinencia de publicación de los materiales recibidos, apoyándose en los dictámenes de expertos.
- Aprobar el contenido propuesto para cada número de la revista.
- Revisar y evaluar cada número publicado.
- Colaborar con las instancias correspondientes para mantener la periodicidad establecida para la publicación.

#### Funciones y responsabilidades del editor en jefe y editores

- Coordinar las acciones conducentes al cumplimiento de los objetivos de la revista.
- Procurar un alto nivel académico en el contenido que se publica.
- Recibir los trabajos propuestos para su publicación y solicitar los dictámenes académicos.
- Vigilar el cumplimiento de las recomendaciones de los dictaminadores.
- Informar a los autores la fase del proceso editorial en la que se encuentre el texto enviado.
- Informar al Comité Editorial sobre el proceso de arbitraje de todos los materiales recibidos, cuidando la confidencialidad.
- Proponer al Comité Editorial el contenido de cada número de la revista, a partir de los textos que estén corregidos y aprobados al momento.

#### Funciones y responsabilidad de los editores(as) invitados(as)

- El Comité Editorial podrá invitar a especialistas de un tema específico para coordinar, en colaboración con los editores de la revista, el contenido y orientación del tema a tratar en el fascículo correspondiente.
- Sus funciones incluyen invitar a potenciales autore(as), y dictaminadores, y colaborar con los editores de la revista en el proceso de dictamen académico, siempre garantizando su calidad y carácter de doble ciego.
- Elaborar un texto de presentación en el que posicionan la importancia temática del fascículo y presentan los trabajos que lo componen.

#### Funciones y responsabilidades del editor asociado

- Coordinar el proceso de dictamen editorial.
- Planificar y coordinar el proceso de producción editorial de la revista.
- Aplicar el *software* IThenticate para la detección de plagio.
- Supervisar el procesamiento técnico de los materiales aprobados por el Comité Editorial, una vez que han cubierto los requisitos académicos establecidos.
- Supervisar la corrección de estilo y la calidad técnica de la revista y cuidado de la edición.
- Colaborar para mantener la periodicidad establecida para la publicación de la revista y para que la difusión y distribución de cada número inicie durante el primer mes del periodo correspondiente.
- Mantener actualizada la información y procesos requeridos por los espacios en los que se encuentra indexada la revista, así como promover su incorporación a nuevos índices.

#### Funciones y responsabilidades del editor técnico

- Verificar los números DOI de cada artículo y el del fascículo correspondiente de la revista y actualizar, si es el caso, los metadatos de envío.
- Formación de los trabajos aprobados para su publicación.
- Incorporar correcciones a los trabajos formados.
- Gestión y actualización de contenidos y diseño de la plataforma OJS.
- Supervisar la elaboración de los archivos XML, HTML y ePUB de cada uno de los artículos y su incorporación a OJS.
- Supervisar el diseño de la portada y la página legal de cada número.

#### Responsabilidades de los autores

- Atender los requisitos de publicación de la revista relativos a: originalidad, que el texto sea inédito, pertinencia.
- Presentar sus resultados con honestidad y sin mentira, falsificación o manipulación de datos.
- Asumir la responsabilidad colectiva, si es el caso, para el trabajo presentado y publicado.
- Las fuentes de financiamiento y los conflictos de interés pertinentes deben señalarse en el artículo.
- Citar el trabajo de los demás con precisión y solo referir publicaciones utilizadas en el texto.
- Los autores deben informar a los editores si los resultados han sido publicados con anterioridad o si varios informes o análisis múltiples de un mismo conjunto de datos están bajo consideración para su publicación en otro lugar. Los autores deben proporcionar copias de las publicaciones o trabajos afines presentados a otras revistas.

### Responsabilidades de los dictaminadores

- Aceptarán la revisión de textos que se ajusten a su área de especialidad, con el fin de realizar una evaluación adecuada.
- Declarará desde el inicio del proceso si existe conflicto de interés. Si sospecha la identidad del autor(es) notificar a la revista si este conocimiento plantea cualquier posible conflicto de intereses.
- Rechazarán la revisión de inmediato si no le es posible entregarla en el plazo acordado.
- Emitirán su evaluación basándose en la originalidad, la contribución del artículo a la temática, la metodología empleada, la pertinencia y actualidad de la bibliografía utilizada; el estilo, la coherencia y la calidad en la estructura y en la redacción del texto.
- Informará al editor de la revista, o editores(as) invitados, de inmediato, si durante la evaluación encuentra o descubre que no tiene la experiencia necesaria para evaluar todos los aspectos del texto.
- Sus críticas serán objetivas, específicas y constructivas.
- Definirán con claridad la aprobación, rechazo o condicionamiento del texto.
- Emitirán su evaluación en el plazo acordado.
- Respetarán la confidencialidad durante y después del proceso de evaluación.
- No utilizarán contenido del texto revisado o en revisión.
- No involucrarán a otras personas en la revisión que les fue solicitada.
- Comunicar al editor de la revista, o editores(as) invitados si detecta similitud del texto con otro que haya revisado o si identifica cualquier tipo de plagio.

No se permite transferir la responsabilidad de realizar un dictamen a ninguna otra persona, asistente o colaborador.

### Registro en directorios y bases de datos de contenido científico

 <b>DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS</b>	Directory of Open Access Journals
	Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex-Catálogo)
	Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (REDIB)
	Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (PERIÓDICA)
	Bibliografía Latinoamericana (Biblat)
	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
	Scientific Electronic Library Online

### Garantizar una evaluación por pares anónima

Para asegurar la integridad de la evaluación por pares anónima para el envío a la revista, se debe intentar que los autores y los revisores desconozcan sus identidades entre ellos. Esto implica que los autores, editores y revisores (los cuales suben documentos como parte de su revisión) comprueben si los siguientes pasos se han seguido cuidadosamente en cuanto al texto y las propiedades del archivo:

1. Los autores del documento han eliminado sus nombres del texto, con "Autor/a" y el año que se usa en las referencias y en las notas a pie de página, en vez del nombre de los autores/as, el título del artículo, etcétera.
2. En los documentos de Microsoft Office, la identificación del autor también debe eliminarse de las propiedades del archivo.
3. En los PDFs, los nombres de los autores/as también deben ser eliminados de las propiedades del documento que se encuentran debajo de *Archivo* en el menú principal de Adobe Acrobat.

### Requisitos para la postulación de originales

Los artículos que sean postulados para su posible publicación en *Mundo Nano*. Revista *Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología* deberán remitir la siguiente documentación completa y en su versión final a través de la interfase Open Journal Systems. No se aceptarán postulaciones que no sean enviadas por este medio:

1. **Carta de originalidad y no postulación simultánea**, esta carta también debe ser llenada con los datos del autor o autores, y, en el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos, incluyendo su número de identificador normalizado ORCID. Se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como el autor de correspondencia.

<https://www.ceiich.unam.mx/0/docs/actas/Carta%20de%20declaratoria%20de%20originalidad.docx>

2. **Formato de cesión de derechos patrimoniales**, debe ser llenado y firmado con los datos del autor o autores. En el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos, y se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como el autor de correspondencia.

<https://www.ceiich.unam.mx/0/docs/actas/Carta%20de%20transmision%20de%20derechos%20patrimoniales.docx>

3. **Anexar el contenido completo** del artículo que se postula y los archivos adicionales, en su versión final. No se aceptarán cambios una vez iniciado el proceso.

### Requisitos para la entrega de originales

1. Entregar el contenido textual en archivos en formato electrónico para procesador de textos, sin clave de contraseña (el envío de archivos en PDF no es pertinente para el proceso editorial).
2. Entregar fotografías e imágenes en archivos electrónicos en formato TIFF y/o JPG, (o compatible) con al menos 300 dpi de resolución. Las imágenes de gráficas, cuadros o tablas podrán estar en el texto, aunque es indispensable anexar las gráficas en archivo inde-

pendiente. Las tablas o cuadros se deberán entregar también por separado en hoja de cálculo

3. Contar con los derechos de reproducción del material gráfico, imágenes, fotografías, obra artística, etcétera, ya sea por parte del propio autor (autores), o bien de terceros.
4. Una vez cumplidos los requisitos de postulación el texto será remitido a dictamen editorial.

### Política de recepción de materiales

1. **Exclusividad:** los trabajos enviados a Mundo Nano deberán ser inéditos y sus autores se comprometen a no someterlos simultáneamente a la consideración de otras publicaciones, por lo que es necesario adjuntar este documento: Carta de originalidad y no postulación simultánea.
2. **Naturaleza de los trabajos:** las contribuciones que se reciben para su eventual publicación deben ser resultados originales derivados de un trabajo académico de alto nivel. Solo se aceptarán documentos vinculados con la nanociencia y la nanotecnología, incluyendo abordajes que destaquen sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales, así como de aspectos regulatorios, con la condición de presentar de manera explícita y detallada las estrategias teórico-metodológicas a las que se recurre y enfatizar los hallazgos producto de su aplicación.
3. **Anonimato en la identidad de los autores:** los artículos no deberán incluir en el cuerpo del artículo, ni en las notas a pie de página información que revele su identidad, ello con el fin de asegurar una evaluación anónima por parte de los pares académicos que realizarán el dictamen. El nombre de los autores, adscripción laboral, el número de identificación normalizado ORCID, agradecimientos, se incluirán en un archivo separado denominado "carta de presentación".
4. **Coautorías:** de acuerdo con la política editorial y respecto de la autoría colectiva, se aceptarán como máximo cuatro autores, si se postularán artículos con más autores se deberá justificar la razón y naturaleza de la coautoría, quedando a juicio del Comité Editorial la aceptación o rechazo editorial del documento. En todos los casos se deberá indicar el tipo de participación de cada uno de los autores. Por ningún motivo se aceptará cambio en el orden en que fueron presentados los autores al momento de la postulación, y no será posible omitir ni agregar ningún autor que no hubiese sido señalado desde el inicio, por lo que será necesario identificar dicha información en los datos de registro.
5. **No se publicarán** más de 2 trabajos del mismo autor(a) o coautor(a) en el mismo número de la revista.
6. **Frecuencia de publicación:** cuando un autor(a) ha publicado en Mundo Nano, deberá esperar un año para publicar nuevamente. El Comité Editorial podrá autorizar la publicación consecutiva, de acuerdo con la pertinencia y relevancia del trabajo puesto a consideración.
7. **Idiomas de publicación:** se recibirán textos escritos en español, inglés o portugués. La revisión de estilo se hará solo en trabajos escritos en español.

### Presentación de originales

1. **La página de presentación** se deberá integrar en el siguiente orden:
  - Título del artículo, de no más de 15 palabras, deberá incluirse tanto en español como en inglés, lo más des-

criptivo, claro y conciso posible.

- Es indispensable que todos y cada uno de los autores proporcionen su número de identificador normalizado ORCID. Para mayor información ingresar a [www.orcid.org](http://www.orcid.org)
  - Se deberán indicar las instituciones de adscripción y país de todos y cada uno de los autores, evitando el uso de siglas o acrónimos. Se debe evitar la traducción de los nombres de instituciones.
  - En esta página también se deberá precisar al autor que firma como responsable del texto, así como el autor de correspondencia. En caso de ser el mismo esto debe ser aclarado explícitamente.
  - Se deberá indicar el correo electrónico, solo en el caso del autor de correspondencia.
2. **Resumen estructurado:** en español e inglés, y deberá integrar los siguientes elementos en un máximo de 200 palabras:
    - Objetivo del artículo
    - Diseño y metodología
    - Principales resultados y conclusiones.
  3. **Palabras clave:** en español e inglés que describan temática y analíticamente el objetivo del artículo.
  4. **Extensión y formato:** los artículos de investigación podrán tener una extensión entre 8,000 y 10,000 palabras y las revisiones entre 5,000 y 8,000 palabras. Deberán estar escritos en procesador de texto, en tamaño carta con márgenes de 2.54 centímetros, en fuente Times New Roman de 12 puntos, interlineado doble, sin espacio entre párrafos. Las páginas deberán estar foliadas desde la primera hasta la última en el margen inferior derecho. La extensión total incluye abordaje textual, bibliografía, tablas, gráficas, figuras, imágenes y todo material adicional.
  5. **Estructura de los artículos:** los artículos incluirán una introducción que refleje con claridad los antecedentes del trabajo, el método o estrategia de análisis a la que se recurre, discusión, resultados, conclusiones y bibliografía. Si así lo consideran los autores se podrán presentar secciones y apartados apropiamente jerarquizados y diferenciados solo con el uso de tipografía (sin usar números arábigos o romanos).
  6. **Uso de siglas y acrónimos:** para el uso de acrónimos y siglas en el texto, la primera vez que se mencionen, se recomienda escribir el nombre completo al que corresponde y enseguida colocar la sigla entre paréntesis. Ejemplo: Petróleos Mexicanos (Pemex), después solo Pemex.
  7. **Material suplementario:** refiere a información o figuras que son útiles para aquellos lectores interesados en mayores detalles, pero que no son imprescindibles para la comprensión de los principales resultados del artículo. El material suplementario debe ser claro, sintético y consistente con el artículo. Este será publicado, por separado, como archivo digital con su correspondiente DOI.
  8. **Notas:** las notas deberán indicarse a pie de página, estar numeradas y ser las estrictamente necesarias. Las notas a pie de página se reservarán para ampliaciones al texto o aclaraciones, no podrán utilizarse para indicar bibliografía con locuciones latinas.
  9. **Tablas y figuras:** podrán estar incluidas en el texto, o se anotarán con indicaciones precisas sobre su lugar en el texto. Por ejemplo: "tabla 1 aquí". La numeración de las tablas será consecutiva, en orden ascendente y con números arábigos. De la misma manera, el título se colocará en la parte superior y la fuente completa en la parte inferior. Los autores tendrán la responsabilidad de

verificar que la fuente de todas las tablas y figuras aparezca en la bibliografía final.

10. **Elementos gráficos:** todos los elementos gráficos, esquemas, mapas, etc., se nombrarán Figuras y tendrán una numeración consecutiva en números arábigos. El título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de cada figura. El autor tendrá la obligación de revisar que la fuente de todas las figuras estén indicadas en la bibliografía final. Además de poderlos incluir en el texto del artículo, todo elemento gráfico se entregará en archivo independiente en formato TIFF y/o JPG, con una resolución mínima de 300 dpi. Si las gráficas son elaboradas en Microsoft Excel, se deberá anexar el archivo fuente.
11. **Información adicional:** los artículos no incluirán epígrafes ni dedicatorias.
12. **Las referencias y citas bibliográficas:** al final del artículo deberán indicarse todas y cada una de las fuentes citadas en el cuerpo del texto (incluyendo notas, fuentes de las tablas y figuras). El autor debe revisar cuidadosamente que no haya omisiones ni inconsistencias entre las obras citadas y la bibliografía. Se incluirán en la lista de referencias solo las obras citadas en el cuerpo y notas del artículo. La bibliografía deberá presentarse estandarizada recurriendo a la norma Chicago, tomando como guía los siguientes ejemplos:
  - Artículos en revistas (no se abrevien los títulos ni de los artículos ni de las revistas):  
Takeuchi, N. 1998. Cálculos de primeros principios: un método alternativo para el estudio de materiales. *Ciencia y Desarrollo*, 26(142): 18.
  - Libros:  
Delgado, G. C. 2008. *Guerra por lo invisible: negocio, implicaciones y riesgos de la nanotecnología*. México: CEIICH, UNAM.
  - Internet:  
NobelPrice.org. 2007. The Nobel Prize in Physics 1986. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1986/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1986/press.html)

Se dará prioridad a los textos cuya bibliografía se entregue gestionada electrónicamente y con hipervínculos activos a los DOI respectivos, en todos los casos que así corresponda.

### Enviar un artículo

El registro y el inicio de sesión son necesarios para enviar elementos en línea y para comprobar el estado de los en-

víos recientes. Ir a **Entrar** para una cuenta existente o **Registrarse** para una nueva cuenta.

### Lista de comprobación de preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Aquellos envíos que no cumplan con estas directrices serán devueltos a los autores/as.

- El envío no ha sido publicado previamente ni se ha enviado previamente a otra revista.
- El archivo enviado está en porcesador de palabras, sin contraseña de lectura.
- Se ha incluido el número de identificación normalizado ORCID de los(as) autores(as).
- El texto tiene interlineado doble; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL).
- Todas las ilustraciones, figuras y tablas podrán estar dentro del texto en el sitio que les corresponde, o indicar, por ejemplo: "Figura 1 aquí". Las imágenes, si las hay, se incluirán en archivos separados en formato TIFF o JPG. Es indispensable anexar las gráficas, tablas o cuadros en hoja de cálculo por separado.
- El texto cumple con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las Normas para autores/as, que se pueden encontrar en la sección: Sobre la revista.
- Bibliografía gestionada electrónicamente y con hipervínculos activos a los DOI respectivos, en todos los casos que así corresponda.
- Si está enviando a una sección de la revista que se revisa por pares, asegúrese de que las instrucciones en garantizar una evaluación por pares anónima han sido seguidas.

### Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo-e introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por la revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

— o o o —

*Estos lineamientos, que actualizan los establecidos el 12 de febrero de 2018, fueron aprobados por el Comité Científico y el Comité Editorial de Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología, el 18 de abril de 2022, y se reflejará en los contenidos que se publiquen a partir del segundo semestre de 2022.*





