



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

“ESTUDIO TEÓRICO DE LA
 β -FRAGMENTACIÓN DE
RADICALES ANÁLOGOS
ALQUÍLICOS β -FOSFATOXILOS DE
NUCLEÓTIDOS. PARADOJA
ADN/ARN”.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

CYNTIA ALEJANDRA ROMERO BERMÚDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JULIO MANUEL HERNÁNDEZ PÉREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. FERNANDO SARTILLO PISCIL

Puebla, Pue. Marzo 2015

"El misterio es la cosa más bonita que podemos experimentar. Es la fuente de todo arte y ciencia verdadera."

Albert Einstein



*El presente trabajo fue presentado en la XIII
Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica,
celebrada del 5 al 8 de Noviembre de 2014, en el
auditorio CSAM de la UNAM, campus
Morelia.*

Dedicatoria

A mis padres Hugo y Rebeca, por enseñarme el valor de la vida, por ser mis guías y por brindarme su apoyo, esfuerzo y dedicación.

Agradecimientos

LA GRATITUD ES UNO de los valores que definen el rumbo de los seres humanos, el pilar de todo logro jamás se alcanza solo, la familia es el núcleo que determina al individuo, es por ello que en mi madre, Rebeca Bermúdez, encuentro el apoyo, la paciencia y la ayuda en todo lo que he hecho hasta el día de hoy. En mi padre, Hugo Romero, la experiencia, la motivación y el sabio consejo. A los dos les agradezco su amor, entrega y confianza.

A mi hermana Denniss quien ha sido un ejemplo de dedicación y esfuerzo, por enseñarme que a partir de ello se cumplen los sueños. Además de que ha sido mi guía a lo largo de toda mi vida y me ha demostrado que a pesar de las circunstancias siempre estará conmigo.

A mis hermanos Angélica y Hugo que siempre han confiado en mí, mis eternos cómplices, por alentarme y apoyarme en cada momento. Gracias por esos consejos que me han apoyado a enfrentar los estragos de la vida moderna.

A mi director de tesis, Dr. Julio Hernández, por su paciencia y dedicación a lo largo del tiempo que trabajé en el laboratorio; por sus enseñanzas y motivaciones, por creer en mí y por confiar en mi capacidad. Además de darme la oportunidad de realizar este trabajo. Le agradezco que haya sido mi asesor; además de ser mi consejero, mi amigo y una persona de la que he aprendido tantas cosas.

Al Dr. Fernando Sartillo por sugerir el trabajo de tesis y por su apoyo durante su realización. Le agradezco por sus revisiones y observaciones a lo largo de la investigación.

Al M.C. Jacinto Sandoval por todo el apoyo que me ha dado, por brindarme su amistad y sobretodo por ser mi maestro, ya que de él he aprendido la importancia de la disciplina, la responsabilidad y la paciencia. Sin tu ayuda no habría llegado a la conclusión de este trabajo.

A Oscar Alejandro Pérez quien en este tiempo me ha demostrado que siempre se puede sonreír frente a la adversidad y un ejemplo de que la juventud tiene en estos tiempos la virtud de transformar al mundo.

A José Antonio Rosaldo quien participa en mi vida como una persona que demuestra ánimo y muchas enseñanzas a lo largo de esta carrera, por creer en mi capacidad y por ser una fortaleza todo este tiempo.

A los integrantes del laboratorio de Físicoquímica Teórica: Dr. Flor Pilar, Yazmín Carrasco y Sonia Cerón que me han dado su amistad. Principalmente a mi amigo Luis Alfredo Nuñez que me ha dado su apoyo incondicional; gracias por escucharme y por la paciencia que me has tenido en todo este tiempo.

A mi amigo Luis Fernando Conde que ha sido mi mayor cómplice y consejero, con quien he compartido momentos que rebasan el bien y el mal para perdurar en la memoria, fundamental en la vida de toda persona.

A Raymundo Hernández que ha sido mi consejero y mi amigo todos estos años. También te agradezco por todo lo que me has enseñado y por el tiempo que dedicaste, ya que gracias a eso pude enfrentar esta etapa académica.

A Viridiana Vargas y Manuel Ledo quienes fueron siempre amigos de esos que en la vida universitaria son necesarios para disfrutar y aprender. Gracias por esta bella etapa.

A mis amigas Diana Gutiérrez, Esmeralda Santamaría e Ivon Elías por su alegría, compren-

sión, cariño y por su apoyo incondicional.

A las personas que me han ayudado a lo largo de mi formación profesional; profesores, compañeros, amigos y al comité revisor. Principalmente aquellas personas con las que he vivido grandes momentos: Alan Pérez, Alfredo Arellano, Pavel Solís y Xadeni Burgos que han sido mis amigos y colegas a lo largo de esta etapa.

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por la beca otorgada a lo largo del trabajo.

Así como a todos aquellos hombres y mujeres que han dedicado su vida a la noble labor de la ciencia.

Contenido

Abreviaturas	xxi
1 Introducción	1
2 Antecedentes y Objetivos	5
2.1 Paradoja ADN/ARN	5
2.2 Justificación e hipótesis	13
2.3 Objetivos	15
3 Marco teórico	17
3.1 Métodos de la química computacional	17
3.1.1 Ecuación de Schrödinger	17
3.1.2 Método de Hartree-Fock	19

3.1.3	Conjuntos bases	21
3.1.4	Teoría de funcionales de la densidad	25
3.1.5	Teoría de Orbitales Atómicos Naturales (NBO)	28
3.1.6	Teoría del estado de transición	33
3.1.7	Contaminación de espín	35
4	Metodología	37
4.1	Geometría de mínima energía	38
4.1.1	Adición radicalaria de PhS [•]	38
4.1.2	Reacción de β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo	39
4.2	Coordenada de reacción intrínseca	39
4.3	Análisis de orbitales de enlace natural	40
4.4	Equipo	40
5	Resultados y discusión	43
5.1	Adición radicalaria de PhS [•]	44
5.1.1	Optimización de la geometría y estudio conformacional	44
5.1.2	Barreras energéticas	48
5.1.3	Coordenada de reacción intrínseca	52

5.1.4	Análisis de orbitales de enlace natural	57
5.2	Reacción de β -fragmentación	62
5.2.1	Optimización de la geometría y estudio conformacional	63
5.2.2	Barreras energéticas	63
5.2.3	Coordenada de reacción intrínseca	66
5.2.4	Análisis de orbitales de enlace natural	71
5.2.5	Análisis de la densidad de espín y análisis de cargas	76
6	Conclusiones	79
A	Apéndice	83
A.0.6	Manual de gráficos de NBO en Chemcraft	83



Índice de Figuras

1.1	Reacción global: formación de compuestos alílicos a partir de modelos de nucleótidos.	3
2.1	Azúcares de los ácidos nucleicos	6
2.2	Ejemplos de nucleótidos	6
2.3	Bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos	7
2.4	Unión de nucleótidos a la cadena de ácidos nucleicos	7
2.5	Estructura de doble hélice del ADN	8
2.6	Degradación del ADN: modelo propuesto por Giese	10
2.7	Moléculas de estudio: modelos análogos de nucleótidos	11
2.8	Formación de radical catiónico C4, β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo	11

2.9	Tiempo de reacción contra la relación entre el compuesto 1 con R = OMe y con R = H	12
2.10	Reacción global: formación de compuestos alílicos a partir de modelos de nucleótidos	13
2.11	Propuesta de la β -fragmentación de modelos de nucleótidos	14
3.1	Coordenada de reacción intrínseca	34
3.2	Representación de esquema restringido y no restringido	36
4.1	Formación de radical catiónico C4 vía una β -fragmentación del radical 2	37
4.2	Adición radicalaria del radical tiofenilo	38
4.3	Reacción de β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo	39
5.1	Formación del radical catiónico, mecanismo de reacción propuesto para la β -fragmentación del radical libre (intermediario-1)	43
5.2	Adición radicalaria del radical tiofenilo	44
5.3	Gráfico de energías totales del análogo de nucleótido de ADN (vacío y con efecto de disolvente)	49
5.4	Gráfico de energías totales del análogo de nucleótido de ARN (vacío y con efecto de disolvente)	51
5.5	Gráfico de energías totales de los análogos de nucleótidos de ADN y ARN (vacío y con efecto de disolvente)	52

5.6 IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (vacío)	53
5.7 IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (disolvente)	54
5.8 IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (vacío)	55
5.9 IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (disolvente)	56
5.10 Análisis de orbitales de enlace natural (1ra fila) TS-1 _D , (2da fila) TS-1 _R	58
5.11 Análisis de orbitales de enlace natural (1ra fila) intermediario-1 _D , (2da fila) intermediario-1 _R	59
5.12 Reacción de β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo	62
5.13 Barreras energéticas (TS-2)	66
5.14 IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (disolvente)	67
5.15 IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (vacío)	68
5.16 IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (disolvente)	69
5.17 IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (vacío)	70
5.18 Análisis de orbitales de enlace natural (1ra fila) TS-2 _D , (2da fila) TS-2 _R	72
5.19 Orden de enlace de (1ra fila) intermediario-1 _D y TS-2 _D , (2da fila) intermediario-1 _R y TS-2 _R	75

5.20 Densidad de espín (1ra fila), análisis de cargas (2da fila) del TS-2 _D	77
5.21 Densidad de espín (1ra fila), análisis de cargas (2da fila) del TS-2 _R	78
A.1 Orbitales de enlace natural (NBO) de segundo orden de perturbación	84
A.2 Nueva ventana	85
A.3 Archivos generados	85
A.4 Orbitales que grafica Chemcraft	86
A.5 Orbitales alfa y beta	86
A.6 Gráfico de orbitales de enlace natural (NBO)	87
A.7 Gráfico de orbitales de enlace natural (NBO)	87

Índice de Tablas

3.1	Forma de los orbitales	24
3.2	Características de los tipos de NBOs	31
4.1	Características de los servidores utilizados	41
5.1	Geometrías optimizadas de reactivos, TS-1 e intermediario del análogo de nucleótido de ADN (vacío y metanol)	46
5.2	Geometrías optimizadas de reactivos, TS-1 e intermediario del análogo de nucleótido de ARN (vacío y metanol)	47
5.3	Valores de energía de análogo del nucleótido de ADN (vacío)	48
5.4	Valores de energía del análogo de nucleótido de ADN (disolvente)	48
5.5	Valores de energía del análogo de nucleótido de ARN (vacío)	50
5.6	Valores de energía del análogo de nucleótido de ARN (disolvente)	50

5.7	Valores obtenidos del cálculo de orbitales de enlace natural	61
5.8	Geometrías optimizadas de análogos de nucleótidos (vacío y metanol)	64
5.9	Valores de energía de análogo de nucleótido de ADN	65
5.10	Valores de energía de análogo de nucleótido de ARN	66
5.11	Valores obtenidos del cálculo de orbitales de enlace natural (TS-2)	73
A.1	Nomenclatura de los orbitales	84

Abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico
ARN	ácido ribonucleico
DFT	teoría de los funcionales de la densidad
GGA	aproximación de gradiente generalizado
GTO	orbital de tipo gaussiano
HF	Hartree-Fock
IRC	coordenada de reacción intrínseca
LDA	aproximación de densidad local
LP	par electrónico libre
NBO	orbitales naturales de enlace
OA	orbital atómico
OM	orbital molecular
PCM	modelo continuo polarizable
SCF	método de campo auto-consistente
SEP	superficie de energía potencial
SOMO	orbital molecular semiocupado
STO	orbital de tipo Slater
TS	estado de transición
u.a.	unidades atómicas
ZPE	energía de punto cero

Introducción

LA DIVERSIDAD QUE EXISTE entre los seres vivos, esta dada por la expresión genética, regulada por el propio organismo y el ambiente que lo rodea. La información genética de cada especie se encuentra contenida en moléculas de gran tamaño denominadas ácidos nucleicos (ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN)), encargados del almacenamiento y transmisión de la información genética, siendo uno de los componentes más importantes de la célula y del propio organismo. Existen factores que llegan a alterar el funcionamiento de la célula, los cuales ocasionan la aparición de enfermedades degenerativas, envejecimiento celular, inflamación, enfermedades cardiovasculares e incluso la estimulación de agentes cancerígenos. Uno de los factores que alteran a los ácidos nucleicos son los radicales libres. Por esta razón, el estudio de los ácidos nucleicos cobra gran importancia. Sin embargo, es difícil estudiar moléculas tan grandes que se encuentran en un ambiente químico cambiante, formado por una infinidad de especies químicas. Inclusive el estudio de un fragmento de material genético resulta complicado, debido a lo susceptible que es el material genético ante cambios en su ambiente, además de varios problemas técnicos que se presentan durante su análisis. Esto se complica si se quiere observar el comportamiento que presenta el material genético con radicales libres; una alternativa es el estudio por separado de las unidades que conforman a los ácidos nucleicos denominados nucleótidos, los cuales son estructuras formadas por un azúcar, una base nitrogenada y un grupo fosfato. Cuando se degrada el ADN se generan radicales libres alquílicos β -fostatoxilos, los cuales son intermediarios en dicha degradación.

Existen dos mecanismos para explicar la degradación aeróbica del ADN mediada por la acción inicial de fármacos como las Fe-bleomicinas y las enidinas de procedencia natural. Estos mecanismos fueron propuestos por Stubbe [1, 2] y Giese [3], respectivamente. La diferencia fundamental es que Giese propone la formación de un radical catiónico de alta inestabilidad [4].

Crich y colaboradores [5,6] explicaron la diferencia de velocidad de degradación de los ácidos nucleicos ante la presencia de radicales libres a partir de modelos de nucleótidos de ADN y ARN (Figura 1.1). Este modelo se basa en el estudio previo de Giese donde la presencia de un radical catiónico en C3-C4 fue postulado como intermediario clave en la degradación del ADN. La diferencia entre los compuestos modelos es el sustituyente que se encuentra en C2 del anillo, siendo $R = H$ en el modelo de ADN y en el de ARN $R = OCH_3$ (Figura 1.1). El entendimiento de la degradación de la divergencia en reactividad del ADN y ARN es conocida por algunos investigadores como la paradoja ADN/ARN; ya que explicaría el porque se degrada más rápido el ADN ante radicales libres, por lo cual debe permanecer en el núcleo de la célula, mientras que el ARN al ser más lenta su degradación puede ser el transmisor de la información genética. Sin embargo, el trabajo no explica la reacción a partir de cambios en la estructura electrónica del compuesto **1**. Una forma de explicar este comportamiento es a través de cálculos teóricos. Por tanto, el presente trabajo de tesis intenta explicar, desde un punto de vista teórico, la diferencia de reactividad de los modelos de ADN y ARN. Hasta donde sabemos, no existe un trabajo teórico que permita explicar las observaciones de Crich y colaboradores, por lo cual este trabajo resulta importante, ya que a partir de él se puede determinar el comportamiento electrónico de la reacción de β -fragmentación del radical β -fostatoxilo y con ello explicar las características químicas del sistema con ambos sustituyentes.

El trabajo se encuentra estructurado de la siguiente forma:

En el capítulo 2, *antecedentes y objetivos*, se da un panorama general sobre los pasos de la expresión genética y las características de los ácidos nucleicos. Se describe el trabajo hecho por Crich y las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción radicalaria, así como los resultados que obtuvo. Siguiendo con la justificación del trabajo, hipótesis y los objetivos establecidos.

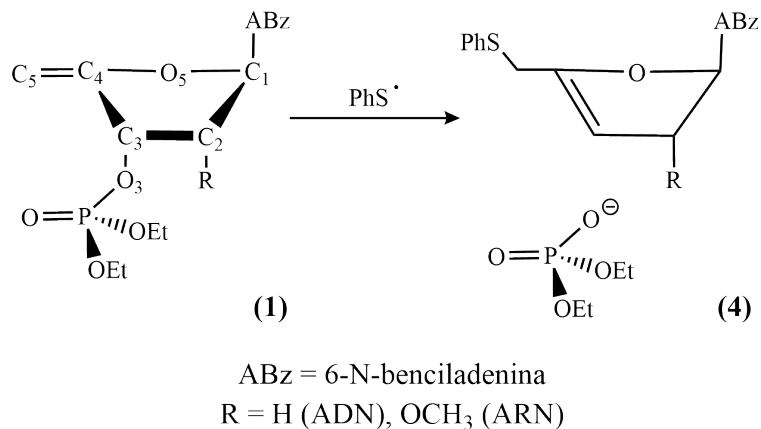


Figura 1.1: Reacción global: formación de compuestos alílicos a partir de modelos de nucleótidos.

En el Capítulo 3, *marco teórico*, se presentan los temas necesarios para el entendimiento de los resultados reportados, los fundamentos de las herramientas utilizadas y de las teorías que se emplearon, tales como: teoría de funcionales de la densidad, teoría de orbitales de enlace natural y teoría del estado de transición.

En el Capítulo 4, *metodología*, se muestran los métodos y herramientas que se utilizaron en cada etapa del trabajo de tesis, así como el nivel de teoría de los cálculos teóricos; a partir del cual, se obtuvieron los resultados del estudio de la reacción representada en la figura 1.1, mostrados en el capítulo 5, *resultados y discusión*, donde se analiza el comportamiento electrónico de los modelos de nucleótidos ante radicales libres. Estos resultados se dividen en dos partes: en la primera se describen los resultados obtenidos de la adición radicalaria del radical tiofenilo a los análogos de nucleótidos; mientras que en la segunda se describen los resultados de la reacción de β -fragmentación del radical β -fostatoxilo. En ambas partes se describen las energías de los compuestos, el camino de reacción y el análisis de los orbitales de enlace natural.

En el Capítulo 6 se presentan las *conclusiones* a las que se han llegado con base en los resultados reportados en el capítulo anterior. Además, se mencionan las aportaciones del trabajo y su relevancia.

Antecedentes y Objetivos

2.1 Paradoja ADN/ARN

LOS ÁCIDOS NUCLEICOS desempeñan una función central en la producción y el funcionamiento de las células. El ácido desoxirribonucleico (ADN) se encarga exclusivamente de almacenar la información genética en el núcleo, mientras que el ácido ribonucleico (ARN) participa en la mayor parte de los pasos de la expresión genética y de la biosíntesis de las proteínas [7]. El ADN y ARN se diferencian, principalmente, por el tipo de azúcar que los conforma y por una de las bases que contienen, además de que el ADN puede formar dobles hélices, mientras que el ARN se encuentra como una sola cadena. El azúcar que forma parte de la estructura del ARN es una aldopentosa, conocida comúnmente como **D-ribosa** (figura 2.1), la cual es un anillo de 5 átomos de carbono y un grupo funcional aldehído (CH_2OH). Además de tener grupos hidroxilo (OH) en el anillo. Por otra parte, cuando el grupo hidroxilo del carbono 2 de la D-ribosa es sustituido por un átomo de hidrógeno, se forma la **2-desoxi-D-ribosa** (Figura 2.1), la cual es el azúcar que conforma al ADN.

Los ácidos nucleicos están compuestos por la unión de varios nucleótidos. Los nucleótidos (figura 2.2) están formados por la unión de un azúcar, una base nitrogenada y un grupo fosfato:

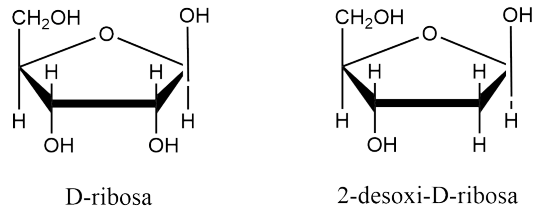


Figura 2.1: Azúcares de los ácidos nucleicos

- Un azúcar, D-ribosa en el ARN y 2-desoxi-D-ribosa para el ADN (Figura 2.1). Los azúcares que forman a los ácidos nucleicos tienen la función de dar estabilidad y estructura a la molécula.
- Una base nitrogenada, la cual es una molécula heterocíclica que deriva de bases púricas (guanina y adenina) y pirimídicas (citosina y timina). Estas bases (Figura 2.3) se encuentran presentes en los nucleótidos que conforman el ADN; mientras que en el ARN se cambia la timina por uracilo, el cual se diferencia de la timina por la ausencia del grupo metilo en el carbono 5. La función de las bases nitrogenadas es almacenar la información genética [8, 9].
- Un grupo fosfato, encargado de la unión entre los nucleótidos (Figura 2.4), permitiendo la formación de una cadena de ácido nucleico [9, 10].

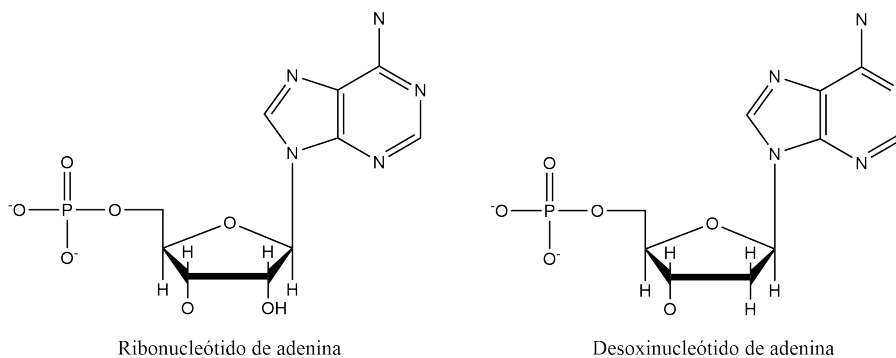


Figura 2.2: Ejemplos de nucleótidos

El ADN es una molécula lineal de gran longitud, formada por la unión de unidades de desoxinucleótidos los cuales se adicionan a la cadena (Figura 2.4). En la molécula de ADN se

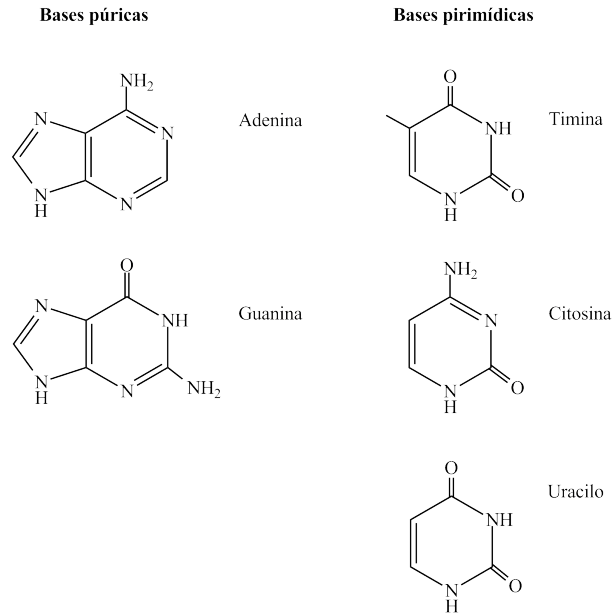


Figura 2.3: Bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos

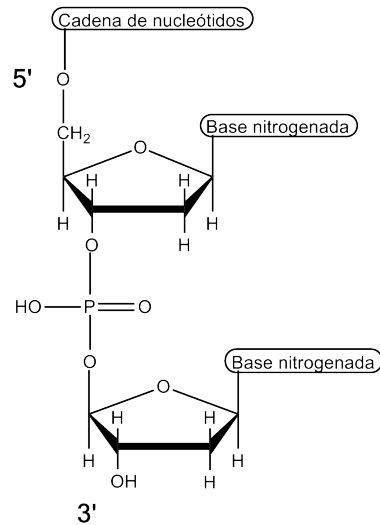


Figura 2.4: Unión de nucleótidos a la cadena de ácidos nucleicos

encuentran 2 cadenas, que se unen a través de enlaces de hidrógeno (figura 2.5). El nucleótido de adenina de la primera cadena se une con el de timina de la segunda, formando 2 enlaces de hidrógeno entre ellas; de la misma forma el nucleótido de citosina se une con el de guanina, formando 3 enlaces de hidrógeno, los cuales proporcionan la estructura de doble hélice que caracteriza al ADN.

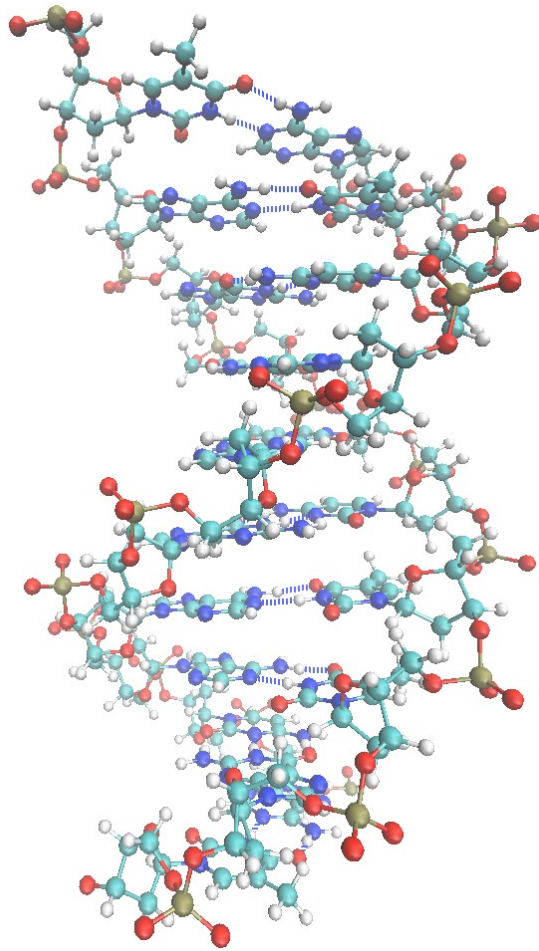


Figura 2.5: Estructura de doble hélice del ADN

Por otra parte, el ARN participa en la transferencia de la información genética y la síntesis de proteínas. Los tipos de ARN son: ARN mensajero, ARN de transferencia y ARN ribosomal.

La transcripción del material genético es un proceso que ocurre en el núcleo, donde la información genética es transferida del ADN a una cadena de ARN. La enzima ARN polimerasa separa las cadenas de ADN, de forma que los puentes de hidrógeno que las intercalan se rompen, dividiéndola en 2 hebras; continuando con la síntesis y maduración del ARN mensajero.

En células eucariotas el núcleo se encuentra separado del líquido intracelular por una doble membrana, a través de la cual, la molécula de ARN mensajero se ancla al poro nuclear de la membrana, permitiendo su salida del núcleo [10]; mientras que la molécula de ADN per-

manece en él.

Una vez que el ARN mensajero se encuentra en el líquido intracelular se dirige a los ribosomas, donde se une al ARN ribosomal y una molécula de ARN de transferencia forma aminoácidos con los nucleótidos del ARN mensajero, siguiendo el proceso hasta la estructura primaria de la proteína. Por tanto, el ADN y ARN, contienen la misma información, pero presentan un comportamiento químico muy diferente ya que pueden estar en distintos ambientes químicos.

La célula lleva a cabo varios mecanismos para regular su ambiente. A pesar de ello, existen ciertos factores que pueden llegar a alterar su funcionamiento; provocando la aparición de enfermedades degenerativas, mutaciones en el ADN, envejecimiento celular, inflamación, enfermedades cardiovasculares e incluso la estimulación de factores de crecimiento, es decir, estimulación de agentes cancerígenos. Uno de estos factores es la presencia de radicales libres, generados como productos de degradación de biomoléculas, ya sean carbohidratos, proteínas, lípidos o ácidos nucleicos; así como el metabolismo de los eritrocitos. Aunque también pueden ser inducidos por factores externos, tales como: radiaciones, fármacos y/o la exposición a metales pesados [7, 11, 12]. En el caso de fármacos, un ejemplo es un antibiótico con propiedades antitumorales llamado Fe-bleomicina (BLM), el cual se adhiere a la molécula de ADN, degradándola, dando origen a la formación de C4 radicales en los nucleótidos. Sin embargo, no provoca ningún efecto en el ARN; lo cual implica que el ARN es menos reactivo ante la BLM [6, 13]. Siendo los radicales libres alquílicos β -fostatoxilos intermediarios en la degradación de moléculas de ADN en los seres vivos [4].

De forma general existen dos mecanismos para explicar la degradación aeróbica del ADN mediada por la acción inicial de fármacos como las Fe-bleomicinas y las enidinas de procedencia natural. El primer mecanismo es propuesto por el grupo de Stubbe [1, 2] donde el radical C4 5 (Figura 2.6) reacciona con oxígeno molecular formando un radical peróxilo, el cual es reducido y ante el Fe^{2+} forma una especie química que es inestable, con lo cual se generan los productos de degradación 10 y 11. Sin embargo el grupo de Giese [3] modifica el mecanismo de Stubbe, al proponer que inmediatamente después de general al radical C4 5 se forma un radical catiónico 6, el cual debido al oxígeno molecular y al agua generan el intermediario 7, continuando con la

degradación del intermediario formando los compuestos **10** y **11**.

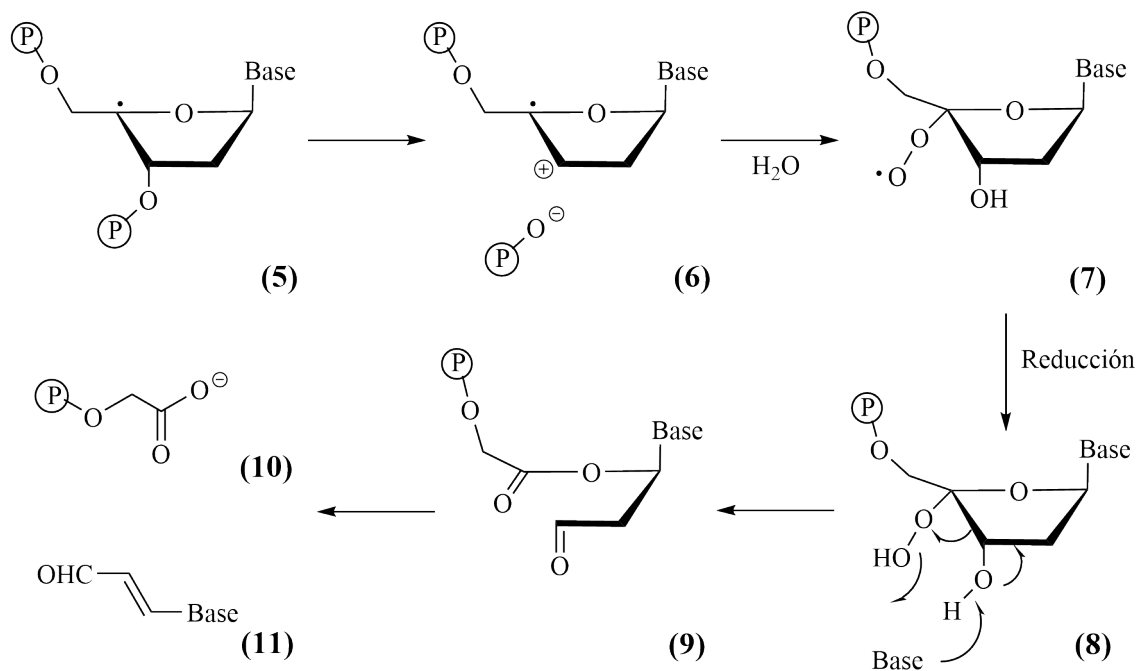


Figura 2.6: Degradación del ADN: modelo propuesto por Giese

A partir de los resultados de Stubbe y Giese, varios grupos de investigación han estudiado modelos de nucleótidos para dar un mayor entendimiento de la degradación del ADN. Un estudio físico-químico sobre la diferencia en degradación del ADN vs ARN ha sido desarrollado en el laboratorio por David Crich y Xue-Sheng Mo [6]. Estos autores estudiaron la reactividad de los nucleótidos análogos al ADN y ARN frente a radicales centrados en azufre (Figura 2.7). Observaron el efecto que tiene el sustituyente en la posición C2 del anillo en la formación del radical libre en C4 (Figura 2.8).

La reacción propuesta mostrada en la Figura 2.8, consiste en colocar el compuesto **1** (donde $R = H$) a una concentración 0.1 M con 30 equivalentes de tiofenol en CD_3OD/D_2O en una proporción 10:1. El sistema se encuentra a una temperatura de $40^\circ C$ y se usa como radical iniciador al di-*tert*-butil peroxalato. La reacción se lleva a cabo de forma rápida, obteniendo el compuesto **3** en un rendimiento del 87% en los primeros 10 minutos. Para el compuesto **1** (donde $R = OCH_3$) se utilizan las mismas condiciones de reacción, sin embargo la reacción no

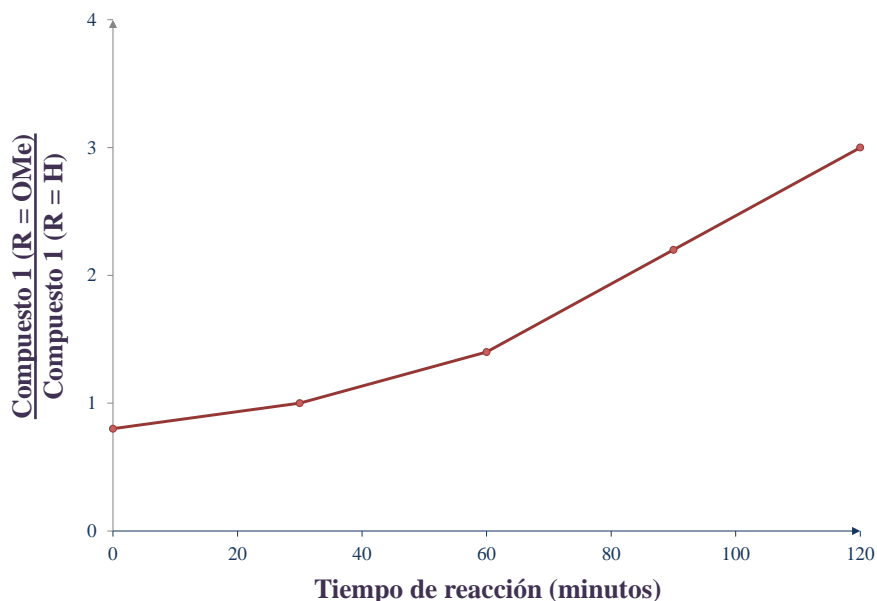


Figura 2.9: Tiempo de reacción contra la relación entre el compuesto **1** con R = OMe y con R = H

ambos casos el intermediario **2**, ya que el paso determinante de la reacción es la ruptura del fosfato. Sin embargo, la gran diferencia de reactividad entre el modelo de ribonucleótido y de desoxinucleótido, se atribuye al grupo OCH_3 del análogo de ribonucleótido, el cual desestabiliza al radical catiónico, por lo cual no se favorece la formación de los productos **4** (figura 2.10).

Años después Crich y Huang [5] llevaron un estudio donde se utilizaron los mismos modelos de nucleótidos mostrados en la Figura 2.7, pero en distintas condiciones de reacción; además de emplear otros compuestos similares a los del primer grupo de estudio. El marcaje isotópico fue realizado para determinar el proceso de reversibilidad de la β -fragmentación, sin embargo, en ningún experimento se observó la recombinación del ión fosfato, posiblemente debido a que el par iónico en contacto es muy cerrado, lo que impide una recombinación.

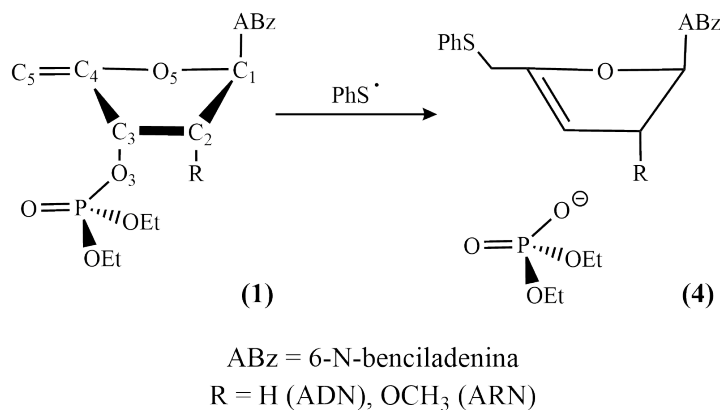


Figura 2.10: Reacción global: formación de compuestos alílicos a partir de modelos de nucleótidos

2.2 Justificación e hipótesis

En este trabajo de tesis se propone emplear cálculos teóricos para explicar las observaciones hechas por Crich y colaboradores. De igual forma que en los trabajos experimentales existen pocos trabajos que empleen química computacional para explicar la reacción a partir de cambios en la estructura electrónica de los reactivos, por lo cual el trabajo propuesto cobra gran importancia, ya que a partir del presente trabajo se podría encontrar el origen de la llamada "Paradoja ADN/ARN".

El mecanismo de degradación del análogo del ADN, es influenciado por el sustituyente OCH₃ en el átomo de C2. Por tanto, pensamos que la β -fragmentación se ve favorecida por la donación de densidad electrónica del átomo O5 al átomo C4. En otras palabras, el análogo del ARN es estabilizado, y no desestabilizado como propone Crich, por la hiperconjugación extendida originada por la presencia del grupo OCH₃ que es el responsable de esta paradoja (Figura 2.11).

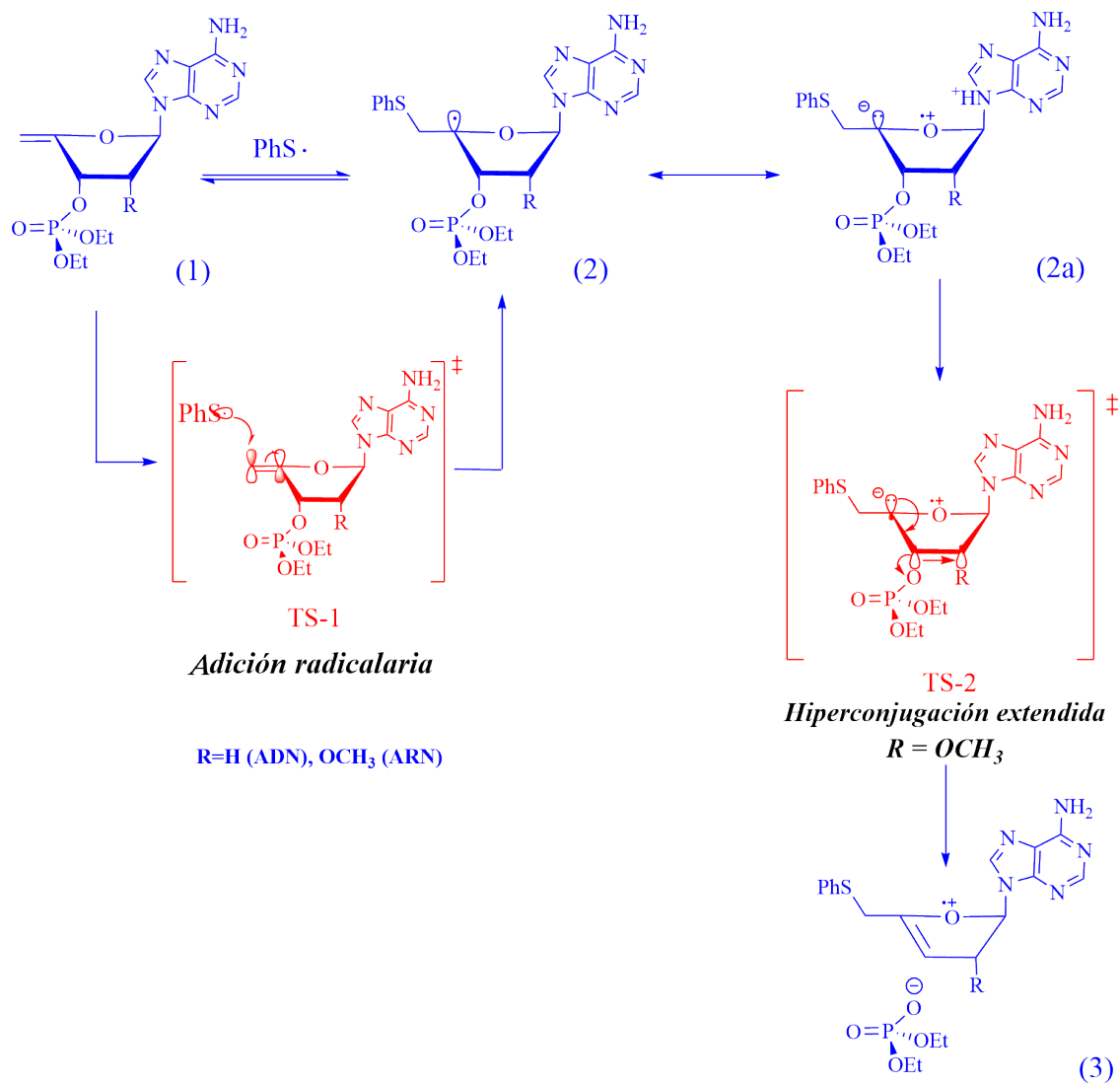


Figura 2.11: Propuesta de la β -fragmentación de modelos de nucleótidos

2.3 Objetivos

1. Objetivo general:

- Estudiar el mecanismo de degradación vía radicales libres de análogos al ADN y ARN utilizando como nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d,p) y HF/6-31+G(d,p).

2. Objetivos específicos:

- Obtener las geometrías de mínima energía de reactivos, estados de transición y productos, caracterizándolos por medio de un análisis de frecuencias.
- Obtener los caminos de reacción de mínima energía.
- Analizar el efecto del disolvente usando el modelo continuo de solvatación.
- Realizar un análisis de los orbitales naturales de enlace.
- Determinar las densidades de espín de los estados de transición para la β -fragmentación.

3.1 Métodos de la química computacional

LA QUÍMICA COMPUTACIONAL comienza a tener auge a finales de los años setenta, la cual se ha descrito como el modelo cuantitativo del comportamiento de los fenómenos químicos con técnicas computacionales y formalismos de la química teórica [14, 15].

La importancia de la química computacional radica en ser una herramienta que en conjunto con técnicas experimentales permiten explicar los fenómenos químicos, siendo ambas complementarias entre sí. La mecánica cuántica ha evolucionado a lo largo del tiempo, permitiendo comprender mejor los fenómenos que ocurren a nuestro alrededor, parezcan simples o no, dando una perspectiva diferente del mundo en el que vivimos. Se fundamenta en la ecuación propuesta por Erwin Schrödinger, cuya solución es llamada función de onda Ψ .

3.1.1 Ecuación de Schrödinger

La función de onda, Ψ , describe el comportamiento de sistemas microscópicos, desde sistemas con una partícula hasta sistemas complejos con N-partículas. La función de onda obedece a la ecuación de Schrödinger, la cual puede ser dependiente del tiempo e independiente del tiempo.

La ecuación dependiente del tiempo tiene la siguiente forma:

$$\hat{H}|\Psi(r, t)\rangle = i\hbar \frac{d}{dt}|\Psi(r, t)\rangle \quad (3.1)$$

donde \hat{H} es el operador hamiltoniano, i un número imaginario y \hbar es $\frac{h}{2\pi}$, siendo h la constante de Plank. Sin embargo, en la mayoría de los sistemas químicos a estudiar el tiempo no modifica la energía de un sistema; por lo tanto, se utiliza la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$\hat{H}|\Psi(r)\rangle = E|\Psi(r)\rangle. \quad (3.2)$$

Por si misma la función de onda, Ψ , no tiene sentido físico, sin embargo, su cuadrado nos proporciona la densidad de probabilidad de encontrar a una partícula en el espacio. Al describir al cuadrado de la función como la densidad de probabilidad, está se encuentra normalizada:

$$\int |\Psi(x)|^2 dx = 1. \quad (3.3)$$

En sistemas sencillos la ecuación de onda tiene solución exacta. Sin embargo, cuando un sistema tiene un mayor número de partículas, la ecuación de onda no tiene solución exacta. Por esta razón, se emplean varias aproximaciones que faciliten su resolución; una de ellas es la aproximación de Born-Oppenheimer. Esta aproximación se basa en el hecho de que el núcleo es más pesado que el electrón, por lo cual se considera que el núcleo permanece fijo, ya que al ser más pesado su velocidad es menor que la velocidad de los electrones; permitiendo que el movimiento de los electrones no se encuentre correlacionado con el del núcleo.

A través de la aproximación de Born-Oppenheimer se obtiene el operador hamiltoniano para un sistema de $2N$ -electrones:

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{2N} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{2N} \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^{2N} \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A \sum_{B<A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (3.4)$$

donde en los primeros 2 términos se hace referencia al comportamiento monoeléctrico, siendo el primero la energía cinética de los electrones y el segundo la interacción de cada electrón con el núcleo. El tercer término representa la repulsión electrón-electrón y el último término

la interacción internuclear [16]. Sin embargo, este último se excluye, debido a que se considera que la repulsión nuclear no depende de las coordenadas electrónicas y al estar fijos se vuelve una constante. De tal forma que la ecuación de onda electrónica se describe como:

$$H_{el}\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el}. \quad (3.5)$$

3.1.2 Método de Hartree-Fock

La resolución de problemas químicos nos ayuda a describir los fenómenos que ocurren a nuestro alrededor; tratándose de partículas los problemas se vuelven complejos y los métodos experimentales muchas veces no nos pueden ayudar a resolverlos, por tanto, el empleo de métodos *ab initio*, los cuales no se basan en resultados experimentales, son de gran ayuda; uno de ellos es el método de Hartree-Fock. Este propone un cambio de la función de onda electrónica (ecuación 3.5), sustituyendo el hamiltoniano por el operador de Fock; manteniendo como referencia a un electrón y promediando las demás interacciones. De esta forma la función de onda electrónica depende de 3 coordenadas cartesianas y de una coordenada de espín para cada electrón. Al considerar la función independiente de la parte espacial, la función se divide en 2, cada una con su propio espín-orbital:

$$\phi_i(r, \sigma) = \varphi_{i1}(r)\alpha(\sigma) + \varphi_{i2}(r)\beta(\sigma), \quad (3.6)$$

donde φ_{i1} y φ_{i2} representan a los orbitales (funciones de cuadrado integrable), dependientes de la posición (r); los subíndices 1 y 2 representan a sus respectivos orbitales y las variables α y β al espín de cada electrón en un orbital, los cuales dependen de la rotación de coordenadas σ [17].

A partir de la ecuación 3.6 se propone a la función de onda polielectrónica como un producto de funciones de onda monoeléctricas, conocida como **producto de Hartree** [18]:

$$\varphi_{el}(\vec{r}_1 s_1, \vec{r}_2 s_2, \dots, \vec{r}_N s_N) = \phi_1(\vec{r}_1 s_1) * \phi_2(\vec{r}_2 s_2), \dots, \phi_N(\vec{r}_N s_N) \quad (3.7)$$

Por otra parte, el principio de exclusión de Pauli establece que “la función de onda de un sistema de electrones debe de ser antisimétrica con respecto al intercambio de dos electrones cualesquiera” [19]. Para asegurar que esto se cumpla, se usa un determinante de Slater en el producto de Hartree, el cual asegura que la función sea antisimétrica respecto al intercambio de dos electrones:

$$\Psi(1,2,\dots,2N) = \frac{1}{\sqrt{(2N)!}} \begin{pmatrix} \phi_1 \vec{r}_1 s_1 & \phi_2 \vec{r}_1 s_1 & \cdots & \phi_N \vec{r}_1 s_1 \\ \phi_1 \vec{r}_2 s_2 & \phi_2 \vec{r}_2 s_2 & \cdots & \phi_N \vec{r}_2 s_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_1 \vec{r}_N s_N & \phi_2 \vec{r}_N s_N & \cdots & \phi_N \vec{r}_N s_N \end{pmatrix}, \quad (3.8)$$

en cada columna se coloca un orbital con su espín-orbital s ; mientras que a lo largo de cada renglón se colocan las coordenadas de cada electrón. El término $\frac{1}{\sqrt{(2N)!}}$ asegura que la función esté normalizada al número de electrones (factor de normalización).

A partir de la ecuación 3.8 se obtiene la energía como:

$$E\langle\Psi | \hat{H}_{el} | \Psi\rangle = 2 \sum_{j=1}^N I_j + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (2J_{ij} - K_{ij}), \quad (3.9)$$

El factor dos que se encuentra al inicio de la ecuación, considera que se habla de un sistema donde todos los electrones se encuentran apareados (capa-cerrada). Donde:

$$I_j = \int dr_j \phi_j^*(r_j) \left(-\frac{1}{2} \nabla_j^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{jA}} \right) \phi_j(r_j), \quad (3.10)$$

$$J_{ij} = \iint dr_1 dr_2 \phi_i^*(r_1) \phi_j^*(r_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(r_1) \phi_j(r_2), \quad (3.11)$$

$$K_{ij} = \iint dr_1 dr_2 \phi_i^*(r_1) \phi_j^*(r_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(r_2) \phi_j(r_1). \quad (3.12)$$

El término I engloba a las interacciones monoeléctricas, mientras que J_{ij} y K_{ij} son operadores integrables. J_{ij} es llamado integral de Coulomb, el cual contiene las repulsiones entre los electrones y el término K_{ij} es llamado integral de intercambio, si $i \neq j$, la cual no tiene un

sentido clásico como la integral de Coulomb; sin embargo, es consecuencia de la antisimetría del sistema [16].

El orbital espacial $\phi_i(r_i)$ es determinado por el principio variacional, encontrando el orbital espacial de mínima energía. Llamando a este conjunto como **ecuaciones de Fock**.

$$\hat{F}(r_1)\phi_i(r_1) = \varepsilon_i\phi_i(r_1) \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (3.13)$$

Como se mencionó al inicio de la sección, el hamiltoniano es sustituido por el operador de Fock que describe una interacción promedio de los electrones del sistema. Este operador tiene la siguiente forma:

$$\hat{F}(r_1) = \hat{h}(r_1) + \sum_{j=1}^N [2\hat{J}_j(r_1) - \hat{K}_j(r_1)] \quad (3.14)$$

donde:

$$\hat{h}(r_1) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{2N} \nabla_i^2 - \sum_A \sum_{B < A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3.15)$$

por tanto, el operador de Fock es un operador efectivo de la energía, el cual toma en cuenta la energía cinética de un electrón y de atracción con el núcleo $\hat{h}(r_1)$, así como la repulsión entre los electrones (operadores J y K). De esta forma, el operador de Fock se asocia con la variación de la energía y no con el valor de la energía en sí [20]. Tomando en cuenta que las energías de los orbitales se escriben como:

$$\varepsilon_i = I_i + \sum_{j=1}^N (2J_{ij} - K_{ij}), \quad (3.16)$$

la energía total del sistema con N-electrones, se define en términos de las energías de los orbitales y de los operadores integrales:

$$E = \sum_{i=1}^N (I_i + \varepsilon_i) \quad (3.17)$$

3.1.3 Conjuntos bases

El método de Hartree-Fock debe ser resuelto por métodos iterativos. Por esta razón el método es también conocido como "**Método de Campo Autoconsistente (SCF)**". En el cual cada orbital

molecular, ψ , se escribe como combinaciones lineales de funciones base monoeléctricas, ϕ_v .

$$\phi_i = \sum_v^K C_v \psi_v, \quad (3.18)$$

donde los coeficientes C_v no son conocidos y ϕ_v son ortonormales.

El uso de la ecuación 3.18 en el método de Hartree-Fock fue propuesto en principio por Coulson y generalizado por Hall y Roothaan. Por esta razón el conjunto de estas ecuaciones son conocidas como “**ecuaciones de Roothaan-Hall**” [21]. Donde se sustituye la ecuación 3.13 en la 3.18 y se multiplica ambos lados de la ecuación por ϕ_v para obtener:

$$\sum_v F_{\mu v} C_v = \epsilon \sum_v S_{\mu v} C_v \quad (3.19)$$

donde los elementos de la matriz de Fock, se escriben como:

$$F_{\mu v} = \int dr_1 \phi_\mu^*(r_1) \hat{F}(r_1) \phi_v(r_1) \quad \mu = 1, 2, \dots, K \quad (3.20)$$

y los elementos de la matriz de superposición:

$$S_{\mu v} = \int dr_1 \phi_\mu^*(r_1) \phi_v(r_1), \quad (3.21)$$

de forma que podemos escribir a estas ecuaciones como un problema de diagonalización de matrices:

$$FC = \epsilon SC \quad (3.22)$$

El determinante de Slater se escribe como producto de espín-orbitales; a partir de los cuales se divide la parte espacial de la parte de espín. En sistemas de capa cerrada, donde cada orbital tiene dos electrones con diferente espín, se emplean el esquema **restringido**. Mientras que en sistemas de capa abierta o con espines desapareados, comunmente se emplean el esquema **no restringido**, donde se maneja un orbital para los espines α y otro para los β (ecuación 3.18), respetando el principio de exclusión de Pauli.

En los cálculos cuánticos se debe determinar el número de integrales que se utilizarán para cada electrón del sistema, así como la forma de la función, determinada por una **base**. Para seleccionar una base adecuada para el cálculo se debe de considerar la complejidad del

sistema y el tiempo de cálculo. Al elegir una base pequeña se obtienen cálculos muy rápidos, pero poco precisos; mientras que al aumentar el número de funciones base, se ocupa un mayor tiempo de cómputo; sin embargo, proporcionan una mejor representación del sistema [20]. Las funciones base, comúnmente usadas en cálculos de estructuras electrónicas, son funciones tipo Slater (STO, por sus siglas en inglés) y funciones tipo Gaussian (GTO, por sus siglas en inglés).

Las STO tienen la siguiente forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r,\theta,\varphi) = NY_{l,m}(\theta,\varphi)r^{(2-l)}e^{-\zeta r} \quad (3.23)$$

donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son funciones conocidas como armónicos esféricos. Los STO dependen de la distancia entre el núcleo y los electrones. Sin embargo, el cálculo de las integrales electrónicas no es sencillo ya que no presentan nodos radiales. Por esta razón son representadas como combinaciones lineales de otras funciones.

Las GTO se escriben en coordenadas esféricas:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r,\theta,\varphi) = NY_{l,m}(\theta,\varphi)r^{(2n-2-l)}e^{-\alpha r^2} \quad (3.24)$$

o bien en coordenadas cartesianas:

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x,y,z) = Nx^{l_x}yl_yzl_z e^{-\alpha r^2} \quad (3.25)$$

donde la suma de l_x, l_y, l_z determina el tipo de orbital (Tabla 3.1).

La distancia entre el núcleo y los electrones, r , depende del exponencial, el cual es más pequeño en las GTO que en las STO, es decir, las funciones tipo Slater decaen más lentamente.

En el núcleo una GTO tiene pendiente 0,

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\alpha r^2} \right]_{r=0} = 0 \quad (3.26)$$

mientras que las STO tienen una derivada discontinua.

$$\left[\frac{d}{dr} e^{-\zeta r} \right]_{r=0} \neq 0 \quad (3.27)$$

Por lo cual las GTO no representan con propiedad la función de onda. Sin embargo, simplifican el problema, ya que las integrales bielectrónicas se pueden resolver de forma analítica; además

$l_x + l_y + l_z$	Tipo de orbital
0	<i>s</i>
1	<i>p</i>
2	<i>d</i>
3	<i>f</i>
4	<i>g</i>
⋮	⋮

Tabla 3.1: Forma de los orbitales

de que el producto de 2 funciones gaussianas localizadas en dos diferentes puntos, proporciona una tercera gaussiana en un punto céntrico entre ambas funciones; de manera que al realizar combinaciones lineales de estas funciones el cálculo se va haciendo cada vez más preciso y proporciona una mejor descripción de la función de onda [20].

Además de la forma, también se puede definir el tamaño de la base. Un ejemplo son las denominadas "**bases de Pople**", las cuales se escriben de la forma $k-nlmG$. Donde la k son las funciones de los electrones internos "*core*", y nlm son las funciones para los electrones de valencia, compuestas por combinaciones lineales de gaussianas primitivas, G . En principio, una **base mínima** contiene exactamente el número de funciones necesarias para describir un sistema. Sin embargo, para obtener mejores resultados podemos mejorar la base, aplicando:

- **bases polarizadas.** En las cuales se adicionan funciones de momento angular mayor para cada átomo; es decir, a los elementos del primer periodo de la tabla periódica se les adicionan orbitales p y a los del segundo (Li a Ne) orbitales d . Esta distribución electrónica en el enlace es diferente, dando una mejor descripción del enlace químico. Las bases polarizadas se escriben colocando la función que se aumentó entre paréntesis, 6-31G(d,p), o colocando un asterisco para el orbital d y dos para el p , 6-31G**.
- **bases difusas.** En ellas no se adicionan funciones de mayor momento angular, pero se aumenta el tamaño de la función, respetando la forma del orbital; aumentando la distancia

entre el núcleo y los electrones (su exponente es más pequeño), describiendo mejor a los electrones que se encuentren más alejados del núcleo, siendo un buen descriptor de aniones, estados excitados y de pares libres. Las bases difusas se representan con dos signos más cuando se añaden a los elementos del primer y segundo periodo, 6-31G++(d,p), y con un signo más cuando se añade sólo a los elementos del segundo periodo, 6-31G+(p) [20].

3.1.4 Teoría de funcionales de la densidad

Para estudiar las propiedades de un sistema, se puede optar por dos caminos. El primero de ellos, es determinar estas propiedades por medio del análisis de la función de onda; la cual emplea $4N$ variables por cada electrón, tres coordenadas espaciales y una coordenada de espín. Sin embargo, en sistemas con N número de electrones el cálculo de la función de onda, Ψ , se complica cada vez más, implicando un mayor número de coordenadas a medida que aumenta el número de electrones [20, 22]. Por tanto, para sistemas con un gran número de electrones se puede utilizar la **teoría de funcionales de la densidad** (DFT, por sus siglas en inglés), originada en los años 20 del siglo pasado, la cual tiene mayor auge con Hohenberg y Kohn (1964) [23]. Esta teoría propone que la densidad de un sistema electrónico contiene toda la información acerca del hamiltoniano y por consiguiente de todas las propiedades de un sistema [22, 24]. La ventaja de utilizar DFT es que al ser la densidad el cuadrado de la función, se integra sobre $N - 1$ coordenadas electrónicas, de tal forma que la densidad depende únicamente de tres variables, independiente del tamaño del sistema [20]. Con base en esto, Hohenberg y Kohn Proponen los siguientes teoremas [23]:

- **Teorema 1.** La energía electrónica del estado fundamental E_0 es funcional de la densidad electrónica ρ , donde E_0 depende de un potencial externo.

$$E_0 = E_0[\rho] \quad (3.28)$$

- **Teorema 2.** Para un sistema en el estado fundamental la energía calculada con la densidad exacta, siempre será menor que la energía calculada con la densidad de prueba.

$$E_0[\rho'] \geq E_0[\rho] \quad (3.29)$$

La energía de un sistema $E_0[\rho]$ se expresa como:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (3.30)$$

donde $T[\rho]$ es la energía cinética del sistema, $E_{ne}[\rho]$ la energía de atracción entre el núcleo y el electrón y $E_{ee}[\rho]$ la repulsión electrón-electrón; donde la repulsión núcleo-núcleo es constante ya que se usa la aproximación de Born-Oppenheimer. El problema que se presenta al calcular la energía, es que el **funcional de Hohenberg-Kohn**, $F_{HK} = T[\rho] + E_{ee}[\rho]$, no se conoce. Por tanto, a partir de Hartree-Fock podemos dividir $E_{ee}[\rho]$ en los funcionales $J[\rho]$ y $K[\rho]$. Sí consideramos la presencia de un un gas homogéneo en donde la densidad es igual en todas las direcciones (jellium), sin tomar en cuenta la correlación electrónica $K[\rho]$. La energía queda definida como:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] \quad (3.31)$$

conocida como **teoría de Thomas-Fermi**.

Kohn y Sham (1965) [25] proponen dividir al funcional de la energía cinética en dos partes; una que no incluya la interacción entre los electrones, como en el método de Hartree-Fock, y otro término que contenga la correlación electrónica. El primer término se puede calcular exactamente y representa la mayor parte de la energía cinética. Mientras que el segundo término es conocido como energía de correlación e intercambio entre los electrones $E_{xc}[\rho]$. En el cual, se considera la diferencia entre la energía cinética propuesta $T_s[\rho]$ y la real $T[\rho]$, siendo un término muy pequeño.

$$E_0[\rho] = T_s[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.32)$$

la energía de intercambio y correlación se expresa como:

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (3.33)$$

donde en la primera parte $(T[\rho] - T_s[\rho])$ se considera la energía cinética de correlación y la segunda parte $(E_{ee}[\rho] - J[\rho])$ representa el potencial de correlación y la energía de intercambio [20, 22]. A partir del término de intercambio y correlación se han propuesto varios métodos de aproximación:

- **Aproximación Local de la Densidad (LDA)**

LDA asume que la densidad varía de forma extremadamente lenta respecto a la posición.

El funcional $E_{xc}[\rho]$ se define como:

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \quad (3.34)$$

donde el término $\varepsilon_{XC}(\rho)$ hace referencia a la energía de intercambio y correlación del electrón dentro de un gas uniforme. Para calcular esta energía se han propuesto varios métodos, de los cuales el que ha sido más efectivo es el trabajo realizado por Vosko, Wilk y Nussair, denominado VWN [26].

LDA es un buen método para predecir las propiedades moleculares, tales como las diferencias energéticas relativas dentro de una densidad. Sin embargo, este método no predice del todo las propiedades termodinámicas de un sistema, así como las relacionadas con energías absolutas, como la energía de un enlace. Por tanto, una forma de mejorar el método es incluir el gradiente.

- **Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA)**

Hay que considerar que la densidad no varía lentamente respecto a la posición, como se supone en LDA. Una forma de eliminar este error es asumir que el funcional E_{XC} no sólo depende de la densidad, sino también del gradiente ∇ . Por esta razón GGA también se le conoce como no local, ya que el gradiente implica un cambio en la dirección de la densidad al tomar en cuenta su derivada.

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho(r), \nabla\rho(r)) dr \quad (3.35)$$

Uno de los primeros funcionales que se propusieron, fueron el establecido por Perdew y Wang (1986), denominado PW86 [27] que no contiene parámetros empíricos; y el de correlación propuesto por Becke (1988) denominado B88 [28]. Uno de los funcionales más populares ha sido el propuesto por Lee, Yang y Parr (1988), denominado LYP [29]. El cual toma parámetros empíricos del átomo de helio; implicando la correlación total del sistema. La correlación de este funcional comúnmente se combina con el funcional de intercambio B88 dando origen al funcional BLYP (1992) [30].

- **Funcionales híbridos**

Los funcionales híbridos tienen la característica de combinar los funcionales de intercambio y de correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de expresiones. El funcional más popular y más utilizado en los últimos años es B3LYP [31, 32]. El número 3 que aparece en este funcional indica que hay tres parámetros del funcional de Becke que definen el tipo de combinación.

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{exacta} + b\Delta E_X^{B88} + (1 - c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (3.36)$$

donde E_X^{LSDA} representa la energía de LDA cuando se toma en cuenta el espín, E_X^{exacta} es la energía de intercambio de Hartree-Fock. Mientras que los parámetros $a = 0.2$, $b = 0.7$ y $c = 0.8$ son valores elegidos de tal forma que concuerden con los datos experimentales; permitiendo relacionar el sistema hipotético con todas las interacciones reales del sistema [20, 22, 31].

3.1.5 Teoría de Orbitales Atómicos Naturales (NBO)

Los orbitales que resultan de resolver la ecuación de onda se encuentran deslocalizados, resultando complicado su visualización. Por medio de combinaciones lineales de estos orbitales podemos localizarlos, dando origen a muchos algoritmos para analizar a la función de onda, entre los que destacamos el **análisis de orbitales de enlace natural**, el cual se utiliza en el trabajo de tesis.

Las estructuras químicas se pueden describir a través de conceptos de la teoría de enlace, tales como estructuras de Lewis, hibridación, cargas atómicas, interacciones entre donador y receptor, resonancia, electronegatividad, aromaticidad, etc. Al tomar estos conceptos y combinarlos con la mecánica cuántica; específicamente con el método de orbitales de enlace natural, se hace referencia a una serie de algoritmos matemáticos que permiten describir a la función de onda. Esta función de onda, Ψ , se expresa en términos de orbitales moleculares (OM). Los orbitales moleculares que se obtienen de resolver la ecuación de onda, orbitales canónicos, están deslocalizados sobre toda la molécula y su interpretación resulta complicada. Es conveniente

entonces, escribir a la función de onda en términos de orbitales que puedan ser relacionados con conceptos como las estructuras de Lewis. De este tipo de orbitales son los de enlace natural [33].

Los orbitales de enlace natural son construidos a partir del operador de densidad de primer orden, Γ . El operador de densidad representa la probabilidad de encontrar a un electrón, dentro de una distribución completa de N-electrones.

Los orbitales naturales (NOs), $\{\theta_k\}$, son funciones propias de la matriz, $\Gamma^{(1)}$, es decir, cumplen con la ecuación:

$$\Gamma^{(1)}\theta_k = n_k\theta_k (k = 1, 2, \dots) \quad (3.37)$$

donde n_k representa a la población u ocupación de cada orbital, $\theta_k^{(A)}$.

Para localizar a los orbitales atómicos naturales (OAN) es necesario diagonalizar la matriz densidad que se encuentra construida por bloques atómicos:

$$\Gamma = \Gamma_A + \Gamma_B + \dots \quad (3.38)$$

donde los subíndices A y B representan a los átomos individuales, las cuales son construidos dependiendo el número de electrones de cada átomo, tomando en cuenta el número de funciones que se ocupen en los cálculos hechos. Los orbitales que se encuentran diagonalizados por bloques son llamados orbitales atómicos naturales (OAN), los cuales obedecen a la siguiente ecuación:

$$\Gamma_A\theta_k^{(A)} = n_k^{(A)}\theta_k^{(A)} \quad (3.39)$$

Desde un punto de vista matemático, la diagonalización de la matriz densidad permite la conversión de orbitales atómicos a orbitales atómicos naturales. Si se continúa diagonalizando la matriz se obtienen otros tipos de orbitales, pasando de los orbitales atómicos naturales a los orbitales de enlace natural (NBO, por sus siglas en inglés), continuando con los orbitales de enlace natural localizados (OENL), hasta obtener los orbitales moleculares OM.



Los NBOs son orbitales localizados que reflejan una dependencia con el ambiente químico. Sin embargo, hay que puntualizar que los NBOs y los OMs son esencialmente idénticos y contienen la misma información, pero al localizar a los NBOs se puede dar una mejor descripción de las características de los orbitales. Los NBOs tiene pocos centros que describen el enlace tipo Lewis, ya sea para pares electrónicos o pares libres. En el caso de estructuras con pares electrónicos, la ocupación máxima es representada por la expresión $N/2$, donde N es el número de electrones; por tanto, en este tipo de orbitales se encuentran dos centros. Mientras que en estructuras con pares libres, se tienen N miembros y un sólo centro.

Los NBOs están compuestos de orbitales naturales híbridos, h_A , los cuales, a su vez, son combinaciones lineales de OANs descritos por la siguiente ecuación:

$$h_A = \sum_k a_k \theta_k^{(A)} \quad (3.40)$$

El conjunto de base de NBOs, $\{\Omega_i\}$, la función de onda, Ψ , y la densidad electrónica, ρ , pueden ser definidos en términos de estructuras naturales de Lewis (NLS, por sus siglas en inglés), ya sean orbitales tipo Lewis (L) o no Lewis (NL), tal y como se muestra en la ecuación 3.41. Además, se opta por usar NLS por ser descriptores del más del 99.95% del total de la densidad electrónica.

$$\begin{aligned} \Psi &= \Psi^{(L)} + \Psi^{(NL)} \\ \rho &= \rho^{(L)} + \rho^{(NL)} \\ \{\Omega_i\} &= \{\Omega_i^{(L)}\} + \{\Omega_i^{(NL)}\} \end{aligned} \quad (3.41)$$

Por tanto, la energía de las especies químicas se expresa como la suma de las energías de tipo Lewis, $E^{(L)}$, y de las energías de tipo no Lewis, $E^{(NL)}$:

$$E = E^{(L)} + E^{(NL)} \quad (3.42)$$

A diferencia de otros orbitales, los NBOs conservan una descripción única de la Ψ . De forma que pueden ser descritos a partir del determinante de Hartree-Fock o de Konh-Sham. Además, los valores de energía obtenidos en los cálculos de NBOs no muestran grandes variaciones al modificar el método o la base que se emplean en el cálculo, lo cual nos proporciona una mejor precisión en los resultados.

Los NBOs de tipo Lewis son los orbitales que se encuentran ocupados y por consiguiente determinan la estructura de los orbitales; mientras que los NL completan el espacio de la base y representan la perturbación debido a los efectos de la deslocalización electrónica. Visto de otra manera, los NL de NBOs son aceptores de la ocupación electrónica y los tipo L son donadores de la densidad. De esta forma, los NBOs permiten dar una mejor descripción del enlace de valencia. Tomando en cuenta la ocupación de cada orbital (el cual obedece al principio de exclusión de Pauli), existen diferentes tipos de NBOs, los cuales se simplifican en la tabla 3.2 [20, 33–36].

Tipos de NBOs	Simbología	Centros	Capa	Lewis/No Lewis	Nomenclatura
Core	c_a	1	Core	Lewis	CR
No enlazantes (par libre)	n_A	1	Valencia	Lewis	LP
Enlazantes	Ω_{AB}	2	Valencia	Lewis	BD
antienlazante	Ω_{AB}^*	2	Valencia	No Lewis	BD*
Rydberg	r_A	1	Rydberg	No Lewis	RY*
No enlazantes vacíos	n_A^*	1	Valencia	No Lewis	LP*
Enlace	τ_{ABC}	3	Valencia	No Lewis	3C
Antienlace	τ_{ABC}^*	3	Valencia	No Lewis	3C*

Tabla 3.2: Características de los tipos de NBOs

Los NBOs de core, c_a , representan a la región donde se encuentran los electrones internos y tienen la característica de ser OANs puros. Los NBOs de tipo no enlazantes, n_A , poseen electrones libres en la capa de valencia y se obtienen al normalizar los orbitales híbridos naturales.

Los NBO de enlace, Ω_{AB} , se representan como combinaciones lineales de dos orbitales h_A y h_B correspondientes a los orbitales de enlace de Mulliken y de Lennard-Jones:

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B \quad (3.43)$$

donde los coeficientes de polarización, a_A y a_B , satisfacen a la expresión $a_A + a_B = 1$. Dependiendo de los valores que tengan estos coeficientes, se determina el carácter del enlace, ya que cuando ambos coeficientes tienen el mismo valor, $a_A = a_B$, se habla de un carácter covalente; mientras que si la diferencia entre los coeficientes es muy grande, $a_A \gg a_B$, el enlace tiene un

caracter iónico. Cada orbital Ω_{AB} se complementa con su correspondiente orbital de antienlace, Ω_{AB}^* ; sin embargo, estos orbitales son estructuras NL o aceptoras, los cuales son derivados de los orbitales híbridos de valencia que se encuentran vacíos que al mismo tiempo dan origen a los orbitales de enlace. Los Ω_{AB}^* cobran gran importancia en compuestos químicos que tengan características de resonancia, ya que ayudan a la estabilidad química del compuesto. Además de que con este tipo de orbitales se puede explicar la deslocalización electrónica.

$$\Omega_{AB}^* = a_A h_A - a_B h_B \quad (3.44)$$

Los orbitales tipo Rydberg, r_A , completan el espacio de la base de NBOs; los cuales se derivan de orbitales de valencia-extra. Sin embargo, este tipo de orbitales tiene un orden de magnitud pequeño, por lo cual es común que no se tomen en cuenta en los sistemas químicos; a menos que se quieran describir estados de excitación de los electrones dentro de un sistema químico.

Los orbitales vacíos no enlazantes de valencia, n_A^* , los de enlace de 3 centros, τ_{ABC} , y su complementario de antienlace de 3 centros, τ_{ABC}^* , son orbitales de tipo NL que son poco utilizados en la descripción de sistemas químicos. En compuestos químicos sencillos, el conjunto de estos orbitales, no proporcionan ninguna mejora cuando se describen orbitales de uno o dos centros. Sin embargo, para especies semi-metálicas la búsqueda de orbitales de 3 centros, mejora significativamente la densidad de Lewis, por tanto, la descripción de los NLS.

Al llevar a cabo un cálculo de NBOs, el programa gaussian-09 busca los orbitales por medio del operador densidad, continuando con la búsqueda de pares de electrones (2 centros). Los NBOs que se reportan en el archivo de salida son los orbitales de más alta ocupación de tipo Lewis o los de más baja ocupación tipo No Lewis [34,36]. Los detalles de los cálculos de NBOs y la visualización de los orbitales se encuentran en el apéndice A.

3.1.6 Teoría del estado de transición

La **superficie de energía potencial (SEP)** permite conectar los datos experimentales con los modelos teóricos. Esta superficie se obtiene cuando se modifica la geometría de una molécula, permitiendo estudiar el comportamiento del transcurso de reactivos a productos, entre conformeros o en la formación de complejos. Por tanto, podemos llegar de un punto de la SEP hacia otro por medio de un camino de reacción, lo cual determina la base de la **teoría del estado de transición** [37, 38] .

En una optimización de la geometría se buscan puntos en la SEP donde su energía sea mínima; dentro de la química computacional existen varios algoritmos a través de los cuales se busca **optimizar la geometría** del sistema. Estos algoritmos son dependientes de la geometría de partida, de forma que se busca la geometría de mínima energía más próxima a la inicial.

Cuando la primera derivada de la energía con respecto a la coordenada de reacción R es igual a cero, nos encontramos con un **punto crítico** o **punto estacionario** dentro de la SEP.

$$\left(\frac{dE}{dR}\right) = 0 \quad (3.45)$$

Con la primera derivada de la energía no podemos determinar la naturaleza de un punto estacionario. Por tanto, para diferenciar estos puntos se obtiene la segunda derivada de la energía con respecto a sus coordenadas, las cuales sí se colocan en un arreglo matricial, forman el **hessiano** H .

$$H = \begin{pmatrix} \frac{d^2 E}{dx_1^2} & \frac{d^2 E}{dx_1 dy_1} & \dots & \frac{d^2 E}{dx_1 dz_2} \\ \frac{d^2 E}{dy_1 dx_1} & \frac{d^2 E}{dy_1^2} & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{d^2 E}{dz_2 dx_1} & \dots & \dots & \frac{d^2 E}{dz_2^2} \end{pmatrix}; L^t HL = \begin{pmatrix} \frac{d^2 E}{dl_1^2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{d^2 E}{dl_2^2} & \dots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \frac{d^2 E}{dl_6^2} \end{pmatrix} \quad (3.46)$$

Al diagonalizar el Hessiano encontramos los eigenvalores f y los eigenvectores L de H . La matriz de vectores propios L es la matriz que diagonaliza el Hessiano. Con lo cual, determinamos la naturaleza del punto estacionario:

- **Mínimos.** Son puntos estacionarios donde el hessiano es positivo $\left(\frac{d^2 E}{dR^2}\right) > 0$. Los mínimos

que se encuentran en la SEP pueden corresponder a mínimos locales o mínimos globales. Los primeros corresponden a los puntos más bajos en una región de la SEP; mientras que los globales corresponden al punto más bajo en toda la superficie. Por lo tanto, al tener un mínimo en todas las direcciones, garantizamos que la geometría de una molécula se encuentre optimizada.

- **Máximos.** Son puntos estacionarios donde el hessiano es negativo $\left(\frac{d^2E}{dR^2}\right) < 0$. Éstos se observan como crestas o picos en la SEP, es decir son máximos en todas las direcciones.
- **Puntos silla.** Son los puntos donde se tienen máximos en algunas direcciones y mínimos en otras. Un **estado de transición** (TS, por sus siglas en inglés) se caracteriza por tener en una dirección un máximo y en las demás un mínimo (punto silla de primer orden).

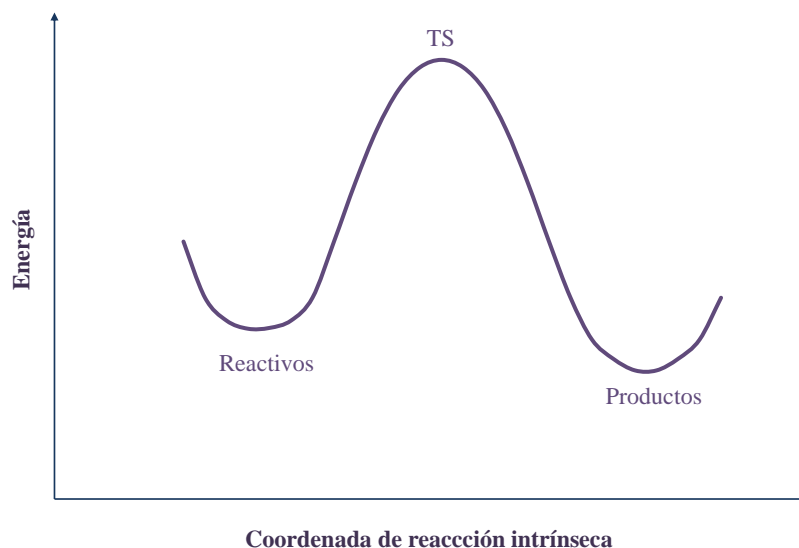


Figura 3.1: Coordenada de reacción intrínseca

El número de coordenadas normales de vibración de una molécula no lineal se determinan con la expresión $3N - 6$. En este caso N indica el número de átomos que conforman el

sistema. En cálculos computacionales se determinan las frecuencias de cada vibración. En el caso de estados de transición cobra gran importancia el cálculo de las frecuencias, ya que confirman la geometría del estado de transición, al obtener una frecuencia imaginaria; de forma que se tiene $3N - 7$ modos de vibración [20, 39].

Un estado de transición se encuentra conectado a dos mínimos por medio de varios caminos, donde la **trayectoria de mínima energía**, es llamada **coordenada de reacción intrínseca** (IRC, por sus siglas en inglés (Figura 3.1)).

3.1.7 Contaminación de espín

La reacción química que se analiza en este trabajo de tesis da origen a la formación de un radical libre, donde el espín, S_z , toma el valor de 1/2 (doblete). Para una mejor precisión en los cálculos se utiliza un esquema no restringido (Figura 3.2). En el cual, se considera que los electrones α y los β se encuentran en distintos orbitales, lo cual en muchos sistemas químicos hace que las energías de los electrones α y de los β sean muy diferentes entre ellas, ocasionando un desfase energético. Cuando esta diferencia de energía entre los orbitales α y β es muy grande, representa un problema el calcular el valor del espín, ya que los valores obtenidos son diferentes a los esperados comúnmente. A este efecto se le conoce como **polarización de espín**, a través del cual, si el valor del espín obtenido es muy grande en comparación con el esperado, se genera un error conocido como **contaminación de espín**. Para determinar si en los cálculos hechos hay una contaminación de espín, se obtiene el operador de momento de espín, $\langle S^2 \rangle$, el cual calcula la superposición espacial que existe entre los espín orbitales que contienen a los electrones α y de los que contienen a los electrones β :

$$\langle S^2 \rangle = S_z(S_z + 1) + N_\beta - \sum_i j^{NMO} \langle \phi_i^\alpha | \phi_j^\beta \rangle^2 \quad (3.47)$$

en el caso del sistema de estudio empleado en este trabajo, la contaminación de espín se determina cuando $\langle S^2 \rangle$ es mayor a 0.75. Además hay que considerar que la contaminación de espín no es constante, ya que va cambiando a lo largo del camino de reacción [20, 40].

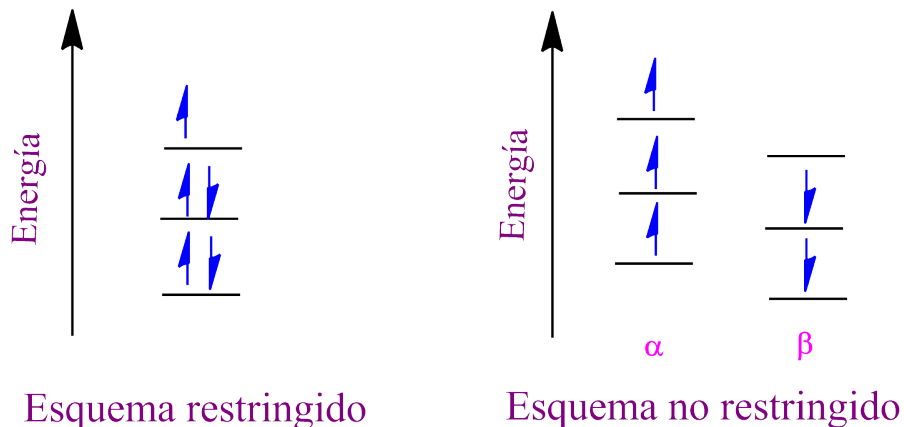


Figura 3.2: Representación de esquema restringido y no restringido

Al realizar cálculos de capa abierta (en este caso radicales libres), es común encontrar problemas de contaminación de espín. En la función de onda esta contaminación da la apariencia de estar en el estado de espín deseado, cuando en realidad se encuentra en una mezcla de diferentes orbitales; lo cual proporciona una incorrecta función de onda y con ello, la energía del sistema se puede encontrar arriba o abajo del valor real.

La contaminación de espín también puede aparecer al utilizar DFT, modificando la geometría y el análisis poblacional del sistema, y por tanto la densidad de espín. Al distorcionar la forma de la superficie de energía potencial, ocasiona una lenta convergencia en los cálculos, además de los errores mencionados.

En los archivos de salida de los cálculos empleados se puede verificar el valor del espín, por medio del operador $\langle S^2 \rangle$, cuando no hay contaminación el valor teórico está dado por la expresión $S_z(S_z + 1)$, teniendo valores de 0 para un singulete, $\frac{1}{2}$ para un doblete, etc. Sin embargo, cuando hay contaminación de espín el valor de $\langle S^2 \rangle$ difiere por lo menos un 10% con su forma teórica.

Metodología

EN ESTE TRABAJO DE TESIS se estudia, desde un punto de vista teórico, el mecanismo de reacción de la β -fragmentación del radical **2** representado en la Figura 4.1. En la cual se analiza la reactividad de los análogos de los ácidos nucleicos ante la presencia del radical tiofenilo. En este mecanismo, el radical **2** es un intermediario en la reacción. Por tanto, podemos destacar que existen dos estados de transición durante su transcurso. Debido a esto, el estudio del mecanismo de reacción se dividió en dos partes: en la primera se estudia el camino que sigue la conversión de los reactivos iniciales al intermediario **2** (Figura 4.2); mientras que en la segunda parte se analiza el camino de reacción del intermediario **2** al radical catiónico **3** (Figura 4.3).

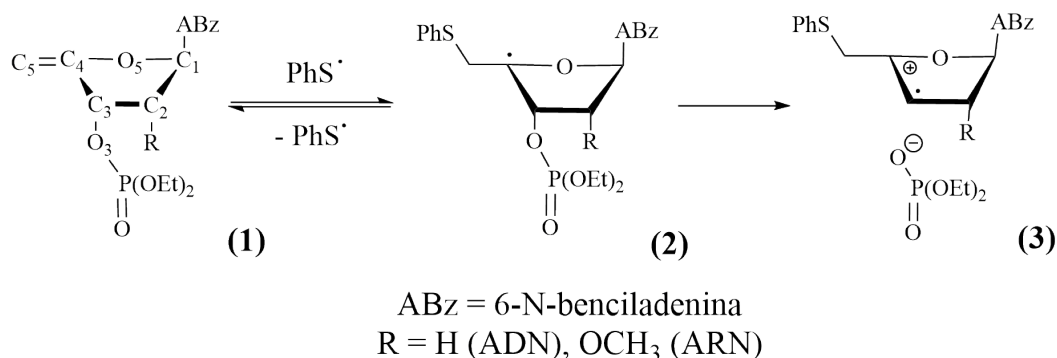


Figura 4.1: Formación de radical catiónico C4 vía una β -fragmentación del radical **2**

El estudio del mecanismo de reacción se llevó a cabo en fase gaseosa. Sin embargo, los

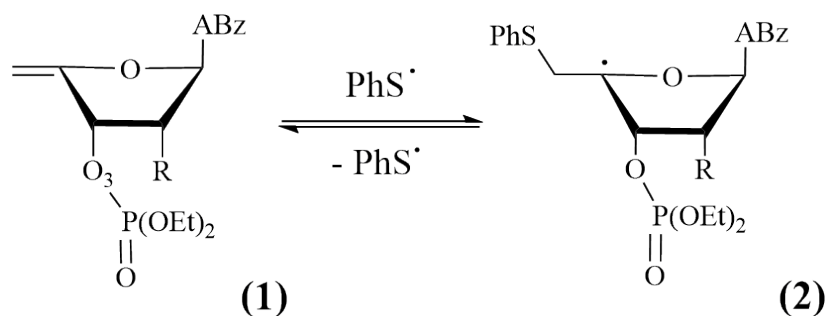
resultados experimentales reportados por Crich y colaboradores [5, 6], se llevaron a cabo en una mezcla metanol/ H_2O . Por tanto, es importante considerar en el estudio teórico el efecto del disolvente a partir de un **modelo continuo de solvatación PCM** [41], considerando la constante dieléctrica del metanol ($\epsilon = 32.6$ a $25^\circ C$ [42, 43]).

Todos los cálculos fueron realizados en el programa gaussian-09 [44] con un esquema no restringido verificando el valor de $\langle S^2 \rangle$. La visualización de los resultados se hizo en el programa ChemCraft [45].

4.1 Geometría de mínima energía

Se construyeron los modelos de cada uno de los compuestos (Figura 4.1) en el programa Molden [46]. Las geometrías optimizadas se obtuvieron con un nivel de teoría **HF/6-31+G(d,p)** y **B3LYP/6-31+G(d,p)** en fase gas y considerando el efecto del disolvente en ambos análogos. De cada geometría se calcularon las frecuencias, confirmando que se trataran de mínimos locales.

4.1.1 Adición radicalaria de PhS^\bullet



ABz = 6-N-benciladenina
 R = H (ADN), OCH_3 (ARN)

Figura 4.2: Adición radicalaria del radical tiofenilo

Las geometrías de reactivos, estados de transición (TS-1) e intermediarios se obtuvieron a nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d,p) en ambos análogos (vacío y disolvente). Se calcularon las frecuencias en cada compuesto.

4.1.2 Reacción de β -fragmentación del radical β -fosfatilo

Debido al carácter iónico de la reacción de β -fragmentación, se optimizaron las geometrías de los intermediarios y estados de transición (TS-2) con un nivel de teoría HF/6-31+G(d,p). Se calcularon las frecuencias en cada compuesto.

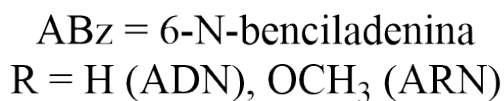
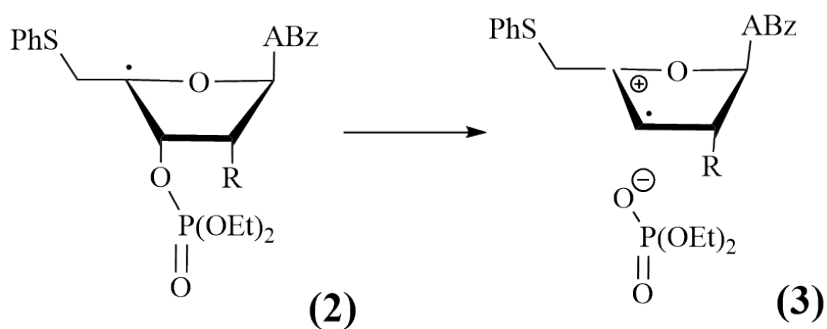


Figura 4.3: Reacción de β -fragmentación del radical β -fosfatilo

4.2 Coordenada de reacción intrínseca

Se tomó la geometría optimizada de cada estado de transición (HF y B3LYP) para llevar a cabo el cálculo de IRC del cual se obtuvo el camino de reacción. A partir de los puntos de energía más bajos del IRC se llevó a cabo una optimización total con lo cual se confirmó que el estado de transición conecte con 2 mínimos locales.

4.3 Análisis de orbitales de enlace natural

Las estructuras electrónicas de las geometrías optimizadas se analizaron a través de NBO [36] con ambos métodos (HF y B3LYP), el cual arroja una serie de archivos que contienen la información de los orbitales ya localizados. De esta forma se estudió la energía de las interacciones en la región de interés de los estados de transición (TS-1 Y TS-2) e intermediarios. La visualización de los orbitales de enlace natural se hizo en el programa Chemcraft [45], los detalles se pueden ver en el apéndice A.

4.4 Equipo

Para llevar a cabo los cálculos teóricos se utilizaron los servidores denominados **Venus** y **Marte**. Sus características se presentan en la Tabla 4.1.

Características	Venus	Marte
Dirección IP	148.228.74.106	148.228.74.102
Procesador	Intel(R) Xeon (R) CPU E5540 @ 2.53 GHZ con 8 cores	Dos procesadores Intel(R) Xeon(R) CPU X5675 @ 2.93 GHz con 6 Cores cada uno
Memoria	32.0 GB en memoria RAM y 64 GB en SWAP	48.0 GB en memoria RAM y 32.0 GB en SWAP
Disco Duro	Dos discos duros de 2.0 TB (250 GB / y 3.7 TB /home/)	Dos discos duros de 1.0 TB (50 GB / y 1.8 TB /home/)
Dispositivo Gráfico	VGA compatible controller: Matrox Graphics, Inc. MGA G200e [Pilot] ServerEngines (SEP1) (rev 02)	2 Tarjetas gráficas NVIDIA (Quadro 4000)
Sistema Operativo	Ubuntu Server 10.04.4 LTS x 86_64	Ubuntu Server 10.04.4 LTS x 86_64
Versión Kernel	2.6.32-41-server	2.6.32-37-server
Software instalado	Gaussian 09, Molden 4.8, Spartan10, compiladores de C y Fortran	Gaussian 09, Mathematica 08, Molden 4.8, AIMAll, compiladores de Cuda-C, C y Fortran

Tabla 4.1: Características de los servidores utilizados

Resultados y discusión

LA REACCIÓN DE ESTUDIO (Figura 5.1) describe la ruptura heterolítica del fosfato de los análogos de nucleótidos ocasionada por una adición radicalaria del PhS^\bullet sobre el doble enlace $\text{C}_4=\text{C}_5$. Para identificar a los compuestos se propuso la siguiente nomenclatura: **D** designa a los análogos de nucleótidos de ADN (modelos de ADN) y **R** para los análogos de nucleótidos de ARN (modelos de ARN). Los átomos del anillo son numerados tal y como se muestra en los reactivos de la Figura 5.1.

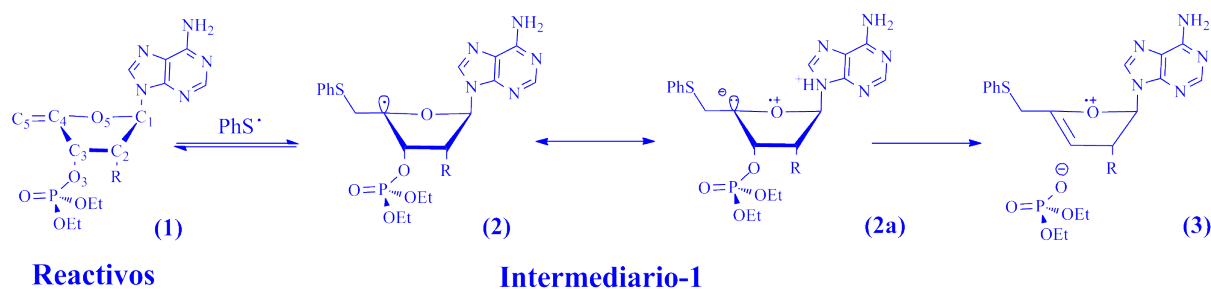


Figura 5.1: Formación del radical catiónico, mecanismo de reacción propuesto para la β -fragmentación del radical libre (intermediario-1)

En esta sección de *resultados y discusión*, se desglosan los resultados de la reacción de estudio, los cuales se explican en dos partes: la primera incluye los resultados obtenidos de los reactivos al intermediario-1 (Figura 5.2) y la segunda del intermediario-1 a los productos (Figura 5.12), tomando en cuenta el análisis de NBO en los compuestos y las coordenadas de reacción.

En el estudio de la reacción 5.2 se utilizó un nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d,p). Los cálculos se llevan a cabo en vacío y con efecto de disolvente, usando un modelo continuo de solvatación, PCM.

5.1 Adición radicalaria de PhS[•]

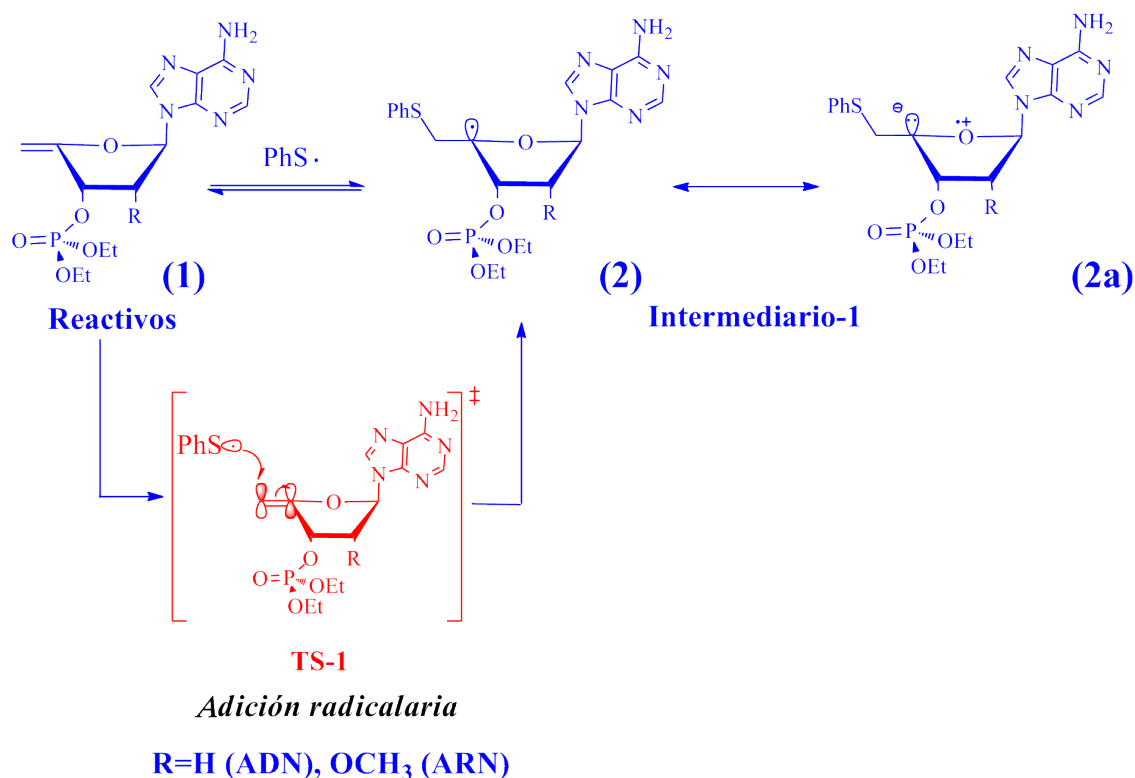


Figura 5.2: Adición radicalaria del radical tiofenilo

5.1.1 Optimización de la geometría y estudio conformacional

De acuerdo con la intuición química se construyeron las geometrías iniciales de los modelos de nucleótidos. Las geometrías de mínima energía de los reactivos, estados de transición (TS-1) e intermediarios-1 se obtuvieron a nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d,p). Las geometrías se muestran en las Tablas 5.1 (modelo de ADN) y 5.2 (modelo de ARN). El cálculo de frecuencias reflejó

frecuencias reales en los reactivos y en los intermediarios, mientras que en los estados de transición se muestra una frecuencia imaginaria.

Los estados de transición pueden ser inducidos por varios factores, algunos se deben a las rotaciones que existen en la molécula, donde el valor de la frecuencia imaginaria es pequeño. Otro factor que favorece la formación de los estados de transición es el rompimiento de un enlace al mismo tiempo que se forma otro, como es el caso de la reacción 5.2, y se confirma con un valor grande en la frecuencia imaginaria. Por otra parte, obtener un estado de transición es un procedimiento complicado que requiere de un gran número de funciones. Por esta razón se optó por utilizar una base doble zeta, además de adicionar bases difusas y polarizadas que permiten tener una mejor precisión en los resultados.

La conformación de las geometrías de mínima energía, se ve alterada por el efecto del sustituyente en C2 ($R = \text{OCH}_3$), ya que al ser de mayor tamaño que el hidrógeno provoca un mayor impedimento estérico. Sumado a esto, el efecto del disolvente puede afectar las geometrías obtenidas. Este efecto se observa en el modelo de ARN (disolvente), en el cual el grupo fosfato ($\text{OPO}(\text{OEt})_2$) del TS-1_R y del intermediario-1_R rota para alejarlo del grupo OCH_3 (Tabla 5.2). La rotación del grupo fosfato no se observa en el modelo de ARN en vacío, debido a que en vacío las interacciones repulsivas de los oxígenos del grupo fosfato ($\text{OPO}(\text{OEt})_2$) y del OCH_3 se encuentran deslocalizadas.

Durante el transcurso de la reacción mostrada en la figura 5.2 ocurre la formación del enlace entre el átomo C5 y el azufre del radical tiofenilo (SPh^\cdot), lo cual provoca que disminuya el orden del enlace entre C4 y C5; esto se comprueba si la distancia aumenta. En ambos modelos la distancia aumenta de 1.4 Å (que corresponde a un enlace doble) a 1.9 Å (característica de un enlace sencillo).

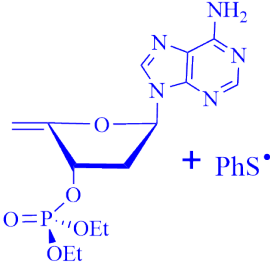
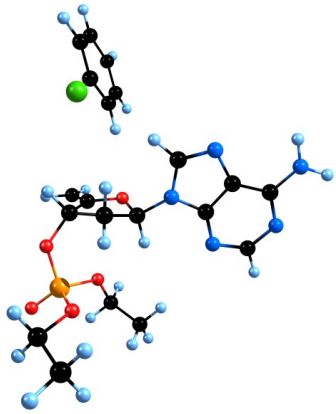
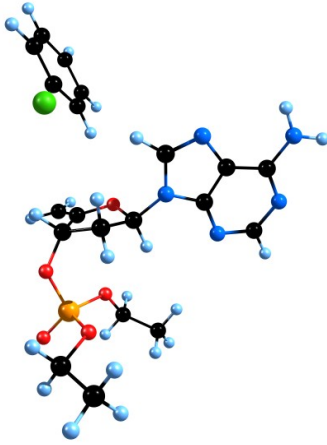
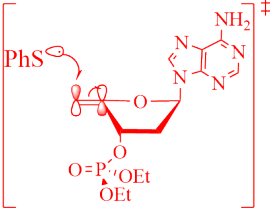
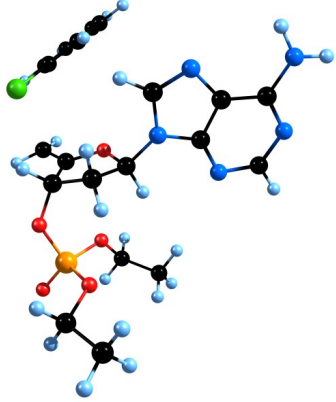
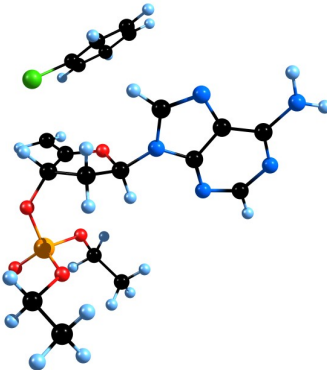
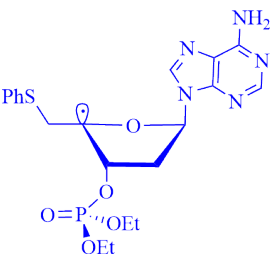
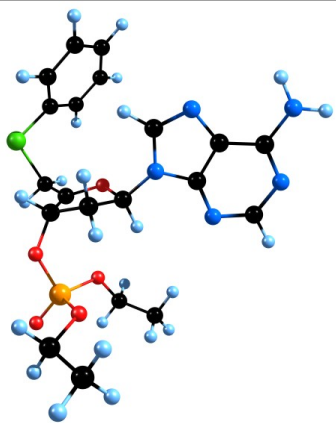
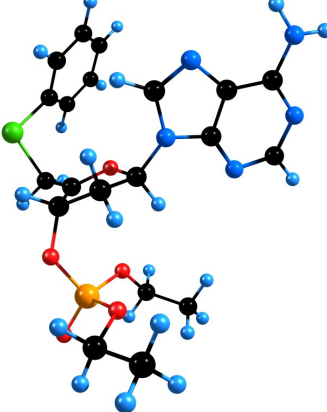
Análogo	Vacío	Disolvente
 <p>Reactivos</p>		
 <p>TS-1_D</p>		
 <p>Intermediario-1_D</p>		

Tabla 5.1: Geometrías optimizadas de reactivos, TS-1 e intermediario del análogo de nucleótido de ADN (vacío y metanol)

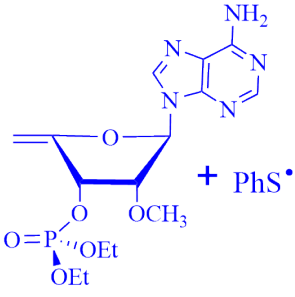
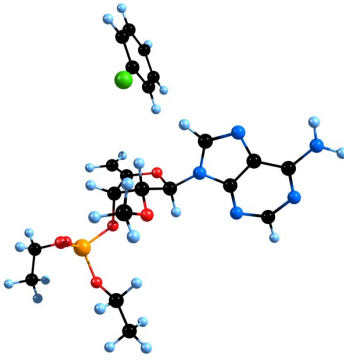
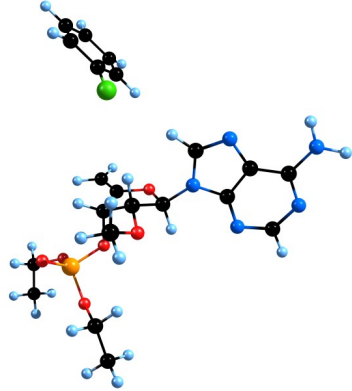
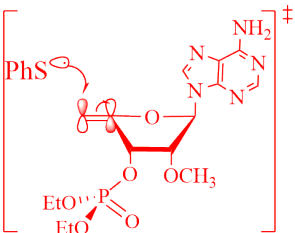
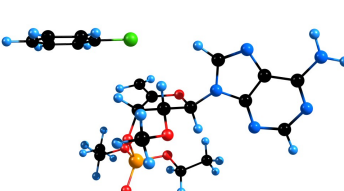
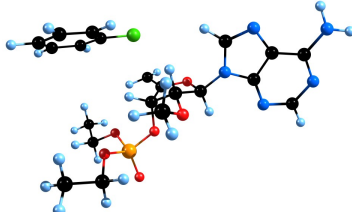
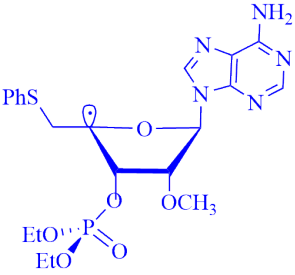
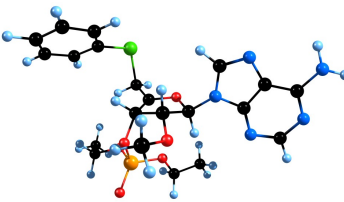
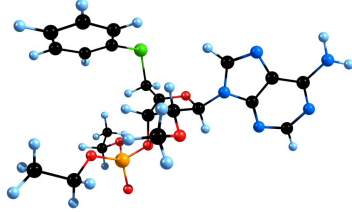
Análogo	Vacío	Disolvente
 <p>Reactivos</p>		
 <p>TS-1_R</p>		
 <p>Intermediario-1_R</p>		

Tabla 5.2: Geometrías optimizadas de reactivos, TS-1 e intermediario del análogo de nucleótido de ARN (vacío y metanol)

5.1.2 Barreras energéticas

Los compuestos químicos adoptan un estado de mínima energía. Si la estructura química se modifica, por consiguiente la energía del sistema también cambia. Un estado de transición es una estructura que conecta a dos mínimos locales en la superficie de energía potencial. Para llegar al estado de transición, es necesario alcanzar un estado de máxima energía. En las tablas 5.3 y 5.4 se muestran los valores de las energías relativas de los compuestos modelo de ADN en vacío y disolvente, respectivamente. La energía absoluta es la energía que nos proporciona el cálculo, la cual se incluye con la corrección del punto cero (o por sus siglas en inglés ZPE). Se toma como referencia la energía corregida de los reactivos, asignándoles el valor de cero; y a partir de esta se toman las diferencias energéticas con el TS-1 y el intermediario-1, convirtiendo las u.a. (unidades atómicas) de energía a kcal/mol (1 u.a. de energía equivale a 627.595 kcal/mol).

Compuesto	Energía absoluta u.a.	ZPE u.a.	E. + ZPE u.a.	E. Relativa kcal/mol
reactivos-1 _D	-2166.7470	0.4472	-2166.2998	0.00
TS-1 _D	-2166.7392	0.4472	-2166.2920	4.88
intermediario-1 _D	-2166.7458	0.4484	-2166.2974	1.49

Tabla 5.3: Valores de energía de análogo del nucleótido de ADN (vacío)

Compuesto	Energía absoluta u.a.	ZPE u.a.	E. + ZPE u.a.	E. Relativa kcal/mol
reactivos-1 _D	-2166.7718	0.4461	-2166.3257	0.00
TS-1 _D	-2166.7660	0.4466	-2166.3194	3.97
intermediario-1 _D	-2166.7714	0.4476	-2166.3238	1.18

Tabla 5.4: Valores de energía del análogo de nucleótido de ADN (disolvente)

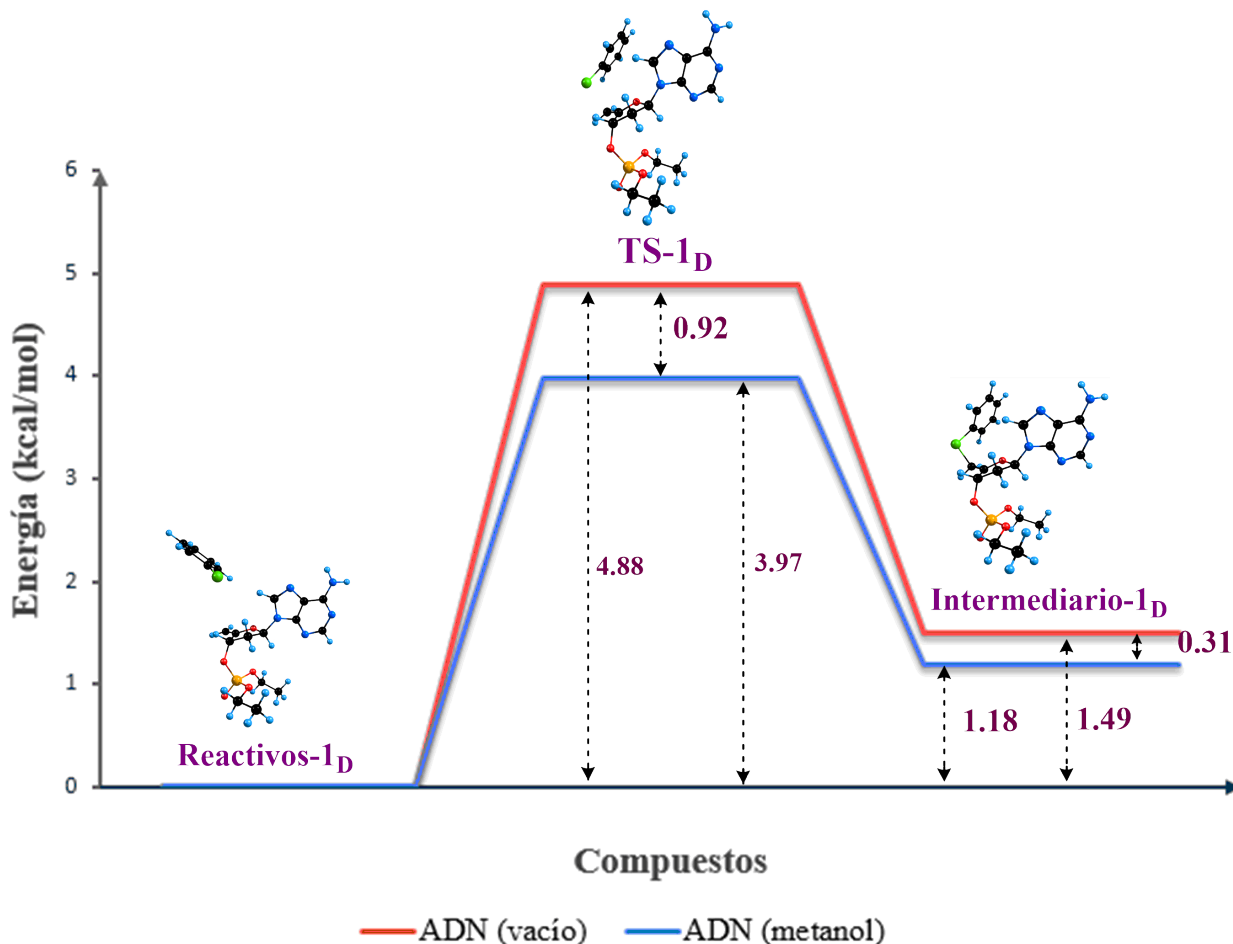


Figura 5.3: Gráfico de energías totales del análogo de nucleótido de ADN (vacío y con efecto de disolvente)

La Figura 5.3 muestra las barreras energéticas que conectan a los reactivos con el intermediario en modelos de ADN (vacío). Si se comparan estos perfiles energéticos con los obtenidos al considerar el efecto del disolvente, estos últimos son menores (Tabla 5.4), con una diferencia entre los TS-1_D, vacío y disolvente, de 0.92 kcal/mol y una diferencia entre intermediarios-1_D de 0.31 kcal/mol. La diferencia de energía entre los reactivos-1_D y los intermediarios-1_D es de 1.49 kcal/mol en vacío y de 1.18 kcal/mol con efecto del disolvente. Si se relaciona la energía de los TS-1_D con la velocidad de reacción se aprecia que no hay una gran diferencia. Por otra parte, la diferencia entre las energías de los intermediarios-1_D y de los reactivos-1_D es pequeña, tanto en vacío como en disolvente, por lo cual la reacción tiende a ser reversible.

En las Tablas 5.5 y 5.6 se muestran las energías relativas de las especies químicas del modelo de ARN, tomando en cuenta la ZPE, los cuales se grafican en la Figura 5.4. Si se comparan las energías obtenidas entre los TS-1_R y los intermediarios-1_R, se observa una mayor diferencia entre los compuestos calculados en vacío que los calculados con efecto del disolvente. El TS-1_R en disolvente tiene una energía relativa de 4.94 kcal/mol, mientras que en vacío su energía es de 9.08 kcal/mol, teniendo una diferencia de 4.14 kcal/mol entre ambas. Del mismo modo, la diferencia de energía entre los intermediarios-1_R es de 3.54 kcal/mol (figura 5.5), ya que al ser una especie con un electrón libre y al tener como grupo funcional en C2 al OCH₃, el disolvente estabiliza al estado de transición, por esta razón se aprecia una diferencia energética de 4.14 kcal/mol entre los TS-1_R. Por lo cual, el efecto del disolvente es más notorio en este caso. Al considerar este efecto, el radical β-fosfatoxilo (intermediario-1) se estabiliza, debido a que tiene un mayor momento dipolar, proporcionado por el grupo funcional OCH₃ del modelo de ARN. De igual forma que en los análogos de ADN la diferencia energética entre de los intermediarios-1_R y los reactivos-1_R (disolvente) es pequeña, teniendo carácter reversible la reacción; siendo la velocidad de reacción mayor en disolvente.

Especie química	Energía absoluta u.a.	ZPE u.a.	E. + ZPE u.a.	E. Relativa kcal/mol
reactivos-1 _R	-2281.2740	0.4799	-2280.7941	0.00
TS-1 _R	-2281.2590	0.4793	-2280.7797	9.08
intermediario-1 _R	-2281.2660	0.4805	-2280.7856	5.37

Tabla 5.5: Valores de energía del análogo de nucleótido de ARN (vacío)

Especie química	Energía absoluta u.a.	ZPE u.a.	E. + ZPE u.a.	E. Relativa kcal/mol
reactivos-1 _R	-2281.2985	0.4783	-2280.8202	0.00
TS-1 _R	-2281.2910	0.4787	-2280.8123	4.94
intermediario-1 _R	-2281.2972	0.4800	-2280.8173	1.83

Tabla 5.6: Valores de energía del análogo de nucleótido de ARN (disolvente)

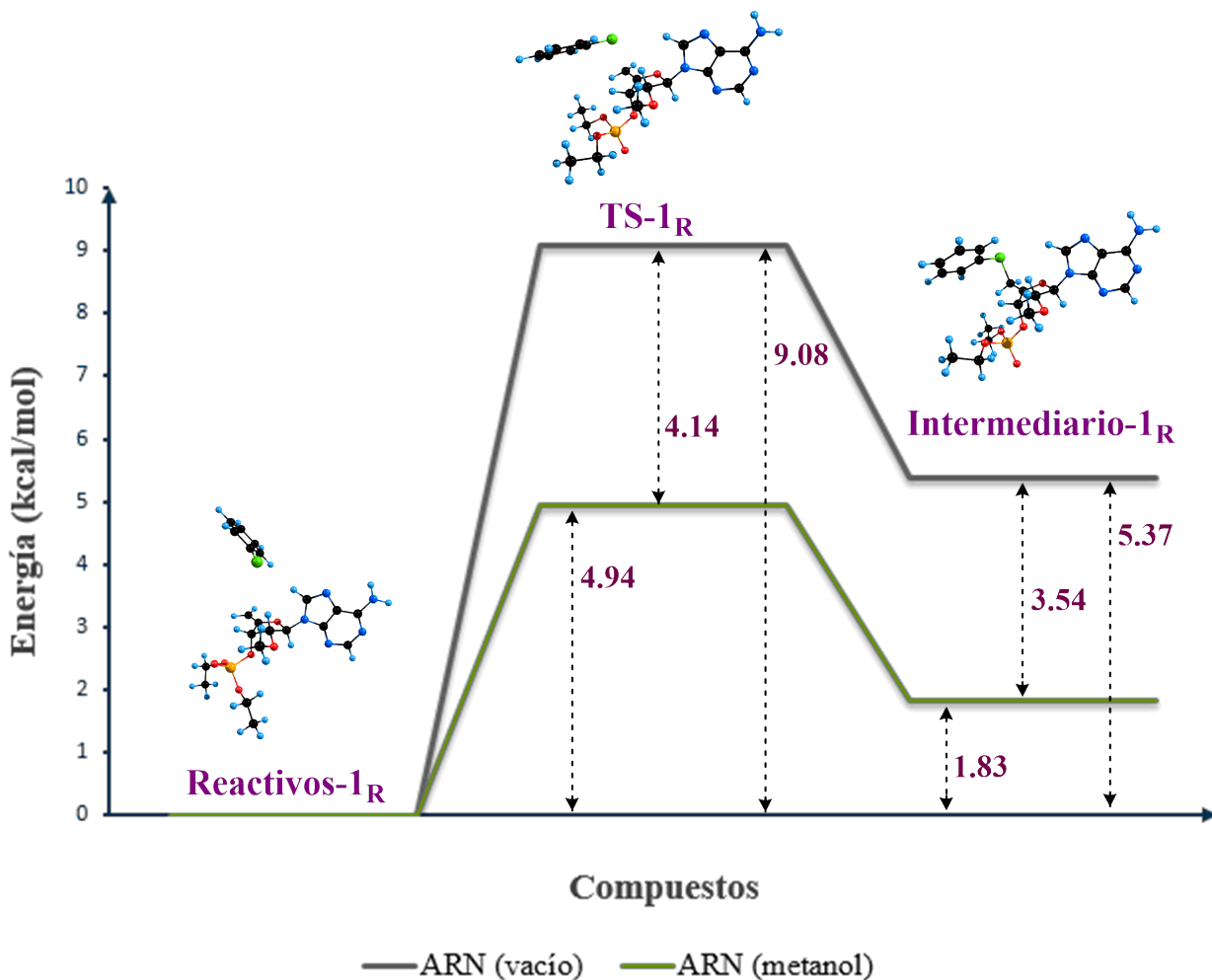


Figura 5.4: Gráfico de energías totales del análogo de nucleótido de ARN (vacio y con efecto de disolvente)

Una vez hecha la comparación entre el efecto del disolvente y los cálculos en vacío, se comparan los resultados obtenidos entre ambos análogos (Figura 5.5). Los resultados en vacío muestran una diferencia entre el TS-1_R y el TS-1_D de 4.20 kcal/mol y una diferencia entre el intermediario-1_R y el intermediario-1_D de 3.88 kcal/mol. En los cálculos con efecto del disolvente la diferencia energética entre el TS-1_R y el TS-1_D es de 0.97 kcal/mol y entre los intermediarios R y D hay una diferencia de 0.34 kcal/mol. Tanto en vacío como con efecto del disolvente, la energía necesaria para cambiar de los reactivos-1_R a intermediario-1_R es mayor que la requerida en el modelo de ADN, siendo más notorio en los cálculos en vacío. Por tanto, ambas reacciones (D y R) tienen carácter reversible en disolvente y en el caso del modelo de ADN en

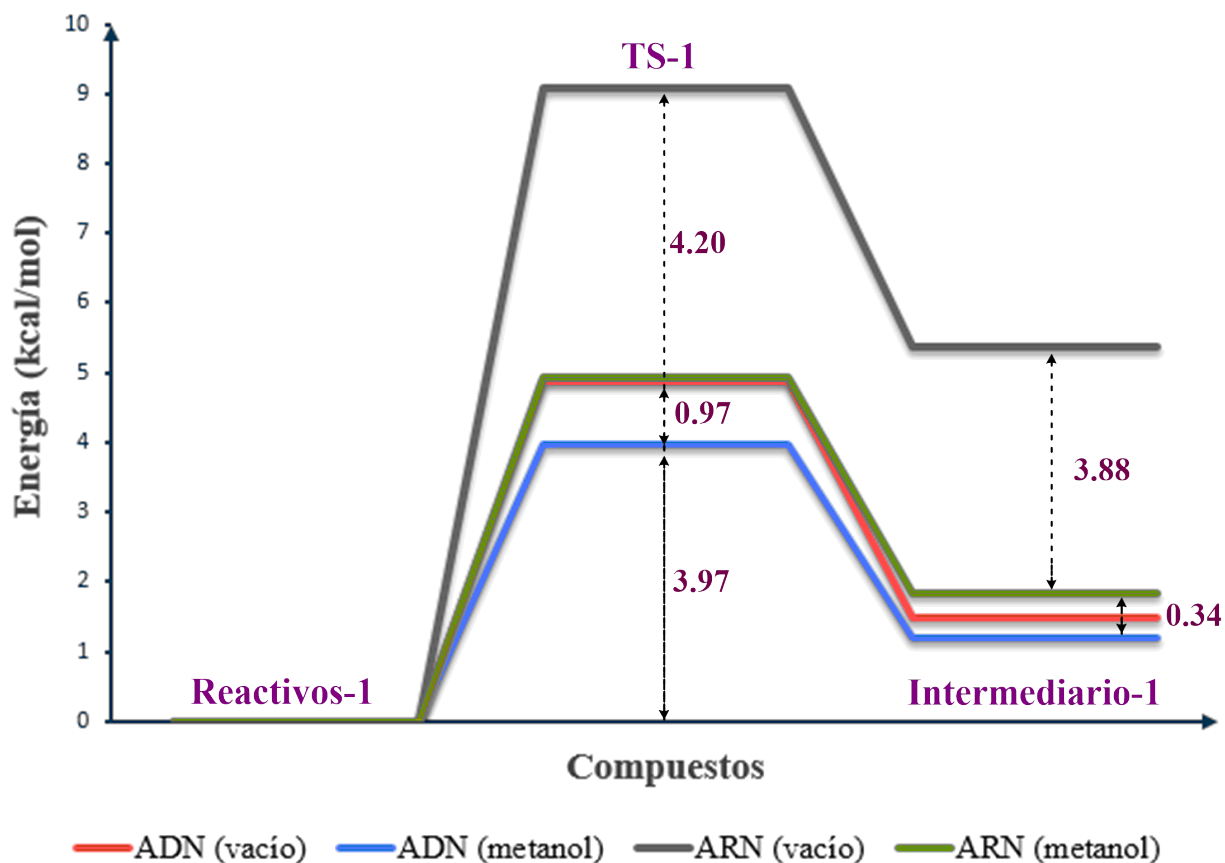


Figura 5.5: Gráfico de energías totales de los análogos de nucleótidos de ADN y ARN (vacío y con efecto de disolvente)

vacío. En cambio en el modelo de ARN vacío las barreras energéticas son de mayor energía, lo cual propicia que la velocidad de reacción sea menor que la del modelo de ADN. Con el efecto del disolvente la diferencia energética entre ambos análogos es de menos de una kcal/mol, por tanto se considera que ambos modelos son isoenergéticos.

5.1.3 Coordenada de reacción intrínseca

En una reacción química, conocer el camino de mínima energía resulta de gran importancia, ya que a través de este camino podemos determinar si el punto de máxima energía (correspondiente en este caso al estado de transición), conecta con dos mínimos (correspondien-

tes a reactivos e intermediario) y con ello explicar el comportamiento de la reacción, en este caso su reactividad. El cálculo de IRC se llevó a cabo en cada estado de transición obtenido (4 en total) y los resultados se muestran en las Figura 5.6 a la 5.9. En estos gráficos se representa la energía del sistema conforme avanza la reacción. El punto máximo es el estado de transición y a partir de él disminuye la energía. Del último punto del IRC se llevó a cabo una optimización libre, de forma que del último punto del lado izquierdo (complejo-1) llegue al valor de energía correspondiente a los reactivos y del último punto del lado derecho (complejo-2) a la energía del intermediario, confirmando que se trataran de mínimos locales a partir de un cálculo de frecuencias. El objetivo del cálculo de IRC es saber si el TS conecta con reactivos e intermediario-1, por tanto no es necesario incluir la corrección de punto cero.

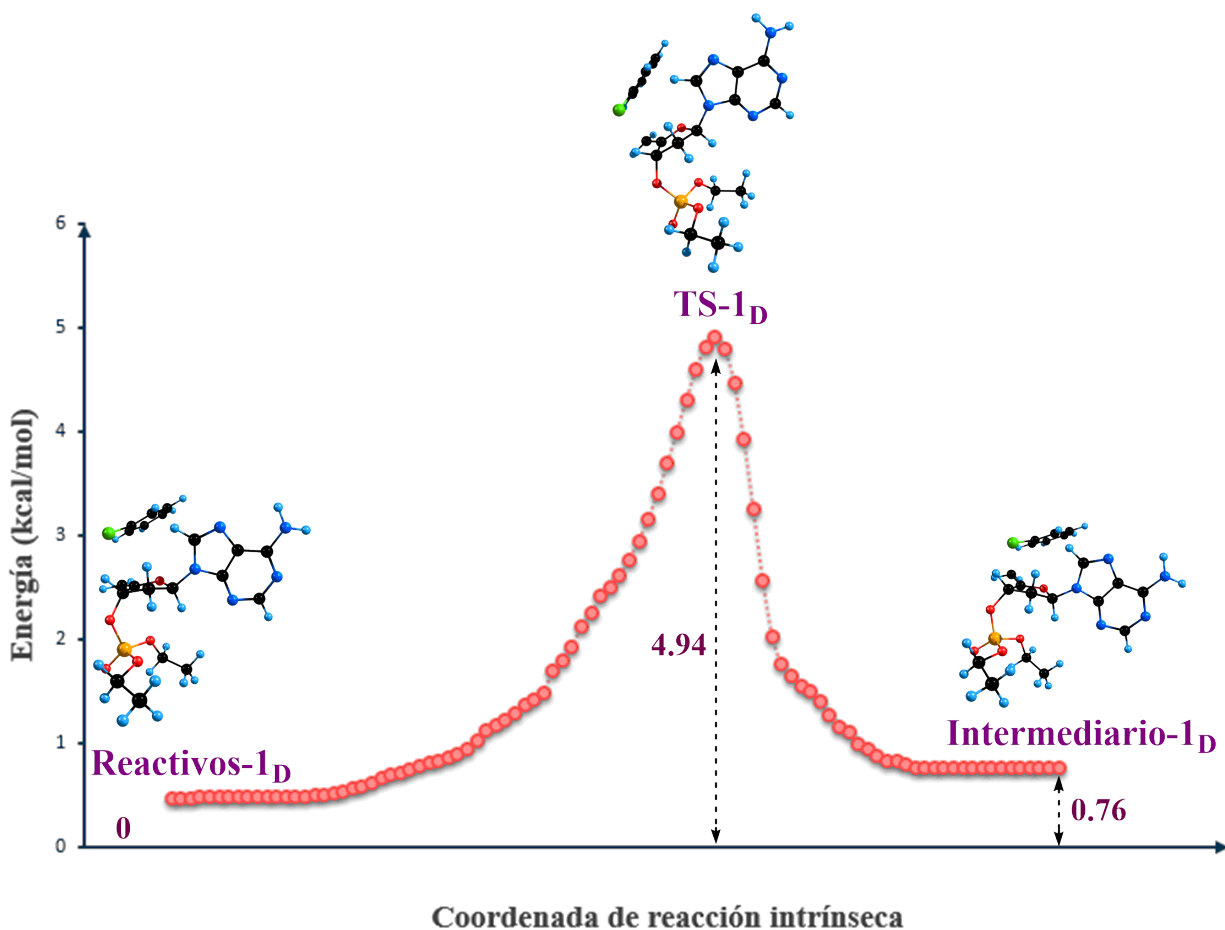


Figura 5.6: IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (vacío)

El IRC mostrado en la Figura 5.6 muestra el camino de reacción del modelo de ADN en vacío, donde la energía del TS-1_D es de 4.94 kcal/mol, la del complejo-1_D es de 2.62 kcal/mol y la del complejo-2_D es de 1.51 kcal/mol. Llevando a cabo la optimización del complejo-1_D se obtiene la energía correspondiente a los reactivos, al cual se le asigna el valor de 0, mientras que el complejo-2_D llega a 0.76 kcal/mol, correspondiente al intermediario-1_D. Considerando al disolvente (Figura 5.7) la energía del TS-1_D es de 3.62 kcal/mol, la del complejo-1_D es de 0.24 kcal/mol, mientras que la del complejo-2_D es de 0.62 kcal/mol, a partir de las cuales se llega a la energía correspondiente a los reactivos-1_D y al intermediario-1_D, 0 y 0.76 kcal/mol, respectivamente.

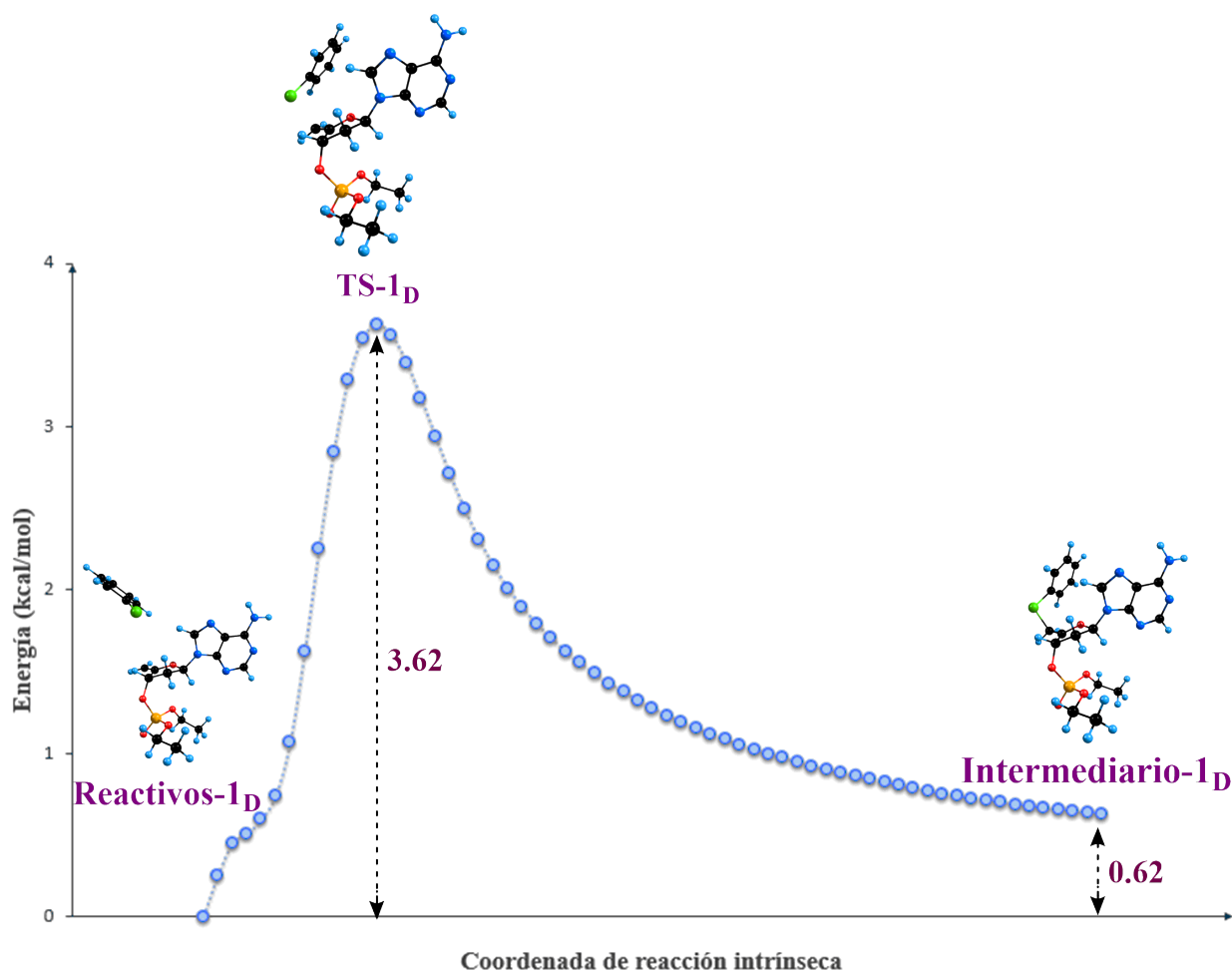


Figura 5.7: IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (disolvente)

En el IRC correspondiente al modelo de ARN en vacío (Figura 5.8) muestra una energía de 9.42 kcal/mol para el TS-1_R, 6.83 kcal/mol para el complejo-1_R y 5.49 kcal/mol para el complejo-2_R, llegando a la energía de los reactivos-1_R y del intermediario-1_R, 0 kcal/mol y 5.37 kcal/mol, respectivamente. Por otra parte en disolvente (Figura 5.9) se tiene un TS-1_R de 4.70 kcal/mol, 2.61 kcal/mol para el complejo-1_R y 1.30 kcal/mol para el complejo-2_R, los cuales llegan a partir de la optimización libre a la energía de los reactivos-1_R e intermediario-1_R, 0 kcal/mol y 0.82 kcal/mol, respectivamente.

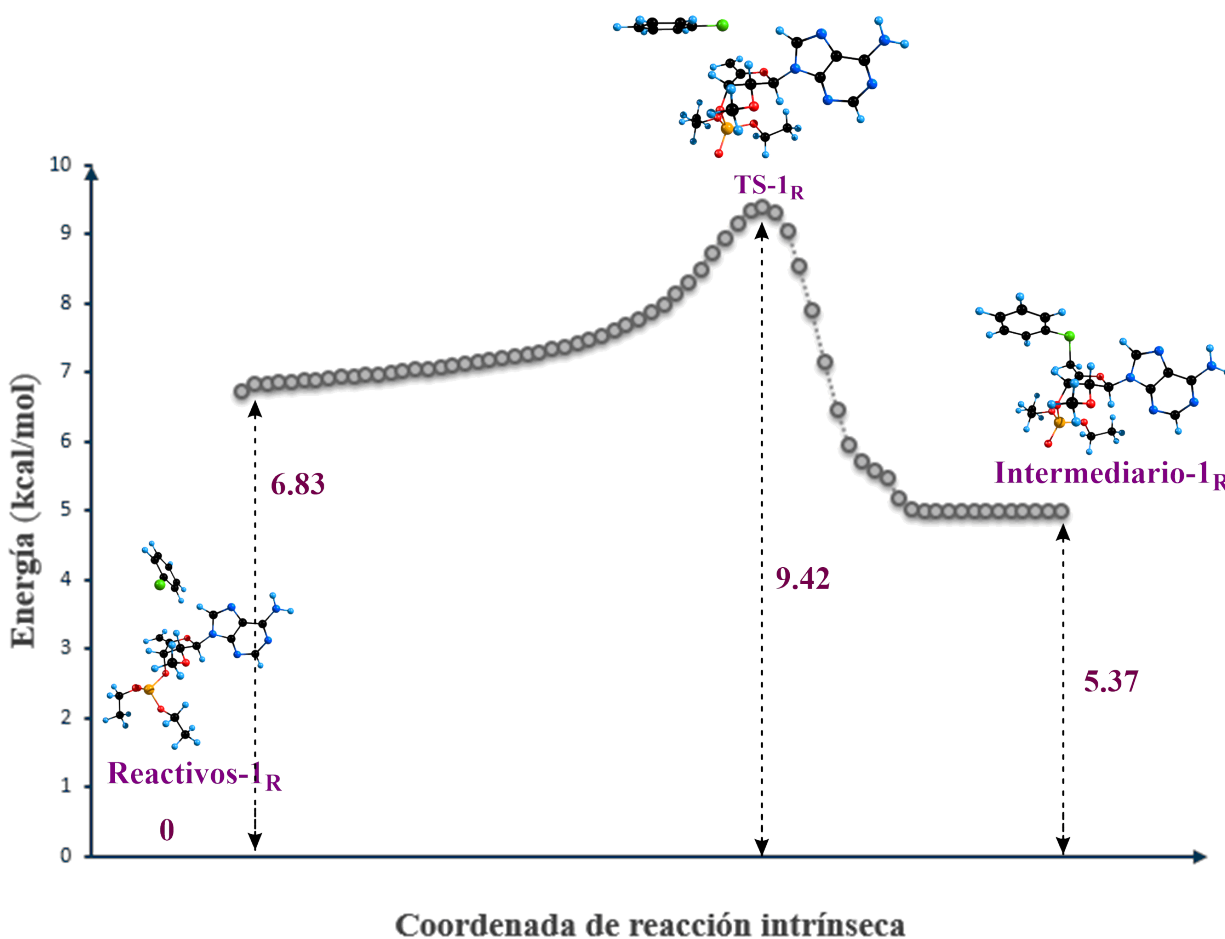


Figura 5.8: IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (vacío)

Con los gráficos generados a partir de los cálculos de IRC, se confirma que los estados de transición obtenidos son correctos, ya que conectan con reactivos e intermediarios de reacción.

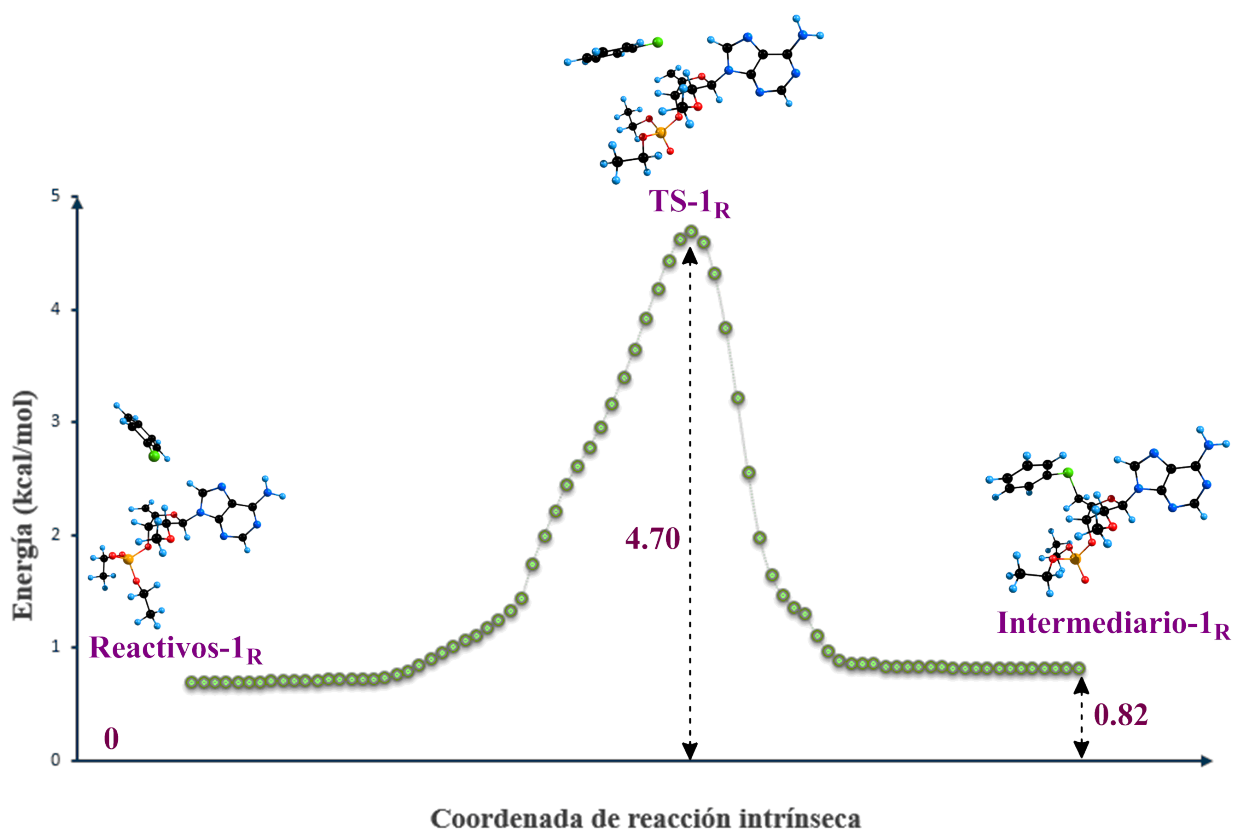


Figura 5.9: IRC del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (disolvente)

Además, el IRC proporciona la forma que tiene la superficie de energía potencial durante el camino de reacción.

5.1.4 Análisis de orbitales de enlace natural

Una vez que se verificó que los estados de transición fueran correctos, se llevó a cabo un análisis de las energías en los orbitales de enlace natural (localizados), a través del cual se estudian las posibles interacciones de los orbitales y sus energías. La reacción mostrada en la Figura 5.2 describe la formación del radical β -fosfatoxilo (intermediario-1), por tanto los orbitales de interés son los que describen la formación y ruptura del enlace C5-S. En los estados de transición de los modelos de nucleótidos los orbitales graficados (Figura 5.10) son los que engloban la formación del enlace C5-S, en este caso el orbital más alto ocupado del átomo de azufre, SOMO(LP_S), y el orbital de antienlace correspondiente al doble enlace entre C4 y C5, $\pi_{C5=C4}^*$. El intermedio de reacción tiene carácter reversible, por tanto el radical β -fosfatoxilo puede regresar a los reactivos (ruptura del enlace C5-S) o puede ocurrir una β -fragmentación en el enlace C3-O3. En el primer caso los orbitales que participan en la ruptura del enlace son el SOMO(LP_{C4}) y el σ_{C5-S}^* ; mientras que en la β -fragmentación interviene la interacción entre el SOMO(LP_{C4}) y el σ_{C3-O3}^* , tomando en cuenta la interacción orbital entre el par libre del átomo de O5 y el orbital de antienlace del átomo de C4, $LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^*$ (Figura 5.11).

A través de la localización de los orbitales de NBO se obtiene el cálculo de interacción orbital, los cuales se encuentran en la Tabla 5.7. Donde se muestra el medio en el que se encuentran (vacío o disolvente), la especie química y el orbital que se analiza, seguido de la energía del orbital E(2), la diferencia de energías de los átomos que conforman la interacción (E(j)-E(i)) y el valor de los elementos de la matriz de Fock (F(i,j)) que proporciona la fuerza de la interacción.

El valor de energía correspondiente a la interacción del orbital $SOMO(LP_S) \rightarrow \pi_{C5=C4}^*$ en los estados de transición, se puede describir como la densidad electrónica donada del radical tiofenilo a $\pi_{C5=C4}^*$. Como era de esperarse en el TS-1_D la energía de interacción del orbital $SOMO(LP_S) \rightarrow \pi_{C5=C4}^*$ es similar, 32.34 y 30.33 kcal/mol en vacío y disolvente, respectivamente. Esto es debido a que la barrera energética es del mismo orden para los TS-1_D en vacío y disolvente (ver Tablas 5.4 y 5.3).

La barrera energética del TS-1_R en vacío es de 9.08 kcal/mol y en disolvente de 4.94 kcal/-

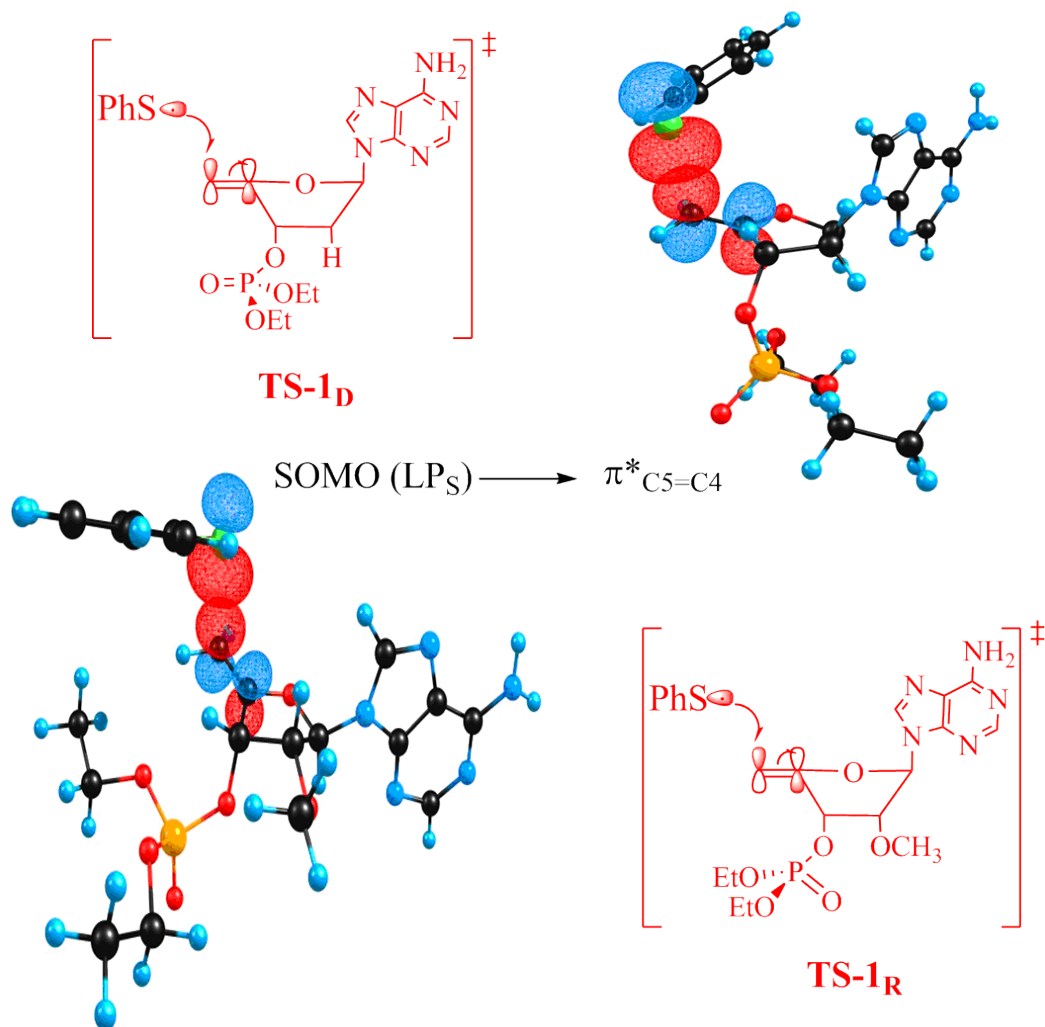


Figura 5.10: Análisis de orbitales de enlace natural (1ra fila) TS-1_D, (2da fila) TS-1_R

mol (Figura 5.4), siendo la barrera energética en vacío más grande; la interacción de SOMO(LP_S) $\rightarrow \pi^*_{C5=C4}$ es de 27.71 kcal/mol y la energía de interacción del orbital en disolvente de 31.34 kcal/mol, con una diferencia entre ellas de 4.63 kcal/mol. Por tanto, la interacción SOMO(LP_S) $\rightarrow \pi^*_{C5=C4}$ en el TS-1_R en vacío es más débil que la de su análogo en disolvente, ya que su barrera energética es mayor, lo que ocasiona que la densidad donada al orbital $\pi^*_{C5=C4}$ sea menor.

En los intermediarios-1 se tiene una interacción orbital de tipo $LP_{O5} \rightarrow LP^*_{C4}$ muy grande. En los intermediarios-1_D esta interacción orbital es de 42.04 y de 42.64 kcal/mol en vacío y disolvente, respectivamente. Mientras que en los intermediarios-1_R es de 40.41 y de 41.17 kcal/mol en vacío y disolvente, respectivamente. Estos resultados indican que el átomo de O5 queda

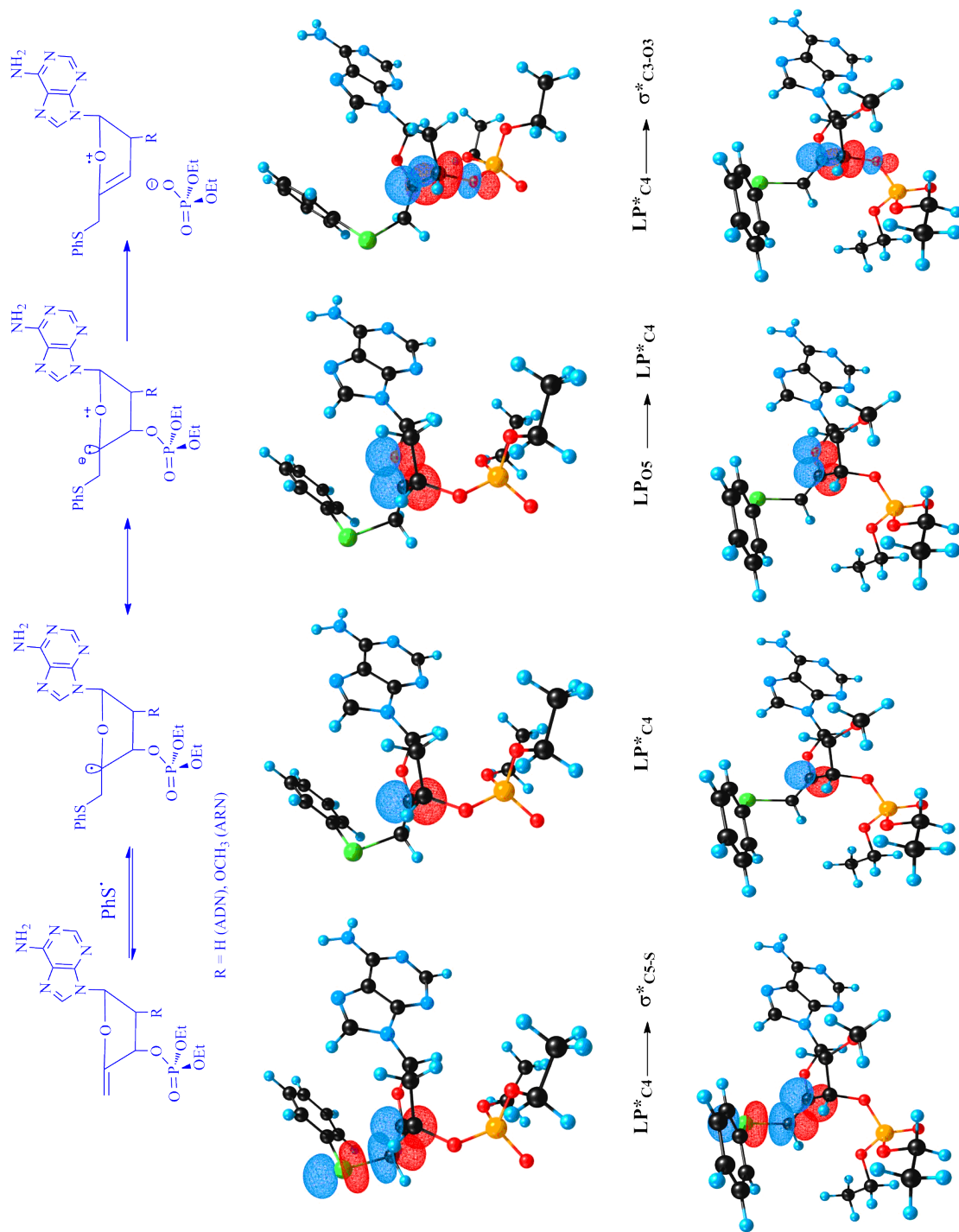


Figura 5.1.1: Análisis de orbitales de enlace natural (1ra fila) intermediario- I_D , (2da fila) intermediario- I_R

deficiente de densidad electrónica, ya que ésta es donada a un orbital de antienlace del átomo C4.

Si se comparan las interacciones $\text{SOMO}(\text{LP}_S) \rightarrow \pi_{\text{C}_5=\text{C}_4}^*$ en vacío del TS-1_D, 32.34 kcal/mol y TS-1_R, 27.71 kcal/mol, la interacción del TS-1_R es más débil que la del TS-1_D. Por tanto, la densidad donada es mayor en el modelo de ADN. Estos valores concuerdan con la barrera energética del modelo de ARN, ya que ésta es mayor (ver Tabla 5.6). Esto también concuerda en disolvente, la barrera energética del análogo de ADN es de 3.9 kcal/mol y su energía de interacción $\text{SOMO}(\text{LP}_S) \rightarrow \pi_{\text{C}_5=\text{C}_4}^*$, es de 30.33 kcal/mol, para el TS-1_R su barrera es 4.94 kcal/mol, 1 kcal/mol más grande que el análogo de ADN. Por tanto, se esperaría que la energía de interacción $\text{SOMO}(\text{LP}_S) \rightarrow \pi_{\text{C}_5=\text{C}_4}^*$, sea mayor en el orden de 1 kcal/mol en el análogo de ARN; lo cual está en buen acuerdo a la calculada, 31.34 kcal/mol.

En los intermediarios-1_R (disolvente) la energía del $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$ es de 13.03 kcal/mol y la de $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_3-\text{O}}^*$ es de 11.27 kcal/mol, ambas interacciones tienen una diferencia energética de 1.76 kcal/mol. En vacío los resultados de las interacciones son de 13.12 kcal/mol en $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$ y de 12.25 kcal/mol en $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_3-\text{O}_3}^*$, con una diferencia de 0.87 kcal/mol entre ellas. Siendo la interacción $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$ la más favorecida. De igual forma que el modelo de ADN la diferencia energética de las interacciones orbital no es muy grande, mostrando también carácter reversible.

La interacción orbital $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$ participa en la ruptura del enlace S – C5. Mientras que la interacción orbital $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_3-\text{O}_3}^*$ está implicada en la β -fragmentación. Si analizamos la energía en el modelo de ADN en disolvente, la energía de la interacción orbital $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$ es de 14.12 kcal/mol y la de $\sigma_{\text{C}_3-\text{O}_3}^*$ es de 11.11 kcal/mol, ambas interacciones tienen una diferencia energética de 3.36 kcal/mol. Por otra parte, la interacción en vacío es de 13.4 kcal/mol en $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$ y de 10.04 kcal/mol en $\text{SOMO}(\text{LP}_{\text{C}_4}) \rightarrow \sigma_{\text{C}_3-\text{O}_3}^*$, con una diferencia de 3.01 kcal/mol entre ellas. Siendo la interacción con mayor energía la más favorecida, en este caso $\text{SOMO}(\text{LP}_S) \rightarrow \sigma_{\text{C}_5-\text{S}}^*$.

Medio	Compuesto	Interacción orbital	E (kcal/mol)	E(j) - E(i) (kcal/mol)	F(j,i)
Vacío	TS-1 _D Intermediario-1 _D	SOMO(LP _S) → π* _{C5=C4}	32.34	0.24	0.24
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C5-S}	13.4	0.31	0.084
		LP _{O5} → LP* _{C4}	42.04	0.25	0.134
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C3-O3}	10.04	0.42	0.086
Disolvente	TS-1 _D Intermediario-1 _D	SOMO(LP _S) → π* _{C5=C4}	30.33	0.25	0.11
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C5-S}	14.12	0.31	0.086
		LP _{O5} → LP* _{C4}	42.64	0.30	0.086
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C3-O3}	11.11	0.40	0.088
Vacío	TS-1 _R Intermediario-1 _R	SOMO(LP _S) → π* _{C5=C4}	27.71	0.24	0.104
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C5-S}	13.03	0.31	0.084
		LP _{O5} → LP* _{C4}	40.71	0.98	0.070
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C3-O3}	11.27	0.43	0.092
Disolvente	TS-1 _R Intermediario-1 _R	SOMO(LP _S) → π* _{C5=C4}	31.34	0.25	0.112
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C5-S}	13.12	0.31	0.084
		LP _{O5} → LP* _{C4}	41.17	0.25	0.131
		SOMO(LP _{C4}) → σ* _{C3-O3}	12.25	0.40	0.093

Tabla 5.7: Valores obtenidos del cálculo de orbitales de enlace natural

Los valores mostrados en la quinta columna de la Tabla 5.7 (E(j) - E(i)) representan las diferencias de energías entre el orbital del átomo aceptor (j) y el orbital del átomo donador (i) que forman la interacción orbital. Por otro lado, la sexta columna F(j,i) proporciona la fuerza del enlace.

5.2 Reacción de β -fragmentación

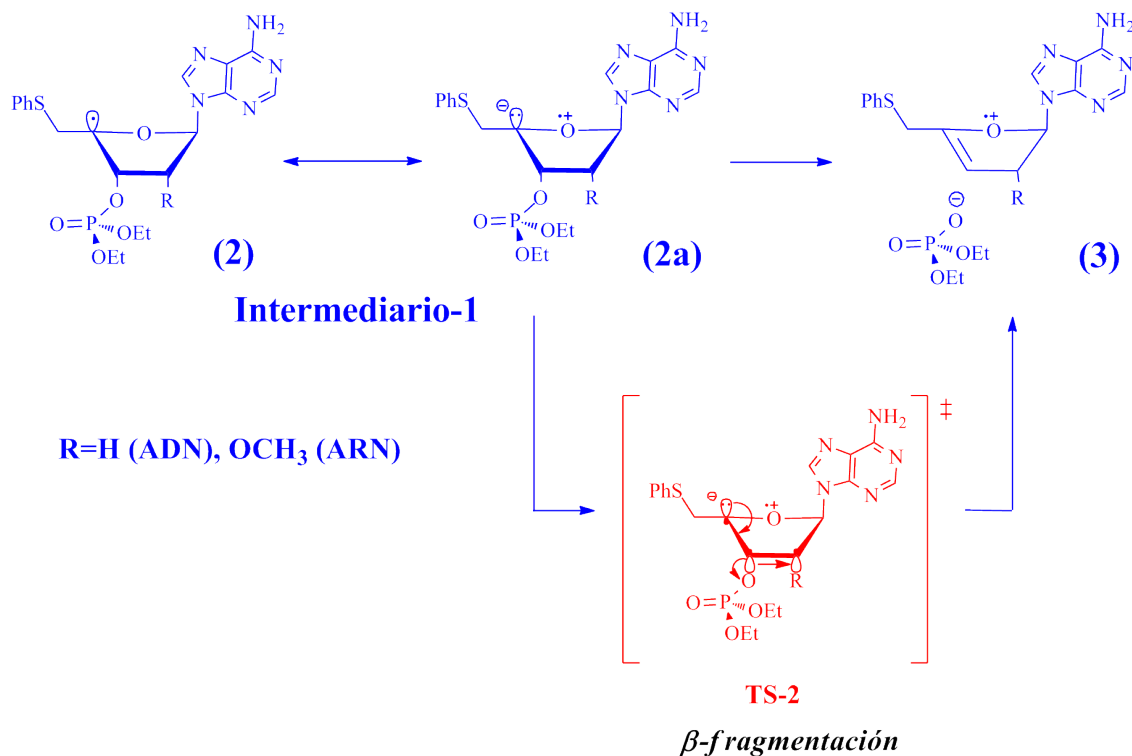


Figura 5.12: Reacción de β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo

La reacción mostrada en la figura 5.12 engloba la fragmentación del radical β -fosfatoxilo formando un radical catiónico y un anión fosfato **3**. Como se mencionó antes, la búsqueda de estados de transición es diferente a la búsqueda de mínimos locales, ya que resulta más difícil obtenerlos al ser susceptibles a varios parámetros, entre ellos la geometría de partida. Al inicio del trabajo se buscaron los estados de transición (TS-2, Figura 5.12) con el método B3LYP, obteniendo el TS-2 del modelo de ADN en disolvente. Mientras que en el TS-2_R no se obtuvo. Sin embargo, para llevar a cabo el análisis de los resultados reportados en esta sección, se optó por usar un método computacionalmente más barato que fuera de mayor carácter iónico, utilizando como nivel de teoría HF/6-31+G(d,p). Se inició con la obtención de las geometrías de mínima energía volviendo a calcular la energía de los intermediarios en HF, continuando con la búsqueda de los estados de transición (TS-2). De igual forma que en la primera parte se hace el cálculo de IRC, el análisis del comportamiento electrónico de los compuestos a partir de el análisis de NBO y en este caso se añaden los gráficos de la densidad de espín de los estados de

transición (TS-2).

5.2.1 Optimización de la geometría y estudio conformacional

Se obtuvieron las geometrías de mínima energía de los intermediarios de reacción y de los TS-2 en ambos modelos de nucleótidos (vacío y disolvente) con el método de Hartree-Fock, HF. Continuando con un cálculo de frecuencias para cada geometría, teniendo frecuencias reales en los intermediarios y una frecuencia imaginaria grande en los estados de transición. Las geometrías se representan en la Tabla 5.9.

Las geometrías de los intermediarios obtenidos con HF presentan las mismas características que los intermediarios con B3LYP, ya que al variar el método no varían las geometrías obtenidas, pero sí las energías. Esto se debe a que la superficie de energía potencial es diferente a la de B3LYP.

En la reacción mostrada en la figura 5.12 se observa la ruptura del enlace C3-O3. En ella, el estado de transición (D o R) muestra una disminución en el orden de enlace de C3-O3, lo que se observa con un aumento en su distancia, pasando de 1.4 Å en el intermediario a 2.1 Å en el estado de transición.

5.2.2 Barreras energéticas

En las Tablas 5.9 y 5.10 se muestran los valores de energía obtenidos de los modelos de ADN y ARN, respectivamente. En este caso se tomó como referencia la energía absoluta de los intermediarios a las cuales se les dió el valor de 0 kcal/mol y a partir de este valor se calcularon las energías relativas de los TS-2.

La energía relativa del TS-2_D (Tabla 5.9) en vacío es de 26.32 kcal/mol, mientras que en disolvente es de 14.62 kcal/mol, la diferencia entre ambas energías es de 11.70 kcal/mol. En

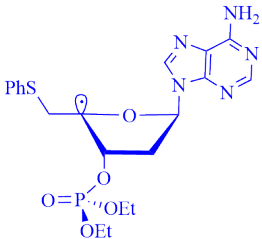
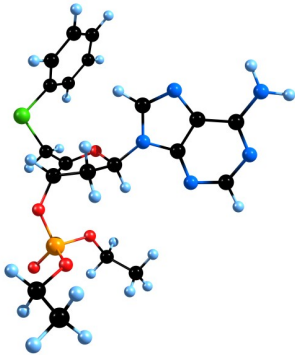
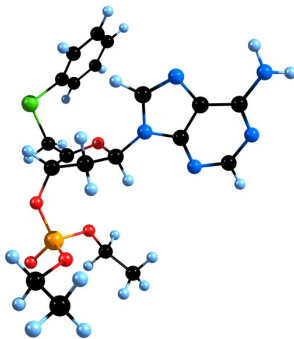
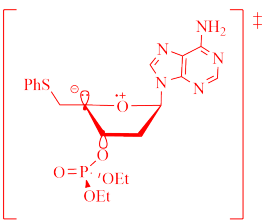
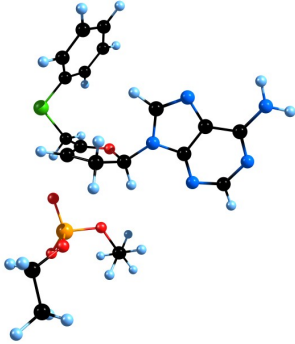
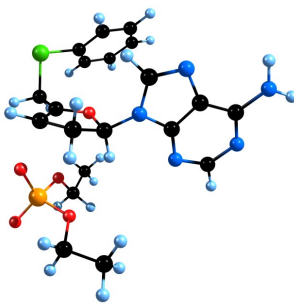
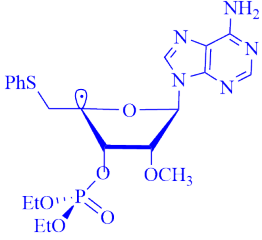
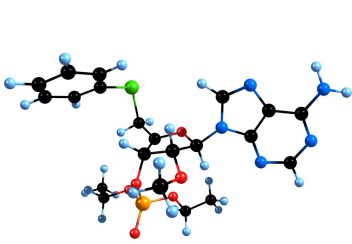
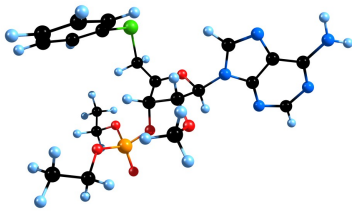
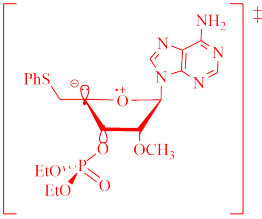
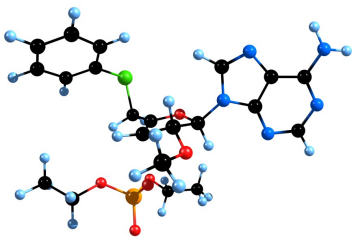
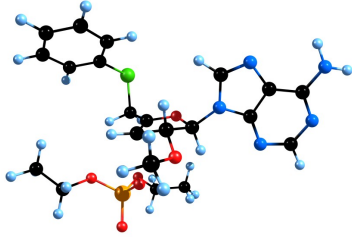
Análogo	Vacío	Disolvente
 <p data-bbox="272 703 500 735">Intermediario-1D</p>		
 <p data-bbox="345 1129 427 1161">TS-2D</p>		
 <p data-bbox="272 1459 500 1491">Intermediario-1R</p>		
 <p data-bbox="345 1780 427 1812">TS-2R</p>		

Tabla 5.8: Geometrías optimizadas de análogos de nucleótidos (vacío y metanol)

este caso los estados de transición forman un radical catiónico y un anión fosfato, los cuales proporcionan un carácter iónico a la reacción. En vacío la barrera energética es muy alta debido a que no hay un medio que estabilice al estado de transición, mientras que el disolvente si lo hace, ocasionando que la barrera energética sea menor. Las energías de las barreras energéticas se pueden relacionar con la velocidad de la reacción (ver Figura 5.3), en este caso al ser menor la barrera energética en disolvente (14.62 kcal/mol), hay mayor velocidad que en vacío (26.32 kcal/mol).

Medio	Especie química	Energía absoluta u.a.	ZPE u.a.	E. + ZPE u.a.	E. Relativa kcal/mol
Vacío	Intermediario-1 _D	-2156.8837	0.4806	-2156.4031	0.00
	TS-2 _D	-2156.8412	0.4800	-2156.3612	26.32
Disolvente	intermediario-1 _D	-2156.9131	0.4799	-2156.4332	0.0
	TS-2 _D	-2156,8876	0.4777	-2156.4099	14.62

Tabla 5.9: Valores de energía de análogo de nucleótido de ADN

La energía relativa de los TS-2_R es de 26.11 kcal/mol en vacío y de 25.13 kcal/mol en disolvente, entre estas energías hay una diferencia muy pequeña (0.98 kcal/mol). En este caso, estamos interesados en saber cuál es el papel del sustituyente en C2 (R = OCH₃) desde el punto de vista estereoelectrónico y su influencia en la barrera energética de la β -fragmentación (ver sección 5.2.4).

Si se comparan las energías de ambos modelos (Figura 5.13), observamos que en vacío ambos son isoenergéticos (TS-2_D, 26.32 kcal/mol y TS-2_R, 26.11 kcal/mol), debido al carácter iónico de la reacción que no puede ser estabilizado sin un disolvente. Al considerar el efecto del disolvente se tiene una diferencia energética de 10.51 kcal/mol entre el TS-2_D (14.62 kcal/mol) y el TS-2_R (25.13 kcal/mol). Esto indica que es más rápida la conversión de intermediarios a productos en el modelo de ADN, mientras que en el de ARN la velocidad de reacción es lenta, implicando que la conversión a productos sea más difícil en este modelo. Esta diferencia energética puede ser explicada en términos de interacciones de enlace natural (ver sección 5.2.4).

Medio	Especie química	Energía absoluta u.a.	ZPE u.a.	E. + ZPE u.a.	E. Relativa kcal/mol
Vacío	Intermediario-1 _R	-2270.7614	0.5175	-2270.2439	0.00
	TS-2 _R	-2270.7164	0.5141	-2270.2023	26.11
Disolvente	intermediario-1 _R	-2270.7980	0.5169	-2270.2811	0.0
	TS-2 _R	-2270.7525	0,5114	-2270.2411	25.13

Tabla 5.10: Valores de energía de análogo de nucleótido de ARN

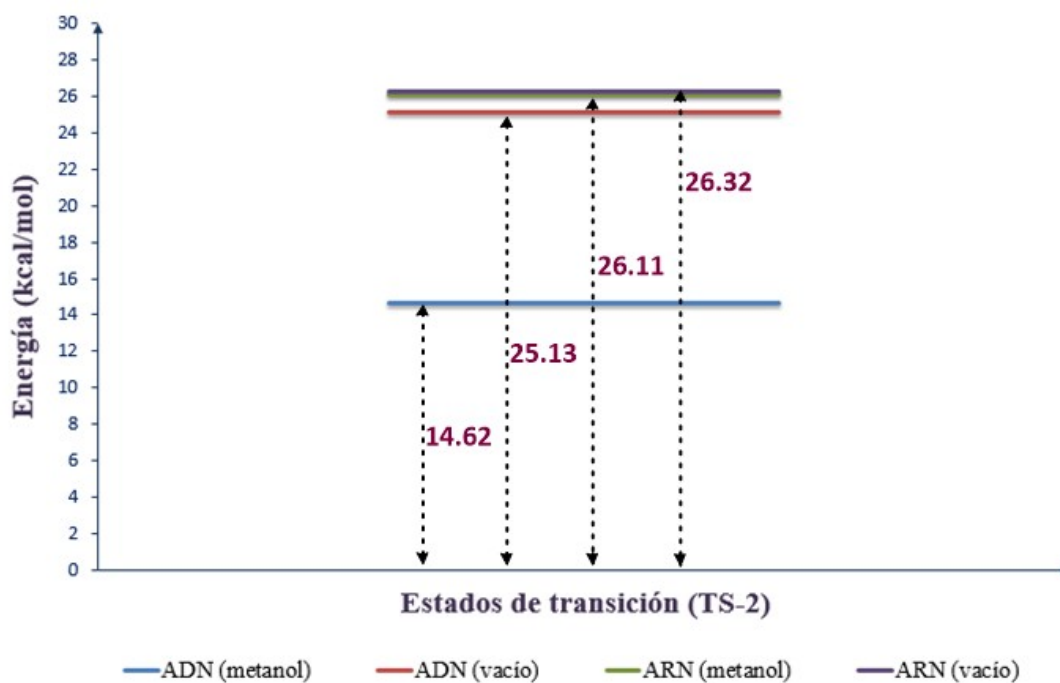


Figura 5.13: Barreras energéticas (TS-2)

5.2.3 Coordenada de reacción intrínseca

A partir de las geometrías de los estados de transición optimizados (4 en total) se hizo el cálculo de IRC. Las coordenadas de mínima energía entre intermediarios y productos se muestran de la

Figura 5.14 a la 5.17. El objetivo del cálculo de IRC es saber si el TS conecta con el intermediario-1 y productos, por tanto no es necesario incluir la corrección de punto cero.

En la Figura 5.14 se muestra el IRC del modelo de ADN en disolvente. El punto máximo tiene una energía de 15.99 kcal/mol, a partir de este punto la energía disminuye hasta llegar a la energía del intermediario (0 kcal/mol). Mientras que del otro lado de la trayectoria la energía disminuye hasta llegar a 8.07 kcal/mol, este valor de energía es el asignado para productos-1_D.

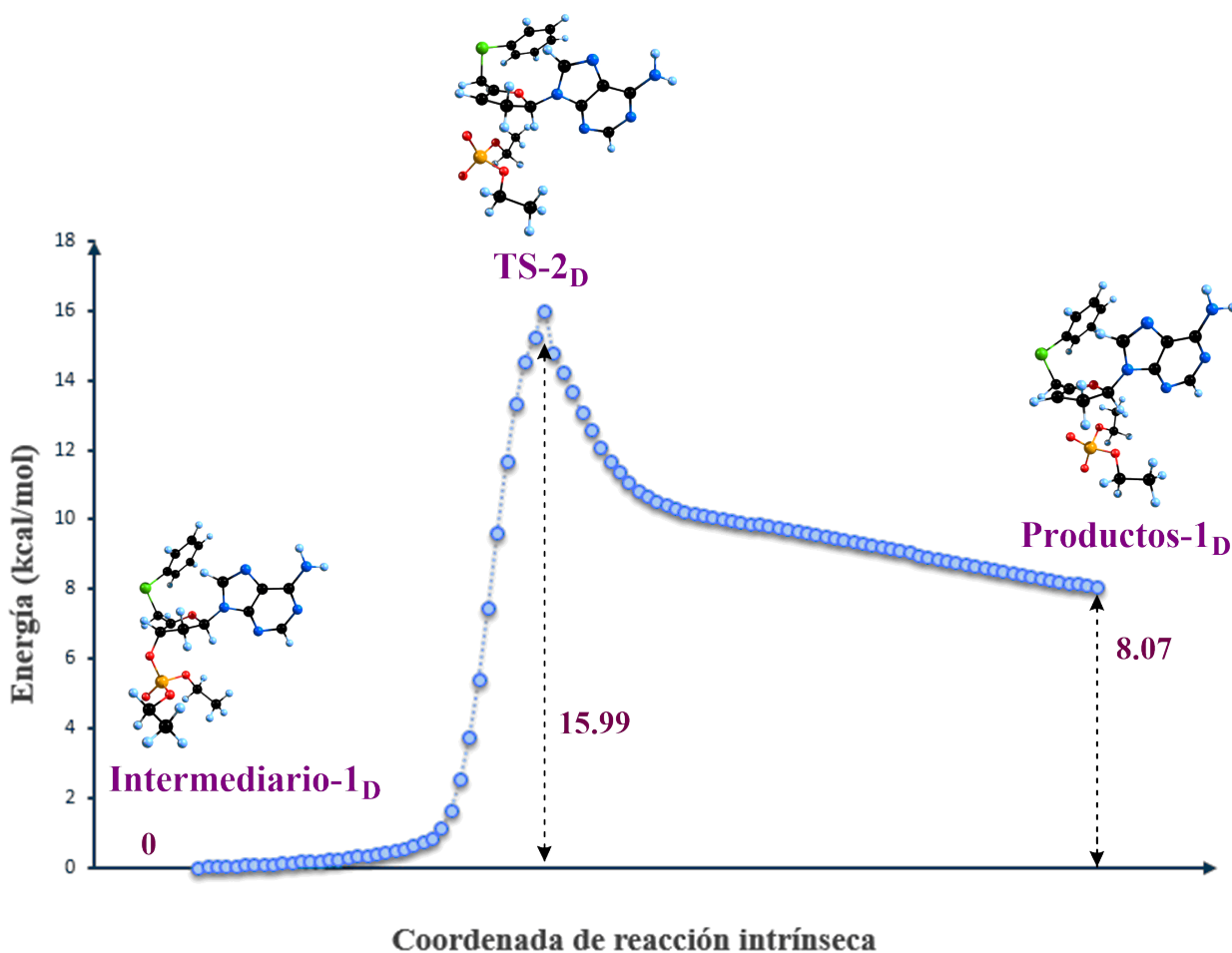


Figura 5.14: IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (disolvente)

La Figura 5.15 muestra el IRC del modelo de ADN en vacío. La energía del TS-2_D es de 26.73 kcal/mol. La energía disminuye hasta llegar a 1.82 kcal/mol y a partir de este punto se llevó a cabo una optimización libre, llegando a la energía del intermediario-1_D (0 kcal/mol); mientras

que del otro lado de la trayectoria se llegó a la energía de los productos-1_R, 23.14 kcal/mol.

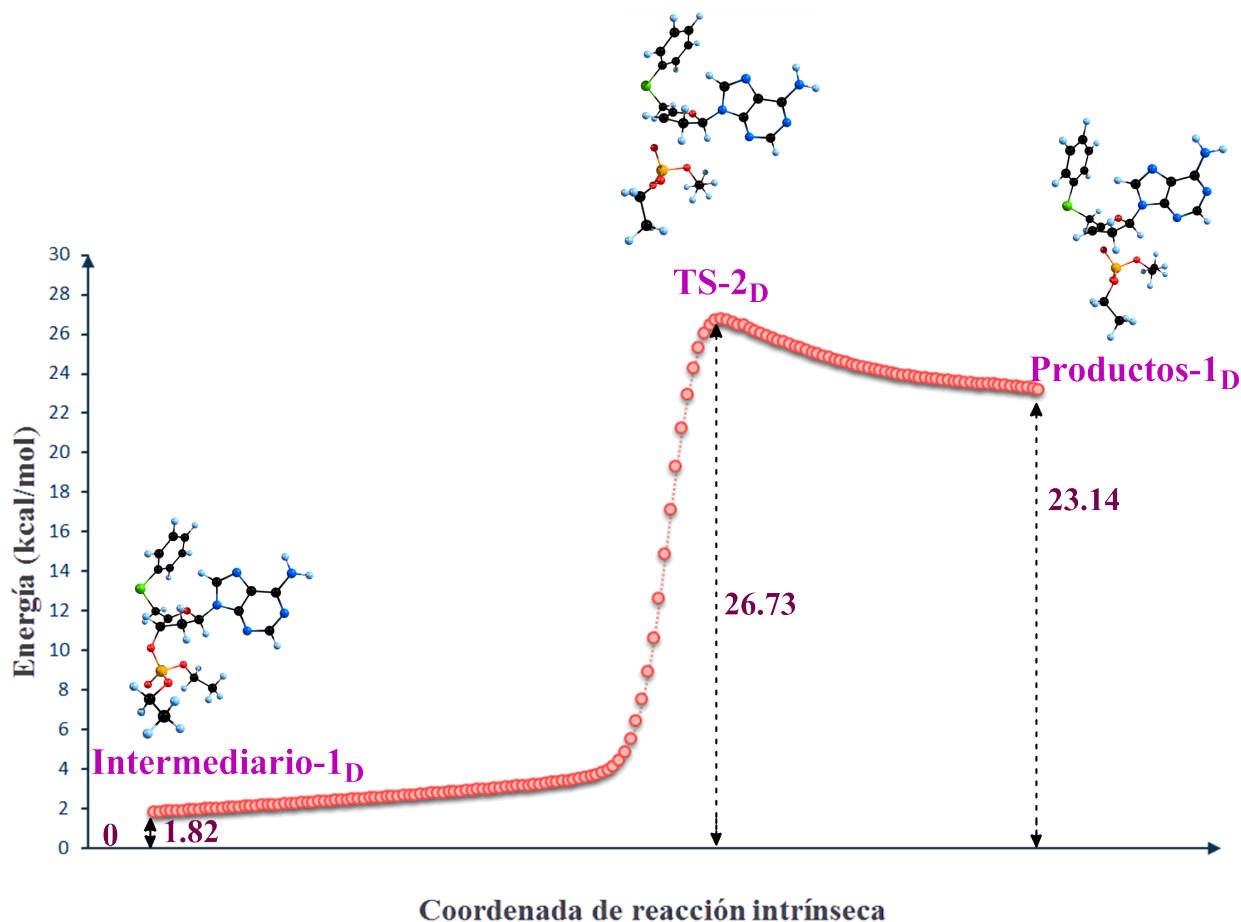


Figura 5.15: IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ADN (vacío)

La Figura 5.16 muestra el IRC del modelo de ARN en disolvente. La energía del TS-2_R es de 28.58 kcal/mol. La energía disminuye hasta llegar a 2 kcal/mol y a partir de este punto se llevó a cabo una optimización libre, llegando a la energía del intermediario-1_R (0 kcal/mol); mientras que del otro lado de la trayectoria la energía de los productos-1_R es de 19.50 kcal/mol.

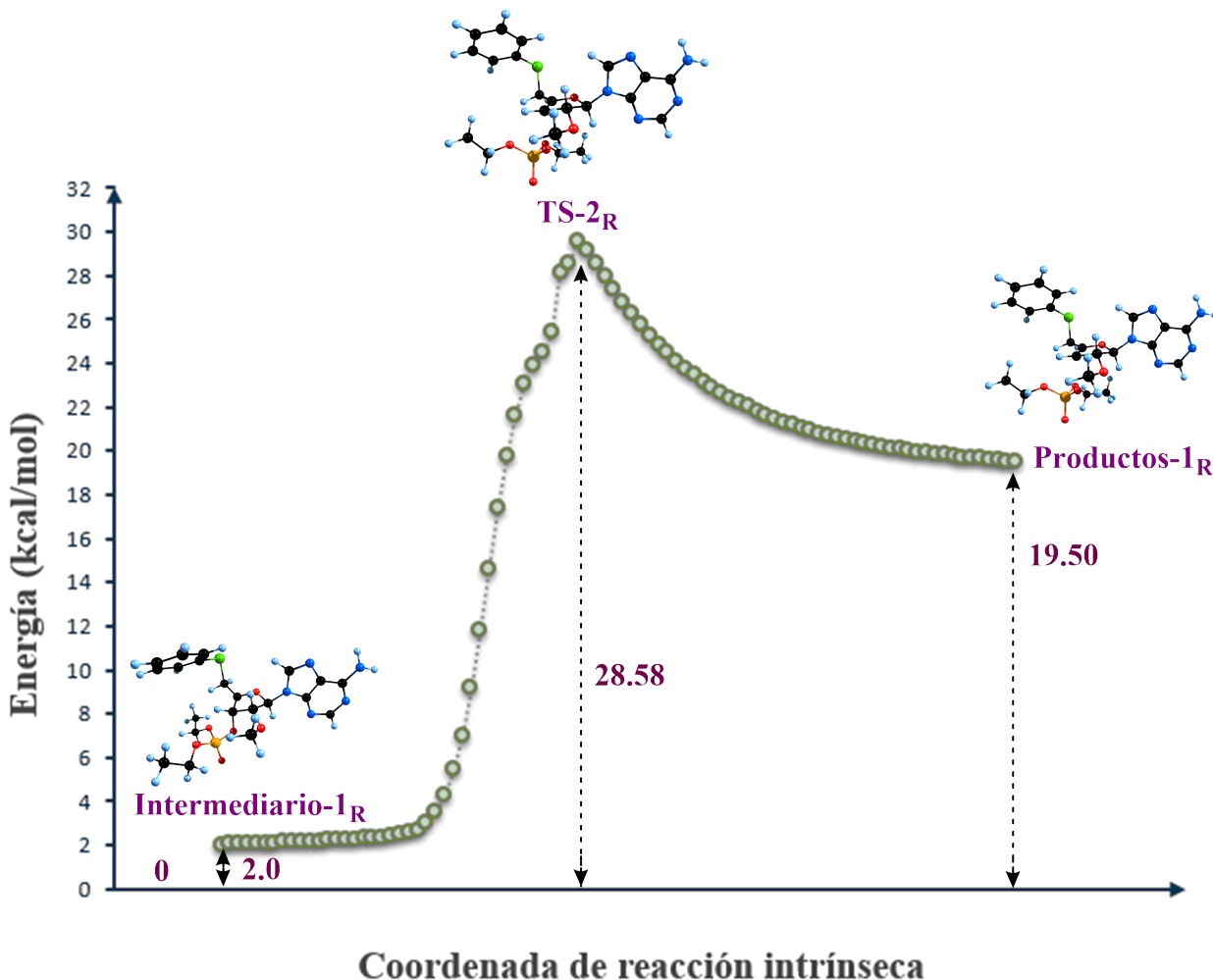


Figura 5.16: IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (disolvente)

La Figura 5.17 muestra el IRC del modelo de ARN en vacío. La energía del TS-2_D es de 28.26 kcal/mol, la energía llega a 0.90 kcal/mol y a partir de este punto se llevó a cabo una optimización libre, llegando a 0 kcal/mol; mientras que la energía de los productos-1_R es de 16.35 kcal/mol.

A partir de los IRC calculados se afirma que los estados de transición encontrados son correctos, ya que conectan a los intermediarios y productos.

Las energías de los productos en los modelos de ARN y en el modelo de ADN vacío se encuentran por arriba de 16 kcal/mol. Los valores de la energía entre el intermediario y productos

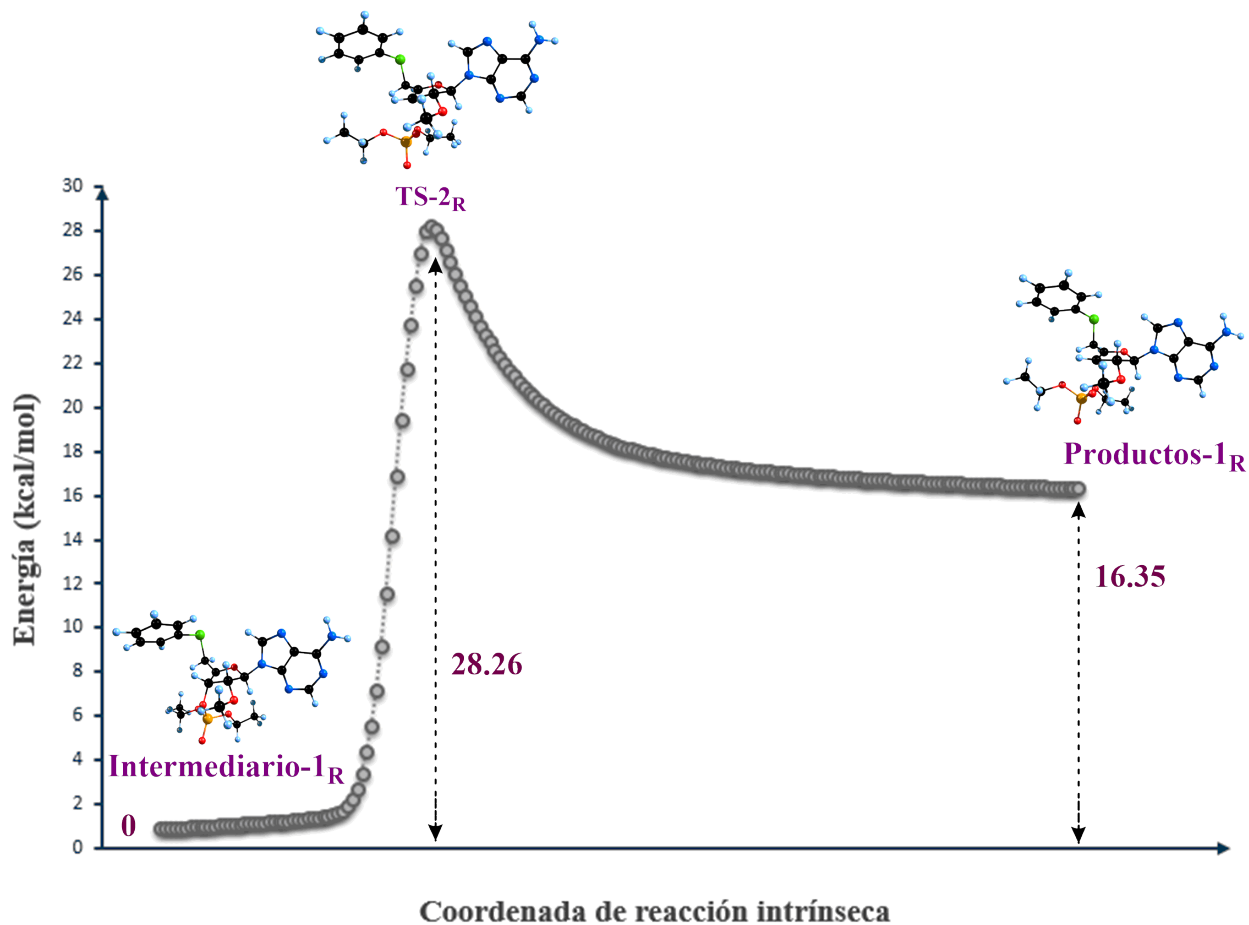


Figura 5.17: IRC de la β -fragmentación del radical β -fosfatoxilo análogo de nucleótido de ARN (vacío)

se pueden relacionar con la constante de equilibrio de la reacción mostrada en la Figura 5.12, indicando que la reacción es más favorable en el modelo de ADN (metanol).

5.2.4 Análisis de orbitales de enlace natural

El análisis de orbitales de enlace natural, permite describir las interacciones en los orbitales de interés. Como se mencionó antes, al cambiar el método la energía del sistema cambia y por consiguiente también varía la energía de interacción de los orbitales. De forma que se recalcularon los NBOs de los intermediarios con el método de HF y al igual que en la primera parte de resultados, *adición radicalaria*, en los intermediarios se analizan las interacciones SOMO(LP_{C4}) \rightarrow σ_{C5-S}^* y SOMO(LP_{C4}) \rightarrow σ_{C3-O3}^* (Figura 5.10). A pesar de tener valores diferentes en la energía de interacción orbital de SOMO(LP_{C4}) \rightarrow σ_{C5-S}^* y SOMO(LP_{C4}) \rightarrow σ_{C3-O3}^* , la tendencia en los resultados es semejante a la encontrada con el método de B3LYP (ver Tabla 5.7). En las cuales la diferencia entre la energía de interacción SOMO(LP_{C4}) \rightarrow σ_{C5-S}^* y SOMO(LP_{C4}) \rightarrow σ_{C3-O3}^* de cada intermediario, es pequeña.

Ahora se analizan los resultados del análisis de NBO de los estados de transición (TS-2) de ambos modelos. Las interacciones que describen el carácter electrónico de la reacción se muestran en la figura 5.18.

Primero se describirán las interacciones del TS-2_R (figura 5.18, 2da fila). El análisis de NBO revela una interacción orbital de tipo LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^{*}, favoreciendo un carácter aniónico en C4 y un carácter tipo radical catiónico en el átomo de O5. La energía de interacción orbital LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^{*} en el modelo de ARN es de 45.74 y 45.50 kcal/mol (Tabla 5.11), en vacío y disolvente, respectivamente. Por otro lado, en el modelo de ADN la energía de la interacción LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^{*} es de 86.69 y 74.93 kcal/mol en vacío y disolvente, respectivamente. La interacción orbital descrita favorece la β -fragmentación, principalmente en el análogo de ADN, la cual se lleva a cabo a través del mecanismo de una ruptura heterolítica del enlace C3-O3.

La interacción que describe el mecanismo en el TS-2_R es LP_{C4}^{*} \rightarrow σ_{C3-O3}^* , cuya energía es de 30.69 y 37.23 kcal/mol, en vacío y disolvente, respectivamente. Estas energías de interacción orbital no son lo suficientemente grandes para que se de la ruptura heterolítica C3-O3 en el TS-2_R. Esto se debe al sustituyente en C2 (R = OCH₃); dado que el orbital $\sigma_{C2-OCH_3}^*$ se encuentra en una orientación y simetría adecuada que favorece un desplazamiento de la densi-

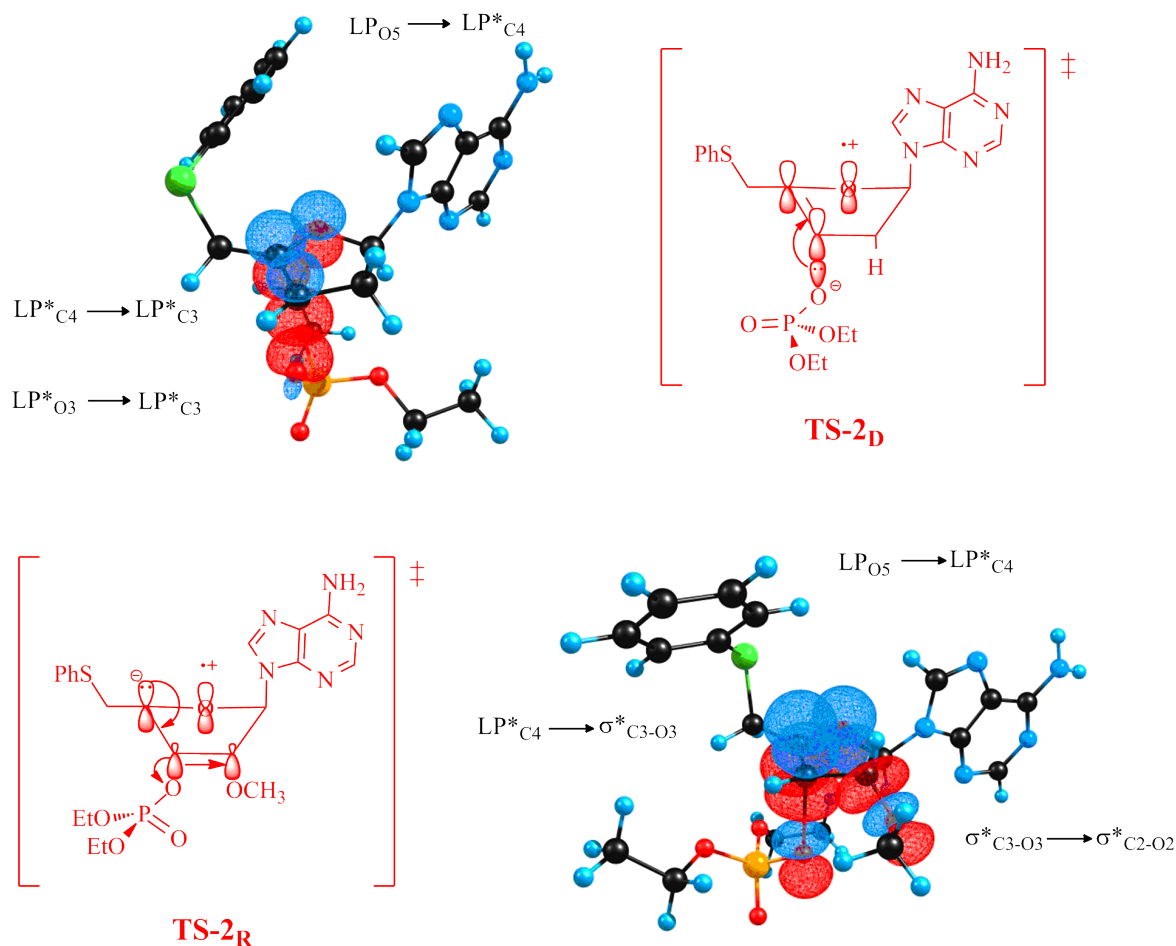


Figura 5.18: Análisis de orbitales de enlace natural (1ra fila) TS-2_D, (2da fila) TS-2_R

dad electrónica a orbitales vacíos, hiperconjugación extendida, favoreciendo la estabilidad del sistema. En este caso la hiperconjugación es de tipo $LP_{C4}^* \rightarrow \sigma_{C3-O3}^* \rightarrow \sigma_{C2-O2}^*$, originando una ocupación orbital σ_{C2-O}^* alta (0.0126 y 0.0153, vacío y disolvente, respectivamente), similar a la reportada por nuestro grupo de investigación para la reacción de Barton-McCombie [47].

Las interacciones orbitales ocurren de forma diferente en el TS-2_D (figura 5.18), debido a la ausencia del sustituyente OCH₃ en C2. En este caso, se da una fuerte interacción de tipo orbital p centrado en C4 y C3, $LP_{C4}^* \rightarrow LP_{C3}^*$, originando un orbital semejante a tipo $\pi_{C3=C4}^*$ con energías de 166.76 y 201.90 kcal/mol en vacío y disolvente, respectivamente. La presencia de esta interacción orbital sostiene aun más el mecanismo que se propone para la β -fragmentación (ruptura heterolítica del enlace C3-O3), la cual ocurre de manera más favorable en el análogo

de ADN. Esta idea es sustentada por dos cosas:

1. La presencia de 3 orbitales de tipo LP en el O3 del grupo fosfato confirma el carácter aniónico del grupo. El par libre extra del oxígeno interactúa con el orbital semilleno LP_{C3}^* con una energía de 43.33 kcal/mol (vacío) y de 60.52 kcal/mol (disolvente).
2. Adicionalmente una interacción que favorece la migración del radical catiónico en el átomo O5 es la interacción orbital $LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^*$, cuya energía es de 86.69 kcal/mol (vacío) y 74.93 kcal/mol (disolvente).

Medio	Especie química	Interacción orbital	E (kcal/mol)	E(j) - E(i) (kcal/mol)	F(j,i)
Vacío	TS-2 _D	$LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^*$	86.69	0.50	0.268
		$LP_{C4}^* \rightarrow LP_{C3}^*$	166.76	0.04	0.115
		$LP_{O3} \rightarrow LP_{C3}^*$	43.57	0.65	0.265
Disolvente	TS-2 _D	$LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^*$	74.93	0.54	0.256
		$LP_{C4}^* \rightarrow LP_{C3}^*$	201.90	0.03	0.158
		$LP_{O3} \rightarrow LP_{C3}^*$	60.52	0.73	0.265
Vacío	TS-2 _R	$LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^*$	45.74	0.22	0.135
		$LP_{C4}^* \rightarrow \sigma_{C3-O3}^*$	30.69	0.07	0.098
		$\sigma_{C3-O3}^* \rightarrow \sigma_{C2-O2}^*$	0.26	0.38	0.043
Disolvente	TS-2 _R	$LP_{O5} \rightarrow LP_{C4}^*$	45.50	0.22	0.134
		$LP_{C4}^* \rightarrow \sigma_{C3-O3}^*$	37.23	0.07	0.102
		$\sigma_{C3-O3}^* \rightarrow \sigma_{C2-O2}^*$	0.27	0.39	0.045

Tabla 5.11: Valores obtenidos del cálculo de orbitales de enlace natural (TS-2)

Las interacciones orbitales encontradas, en el TS-2_D, confirman la hipótesis de la formación del radical catiónico en el átomo de O5. Este radical favorece la β -fragmentación en el

análogo de ADN (ya que su barrera energética es más pequeña (figura 5.13, ADN en disolvente)) para la ruptura del enlace C3-O3, en comparación con su análogo de ARN, la cual es inhibida por el desplazamiento de la densidad electrónica hacia un orbital no enlazante del sustituyente OCH₃ en C2.

Es importante considerar el cambio en el orden de enlace entre los intermediarios-1, D y R, y sus respectivos estados de transición, los cuales se encuentran representados en la figura 5.19. Se observa que el orden de enlace en los intermediarios D y R son parecidos, sin embargo, en los estados de transición, el orden de enlace entre C4-C3 adquiere un valor mayor a uno (1.667 TS-2_D y 1.843 TS-2_D), lo cual indica el desplazamiento de la densidad electrónica del O5 al enlace C4-C3. Es decir, existe una deslocalización electrónica entre O5-C4-C3, confirmando lo mencionado en el análisis de NBO. En este caso, el orden de enlace C4-C3, es menor en el TS-2_D (1.667) que en el TS-2_R (1.843). Esto se debe a que en el TS-2_D ya se llevó a cabo la ruptura entre C3-O3, por tanto la densidad electrónica se encuentra concentrada en el átomo O3 (ver sección 5.2.5) disminuyendo a su vez la densidad electrónica en el enlace C4-C3 y con ello disminuye también su orden de enlace. Esto no ocurre en el TS-2_R, donde se encuentra una mayor deslocalización electrónica.

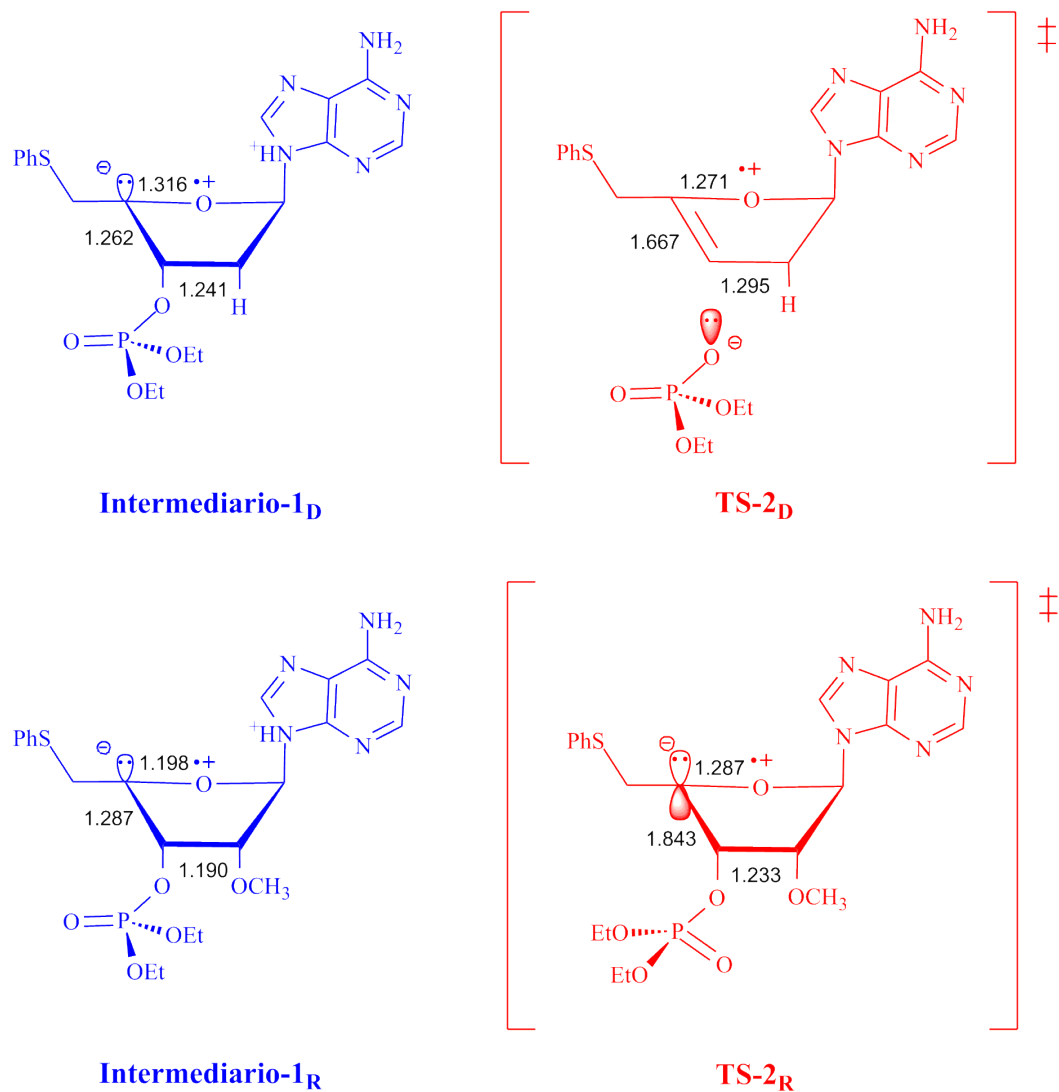


Figura 5.19: Orden de enlace de (1ra fila) intermediario-1_D y TS-2_D, (2da fila) intermediario-1_R y TS-2_R

5.2.5 Análisis de la densidad de espín y análisis de cargas

Las propiedades magnéticas de una molécula dependen de la densidad de espín, la cual se define como la diferencia entre las densidades de los electrones α y β . Esta densidad también es importante en el estudio de radicales libres.

En la sección 5.2.4, *análisis de orbitales de enlace natural*, se describieron las interacciones orbitales en los TS-2_D y TS-2_R, la cual ocurre de forma distinta en cada uno de los análogos de nucleótidos. Por tanto, las interacciones de NBO deben verse reflejadas en la densidad de espín. En las Figuras 5.20 y 5.21 se muestran los valores obtenidos de la densidad de espín (1ra fila) con su respectivo análisis de cargas de Mulliken (2da fila) del TS-2_D y TS-2_R, respectivamente. En el TS-2_D (Figuras 5.20) se observa un desplazamiento de la densidad electrónica del O5 al C4, ya que los valores de densidad de espín de estos átomos son 0.067 y 0.723 (con cargas atómicas de -0.219 y 0.497), respectivamente. Al mismo tiempo que el valor de la densidad de espín en C4 es de 0.193 (con una carga atómica de 0.116) y de 0.102 para el O3, oxígeno del grupo fosfato, (con una carga atómica de -1.073). Mostrando una mayor carga atómica en el O3, dando a éste un carácter aniónico.

Por otra parte, el TS-2_R (Figuras 5.21), muestra una mayor deslocalización electrónica que el TS-2_D. Este desplazamiento se ve reflejado con los valores de la densidad de espín, ya que su valor en el átomo O5 es bajo, 0.11 (al igual que su carga atómica -0.293), mientras que aumenta en los átomos C4-C3-O3 con valores de 0.899, 0.689 y 0.741, respectivamente. Del mismo modo, se encuentra una variación en las cargas atómicas de estos átomos, ya que el C4 tiene una carga de -0.022, C3 de 0.131 y O3 de -0.734, siendo este último más bajo que en el modelo de ADN; indicando que es menos probable la ruptura del enlace C3-O3 en el modelo de ARN, debido a que la densidad de espín es mayor en este enlace que la de su análogo y la carga del O3 (-0.734) es menor que la del O3 del TS-2_D (-1.073).

Con base en estos resultados se observa una importante diferencia en la densidad de espín del átomo O3 del grupo fosfato en ambos análogos, siendo más favorecido el carácter de anión en el TS-2_D y con ello confirmando la ruptura en el enlace C3-O3 del estado de transición y la

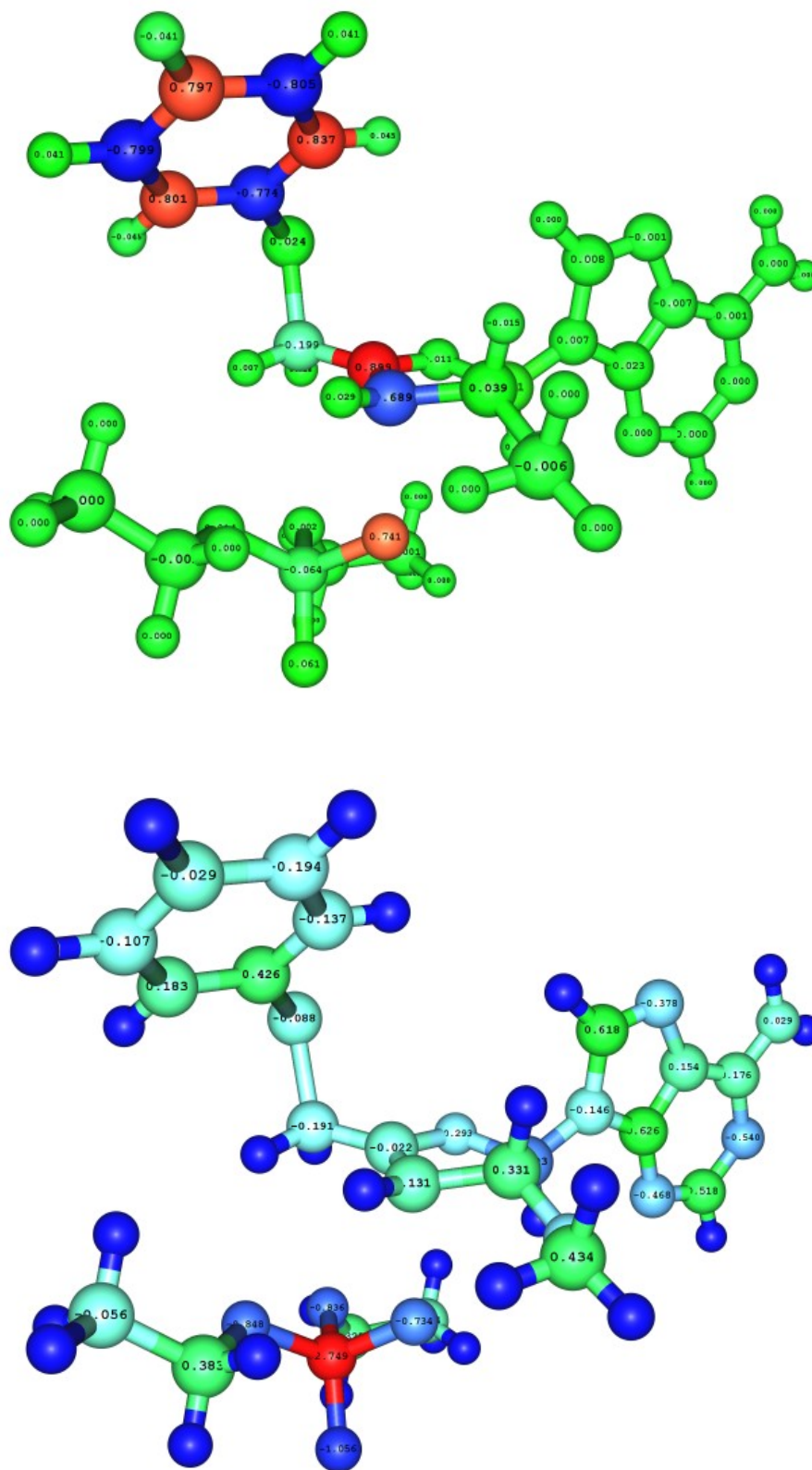


Figura 5.21: Densidad de espín (1ra fila), análisis de cargas (2da fila) del TS-2_R

Conclusiones

ESTE TRABAJO OFRECE un enfoque teórico de las observaciones de Crich y colaboradores sobre la diferencia en reactividad de nucleótidos modelos al ADN y ARN en presencia de radicales PhS \cdot .

- A partir de la obtención de las barreras energéticas en la primera parte de la reacción, *adición radicalaria*, se confirma el carácter reversible de la reacción, ya que la diferencia de energía entre los reactivos y los intermediarios son casi isoenergéticas. También se observó que en disolvente las barreras energéticas de ambos modelos sí son isoenergéticas.
- La coordenada de reacción intrínseca describe la trayectoria que sigue una reacción química que conecta 2 mínimos, en este caso el IRC confirmó que los estados de transición obtenidos son correctos.
- Los resultados obtenidos en el análisis de NBO de la sección, *β -fragmentación*, indican que el átomo de O2 (OCH₃) unido al átomo de C2 de radicales β -fosfatóxilos de ribonucleótido (modelo de ARN), tiene una hiperconjugación extendida en sus orbitales de tipo $LP_{C4}^* \rightarrow \sigma_{C3-O}^* \rightarrow \sigma_{C2-O2}^*$, favoreciendo la formación del radical catiónico en el átomo de O5 y ocasionando un desplazamiento de la densidad a orbitales vacíos, provocando que retarde la β -fragmentación del enlace C3 – O3. Mientras que en el modelo de ADN, al no estar este grupo funcional, la β -fragmentación es más rápida. Este punto concuerda con la hipótesis establecida.

- El análisis de la densidad de espín indica la diferencia de densidad electrónica entre los electrones α y los β , la cual confirma lo establecido en el análisis de NBO, al observarse densidades diferentes en el átomo de O3.

*Todavía no se han levantado las
barreras que le digan al genio:
“de aquí no pasarás.”*

Amadeus Mozart

A.0.6 Manual de gráficos de NBO en Chemcraft

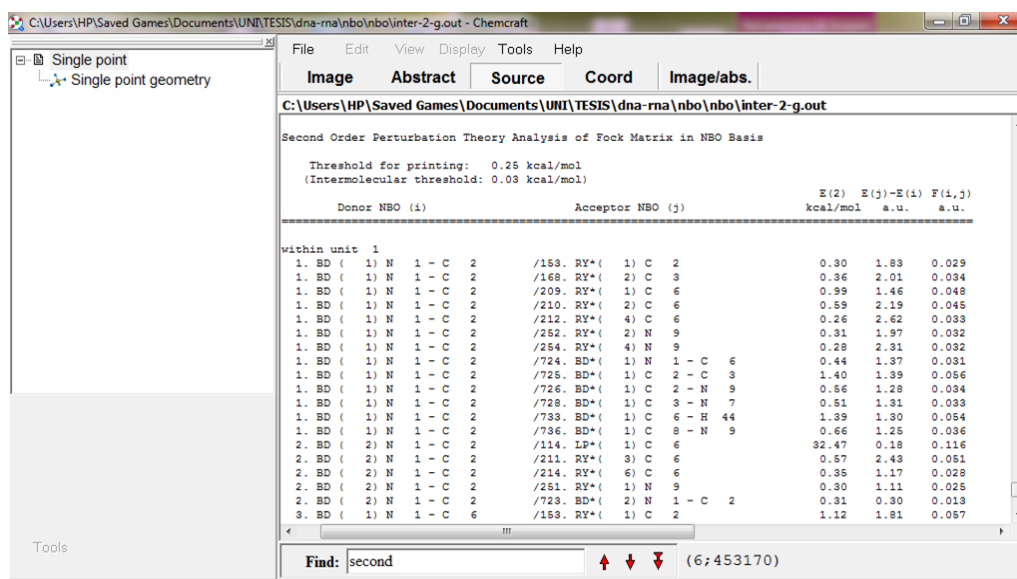
A CONTINUACIÓN SE PRESENTA un breve manual, en el cual se describe como se generan los gráficos de NBO en el programa Chemcraft [45], a partir de los cálculos realizados en gaussian 09 [44]. En el archivo de entrada de Gaussian se coloca la instrucción "pop= (full,nboread)", el cual indica como palabra clave NBO y permite la lectura de los resultados. En la parte final del archivo la instrucción "\$NBO bndidx nlmo plot file=NOMBRE DE ARCHIVO \$end", esta instrucción genera una serie de archivos con extensión *.31 hasta *.41, en los cuales se contiene la información de los orbitales de enlace natural localizados (nlmo por sus siglas en inglés); además de generar el archivo de salida.

Una vez hechos los cálculos de NBO, en el archivo de salida se buscan los orbitales de interés, ya sea abriendo directamente el archivo de salida en una terminal o a partir del programa Chemcraft. Si se opta por abrir el archivo de salida en el programa Chemcraft, se selecciona la opción "Source" (fuente) que se encuentra en la barra de herramientas (Figura A.1), el cual muestra la información del cálculo realizado en gaussian 09. En este caso, se trabajó con un esquema no restringido, lo cual proporciona por separado los orbitales de los electrones alfa y de los beta. En la Figura A.1 se muestra en forma horizontal la información de cada uno de los orbitales, distribuída a lo largo de cinco columnas; colocando en la primera columna el tipo de orbital (ver Tabla A.1) de cada átomo con su respectiva numeración (Donor NBO(i)), en la

Nomenclatura	Tipo de orbital
BD	orbital de enlace
BD*	orbital de antienlace
RY	orbital de Rybert
CR	orbital interno
LP	orbital que localiza pares libres
LP*	no enlazantes vacíos

Tabla A.1: Nomenclatura de los orbitales

segunda columna se coloca el orbital con el que interactúa (Acceptor NBO (j)), en la tercera columna se muestra la energía del enlace ($E(2)$), continuando con la diferencia de energía de los dos átomos que conforman el orbital ($E(j)-E(i)$) y por último los elementos de la matriz de Fock ($F(i,j)$) necesarios para evaluar $E(2)$ [34].



Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2) kcal/mol	E(j)-E(i) a.u.	F(i,j) a.u.
within unit 1				
1. BD (1) N 1 - C 2	/153. RY*(1) C 2	0.30	1.83	0.029
1. BD (1) N 1 - C 2	/168. RY*(2) C 3	0.36	2.01	0.034
1. BD (1) N 1 - C 2	/209. RY*(1) C 6	0.99	1.46	0.048
1. BD (1) N 1 - C 2	/210. RY*(2) C 6	0.59	2.19	0.045
1. BD (1) N 1 - C 2	/212. RY*(4) C 6	0.24	2.62	0.033
1. BD (1) N 1 - C 2	/252. RY*(2) N 9	0.31	1.97	0.032
1. BD (1) N 1 - C 2	/254. RY*(4) N 9	0.28	2.31	0.032
1. BD (1) N 1 - C 2	/724. BD*(1) N 1 - C 6	0.44	1.37	0.031
1. BD (1) N 1 - C 2	/725. BD*(1) C 2 - C 3	1.40	1.39	0.056
1. BD (1) N 1 - C 2	/726. BD*(1) C 2 - N 9	0.56	1.28	0.034
1. BD (1) N 1 - C 2	/728. BD*(1) C 3 - N 7	0.51	1.31	0.033
1. BD (1) N 1 - C 2	/738. BD*(1) C 6 - H 44	1.39	1.30	0.054
1. BD (1) N 1 - C 2	/736. BD*(1) C 8 - N 9	0.66	1.25	0.036
2. BD (2) N 1 - C 2	/114. LP*(1) C 6	32.47	0.18	0.116
2. BD (2) N 1 - C 2	/211. RY*(3) C 6	0.57	2.43	0.051
2. BD (2) N 1 - C 2	/214. RY*(6) C 6	0.35	1.17	0.028
2. BD (2) N 1 - C 2	/251. RY*(1) N 9	0.30	1.11	0.025
2. BD (2) N 1 - C 2	/723. BD*(2) N 1 - C 2	0.31	0.30	0.013
3. BD (1) N 1 - C 6	/153. RY*(1) C 2	1.12	1.81	0.057

Figura A.1: Orbitales de enlace natural (NBO) de segundo orden de perturbación

Una vez que se localizan los orbitales de interés, se abre una nueva ventana y se selecciona el archivo con extensión *.31 (Figura A.2). Al abrir el archivo se muestra una ventana con todos los archivos generados, de los cuales borrarremos el que corresponda al archivo de salida, y se abrirán los demás archivos (Figura A.3).

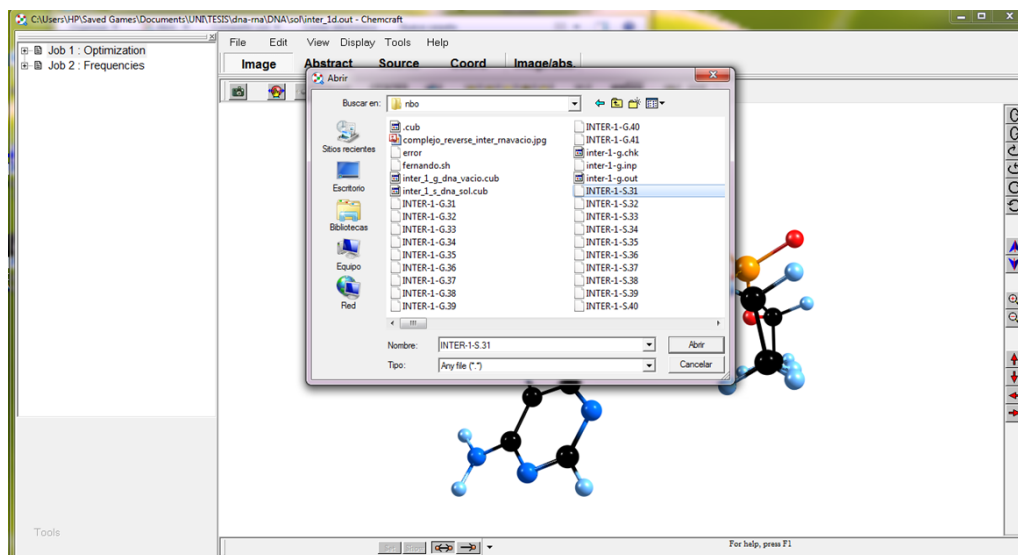


Figura A.2: Nueva ventana

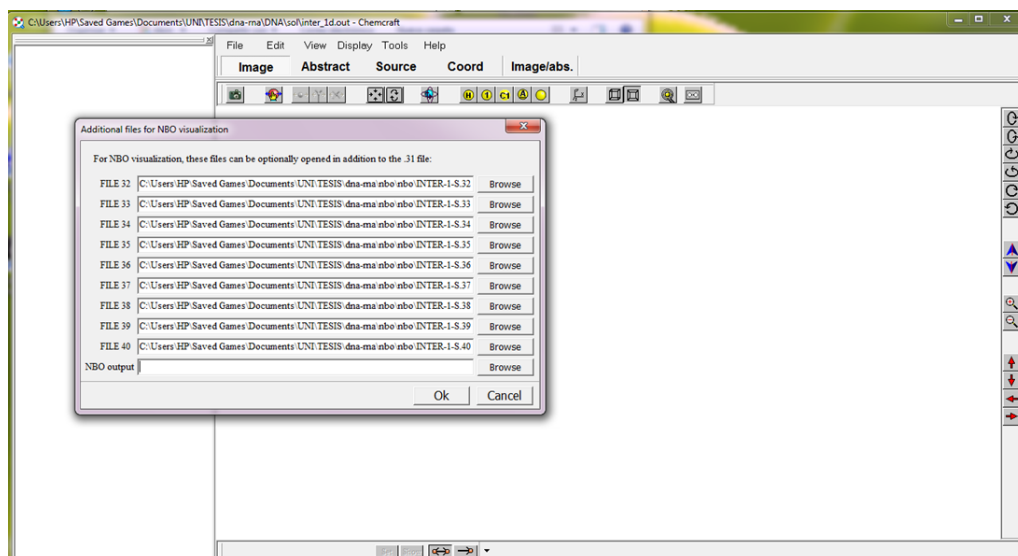


Figura A.3: Archivos generados

En la barra de menus seleccionar "Tools", "Orbitals" y "Render molecular orbitals". Una vez seleccionado aparece una ventana que muestra los tipos de orbitales que grafica el programa Chemcraft (Figura A.4), en este caso los orbitales calculados son NBO, por lo cual se seleccionan.

Se eligen los orbitales de interés y se selecciona la opción "Save to cube file" y "Ok" (Figura

A.5). Se espera hasta que construya los mapas de los orbitales seleccionados. Al terminar de generar los mapas aparece una ventana para guardar los resultados generados.

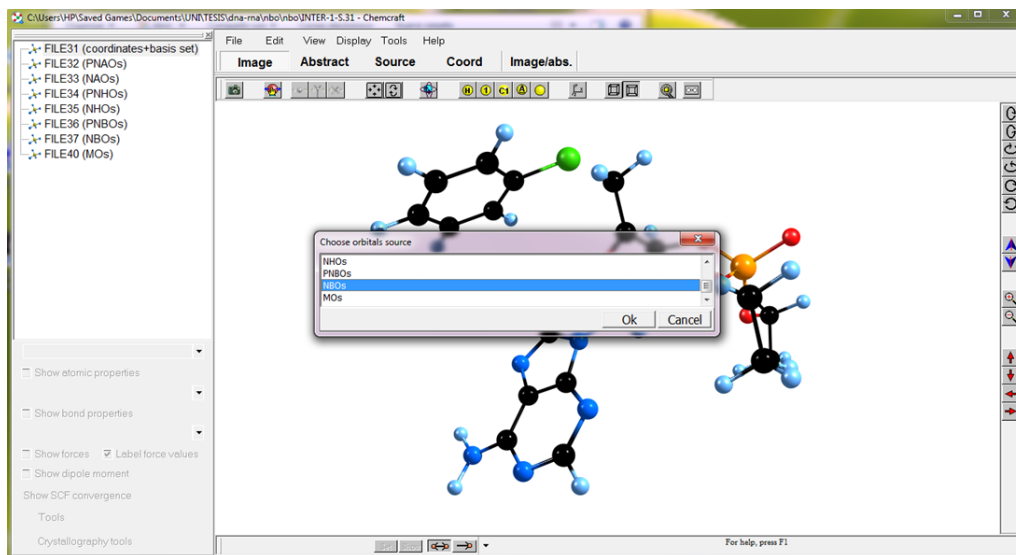


Figura A.4: Orbitales que grafica Chemcraft

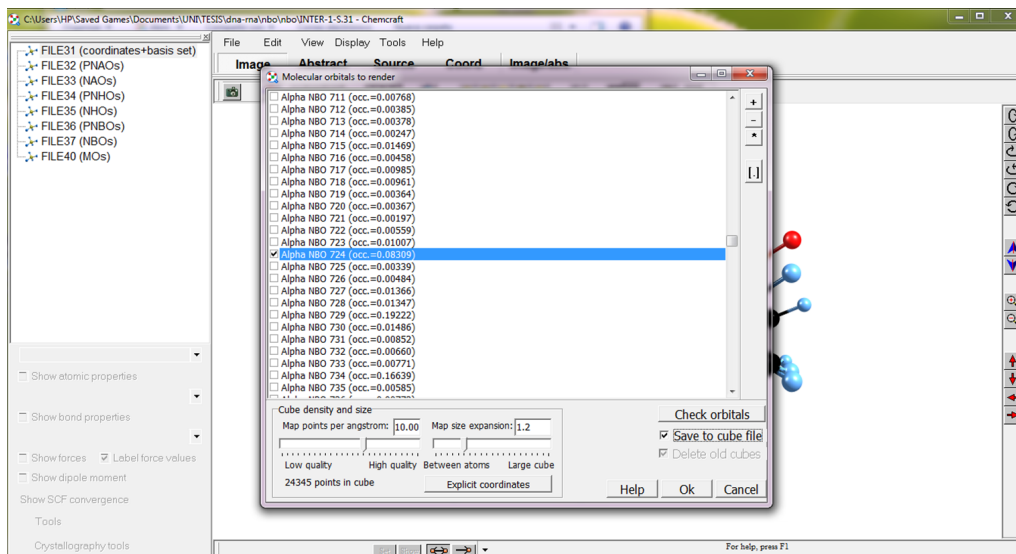


Figura A.5: Orbitales alfa y beta

Una vez guardado el archivo, aparece una ventana en la cual se grafican los orbitales de enlace natural. Elegir un orbital (Figura A.6) y seleccionar la opción "Both-signed" para graficarlo. El tamaño de los orbitales se modifica con la opción "Contour value". A continuación

Referencias

- [1] Stubbe J. y Kozarich J. W., *Chem. Rev.* **87**, 1107 (1987).
- [2] Stubbe J., Kozarich J. W., Wu W., y Vanderwall D. E., *Acc. Chem. Res.* **29**, 322 (1996).
- [3] Giese B., Beyrich-Graf X., Erdmann P., Giraud L., Imwinkelried P., Mueller S. N., y Schwitter U., *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 6146 (1995).
- [4] Sartillo-Piscil F., Meza-León R. L., y Quintero-Cortés L., *Rev. Soc. Quím. Méx.* **46**, 330 (2002).
- [5] Crich D. y Huang W., *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9239 (2001).
- [6] Crich D. y Mo X.-S., *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 249 (1997).
- [7] Koolman J. y Röhm K.-H., *Bioquímica Texto y Atlas*, Editorial médica PANAMERICANA S. A. Madrid, España, 2004.
- [8] Passarge E., *Genética, Texto y Atlas*, Editorial médica PANAMERICANA S. A. New York, 2007.
- [9] Mathews C. K. y Holde K. E., *Bioquímica*, McGRAW-HILL INTERAMERICANA, 1998.
- [10] Snyder L. y Champness W., *Molecular genetics of bacteria*, ASM Press: Washington, D. C., 2007.
- [11] Kumar V., Contran R. S., y Robbins S., *Patología Humana*, Editorial ELSEVIER Science. Madrid, España, 2003.

- [12] Goswami N. y Chatterjee. S., *BioMed Res. Int.* **2014**, 8 (2014).
- [13] Segerman Z. J., Roy B., y Hecht S. M., *Biochem. J.* **52**, 1 (2013).
- [14] Hopfinger A. J., *J. Am. Chem. Soc.* **28**, 1133 (1985).
- [15] Boyd D. B. y Lipkowitz K. B., *Supercomputing. primavera*, 23 (1988).
- [16] Sakurai J. J., *Modern Quantum Mechanics*, University of Hawaii Press: Monoa, 1994.
- [17] Piela L., *Ideas of Quantum Chemistry*, Department of Chemistry University of Warsaw Poland Press: Warsaw, 2007.
- [18] Hartree R., *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **34**, 1203 (1929).
- [19] Levine I. N., *Química Cuántica*, City University New York Press: New York, 2001.
- [20] Jensen F., *Introduction to computational chemistry*, John Wiley and Sons, Ltd: San Francisco, 2010.
- [21] Roothaan J. C., *Rev. Mod. Phys.* **23**, 69 (1951).
- [22] Jacobsen H. y Cavallo L., *Handbook of Computational Chemistry*, Springer Science+Business Media B. V., 2012.
- [23] Hohenberg P. y Kohn W., *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964).
- [24] Chattaraj P. K., *Chemical Reactivity Theory. A Density Funtional View*, CRC Press, New York, 2009.
- [25] Kohn W. y Sham L. J., *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
- [26] Vosko S. H., Wilk L., y Nusair M., *Can. J. Phys.* **58**, 1200 (1980).
- [27] Perdew J. y Yue W., *Phys. Rev. B* **33**, 8800 (1986).
- [28] Becke A., *J. Chem. Phys* **88**, 1053 (1988).
- [29] Lee C., Yang W., y Parr R., *Phys. Rev.* **37**, 785 (1988).
- [30] Gill P. M., Johnson B. G., Pople J. A., y Frisch M. J., *Chem. Phys. Lett.* **197**, 499 (1992).

- [31] Becke A. D., *J. Chem. Phys.* **98**, 1372 (1993).
- [32] Becke A. D., *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
- [33] Glendening E. D., Landis C. R., y Weinhold F., *WIREs* **2**, 1 (2012).
- [34] Weinhold F. y Weinhold C. R., *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, John Wiley and Sons Press, 2012.
- [35] Frenking G. y Shaik S., *The Chemical Bond Fundamental Aspects of chemical Bond*, WILEY-VCH, 2014.
- [36] Glendening E., Landis C. R., y Weinhold F., Natural Bond Orbital, 2010, Última visita. Diciembre 9, 2014, <http://www.chem.wisc.edu/nbo5/>.
- [37] Laidler K. J. y King M. C., *J. Chem. Phys.* **87**, 2657 (1983).
- [38] Eyring H., *Chem. Rev.* **17**, 65 (1935).
- [39] Jensen J., *Molecular Modeling Basics*, Taylor & Francis, 2010.
- [40] Young D. C., *Computacional Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, John Wiley and Sons, Inc., 2001.
- [41] Scalmani G., Frisch M. J., Mennucci B., Tomasi J., Cammi R., y Barone V., *J. Chem. Phys.* **124**, 1 (2006).
- [42] Farajtabar A. y Gharib F., *JTUSCI* **2**, 7 (2009).
- [43] Davidson D., *Can. J. Chem.* **35**, 458 (1957).
- [44] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., J, Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken

V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., y Fox D. J., Gaussian-09, 2009.

- [45] Zhurko G. A., ChemCraft, 2013, Última visita. Mayo 5, 2014, <http://www.chemcraftprog.com/>.
- [46] Schaftenaar G. y Center for Molecular and Biomolecular Informatics, MOLDEN a pre- and post processing program of molecular and electronic structure, 2011, Última visita. Mayo 2, 2014, <http://www.cmbi.ru.nl/molden/>.
- [47] Sánchez-Eleuterio A., Sandoval-Lira J., García-Sánchez J., Monterrosas-Pérez L., Hernández-Pérez J. M., Quintero L., y Sartillo-Piscil F, *J. Org. Chem.* **78**, 9127 (2013).