

Estudio teórico de los procesos oxidativos de los iones Zn^{2+} y Cu^{2+} en biomoléculas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*: una aproximación con DFT

Linda-Lucila Landeros-Martínez^{a*}, Kenia Berenice Enriquez Hernandez^a, Diana Karely Yañez Marquez^a, Mayra Cristina Martínez-Ceniceros^a, Rocío Margarita Gutiérrez-Pérez^a, Nora Aydeé Sánchez-Bojorge^a, Luz-María Rodríguez-Valdez^a

^aFacultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua 31125, Mexico.

*lilanderos@uach.mx.

Recibido 15 de marzo 2026, Aceptado 10 de abril 2026

Resumen

Los iones metálicos, como el zinc (Zn^{2+}) y el cobre (Cu^{2+}), han sido empleados desde tiempos antiguos como agentes antimicrobianos; sin embargo, su modo de acción no fue completamente comprendido hasta años recientes. En el presente trabajo se investigaron los procesos oxidativos de estos iones con fragmentos de biomoléculas seleccionadas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, mediante la Teoría del Funcional de la Densidad, utilizando el funcional de tres parámetros de Becke de Lee, Yang y Parr y los conjuntos de bases Pople 6-31G (d). El cálculo se utilizó para determinar la estructura de mínima energía, parámetros de reactividad donde la dureza química muestra que la adenosina tiene la facilidad de cambiar su configuración electrónica en presencia de los iones metálicos y las funciones Fukui que permitieron ubicar el sitio más susceptible a ataque electrofílico de los iones metálicos. La transferencia de carga indica que el ion Cu^{2+} tiene una mayor capacidad oxidante en comparación del ion Zn^{2+} la cual inicia con ADN y finaliza en los lípidos.

Palabras clave: Iones metálicos, proceso oxidativo, DFT, dureza química, transferencia de carga.

Abstract

Metal ions such as zinc (Zn^{2+}) and copper (Cu^{2+}) have been used since ancient times as antimicrobial agents; however, their mode of action has only been fully understood in recent years. In the present study, the oxidative processes of these ions with selected biomolecular fragments from *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were investigated using Density Functional Theory (DFT), applying the Becke three-parameter hybrid functional with the Lee–Yang–Parr correlation (B3LYP) and the Pople 6-31G(d) basis set. The calculations were performed to determine the minimum energy structures and reactivity parameters, where the chemical hardness indicated that adenosine has a greater ability to modify its electronic configuration in the presence of metal ions. Additionally, the Fukui functions allowed the identification of the most susceptible sites to electrophilic attack by the metal ions. The charge transfer analysis revealed that the Cu^{2+} ion exhibits a higher oxidative capacity than Zn^{2+} , initiating its interaction with DNA and extending to lipids.

Keywords

Metal ions, oxidative processes, DFT, chemical hardness, Charge transfer

1. Introducción

Las enfermedades infecciosas representan una amenaza global para la salud humana. Por esta razón, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda de agentes antimicrobianos seguros y de alternativas que permitan superar los microorganismos resistentes [1]. En la última década, se ha demostrado que los iones de zinc (Zn^{2+}) y cobre (Cu^{2+}), así como algunos de sus complejos, presentan actividad antimicrobiana frente a diversas cepas bacterianas y fúngicas [2].

El zinc es un elemento esencial tanto para los microorganismos como para los organismos superiores,

ya que participa en numerosas reacciones celulares vitales [3]; además, es necesario para la síntesis de ADN y la regeneración de tejidos [4], por lo que los iones Zn^{2+} son esencialmente no tóxicos para los organismos superiores [5]. De manera similar, el cobre es esencial para el metabolismo celular en animales y plantas, así como para el mantenimiento de huesos, tendones, tejido conectivo miélnico y el sistema vascular [6].

Según la literatura, uno de los mecanismos antimicrobianos de las nanopartículas (NPs) de plata (Ag), óxido de zinc (ZnO) y óxido de cobre (CuO) en suspensiones acuosas es la liberación de iones Ag^+ , Zn^{2+} y Cu^{2+} , ya sea antes o después de su incorporación en la célula [7]. Estos iones pueden internalizarse en la célula

bacteriana y alterar su sistema enzimático. El efecto de los iones Ag⁺, Zn²⁺ y Cu²⁺ sobre las bacterias puede ser complejo de entender; sin embargo, la observación de cambios morfológicos y estructurales puede proporcionar información útil para comprender el efecto antibacteriano y el proceso inhibitorio de los iones de plata [8], zinc [9] y cobre [10].

Entre los trabajos experimentales más reportados con nanopartículas metálicas, destacan los realizados con nanopartículas de plata (AgNPs) donde Naranjo-Herrera *et al.* [11] mencionan que estas son unas de las nanopartículas más estudiadas en microbiología, y que actúan como agentes antimicrobianos al generar radicales libres altamente reactivos, los cuales son efectivos frente a patógenos humanos como las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En el caso de las nanopartículas de zinc (ZnNPs), Vázquez-Olmos, *et al.* [12] indican que son buenos agentes antimicrobianos y actúan a través de especies reactivas de oxígeno al interior de la célula, en el caso de las nanopartículas de cobre (CuNPs) se ha demostrado una gran eficacia antimicrobiana frente a los organismos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Saphylococcus aureus* [13] mientras que Paul y Lyons [14] reportan que la toxicidad de los nanomateriales no depende solo de la composición química de la sustancia, sino también del tamaño de la partícula, debido a que generalmente el tamaño de esta es inversamente proporcional a su actividad biológica.

Por otro lado, algunos estudios teóricos realizados con la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) reportados con nanopartículas Zinc son: El análisis con la química modelo B3LYP/6-311G (d,p) del complejo Zn (II) demostró ser un nanomaterial prometedor para aplicaciones antimicrobianas [15], Selimoviç *et al.* [16] utilizaron el M06 / 6-311++G(d,p) para el análisis de estabilidad energética de los complejos zinc(II) con terpiridina para aplicaciones antibacteriales, por otro lado algunos de los trabajos químico-cuánticos reportados para el Cobre son: el análisis de conformeros de Cu donde utilizaron el B3LYP/LanL2DZ para aplicaciones antibacterianas [17], Mohamed *et al.* [18] analizaron la síntesis, actividad antimicrobiana, caracterización estructural, espectral y cálculos de DFT de complejos de Cu(II) de 4-amino-5-pirimidinacarbonitrilo con los funcionales B3LYP y ω-B97XD y el conjunto de base 6-31G(d).

Con base a los antecedentes previos esta investigación tuvo como objetivo determinar el proceso oxidativo generado por el ion Zinc y de Cobre ante la presencia de moléculas biológicas como el ADN, aminoácidos que forman parte de las proteínas, carbohidratos y lípidos, característicos de las bacterias patógenas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, a través de mediciones de reactividad química, índices de Fukui y cálculos de transferencia de carga entre el ion Zinc-molécula biológica y ion Cobre-molécula biológica.

2. Materiales y Métodos

2.1 Detalles computacionales

Los cálculos de energía de los iones de Zinc, Cobre y moléculas biológicas como Histidina, Cisteína, Glicina, Isoleucina (característicos de *Staphylococcus aureus*), Prolina, Leucina, Fenilalanina y Ácido aspártico (características de la *Escherichia coli*) y Alanina, Sacarosa, D-Glucosa, Ácido Palmítico, Ácido Palmitoléico, Adenosina, Citosina, Guanina y Timina (características de ambas bacterias) fueron calculados con el funcional B3LYP [19] combinado con el conjunto base 6-31G(d) [20] y el modelo continuo polarizable (CPCM) [21] usando como solvente agua. Todos los cálculos se hicieron usando DFT con el programa Gaussian 09 [22]. La distribución de carga para las moléculas biológicas y los iones de Zinc y Cobre se obtuvieron con el análisis poblacional de cargas de Hirshfiel [23].

El enfoque DFT ha demostrado ser exitoso al proporcionar una base teórica para descriptores de reactividad química tales como el potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (EA), definidos por las diferencias de energía E(N) - E(N-1) y E(N) - E(N+1), donde N indica la molécula neutra, y N-1 y N+1 corresponden a los radicales catiónico y aniónico generados después de la transferencia electrónica

Asimismo, se calcularon la dureza global (η) [24], electronegatividad (χ) [24] y el potencial químico (μ) [25].

La interacción global entre los iones de Zinc y Cobre con las moléculas biológicas que conformar parte de las bacterias bajo estudio puede ser representado por la transferencia de carga (ΔN), parámetro que determina el número fraccional de electrones transferidos de un sistema A al sistema B donde A son los iones de Zinc o Cobre y B son las moléculas biológicas que forman parte de las bacterias de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* respectivamente, donde μ_A, μ_B son el potencial químico y η_A, η_B son la dureza química y se da por la fórmula [26]. La interpretación de los resultados de ΔN se explica de la siguiente manera: si ΔN < 0, la carga fluye de A a B (A actúa como donador de electrones), y si ΔN > 0 la carga fluye de B a A (A actúa como receptor de electrones). Las ecuaciones de los descriptores de reactividad y transferencia de carga se muestran en la

Tabla 1.

Ecuaciones	
$EA = E_{(N)} - E_{(N+1)}$	(1)
$I = E_{(N-1)} - E_{(N)}$	(2)
$\eta = \frac{1}{2}(I - EA)$	(3)
$\chi = -\mu = \frac{1}{2}(I + EA)$	(4)
$\Delta N = \frac{\mu_B - \mu_A}{2\eta_A - \eta_B}$	(5)

Tabla 1. Ecuaciones de parámetros de reactividad y transferencia de carga.

3. Resultados y discusión

La optimización geométrica de los iones metálicos y las moléculas biológicas en fase acuosa y el cálculo de frecuencia se realizaron para asegurar que las moléculas se encontraban en su nivel de energía más bajo. En la **Figura 1** se observan las geometrías optimizadas de las moléculas biológicas estudiadas.

Por otro lado, se obtuvieron las funciones de Fukui (FF) para las moléculas biológicas, esto permite determinar los sitios reactivos de una molécula, basándose en los cambios de densidad electrónica que esta experimenta durante una reacción. Las FF mostraron los átomos que son más susceptibles a un ataque electrofílico (fk^+), como se muestra en la **Tabla 2**. La identificación de estos átomos permitió establecer las zonas donde la atracción del ion de Zinc y Cobre tenían la mayor probabilidad de formar un complejo molécula biológica-ion Zinc y molécula biológica-ion Cobre; estos se ejemplifican y son señalados con un círculo en la **Figura 2**.

Molécula biológica	Ataque electrofílico (fk^+)
Guanina	O19
Timina	C16
Adenosina	N19
Citosina	O24
Alanina	N1
Fenilalanina	N1
Ácido aspártico	N1
Cisteína	S9
Glicina	O7
Isoleucina	N1
Histidina	C13
Leucina	N1
Prolina	N1
D-Glucosa	O11
Sacarosa	O5
Ácido palmítico	O48
Ácido palmitoléico	C20

Tabla 2. Ataque electrofílico (fk^+) obtenido con B3LYP/6-31G(d) en fase acuosa

Una vez obtenida la estructura de mínima energía de cada una de las moléculas biológicas y los iones metálicos, se realizó un análisis de los descriptores de reactividad como son Afinidad Electrónica (AE), Potencial de Ionización (PI), Dureza Química (η) y Potencial Químico (μ). Los resultados de los parámetros de reactividad se muestran en la **Tabla 3**, los cuales fueron calculados con las ecuaciones 1-4 de la **Tabla 2**.

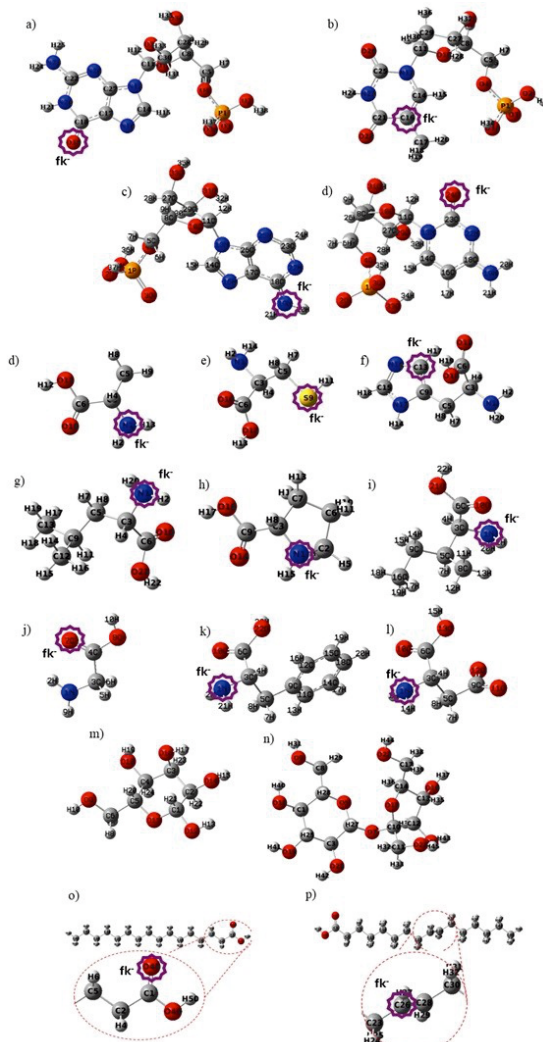


Figura 1. Estructuras optimizadas de las moléculas biológicas a) Guanina, b) Timina, c) Adenosina, d) Citosina, e) Alanina, f) Cisteína, g) Histidina, h) Leucina, i) Prolina, h) Isoleucina, j) Glicina, k) fenilalanina, l) Ácido aspártico, m) D-Glucosa, n) Sacarosa, o) Ácido palmítico, p) Ácido palmitoléico, con la química modelo B3LYP/6-31G(d) en fase acuosa.

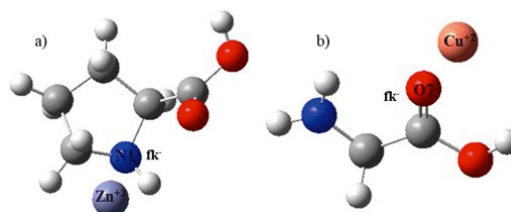


Figura 2. Aproximación del ion metálico en el sitio susceptible a ataque electrofílico fk^+ a) Prolina-ion Zinc y b) Glicina-ion Cobre.

Molécula biológica	AE	PI	η	μ
Citosina	0.88	5.99	2.56	-3.43
Adenosina	0.85	4.69	1.92	-2.77
Guanina	0.30	5.81	2.76	-3.05
Timina	0.87	6.32	2.72	-3.60
Fenilalanina	0.26	6.55	3.14	-3.40
Ácido aspártico	0.13	6.96	3.42	-3.54
Glicina	-0.66	7.22	3.94	-3.28
Isoleucina	-0.36	6.75	3.56	-3.19
Alanina	-0.38	7.05	3.72	-3.34
Cisteína	-0.03	6.80	3.41	-3.38
Histidina	-0.07	6.19	3.13	-3.06
Leucina	-0.37	6.43	3.40	-3.03
Prolina	-0.32	7.11	3.72	-3.40
D-glucosa	1.03	6.77	3.90	-2.87
Sacarosa	-1.05	7.07	4.06	-3.01
Ácido palmítico	-0.40	6.51	3.46	-3.05
palmitoleico				
Ácido palmítico	-0.51	7.61	4.06	-3.55
Ion metálico	AE	PI	η	μ
Zinc	4.47	16.02	5.78	-10.24
Cobre	6.53	21.86	7.66	-14.20

Tabla 3. Parámetros de reactividad de las moléculas biológicas y iones metálicos calculados con B3LYP/6-31G (d) y el modelo de solvatación CPCM. Todos los valores son reportados en eV

De acuerdo con la **Tabla 3**, al analizar los parámetros de reactividad de las moléculas biológicas, se observa que diez de las diecisiete moléculas presentan un valor negativo de afinidad electrónica (AE). Esto indica que dichas moléculas liberan energía al aceptar electrones. En contraste, las siete moléculas con valores positivos de AE no aceptan electrones, sino que tienden espontáneamente a liberar energía, comportamiento similar al de los iones metálicos. Por consiguiente, entre las bases nitrogenadas, la citosina (0.88 eV); entre los aminoácidos, la fenilalanina (0.26 eV); entre los carbohidratos, la D-glucosa (1.03 eV); y el ion cobre (6.53 eV) son los que presentan una mayor tendencia a formar un anión. El potencial de ionización (PI) representa la facilidad con la que un electrón puede ser removido de la estructura molecular. En este estudio, el ácido palmítico, con un valor de 7.61 eV, muestra la mayor facilidad para perder un electrón, mientras que, entre los iones, el cobre presenta el valor más alto, con 21.86 eV. En cuanto al potencial químico (μ), la molécula con mayor capacidad para donar o aceptar electrones es nuevamente el ácido palmítico, con un valor de -3.55 eV. Finalmente, la dureza química (η), propiedad global que mide la resistencia del sistema a los cambios en su distribución electrónica, indica que la adenosina, con un valor de 1.92 eV, es la molécula biológica que podría reaccionar con mayor facilidad en presencia del ion metálico.

Los descriptores de reactividad química discutidos anteriormente son parámetros intramoleculares cuyos valores son calculados a través de las propiedades

electrónicas de la molécula. Para conocer a fondo la reacción química se debe también considerar como parámetro intermolecular al descriptor de transferencia de carga el cual permitirá definir el proceso oxidativo de las moléculas biológicas-ion metálico. La cantidad de transferencia de carga entre las moléculas biológicas y los iones metálicos fueron calculados utilizando la Ecuación 5. En la **Tabla 4** se puede observar el análisis obtenido con las moléculas biológicas de las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, divididas en el grupo de biomoléculas como ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos y en contacto con los iones metálicos con el ion Zinc y ion Cobre respectivamente. Un valor positivo de ΔN indica que los iones metálicos actúan como un aceptor de electrones, mientras que un valor negativo de ΔN indica que los iones metálicos actúan como un donador de electrones.

De acuerdo con los grupos de biomoléculas (ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos) en presencia del ion Zinc y ion Cobre en *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, se tiene un mayor proceso oxidativo con el ion Cobre en ambas bacterias iniciando en iniciando con ADN>Proteínas>Carbohidrato> Lípidos.

El mecanismo con el que los iones metálicos atacan a los lípidos es mediante la interacción con las lipoproteínas, cuando los iones oxidan el LDL (Lipoproteína de baja densidad) se provoca una reacción en cadena convirtiendo al ácido graso en radical y así afectar a los ácidos grasos cercanos a éste. Por otro lado, los iones metálicos afectan la permeabilidad celular interactuando con los lípidos de la membrana provocando la muerte celular debido a la fuga de contenido intracelular [27].

Bacteria	Biomolécula	Molécula biológica	ΔN Zinc	ΔN Cobre
<i>Staphylococcus aureus</i>	DNA	Guanina	0.421	0.535
		Timina	0.391	0.511
		Adenosina	0.448	0.559
		Citosina	0.408	0.527
	Proteínas	Alanina	0.363	0.478
		Cisteína	0.373	0.488
		Histidina	0.403	0.516
		Glicina	0.358	0.471
	Carbohidratos	Isoleucina	0.377	0.491
		D-Glucosa	0.381	0.490
	Lípidos	Sacarosa	0.368	0.478
		Ácido Palmítico	0.340	0.454
Ácido Palmítico		0.390	0.501	
Palmitoleico				
<i>Escherichia coli</i>	DNA	Guanina	0.421	0.535
		Timina	0.391	0.511
		Adenosina	0.448	0.559
		Citosina	0.408	0.527
	Proteínas	Alanina	0.363	0.478
		Leucina	0.393	0.505
		Prolina	0.360	0.475
		Fenilalanina	0.500	0.500
	Carbohidratos	Ácido aspártico	0.519	0.481
		D-Glucosa	0.381	0.490
		Sacarosa	0.368	0.478
		Ácido Palmítico	0.34	0.454
Lípidos	Ácido Palmítico	0.390	0.501	
	Palmitoleico			

Tabla 4. Transferencia de carga entre el Ion Zinc y el Ion Cobre y las moléculas biológicas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

4. Conclusiones

Los parámetros de reactividad química analizados en el grupo de moléculas biológicas permitieron predecir cómo estas reaccionarían en presencia de los iones metálicos. En el caso de las proteínas el Ácido aspártico en ambas bacterias patógenas tiene la mayor facilidad de aceptar o donar electrones de acuerdo con el potencial químico, al contrario de los carbohidratos.

En función de la dureza química, el ADN de las bacterias patógenas tiene la mayor facilidad de cambiar su configuración electrónica en presencia del ion Cobre, a diferencia de los carbohidratos que oponen más resistencia al cambio de su configuración electrónica.

El parámetro de transferencia de carga permitió identificar, en fragmentos de biomoléculas seleccionadas de bacterias patógenas, el comportamiento del proceso

oxidativo en presencia de iones metálicos. Se observa que el ion cobre ejerce una mayor capacidad oxidante que el ion Zinc. Estos resultados sobre el comportamiento oxidativo de las moléculas biológicas analizadas pueden contribuir a la búsqueda de nuevos tratamientos antimicrobianos frente a agentes patógenos multiresistentes a los antibióticos de uso común. Dado que la resistencia bacteriana se origina principalmente por el uso inadecuado de los antibióticos y que los iones metálicos no generan resistencia en los microorganismos, su aplicación se considera una alternativa prometedora en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos

5. Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Ciencias Químicas por el apoyo del uso de las instalaciones del laboratorio de Química computacional.

6. Referencias

- [1] Raghunath, A., & Perumal, E. (2017). Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: a promise for the future. *International journal of antimicrobial agents*, 49(2), 137-152. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.011>
- [2] Agwara, M. O., Ndifon, P. T., Ndosiri, N. B., Paboudam, A. G., Yufanyi, D. M., & Mohamadou, A. (2010). Synthesis, characterisation and antimicrobial activities of cobalt (II), copper (II) and zinc (II) mixed-ligand complexes containing 1, 10-phenanthroline and 2, 2'-bipyridine. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 24(3). <http://doi.org/10.4314/bcse.v24i3.60680>
- [3] Pasquet, J., Chevalier, Y., Pelletier, J., Couval, E., Bouvier, D., & Bolzinger, M.-A. (2014). The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 457, 263-274. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.05.057>
- [4] De la Guardia Peña, O., Ustáriz García, C., García García, M. D. L. Á., & Morera Barrios, L. (2011). Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 27(4), 367-381.
- [5] Lipovsky, A., Nitzan, Y., Gedanken, A., & Lubart, R. (2011). Antifungal activity of ZnO nanoparticles—the role of ROS mediated cell injury. *Nanotechnology*, 22(10), 105101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/22/10/105101>
- [6] Prado, V., Vidal, R., & Durán, C. (2012). Aplicación de la capacidad bactericida del cobre en la práctica médica. *Revista médica de Chile*, 140(10), 1325-1332. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001000014>
- [7] Brunner, T. J., Wick, P., Manser, P., Spohn, P., Grass, R. N., Limbach, L. K., & 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/es052069j>

- [8] Landeros-Martínez, L. L., Orrantía-Borunda, E., & Flores-Holguin, N. (2015). DFT chemical reactivity analysis of biological molecules in the presence of silver ion. *Org. Chem. Curr. Res*, 4, 153. <https://doi.org/10.4172/2161-0401.1000153>
- [9] Lallo da Silva, B., Abuçafy, M. P., Berbel Manaia, E., Oshiro Junior, J. A., Chiari-Andréo, B. G., Pietro, R. C. R., & Chiavacci, L. A. (2019). Relationship between structure and antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles: An overview. *International journal of nanomedicine*, 9395-9410. <https://doi.org/10.2147/IJN.S216204>
- [10] Gomes, G. A., da Costa, G. L., & da Silva Figueiredo, A. B. H. (2018). Synthesis of ferrite nanoparticles $Cu_{1-x}Ag_xFe_2O_4$ and evaluation of potential antibacterial activity. *Journal of Materials Research and Technology*, 7(3), 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2018.04.021>
- [11] Naranjo-Herrera, A. M., Correa-Torres, S. N., & Herrera-Barros, A. P. (2017). Evaluación de la propiedad antimicrobiana de las nanopartículas de oro sintetizadas con extractos de tamarindus indica L y mangifera indica L. *Ingeniería, investigación y tecnología*, 18(4), 389-398.
- [12] Vázquez-Olmos, A. R., Vega-Jiménez, A. L., & Paz-Díaz, B. (2018). Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 11(21), 29-44. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21.62545>
- [13] Román, L., Castro, F., Maúrtua, D., Condori, C., Vivas, D., Bianchi, A. E., ... & Gómez, M. M. (2017). Nanopartículas de CuO y su propiedad antimicrobiana en cepas intrahospitalarias. *Revista Colombiana de Química*, 46(3), 28-36. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v46n3.62386>
- [14] Paull, J., & Lyons, K. (2008). Nanotechnology: the next challenge for organics. *Journal of Organic Systems*, 3(1), 3-22. <https://orgprints.org/id/eprint/13569/>
- [15] El-Shafiy, H. F., Saif, M., Mashaly, M. M., Halim, S. A., Eid, M. F., Nabeel, A. I., & Fouad, R. (2017). New nano-complexes of Zn (II), Cu (II), Ni (II) and Co (II) ions; spectroscopy, thermal, structural analysis, DFT calculations and antimicrobial activity application. *Journal of Molecular Structure*, 1147, 452-461. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.06.121>
- [16] Soldatović, T., Selimović, E., & Ličina, B. Antibacterial activity of zinc (II) and copper (II) terpyridine complexes.
- [17] El-Sawaf, A. K., Abdel-Monem, Y. K., & Azzam, M. A. (2020). Synthesis, spectroscopic, electrochemical characterization, density functional theory (DFT), time dependent density functional theory (TD-DFT), and antibacterial studies of some Co (II), Ni (II), and Cu (II) chelates of (E)-4-(1, 5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2, 3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1-(3-hydroxynaphthalen-2-yl) methylene) thiosemicarbazide Schiff base ligand. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(8), e5729. <https://doi.org/10.1002/aoc.5729>
- [18] Mohamed, T. A., Shaaban, I. A., Farag, R. S., Zoghaib, W. M., & Afifi, M. S. (2015). Synthesis, antimicrobial activity, structural and spectral characterization and DFT calculations of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Pd (II) complexes of 4-amino-5-pyrimidinecarbonitrile. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 135, 417-427. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.07.018>
- [19] Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of chemical physics*, 98(7), 5648-5652. https://doi.org/10.1007/978-3-662-10421-7_60
- [20] Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A., Redfern, P. C., & Curtiss, L. A. (2001). 6-31G* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry*, 22(9), 976-984. <https://doi.org/10.1002/jcc.1058>
- [21] Tomasi, J., & Persico, M. (1994). Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews*, 94(7), 2027-2094. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cr00031a013>
- [22] Frisch, M. J. E. A., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Fox, D. J. (2009). gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 121, 150-166. <https://gaussian.com/>
- [23] Hirshfeld, F. L. (1977). Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica chimica acta*, 44(2), 129-138. <https://doi.org/10.1007/BF00549096>
- [24] Pearson, R. G. (1986). Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(22), 8440-8441. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.22.8440>
- [25] Parr, R. G. (1989). Density functional theory of atoms and molecules. In *Horizons of Quantum Chemistry: Proceedings of the Third International Congress of Quantum Chemistry Held at Kyoto, Japan, October 29-November 3, 1979* (pp. 5-15). Dordrecht: Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2_2
- [26] Padmanabhan, J., Parthasarathi, R., Subramanian, V., & Chattaraj, P. K. (2007). Electrophilicity-based charge transfer descriptor. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111(7), 1358-1361. <https://doi.org/10.1021/jp0649549>
- [27] Rodríguez Perón, J. M., Menéndez López, J. R., & Trujillo López, Y. (2001). Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Revista cubana de medicina militar*, 30(1), 15-20. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572001000100007&script=sci_arttext