



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE FÍSICA "LUIS RIVERA TERRAZAS"

**"MODELACIÓN COMPUTACIONAL DE
NANOTUBOS DE NITRURO BORO APLICADOS
A LA BIOMEDICINA"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS
(FÍSICA)**

PRESENTA

JONATAN ISAI SANCHEZ SANCHEZ

DIRECTORES DE TESIS

**DR JUAN FRANCISCO RIVAS SILVA
DRA. DOLORES GARCÍA TORAL**

No. de CVU: 710028

JUNIO DE 2021

Esta tesis está dedicada a mis padres Carlos y Columba, por todo el apoyo y cariño.

Agradecimientos

En este trabajo agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACYT**) por la beca otorgada durante la realización del Doctorado en Ciencias (Física) y al LNS (Laboratorio Nacional de Supercómputo) por el préstamo de sus equipos para poder llevar a cabo los respectivos cálculos para realizar este trabajo de tesis.

A todos mis amigos que conocí durante mi maestría y doctorado, quienes siempre creyeron en mí.

Al Dr. Juan Francisco Rivas Silva y la Dra. Dolores García Toral por brindarme la oportunidad de trabajar a su lado, por los conocimientos adquiridos y por todo el apoyo en la realización de este proyecto.

A la comisión revisora por sus sugerencias y el tiempo invertido en la lectura del presente trabajo:

- Dr. Felipe Pérez.
- Dr. Jonathan Torres.
- Dr. Siva Kumar.
- Dr. Romeo de Coss.

De este trabajo se generaron las siguientes publicaciones:

- Sánchez S. Jonatan I., Rivas-Silva J. F., García-Toral D., Study of Weak Interactions of Boron Nitride Nanotubes with Anticancer Drug by Quantum Chemical Calculations, *Theor. Chem. Acc.* **139**, (2020), 154: 1-9.
- García-Toral D., Mendoza Báez R., Sánchez S. Jonatan I., Flores-Riveros A., H. Coccoletzi G., and Rivas-Silva J. F., Encapsulation of Pollutant Gaseous Molecules by Adsorption on Boron Nitride Nanotubes: A Quantum Chemistry Study, *ACS Omega Article ASAP* (2021).

Y se participaron en los siguientes congresos en modalidad de póster:

- 10th Meeting on Molecular Simulations: From Simple Fluids to Chemical Reactions: *COMPUTATIONAL MODELING OF BORON NITRIDE NANOTUBES APPLIED TO BIOMEDICINE*, 08/nov/2018. (Obtención de premio a uno de los mejores pósters).
- XVII Reunión Mexicana de Físico Química: *MODELACIÓN COMPUTACIONAL DE NANOTUBOS DE NITRURO DE BORO*, 24/oct/2019.
- Quantum Effects in Biological Systems: *DRUG VECTORIZATION AND ENCAPSULATION USING BORON NITRIDE NANOTUBES*, 27/oct/2019.

Contenido

Agradecimientos.	II
Índice de figuras	v
Índice de tablas	VIII
Resumen.	x
Abstract.	XI
Introducción.	XII
1. La Teoría de la Química Cuántica	1
1.1. Aproximación de Hartree-Fock	2
1.1.1. Correlación Electrónica	3
1.2. Teoría de Funcionales de la Densidad	4
1.3. Métodos Semi-Empíricos	8
1.4. Funciones Base	8
2. Efecto Solvente en los Cálculos Cuánticos	10
2.1. Modelo de Campo de Reacción de Onsager	11
2.2. PCM: Polarizable Continuum Model	13
2.3. COSMO	14
3. Nanotubos de Nitruro de Boro	15
3.1. Construcción de un Nanotubo	15
3.2. Quiralidad	19
3.3. Periodicidad	19
3.4. Propiedades de lo Nanotubos de Nitruro de Boro	21

4. Medicamentos Anti-Cancerígenos	23
4.1. Agentes Alquilantes	23
4.1.1. Mecanismo de Acción	24
4.1.2. Efectos Secundarios	26
5. Interacciones No-Covalentes	28
6. Resultados y Discusión	31
6.1. Momento Dipolar	34
6.2. BNNT/Carboplatino en Fase Gaseosa	36
6.3. BNNT/Carboplatino en Presencia de Agua	40
6.4. Análisis NCI (Enlaces No-Covalentes)	42
6.5. Encapsulamiento de otros Medicamentos	44
6.6. Vectorización del Nanotubo de Nitruro de Boro	47
6.7. Cálculos NMR	52
Bibliografía.	62
Anexo A	69
A. Aproximación Born-Oppenheimer	69
B. Espectroscopia NMR	74
B.1. Apantallamiento magnético por los electrones	77
B.2. Acoplamiento espín-espín	81
B.3. Orbitales Atómicos Invariantes de Norma	81
B.4. Susceptibilidad Magnética	82
C. Parámetros del los cálculos Computacionales	84

Índice de figuras

2.1. Molécula de agua dentro de su cavidad polarizable, en un solvente de constante dieléctrica ϵ	12
3.1. Nanotubo generado a partir de un bloque 2D.	16
3.2. Vector de enrollamiento (color rojo) y vector longitudinal (color azul) de un nanotubo (6,3).	16
3.3. Grafeno mapeado para construir un nanotubo (4,2).	19
3.4. Red de grafeno y las direcciones de enrollamiento para generar nanotubos.	20
4.1. Enlace previene que el ADN sea reparado para la síntesis o la transcripción.	25
4.2. Las bases alquiladas G pueden ser emparejadas erróneamente con T.	25
4.3. Las bases alquiladas previenen la síntesis del ADN y la transcripción del ARN (ADN afectado).	26
4.4. Agentes Alquilantes con Platino (Cisplatino, Nedaplatino y Carboplatino)	26
5.1. Representación 2D y 3D de un cluster de tres moléculas de aguas.	29
5.2. Representación 2D y 3D de un cluster de seis moléculas de aguas.	30
6.1. BNNTs usados en los cálculos en Gaussian 16: a BNNT armchair (8,8), b BNNT zigzag (14,0).	31
6.2. Energía de Solvatación vs Diámetro de BNNT armchair con -H y -OH	33
6.3. Energía de Solvatación vs Diámetro de BNNT zigzag con -H y -OH	34
6.4. Momento dipolar de diferentes BNNTs armchair y zigzag.	35

6.5. Distribución de carga del BNNT armchair (10,10), el color rojo representa la carga negativa, por otro lado el color azul representa la carga positiva.	36
6.6. Distribución de carga del BNNT zigzag (14,0), carga positiva en color azul y carga negativa en calor rojo.	36
6.7. Configuración inicial de nanotubo de nitruro de boro (14,0) zigzag con la molécula Carboplatin.	37
6.8. Sistema BNNT/Carboplatin en fase gaseosa.	38
6.9. Sistema BNNT/Carboplatin en fase gaseosa.	38
6.10. Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino invertido.	39
6.11. Sistema BNNT con Carboplatino en el otro extremo.	39
6.12. Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino en el otro extremo, permaneciendo afuera del nanotubo.	40
6.13. Configuración nanotubo de nitruro de boro (14,0) con Carboplatino invertido en el otro extremo.	40
6.14. Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino invertido en el otro extremo, permaneciendo afuera del nanotubo. . .	41
6.15. Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino invertido en el otro extremo, permaneciendo afuera del nanotubo. . .	41
6.16. Análisis NCI del BNNT zigzag (14,0). Con isovalor de 0.5.	42
6.17. Gráfica NCI la cual muestra la isosuperficie del gradiente de densidad reducida del sistema BNNT/Carboplatino. La isosuperficie se rellena con los colores de la barra de color con respecto al valor de $sign(\lambda_2)$ en las superficies.	43
6.18. Análisis NCI del sistema BNNT/Carboplatino.	44
6.19. Análisis NCI del sistema completo (vista lateral). La interacción entre el BNNT y el medicamento es predominada por la interacción Van der Waals.	45
6.20. Densidad de espín del BNNT (18,0) con la magnetita.	49
6.21. Densidad de espín del BNNT (18,0) con la magnetita con el programa Material Studio.	50
6.22. Encapsulamiento del Carboplatino en el complejo $Fe_3O_4@BNNT$. . .	51
6.23. Densidad de espín del sistema completo, $Fe_3O_4@BNNT/Carboplatino$. .	51
6.24. NMR experimental del agente alquilante Carboplatino [68].	53
6.25. Cálculo de NMR del Carboplatino usando Gaussian 16.	53

6.26. Espectro NMR experimental de los átomos de Hidrógeno del Carboplatino [68].	55
6.27. Cálculo de NMR del Carboplatino usando Gaussian 16.	56
6.28. Espectroscopia del Carbono en el sistema completo usanso Gaussian 16.	56
6.29. Conducta de la espectroscopia NMR de los hidrógenos.	57
6.30. Comportamiento de los desplazamientos químicos del Boro del sistema completo.	57
6.31. Desplazamientos químicos del Nitrógeno del sistema completo.	58
6.32. Espectroscopia del Hierro del sistema completo.	58
B.1. Momento magnético en presencia de un campo magnético B_0 en la dirección z positivo.	76
B.2. Separación Zeeman Nuclear.	77

Índice de tablas

6.1. Energías de Solvatación [kcal/mol] de los agentes alquilantes.	46
6.2. Momento Dipolar [Debye] de los agentes alquilantes.	46
6.3. Agentes alquilantes encapsulados en el BNNT y sus energías de enlace.	48
6.4. Comparación del apantallamiento del átomo ^{13}C del Carboplatino (la diferencia de signos se debe solamente al lugar relativo del origen del desplazamiento químico).	52
6.5. Apantallamiento de los átomos ^1H del Carboplatino.	54
B.1. Relaciones de área (triángulo de Pascal.)	81
C.1. * Los parámetros fundamentales de los funcionales DFT se encuentran en las respectivas referencias, mostradas en el texto de esta tesis y así como también el criterio de la selección de estos.	84

Resumen

Haciendo uso de los cálculos computacionales basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), se estudiaron los Nanotubos de Nitruro de Boro (BNNT por sus siglas en inglés) debido a que estas estructuras poseen propiedades para su potencial aplicación en la biomedicina.

Las principales características que se analizaron de estas estructuras fueron el momento dipolar y su energía de solvatación, debido a que estos parámetros son importantes a la hora de estudiar moléculas que se usarán en ambientes biomédicos, con el fin de observar la relación que tienen estas propiedades respecto a su quiralidad fijando la longitud de los BNNTs. Entre las quiralidades existentes, se analizaron dos principales, zigzag y armchair.

Una vez obtenidas las propiedades de los BNNTs, se hizo uso del método semi-empírico PM7 para ventilar teóricamente la posibilidad de encapsular medicamentos anti-cancerígenos alquilantes para su uso biomédico, usados en su mayoría en las quimioterapias.

Posteriormente, se funcionalizó el nanotubo con Fe_3O_4 (magnetita mineral) y se analizaron las propiedades magnéticas de esta nueva estructura con el objetivo de analizar la opción de vectorizar nuestro sistema y usarlo como un vehículo para el transporte de fármacos usando un campo magnético externo.

Se demuestra teóricamente que los BNNTs son viables para su aplicación biomédica encapsulando medicamentos anti-cancerígenos alquilantes y vectorizándolos con partículas magnéticas.

Abstract

Using computational calculations based on the Density Functional Theory (DFT), Boron Nitride Nanotubes (BNNT) were studied because these structures have potential properties for their application in biomedicine.

The main characteristics of these structures that were analyzed were the dipole moment and their solvation energy (because these parameters are important when studying molecules that will be used in biomedical environments) in order to observe the relationship that these properties have regarding its chirality by fixing the length of the BNNTs. Among the existing chiralities, two main ones, zigzag and armchair, were analyzed.

Once the properties of the BNNTs were obtained, the semi-empirical PM7 method was used to theoretically ventilate the possibility of encapsulating alkylating anti-cancer drugs (mostly used in chemotherapies) for their biomedical use.

Subsequently, the nanotube was functionalized with Fe_3O_4 (mineral magnetite) and the magnetic properties of this new structure were analyzed in order to analyze the option of vectorizing our system and using it as a vehicle for transport. of drugs using an external magnetic field.

Introducción

Las nanoestructuras son estructuras que se encuentran entre el rango de tamaño de 1nm (escala molecular) y 100nm en al menos una dimensión. Generalmente estas estructuras experimentan efectos cuánticos que no son obvias a escala mayor, por lo cual tienen nuevas propiedades físicas o exhiben nuevos fenómenos físicos. Por ejemplo, el ancho de banda de los semiconductores pueden ser modificados sólo variando la dimensión del material. Algunas propiedades no se conocen pero la curiosidad humana y el desarrollo de nuevas tecnologías son los detonantes de la síntesis de nuevos materiales y nuevas estructuras. La nanotecnología promete la creación de nanoestructuras o fases metaestables con propiedades no convencionales incluyendo la superconductividad y el magnetismo [1]. Además tiene un gran rango de potenciales aplicaciones desde la óptica y electrónica a nanoescala, a sistemas nanobiológicos y nanomedicina, y a nuevos materiales. Las nanoestructuras más comunes son los nanotubos, nanoesferas y nanosuperficies, las cuales están compuestas de diferentes elementos, aunque posiblemente las estructuras mejor conocidas son los nanotubos de carbono.

Numerosas investigaciones han sido desarrolladas centrándose en diferentes tipos de nanotubos, es decir, nanotubos que no son únicamente de carbono sino compuestos de diferentes elementos. Uno de ellos son los nanotubos de nitruro de boro o BNNTs (por sus siglas en inglés *boron nitride nanotube*), los cuales han sido objeto de extensos estudios por muchos años. Estos nanotubos poseen propiedades semiconductoras uniformes, con un gran ancho de banda que es básicamente independiente de su quiralidad y la morfología del tubo [2], las cuales pueden adaptarse a necesidades específicas, lo cual se espera que sean una buena alternativa a los nanotubos de carbono o CNTs (por su acrónimo en inglés *carbon nanotubes*). Un área de gran interés es la aplicación a la biomedicina, sobre la cual hay poca investigación respecto del uso de estas nanoestructuras, ya que poseen propiedades que las hacen viables como son: alta estabilidad térmica, gran dureza, excelentes propiedades mecánicas, y que son químicamente más estables que los CNTs. Cabe recalcar que los nanotubos

de una sola capa tienen pobre solubilidad y son difíciles de purificar.

Alguna de las posibles aplicaciones de estas nanoestructuras es en la creación de biosensores para el cuidado de la salud, es decir, para la detección de elementos químicos o moléculas biológicas como enzimas, proteínas o ácidos nucleicos. Otra de las aplicaciones es el transporte de fármacos para el tratamiento de sistemas cardiovasculares o el sistema nervioso, o como filtro de sustancias o moléculas en específico como pueden ser toxinas.

Para conocer las propiedades de los sistemas de N moléculas, es necesario conocer algunas teorías en las cuales se basa principalmente la química cuántica. Tanto la química cuántica como la física computacional proveen herramientas necesarias para calcular la función de onda y a partir de ella deducir propiedades que se relacionan con los enlaces químicos, la longitud de los enlaces, los momentos dipolares, energías de solvatación y de adsorción, sus anchos de banda (para conocer si el sistema es conductor o semiconductor), etc. Este trabajo se desarrollará dentro del área de la Físico-Química Teórica.

En 1994, Rubio *et al.* predijeron teóricamente la existencia y estabilidad de nanotubos de nitruro de boro BNNT [3]. Posteriormente, en 1995, fueron sintetizados por primera vez por Chopra [4]. Estas nanoestructuras están formadas por una malla de átomos de boro y nitrógeno, unidos alternativamente en forma hexagonal, donde los átomos exhiben una hibridación sp^2 .

Algunas simulaciones *ab initio* sobre las estructuras atómicas y electrónicas de nanotubos y nanoarcs de BN se han realizado por medio de programas computacionales, en este caso con CRYSTAL-06 usando funcionales híbridos (DFT+HF), con fases de bulto hexagonales y cúbicas para ambas estructuras, manteniendo su quiralidad [5]. Además, se han obtenido las propiedades magnéticas y la estructura electrónica de los BNNTs dopados con tierras raras [6], lo que da un indicio de que se están funcionalizando los nanotubos con diferentes elementos para obtener propiedades físicas interesantes.

Así también, los BNNTs tienen un comportamiento semiconductor (ancho de banda $\sim 5,5$ eV), una estabilidad térmica alta, resistencia a la oxidación y excelentes propiedades mecánicas [7, 8, 9]. Así mismo, ha sido confirmado que estas estructuras no son tóxicas para la salud y tampoco para el medio ambiente, ya que son biocompatibles y no producen daño oxidativo al ADN, como resultado de su inercia química y estructura estable, característica que lo hace altamente prometedor para aplicaciones médicas [10]. Adicionalmente, sus propiedades magnéticas sugieren su uso como sensores de detección de biomoléculas o como nano-vehículos que llevan fármacos orientadas por campos magnéticos [12].

Por lo tanto, en este trabajo se da una descripción general pero autocontenida, de las metodologías teóricas y computacionales básicas para estudiar los sistemas considerados, estos son los Capítulos 1 y 2, hablando de la Teoría de la Química Cuántica, y de su manejo en presencia de solventes en el medio.

Posteriormente, en el Capítulo 3, se describe el compuesto central del trabajo, que es el nanotubo de nitruro de boro, indicando la forma para caracterizar su geometría y sus principales propiedades fisicoquímicas conocidas.

Seguido de ello, en el Capítulo 4 se da una breve introducción al terreno de la medicina farmacéutica aplicada al tratamiento de la enfermedad del cáncer, dando una clasificación empleada en ese campo para entender su funcionamiento, y presentando en particular a los fármacos que aquí se trabajan junto a los nanotubos de BN, basado todos en el elemento platino.

En el capítulo 5, y como resultado de investigaciones extraídas de la literatura y por nuestra propia experiencia, hablamos de las interacciones no-covalentes que aparecen en el estudio molecular en general, y que en nuestro caso resultaron de mayor importancia para el tratamiento de nuestros sistemas.

Finalmente en el Capítulo 6, presentamos y analizamos nuestros principales resultados, todos ellos en base a los fundamentos anteriores y que tienen que ver con la propuesta de poder lograr sintetizar de principio, nanotubos dopados en su interior con medicamentos de interés, así como su posible vectorización por elementos magnéticos. Ahí se responden los posibles cuestionamientos a resolver, así como su solución en base a la teoría estudiada. Se hace énfasis en lograr asegurar la estabilidad química teórica de los compuestos aquí estudiados, condición *sine qua non* para hablar de la posibilidad de su posterior atención en la comunidad científica.

Objetivos Generales

Estudiar las propiedades físicas y químicas importantes de sistemas nanoestructurados en una y dos dimensiones tales como su conductividad para discernir si son conductores o semiconductores y en el primer caso hallar el valor de esa propiedad. Estudiar la morfología de los sistemas y en especial su interacción con otros sistemas moleculares tales como grupos funcionales de interés en el aspecto biológico. Todos esos estudios implican el uso riguroso de códigos computacionales que existen en la literatura de la química cuántica y la física computacional, saber manejar sus diferentes parámetros y poder comparar y validar los resultados con los correspondientes datos experimentales. Así como complementar en ocasiones, los códigos con las subrutinas necesarias, cuando hace falta obtener resultados que no son contemplados

por ellos originalmente.

Objetivos particulares

Obtener la estructura de banda de un nanotubo de nitruro de boro en función de diferentes parámetros:

1. Su quiralidad.
2. El tamaño de su longitud.
3. Si es el tubo de una capa o multicapa.
4. Todo ello en distintas aproximaciones a ser discutidas abajo.

Así mismo hallar otras propiedades como su distribución de carga y su conductividad.

Habiendo estudiado y entendido la conformación geométrica de la estructura estable de los nanotubos mencionados, estudiar como interaccionan con las moléculas: agentes alquilantes, como prototipos de sustancias activas en el aspecto biomédico. Esto porque nos interesa analizar la posibilidad de aplicar los resultados a la propuesta de utilizarlos como portadores de fármacos para el tratamiento de diferentes problemas en la salud.

Y por último, comparar las diversas aproximaciones que existen en la literatura para predecir las propiedades moleculares usando la Density Functional Theory (DFT) y teoría Hartree-Fock (HF). Esto involucra poder utilizar los funcionales de última generación como los Meta-GGA, funcionales con dispersión y solventes.

Capítulo 1

La Teoría de la Química Cuántica

Para estudiar teóricamente los sistemas moleculares de interés, se utilizará la aproximación no relativista de la Teoría Química Cuántica de muchos cuerpos. En esta teoría un sistema de N partículas puede describirse por una función de onda $\Psi(\mathbf{X})$, $\{\mathbf{X} = \mathbf{r}, \sigma\}$ la cual contiene toda la información de dicho sistema, y donde \mathbf{r} son las coordenadas espaciales del sistema y σ es el espín.

Para un sistema de N partículas indistinguibles y fermiónicas que cumplen la antisimetría, es decir, $\Psi(-\mathbf{X}) = -\Psi(\mathbf{X})$, la generalización de la función de onda puede expresarse por el determinante de Slater [13, 14]:

$$\Psi(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{X}_1) & \phi_2(\mathbf{X}_1) & \dots & \phi_N(\mathbf{X}_1) \\ \phi_1(\mathbf{X}_2) & \phi_2(\mathbf{X}_2) & \dots & \phi_N(\mathbf{X}_2) \\ \phi_1(\mathbf{X}_3) & \phi_2(\mathbf{X}_3) & \dots & \phi_N(\mathbf{X}_3) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(\mathbf{X}_N) & \phi_2(\mathbf{X}_N) & \dots & \phi_N(\mathbf{X}_N) \end{vmatrix}, \quad (1.1)$$

donde $\{\phi_k(\mathbf{X})\}$ [15] es el conjunto de N espín orbitales ortonormales. Esta función de onda (1.1) satisface la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{X}) = E\Psi(\mathbf{X}). \quad (1.2)$$

En esta ecuación \hat{H} es el operador hamiltoniano el cual contiene la energía cinética y potencial del sistema, E es la energía total del sistema.

1.1. Aproximación de Hartree-Fock

Para obtener la mejor función de onda que se aproxime a la solución exacta de la ecuación anterior se minimiza el valor de expectación de la energía, usando el método variacional:

$$E_0 \leq \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle, \quad (1.3)$$

donde Ψ está normalizada y se refiere a la función de onda definida en la ec. (1.1). Una vez obtenida la energía menor E_0 usando (1.3) con respecto a los espín orbitales, se obtiene una ecuación llamada ecuación de Hartree-Fock [16], con la que se determinan los espín orbitales óptimos:

$$\hat{\mathcal{F}}_i \phi_i(\mathbf{X}_i) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{X}_i), \quad (1.4)$$

la cual es una ecuación de eigenvalores de los orbitales de energía ε_i . Donde $\hat{\mathcal{F}}_i$ es el operador de Fock, que puede expresarse como ¹:

$$\hat{\mathcal{F}}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{j=1}^N \frac{Z}{r_{ij}} + V_i^{HF}, \quad (1.5)$$

donde ∇^2 es el laplaciano correspondiente al operador de la energía cinética, Z es el número atómico y r_{ij} es la distancia entre el núcleo y el electrón. Se puede observar que el operador de Fock contiene a la energía cinética, el potencial entre los electrones y el núcleo, y el potencial V_i^{HF} que es el promedio del potencial electrostático que experimenta el electrón i debida a la presencia de los otros electrones [17].

$$V_i^{HF} = (V_{coul}^{HF})_i - (V_{xc}^{HF})_i = \sum_j \left(\langle \phi_j | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_j \rangle - \langle \phi_j | \frac{1}{r_{ij}} | \hat{P}_{ij} \phi_j \rangle \right). \quad (1.6)$$

En la ec. (1.6) se puede notar que el potencial de Hartree-Fock se divide en un potencial tipo Coulombiano menos un potencial de *Exchange*, siendo \hat{P}_{ij} el operador de intercambio. En el procedimiento HF-CLOA (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos) [18] los orbitales de un electrón son combinaciones lineales de un conjunto de funciones base. El uso de un conjunto completo de funciones base, conduce a la mejor energía en esta aproximación.

El método necesario para la resolución de la ecuación de Hartree-Fock, por ser de carácter no-lineal, es llamado Método de Autoconsistencia, el cual consiste en

¹Usando unidades atómicas (ua), es decir, $\hbar = 1$, $m = 1$, carga del electrón $e = 1$ y energía en *hartree*.

proponer un conjunto de orbitales-espín inicial para calcular el operador de Fock y resolver la (1.4) obteniendo un nuevo conjunto de espín orbitales y energías ε_i . Estos nuevos espín orbitales se utilizan de nuevo para hallar el operador y volver a resolver la ecuación, repitiendo los pasos hasta obtener la autoconsistencia, es decir, hasta que la diferencia de energías de cada paso nuevo y anterior sea mínima o que los espines orbitales ya no cambien hasta un criterio dado [19].

1.1.1. Correlación Electrónica

El método HF es insuficiente para describir correctamente muchos sistemas. Su limitación es de origen físico debido a que los electrones se mueven en un campo promedio que no permite considerar la corrección de sus movimientos. Para resolver el problema, es necesario incluir la *correlación electrónica*. La energía de correlación electrónica fue definida por Löwdin [20] como la diferencia entre la energía exacta y la energía de Hartree-Fock:

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF}. \quad (1.7)$$

Sinanoglu [21], en 1964 dividió la energía de correlación en dinámica y no-dinámica: la correlación dinámica proviene del hecho de sustituir el término inter-electrónico

$$\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}, \quad (1.8)$$

del hamiltoniano de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, por un campo promedio. Es decir, está relacionada con la probabilidad de que los electrones se aproximen entre sí, por lo que también se conoce como de corto alcance. El término inter-electrónico genera alrededor de cualquier electrón una región en la cual la probabilidad de encontrar dos electrones simultáneamente es nula (hueco de Coulomb). Si bien este efecto no se toma en cuenta en el método Hartree-Fock, sí se incluyen otros. Al ser la función de onda de HF antisimétrica, debido al principio de exclusión de Pauli, tampoco se podrá encontrar dos electrones del mismo espín en la misma posición simultáneamente (hueco de Fermi).

Existen varias técnicas para manipular los cálculos de estos efectos de correlación, que van desde la aplicación de la teoría perturbativa (MP-N) hasta desarrollos multirreferenciales, donde se combinan muchos determinantes de Slater para poder aproximar el estado real, llamados MCSCF (*Multi-Configurational Self-Consistent Field*). Un aspecto práctico es que entre más exactos, los cálculos se vuelven mas

complejos y tardados. Por ello el área de la cuántica desarrolló rápidamente la teoría llamada ahora Density Functional Theory.

1.2. Teoría de Funcionales de la Densidad

En la búsqueda de expresiones matemáticas y propiedades físicas que impliquen el uso de menos variables que la función de onda con que se puedan obtener las energías y otras propiedades de los sistemas ha surgido la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por su acrónimo en inglés) [22, 23]. La DFT se aplica a sistemas atómicos, moleculares y sólidos en general. Se menciona aquí para concretar, el caso molecular. Se fundamenta en el hecho de que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, su energía molecular, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas únicamente por la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, una función de solamente tres variables.

Principalmente estas consideraciones parten de los teoremas de Hohenberg y Khon [24]:

Teorema 1. Para cualquier sistema de partículas interactuantes en un potencial externo, el potencial externo es determinado solamente por la densidad electrónica del estado base.

Teorema 2 Para cualquier potencial externo particular, la energía del estado base del sistema que es un funcional de la densidad, es el valor mínimo absoluto de este funcional, en términos de la densidad electrónica del estado base.

Dado que la energía es un funcional de la densidad, se puede afirmar que sus componentes también lo son:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{en}[\rho] + V_{nn}, \quad (1.9)$$

en donde $E_0[\rho]$ es la energía total del sistema, $T[\rho]$ es la energía cinética electrónica, $E_{ee}[\rho]$ y E_{en} representan las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo respectivamente, mientras que V_{nn} representa la repulsión internuclear.

La ecuación (1.9) se puede dividir en la parte dependiente del sistema, que es la que contempla la atracción electrón-núcleo E_{en} en la que intervienen las coordenadas específicas de los núcleos, y la independiente, con la funcional universal que se representa como F_{HK} y se define como *funcional de Hohenberg-Kohn*:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho]. \quad (1.10)$$

Si se conociera este funcional, se podría resolver de manera exacta la ecuación de Schrödinger. El problema es que no se conoce este funcional, y debe de trabajarse

con aproximaciones. En el funcional F_{HK} se puede dividir la parte de la interacción electrón-electrón en un término que corresponde a la interacción clásica de Coulomb de los electrones entre sí, estando en la nube electrónica de densidad ρ , y otro término que describe el resto de interacciones no clásicas (intercambio, correlación o corrección de las autointeracciones):

$$E_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho]. \quad (1.11)$$

Finalmente, la energía se puede escribir como:

$$E_0[\rho] = E_{en}[\rho] + V_{nn} + J[\rho] + (T[\rho] + E_{xc}[\rho]). \quad (1.12)$$

Los términos dentro del paréntesis, energía cinética e intercambio-correlación, no tienen forma conocida y se evalúan por distintos modelos. La energía cinética se divide en una parte para un sistema de electrones independientes y otra que se agrega a la E_{xc} para su consideración ahí en las formas aproximadas. Los métodos DFT se clasifican según el método utilizado para calcular el término de intercambio-correlación:

- Aproximación de Densidad Local (LDA, por sus siglas en inglés)
 LDA se empleó originalmente dentro de la DFT para indicar el valor de la energía de intercambio y correlación (E_{xc}) en una posición \mathbf{r} , la cual puede ser obtenida exclusivamente a partir del valor local de la densidad electrónica ρ . En principio, el único requerimiento sobre ρ es que ésta tenga un valor único en cada punto. En la práctica, los funcionales que siguen esta definición y que han sido aplicados son los que se derivan del análisis del gas electrónico uniforme, donde la densidad electrónica tiene el mismo valor en cada posición. Esto se hace en cada vecindad local del sistema a considerar quedando éste formado por un gas ideal en cada elemento de volumen con su propia densidad local, no es que se exija que todo el sistema tenga densidad constante. Estas consideraciones generan que la aproximación LDA tenga serias limitaciones en su aplicabilidad sobre estos sistemas. Una manera obvia de mejorar el funcional de correlación es hacerlo dependiente, no sólo del valor local de la densidad electrónica, sino de la variación local que experimenta la densidad: *el gradiente de la densidad electrónica*.
- Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA y meta-GGA)
 El siguiente paso para aproximar un funcional que describa mejor los sistemas de interés químico es generalizar las suposiciones anteriores, permitiendo mayor

variabilidad del funcional. Este cambio se obtiene al expresar el funcional E_{xc} como una función de la densidad y del gradiente de ésta:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r}. \quad (1.13)$$

El siguiente paso natural, consiste en añadir elementos locales de densidad, esto lleva a una tercera aproximación denotada como meta-GGA, donde E_{xc} es ahora función de la densidad, del gradiente, laplaciano y de las densidades de los orbitales cinéticos de Khon-Sham $\tau_\sigma(\mathbf{r})$ los cuales se expresan de la siguiente forma:

$$\tau_\sigma(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_i^{occ} |\nabla\phi_{i\sigma}(\mathbf{r})|^2. \quad (1.14)$$

El funcional de intercambio y correlación dentro de la aproximación meta-GGA queda expresado:

$$E_{xc}^{MGA}[\rho] = \int f(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r}), \nabla^2\rho(\mathbf{r}), \tau_\sigma(\mathbf{r})) d\mathbf{r}. \quad (1.15)$$

Utilizando el teorema variacional para minimizar el funcional de la energía, se llega en general a la condición que se expresa como ecuaciones para los orbitales y es denominada como ec. de Kohn-Sham:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(\mathbf{r})\right)\phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i\phi_i(\mathbf{r}). \quad (1.16)$$

las cuales son equiparables a las ecs. (1.4), es decir, es un sistema de ecuaciones de eigenvalores. Estas ecuaciones generan la energía del estado fundamental. El potencial de Kohn-Sham $V_{eff}(\vec{r})$ incorpora por lo tanto los efectos de la interacción entre los electrones, incluyendo los de intercambio-correlación, y también los de un posible potencial externo de confinamiento, por ejemplo el potencial atractivo del núcleo atómico sobre los electrones $V(\vec{r})$. Formalmente, el potencial de Kohn-Sham se define como la derivada funcional

$$V_{eff}(\mathbf{r}) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta\rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta\rho(\mathbf{r})} + V(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta\rho(\mathbf{r})} + V(\mathbf{r}). \quad (1.17)$$

Donde el segundo término se conoce como el potencial de intercambio-correlación ($V_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta\rho(\mathbf{r})}$). La idea básica del método de Kohn-Sham, por lo tanto, se

puede resumir de la siguiente manera: el problema de N partículas interactuantes entre ellas, y confinadas en un cierto potencial externo $V(\mathbf{r})$, se redefine en términos de un sistema artificial donde las partículas no interactúan pero se mueven bajo la acción de un distinto potencial efectivo $V_{eff}(\mathbf{r})$. Todo ello debido a las consideraciones anteriores y sobre todo por la división hecha anteriormente a la energía cinética. Éste debe modelar los efectos de la interacción del sistema físico original de forma que ambos problemas sean equivalentes, es decir, tengan la misma distribución de densidad y por lo tanto la misma energía [25].

- Métodos Híbridos

Existen también funcionales que se denominan híbridos. Estos funcionales combinan parte de energía de DFT con energía HF:

$$E(hyb) = aE(DFT) + bE(HF), \quad (1.18)$$

siendo a y b pesos convenientes.

Un funcional muy utilizado es el funcional B3LYP que mezcla el funcional de intercambio de Becke (B88) [26] con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP), en éste el número 3 indica la cantidad de parámetros empíricos. El funcional queda definido por:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP}, \quad (1.19)$$

donde $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ y $a_c = 0,81$ son los parámetros empíricos y se escogieron porque ajustaban mejor un conjunto de datos experimentales.

Además, se han desarrollado funcionales que pueden tomar en cuenta la presencia de solventes alrededor de la molécula a estudiar. Debido a que nos interesa el aspecto biofísico, en donde las sustancias a estudiar se desenvuelven principalmente dentro de un medio acuoso (sangre), esto debe ser tomado en cuenta si se desea un acercamiento a la realidad. Así mismo, deben considerarse interacciones que los funcionales típicos no toman en cuenta, debido a que no han sido introducidas en su desarrollo, o por la limitación fundamental de la teoría que es el hecho de haber sido fundamentada sólo para el estado base del sistema. De esa forma las propiedades de los estados excitados no pueden ser calculados exactamente. Entre todos ellos surge

la interacción fundamental de Van de Waals (fuerzas dispersivas) como una que debe ser considerada dentro de las mismas moléculas a estudiar en su interacción con otras. Los funcionales desarrollados para ello se han etiquetado como DFT-D (DFT con correcciones de dispersión).

1.3. Métodos Semi-Empíricos

Los métodos Semi-Empíricos son versiones simplificadas de la teoría de Hartree-Fock usando correcciones empíricas con el fin de mejorar el rendimiento. Por lo general, se hace referencia a estos métodos mediante acrónimos que codifican algunos de los supuestos teóricos subyacentes. Los métodos utilizados con mayor frecuencia (MNDO, AM1, PM3) se basan todos en la aproximación integral de omisión de superposición diatómica diferencial (NDDO) [27], mientras que los métodos más antiguos utilizan esquemas integrales más simples como CNDO e INDO. Los tres enfoques pertenecen a la clase de métodos de superposición diferencial cero (ZDO) [28], en los que se desprecian todas las integrales de dos electrones que implican distribuciones de carga de dos centros. Se realizan una serie de aproximaciones adicionales para acelerar los cálculos y se realizan una serie de correcciones parametrizadas para corregir el modelo mecánico cuántico aproximado. La forma en que se realiza la parametrización caracteriza el método semiempírico particular. Para MNDO, AM1 y PM3, la parametrización se realiza de manera que las energías calculadas se expresen como calores de formaciones en lugar de energías totales.

1.4. Funciones Base

Un conjunto base es un grupo de funciones utilizadas para describir la forma de los orbitales en el átomo. Para considerar una base adecuada para un cálculo se debe considerar la complejidad del sistema y el tiempo de cómputo. Si se elige una base pequeña, los cálculos son más rápidos pero la desventaja es que son menos precisos; sin embargo, al aumentar el número de funciones base, los cálculos consumen mayor tiempo de cómputo, pero con la ventaja que proporcionan una mejor representación del sistema [29, 30]. Las funciones base más utilizadas en los cálculos de estructuras electrónicas son las funciones orbitales tipo Slater (STO, por sus siglas en inglés) y los orbitales tipo Gaussiano (GTO, por sus siglas en inglés). Las funciones STO se pueden representar de la siguiente forma:

$$\Phi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{(2-l)}e^{-\zeta r}, \quad (1.20)$$

donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son los armónicos esféricos, ζ es un parámetro variacional (el exponente del orbital), n es el número cuántico principal, l es el número cuántico secundario o azimutal y m es número cuántico del momento magnético.

Las funciones GTO se escriben en coordenadas esféricas como:

$$\Phi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2}. \quad (1.21)$$

Los armónicos esféricos proporcionan la simetría correcta al orbital (s, p, d, f).

Existe otra familia de conjuntos base llamada base de Pople, las cuales se describen mediante una secuencia de números y letras de la forma $k - nlmG$, donde k se refiere a la función de los electrones internos *core*, y nlm se refiere al número de funciones utilizadas para describir los electrones de valencia, compuestas por combinaciones lineales de gaussianas primitivas, G . Estos conjunto base son muy utilizados para moléculas orgánicas.

Para los átomos con número atómico grande, como metales de transición y lantánidos, usar funciones base completas tipo Pople, STO o GTO para el cálculo de sus propiedades arroja información no congruente comparado con los calculados experimental, incluso incrementan mucho las integrales lo que hace que el costo computacional aumente, por lo que es necesario hacer uso de otro tipo de funciones base, llamados *pseudo - potenciales*. Un pseudo-potencial es un potencial efectivo construido para reemplazar el potencial atómico de todos los electrones (potencial completo) de tal forma que los estados centrales se eliminan y los electrones de valencia, los cuales son importantes para los procesos químicos, se describen mediante pseudo-funciones de onda con significativamente menos integrales. En este enfoque, por lo general, solo los electrones de valencia químicamente activos se tratan explícitamente, mientras que los electrones del núcleo se *congelan*, considerándose junto con los núcleos como núcleos iónicos rígidos no polarizables.

Capítulo 2

Efecto Solvente en los Cálculos Cuánticos

Al momento de trabajar con medicamentos o biomoléculas es necesario considerar hacer uso de ambientes o solventes con los que se pueda modelar un sistema algo más cercano a la realidad. En los procesos químicos existen una cantidad inmensa de interacciones que están involucradas para que se puedan llevar a cabo estas reacciones. Agregar moléculas de solventes alrededor del sistema considerado a trabajar es un posible método con el fin de simular el ambiente en el que está rodeada la molécula, pero en los cálculos cuánticos esto tiene una gran desventaja, debido a que introduce más variables a los cálculos, en consecuencia el costo de tiempo computacional es mucho mayor. Debido a este problema se tuvieron que desarrollar nuevos métodos para introducir el efecto solvente en los cálculos sin afectar tanto el tiempo de cálculo, por lo cual se introdujeron nuevos potenciales o medios continuos con una constante dieléctrica similar a la del solvente.

Para la modelación cuántica de estos efectos solventes se tomaron las siguientes consideraciones:

- El soluto es descrito a un nivel cuántico homogéneo. Procedimientos computacionales basados en descripciones clásicas o semi-clásicas del soluto serán considerados como una derivación del modelo básico cuántico.
- Las interacciones soluto-solvente son limitadas al origen electrostático. Otros términos de interacción existen, y serán tomados en consideración para tener una descripción bien equilibrada de los efectos de los solventes.

- El sistema modelo es una solución muy diluida. En otras palabras, está compuesto por una sola molécula de soluto sumergido en un depósito de solvente infinito, pero cuando sea conveniente se incluyen algunas moléculas de solvente, siendo el conjunto tratado como una supermolécula a un nivel cuántico homogéneo.
- El solvente es isotrópico, en equilibrio a una temperatura y presión determinadas. Las posibles extensiones más allá de la aproximación isotrópica se considerarán principalmente para mostrar nuevas potencialidades de los modelos de solvatación más recientes.
- Solo el estado fundamental electrónico del soluto será considerado.
- No se considerarán efectos dinámicos en el modelo base.

A continuación se muestran algunos de los modelos que se han utilizado para nuestros propósitos.

2.1. Modelo de Campo de Reacción de Onsager

En este modelo se asume que el soluto es colocado en una cavidad esférica dentro del solvente. Este último es considerado un medio polarizable y homogéneo de constante dieléctrica constante (ver Fig. 2.1). El momento dipolar del soluto induce un momento dipolar de dirección opuesta en el medio que rodea a este. La polarización del medio a su vez polariza la distribución de carga en el solvente [31]. El tratamiento de esta polarización se da de manera mutua y auto-consistente la cual conduce al modelo de campo de reacción de Onsager implementado en Gaussian. El campo de reacción generado de esta manera es proporcional al momento dipolar molecular e inversamente proporcional a la tercera potencia del radio de la cavidad del soluto:

$$\mathbf{R} = \frac{2(\varepsilon - 1) \cdot \vec{\mu}}{(2\varepsilon + 1) \cdot a_0^3}, \quad (2.1)$$

donde \mathbf{R} es el campo de reacción, a_0 es el radio de la cavidad, $\vec{\mu}$ es el momento dipolar molecular. Las dos importantes propiedades de ec. (2.1) son (a) la proporcionalidad directa del campo de reacción y el momento dipolar molecular y (b) la proporción inversa del campo de reacción y la tercera potencia del radio de la cavidad. La selección de este último no es tan obvia y existen muchas aproximaciones diferentes. Para sistemas bien caracterizados experimentalmente con masa volumen

molar conocido, uno puede obviamente dividir la masa molar por el número de Avogadro para obtener el volumen molecular. Usando la simple relación del radio r de la esfera y su volumen $V = (4/3)\pi r^3$, uno también puede igualar un volumen molecular conocido con el radio de una cavidad esférica. La mayoría de los sistemas bajo estudio están lejos de ser esféricos, arrojando serias dudas sobre este método. Además, esta aproximación es bastante poco práctico, ya que limitaría los estudios del efecto del solvente a casos bien caracterizados experimentalmente. Un enfoque mucho más práctico consiste el calcular el volumen molecular definido a través el contorno de la densidad electrónica constante (por ejemplo, el valor de 0,001 *electrones/bohr*³) escalando este volumen en 1,33 para tener en cuenta las diferencias sistemáticas entre los volúmenes calculados y los volúmenes molares medidos experimentalmente. Igualando este volumen molecular (no esférico) con el radio de una cavidad (idealmente esférica) y agregando un incremento constante para el mejor acercamiento posible de moléculas de solvente (por ejemplo, 50 *pm*). Este último enfoque se usa en Gaussian cuando se usa la palabra clave de "volume". Esto indica que el radio de la cavidad no es más que un parámetro libremente ajustable que define cómo se acopla el campo de reacción del solvente al momento dipolar molecular. Por tanto, también se puede utilizar para ajustar el efecto disolvente calculado teóricamente a experimentos conocidos.

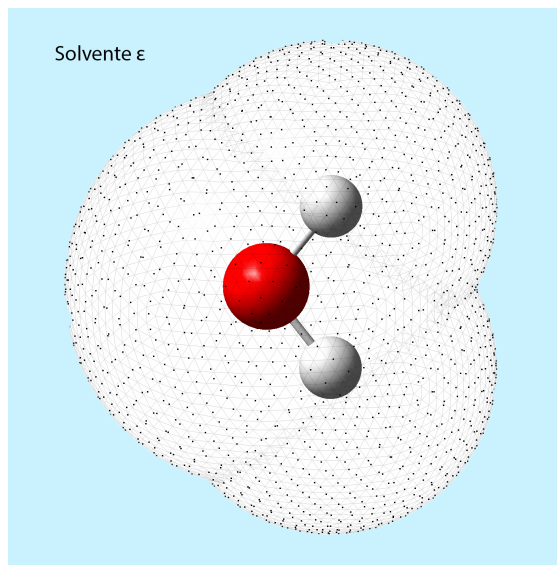


Figura 2.1: Molécula de agua dentro de su cavidad polarizable, en un solvente de constante dieléctrica ϵ .

Existen otros métodos para introducir el modelo de solvatación como son por ejemplo: COSMO (Conductor like Screening Model) y PCM (Polarizable Continuum Model).

2.2. PCM: Polarizable Continuum Model

El modelo PCM [32] es un modelo comúnmente usado en los cálculos computacionales para modelar el efecto del solvente. Modelar el solvente como un continuo polarizable, en lugar de moléculas individuales, hace factible el cálculo ab initio. La energía libre molecular de solvatación es calculada como la suma de tres términos:

$$G_{sol} = G_{es} + G_{cav} + G_{dr}, \quad (2.2)$$

donde G_{es} es la energía electrostática, G_{cav} es la energía libre de cavitación y G_{dr} es la energía de dispersión-repulsión.

Para sistemas compuestos por regiones en una permitividad isotrópica constantes, incluyendo sistemas compuestos de un solo solvente isotrópico con múltiples cavidades, el vector de polarización está dado por el gradiente del potencial total $V(r)$, incluyendo también la derivada de la carga aparente:

$$\vec{P}_i(\vec{r}) = -\frac{\epsilon_i - 1}{4\pi} \nabla V(\vec{r}), \quad (2.3)$$

donde ϵ_i es la constante dieléctrica de la región i .

En la frontera de las dos regiones i y j , hay una distribución de carga superficial aparente (ASC, apparent surface charge) dada por:

$$\sigma_{ij} = -(\vec{P}_j - \vec{P}_i) \cdot \vec{n}_{ij}, \quad (2.4)$$

donde \vec{n}_{ij} es el vector unitario de la superficie límite señalada del medio i al medio j .

La definición básica de PCM debe derivarse de la expresión general (2.3) tomando en cuenta los hechos que en el caso básico $\epsilon_i = 1$ y $\epsilon_j = 1$ y que se han calculado los gradientes en la parte interna (*in*) de la superficie, es decir:

$$\sigma(s) = \frac{\epsilon - 1}{4\pi\epsilon} \frac{\partial}{\partial \vec{n}} (V_M + V_\sigma)_{in}, \quad (2.5)$$

donde \vec{n} indica el vector unitario perpendicular a la superficie de la cavidad y apunta hacia afuera.

2.3. COSMO

El modelo COSMO [33] es un modelo dieléctrico en el cual la molécula soluta está encajada en una cavidad esférica rodeada por un medio dieléctrico con una constante dieléctrica dada ϵ . En este método originalmente la constante dieléctrica del medio es cambiada de un valor finito específico ϵ , característico de cada solvente, al valor de $\epsilon = \infty$. Este valor corresponde a un conductor, y este cambio modifica fuertemente las condiciones de frontera del problema electrostático. El efecto más importante es que el potencial total $V(\vec{r}) = V_M(\vec{r}) + V_R(\vec{r})$ se cancela en la superficie de la cavidad, donde $V_M(\vec{r})$ es el potencial generado por la distribución de carga y $V_R(\vec{r})$ es el potencial de reacción generado por la polarización del medio dieléctrico. De esta condición se sigue que la carga superficial aparente es determinada por el valor local del potencial electrostático en lugar del componente normal de su gradiente, como en la ec. (2.5). Para recuperar los efectos del valor finito de la constante dieléctrica del medio, la densidad de carga no apantallada ideal, σ^* , correspondiente a $\epsilon = \infty$, es finalmente escalada por una función propia de ϵ , esto es:

$$\sigma(s) = f(\epsilon)\sigma^*(s). \quad (2.6)$$

La función de escalamiento, $f(\epsilon)$ ha sido empíricamente determinada comparando COSMO (sin escalar) y energías electrostáticas correctas de soluto-solvente. La formula sugiere que sea de la siguiente forma:

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + x}, \quad (2.7)$$

donde el valor de x debería ser 0.5 para moléculas neutras y 0.0 para iones; x depende de la forma de la cavidad y de la distribución de carga en el soluto.

Capítulo 3

Nanotubos de Nitruro de Boro

3.1. Construcción de un Nanotubo

Los nanotubos son estructuras cilíndricas, los cuales pueden ser periódicos a lo largo de una sola dirección, con un parámetro de red. Pueden ser fácilmente modelados enrollando una lámina 2D (ver Fig. 3.1) de acuerdo al vector de enrollamiento, \mathbf{R} , definido como $\mathbf{R} = n_1\mathbf{a}_1 + n_2\mathbf{a}_2$ (donde \mathbf{a}_1 y \mathbf{a}_2 son los vectores de la celda del bloque). Los índices (n_1, n_2) definen completamente al nanotubo, proveyendo el diámetro ($|R|$ es la circunferencia) y quiralidad, y se usan en la literatura para caracterizar los sistemas, por ejemplo, el nanotubo (4,3) es un nanotubo cuyo vector de enrollamiento es $\mathbf{R} = 4\mathbf{a}_1 + 3\mathbf{a}_2$).

Si n_1 y n_2 tiene el mismo común divisor N como en el caso de la Fig. 3.1 y 3.2, \mathbf{R} pasa \mathcal{N} veces a través de los nodos de la red 2D, de modo que existe un eje de rotación de orden \mathcal{N} perpendicular a \mathbf{R} en el cilindro.

En orden de establecer una correspondencia entre la simetría traslacional del bloque plano y la simetría traslacional y roto-traslacional de la superficie curva, dos vectores más son definidos a partir de \mathbf{R} : el vector longitudinal (simetría traslacional, periodicidad 1D) y el vector helicoidal (simetría helicoidal, de traslación en el bloque a la roto-traslación en el cilindro).

El vector longitudinal, $\mathbf{L} = l_1\mathbf{a}_1 + l_2\mathbf{a}_2$, es definido como el vector de red mas corto perpendicular a \mathbf{R} . En el nanotubo, se convierte en el parámetro de red 1D y da la periodicidad 1D a lo largo del tubo del eje (ver Fig. 3.2).

El vector helicoidal, $\mathbf{H} = h_1\mathbf{a}_1 + h_2\mathbf{a}_2$, es un vector de red que define junto con \mathbf{R} un área la cual contiene \mathcal{N} veces el área de la celda unitaria del bloque plano (ver

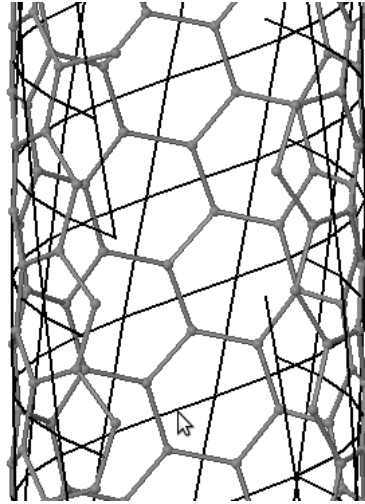


Figura 3.1: Nanotubo generado a partir de un bloque 2D.

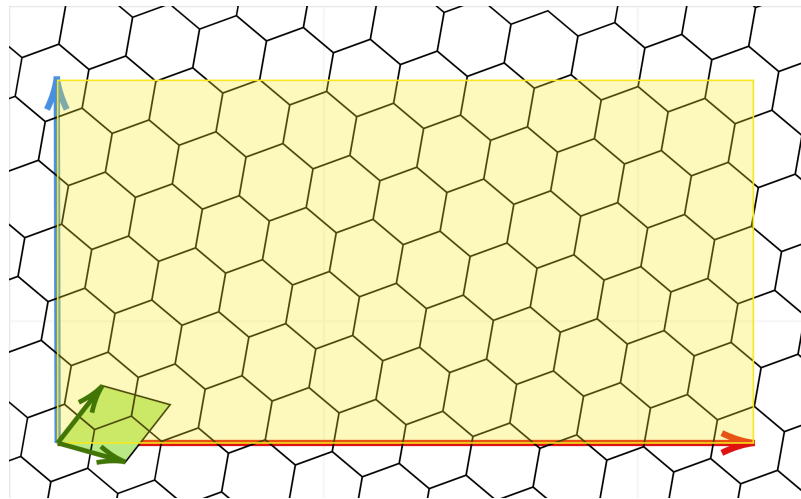


Figura 3.2: Vector de enrollamiento (color rojo) y vector longitudinal (color azul) de un nanotubo (6,3).

Fig. 3.3, recordando que \mathcal{N} es del orden del eje de rotación). Entonces, satisface lo siguiente:

$$\frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})}{S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)} = |n_1 h_2 - n_2 h_1| = \mathcal{N},$$

donde $S(\mathbf{v}_i, \mathbf{v}_i)$, es el área definida por los vectores \mathbf{v}_i y \mathbf{v}_i . En particular, en coordenadas cartesianas, podemos escribir:

$$\begin{aligned} S(\mathbf{R}, \mathbf{H}) &= |\mathbf{R} \times \mathbf{H}| = |(n_1 \mathbf{a}_1 + n_2 \mathbf{a}_2) \times (h_1 \mathbf{a}_1 + h_2 \mathbf{a}_2)| \\ &= |(n_1 h_2 - n_2 h_1)(\mathbf{a}_1 \times \mathbf{a}_2)| = |(n_1 \mathbf{a}_1 + n_2 \mathbf{a}_2)(a_{11} a_{22} - a_{12} a_{21})|. \end{aligned}$$

y

$$S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2) = |a_{11} a_{22} - a_{12} a_{21}|.$$

Con el vector \mathbf{H} podemos establecer una correspondencia entre una traslación en el bloque plano y una rota-traslación en el cilindro. A continuación, vamos a mostrar como la definición de \mathbf{H} dada en las previas ecuaciones es obtenida, porque la elección de \mathbf{H} no es única.

La definición del vector \mathbf{H} viene de dos consideraciones: 1) en orden de mantener la periodicidad a lo largo de \mathbf{L} , el área $S(\mathbf{R}, \mathbf{L})$ debe de ser múltiplo del área $S(\mathbf{R}, \mathbf{H})$, 2) como una consecuencia, ya que $S(\mathbf{R}, \mathbf{L})$ define una supercelda de la celda unitaria del bloque plano, debe ser un múltiplo de la superficie de la celda unitaria. Sí n , m y k son enteros, podemos escribir lo siguiente:

$$\frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{L})}{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})} = n, \quad \frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})}{S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)} = m, \quad \frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{L})}{S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)} = k, \quad n \cdot m = k.$$

Sí \mathbf{R} pasa \mathcal{N} veces a través de los nodos de la red, \mathbf{R} es un múltiplo de un vector de traslación en el bloque plano, que genera un eje de rotación de orden N en el tubo, y cruza \mathcal{N} veces los nodos de la red. Como una consecuencia, la superficie definida por cualquier vector de la red (así como también \mathbf{H}) y \mathbf{R} es siempre mas grande o igual a \mathcal{N} veces $S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)$:

$$\frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})}{S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)} = a \cdot \mathcal{N},$$

con a siendo un entero. De acuerdo a las ecuaciones previas, como k y N están fijos para un nanotubo dado, a y n puede asumir todos los valores tales que:

$$a \cdot \mathcal{N} \cdot n = k.$$

Sí $a = n$, entonces $\mathbf{H} = \mathbf{L}$, así que no se asigna un vector de roto-traslación al nanotubo. Con el fin de explotar al máximo la simetría del sistema, la unidad repetitiva debe ser la mas pequeña, correspondiente a $a = 1$ y a $S(\mathbf{R}, \mathbf{H}) = NS(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)$.

Vamos a considerar, por ejemplo al nanotubo (4,2), donde $\mathcal{N} = 2$ y $k = 28$ (Fig. 3.3). Cuatro conjuntos de valores de (a, n) son posibles:

- $a = 1, n = 14$, orden de máxima simetría, $S(\mathbf{R}, \mathbf{H})$.
- $a = 2, n = 7$.
- $a = 7, n = 2$.
- $a = 14, n = 1, \mathbf{H} = \mathbf{L}$.

La elección de \mathbf{H} no es única, ya que la misma área puede ser obtenida eligiendo diferentes vectores de red formando junto con \mathbf{R} diferentes ángulos. Por ejemplo, considérese el bloque plano para un nanotubo (4,2) representado en la Fig. 3.3, dos elecciones de \mathbf{H} se muestran: $\mathbf{H}(a) = (1, 1)$ y $\mathbf{H}(b) = (3, 2)$. En ambos casos $|n_1 h_2 - n_2 h_1| = 2$. Es conveniente elegir \mathbf{H} como el vector más corto en la celda unitaria que satisface $S(\mathbf{R}, \mathbf{H}) = NS(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)$ (en nuestro caso $\mathbf{H}(a)$).

\mathbf{H} se puede descomponer en dos vectores, uno paralelo a \mathbf{R} y otro a \mathbf{L} , los dos componentes siendo H_R y H_L . La traslación a lo largo de \mathbf{H} en el plano corresponde a una rotación a lo largo de \mathbf{R} y una traslación a lo largo de \mathbf{L} en el tubo; \mathbf{H} define, entonces, el operador roto-traslacional en el tubo. El orden \mathcal{M} , que corresponde a a en las previas ecuaciones, de esta roto-traslación es obtenida considerando cuantas veces el área $S(\mathbf{R}, \mathbf{H})$ debe ser trasladada a lo largo del vector \mathbf{L} en orden de llenar la celda unitaria del nanotubo.

$$\mathcal{M} = \frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{L})}{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})} = \frac{n_1 l_2 - n_2 l_1}{n_1 h_2 - n_2 h_1}.$$

En el ejemplo de la Fig. 3.3, $\mathbf{R} = (4, 2)$, $\mathbf{H}(a) = (1, 1)$, $\mathbf{L} = (-4, 5)$, así que $\mathcal{M} = 14$.

Los dos conjuntos de operadores (\mathcal{N} -orden rotacional y el \mathcal{M} -orden roto-traslacional) conducen a la simetría del grupo del tubo a través del producto directo de los grupos relacionados. El número total de operadores de simetría, \mathcal{S} es dado por:

$$\frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{L})}{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})} \cdot \frac{S(\mathbf{R}, \mathbf{H})}{S(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2)} = \frac{n_1 l_2 - n_2 l_1}{n_1 h_2 - n_2 h_1} (n_1 h_2 - n_2 h_1) = n_1 l_2 - n_2 l_1 = \mathcal{M} \cdot \mathcal{N} = \mathcal{S}.$$

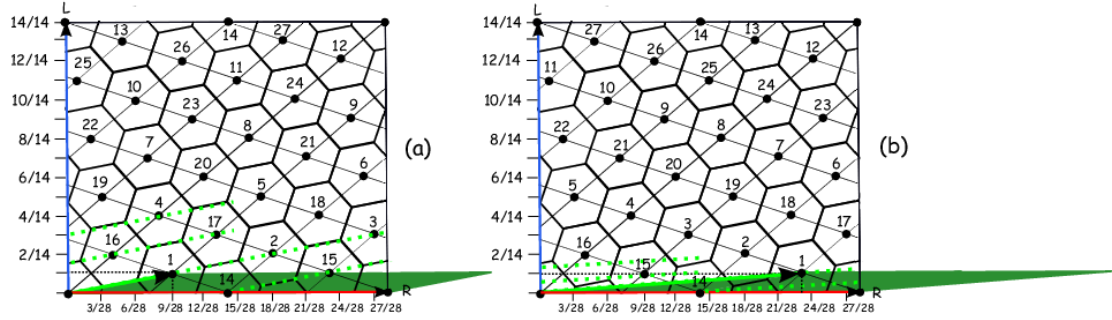


Figura 3.3: Grafeno mapeado para construir un nanotubo (4,2).

3.2. Quiralidad

En el caso de redes hexagonales, debido a los motivos de enlace C-C observados en las paredes de los nanotubos de carbono, cuando $n_1 = n_2$, los nanotubos pertenecen a la familia llamada **armchair**, mientras que cuando $n_1 = 0$ o $n_2 = 0$ son llamados tubos **zigzag**. Cualquier otra combinación de n_1 y n_2 se dicen llamar **quiral**. El ángulo quiral es definido como el ángulo entre el vector \mathbf{R} y el vector de la celda unitaria \mathbf{a}_1 del bloque plano y es indicado como θ (Fig. 3.4). Estos rangos de ángulos de 0° (zigzag) a 30° (armchair) pueden ser medidos experimentalmente. Depende únicamente de n_1 y n_2 y se obtiene con la siguiente ecuación:

$$\cos(\theta) = \frac{\mathbf{R} \cdot \mathbf{a}_1}{|\mathbf{R}||\mathbf{a}_1|} = \frac{2n_1 + n_2}{2\sqrt{n_1^2 + n_1n_2 + n_2^2}}$$

3.3. Periodicidad

La periodicidad a lo largo del eje del tubo, es decir, la existencia del vector longitudinal, no se satisface para todas las redes 2D. La condición de ortogonalidad entre \mathbf{R} y \mathbf{L} provee la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} \mathbf{L} \cdot \mathbf{R} &= (l_1\mathbf{a}_1 + l_2\mathbf{a}_2) \cdot (n_1\mathbf{a}_1 + n_2\mathbf{a}_2) \\ &= n_1l_1|\mathbf{a}_1|^2 + n_2l_2|\mathbf{a}_2|^2 + (n_1l_2 + n_2l_1)|\mathbf{a}_1||\mathbf{a}_2|\cos(\gamma) = 0. \end{aligned}$$

De la cual obtenemos:

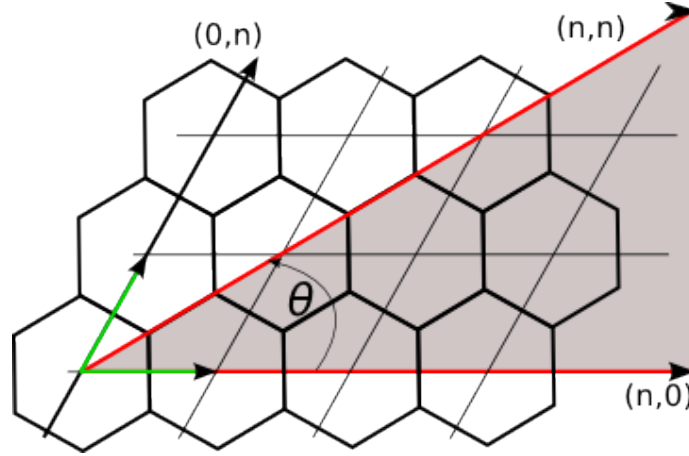


Figura 3.4: Red de grafeno y las direcciones de enrollamiento para generar nanotubos.

$$\frac{l_1}{l_2} = -\frac{n_2|\mathbf{a}_2|^2 + n_1|\mathbf{a}_1||\mathbf{a}_2|\cos(\gamma)}{n_1|\mathbf{a}_1|^2 + n_2|\mathbf{a}_1||\mathbf{a}_2|\cos(\gamma)}. \quad (3.1)$$

Si el término del lado derecho es dividido y multiplicado por $|\mathbf{a}_2|^2$ obtenemos lo siguiente:

$$\frac{l_1}{l_2} = \frac{n_2 + n_1 a_q \cos(\gamma)}{a_q(n_1 a_q + n_2 \cos(\gamma))},$$

donde $a_q = |\mathbf{a}_1|/|\mathbf{a}_2|$. La ecuación de arriba no se satisface para cualquier combinación de $(\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2, \gamma)$. Esta observación está basada en el hecho de que como l_1 y l_2 son enteros, l_1/l_2 es un número racional, mientras que en general $\cos(\gamma)$ y a_q son números reales. A continuación, las cinco redes de Bravais 2D se consideran por separado, con el fin de mostrar qué condiciones satisfacen la periodicidad a lo largo del eje del tubo y cuáles no.

- Red hexagonal: $\mathbf{a}_1 = \mathbf{a}_2$, $\cos(\gamma) = \pm 1/2$. La ecuación se transforma en

$$\frac{l_1}{l_2} = -\frac{n_2 + n_1/2}{n_1 + n_2/2} = -\frac{2n_2 + n_1}{2n_1 + n_2},$$

es posible cualquier vector de enrollamiento.

- Red cuadrada: $\mathbf{a}_1 = \mathbf{a}_2$, $\cos(\gamma) = 0$.

$$\frac{l_1}{l_2} = -\frac{n_2}{n_1},$$

cualquier vector de enrollamiento es posible.

- Red rectangular: $\mathbf{a}_1 \neq \mathbf{a}_2$, $\cos(\gamma) = 0$.

$$\frac{l_1}{l_2} = -\frac{n_2|\mathbf{a}_2|^2}{n_1|\mathbf{a}_1|^2},$$

en este caso el término del lado derecho corresponde a un número racional si $\mathbf{a}_1 = n\mathbf{a}_2$, o si $n_2 = 2$. Generalmente, para redes rectangulares, la periodicidad a lo largo del eje del tubo siempre se satisface para los vectores de enrollamiento $(n, 0)$ o $(0, n)$.

- Red romboédrica: $\mathbf{a}_1 = \mathbf{a}_2$ y cualquier $\cos(\gamma) \neq 0$.

$$\frac{l_1}{l_2} = -\frac{n_2 + n_1 \cos(\gamma)}{n_1 + n_2 \cos(\gamma)}.$$

El término de la derecha provee un número racional únicamente cuando $n_1 = n_2$ o $n_1 = -n_2$, así que:

$$\frac{l_1}{l_2} = -1, \quad \frac{l_1}{l_2} = 1.$$

- Red oblicua: $\mathbf{a}_1 \neq \mathbf{a}_2$ y cualquier $\cos(\gamma) \neq 0$. La ecuación de ortogonalidad permanece como tal, y el término correcto es, en general, un número irracional, Para ver más acerca de la construcción de nanotubos ver las Refs. [45, 46, 47].

3.4. Propiedades de lo Nanotubos de Nitruro de Boro

Desde la predicción de la estructura BNNT [3] hasta su síntesis en 1995 [4], ha sido de gran interés el obtener sus propiedades tanto físicas como químicas para caracterizar estos nanotubos y ver sus posibles aplicaciones. Hay que recalcar que

estas estructuras han sido directamente comparadas con su estructura análoga, el nanotubo de carbono (Carbon Nanotube, CNT). Entre sus propiedades se encuentra que tienen un excepcional modulo de Young de $\sim 1,2$ TPa [34] comparable a los del CNTs [35]. Por tanto, hace que los BNNTs sean usados como material de relleno para reforzar compuestos poliméricos y compuestos cerámicos, que los haría potencialmente aplicables para implantes biomédicos. Los enlaces polarizados $B - N$ conducen a estados localizados en los BNNTs y crean un ancho de banda amplio y uniforme, por lo tanto, los BNNTs prístinos son aislantes eléctricos, con un ancho de banda de $\sim 5,5$ eV [36].

Otra propiedad importante es su resistencia a la oxidación, ya que los BNNTs pueden resistir en el aire hasta los ~ 900 °C mientras que los CNTs se oxidan a los ~ 500 °C [37]. La estructura electrónica de los BNNTs es independiente de la quiralidad del tubo, diámetro, longitud y número de paredes. Los BNNTs también poseen estabilidad estructural [38], respuesta piezoeléctrica sensible [39], resistencia a la oxidación química y térmica, es eficiente a la absorción de impactos, debido a la fuerte fricción entre paredes originada por el carácter iónico de los enlaces heteropolares $B - N$ [41], tienen una gran sección transversal para la dispersión de neutrones [42] y baja toxicidad como se ha demostrado en las administraciones in vitro y además que han sido funcionalizados con proteínas [12, 43, 44]. Considerando todas estas propiedades nos damos cuenta del potencial de estas estructuras, en su aplicación biomédica como transporte de medicamentos, su uso como conectores entre tejidos, implantes médicos, biosensores para detección de compuestos en el cuerpo, encapsuladores de compuestos, y muchas otras aplicaciones que aún faltan por explorarse.

Capítulo 4

Medicamentos Anti-Cancerígenos

Actualmente, se usan diferentes tipos de medicamentos en la quimioterapia para el tratamiento del cáncer, ya sea que estos actúen de forma individual o se combinen con otros para su correcto funcionamiento. Cada uno de estos fármacos son muy diferentes en composición, la razón es que el cáncer es diferente dependiendo de la zona del cuerpo en el que se desarrolle (huesos, piel, cerebro, etc.). Entre los principales tipos de medicamentos anti-cancerígenos se encuentran: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la mitosis y corticoesteroides. En este trabajo se utilizaron algunos de los medicamentos más usados en la quimioterapia, tales como los agentes alquilantes.

4.1. Agentes Alquilantes

Los agentes alquilantes impiden la reproducción de las células al dañar su ADN. Estos medicamentos actúan en todas las fases del ciclo celular, por lo que se usan para tratar diferentes tipos de cáncer como lo son: el cáncer pulmonar, cáncer de ovario, leucemia, linfomas y enfermedad de Hodgkin [48], por mencionar algunos. La desventaja de estos medicamentos es que no pueden distinguir entre las células dañadas y las células sanas, por lo que en la quimioterapia se trata de establecer un equilibrio para aniquilar la mayor parte de las células cancerígenas y preservar las células sanas. Debido a que estos medicamentos dañan el ADN, pueden afectar a las células de la médula ósea que forman nuevas células sanguíneas. Rara vez, esto podría ocasionar leucemia. El riesgo de leucemia debido a los agentes alquilantes depende de la dosis, por lo que el riesgo es menor con dosis más bajas, pero aumenta cuando se incrementa la cantidad total del medicamento. Cabe mencionar que estos

fármacos dañan a las células que tienen un ciclo celular más acelerado comparado con otras células, por ejemplo, las células del cabello, células haploides (espermatozoide y óvulo), glóbulos rojos, etc. Por este motivo los efectos secundarios que se producen en las quimioterapias que usan como activo principal los agentes alquilantes son: pérdida de cabello y vello corporal, esterilidad, y anemia, por nombrar algunos de estos efectos.

4.1.1. Mecanismo de Acción

Estos agentes alquilantes tienen diferentes mecanismos de acción que llevan a la alteración del ADN, lo que lleva a la muerte celular.

- El primer mecanismo, el daño del ADN es generado por la formación de puentes cruzados, es decir, enlaces entre los átomos del ADN (Fig. 4.1) [49].
- El segundo mecanismo, la alquilación se produce al mal emparejamiento de los nucleótidos (Fig. 4.2) [49].
- El tercer mecanismo, un agente alquilante une grupos alquilo a bases de ADN, mientras que las enzimas reparadoras de la cadena intentan reemplazar las bases alquiladas, lo que da como resultado la fragmentación del ADN (Fig 4.3) [49].

Algunos de los medicamentos alquilantes de interés son los que están a base de platino. Estos medicamentos se usan para tratar a casi la mitad de las personas que reciben quimioterapia para el cáncer.

- El **Cisplatino** [50] es un agente alquilante que fragmenta al ADN, impide la producción del ADN al prevenir las uniones entre las cadenas del material genético, y crea mutaciones en los nucleótidos. Se usa para tratar a una variedad de cánceres, por ejemplo: cáncer testicular, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, cánceres en la cabeza y el cuello, cáncer del esófago, cánceres pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, linfomas no Hodgkin's, y neoplasmas trofoblásticas.
- El **Carboplatino** [51] crea ADN fragmentado, impide la síntesis de ADN a través de entrecruzamiento de ADN, y crea mutaciones en los nucleótidos. Es usado para tratar una variedad de cánceres. Padecimientos para los cuales Carboplatino es usado: Cáncer de los ovarios, tumores de las células germinales,

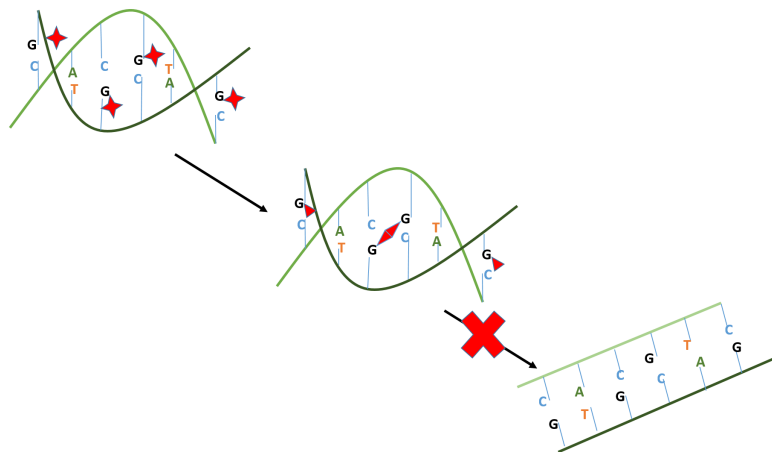


Figura 4.1: Enlace previene que el ADN sea reparado para la síntesis o la transcripción.

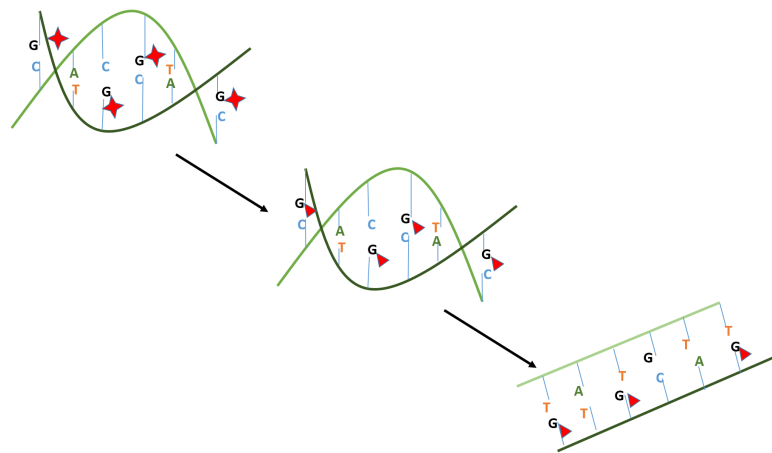


Figura 4.2: Las bases alquiladas G pueden ser emparejadas erróneamente con T.

Cánceres de la cabeza y el cuello, Cánceres del pulmón de células pequeñas y no pequeñas, Cáncer de la vejiga urinaria, Leucemia aguda relapsada y refractoria (resistentes a tratamientos ordinarios), cáncer del endometrio.

- El **Nedaplatino** [52] es similar al Cisplatino, el cual fue desarrollado para disminuir los efectos de toxicidad producidos por el Cisplatino, como lo son la nefrotoxicidad y la toxicidad gastrointestinal.

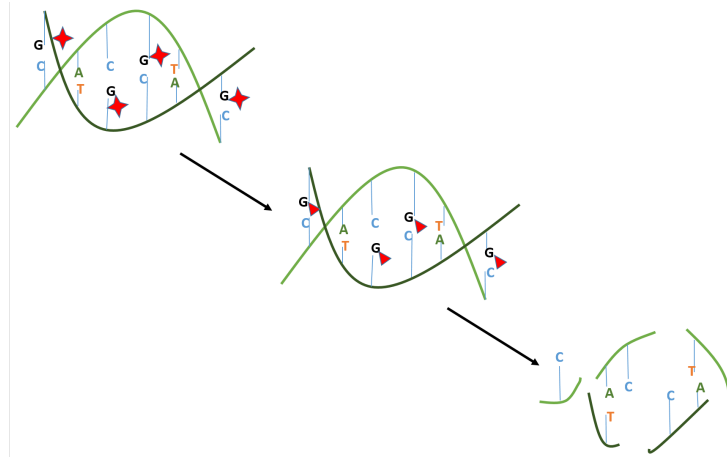


Figura 4.3: Las bases alquiladas previenen la síntesis del ADN y la transcripción del ARN (ADN afectado).

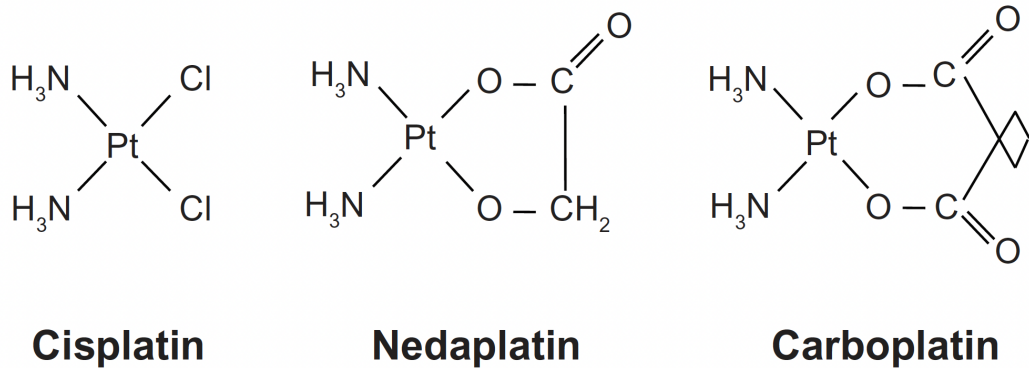


Figura 4.4: Agentes Alquilantes con Platino (Cisplatino, Nedaplatino y Carboplatino)

4.1.2. Efectos Secundarios

Estos medicamentos alquilantes a base de platino son los más utilizados en la quimioterapia por lo que son muy importantes para su estudio y liberación en zonas específicas del cuerpo para su correcto funcionamiento. Los efectos secundarios que producen estos agentes alquilantes son los siguientes:

- **Carboplatino**, incluyen disminución en el conteo de las células blancas con

un riesgo aumentado de infección, disminución en el conteo de plaquetas con un riesgo aumentado de sangramiento, cabello frágil, función alterada de los riñones (en dosis altas), anomalías fetales pueden ocurrir si la paciente se encuentra o se embaraza durante el tratamiento. Es importante tomar en cuenta que el tratamiento con el Carboplatino puede tener efectos serios en la fertilidad del paciente. Otras complicaciones o efectos secundarios más severos pueden surgir si el paciente ha tenido alguno de los siguientes problemas médicos: varicela o exposición a la varicela, gota, enfermedad del corazón, fallo cardíaco congestivo, la culebrilla (herpes zoster), piedras en el riñón, o enfermedad del hígado.

- **Cisplatino**, daños al riñón, niveles bajos de calcio/magnesio/potasio en la sangre, náusea y vómito, cambios en el gusto como sabores metálicos en los alimentos, sensación nerviosa de las manos y/o pies, conteo bajo de glóbulos rojos, y defectos de nacimiento si el embarazo ocurre durante el tratamiento. Si el paciente desea recibir inmunizaciones (vacunas) durante o después del tratamiento, se recomienda que converse con su médico con antelación. El contacto con las personas que se han vacunado oralmente en contra el polio se debe evitar. Los daños al riñón causados por el cisplatino se pueden prevenir al revisar el estado y funcionamiento del riñón antes de administrar el fármaco, al recibir más líquidos intravenosos y al tomar más líquidos después de que el fármaco sea administrado.
- **Nedaplatino**, incluyen náuseas/vómitos y neuropatía periférica leve [53, 54]. Aunque el Nedaplatino es menos nefrotóxico que el cisplatino, se han producido casos incidentales de nefrotoxicidad grave.

A pesar de los efectos producidos por estos medicamentos, su efectividad a la hora de actuar sobre las células cancerígenas es muy buena. Por lo que se ha decidido usar estos medicamentos para ser encapsulados dentro del nanotubo de nitruro de boro, vectorizar estos BNNTs para así liberar el medicamento en la zona deseada (tumor) para su correcto funcionamiento de alquilar estas células, produciendo así un daño menor a las células sanas, lo que es de gran interés para la comunidad científica.

Capítulo 5

Interacciones No-Covalentes

Las interacciones químicas entre una proteína y un medicamento, el auto ensamble de nanomateriales e incluso reacciones químicas son dominadas por interacciones no-covalentes. Estas interacciones abarcan un gran número de energías de enlace producidas por ejemplo por los puentes de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, repulsiones estéricas y dispersiones de London. Las estructuras moleculares están regidas por interacciones covalentes, no-covalentes e interacciones electrostáticas, estas dos últimas son en su mayoría importantes para los procesos bioquímicos. Existe un sin fin de métodos para el análisis de enlaces covalentes e interacciones electrostáticas, pero para las interacciones no-covalentes estos métodos están algo ausentes. Dichos métodos nos daría suficiente información acerca de las interacciones complejas entre biomoléculas, el diseño y auto ensamble de fármacos, entre otros.

Por fortuna existe un método que nos permite visualizar las interacciones no-covalentes (NCI analysis, Non-Covalent Interaction por sus siglas en inglés), el cual consiste de un análisis topológico de la densidad electrónica. Con este análisis se pueden observar interacciones de puentes de hidrógeno, repulsiones estéricas e interacciones Van der Waals con una escala de color de acuerdo al tipo de interacción. Yang desarrolló una teoría basada en la baja densidad del sistema y el gradiente de densidad reducida [55]. La cual puede ser calculada por la siguiente ecuación:

$$s(\mathbf{r}) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})^{4/3}}. \quad (5.1)$$

Esta es una función adimensional, usada para describir la desviación de una distribución electrónica homogénea. En regiones lejanas a la molécula, en la cual la densidad electrónica decae exponencialmente a cero, el gradiente de densidad redu-

cido mantiene valores positivos. En regiones de enlaces covalentes y no-covalentes, el gradiente reducido se vuelve pequeño, dando valores cercanos a cero.

Para determinar el tipo de interacción involucrado, los tres eigenvalores λ_i ($\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$) del Hessiano de la densidad electrónica son calculados. En el núcleo, todos los eigenvalores son negativos, ya que la densidad es asimilada como un máximo local. En enlaces covalentes, el Hessiano tiene un eigenvalor positivo y dos negativos ($\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0, \lambda_3 > 0$). Para interacciones no-covalentes débiles en regiones interatómicas, el segundo eigenvalor debe ser positivo, independiente si son enlazantes o no-enlazantes. Interacciones enlazantes pueden ser identificadas por el signo negativo de λ_2 , como por ejemplo los puentes de hidrógeno en el dímero del agua. Por el contrario, si los átomos están en contacto no-enlazante, $\lambda_2 > 0$ en la región interatómica ($\lambda_3 > 0$ y λ_1 puede ser positivo o negativo). Entonces, el signo del segundo eigenvalor del Hessiano, λ_2 puede usarse para distinguir entre interacción enlazante ($\lambda_2 < 0$) y no-enlazante ($\lambda_2 > 0$). El análisis del signo de λ_2 nos ayuda a discernir entre diferentes tipos de interacciones no-covalentes, mientras que la densidad provee información acerca de la fuerza.

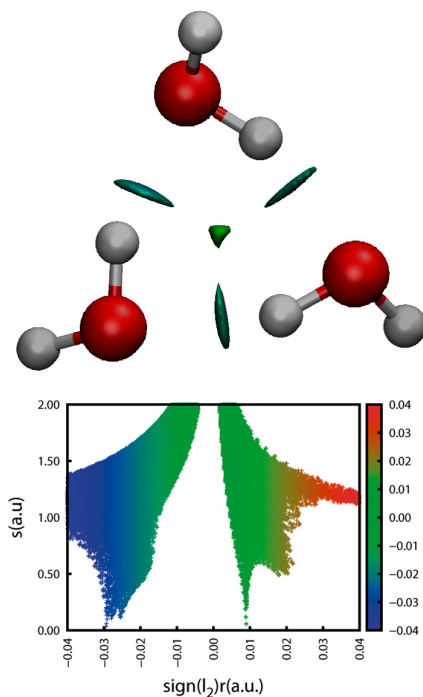


Figura 5.1: Representación 2D y 3D de un cluster de tres moléculas de aguas.

Como un claro ejemplo de un análisis de las interacciones no-covalentes que existe en un sistema, se puede observar esto en un cluster de moléculas de agua (Fig. 5.1), en el cual se tienen primero tres de éstas moléculas. Las interacciones que predominan son los puentes de hidrógeno (isosuperficie azul) y la fuerzas de Van der Waals (isosuperficie verde), que hacen que este sistema sea estable. Pero al agregar otras tres moléculas más (Fig. 5.2) se puede observar un incremento de las fuerzas de Van der Waals entre las moléculas de agua, así como los puentes de hidrógeno, producido por el hidrógeno de una de las aguas y el oxígeno de su vecino más próximo.

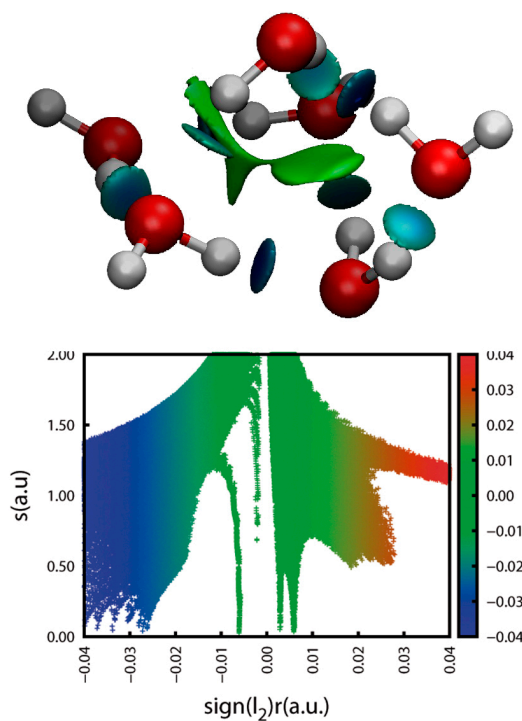


Figura 5.2: Representación 2D y 3D de un cluster de seis moléculas de aguas.

Capítulo 6

Resultados y Discusión

Se estudiaron dos quiralidades de nanotubos BN, en este caso *armchair* y *zigzag*, ambos con una longitud de ~ 21 Å (Fig. 6.1). Los extremos de los nanotubos fueron funcionalizados con los grupos -H y -OH para evitar efectos de borde, completando las valencias de los átomos B y N (para más detalles sobre los parámetros utilizados en los cálculos, ver Apéndice C).

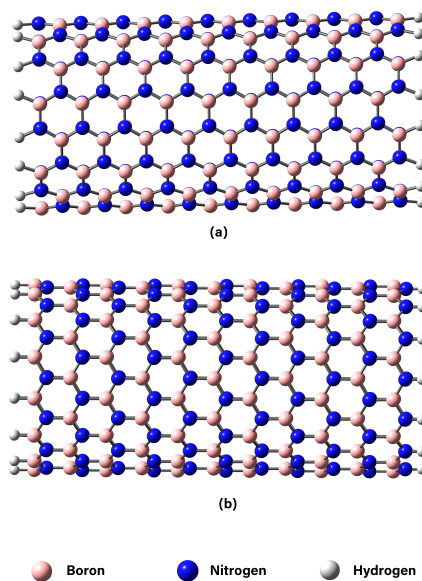


Figura 6.1: BNNTs usados en los cálculos en Gaussian 16: **a** BNNT armchair (8,8), **b** BNNT zigzag (14,0).

Estos nanotubos de BN fueron optimizados geoméricamente usando el programa Gaussian 16 [56] y método DFT B3LYP [26], con una base atómica 6-311g. Se calcularon dos propiedades importantes en estos BNNTs, el momento dipolar y la energía de solvatación, esta última propiedad es importante ya que el propósito del nanotubo es usarlo en un ambiente biológico. Los resultados obtenidos por Farmanzadeh et al. [57], mostraron que el enantiomero zigzag tiene una alta solubilidad comparado con la estructura armchair. Por dicho motivo, se hicieron cálculos de energías de solvatación usando agua como solvente, para diferentes nanotubos de la misma longitud utilizando dos funcionales diferentes DFT, PBE (GGA) [58] y M062x (meta-GGA) [59]. El primer funcional es usado para el cálculo de sólidos y el segundo funcional es usado principalmente para el cálculo de moléculas que tienen interacciones tipo Van der Waals. El motivo de elección de estos funcionales completamente diferentes es observar que si existe alguna predicción distinta de los valores en la energía de solvatación y en el momento dipolar ya que se aplican a diferentes casos. Si la aplicación deseada es en la biomedicina, una propiedad no deseada es la hidrofobicidad de una molécula, que principalmente se da en moléculas sin momento dipolar, es decir, valores de energía de solvatación pequeños [60]. El grupo -OH en moléculas ayuda a aumentar el valor de la energía de solvatación en moléculas hidrofobicas, también por esta razón se usó este grupo en los BNNTs.

Se puede observar en la Fig. 6.2 que para los BNNT-OH su energía de solvatación evoluciona de una manera aparentemente ajena al crecimiento del diámetro, manteniéndose entre los valores de 39-49 Kcal/mol en el funcional M062x y 32-36 Kcal/mol con el funcional PBE, teniendo un valor máximo de 49.02 Kcal/mol en el nanotubo (10,10). Mientras que para los BNNT-H armchair se mantienen en un rango entre 15-20 Kcal/mol, cuyo comportamiento es independiente del crecimiento del diámetro, con un valor máximo en el tubo (4,4) con un diámetro de 6.4 Å. En ambas estructuras BNNT-OH/-H, la energía de solvatación se mantiene casi constante, donde su magnitud crece levemente y en la misma medida con los grupos -OH y -H.

Por otro lado, se encontró que las estructura BNNT-H zigzag, su energía de solvatación crece conforme el diámetro del nanotubo aumenta en ambos funcionales DFT (ver Fig. 6.3). Este comportamiento indica que el grupo -OH es aparentemente innecesario para incrementar la energía de solvatación para estas conformaciones ya que sus magnitudes para los BNNT-H zigzag y los BNNT-OH armchair son comparables. Estos resultados sugieren que los BNNTs zigzag son más apropiados que los BNNTs armchair para su aplicación médica debido a su alta solubilidad, la cual es una propiedad esencial. Los resultados presentes están relacionados a los repor-

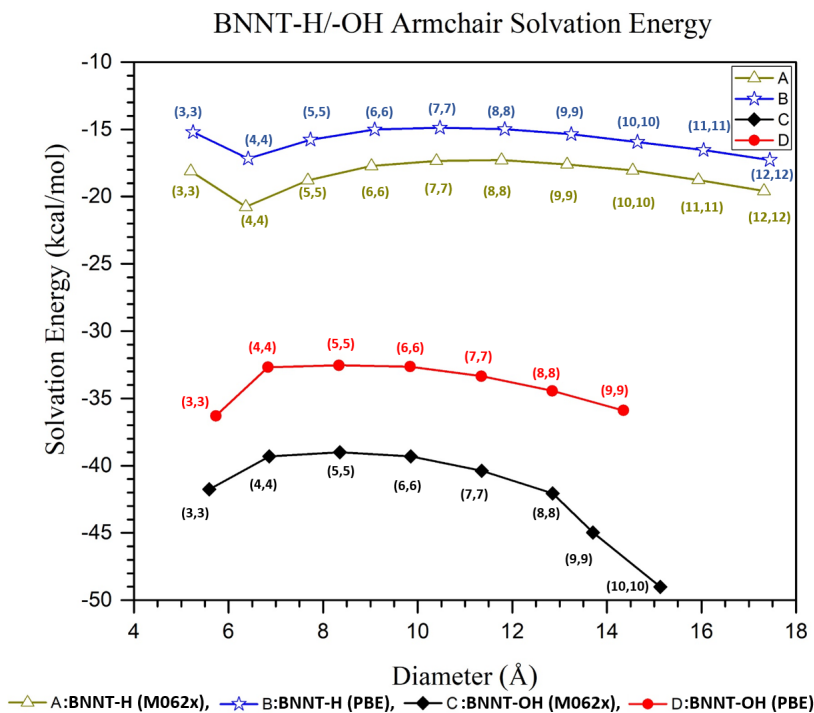


Figura 6.2: Energía de Solvatación vs Diámetro de BNNT armchair con -H y -OH

tados por Farmanzadeh [57]. Los resultados presentes muestran que los valores de energía de solvatación son negativos, esto indica que los sistemas son térmicamente favorables, es decir, el proceso de solvatación es espontáneo para el caso aquí estudiado y depende de fuerzas intermoleculares que operan en el sistema, y a la vez, estas fuerza dependen de la polaridad de sus componentes. Esto satisface la jerarquía general de fuerzas intermoleculares: ion-ion > puentes de hidrógeno > ion-dipolo > dipolo-dipolo > dipolo-dipolo inducido > fuerzas de dispersión de London. Por eso se decidió estudiar el momento dipolar de ambas quiralidades como una función de su diámetro. Nuestros resultados son comparables con los de Farmanzadeh [57], incluso con diferente nivel de teoría (LDA/DNP (fino)).

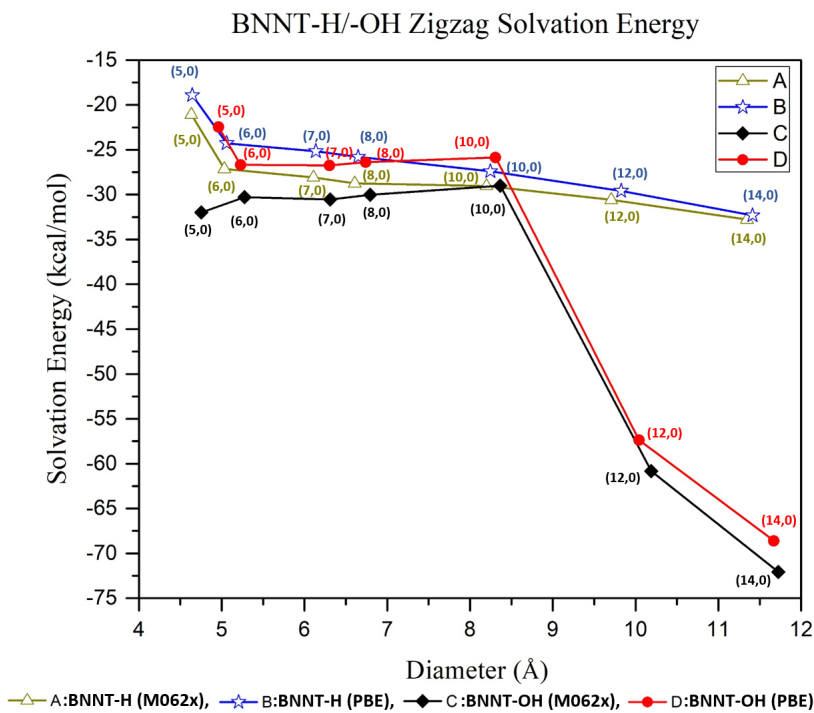


Figura 6.3: Energía de Solvatación vs Diámetro de BNNT zigzag con -H y -OH

6.1. Momento Dipolar

De la misma forma en la que se calculó la energía de solvatación, se obtuvieron los valores de momento dipolar de las diferentes quiralidades de BNNTs, usando las estructuras optimizadas con el programa Gaussian 16. El propósito de estos cálculos es determinar la relación entre quiralidad, momento dipolar y distribución de carga. En la Fig. 6.4 se puede observar el momento dipolar de éstas estructuras con longitudes de 21 Å.

La distribución de carga del BNNT armchair se puede observar en la Fig. 6.5, donde la carga positiva se puede notar que se encuentra en ambos extremos del tubo, mientras que en el centro, una cantidad significativa de carga negativa se acumula, la cual resulta en un nanotubo con momento dipolar cero. Esta distribución de carga puede interpretarse en términos de los resultados mostrados en la Fig. 6.4, donde de acuerdo a las dos aproximaciones DFT, PBE y M062x, las magnitudes del momento dipolar en varias conformaciones armchair BNNT-H: (3,3), (4,4), (5,5), (6,6), (7,7),

(8,8), (9,9), (10,10), (11,11) y (12,12) son virtualmente cero ($\sim 10^{-3}$ D), en un rango de 0.10 mD (miliDebyes), independiente del diámetro del nanotubo.

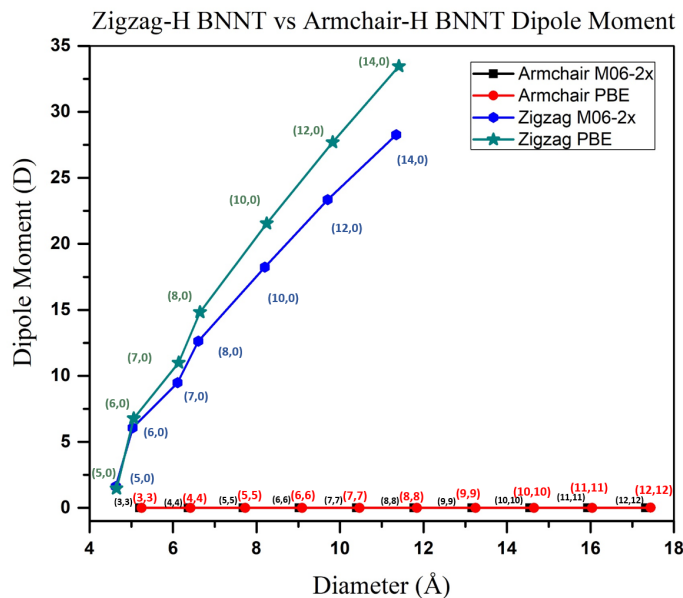


Figura 6.4: Momento dipolar de diferentes BNNTs armchair y zigzag.

Para el nanotubo zigzag, el vector del momento dipolar se encuentra en el eje de crecimiento del BNNT, donde la carga negativa y positiva se concentran en los extremos del tubo donde se encuentra la mayor parte de boros y nitrógenos, respectivamente (Fig 6.6). Por otro lado, las magnitudes del momento dipolar incrementan con respecto a la quiralidad, claramente esto se puede observar en la Fig. 6.4. Un comportamiento similar sucede con la energía de solvatación de los BNNT-H, tanto el momento dipolar como la energía de solvatación incrementan con respecto al diámetro. Además, se ha reportado que la presencia del grupo -OH incrementa la solubilidad del BNNT [62], aunque encontramos que no es necesario incluirlo en los tubos zigzag ya que de manera natural tienen un valor de solubilidad bastante alto. Remarcando que el BNNT zigzag (14,0) tiene un área suficientemente grande para encapsular el medicamento Carboplatin, consideramos que esta estructura es apropiada para continuar con el resto de los cálculos.

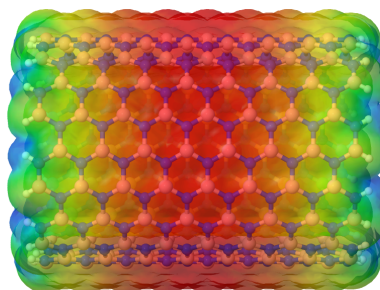


Figura 6.5: Distribución de carga del BNNT armchair (10,10), el color rojo representa la carga negativa, por otro lado el color azul representa la carga positiva.

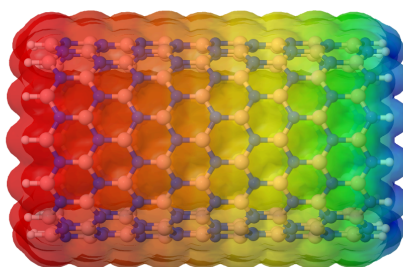


Figura 6.6: Distribución de carga del BNNT zigzag (14,0), carga positiva en color azul y carga negativa en calor rojo.

6.2. BNNT/Carboplatino en Fase Gaseosa

Utilizamos el método químico cuántico semi-empírico PM7, debido a que este método reduce el costo computacional de los cálculos, reduciendo las variables y las integrales, a causa de que se está trabajando con más de 400 átomos. Usamos el medicamento anticancerígeno Carboplatino en virtud de que este medicamento es uno de los más administrados en las quimioterapias. El sistema compuesto por BNNT y Carboplatino, se optimizó geoméricamente, es decir, en el cálculo computacional se permitió que ambas moléculas se relajaran en todas las direcciones, con el fin de observar la probabilidad de encapsulamiento del medicamento. Se consideraron cuatro vías de optimización:

1. La configuración inicial es presentada en la Fig. 6.7, donde el Carboplatin fue colocado en el extremo donde se encuentra la mayor parte del boro y el sistema optimizado se puede observar en la Fig. 6.8, donde el mínimo de energía ocurre

cuando el Carboplatino se encuentra en el centro del BNNT y la energía de enlace es de $-2,6557$ eV, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$E_b = E(BNNT/CarbPt) - [E(BNNT) - E(CarbPt)], \quad (6.1)$$

donde $E(BNNT/CarbPt)$ es la energía total electrónica de una unidad de BNNT llenada con una molécula de Carboplatino después de una optimización geométrica completa. $E(BNNT)$ es la energía electrónica del BNNT prístina, y $E(CarbPt)$ es la energía electrónica del medicamento prístino. También descubrimos que la configuración geométrica del fármaco en el interior se modifica ligeramente, a través del procedimiento de optimización.

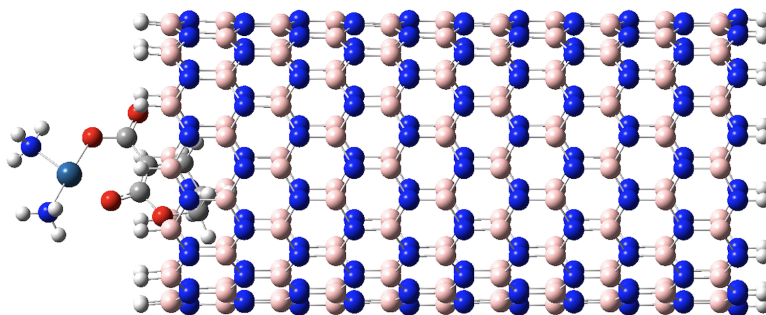


Figura 6.7: Configuración inicial de nanotubo de nitruro de boro (14,0) zigzag con la molécula Carboplatin.

2. El Carboplatino es colocado en el extremo de los boros pero invirtiendo la dirección de la molécula con respecto a la propuesta en el caso 1 (Fig 1.11). El resultado obtenido se ilustra en la Fig. 6.10, donde el Carboplatino se introduce en el BNNT con una energía de enlace de $-2,6604$ eV.

3. El Carboplatino es ahora colocado en el extremo del nanotubo donde se encuentra la mayor parte del nitrógeno. En las Figs. 6.11 y 6.12 se puede apreciar la configuración inicial y la optimizada, respectivamente, donde por sorpresa encontramos que el Carboplatino permanece afuera del nanotubo.

4. Finalmente, en la Fig. 6.13 se ilustra la configuración inicial donde el Carboplatino es invertido con respecto al caso 3, y colocando el medicamento en el extremo

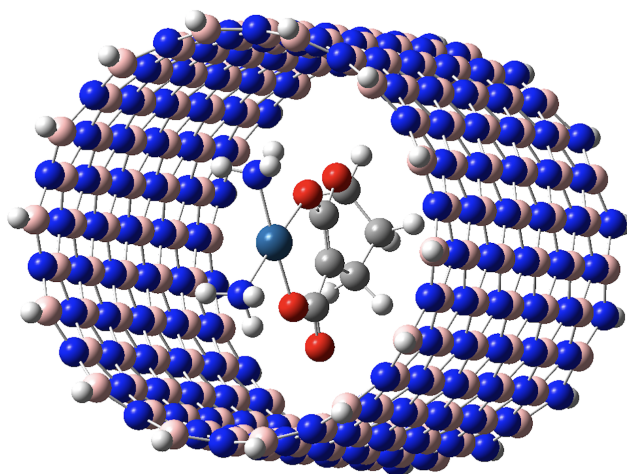


Figura 6.8: Sistema BNNT/Carboplatin en fase gaseosa.

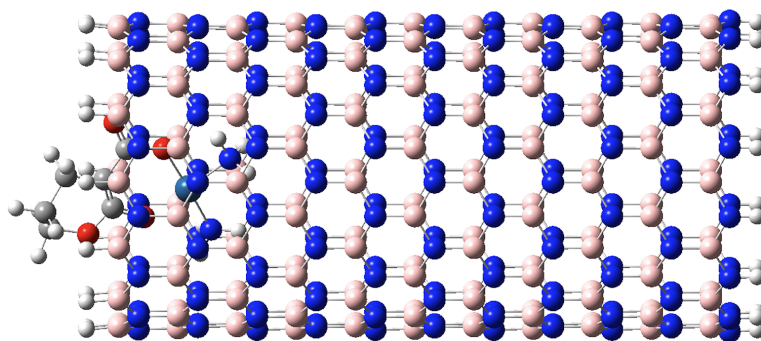


Figura 6.9: Sistema BNNT/Carboplatin en fase gaseosa.

del nanotubo donde se encuentran los nitrógenos. En este caso, encontramos que la configuración optimizada corresponde a un Carboplatino fuera del BNNT, es decir, el medicamento no se encapsuló (Fig. 6.14)

Las dos últimas vías de optimización indican que las configuraciones más estables

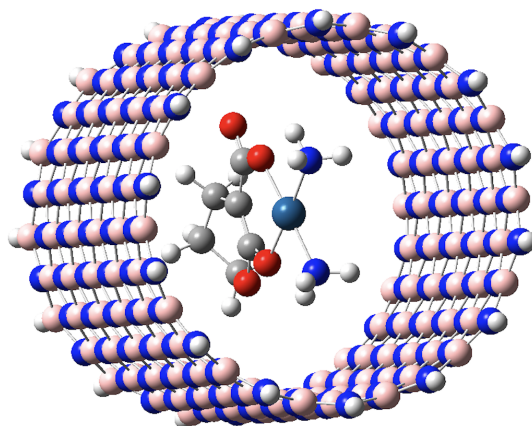


Figura 6.10: Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino invertido.

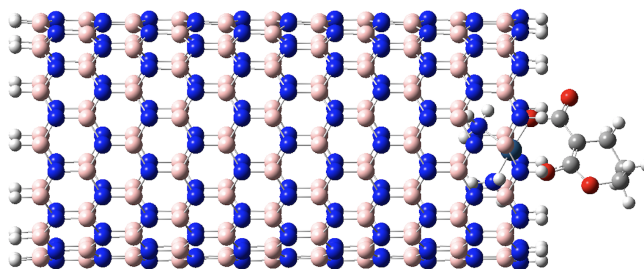


Figura 6.11: Sistema BNNT con Carboplatino en el otro extremo.

son cuando el medicamento se mantiene fuera del nanotubo de nitruro de boro. Este comportamiento es claramente explicado en términos de la interacción de los momentos dipolares del Carboplatin y del nanotubo. Por contraste, las vías 1 y 2, donde la configuración inicial es a través del extremo de los boros, con una fracción de carga negativa, después de una optimización completa, el medicamento se encapsula en el nanotubo.

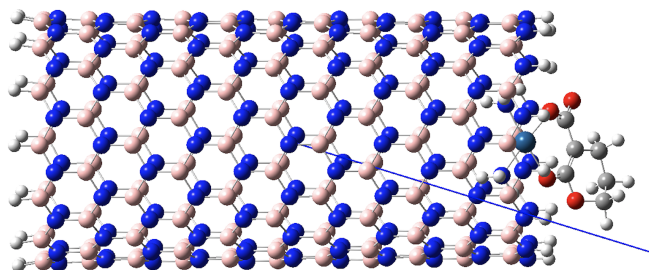


Figura 6.12: Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino en el otro extremo, permaneciendo afuera del nanotubo.

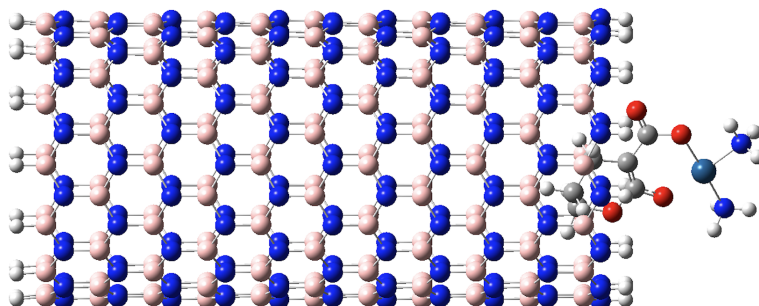


Figura 6.13: Configuración nanotubo de nitruro de boro (14,0) con Carboplatino invertido en el otro extremo.

6.3. BNNT/Carboplatino en Presencia de Agua

Usamos el modelo continuo polarizable (Polarizable Continuum model PCM), donde el proceso de simulación analiza el efecto solvente, la configuración inicial se puede observar en la Fig. 6.7.

La energía de enlace para el sistema BNNT/Carboplatino en agua es de $-2,4037$ eV. Como se muestra en la Fig. 6.15, el Carboplatino se encapsula en el nanotubo, sin importar la presencia del agua. Comparando las energía de enlace obtenidas en ausencia y presencia de agua, encontramos que el sistema BNNT/Carboplatino en fase gaseosa es más estable que en presencia de agua. Ya que ambas energías de enlace son relativamente bajas comparadas con los valores de energía de los enlaces

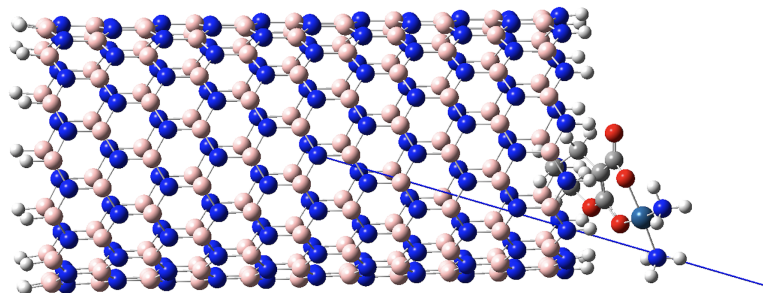


Figura 6.14: Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino invertido en el otro extremo, permaneciendo afuera del nanotubo.

covalentes, nuestros resultados sugieren que las interacciones Van der Waals están en juego.

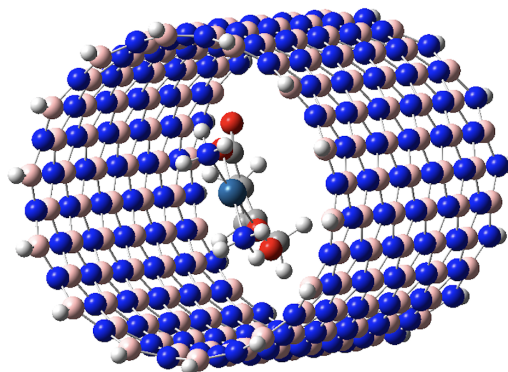


Figura 6.15: Configuración final del sistema BNNT (14,0) zigzag con Carboplatino invertido en el otro extremo, permaneciendo afuera del nanotubo.

6.4. Análisis NCI (Enlaces No-Covalentes)

El programa Multiwfn fue empleado para analizar los enlaces no-covalentes, en base a los resultados obtenidos de la optimización geométrica y electrónica del sistema BNNT/Carboplatino calculados con el método semi-empírico PM7.

En la Fig. 6.16 se ilustra el análisis NCI del caso del BNNT zigzag (14,0). Se puede observar que cuando nos apartamos del extremo donde se encuentra la mayor parte de los átomos de nitrógeno, una interacción Van der Waals (isosuperficie verde) predomina, además la isosuperficie correspondiente se ve únicamente alrededor de los átomos de hidrógeno. Por otro lado, si observamos en el otro extremo donde predominan los boros, una isosuperficie se ve alrededor de los enlaces de hidrógeno pero más extendida (isosuperficie roja), donde tenemos interacciones estéricas (en color azul) son evidentes. Estos resultados dan una idea de un mecanismo factible para el proceso de encapsulamiento de Carboplatino, en particular, dado que el fármaco termina dentro del nanotubo cuando ingresa a través del borde de boro. Este último complementa de manera importante el tratamiento que involucra el papel del momento dipolar.

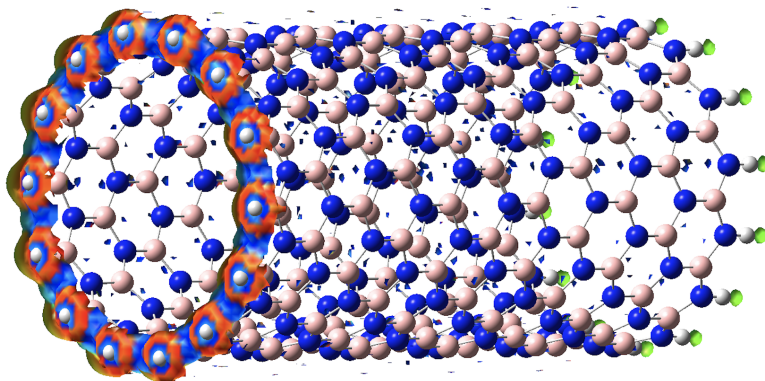


Figura 6.16: Análisis NCI del BNNT zigzag (14,0). Con isovalor de 0.5.

La intensidad del llamado gradiente de densidad reducido (RDG), que básicamente cuantifica las interacciones que operan en el sistema BNNT/Carboplatino a bajas densidades electrónicas, como se muestra en la Fig. 6.17, indica que la interacción predominante para que el sistema sea estable es la interacción Van de Waals. Por otro lado, el papel que juegan los enlaces de hidrógeno y las interacciones estéricas en el proceso de encapsulamiento es comparativamente menos significativo. El

signo de λ_2 provee información sobre la interacción débil: valores significativamente negativos de λ_2 corresponde a enlaces de hidrógeno, mientras que valores positivos corresponde a interacciones estéricas; en adición en valores de $\lambda_2 \sim 0$ corresponde a interacciones de Van der Waals. Con el objetivo de ver con mayor detalle el rol de la interacción débil, la isosuperficie a bajas densidades del sistema BNNT/Carboplatin es graficada usando el mismo análisis NCI (Figs. 6.18 y 6.19). Se puede discernir una interacción sustancial de van der Waals entre la superficie interna que pertenece al BNNT y el fármaco Carboplatino. Comparando las Figs. 6.16 y 6.18, uno puede notar que la isosuperficie BNNT es la misma con o sin medicamento Carboplatino, donde la densidad electrónica no es significativamente modificada.

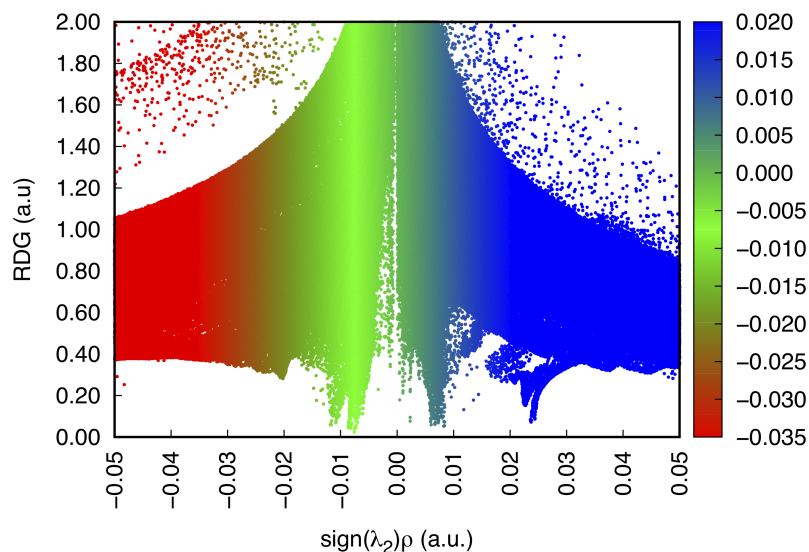


Figura 6.17: Gráfica NCI la cual muestra la isosuperficie del gradiente de densidad reducida del sistema BNNT/Carboplatino. La isosuperficie se rellena con los colores de la barra de color con respecto al valor de $sign(\lambda_2)$ en las superficies.

En cada anillo del BNNT, hay pequeñas áreas que representan interacciones estéricas (isosuperficie azul), las cuales son cruciales ya que éstas mantienen el nanotubo muy estable. Algunos colores aparecen mezclados en las figuras NCI. Por ejemplo, en la Fig. 6.19, hay áreas amarillas, las cuales de hecho son una mezcla

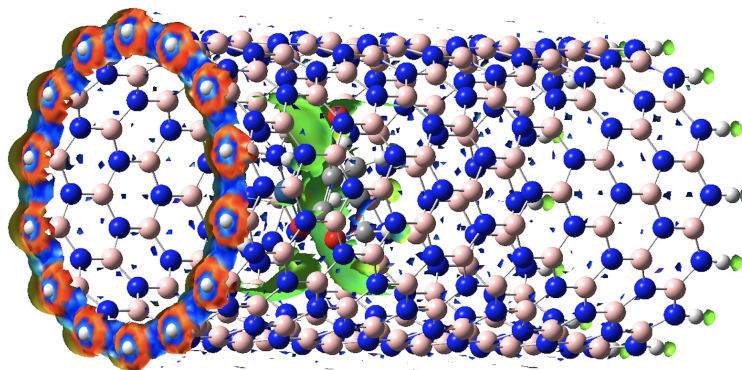


Figura 6.18: Análisis NCI del sistema BNNT/Carboplatino.

de los colores verde y rojo. Estas pequeñas regiones representan las interacciones entre los átomos del BNNT únicamente. Algunas pequeñas regiones del BNNT en el extremo donde está el boro, son mitad amarillas y mitad rojas, las cuales indican interacciones de enlace de hidrógeno intramoleculares e interacciones electrostáticas entre la carga negativa de los átomos de boro y los átomos positivos del hidrógeno.

Nuestros resultados muestran que en adición a los enlaces típicos que cada elemento forma en el compuesto, es decir, los enlaces covalentes $B-N$, las interacciones internas entre el Carboplatino, etc., y las relaciones usuales iónicas-covalentes involucradas, las fuerzas de dispersión explicadas aparecen aquí. Cada tipo de interacción del último tipo se muestra en un color en el diagrama NCI 6.16. Estas interacciones van apareciendo conforme el fármaco se va introduciendo en el nanotubo durante su optimización. Sorprendentemente, el medicamento se liga a las paredes del nanotubo a lo largo de su trayectoria, hasta que se estabiliza en su centro, donde tal comportamiento ocurre incluso al entrar por uno de los extremos del tubo (boro). La geometría de todo el sistema se obtiene así como resultado de una interacción equilibrada entre sus componentes.

6.5. Encapsulamiento de otros Medicamentos

Se optó por un nanotubo más grande, en este caso por un BNNT zigzag (18,0) con un momento dipolar de 23.96 Debye, un diámetro de 14.74 Å y un largo de 24.82 Å,

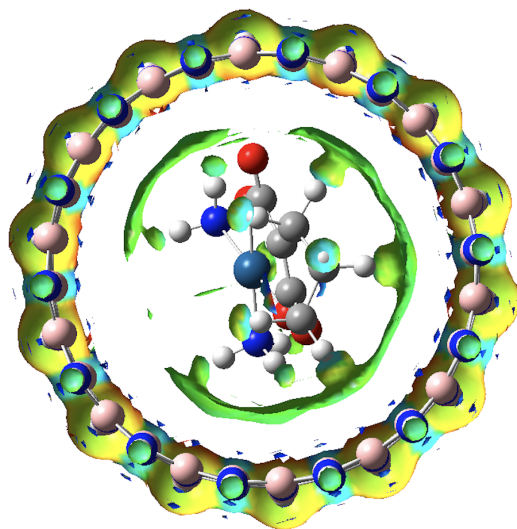


Figura 6.19: Análisis NCI del sistema completo (vista lateral). La interacción entre el BNNT y el medicamento es predominada por la interacción Van der Waals.

es decir, contiene un mayor volumen para encapsular fármacos más grandes en área o más de uno de ellos. En este caso se usaron los agentes alquilantes mencionados en el Capítulo 4 (Cisplatino, Nedaplatino y Carboplatino). La metodología fue la misma que se usó cuando se encapsuló el medicamento Carboplatino dentro del BNNT zigzag (14,0), *i.e.*, primero se optimizaron los medicamentos con el funcional DFT M062x y como conjunto base se hizo uso del pseudo-potencial cep-121g. Así, una vez obtenida la geometría optimizada de los fármacos y la geometría optimizada del nanotubo zigzag (18,0), optimizada con el funcional DFT B3LYP y el conjunto base 6-311g, se construyeron las geometrías iniciales (similar a la observada en la Fig. 6.7) para su correspondiente optimización del sistema con el método semi-empírico PM7.

Usando los diferentes funcionales DFT M062x, PBE, wB97xD [61], y el método semi-empírico PM7 se calcularon las energías de solvatación (usando como solvente el agua y el método de campo de reacción auto-consistente PCM, para cada uno de los fármacos para ver las diferencias y similitudes entre ellos. El fundamento del uso de diferentes funcionales, es que cada uno de ellos se usan para diferentes casos en los cálculos computacionales, por ejemplo, el funcional PBE se suele usar para el caso de metales y cálculos de estado sólido, el funcional M062x se usa para metales de transición así como también este funcional tiene términos explícitos para

las correcciones de fuerzas de dispersión, el funcional wB97xD contiene al igual que el funcional M062x algunas correcciones de fuerzas de dispersión pero para ciertas moléculas y por último el método semi-empírico al ser un método ajustado a ciertos parámetros, contiene su propio conjunto base, ZINDO [28]. Para los cálculos con los otros funcionales DFT se usó el pseudo-potencial cep-121g.

Los resultado de las energías de solvatación se pueden observar en la Tabla 6.1, y como era de esperarse, el funcional PBE arroja energías menores debido a que no contiene correcciones en las fuerzas de dispersión, las cuales son muy importantes a la hora de trabajar con solventes y dímeros. Por otro lado, las energías de solvatación del Nedaplatino y el Carboplatino son mayores comparando con el Cisplatino, debido a que el origen de estos dos fármacos era revertir la poca solubilidad del Cisplatino [51, 52]. Por último, las energías de solvatación son mayores en el método PM7 con respecto a los funcionales DFT, a causa de su propia corrección de las fuerzas de dispersión y de la base ZINDO usada.

Método	Cisplatino	Carboplatino	Nedaplatino
M062x	-33.43	-35.29	-44.35
PBE	-29.27	-29.97	-34.14
wB97xD	-32.76	-33.61	-41.76
PM7	-46.41	-46.71	-47.33

Tabla 6.1: Energías de Solvatación [kcal/mol] de los agentes alquilantes.

Además se analizó otra propiedad de los fármacos, el momento dipolar. Los resultados entre los funcionales DFT usados y el método semi-empírico son similares entre ellos (Tabla 6.2). Al igual que en el cálculo de las energías de solvatación, los valores del momento dipolar son mayores en los medicamentos Carboplatino y Nedaplatino, valores que eran de esperarse debido a que contienen un mayor número de átomos y el momento dipolar está relacionado con la energía de solvatación.

Método	Cisplatino	Carboplatino	Nedaplatino
M062x	16.7068	19.4307	23.0428
PBE	15.7179	18.5993	21.1022
wB97xD	16.5187	19.1809	22.5915
PM7	17.3143	20.1184	20.7917

Tabla 6.2: Momento Dipolar [Debye] de los agentes alquilantes.

Una vez analizados los fármacos, se procedió a su optimización energética y geométrica para su respectivo encapsulamiento. Los resultados se pueden apreciar en la Tabla 6.3, donde primero se optimizó el sistema usando el agente Cisplatino, una vez encapsulada la primera molécula, se colocó un nuevo Cisplatino, este agente alquilante es más pequeño comparado con los otros dos, y de nuevo se optimizó el nuevo sistema para ver el resultado del encapsulamiento ahora de dos moléculas. Posteriormente, se realizó el cálculo con el medicamento Nedaplatino y el BNNT, y el resultado fue el mismo, su respectivo encapsulamiento con energía estable, y por último se realizó el mismo cálculo con el fármaco Carboplatino, que anteriormente ya había sido encapsulado en el BNNT (14,0).

Se puede notar que las energías de enlace de los medicamentos encapsulados individualmente son similares entre ellas, aunque comparándolas con la energía de enlace del BNNT (14,0) con el Carboplatino, estas energías son menores, la razón de ello es que el nanotubo de nitruro de boro (14,0) tiene un menor diámetro comparado con el BNNT(18,0); la pared interna compuesta por los átomos de nitrógeno y boro tienen mayor interacción con el agente alquilante encapsulado que con el tubo de mayor diámetro. El Carboplatino al ser la molécula con mayor área superficial de entre los tres agentes encapsulados individualmente, tiene ligeramente una energía mayor, por la misma razón de que existe una mayor interacción con la pared interna del nanotubo. La energía de enlace del sistema del BNNT (18,0) con los dos Cisplatinos es más del doble que cuando solo hay encapsulado un Cisplatino, es decir, este sistema es aún más estable. Se debe recalcar que estas energías de enlace siguen siendo del rango de interacciones de Van der Waals.

6.6. Vectorización del Nanotubo de Nitruro de Boro

Una forma de optimizar el efecto de los medicamentos, es decir, aumentar la dosis en el lugar deseado, es liberarlos o transportarlos haciendo uso de una vectorización de estos fármacos, empleando átomos o moléculas con propiedades deseadas. Por ejemplo usando moléculas que interactúen con algún campo externo, como lo puede ser un campo magnético. Huang et al. [63] recubrieron uniformemente nanotubos de nitruro de boro con nanopartículas de Fe_3O_4 donde mostraron que los BNNTs mantienen su estructura tubular y que son ferromagnéticos a bajas temperaturas de 5K. Además, confirmaron que el BNNT/ Fe_3O_4 podría ser fácilmente manipulado bajo un campo magnético relativamente bajo. Este trabajo nos dio la motivación

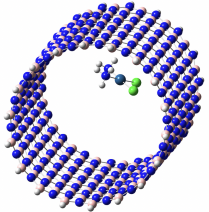
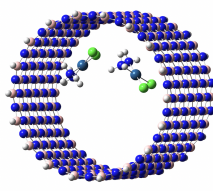
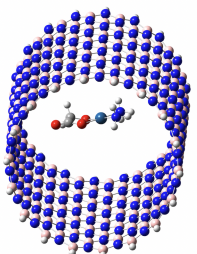
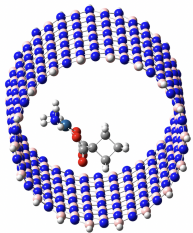
Sistema	Optimización	Energía de Enlace [eV]
BNNT (18,0) con Cisplatino		-1.07065
BNNT (18,0) con dos Cisplatinos		-3.28252
BNNT (18,0) con Nedaplatino		-1.29648
BNNT (18,0) con Carboplatino		-1.69927

Tabla 6.3: Agentes alquilantes encapsulados en el BNNT y sus energías de enlace.

de estudiar el sistema BNNT/ Fe_3O_4 usando cálculos cuánticos computacionales, por lo que el sistema BNNT (18,0) y Carboplatino, el cual fue el medicamento más estudiado en este trabajo, se funcionalizó con una molécula de magnetita Fe_3O_4 , para observar que este complejo aún conservara sus propiedades magnéticas con la interacción conjunta con nuestro complejo.

Primero se funcionalizó el BNNT con la magnetita y se realizó un cálculo de optimización usando el método semi-empírico PM7. En este cálculo se obtuvo la densidad de espín de este sistema el cual se puede observar en la Fig. 6.20, es decir, los átomos cuyo espín no están apareados (isosuperficie verde y azul). Se puede notar que no existe cambio alguno de la densidad de espín en el nanotubo y la propiedad magnética de la magnetita se sigue manteniendo sin modificar la del BNNT.

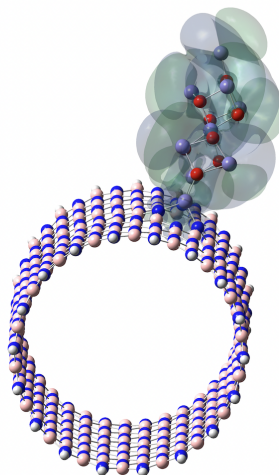


Figura 6.20: Densidad de espín del BNNT (18,0) con la magnetita.

Además, se realizó un cálculo de estado sólido con el programa Material Studio 2017 [64, 65] y el campo de fuerzas UFF (Universal Force Field) para el cálculo de la densidad de espín y optimización del complejo, donde se construyó una súper celda del BNNT con la magnetita de dimensiones $17.27 \text{ \AA} \times 17.07 \text{ \AA} \times 8.72 \text{ \AA}$, en una celda triclinica de ángulos $90^\circ, 90^\circ, 120^\circ$; con una distancia de vacío entre nanotubos de 8 \AA . La densidad de espín obtenida de este cálculo (ver Fig. 6.21) es similar a la obtenida con el cálculo molecular (Fig. 6.20), en este caso si existe una modificación en la densidad del nanotubo, a causa de que en este cálculo de estado sólido se usa el

teorema de Bloch, i.e., a partir de la súper celda se crean otros complejos alrededor de nuestra celda principal, por lo que se produce una interacción de la densidad de espín de la magnetita con la densidad del BNNT del vecino más próximo.

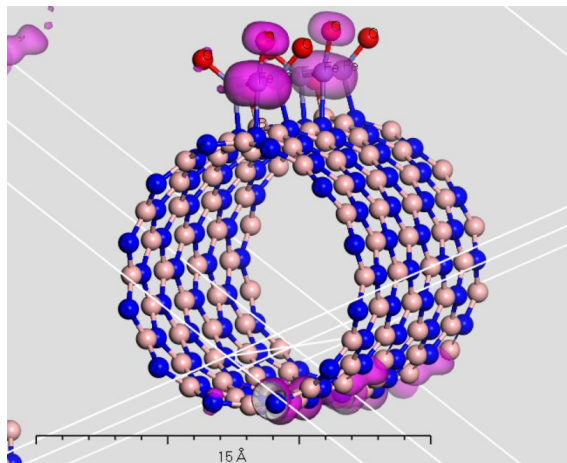


Figura 6.21: Densidad de espín del BNNT (18,0) con la magnetita con el programa Material Studio.

En ambos cálculos observamos que nuestro nuevo sistema contiene una propiedad importante para nuestro objetivo, i.e., una propiedad magnética que nos permita su manipulación con un campo externo. Una preocupación que se tenía es que sí al vectorizar el BNNT con Fe_3O_4 el encapsulamiento de algún medicamento se seguiría o no produciendo, por lo que se realizó un nuevo cálculo de optimización colocando una molécula de Carboplatino en la entrada del sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ BNNT y el resultado fue el mismo, el fármaco se encapsuló sin problema alguno, no hubo modificación en la geometría del nanotubo ni en el medicamento Carboplatino y se puede observar el resultado después del cálculo en la Fig. 6.22. La energía de enlace de este sistema es de $-3,1622$ eV, la cual es mayor a la energía a cuando solo era el complejo BNNT/Carboplatino, por lo que tenemos un sistema más estable y viable para su uso como un vehículo que transporte un medicamento.

A este sistema también se le determinó su densidad de espín (ver Fig. 6.23), en el cual podemos observar que la densidad de espín en la magnetita se conserva pero existe una pequeña modificación en la densidad de espín del nanotubo, se observa una isosuperficie en el lado opuesto al que se encuentra la magnetita, esto debido a que hay una interacción directa con el Carboplatino y se produce una distribución de los espines α y β diferente, pero sigue conservando su propiedad magnética.

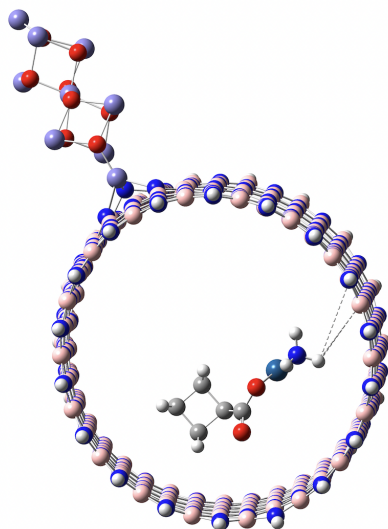


Figura 6.22: Encapsulamiento del Carboplatino en el complejo $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@BNNT}$.

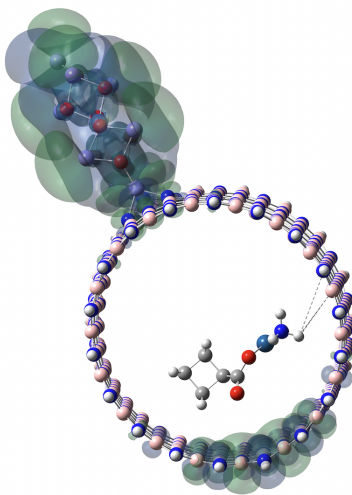


Figura 6.23: Densidad de espín del sistema completo, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@BNNT/Carboplatino}$.

6.7. Cálculos NMR

Con el fin de caracterizar las propiedades magnéticas de nuestro compuesto $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{BNNT}/\text{Carboplatino}$, se presentan aquí detalles de su obtención, vía química cuántica, a través del cálculo de su espectro NMR [66] dentro del código utilizado, trabajo que también ofrece el valor de propiedades importantes, como la susceptibilidad magnética del sistema. Los fundamentos teóricos de la metodología NMR están resumidos en el Apéndice B de este trabajo. Se realizaron cálculos de NMR al agente alquilante Carboplatino usando el programa Gaussian 16, se usó el funcional DFT PBE y el conjunto base cep-121g. En el cálculo se incluyó la metodología GIAO [67] que consiste en introducir orbitales invariantes bajo la norma, los cuales incluyen de manera implícita un campo magnético que interactuará con los protones de la molécula y así obtener los resultados de la susceptibilidad del sistema, arrojando valores del desplazamiento químico de los correspondientes núcleos de los átomos que constituye el compuesto. A continuación, en la Tabla 6.4 se muestran los valores de cada uno de los picos del desplazamiento químico de los átomos de ^{13}C que componen el Carboplatino, obtenidos de manera experimental (ver [68]) y en los cálculos usando DFT:

Átomo	Experimental [ppm]	Gaussian 16 [ppm]
1	177.43 [68]	-153.028
2	55.45 [68]	-53.052
3	30.34 [68]	-39.328 y -35.213
4	14.88 [68]	-17.825

Tabla 6.4: Comparación del apantallamiento del átomo ^{13}C del Carboplatino (la diferencia de signos se debe solamente al lugar relativo del origen del desplazamiento químico).

Los valores de desplazamiento químico son similares entre la parte experimental y el cálculo cuántico, si se usan los valores obtenidos en Gaussian en valor absoluto. Para observar mejor los resultados de la Tabla 6.4 se tienen las representaciones en las Figs. 6.24 y 6.25. En estas dos Figuras se ve claramente que las frecuencias de absorción son prácticamente las mismas, tienen la misma distribución en ambas gráficas.

Se puede observar que en la Fig. 6.24 las etiquetas que se le dieron a los átomos de Carbono (1,2,3,4) del Carboplatino y su correspondiente desplazamiento químico, en este caso se tienen 4 señales debido a que los átomos 1 y 3 tienen su respectivo

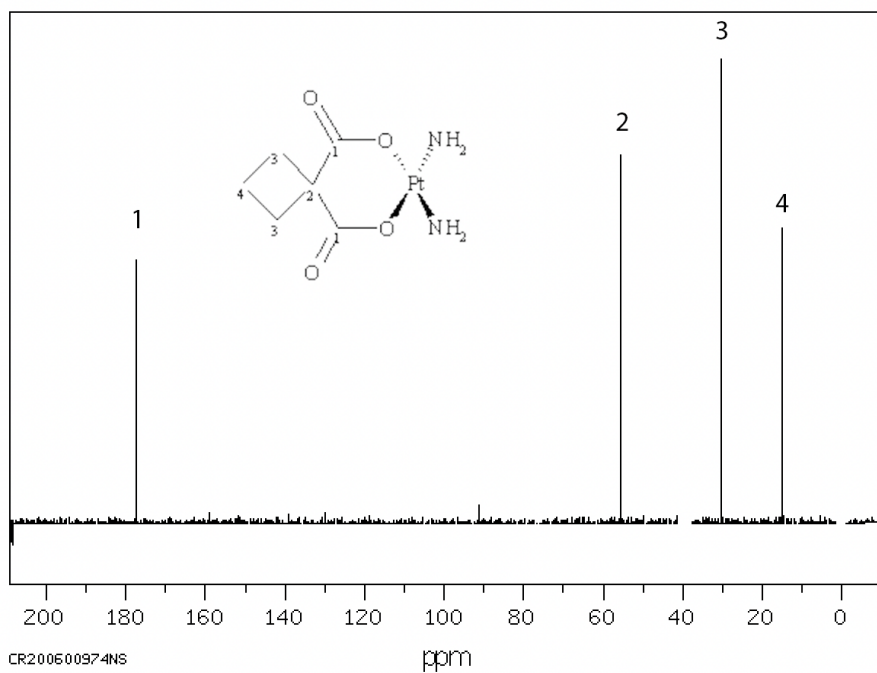


Figura 6.24: NMR experimental del agente alquilante Carboplatino [68].

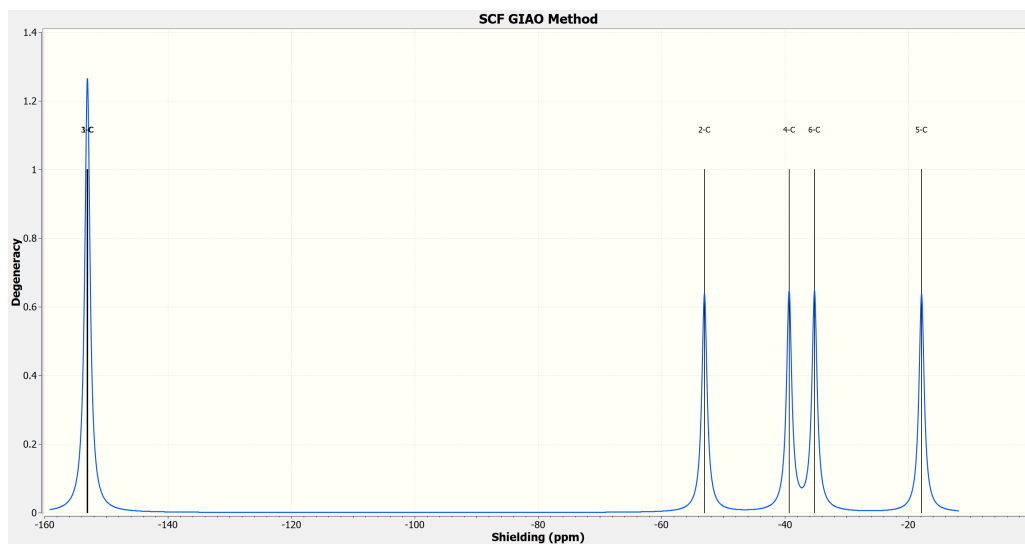


Figura 6.25: Cálculo de NMR del Carboplatino usando Gaussian 16.

par, al ser similares en ambiente, es decir, están rodeados por los mismos protones vecinos. En cambio en la Fig. 6.25 existen 5 señales, hay un desdoblamiento de la señal en el átomo 3 con su correspondiente par (llamémoslo 3'). La señal obtenida de la parte experimental es un resultado colectivo, i.e., son las frecuencias de Larmor donde los átomos absorben para cambiar su estado de espín, en cambio, el desplazamiento químico obtenido por medio de cálculos cuánticos es el resultado de una sola molécula. La altura de la señal depende de cuántos átomos absorben la misma frecuencia como es el caso del par de átomos número 3.

En la Tabla 6.5 se tienen los valores de apantallamiento de los átomos de ^1H del fármaco:

Átomo	Experimental [ppm]	Gaussian 16 [ppm]
A	4.09 [68]	4.161
B	2.675 [68]	2.835
C	1.649 [68]	1.784

Tabla 6.5: Apantallamiento de los átomos ^1H del Carboplatino.

En este caso los valores obtenidos usando PBE son muy similares a los obtenidos de manera experimental. Los átomos de Hidrógeno se etiquetaron como A, B y C, debido a que varios de estos átomos son similares entre ellos, i.e., tienen el mismo ambiente y se puede observar esto en la Fig. 6.26

Aunque las señales obtenidas por medio de los cálculos tienen ciertas separaciones entre los hidrógenos, la envolvente (curva azul de la Fig. 6.27) sus máximos se acercan a los arrojados en la Fig. 6.26. Una desventaja que se tiene al realizar los cálculos computacionales de NMR es el de no poder modificar el compuesto de referencia para calcular el desplazamiento químico. Por lo general se utiliza el compuesto tetrametilsilano (TMS) debido a que sus doce átomos de hidrógeno en una molécula son equivalentes, por lo que su espectro NMR de ^1H consiste en un singulete. Al desplazamiento químico de este singulete se le asigna el valor $\delta = 0.0$, y todos los demás desplazamientos químicos se determinan en relación con él. Además, de que es volátil, es decir, se evapora fácilmente, lo que hace que se puedan recuperar las muestras analizadas en espectroscopia NMR. Pero en la parte experimental del NMR del Carboplatino se utilizó el Dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO deuterado); aunque no se puedan modificar estos compuestos de referencia, los resultados obtenidos con métodos computacionales fueron bastantes cercanos y aceptables. Al analizar los resultados computacionales se obtendrán los desplazamientos químicos trasladados en la recta numérica pero el comportamiento de la señal serán similares.

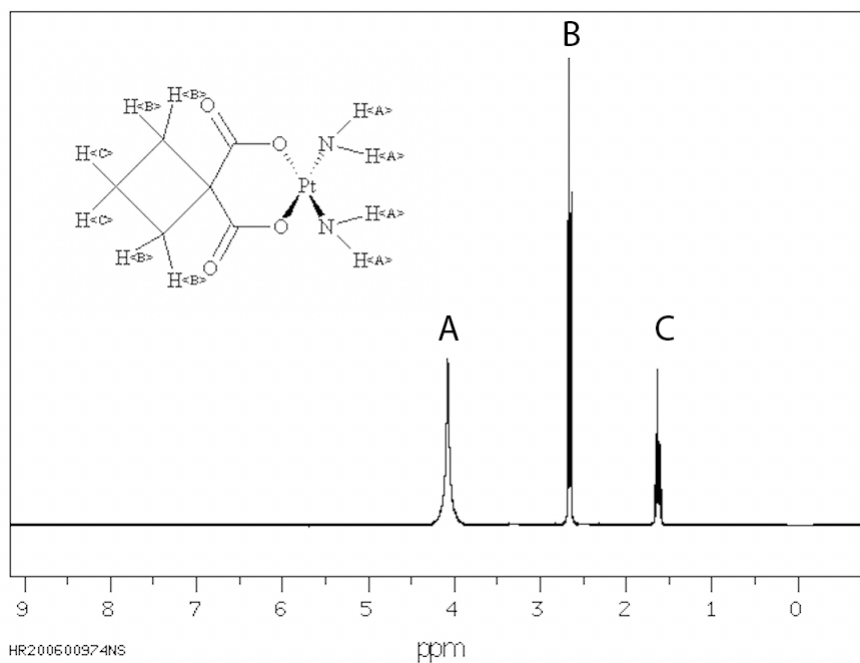


Figura 6.26: Espectro NMR experimental de los átomos de Hidrógeno del Carboplatino [68].

Además, se realizó el cálculo de la espectroscopia NMR del sistema completo de la geometría optimizada del $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{BNNT}/\text{Carboplatino}$. El resultado del desplazamiento químico del ^{13}C Carbono se puede apreciar en la Fig. 6.28, donde se observa que el comportamiento es similar al mostrado en la Fig. 6.25, a excepción que en este caso existe una señal extra debido al átomo 1 y su par (como han sido etiquetados en la Fig. 6.24), es decir, el ambiente ha cambiado dado que ahora está rodeado por los átomo de boro y nitrógeno; aún así los resultados presentados son bastante buenos y nos indican que no hay una alteración de la estructura del medicamento.

La espectroscopia de los átomos de Hidrógenos (ver Fig. 6.29) se aprecian dos máximos en las envolventes de los desplazamientos químicos, estos dos máximos corresponden a los átomos de hidrógeno que se encuentran en los extremos del nanotubo de nitruro de boro, lo cual era de esperarse dado que tiene un ambiente diferente, un extremo termina en su mayoría por átomos de boro y en el otro extremo termina con átomos de nitrógeno.

Para los desplazamientos químicos de los Boros (ver Fig. 6.30) se tiene una mayor

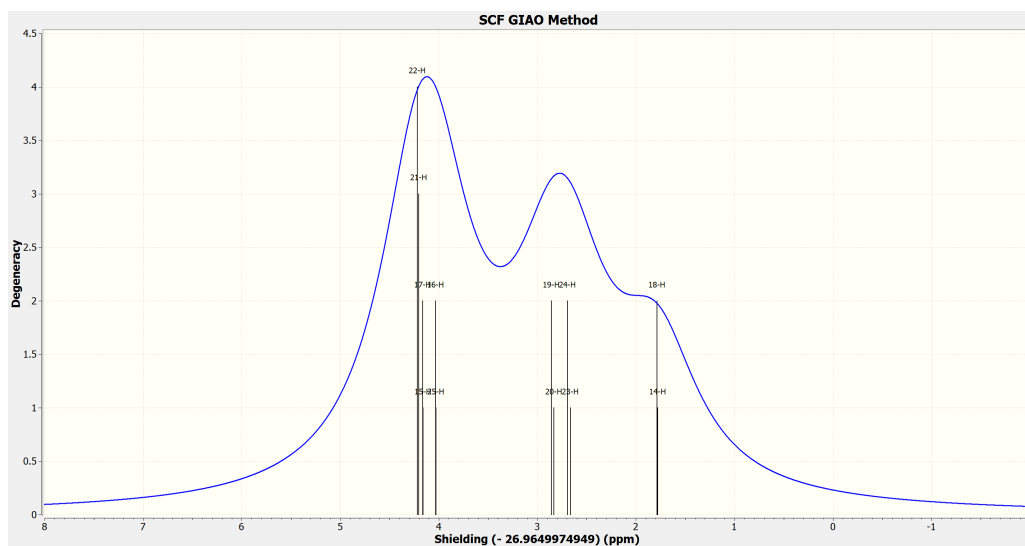


Figura 6.27: Cálculo de NMR del Carboplatino usando Gaussian 16.

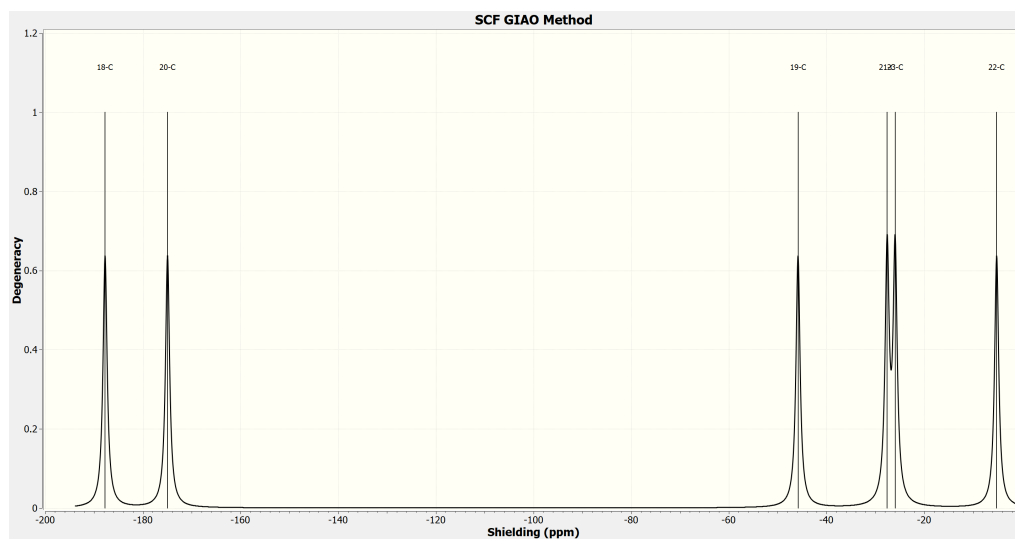


Figura 6.28: Espectroscopia del Carbono en el sistema completo usando Gaussian 16.

absorción en -78 ppm. Además se pueden apreciar unos desplazamientos en la parte izquierda del máximo mostrado, estos desplazamientos químicos son debidos a la presencia de la magnetita en el nanotubo.

En la Fig. 6.31 se tiene un comportamiento similar a la espectroscopia del Boro,

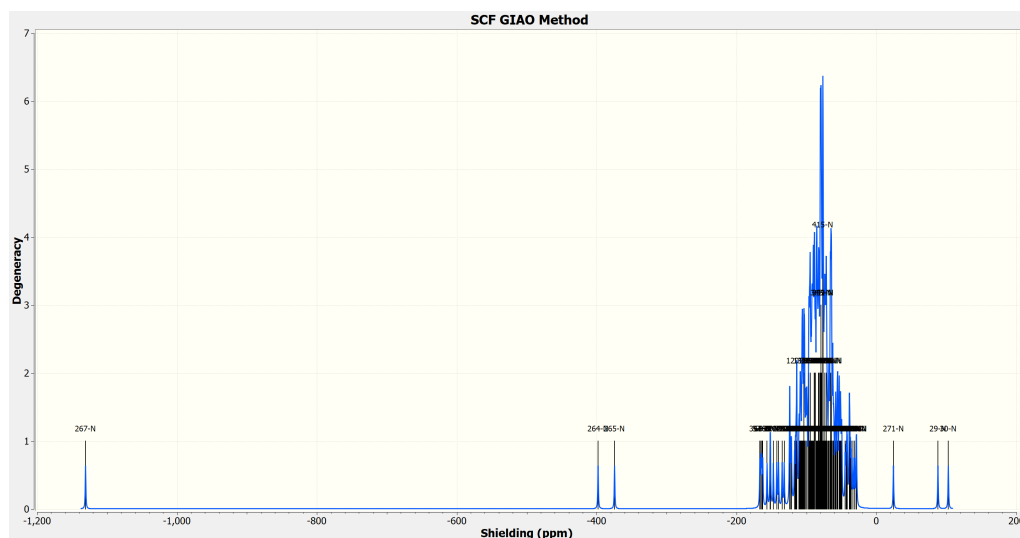


Figura 6.31: Desplazamientos químicos del Nitrógeno del sistema completo.

predicción teórica del comportamiento que tendrían los átomos de Hierro cuando Fe_3O_4 está funcionalizando un BNNT.

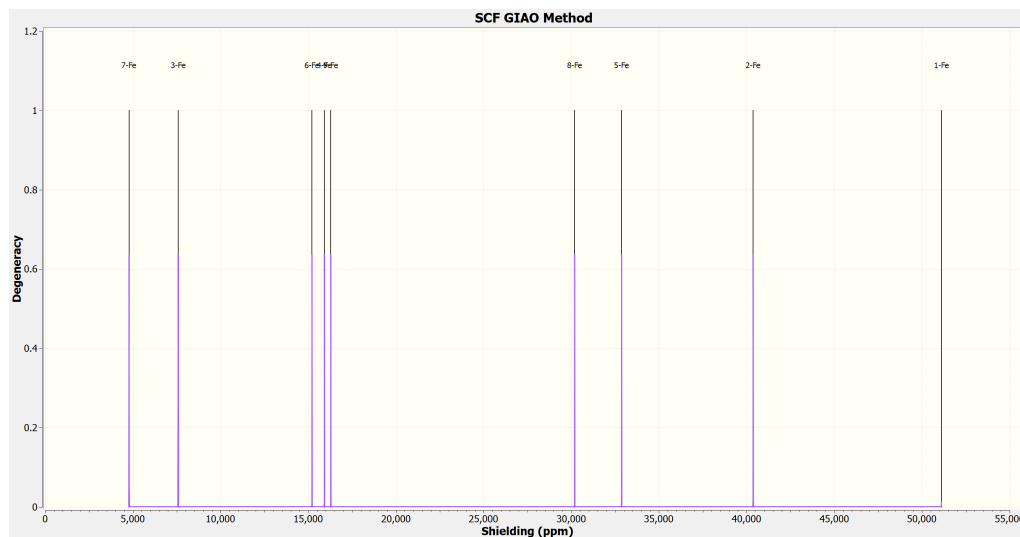


Figura 6.32: Espectroscopia del Hierro del sistema completo.

Observando los resultados en las espectroscopias NMR podemos ver que no hay alteraciones en el medicamento ni en el nanotubo, por lo que aún conservan sus

geometrías. El sistema completo es un buen candidato para la liberación de medicamentos anti-cancerígenos en lugares deseados, así evitando los efectos secundarios producidos por estos fármacos.

Conclusiones

En el presente trabajo de tesis, se analizaron dos quiralidades de nanotubos de nitruro de boro, zigzag y armchair, de las cuales se estudiaron dos de sus principales propiedades físicas: el momento dipolar y la energía de solvatación, y que son de suma importancia cuando se trabajan con moléculas viables para su aplicación bioquímica. El análisis con diferentes funcionales de la densidad (PBE y M062x) mostraron que el nanotubo viable para su aplicación biomédica es el que posee la quiralidad zigzag. Este nanotubo dispone de un momento dipolar positivo, en contraste a todos los nanotubos armchair, cuyo momento dipolar es cero) además de que tiene mayor energía de solvatación. Se debe recalcar que el momento dipolar y la energía de solvatación son propiedades que están mutuamente relacionadas y que si se trabaja con medios solventes polares es necesario tener presente trabajar con moléculas polares para su fácil solubilidad [60], como son lo fármacos.

Las propiedades que poseen los BNNTs, como son su resistencia a la oxidación, baja toxicidad y estructura estable los hizo grandes candidatos para usarlos como vehículos para el transporte de medicamentos, como se demostró en este trabajo dado que primero se encapsuló una molécula de Carboplatino en ambientes diferentes: primero en fase gaseosa y segunda fue usando como solvente el agua, la cual es una buena aproximación en trabajos bioquímicos [70]). Se utilizó un método cuántico semi-empírico, el PM7, dado que se está trabajando con un gran número de átomos. Este método nos ahorra costo computacional en los cálculos comparados con los DFT convencionales y además posee correcciones convenientes en las fuerzas de dispersión (energías tipos Lennard-Jones y fuerzas de London). La aproximación usada para el efecto solvente fue PCM (Polarizable Continuum Model) que nos facilita la introducción de una constante dieléctrica similar a la del agua, además de que introduce parámetros que ayudan en las interacciones no-covalentes.

Por otro lado, una vez obtenido el encapsulamiento del medicamento Carboplatino dentro del BNNT (14,0) zigzag se realizó un análisis de interacciones no-covalentes en vista de que la energía de enlace del sistema era relativamente bajo,

$-2,65$ eV en la fase gaseosa y $-2,40$ eV con solvente, igualmente de que los orbitales entre el BNNT y el Carboplatino no había compartición directa de electrones (superposición de orbitales). Se hizo uso del programa Multiwfn que basa sus resultados en la densidad electrónica ρ y la densidad de gradiente reducida de la misma, y se demostró que efectivamente hay enlaces no-covalentes en nuestro sistema y que predomina en su mayoría las fuerzas de Van der Waals. Existe una isosuperficie entre las paredes internas del nanotubo y el fármaco encapsulado.

Por otro lado, se extendió el estudio de encapsular otros medicamentos anticancerígenos, en este caso se usaron fármacos de la misma categoría farmacológica del Carboplatino, agentes alquilantes como son el Cisplatino y el Nedaplatino. Con el uso de funcionales DFT PBE, M062x y wB97xD, se calcularon los momentos dipolares y energías de solvatación de estos fármacos, se demostró que poseen valores similares al Carboplatino, dando la idea de su posible encapsulamiento. Usando un nanotubo (18,0) con volumen mayor se encapsularon estos medicamentos además de que se logró encapsular dos moléculas de Cisplatino debido a que este nuevo nanotubo tiene un mayor diámetro. Sus energías de enlace son similares entre ellos.

Se funcionalizó el sistema BNNT/Carboplatino con una molécula de Fe_3O_4 (magnetita) porque esta posee propiedades magnéticas y que existe evidencia experimental de la funcionalización de BNNTs con nanopartículas magnetita [63]. Lo que se creó fue un sistema capaz de transportar medicamentos usando campos magnéticos y al estar encapsulado el agente alquilante se evitan sus efectos secundarios, al prevenir que células sanas sean dañadas, es decir, la vectorización de estos nanotubos con estos fármacos se crea la posibilidad de la liberación de estos en zonas específicas para su correcto funcionamiento.

Las conclusiones obtenidas como resultado a lo largo de este trabajo han sido publicadas [71, 73] y se ha mostrando la importancia del área de investigación y los avances, esperando haber contribuido en lo posible.

Bibliografía

- [1] G. Cao, Nanostructures and Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications, Imperial College Press, University of Washington, USA (2004).
- [2] Z. Zhou, J. Zhao, Z. Chen, P. V. R. Schleyer, Atomic and Electronic Structures of Fluorinated BN Nanotubes: Computational Study, *J. Phys. Chem. B*, **110**: 25678-25685 (2006).
- [3] A. Rubio, J. L. Corkill, M. Cohen, Theory of Graphitic Boron Nitride Nanotubes, *Phys. Rev. B*, **49** (7): 5081-5084 (1994).
- [4] N. G. Chopra, R. L. Luyken, K. Cherry, V. H. Crespi, M. L. Cohen, S. G. Louie, A. Zettl, Boron Nitride Nanotubes, *Science*, **269**: 966-967 (1995).
- [5] Y. F. Zhukovskii, S. Piskunov, N. Pugno, B. Berzina, L. Trinkler, S. Bellucci, Ab Initio Simulations on the Atomic and Electronic structure of Single-Walled BN Nanotubes and Nanoarches, *J. Phys. Chem. Solids*, **70**: 796-803 (2009).
- [6] J. Ren, N. C. Zhang, P. Wang, C. Ning, H. Zhang, X. J. Peng, Electronic Structures and Magnetic Properties of Rare-Earth-Atom-Doped BNNTs, *Phys.*, **11** (2): 188101 (2016).
- [7] X. Blase, A. Rubio, S. G. Louie and M. L. Cohen, Stability and band Gap Constancy of Boron Nitride Nanotubes, *EPL*, **28** (5): 335-340 (1994).
- [8] L. Vaccarini, C. Goze, L. Henrard, E. Hernández, P. Bernier, A. Rubio, Mechanical and Electronic Properties of Carbon and Boron-Nitride Nanotubes, *Carbon* **38**: 1681-1690 (2000).
- [9] J. F. Jia, H. S. Wu, H. Jiao, The Structure and Electronic Property of BN nanotube, *Phys. B*, **381**: 90-95 (2006).

- [10] Z. Khatti, S. Majid, Boron Nitride Nanotube as a Delivery System for Platinum Drugs: Drug Encapsulation and Diffusion Coefficient Prediction, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **88**: 291-297 (2016).
- [11] Ciofani G, Raffa V, Menciassi A, Dario P. Preparation of Boron Nitride Nanotubes Aqueous Dispersions for Biological Applications. *J Nanosci Nanotechnol*, 8(12) (2008):6223-31
- [12] G. Ciofani, V. Raffa, A. Menciassi, A. Cuschieri, Boron Nitride Nanotubes: An Innovative Tool for Nanomedicine, *Nano Today*, **4** (1): 8-10 (2008).
- [13] W. Heisenberg, Über den anschaulichen Inhalt der quantentheoretischen Kinematik und Mechanik, *Z. Phys.*, **43** (3): 172-198 (1927).
- [14] P. A. M. Dirac, The Quantum Theory of the Electron, *Proc. Roy. Soc.*, **117** (778): 610-624 (1928).
- [15] J. C. Slater, The Theory of Complex Spectra, *Phys. Rev.*, **34** (10): 1293 (1929).
- [16] D. R. Hartree, The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods, *Math. Proc. Cambridge*, **24**: 89-110 (1928).
- [17] V. Fock, Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems, *Z. Phys.*, **62** (1-2): 126-148 (1930).
- [18] C. C. J. Roothaan, New Developments in Molecular Orbital Theory *Rev. Mod. Phys.*, **23** (2): 69 (1951).
- [19] A. Szabo, N. S. Ostlund *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Courier Corporation, New York (1989).
- [20] P. O. Löwdin, Correlation Problem in Many-Electron Quantum Mechanics I. Review of Different Approaches and Discussion of Some Current Ideas, *Adv. Chem. Phys.*, **2**: 207 (1959).
- [21] O. Sinanoglu, *Many-Electron Theory of Atoms, Molecules and their Interactions*, Wiley Online Library (1964).
- [22] L. H. Thomas, *Mathematical Proceeding of the Cambridge Philosophical Society*, Cambridge Univ. Press, **23**: 542-548 (1927).

- [23] E. Fermi, Eine statistische Methode zur Bestimmung einiger Eigenschaften des Atoms und ihre Anwendung auf die Theorie des periodischen Systems der Elemente, *Z. Phys.*, **48**: 73-79 (1928).
- [24] P. Hohenberg, W. Kohn, Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.*, **136**: B864-B871 (1964).
- [25] J. Garza, A. J. Nichols, A. D. Dixon, The Role of the Local-Multiplicative Kohn-Sham Potential on the Description of Occupied and Unoccupied Orbitals. *J. Chem. Phys.*, **113**: 6029 (2000).
- [26] A. D. Becke, Density-Functional Theory Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange *J. Chem. Phys.*, **98** (7): 5648 (1993).
- [27] J. Pople and D. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, (1970).
- [28] I. Fischer-Hjalmars, Deduction of the Zero Differential Overlap Approximation from an Orthogonal Atomic Orbital Basis, *J. Chem. Phys.* **42**, 1962 (1965).
- [29] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley and Sons, Ltd: San Francisco, (2010).
- [30] F. Jensen, Atomic Orbital Basis Sets, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **3** (3), 273 (2013).
- [31] Onsager, L., Electric Moments of Molecules in Liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **58** (8) (1936): 1486–1493.
- [32] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of ab initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects, *Chem. Phys.*, **55** (1981): 117-29.
- [33] A., Klamt; G., Schüürmann, COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2.* **2** (5) (1993): 799–805.
- [34] N.G. Chopra, A. Zettl, Measurement of the elastic modulus of a multi-wall boron nitride nanotube, *Solid State Comm.* **105** (1998): 297–300.
- [35] A. Krishnan, E. Dujardin, T.W. Ebbesen, P.N. Yianilos, M.M.J. Treacy, Young's modulus of single-walled nanotubes, *Phys. Rev. B* **58** (1998): 14013–14019.

- [36] C.H. Lee, M. Xie, V. Kayastha, J. Wang, Y.K. Yap, Patterned growth of boron nitride nanotubes by catalytic chemical vapor deposition, *Chem. Mater.* **22** (2010): 1782–1787.
- [37] C.W. Chang, D. Okawa, H. Garcia, A. Majumdar, A. Zettl, Breakdown of Fourier’s law in nanotube thermal conductors, *Phys. Rev. Lett.* **101** (2008) 075903.
- [38] D. Golberg, Y. Bando, C.C. Tang, C.Y. Zhi, Boron nitride nanotubes, *Adv. Mater.* **19** (2007): 2413–2432.
- [39] X. Bai, D. Golberg, Y. Bando, C. Zhi, C. Tang, M. Mitome, K. Kurashima, Deformation-driven electrical transport of individual boron nitride nanotubes, *Nano Lett.* **7** (2007): 632–637.
- [40] D. Golberg, Y. Bando, Y. Huang, T. Terao, M. Mitome, C. Tang, C. Zhi, Boron nitride nanotubes and nanosheets, *ACS Nano* **4** (2010): 2979–2993.
- [41] A. Niguès, A. Siria, P. Vincent, P. Poncharal, L. Bocquet, Ultrahigh interlayer friction in multiwalled boron nitride nanotubes, *Nat. Mater.* **13** (2014): 688–693.
- [42] J. Yu, Y. Chen, R.G. Elliman, M. Petracic, Isotopically enriched 10BN nanotubes, *Adv. Mater.* **18** (2006): 2157–2160.
- [43] L. Horváth, A. Magrez, D. Golberg, C. Zhi, Y. Bando, R. Smajda, E. Horváth, L. Forró, B. Schwaller, In vitro investigation of the cellular toxicity of boron nitride nanotubes, *ACS Nano* **5** (2011): 3800–3810.
- [44] X. Chen, P. Wu, M. Rousseas, D. Okawa, Z. Gartner, A. Zettl, C.R. Bertozzi, Boron nitride nanotubes are noncytotoxic and can be functionalized for interaction with proteins and cells, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009): 890–891.
- [45] Y. Noël, P. D’Arco, R. Demichelis, C. M. Zicovich-Wilson and R. Dovesi, On the Use of Symmetry in the Ab Initio Quantum Mechanical Simulation of Nanotubes and Related Materials, *J. Comput. Chem.*, **31** (2010): 855–862.
- [46] E. B. Barrosa, A. Joriob, G. G. Samsonidze, R. B. Capaz, A. G. Souza Filho, J. Mendes Filho, G. Dresselhaus and M. S. Dresselhaus, Review on the Symmetry-Related Properties of Carbon Nanotubes, *Phys. Rep.*, **431**, (2006): 261–302.

- [47] C. T. White, D. H. Robertson and J. W. Mintmire, Helical and Rotational Symmetries of Nano-Scale Graphitic Tubules, *Phys. Rev. B*, **47**, (1993): 5485-5488.
- [48] Goodman G., Limbird L., Molinoff P. B., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed. McGraw-Hill, New York, 2001.
- [49] Ralhan R., Kaur J., Alkylating Agents and Cancer Therapy, *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **17** (9) (2007): 1061-1075.
- [50] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T., Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode, *Nature* **205** (4972) (1965): 698-699.
- [51] Fischer, Janos; Ganellin, C. Robin . *Analogue-based Drug Discovery*. John Wiley & Sons. (2006) p. 513.
- [52] Shimada M, Itamochi H, Kigawa J. Nedaplatin: A Cisplatin Derivative in Cancer Chemotherapy, *Cancer Manag Res.* **5** (2013):67-76.
- [53] Judson I., Kelland LR., New developments and Approaches in the Platinum Arena, *Drugs* **59** (Suppl 4) (2000): 29–36.
- [54] Clark DL., Andrews PA., Smith DD., DeGeorge JJ., Justice RL., Beitz JG. Predictive Value of Preclinical Toxicology Studies for Platinum Anticancer Drugs. *Clin Cancer Res* **5**(5) (1999): 1161–7.
- [55] Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., Yang, W., J.Revealing Noncovalent Interactions, *AM. CHEM. SOC.* , **132**, (2010): 6498–6506.
- [56] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE et al (2016) Gaussian 16, Gaussian 16 Revision C.01. Gaussian Inc., Wallingford, CT.
- [57] Farmanzadeh D., Ghazanfary S., DFT Studies of Functionalized Zigzag and Armchair Boron Nitride Nanotubes as Nanovectors for Drug Delivery of Collagen Amino Acids, *Struct Chem* **25** (2014):293–300
- [58] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, Generalized Gradient Approximation Made Simple, *Phys. Rev. Lett.*, **77** (1996) 3865-68.

- [59] Y. Zhao and D. G. Truhlar, The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals, *Theor. Chem. Acc.*, **120** (2008): 215-41.
- [60] Bilin Z., Gabriele R., Zhao Yuan K., Zhen-Gang W., Like Dissolves Like: A First-Principles Theory for Predicting Liquid Miscibility and Mixture Dielectric Constant, *Sci. Adv.* **7** (2021): eabe7275
- [61] J.-D. Chai and M. Head-Gordon, Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10** (2008): 6615-20.
- [62] S. Kalay, Z. Yilmaz, O. Sen, M. Emanet, E. Kazanc, M. Çulha, Synthesis of Boron Nitride Nanotubes and Their Applications, *Beilstein J. Nanotechnol.* **6** (2015): 84-102.
- [63] Huang Y., Lin J., Bando Y., Tang C., Zhi C., Shi Y., Takayama-Muromachibe E. and Golberg D., BN Nanotubes Coated with Uniformly Distributed Fe_3O_4 Nanoparticles: Novel Magneto-Operable Nanocomposites, *J. Mater. Chem.*, **20**, (2010): 1007-1011
- [64] BIOVIA, Dassault Systèmes, Material Studio, San Diego: Dassault Systèmes, 2017.
- [65] Clark S.J., Segall M.D., Pickard C.J., Hasnip P.J., Probert M.J., Refson K., and Payne M.C., First Principles Methods Using CASTEP, *Zeitschrift Fur Kristallographie*, **220**, (2005): 567-570.
- [66] Günter H., NMR Spectroscopy: Basis Principles, Concepts and Applications in Chemistry, Third Edition, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2013).
- [67] R. Ditchfield, Molecular Theory of Magnetic Shielding and Magnetic Susceptibility, *Int. J. Chem. Phys.*, **56** (1972)
- [68] Basechem (2021) *Carboplatin* <http://www.basechem.org/chemical/20517>
- [69] Max Born; J. Robert Oppenheimer (1927). *Zur Quantentheorie der Molekeln* On the Quantum Theory of Molecules. *Annalen der Physik* (in German). **389** (20), (19279: 457-484.
-

- [70] Caitlin E. Derricott, Emily A. Knight, William E. Acree Jr. and Andrew SID Lang, Using Water–Solvent Systems to Estimate in Vivo Blood–Tissue Partition Coefficients, *Chem. Cent. J.* **9** (2015).
- [71] Sánchez S. Jonatan I., Rivas-Silva J. F., García-Toral D., Study of Weak Interactions of Boron Nitride Nanotubes with Anticancer Drug by Quantum Chemical Calculations, *Theor. Chem. Acc.* **139**, (2020), 154: 1-9.
- [72] R. Ditchfield, Molecular Theory of Magnetic Shielding and Magnetic Susceptibility, *Int. J. Chem. Phys.*, **56** (1972).
- [73] García-Toral D., Mendoza Báez R., Sánchez S. Jonatan I., Flores-Riveros A., H. Cocoltzi G., and Rivas-Silva J. F., Encapsulation of Pollutant Gaseous Molecules by Adsorption on Boron Nitride Nanotubes: A Quantum Chemistry Study, *ACS Omega Article ASAP* (2021).
- [74] Mulay, L. N., A. Weissberger and B. W. Rossiter, ed. *Techniques of Chemistry* 4. Wiley-Interscience: New York. (1972): p. 431.
- [75] Frei, K.; Bernstein, H. J. Method for determining magnetic susceptibilities by NMR. *J. Chem. Phys.* **37** (1962): 1891-1892.

Apéndice A

Aproximación Born-Oppenheimer

En la aproximación Born-Oppenheimer [69] se asume que el movimiento electrónico y el movimiento nuclear puede ser separado. Lo que conduce a una función de onda molecular en término de posiciones de electrones y posiciones nucleares.

Esto lleva a las siguientes suposiciones:

- La función de onda electrónica depende de las posiciones nucleares pero no de sus velocidades, es decir, el movimiento nuclear es mucho mas lento que el movimiento electrónico, así que pueden considerarse fijos.
- El movimiento nuclear (por ejemplo rotación, vibración, etc.) ve un potencial producido por una nube electrónica.

Si conocemos un Hamiltoniano que es separable es dos o mas términos, entonces las eigenfunciones totales es producto de las eigenfunciones individuales de los términos Hamiltonianos separados, y los eigenvalores totales es la suma de los eigenvalores individuales de los términos Hamiltonianos separados.

Considerando por ejemplo, un Hamiltoniano que es separable en dos términos, uno involucra la coordenada \mathbf{X}_1 y el otro la coordenada \mathbf{X}_2 .

$$\hat{H} = \hat{H}_1(\mathbf{X}_1) + \hat{H}_2(\mathbf{X}_2),$$

con la ecuación general de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = E\Psi(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2)$$

Si asumimos que la función de onda total puede escribirse en la forma $\Psi(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = \Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2)$, donde $\Psi_1(\mathbf{X}_1)$ y $\Psi_2(\mathbf{X}_2)$ son eigenfunciones de \hat{H}_1 y \hat{H}_2 , con eigenvalores de E_1 y E_2 , entonces:

$$\widehat{H}\Psi(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = (\widehat{H}_1 + \widehat{H}_2)\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2) \quad (\text{A.1})$$

$$= \widehat{H}_1\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2) + \widehat{H}_2\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2) \quad (\text{A.2})$$

$$= E_1\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2) + E_2\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2) \quad (\text{A.3})$$

$$= (E_1 + E_2)\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2) \quad (\text{A.4})$$

$$= E\Psi_1(\mathbf{X}_1)\Psi_2(\mathbf{X}_2). \quad (\text{A.5})$$

Entonces las eigenfunciones de \widehat{H} es producto de las eigenfunciones de \widehat{H}_1 y \widehat{H}_2 , y los eigenvalores es la suma de los eigenvalores de \widehat{H}_1 y \widehat{H}_2 .

Comenzaríamos por buscar las eigenfunciones y los eigenvalores de este Hamiltoniano, que está dado por la solución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

$$[T_N + T_e + V_{ee}(\mathbf{r}) + V_{NN}(\mathbf{R}) + V_{eN}(\mathbf{r}, \mathbf{R})] \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}).$$

Invocamos en primer lugar la aproximación de Born-Oppenheimer reconociendo que, en un sentido dinámico, existe una fuerte separación de escalas de tiempo entre el movimiento electrónico y nuclear, ya que los electrones son más ligeros que los núcleos en tres órdenes de magnitud. Esto se puede aprovechar asumiendo un ansatz cuasi-separable de la forma

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi(\mathbf{R}),$$

donde $\phi(\mathbf{R})$ es la función de onda nuclear y $\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ es la función de onda electrónica que depende paramétricamente de las coordenadas nucleares. Si observamos de nuevo el Hamiltoniano, nos daríamos cuenta de inmediato que el término V_{eN} nos impediría aplicar la separación de variables. La aproximación Born-Oppenheimer está basada en el hecho de que los núcleos son miles de veces mas pesados que los electrones. El protón, es 2000 veces mas masivo que un electrón. En el sentido dinámico, los electrones pueden considerarse como partículas que siguen el movimiento nuclear adiabáticamente, lo que significa que ellos son arrastrados junto con los núcleos sin requerir un tiempo de relajación finita. Esto, por supuesto, es una aproximación, ya que podría haber efectos no adiabáticos que no permitan que los electrones sigan de esta manera *instantánea*, sin embargo, en muchos sistemas, la separación adiabática entre electrones y núcleos es una excelente aproximación. Otra consecuencia de la diferencia de masa entre electrones y núcleos es que las componentes nucleares de la función de onda están espacialmente más localizados que el componente electrónico

de la función de onda. En el límite clásico, los componentes nucleares están completamente localizados alrededor de puntos únicos que representan partículas puntuales clásicas.

Después de estas consideraciones, $\hat{H}_N(\mathbf{R})$ puede ser despreciado ya que T_N es mas pequeño que T_e por un factor de M/m . Entonces para una configuración nuclear fija, tenemos:

$$\hat{H}_{el} = T_e(\mathbf{r}) + V_{eN}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + V_{NN}(\mathbf{R}) + V_{ee}(\mathbf{r}),$$

tal que:

$$\hat{H}_{el}\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_{el}\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}).$$

Esta es la ecuación de Schrödinger de núcleos fijos. Frecuentemente $V_{NN}(\mathbf{R})$ se desprecia de arriba, el cual se justifica ya que en este caso \mathbf{R} es sólo un parámetro así que $V_{NN}(\mathbf{R})$ es sólo una constante y cambia su eigenvalor únicamente por el valor de una constante. Dejando $V_{NN}(\mathbf{R})$ fuera de la ecuación de Schrödinger electrónica, queda una ecuación similar:

$$\hat{H}_e = T_e(\mathbf{r}) + V_{eN}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + V_{ee}(\mathbf{r}) \quad (\text{A.6})$$

$$\hat{H}_e\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_e\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}), \quad (\text{A.7})$$

donde hemos elegido un nuevo subíndice e sobre el Hamiltoniano electrónico para distinguir del caso cuando se considera $V_{NN}(\mathbf{R})$. Consideraremos de nuevo el Hamiltoniano original. Sí insertamos una función de onda de la siguiente forma $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R})$, obtenemos:

$$\hat{H}\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R}) = E_{tot}\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R}) \quad (\text{A.8})$$

$$\begin{aligned} [T_e(\mathbf{r}) + T_N(\mathbf{R}) + V_{eN}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + V_{ee}(\mathbf{r}) \\ + V_{NN}(\mathbf{R})] \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R}) = E_{tot}\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R}). \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Ya que T_e no contienen dependencia de \mathbf{R} ,

$$T_e\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R}) = \phi_N(\mathbf{R})T_e\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}). \quad (\text{A.10})$$

Sin embargo, no podemos considerar inmediatamente que:

$$T_N\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\phi_N(\mathbf{R}) = \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})T_N\phi_N(\mathbf{R}). \quad (\text{A.11})$$

Por regla de la cadena:

$$\begin{aligned}\nabla_R^2 \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \phi_N(\mathbf{R}) &= \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \nabla_R^2 \phi_N(\mathbf{R}) + 2 (\nabla_R \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \nabla_R \phi_N(\mathbf{R})) \\ &+ \phi_N(\mathbf{R}) \nabla_R^2 \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}).\end{aligned}$$

Usando estos hechos, a lo largo de la ecuación de Schrödinger electrónica,

$$\begin{aligned}[T_e + V_{eN}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + V_{ee}] \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) &= \widehat{H}_e \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \\ &= E_e \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}).\end{aligned}$$

De la ecuación (A.9) y haciendo uso de las ecuaciones (A.6) y (A.7) tenemos lo siguiente:

$$\begin{aligned}&\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) T_N \phi_N(\mathbf{R}) + \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \phi_N(\mathbf{R}) (E_e + V_{NN}) \\ &- \left[\sum_A \frac{1}{2M} (2 \nabla_R \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \nabla_R \phi_N(\mathbf{R})) + \phi_N(\mathbf{R}) \nabla_R^2 \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \right] \\ &= E_{tot} \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \phi_N(\mathbf{R}).\end{aligned}\tag{A.12}$$

Debemos ahora estimar la magnitud de los términos en los paréntesis. Una contribución típica tiene la forma $\frac{1}{2M} \nabla_R^2 \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$, pero $\nabla_R \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ es del mismo orden que $\nabla_r \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ ya que la derivada opera sobre aproximadamente la misma dimensión. En el último término tenemos que $\frac{1}{2M} \nabla_R^2 \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \approx \frac{p_e^2}{2M} = \frac{m}{M} E_e$. Ya que $\frac{m}{M} \sim 1/10000$, el término entre el paréntesis se puede eliminar, lo que nos da

$$\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) T_N \phi_N(\mathbf{R}) + \phi_N(\mathbf{R}) E_e \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) V_{NN} \phi_N(\mathbf{R}) = E_{tot} \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \phi_N(\mathbf{R}).$$

Eliminando $\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ de la ecuación anterior obtenemos que:

$$(T_N + E_e + V_{NN}) \phi_N(\mathbf{R}) = E_{tot} \phi_N(\mathbf{R}).\tag{A.13}$$

La ecuación (A.13) es la ecuación nuclear de Schrödinger dentro de un potencial producido por los electrones.

En resumen, la gran diferencia entre la masa que tiene un electrón y un núcleo nos permite hacer uso de una aproximación que separa la función de onda total

como producto de dos términos, uno electrónico y otro nuclear. La función de onda electrónica $\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})$ está resuelta por un conjunto de coordenadas nucleares

$$\begin{aligned}\hat{H}_e\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) &= \left[-\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{i,I} \frac{Z_i}{r_{i,I}} + \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \right] \phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \\ &= E_e(\mathbf{R})\phi_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}),\end{aligned}\tag{A.14}$$

y la energía electrónica obtenida contribuye a un término potencial al movimiento de los núcleos descrito por la ecuación de onda $\phi_N(\mathbf{R})$

$$\begin{aligned}\hat{H}_N\phi_N(\mathbf{R}) &= \left[-\frac{1}{2M_I} \sum_I \nabla_I^2 + E_e(\mathbf{R}) + \sum_{I>J} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \right] \phi_N(\mathbf{R}) \\ &= E_{tot}\phi_N(\mathbf{R})\end{aligned}\tag{A.15}$$

Apéndice B

Espectroscopia NMR

Las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos forman la base de la espectroscopia NMR (Nuclear Magnetic Resonance). Sabemos de la física nuclear que muchos núcleos, entre ellos el protón, poseen momento angular \mathbf{P} , que a su vez es responsable del hecho que estos posean un momento magnético, μ . Estas dos cantidades están relacionadas por la siguiente expresión:

$$\mu = \gamma \mathbf{P}, \quad (\text{B.1})$$

donde γ (en $\text{rad } T^{-1} s^{-1}$), radio giromagnético, es una constante característica de núcleos particulares. Puede ser positivo o negativo y depende de la rotación nuclear.

De acuerdo a la teoría cuántica, el momento angular y el momento magnético nuclear están cuantizados, un hecho que no puede ser expresado con argumentos basados en la física clásica. Los valores permitidos o eigenvalores de los componentes máximos del momento angular en la dirección z de un sistema cartesiano arbitrariamente elegido son medidos en unidades de $\hbar(h/2\pi)$ y están definidos por la relación:

$$P_z = \hbar m_s, \quad (\text{B.2})$$

con m_s como el número cuántico magnético que caracteriza los eigen-estados del núcleo. De acuerdo a la condición cuántica:

$$m_s = s, s - 1, s - 2, \dots, -s \quad (\text{B.3})$$

los número cuánticos magnéticos están relacionados al número de espín cuántico, s , de los respectivos núcleos; s puede tener valores enteros o semi-enteros. El número total de posibles eigen-estados o niveles de energía es igual a $2s + 1$.

El protón (1H) tiene un número de espín cuántico $s = \frac{1}{2}$, y consecuentemente, pueden existir dos eigen-estados, también llamados estados de espín y están caracterizados por los números cuánticos magnéticos $m_s = +\frac{1}{2}$ y $m_s = -\frac{1}{2}$. Con la ec. (B.1) encontramos para la componente z de su momento magnético:

$$\mu_z = m_s \gamma \hbar \quad (\text{B.4})$$

o

$$\mu_z = \pm \frac{1}{2} \gamma \hbar = \pm \gamma \hbar s. \quad (\text{B.5})$$

el protón puede ser esquematizado como un *dipolo magnético* - llamado solo espín - que puede existir en solo dos estados.

En mecánica cuántica, un sistema atómico está descrito por *funciones de onda* que son soluciones de la bien conocida ecuación de Schrödinger. En este caso tenemos dos eigen-funciones α y β correspondientes a los eigen-estados del protón con $m_s = +\frac{1}{2}$ y $m_s = -\frac{1}{2}$, respectivamente.

Los estados α y β para los núcleos de número de espín cuántico $s = \frac{1}{2}$ tienen la misma energía, esto es, que son degenerados. Únicamente en un campo magnético estático \mathbf{B}_0 esta degeneración se divide como un resultado de la interacción del momento nuclear magnético μ con \mathbf{B}_0 y ambos estados tienen diferente energía (Fig. B.1). La energía potencial de un dipolo magnético en un campo \mathbf{B}_0 dirigido a lo largo del eje z positivo de un sistema cartesiano es dada por:

$$E = -\mu_z B_0 \quad (\text{B.6})$$

y con la ec. (B.4) tenemos:

$$E = -m_s \gamma \hbar B_0 \quad (\text{B.7})$$

La energía del estado más alto, β ($m_s = -\frac{1}{2}$), que es, el estado excitado, es $E_{-1/2} = +\frac{1}{2} \gamma \hbar B_0$ y el estado de espín más bajo, α ($m_s = +\frac{1}{2}$), que es el estado base, es $E_{+1/2} = -\frac{1}{2} \gamma \hbar B_0$ (ver Fig. B.1). La diferencia de energía (el estado más alto menos el estado más bajo) está dado por:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad (\text{B.8})$$

Esta separación de energías entre estados es proporcional a la fuerza del campo \mathbf{B}_0 y es llamado *separación Zeeman nuclear* (Fig. B.2) en analogía a la separación de niveles electrónicos inducidos por un campo magnético, conocido como efecto

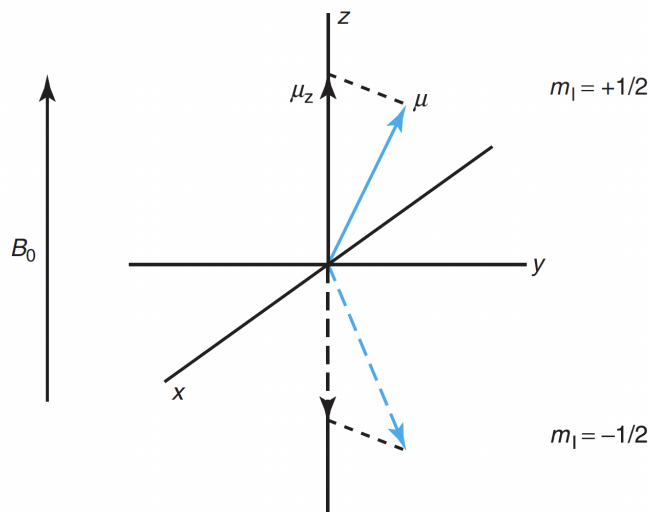


Figura B.1: Momento magnético en presencia de un campo magnético B_0 en la dirección z positivo.

Zeeman. Provee la condición necesaria para la observación de una línea espectral, que, forma la base de la espectroscopia NMR. De acuerdo a la condición de la frecuencia de Bohr, $\Delta E = h\nu$ necesitamos una energía cuántica:

$$h\nu_0 = \gamma\hbar B_0 \quad (\text{B.9})$$

o frecuencia de radiación:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (\text{B.10})$$

para estimular una transición al estado de más alta energía. ω_0 es conocida como la frecuencia de Larmor, la cual varía de la fuerza del campo magnético \mathbf{B}_0 .

En una molécula, el núcleo está rodeado por los electrones de los enlaces químicos y el campo magnético local \mathbf{B}_{local} es influenciado por el ambiente químico. Como consecuencia, su magnitud difiere de \mathbf{B}_0 . Entonces, la frecuencia de resonancia también varía y este fenómeno es conocido como el **cambio químico**. Forma las bases para aplicaciones del NMR en química y campos relacionados.

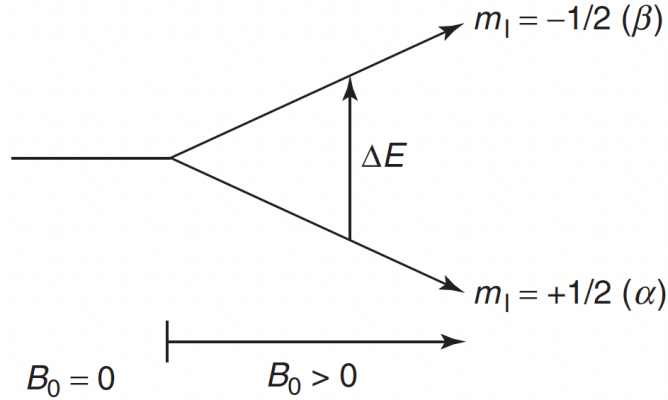


Figura B.2: Separación Zeeman Nuclear.

B.1. Apantallamiento magnético por los electrones

En realidad los núcleos no se encuentran aislados, sino que están rodeados de electrones que los protegen parcialmente del campo magnético externo a los que son sometidos. Estos electrones se mueven de tal forma que inducen un campo magnético que se opone al campo externo. La nube electrónica forma una corriente eléctrica en movimiento, que es respuesta al campo externo. Por lo que el campo magnético externo que interactúa con el núcleo es más débil, es decir, se dice que el núcleo está apantallado. Este apantallamiento es muy importante desde el punto de vista experimental ya que el campo magnético efectivo (B_{eff}) que siente un protón dentro de una molécula es siempre menor que el campo externo, entonces para que el núcleo entre en resonancia, este campo debe ser mucho mayor:

$$B_{eff} = B_0 - B_{local} \quad (\text{B.11})$$

El campo magnético local debido al apantallamiento está descrito de la siguiente forma:

$$B_{local} = B_0(1 - \sigma), \quad (\text{B.12})$$

donde σ es la constante de apantallamiento, la cual es proporcional a la densidad electrónica del orbital $1s$ del átomo de hidrógeno y σB_0 es la magnitud del campo

secundario inducido en el protón. Ya que el campo local en el núcleo es más pequeño que B_0 , la condición de resonancia se cumple a una frecuencia más baja de la que se esperaría. El apantallamiento de los núcleos que da origen a las señales del espectro incrementa de izquierda a derecha, el cual es opuesto a la dirección de la escala de frecuencias. Notamos también que σ es anisotrópico y para los núcleos de las moléculas que tienen una posición fija en el campo magnético, y, como en los sólidos, tienen una dependencia direccional con respecto a B_0 . En términos matemáticos, σ es un tensor que puede ser escrito en forma diagonal usando una transformación adecuada:

$$\sigma = \begin{vmatrix} \sigma_{11} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{22} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33} \end{vmatrix} \quad (\text{B.13})$$

En sólidos $\sigma_{11} \neq \sigma_{22} \neq \sigma_{33}$, pero en líquidos, debido al movimiento rotacional, el cambio químico es medido como la traza de la matriz simétrica:

$$\text{tr}\sigma = \frac{1}{3}(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}), \quad (\text{B.14})$$

comparado con el NMR de los sólidos, la situación es más sencilla para el NMR de los líquidos.

En el caso de una distribución electrónica esférica no perturbada, tal como existe en el átomo de hidrógeno, la corriente inducida de cargas, deja un efecto puramente diamagnético. El valor de σ puede ser calculado por la fórmula de Lamb de la densidad electrónica $\rho(r)$ que rodea los núcleos:

$$\sigma = \frac{\mu e^2}{3m_e} \int_0^\infty r \rho(r) dr \quad (\text{B.15})$$

donde $\rho(r)$ es en sí una función de r de los núcleos y los otros términos son constantes bien conocidas.

En moléculas la situación es más compleja, pero aquí uno debe de considerar la corriente electrónica dentro de toda la molécula. En estos casos se puede mostrar que la perturbación de la simetría esférica de la distribución electrónica causada por la presencia de otros núcleos reduce el efecto diamagnético. Esta disminución puede ser tratada como consecuencia a un momento paramagnético que refuerza el efecto del campo externo B_0 . El valor de σ en moléculas corresponde a la suma de componentes diamagnéticos y paramagnéticos del movimiento electrónico inducido:

$$\sigma = \sigma_{dia} + \sigma_{para} \quad (\text{B.16})$$

Los cálculos teóricos de los cambios químicos se basan en métodos químicos cuánticos avanzados y, a menudo, se limitan a moléculas pequeñas. Es necesario hacer uso de aproximaciones simples o correlaciones empíricas para el caso de modelos más complejos. Las contribuciones de los vecinos (los demás núcleos) deben ser representados por un tercer término, σ' y de la ecuación (B.16) se sigue que:

$$\sigma = \sigma_{dia}^{local} + \sigma_{para}^{local} + \sigma' \quad (\text{B.17})$$

donde σ_{dia}^{local} y σ_{para}^{local} ahora son contribuciones diamagnéticas y paramagnéticas a la constante de apantallamiento de los núcleos correspondientes.

Para los protones, σ_{dia}^{local} y σ' son de importancia primordial, ya que los cálculos teóricos muestran que los efectos paramagnéticos fuertes surgen solo para los núcleos donde están disponibles orbitales atómicos energéticamente bajos y se produce una mezcla de las funciones de onda del estado fundamental y del estado excitado a través del campo magnético externo. Así, en el caso del flúor, por ejemplo, la contribución paramagnética dominante al desplazamiento químico es esencialmente el resultado de la disponibilidad de orbitales p bajos.

Si todos los protones de una molécula estuvieran apantallados de la misma manera, entrarían en resonancia con la misma frecuencia y campo magnético. Pero esto no es cierto, ya que cada núcleo se encuentra en diferentes entornos electrónicos, por tanto, se encuentran protegidos o apantallados de diferente forma, lo que provoca diferentes frecuencias de emisión. Estas emisiones son únicas en la espectroscopia NMR.

Las variaciones en las frecuencias de absorción de resonancia magnética nuclear, que tienen lugar a distinto apantallamiento de los núcleos, es llamado *desplazamiento químico*.

En la práctica es difícil medir el campo magnético al que el protón absorbe con suficiente exactitud para distinguir protones individuales ya que las absorciones solo difieren en unas pocas milésimas. Un método más exacto para expresar los desplazamientos químicos es determinar el valor respecto a un compuesto de referencia que se añade a la muestra. La diferencia en la intensidad del campo magnético necesario para la resonancia de los protones de la muestra y de los protones de referencia se pueden medir ahora con mejor exactitud:

$$\delta(ppm) = \frac{\nu_{muestra} - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \times 10^6 \quad (\text{B.18})$$

El compuesto de referencia usado comúnmente en la resonancia magnética nuclear es el tetrametilsilano ($(CH_3)_4Si$). Como el silicio es menos electronegativo que

el carbono, los grupos metilo del tetrametilsilano son relativamente ricos en electrones, es decir, sus protones están fuertemente apantallados. Como consecuencia de este apantallamiento, estos protones absorben a una intensidad de campo mayor que el resto de los protones enlazados al carbono o a otros elementos, de manera que casi todas las señales de resonancia magnética nuclear aparecen a campos más bajos (hacia la izquierda del tetrametilsilano). Además, todos los protones del tetrametilsilano absorben con el mismo desplazamiento químico dando una única absorción intensa.

La escala más común de desplazamiento químico es la escala δ en la que la absorción del tetrametilsilano se define como 0.00δ . La mayor parte de los protones absorbe a campos menores que el tetrametilsilano, de modo que la escala δ aumenta hacia los campos menores. La mayoría de las señales de los protones (1H) varía entre 0 y 12δ , mientras que las señales de ^{13}C varía entre 0 y 250δ .

En el caso de los derivados aromáticos, el campo magnético externo induce una corriente en el anillo aromático que se opone a dicho campo externo. Sin embargo, estas líneas de campo inducido se curvan y en la parte exterior del anillo y se suman al campo externo, por lo que los protones están desapantallados y absorben a valores bajos de campo magnético aplicado, de ahí que la mayor parte de los protones aromáticos absorben a rangos de $7-8 \delta$.

Por otro lado, los protones vinílicos de un alqueno están desprotegidos o desapantallados por los electrones π del mismo modo que se desapantallan los protones aromáticos. Sin embargo, este efecto no es tan grande en el caso del alqueno, ya que no existe el anillo tan efectivo de electrones que hay en los derivados del benceno. Una vez más, en los alquenos, el movimiento de los electrones π genera un campo magnético inducido que se opone al campo magnético externo en la parte media del doble enlace. No obstante, los protones vinílicos están en la periferia de este campo, donde el campo inducido no se opone sino que refuerza el campo externo. Como resultado de este efecto desapantallante, la mayor parte de los protones del vinilo absorben entre $5-6 \delta$.

Por otra parte, los protones acetilénicos absorben entre $2.5-3 \delta$. Esto es debido a que la densidad electrónica de un triple enlace forma un cilindro que rodea al enlace $\sigma C - C$, de manera que el protón acetilénico queda situado a lo largo del eje de dicho campo inducido quedando completamente apantallado, de ahí que este protón se encuentre a valores de desplazamiento químico mucho menores que en el caso de un protón vinílico.

B.2. Acoplamiento espín-espín

Un protón en un espectro de resonancia magnética nuclear está sujeto al campo magnético externo como al campo inducido por los electrones que lo rodean. Además, si en su entorno hay otros protones, sus campos magnéticos, aunque sean pequeños afectan a la frecuencia de absorción del protón que se está observando.

En las espectroscopias existen desdoblamientos en las señales de absorción. Este desdoblamiento de señales en multipletes, denominado desdoblamiento de espín, se origina cuando los espines magnéticos de dos tipos diferentes de protones interactúan. Cuando esta interacción ocurre se dice que existe un acoplamiento magnético. El desdoblamiento de espín-espín se explica teniendo en cuenta todos los posibles espines individuales de los protones. El desdoblamiento de espín es una propiedad recíproca, es decir, si un protón desdobra a otro, el segundo protón debe desdoblar al primero. En general, la multiplicidad o número de picos de una señal, viene dada por la regla $N + 1$, donde N es el número de protones equivalentes que desdoblan una señal.

Las áreas relativas del multiplete $N + 1$ vienen dadas por el triángulo de Pascal:

No. de Protones	No. de Picos (multiplicidad)	Relaciones de área
0	1 (singulete)	1
1	2 (doblete)	1 1
2	3 (triplete)	1 2 1
3	4 (cuadruplete)	1 3 3 1
4	5 (quintuplete)	1 4 6 4 1
5	6 (sextuplete)	1 5 10 10 5 1

Tabla B.1: Relaciones de área (triángulo de Pascal.)

B.3. Orbitales Atómicos Invariantes de Norma

Para los cálculos, una manera de desarrollar una teoría de perturbación de Hartree-Fock es usando un conjunto base de orbitales invariantes de norma (*Gauge Invariant Atomic Orbitals*, GIAO). Para asegurar este invariante de norma debemos escribir cada orbital molecular ψ_j como una combinación lineal de GIAO ϕ_μ ,

$$\psi_j = \sum_{\mu} c_{\mu j} \phi^{\mu} \quad (\text{B.19})$$

donde $c_{\mu j}$ son los coeficientes de la combinación lineal de orbitales atómicos y

$$\phi_{\mu} = \exp \left[- \left(\frac{i}{c} \right) \mathbf{A}_{\mu} \cdot \mathbf{r} \right] \chi_{\mu}. \quad (\text{B.20})$$

Aquí $\mathbf{A}_{\mu} = \frac{1}{2} \mathbf{H} \wedge \mathbf{R}_{\mu}$, donde \mathbf{R}_{μ} es el vector distancia del origen arbitrario al núcleo sobre el cual ϕ_{μ} está localizado, y χ_{μ} es el orbital atómico en la ausencia del campo magnético.

Los coeficientes LCAO son determinados aplicando el principio variacional a la energía de:

$$\mathcal{H}(\mathbf{H}, \mu_A, \mu_B, \dots) \Psi(\mathbf{H}, \mu_A, \mu_B, \dots) = E(\mathbf{H}, \mu_A, \mu_B, \dots) \Psi(\mathbf{H}, \mu_A, \mu_B, \dots) \quad (\text{B.21})$$

sujeto a la restricción de ortogonalidad entre los orbitales moleculares ψ_j . Para moléculas de capa cerrada esto nos lleva a las ecuaciones de Roothan [72],

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - \epsilon_j S_{\mu\nu}) c_{\nu j}. \quad (\text{B.22})$$

Los elementos de la matriz de Fock $F_{\mu\nu}$ están dados por:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + G_{\mu\nu}. \quad (\text{B.23})$$

B.4. Susceptibilidad Magnética

En electromagnetismo, la susceptibilidad magnética, es una medida que indica que tanto un material se magnetiza cuando se le es aplicado un campo magnético [74, 75]. Es la relación entre la magnetización \mathbf{M} (momento magnético por unidad de volumen) y la intensidad del campo de magnetización aplicado \mathbf{H} . Esto permite una clasificación simple, en dos categorías, de las respuestas de la mayoría de los materiales a un campo magnético aplicado: una alineación con el campo magnético, $\chi > 0$, llamado paramagnetismo, o una alineación contra el campo, $\chi < 0$, llamado diamagnetismo.

La susceptibilidad magnética volumétrica, representada como χ_{ν} está definida en el Sistema Internacional por la siguiente relación:

$$\mathbf{M} = \chi_{\nu} \mathbf{H}, \quad (\text{B.24})$$

donde \mathbf{M} es la magnetización del material y \mathbf{H} es la intensidad del campo magnético, por lo que χ_ν es una magnitud adimensional.

La inducción magnética \mathbf{B} , puede calcularse mediante:

$$\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M}) = \mu_0(1 + \chi_\nu)\mathbf{H} = \mu\mathbf{H}, \quad (\text{B.25})$$

donde μ_0 es la permeabilidad magnética del vacío y $(1 + \chi_\nu)$ representa la permeabilidad relativa del material. Por lo que la susceptibilidad magnética volumétrica χ_ν y la permeabilidad magnética μ se relacionan mediante la siguiente fórmula:

$$\mu = \mu_0(1 + \chi_\nu). \quad (\text{B.26})$$

Apéndice C

Parámetros del los cálculos Computacionales

A continuación se muestra una tabla con algunos parámetros usados en los cálculos computacionales de los BNNTs y los fármacos anti-cancerígenos:

Parámetros usados en las metodologías	
Convergencia en el proceso de optimización	Error solicitado $\leq 10^{-4}$
Puntos en el espacio k en Material Studio	$2 \times 2 \times 3$
Constante dieléctrica del agua (solvente)	78.39
SCF	0.1kcal/mol
Guess Inicial en fármacos para SCF	Harris
Funcionales utilizados	PBE, M062x, wB97xD*

Tabla C.1: * Los parámetros fundamentales de los funcionales DFT se encuentran en las respectivas referencias, mostradas en el texto de esta tesis y así como también el criterio de la selección de estos.