



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Interacciones de apilamiento en dímeros de metilxantinas

Tesis presentada al

Posgrado en Ciencias Física Aplicada

Como requisito parcial para obtener el grado de

Maestra en Ciencias

(Física Aplicada)

Por

María Patricia Sánchez Gutiérrez

Asesorada por

Dra. Alexandra Deriabina

Dr. Eduardo González Jiménez

Puebla Pue.

Julio 2018

Interacciones de apilamiento en dímeros de metilxantinas

María Patricia Sánchez Gutiérrez

Tesis presentada al posgrado en ciencias física aplicada como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias Física Aplicada

Asesores

Dra. Alexandra Deriabina
Dr. Eduardo González Jiménez
(FCFM-BUAP)

Comité

Dr. Roberto Ramírez Sánchez
(FCFM-BUAP)
Presidente

Dra. Dolores Garcia Toral
(FIQ-BUAP)
Secretario

M.C. Ana María Cervantes Tavera
(FCQ-BUAP)
Vocal

Dr. Valeri Poltev
(FCFM-BUAP)
Suplente

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Puebla, Pue. Julio 2018.

A mi compañero y cómplice en esta aventura.

J. P. C. M

Agradecimientos

Este trabajo de tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de mis asesores, la Dra. Alexandra Deriabina y el Dr. Eduardo Gonzales, quienes han dedicado parte de su vida a este proyecto.

Agradezco a mi familia por el apoyo que me han brindado durante todos estos años, a los compañeros y amigos que fui encontrando durante este recorrido, principalmente a mis compañeros de laboratorio, quienes siempre me ayudan a salir de lós dentro y fuera del aula. A todos los que formaron parte del curso “Química Cuántica” por hacerlo tan ameno, al Dr. Francisco Rivas, quien amablemente impartió este curso con gran entusiasmo y dedicación, gracias Dr. por su sencillez y su fraternal trato hacia todos y cada de sus alumnos.

A mi compañero y cómplice, quien me ha enseñado con su ejemplo a trabajar duro, con dedicación, pero sobre todo con amor. Gracias por tu infinito apoyo J. Pedro Carmona M.

Agradezco también a mis profesores, quienes fungieron como jurado en este trabajo de tesis, gracias por ser parte de este proyecto.

“Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica”.

Resumen

En este trabajo de tesis llevamos a cabo la búsqueda y caracterización de las estructuras de mínima energía de los dímeros formados por interacciones de apilamiento de la molécula de xantina y algunas metilxantinas, usando métodos de mecánica molecular (Potencial de Poltev y GAFF) y de primeros principios *ab initio* (MP2 con la corrección BSSE y DFT con el funcional SCAN) con el objetivo de compararlos y comparar con resultados experimentales (difracción de rayos x).

El trabajo se encuentra dentro del área de biofísica molecular y consta de tres capítulos. En el primer capítulo se da un panorama general sobre las moléculas metilxantinas, su estructura, propiedades moleculares y propiedades psicoactivas. La estructura de estas moléculas las hace ideales para el estudio de las interacciones por apilamiento en moléculas aromáticas, además de que, a pesar de ser moléculas de alto consumo humano, la cafeína, la teofilina y la teobromina contenidas en el café, el té y el chocolate respectivamente, poco se ha investigado sobre el mecanismo molecular de la acción biológica de estos compuestos, de aquí surge la motivación de este trabajo.

En el segundo capítulo se exponen las bases teóricas que sustentan el trabajo, en el cual se habla acerca de los métodos de mecánica molecular (MM) y los métodos de estructura electrónica (MEE) utilizados en este trabajo.

Finalmente, en el capítulo tres se presentan los resultados obtenidos, así como sus principales características: La energía de interacción, la distancia entre los planos que contienen las moléculas, el traslape entre los anillos, el vector momento dipolar, entre otras, y la comparación con resultados experimentales para pasar finalmente a las conclusiones.

Objetivo General

Entender y aplicar los distintos métodos computacionales a algunas de las moléculas biológicas derivadas de la xantina, simular las interacciones por apilamiento entre dichas moléculas y comparar estos resultados con los datos experimentales.

Objetivos específicos

1. Búsqueda de los datos experimentales disponibles de los cristales de xantina, cafeína, isocafeína, teofilina, y teobromina.
2. Construir y optimizar de los complejos apilados de xantina, isocafeína, teofilina y teobromina utilizando el método de mecánica molecular con los campos de fuerzas Amber y Poltev.
3. Optimización de los complejos apilados de xantina, isocafeína, teofilina y teobromina, correspondientes a los resultados de mecánica molecular utilizando métodos *ab initio* MP2 con la corrección BSSE y DFT con el funcional SCAN.
4. Preparación y optimización de los complejos apilados de cafeína correspondiente a los datos experimentales utilizando el método de mecánica molecular con los campos de fuerzas Amber y Poltev, y posteriormente la optimización de los complejos apilados de cafeína correspondientes a los resultados de mecánica molecular utilizando métodos *ab initio* MP2 con la corrección BSSE y DFT con el funcional SCAN.

Índice general

Capítulo 1.	Estructura y propiedades de moléculas metilxantinas . . .	1
Capítulo 2.	Marco teórico	7
2.1	Mecánica molecular	7
2.1.1	Campo de Fuerzas de Poltev	9
2.1.2	Campo de fuerzas Amber	13
2.1.2.1	Campo de Fuerzas GAFF	14
2.2	Métodos de Estructura Electrónica (MEE)	19
2.2.1	Hartree-Fock (HF)	24
2.2.1.1	Método de perturbaciones (MP2)	32
2.2.1.2	Error de superposición de conjuntos base (BSSE)	33
2.2.2	Teoría del funcional de la densidad (DFT)	37
2.3.2.1	SCAN	41
2.3	Optimización de Berny	41
2.4	Momento dipolar	42
2.3	Software para modelado molecular	44
2.3.1	Gaussian 09	44
2.3.2	Amber16	44
2.3.3	Hyperchem8.5	44
2.4.1	Fortran95	44
2.4.2	Metodología	45
Capítulo 3.	Resultados	47
3.1	Parámetros y características geométricas	47
3.2	Momento dipolar de moléculas metilxantinas	50
3.3	Estructuras apiladas de dímeros de cafeína: Experimentales y optimizadas. . .	54

3.3.1	Estudios previos.	54
3.3.2	Estructuras experimentales	56
3.4	Estructuras de mínima energía de dímeros apilados de Xantina.	65
3.5	Estructuras de mínima energía de dímeros apilados de isocafeína.	70
3.6	Estructuras de mínima energía de dímeros apilados de teobromina.	74
3.7	Comparación de los mínimos globales de los dímeros de metilxantinas investigadas	80
3.8	Momento dipolar de dímeros de moléculas metilxantinas	81
Conclusiones		84
Referencias		85

I Introducción

La estabilidad estructural de moléculas y sistemas moleculares complejos está influenciada por una variedad de contribuciones, las cuales se obtienen a partir de interacciones enlazantes y no enlazantes. Dentro de las interacciones enlazantes se encuentran los enlaces covalentes que mantienen unidos los átomos, los términos de tensión o estiramiento, curvatura o flexión y torsión, mientras que las interacciones no enlazantes están determinadas por los términos electrostáticos, fuerzas de Van der Waals, enlaces por puente de hidrogeno e interacciones por apilamiento o interacciones “stacking” (moléculas aromáticas).

Hoy en día la naturaleza del enlace por puente de hidrógeno es bien conocida. Los mecanismos electrostáticos y de hiperconjugación describen todas las características de los enlaces por puente de hidrógeno y, además, lo que es particularmente importante, su descripción teórica es bastante directa. Básicamente cualquier procedimiento de mecánica cuántica (QM), incluyendo los métodos Hartree-Fock (HF) y teoría funcional de densidad (DFT), proporciona predicciones estructurales y energéticas cualitativamente aceptables. Lo contrario es cierto sobre el apilamiento, donde la contribución de energía de interacción dominante es la energía de dispersión de London.

La descripción teórica del apilamiento es exigente desde el punto de vista computacional y aun los procedimientos de mecánica cuántica más precisos no proporcionan resultados completamente satisfactorios. Los estudios confiables en sistemas apilados y especialmente en sistemas apilados extendidos han aparecido recientemente, ya que los métodos populares de DFT (con la mayoría de los funcionales estándar) fallan totalmente, se ha obtenido un mejor resultado con métodos para el estudio de estados excitados, como lo son los métodos perturbativos (MP2) e interacción de configuraciones (CI) que cubre excitaciones de un solo, doble y triple electrón (CCSD (T)[1]). Los cálculos precisos requieren el uso de conjuntos de base extendida o incluso el límite de conjunto de base completo (CBS). Sin embargo, este procedimiento no puede utilizarse para complejos más grandes y se deben aplicar procedimientos de mecánica cuántica mucho más rápidos. El uso de MP2 es limitado ya que el método sobrestima las energías de apilamiento, un error

producido por la cercanía de las moléculas, lo que crea una superposición del conjunto de bases de las funciones de onda con las que se calcula la energía de cada una de estas, este error es conocido como error de superposición del conjunto base “Basis Set Superposition Error” (BSSE), se han hecho cálculos para corregir este error y se ha encontrado que la corrección del error BSSE proporciona buenos resultados para los grupos apilados[2]. Sin embargo, se siguen haciendo estudios para determinar el método que proporcione mejores resultados para este tipo de interacciones, por lo que en los últimos años han surgido métodos DFT de nueva generación que introducen la energía de dispersión desde dos enfoques diferentes. En el primero, la energía de dispersión se añade explícitamente a la energía DFT y se utiliza la abreviatura DFT-D mientras que en el segundo se modifica y parametriza un funcional con el objetivo de cubrir la energía de dispersión (por ejemplo, el funcional M06-2X).

Debido al alto costo computacional que implica el estudio de interacciones de apilamiento usando el método de mecánica cuántica, se han realizado estudios de estas interacciones usando el método de mecánica molecular (MM), si bien es cierto que sus resultados no son tan precisos comparados con los de mecánica cuántica, son resultados que se aproximan muy bien a los resultados experimentales e incluso los predicen, como fue el caso del cristal de cafeína anhidra en el cual, con ayuda del método de mecánica molecular se predijeron los cinco dímeros de cafeína más favorables [3] y que posteriormente fueron obtenidos de manera experimental.

Los estudios teóricos de las interacciones no covalentes y especialmente del apilamiento son muy tediosos y pertenecen claramente a las partes más difíciles de la química computacional actual, sin embargo, proporcionan una descripción completa del complejo como estructura geometría, energía, entalpía y otras propiedades. La descripción experimental de estas interacciones también es complicada y no proporciona información completa sobre el complejo, aunque se están logrando avances combinando varias técnicas.

El problema es que no muchas propiedades de un complejo pueden ser observadas sin ambigüedad y realizar la observación sin perturbar el sistema. La estructura no es directamente observable y sólo puede determinarse midiendo las constantes de rotación. Sin embargo, las constantes de rotación no proporcionan una respuesta

inequívoca respecto a la estructura y la geometría. Una situación muy similar existe para la determinación de la energía de estabilización del complejo. Las únicas características directamente observables de un complejo son, por tanto, frecuencias vibratorias que proporcionan indirectamente información estructural.

Conforme a un estudio de resonancia magnética nuclear (NMR) [4,5] las moléculas de cafeína en soluciones acuosas forman pilas con una superposición de sus anillos aromáticos de seis y cinco miembros, no obstante, no existen datos fidedignos sobre la estructura de la asociación de cafeína en solución. A pesar de la importancia de la cafeína, no había radiografías sobre cristales de cafeína antes de 2007, año en el que se obtuvieron cristales anhidros de cafeína en sus dos formas polimorfas α y β [6,7,8].

La comparación de los resultados teóricos y experimentales es de vital importancia en cualquier área de investigación, tanto para la parte teórica como para la parte experimental porque permite comprobar la capacidad y exactitud de procedimientos y técnicas recientemente desarrollados. La combinación de experimento y la teoría también da una visión más profunda del problema estudiado y así conduce a una comprensión más profunda. Es claro entonces, que estudiar las interacciones de una variedad de posiciones mutuas de moléculas que presentan interacciones por apilamiento implica realizar muchos cálculos, los cuales a su vez consumen mucho tiempo.

Una de las características principales de las interacciones por apilamiento y que nos ayuda a explicar el comportamiento de este fenómeno, es que se presentan principalmente en las moléculas aromáticas. La cafeína, isocafeína y en general las metilxantinas son moléculas aromáticas, y al igual que muchas moléculas heterocíclicas aromáticas interaccionan mediante apilamiento.

La estructura química de la xantina, cafeína, isocafeína, teofilina y teobromina (metilxantinas) es muy parecida a la de las bases de los ácidos nucleicos. Para estudiar y comprender acerca de la interacción entre estas moléculas, el objetivo de este trabajo, además del estudio de las interacciones por apilamiento de moléculas metilxantinas, es comparar los resultados obtenidos con método de mecánica molecular (Potencial de Poltev y Amber) con resultados obtenidos mediante métodos ab initio (MP2 con la corrección BSSE y DFT con el funcional SCAN) y experimentales (difracción de rayos X), con la consideración de que aunque el método

de mecánica molecular no es tan exacto como el método de mecánica cuántica, tiene un costo computacional mucho más bajo comparado con este y nos permite el estudio de sistemas mucho más grandes (mayor número de átomos).

Capítulo 1. Estructura y propiedades de moléculas metilxantinas

La biofísica molecular se encarga del estudio de la estructura y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas biológicamente funcionales. Las moléculas biológicas de mayor interés son las macromoléculas de los ácidos nucleicos y las proteínas. En los procesos biológicos participan también un grupo importante de moléculas de bajo peso molecular que al interactuar con las macromoléculas modulan su actividad, estas moléculas se conocen como ligandos.

La estructura interna de las macromoléculas y de sus complejos con los ligandos se estabiliza mediante interacciones no enlazantes. Se distinguen principalmente dos tipos de interacciones no enlazantes, los enlaces por puente de hidrogeno y las interacciones por apilamiento (stacking), estas interacciones controlan diversos fenómenos, como las interacciones base-base que estabilizan la cadena de la doble hélice del ADN (Figura 1.1), la intercalación de drogas en el ADN, el empaquetamiento de moléculas en cristales, la estructura terciaria de las proteínas etc.

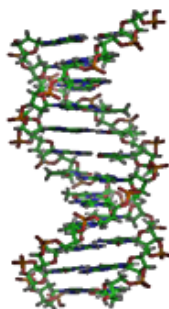


Figura 1.1. Estructura de la doble hélice de ADN.

Las interacciones por apilamiento se presentan principalmente en las moléculas aromáticas. Una molécula aromática es aquella que posee una estructura plana, cíclica, con enlaces dobles conjugados y que satisface la regla de Huckel, la cual dice que el número de electrones deslocalizados debe ser igual a $4n+2$, donde n es número entero positivo.

Dentro de las macromoléculas los componentes que poseen esta propiedad son las bases de los ácidos nucleicos (p.e. adenina y timina) y algunos aminoácidos (p.e. fenilamina).

Las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos pertenecen a dos clases: Las derivadas de purina (Figura 1.2.a) y de pirimidina (Fig. 1.2.b).

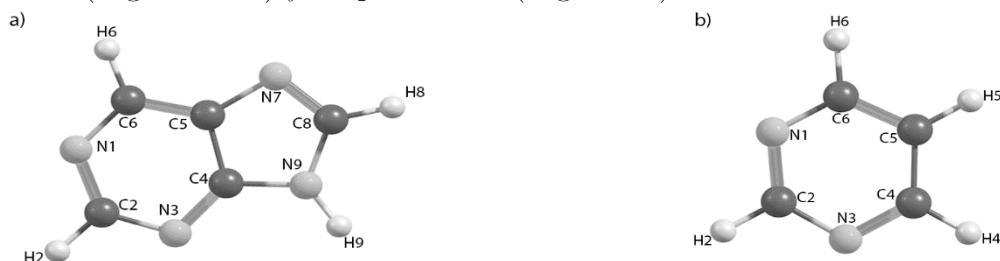


Figura 1.2. Estructura molecular a) Purina, b) Pirimidina.

La purina es un compuesto orgánico aromático con estructura plana, formada por dos anillos, uno de seis átomos y el otro de cinco, con enlaces dobles conjugados dentro del anillo (Figura 1.2.a). En total estos anillos presentan cuatro nitrógenos, tres de estos comparten el par de electrones en orbitales sp^2 en el plano del anillo, el nitrógeno restante no comparte el par de electrones, este es parte del sistema de electrones π que se encuentran fuera del plano, por lo cual se encuentran deslocalizados e incapaces de captar un protón

Las bases que se derivan de la purina son la adenina (A) (Figura 1.3.a) y la guanina (G) (Figura 1.3.b), existen otras moléculas derivadas de la purina (p.e metilxantinas), a este conjunto de moléculas se les conoce como purinas o purinicas. Por otro lado, la timina (T), la citosina (C) y el uracilo (U) se derivan de la pirimidina y reciben el nombre de pirimidinas o pirimidínicas.

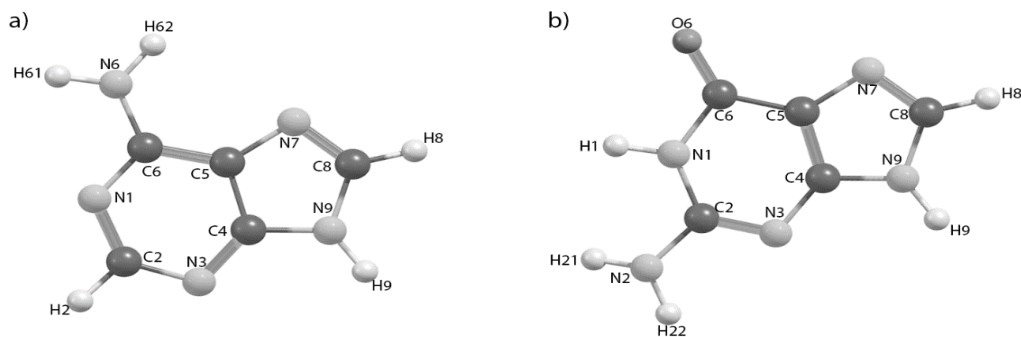


Figura 1.3. Estructura molecular a) Adenina, b) Guanina

Además de su importancia como parte del código genético, las purinas se encuentran en gran cantidad de alimentos, los cuales una vez absorbidos por nuestro organismo, tienden a dejar como residuo el ácido úrico. Por este motivo, cuando una persona tiene el ácido úrico alto y necesita bajar sus niveles, debe seguir una dieta pobre en purinas, puesto que unos valores de ácido úrico altos pueden llegar a producir una enfermedad clásicamente conocida como gota, o bien provocar cálculos renales. Los alimentos que contienen alto contenido de purinas están asociados a alimentos con alto contenido en proteínas, por lo que tendemos a consumir demasiadas purinas cuando seguimos una dieta rica en proteínas, a diferencia de lo que podría pensarse sobre bebidas como el café o el té, las cuales a pesar de que contienen cafeína y teofilina (derivados de la purina), no afectan el índice de ácido úrico en el organismo.

Cafeína, isocafeína, teofilina y teobromina pertenecen a un grupo de moléculas derivadas de la xantina, por lo que son conocidas como metilxantinas o xantinas metiladas. Las metilxantinas poseen una estructura molecular similar entre ellas, la cual está compuesta al igual que la purina, por dos anillos, la diferencia entre ellas radica en la posición (Perdida) de un grupo funcional metilo (CH_3) con respecto a las otras. La xantina posee dos grupos funcionales “oxo” en las posiciones dos y seis y no posee grupos funcionales metilo, la cafeína (1,3,7- trimetilxantina) y la isocafeína (1,3,9- trimetilxantina) poseen tres grupos tres grupos funcionales metilo, mientras que la teobromina (3,7-dimetilxantina) y la teofilina (1,3- dimetilxantina) poseen solo dos grupos funcionales metilo.

La cafeína e isocafeína no pueden formar dímeros mediante enlaces por puente de hidrogeno dada su estructura molecular, recordemos que el enlace por puente de hidrógeno está formado por un átomo electronegativo (aceptor) y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo (donador), esta fuerza de enlace resulta de la formación de una fuerza dipolo-dipolo con un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno, oxígeno o flúor.

La cafeína (Figura 1.4.d) e isocafeína (Figura 1.4.e) poseen tres grupos aceptores (dos en la posición 2,6 y el último en la posición 9 ó 7 respectivamente), sin embargo, no poseen grupos donadores, por lo que no es posible la formación de dímeros mediante enlaces por puente de hidrogeno, como acabamos de mencionar. La xantina (Figura

1.4.a) posee tres grupos donadores (posiciones 1,3,7) y tres grupos aceptores (posiciones 2,6,9), por lo que formara muchos enlaces por puente de hidrogeno con otra molécula del mismo tipo, mientras que la teofilina y teobromina poseen un grupo donador (posiciones 1 y 7 respectivamente) y tres grupos aceptores (posiciones 2,6 y 9) por lo que formaran también enlaces por puente de hidrogeno.

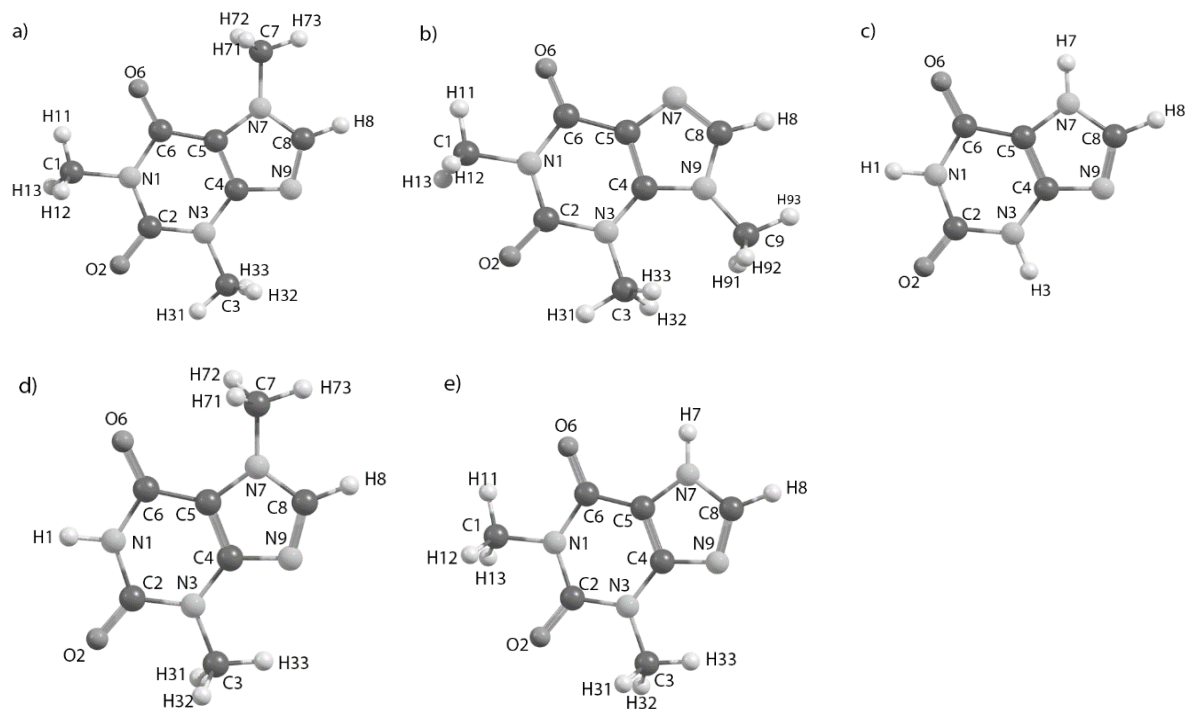


Figura 1.4. Estructura molecular a) Cafeína, b) Isocafeína, c) Xantina, d) Teobromina, e) Teofilina

La estructura de estas moléculas es relativamente simple, la interacción por apilamiento en estas moléculas se ve favorecida por la combinación de sus centros hidrofílicos (p.e oxo, hidroxilo) y sus centros hidrofóbicos (p.e metilo), así como por su estructura aromática, lo que las hace ideales para el estudio de las interacciones por apilamiento.

La diferencia en la estructura de estos compuestos (posición o pérdida del grupo funcional metilo) produce cambios en la distribución de carga y por consecuencia en el momento dipolar, lo que a su vez modifica algunas de las propiedades de la molécula y su interacción con otras, un ejemplo de esto es la solubilidad del agua. Más adelante, en la parte de los resultados se puede apreciar mejor este punto.

La principal acción de las metilxantinas, principalmente de la cafeína, es que influyen en el sistema nervioso central e interaccionan con el ADN.

La estimulación del sistema nervioso central es la principal razón por la que muchas de estas moléculas se consumen ampliamente a diario a través del té, el café y el chocolate, sin embargo, sus propiedades bioactivas son muchas y variadas, y se conoce poco sobre ellas [9].

La cafeína es usada tanto recreacionalmente como médicamente para reducir la fatiga física y restaurar el estado de alerta mental, algunos fabricantes comercializan pastillas de cafeína, aduciendo que la cafeína de calidad farmacéutica favorece la alerta mental. Estos efectos han sido sugeridos por estudios que muestran que el uso de cafeína (ya sea en forma de pastillas o no) origina un descenso en la sensación de fatiga y un aumento en la capacidad de atención. Estas pastillas son comúnmente usadas por estudiantes que se preparan para sus exámenes y por personas que trabajan o conducen durante muchas horas [10].

La teobromina es una sustancia que se encuentra en la planta del cacao, principalmente en las semillas, la cual produce efectos similares a la cafeína, estimulando el sistema nervioso, aunque de manera mucho menos notoria, provocando sensación de placer en muchas personas cuando comen chocolate [11], mientras que la teofilina, la cual se encuentra naturalmente en el té negro, en el té verde y en la yerba mate, tiene acciones prominentes sobre el sistema circulatorio, puede producir ligeras disminuciones de resistencia vascular periférica, a veces gran estimulación cardíaca, mayor perfusión de casi todos los órganos y diuresis.

La teofilina y teobromina son usadas también con fines medicinales. La teofilina es utilizada en medicamentos para tratar enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis crónica e incluso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, mientras que la teobromina ayuda en la limpieza intestinal y además es utilizada como diurético, broncodilatador y otros efectos cardiovasculares.

Estas moléculas también interaccionan con el ADN como ligandos [12,13], un ligando es una sustancia (usualmente una molécula pequeña) que forma un complejo con una biomolécula, estos ligandos al interaccionar con la macromolécula la modifican y regulan su actividad. En un sentido más estricto, es una molécula que envía una

señal al unirse al centro activo de una proteína. Cuando una hormona entra a una célula y se une a su receptor, hace que este cambie de forma, lo que permite que el complejo receptor-hormona entre al núcleo (si no se encontraba ya ahí) y regule la actividad génica. La unión de la hormona expone regiones del receptor que pueden unirse a secuencias específicas del ADN. Estas secuencias se encuentran junto a ciertos genes en el ADN celular y, cuando el receptor se une a ellas, altera sus niveles de transcripción.

Por esta razón, se han realizado algunos estudios para entender más acerca de la función bioactiva de las metilxantinas, pues se ha observado que la cafeína puede influir en otros procesos biológicos sin cambios inmediatos visibles, es capaz de reducir la toxicidad de intercaladores de ADN típicos como el bromuro de etidio [14,15], y la eficacia de una serie de fármacos aromáticos contra el cáncer [16,17], varios estudios caso-control han relacionado el consumo crónico de café con la reducción del riesgo de cáncer de colon [18]. La cafeína potencia los mutagénicos y efectos letales de agentes genotóxicos debido a la inhibición de reparación del ADN [19,20]. Hay evidencias experimentales de que la CAF compite con otros ligandos para sitios de unión al ADN y de formación compleja con otras sustancias biológicamente activas capaz de unirse al ADN [21].

La teobromina y cafeína por su papel antagonista del receptor de adenosina inhiben la angiogénesis inducida en diferentes tipos de células cancerígenas de ovario y colon, entre otras. Por ello, tanto los flavonoides como las metilxantinas presentes en el cacao podrían contribuir a los efectos antiproliferativos, antimutagénicos y quimioprotectores.

Capítulo 2. Marco teórico

La química computacional está compuesta por dos grandes áreas dedicadas al estudio de la estructura de las moléculas y su reactividad: la mecánica molecular y los métodos de estructura electrónica. El método de mecánica molecular (MM) hace uso de la mecánica clásica, considerando a los átomos como partículas puntuales, mientras que los métodos de estructura electrónica (MEE) basados en la mecánica cuántica resuelven la ecuación Schrödinger.

2.1 Mecánica molecular

El método de mecánica molecular es un método semi empírico, en el cual se hace uso de la mecánica clásica considerando a los átomos como partículas puntuales dotadas de carga (efectiva) interaccionando unos con otros mediante enlaces tipo oscilador (enlaces químicos y ángulos valentes) y fuerzas de Van der Waals. Las ecuaciones clásicas que componen la expresión energética describen varios aspectos de la molécula como: vibraciones de enlace, plegamientos, torsiones, interacciones electrostáticas, fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrogeno.

Los métodos de mecánica molecular se encuentran disponibles en muchos programas como MM3, HyperChem, Quanta, Sybyl and Alchemy [22]. Hay muchos métodos diferentes de mecánica molecular, cada uno es caracterizado por su campo de fuerzas particular. Los campos de fuerza se diferencian en el número de términos, la complejidad de ellos y la forma en que fueron obtenidas las constantes, así como los parámetros, los cuales son ajustados específicamente para el estudio un determinado tipo de molécula. Algunos de los campos de fuerza conocidos son:

- Amber.
- Gromacs.
- MM2-, MM+ y MMX.
- MM3.
- MM4.

-
- CHARM.
 - Poltev.

Las componentes del campo de fuerzas son:

1. Un sistema de ecuaciones que define como la energía potencial de la molécula varia con la posición de sus átomos.
2. Una serie de tipos de átomos que definen las características de un elemento dentro de un contexto químico específico. Tipos de átomos diferentes prescriben diferentes características y comportamientos para un elemento dependiendo de su entorno. Por ejemplo, un átomo de carbono en un carbonil es tratado diferente que uno enlazado con tres hidrógenos. El tipo de átomo depende de la hibridación, carga y el tipo de otros átomos a los cuales esta enlazado.
3. Uno o más parámetros que se ajustan a las ecuaciones y a los resultados experimentales, estos son valores utilizados en las ecuaciones para relacionar las características atómicas con las componentes de energía y los datos estructurales, como longitudes y ángulos de enlace.

Los parámetros del campo de fuerzas de la mecánica molecular se refieren a los valores que toman las constantes de fuerza y los valores geométricos en el equilibrio. El conjunto de parámetros que constituye el campo de fuerzas de mecánica molecular está formado por:

- Cargas eléctricas.
- Angulo de torsión.
- Distancia de enlace.
- Angulo de enlace.
- Constantes de fuerza.
- Parámetros de Van der Waals.

Este conjunto de parámetros define la forma de la función potencial. Esta función potencial incluye términos que comprenden cambios internos en la estructura de las moléculas flexibles y términos para las interacciones no enlazantes. La función potencial en mecánica molecular está dada como:

$$V = V_{ten} + V_{flex} + V_{tor} + V_{vdw} + V_{el} + V_H \quad (1.1)$$

Donde:

$$V_{bond} = V_{ten} + V_{flex} + V_{tor} \quad (1.2)$$

$$V_{non-bond} = V_{vdw} + V_{el} + V_H \quad (1.3)$$

Tal que:

V_{ten} → Potencial de tensión o estiramiento.

V_{flex} → Potencial de curvatura o flexión.

V_{tor} → Potencial de torsión.

V_{vdw} → Potencial de Van der Waals.

V_{el} → Potencial electrostático.

V_H → Interacciones no enlazantes.

2.1.1 Campo de Fuerzas de Poltev

Este campo de fuerzas fue creado por el Dr. Valery Poltev [23] específicamente para el estudio de las bases de los ácidos nucleicos. Con este campo de fuerzas, de manera específica para el estudio de estas moléculas (metilxantinas), se tomó la consideración de que las moléculas son rígidas y planas, por lo tanto, los términos que describen las deformaciones de las moléculas de interés se deprecian*.

La función potencial que describe las interacciones no enlazantes entre pares de átomos de cada una de las moléculas del dímero es:

$$V(r_{ij}) = \sum_{ij} \left\{ \frac{332q_iq_j}{\epsilon_r r_{ij}} - A_{ij}r_{ij}^{-6} + B_{ij}r_{ij}^{-12} \right\} \quad (1.4)$$

El primer término de la derecha corresponde a las interacciones electrostáticas y el segundo para las interacciones restantes.

*Dicha consideración está respaldada por el trabajo de la Dra. Carolina Sánchez, donde se realizó el estudio de las bases de los ácidos nucleicos considerando los términos de deformación y otro donde no se consideran, encontrando que la contribución de los términos de deformación es del orden de 0.1Kcal/mol [24].

Potencial Electrostático.

El termino electrostático V_{el} se refiere a la suma de interacciones electrostáticas entre todos los átomos, uno a uno de cada una de las moléculas:

$$V_{el}(r_{ij}) = \sum_{i,j} \frac{332q_iq_j}{\epsilon_i r_i r_j} \quad (1.5)$$

Donde ϵ_i es la constante dieléctrica, q_i y q_j son las cargas efectivas asignadas a los átomos i y j respectivamente. El factor numérico es elegido de tal manera que la energía este dada en kcal/mol cuando la distancia esta expresada en Å y la carga electrica en fracciones de la carga del electrón (e).

Fuerzas de Van der Waals.

Las interacciones entre los átomos que no están enlazados uno al otro o a tomos comunes son generalmente referidas como interacciones de Van der Waals, existen diferentes tipos de interacción dentro de estas fuerzas, en particular para nuestras moléculas son del tipo Lennard Jones 6-12, las cuales están compuestas por un término atractivo debido a fuerzas de dispersión de London y un término de repulsión debido principalmente a la repulsión de Pauli.

Fuerza atractiva (r^{-6}): Provocada por la creación e interacción de dipolos temporales en las partículas y cuyo alcance es menor que el de las fuerzas electrostáticas (alrededor de 5Å).

Fuerza repulsiva (r^{-12}): Estas son resultado de la superposición de los orbitales de los electrones, relacionado con el principio de exclusión de Paulli y que actúa a distancias cercanas al radio de Van der Waals (de 1Å a 2Å dependiendo del par de átomos).

Así, la contribución de las fuerzas de Lennard-Jones tipo 6-12 es:

$$V_{vdw} = \sum_{ij} [A_{ij}r_{ij}^{-12} - B_{ij}r_{ij}^{-6}] \quad (1.6)$$

Los parámetros A_{ij} y B_{ij} toman valores según el tipo de átomo con el que se esté trabajando. Esta ecuación puede escribirse de manera equivalente como:

$$V_{vdw} = \sum_{ij} 4\varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (1.7)$$

Donde, como puede inferirse, $A_{ij} = 4\varepsilon_{ij}\sigma^{12}$ y $B_{ij} = 4\varepsilon_{ij}\sigma^6$. La distancia entre los átomos i y j es r_{ij} , ε_{ij} es el parámetro de profundidad del pozo o mínimo de la curva de interacción, y finalmente σ_{ij} representa la distancia a la cual el potencial es cero.

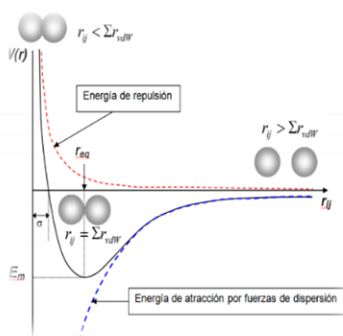


Figura 2.1. Gráfica de la energía E_{ij} de interacción de Van der Waals contra la distancia r_{ij} entre dos átomos correspondiente a la fuerza de Van der Waals.

Dado que es un método semi empírico, los parámetros fueron ajustados para el estudio de las moléculas de interés, la parametrización se hizo de la siguiente manera:

- ❖ A_{ij} y B_{ij} se ajustaron de cálculos de interacciones de moléculas orgánicas que contienen átomos que forman las bases y de resultados experimentales de cristales.

Tabla 2.1. Coeficientes A_{ij} de la función potencial.

	H1	H2	H3	C4	C5	N6	N7	N8	O9	O10	O11	OW	P
H1	35.	35.	40.	76.	100.	80.	126.	9073.	9570.	10667.	4570.	363.	7193.
H2	35.	40.	40.	100.	126.	105.	126.	146.	86.	121.	105.	363.	79.
H3	40.	40.	40.	100.	126.	105.	126.	146.	86.	121.	105.	363.	80.
C4	76.	100.	100.	250.	316.	264.	316.	367.	217.	305.	264.	915.	180.
C5	100.	126.	126.	316.	400.	477.	400.	464.	274.	385.	334.	1156.	234.
C6	80.	105.	105.	264.	477.	280.	334.	391.	233.	455.	384.	979.	270.
N7	126.	126.	126.	316.	400.	334.	400.	440.	278.	616.	339.	1170.	285.
N8	9073.	146.	146.	367.	464.	391.	440.	550.	330.	465.	403.	1384.	334.
O9	9570.	86.	86.	217.	274.	233.	278.	330.	200.	283.	245.	837.	328.
O10	10667.	121.	121.	305.	385.	455.	616.	465.	283.	400.	347.	1182.	296.
O11	4570.	105.	105.	265.	334.	284.	339.	403.	245.	347.	300.	1024.	326.
OW	363.	363.	363.	915.	1156.	979.	1170.	1384.	837.	1182.	1024.	3500.	837.
P	7193.	79.	80.	180.	234.	270.	285.	334.	328.	296.	326.	837.	366.

Tabla 2.2. Coeficientes B_{ij} de la función potencial.

	H1	H2	H3	C4	C5	N6	N7	N8	O9	O10	O11	OW	P
H1	5914.	5914.	7740.	53939.	25686.	29229.	24151.	27008.	26420.	31084.	12614.	256000.	18356.
H2	5914.	7740.	7740.	70600.	61700.	53700.	53700.	58700.	12000.	17800.	12000.	256000.	12000.
H3	7740.	7740.	7740.	70600.	81600.	62000.	71400.	78300.	31300.	42200.	36600.	256000.	35445.
C4	53939.	70600.	70600.	512000.	601000.	464000.	538000.	598000.	256000.	349000.	302000.	1873000.	316687.
C5	25686.	61700.	81600.	601000.	704000.	947869.	630000.	699000.	298000.	406000.	351000.	2195000.	472142.
C6	29229.	53700.	62000.	464000.	947869.	421000.	488000.	544000.	233000.	663737.	274000.	1722000.	569984.
N7	24151.	53700.	71400.	538000.	630000.	488000.	565000.	537323.	269000.	815959.	317000.	1996000.	550230.
N8	27008.	58700.	78300.	598000.	699000.	544000.	537323.	705000.	303000.	413000.	358000.	2253000.	620345.
O9	26420.	12000.	31300.	256000.	298000.	233000.	269000.	303000.	129000.	176000.	153000.	989000.	671000.
O10	31084.	17800.	42200.	349000.	406000.	663737.	815959.	413000.	176000.	240000.	208000.	1352000.	398904.
O11	12614.	12000.	36600.	302000.	351000.	274000.	317000.	358000.	153000.	208000.	180000.	1172000.	531400.
OW	256000.	256000.	256000.	1873000.	2195000.	1722000.	1996000.	2253000.	989000.	1352000.	1172000.	7175000.	989000.
P	18356.	12000.	35445.	316687.	472142.	569984.	550230.	620345.	671000.	398904.	531400.	989000.	882847.

A continuación, se muestra la manera en que se clasifican estos átomos.

Tabla 2.3. Tipos de átomos para el campo de fuerzas de Poltev

Etiqueta	Descripción
H1	Hidrógeno en un grupo metilo CH ₃ .
H2	Hidrógeno enlazado a un carbono del anillo aromático.
H3	Hidrógeno capaz de formar enlace de hidrógeno.
C1	Carbono del grupo funcional CH ₃ .
C2	Carbono dentro del anillo aromático.
N1	Nitrógeno en un grupo amino NH ₂ .
N2	Nitrógeno en anillo aromático con tres enlaces sencillos.
N3	Nitrógeno en anillo aromático con enlace doble.
O2	Oxígeno con enlace doble.

- ❖ Cargas Poltev: Las cargas eléctricas se obtuvieron de momentos dipolares obtenidos de cálculos con métodos semi-empíricos de mecánica cuántica y fueron ajustados para reproducir momentos dipolares experimentales de series de moléculas relacionadas con los ácidos nucleicos.

La descripción metódica para realizar los cálculos con el campo de fuerzas de Poltev se presenta a continuación:

-
- Se crea un archivo con extensión *.mol que contenga los átomos de las moléculas y sus coordenadas, estos también deben ir etiquetados con el tipo de átomo, según el campo de fuerzas de Poltev, que se presenta en la tabla 2.3.
 - Dentro del programa, mediante la aplicación coq.bat se reconocen los átomos por su numeración y se crea un archivo coq.med que contiene a los átomos, sus coordenadas y sus respectivas cargas efectivas correspondientes al campo de fuerzas Poltev. Para realizar cálculos con algún otro campo es necesario eliminar estas cargas y colocar las correspondientes a este campo
 - Dentro del archivo de nombre BS3.dat se indica el número de átomos de cada molécula y como se desea que se realice la minimización (Gradiente conjugado), este archivo contiene además, los parámetros A_{ij} y B_{ij} .
 - Con la aplicación kaspar se realizaron los cálculos para la minimización, en forma similar a Sander de Amber.
 - Se obtienen dos archivos de salida, reskas.dat y acoor3.mol. En el primero se pueden observar las energías obtenidas en cada paso, hasta llegar a la mínima y el segundo contiene las coordenadas de la estructura minimizada.

El ajuste de los parámetros se realiza tomando en cuenta que cada átomo de cada molécula pertenece a alguno de los tipos de átomos posibles, lo cual depende del número atómico y del entorno molecular, por ejemplo, algunos tipos de átomos comúnmente usados en campos de fuerza para compuestos orgánicos son carbonos sp³ (Saturados), carbonos sp² (Enlace doble), carbonos sp (Enlace triple), carbonos del grupo carbonil (C=O), carbonos aromáticos (Por ejemplo, el átomo de carbono que pertenece a anillos de carbono y el carbono c5 de la timina), carbonos unidos a H, hidrógenos unidos a O, hidrógenos unidos a N, etc. De esta forma cada campo de fuerza también contiene sus propios tipos de átomos los cuales dependen de las decisiones de sus autores, como sucede con los parámetros y las demás constantes.

2.1.2 Campo de fuerzas Amber

El campo de fuerzas Amber [25] es uno de los campos de fuerza usados en mecánica molecular, se encuentra dentro del software Amber16 y es utilizado para el estudio

de biomoléculas: proteínas, ácidos nucleicos, moléculas orgánicas, entre otras, para lo cual cuenta con un conjunto de parámetros específicos para cada tipo de moléculas y por consecuencia un campo de fuerzas.

- Campo de fuerzas ff: Estudio de péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc. Los parámetros son proporcionados por los conjuntos de parámetros con nombres que empiezan con "ff" y que contiene un número de dos dígitos del año, por ejemplo; "ff99"
- Campo de fuerza general de Amber (Gaff): Proporciona parámetros para las moléculas orgánicas pequeñas, facilita las simulaciones de los fármacos y ligandos de moléculas pequeñas en relación con las biomoléculas.
- Campos de fuerza GlyCAM: Estudio de hidratos de carbono.

De manera que el campo de fuerzas adecuado para el estudio de las moléculas de nuestro interés es el campo de fuerzas Gaff.

2.1.2.1 Campo de Fuerzas GAFF

GAFF (General Amber Force Field) es compatible con el campo de fuerza de Amber y tiene parámetros para casi todas las moléculas orgánicas hechas de C, N, O, H, S, P, F, Cl, Br y I, por lo cual es utilizado para estudiar una gran cantidad de moléculas. La función potencial correspondiente a este campo de fuerzas es:

$$E = \sum_{bonds} K_b(l - l_0)^2 + \sum_{angles} k_a(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{torsions} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\omega - \Upsilon)] + \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{ij} \left\{ \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} \quad (1.8)$$

El primer término representa la energía debido al cambio de longitud de dos átomos enlazados. La segunda suma se refiere a la energía debido al cambio que hacen tres átomos. La doble sumatoria es la energía debido al cambio del ángulo de torsión. El cuarto, representa la energía no enlazante entre todos los pares de átomos, que se puede descomponer en van der Waals y electrostática.

Los parámetros del campo de fuerzas para el estudio de las moléculas de interés fueron determinados de la siguiente manera. Las cargas se obtuvieron con métodos

de mecánica cuántica y fueron ajustadas para reproducir campos eléctricos alrededor de las moléculas obtenidas con métodos *ab initio*. Este campo de fuerzas utiliza dos tipos de cargas, RESP (Restricted Electrostatic Surface Potencial) y BCC (Bond Charge Correction).

- ❖ Cargas RESP: Para obtener los valores de las cargas RESP, primero se hace una optimización geométrica de la molécula con métodos de mecánica cuántica (MP2/6-31G**) y luego a esta se le hace un ajuste de las cargas para reproducir sus campos eléctricos, tomando en cuenta la distribución de sus orbitales eléctricos, tal y como lo hace el método ESP (Electrostatic Potencial), pero con una restricción a las cargas inestables a magnitudes pequeñas para corregir inestabilidades producidas durante el procedimiento descrito.
- ❖ Los parámetros ϵ_{ij} y σ_{ij} fueron ajustados empíricamente para reproducir datos experimentales de cristales (densidades, entalpías).

La descripción metódica se da a continuación:

1. Se crea un archivo *.pdb que contenga los átomos de las moléculas, así como sus coordenadas y sus respectivas etiquetas para indicar de que átomo se trata.
2. Dentro del programa se utiliza la aplicación **antechamber** que reconoce los átomos numerados de las moléculas y se encarga de crear un archivo *.prepc que contiene las cargas correspondientes a los átomos, su tipo de átomo y sus coordenadas.
3. Se utiliza la aplicación **parmchk** que reconoce el archivo anterior y crea uno *.frcmod el cual contiene los valores de algunos parámetros de los átomos, tales como su masa, longitudes de enlace, ángulos de valencia, de torsión, etc.
4. Se visualizan las moléculas con ayuda de los dos archivos anteriores y se crean por separado dos archivos con extensiones *.tipo y *.coor, que contienen los tipos y coordenadas de los átomos respectivamente.
5. Con ayuda de la aplicación **Sander**, se le indica al programa que encuentre la energía óptima, usando el método de optimización gradiente conjugado. Los

valores de las energías calculadas en cada paso se muestran en un archivo de salida de extensión *.out y las coordenadas finales correspondientes al mínimo quedan contenidas en un archivo *.outcoor.

6. Se crea un archivo *.pdb con las coordenadas finales para poder visualizar la molécula y ver sus características geométricas.
7. Con ayuda del comando **nmode** se realiza el cálculo de las segundas derivadas de las funciones de potencial y como resultado se obtienen las coordenadas de las posiciones de las bases del mínimo favorable. Si esta posición corresponde a la obtenida en el paso 5, esto asegura que se ha obtenido un mínimo favorable.

Si bien, los cálculos de mecánica molecular no tratan explícitamente a los electrones en un sistema molecular, en su lugar, ellos realizan un cálculo basado en las interacciones a través de los núcleos. Los efectos electrónicos son incluidos de forma implícita en los campos dentro de la parametrización. Esta aproximación hace que los cálculos con mecánica molecular sean más económicos computacionalmente y permite que sean usados para sistemas que contienen un gran número de átomos.

Sin embargo, recordemos que por la forma en la que es definido el potencial presenta muchas limitaciones. Algunas de las más importantes son:

1. Cada campo de fuerza logra buenos resultados solo para una clase (familia) de moléculas, para las cuales fue parametrizado.
2. El descuido de los electrones significa que los métodos de mecánica molecular no pueden tratar problemas químicos donde los efectos electrónicos son predominantes. Por ejemplo, no pueden describir procesos que incluyen la formación de enlaces o la ruptura de estos.

Gradiente conjugado

El método de minimización usado usualmente en mecánica molecular, independientemente del método que se use, campo de fuerzas Poltev o Gaff, es el método de gradiente conjugado. Este es un método de descenso de gradiente, un método iterativo para minimizar funciones cuadráticas convexas $f: R^n \Rightarrow R$ de la forma:

$$f(x) = \frac{1}{2}x^T Ax - x^T b \quad (1.9)$$

Donde $x, b \in R^n$ y $A \in R^{n \times n}$ es una matriz simétrica positiva definida (Hessiana). La función $f(x)$ que queremos minimizar es la función potencial, la cual nos dará como resultado el valor de mínima energía. Recordemos que la función potencial esta expresada en términos de la posición de los átomos.

Para minimizar $f(x)$ se calcula primero su gradiente:

$$\nabla f(x) = \nabla \left(\frac{1}{2}x^T Ax - x^T b \right) = Ax - b \quad (1.10)$$

Buscamos minimizar, por tanto, igualamos a cero:

$$Ax = b \quad (1.11)$$

Es decir, buscamos resolver un sistema lineal de ecuaciones. Si A es simétrica positiva definida entonces,

$$x^T Ax > 0, \text{ para todo } x \neq 0 \quad (1.12)$$

Así, podemos definir un producto interno

$$\langle x, y \rangle_A = x^T A y \quad (1.13)$$

Un vector x es conjugado a otro vector y con respecto a una matriz A si:

$$\langle x, y \rangle_A = 0, \text{ con } x \neq y \quad (1.14)$$

La idea del algoritmo es utilizar direcciones conjugadas para el descenso en la búsqueda del punto óptimo x^* , es decir:

$$x^* = \alpha_1 p_1 + \alpha_2 p_2 + \dots + \alpha_n p_n \quad (1.15)$$

Los coeficientes están dados a partir de la combinación lineal

$$Ax^* = \alpha_1 A p_1 + \alpha_2 A p_2 + \dots + \alpha_n A p_n = b \quad (1.16)$$

A partir de una matriz A de rango n solo se pueden definir n vectores A -conjugados, por lo tanto, el algoritmo de gradiente conjugado garantiza la obtención de una solución en un máximo de m iteraciones.

Se define el residual r_k como:

$$r_k = Ax_k - b, k = 1, 2, \dots \quad (1.17)$$

La idea es lograr de forma iterativa que la residual tienda a cero, buscando cada vez mejores x_k . El procedimiento será de forma iterativa, la forma de actualización será:

$$x_{k+1} = x_k + \alpha p_k \quad (1.18)$$

Tomando p_k como una dirección de descenso. El tamaño de paso α_k que minimiza la función $f(x)$ en la dirección $x_k + \alpha_k p_k$ es:

$$\alpha_k = -\frac{r_k^T p_k}{p_k^T A p_k} \quad (1.19)$$

Si definimos p_{k+1} como la dirección mar cercana al residual r_k bajo la restricción de ser conjugado.

Esta dirección está dada por la proyección de r_k en el espacio ortogonal a p_k con respecto al producto inducido por A , así:

$$p_{k+1} = -r_k + \frac{p_k^T A r_k}{p_k^T A p_k} p_k \quad (1.20)$$

El algoritmo es el siguiente:

Input: A , x_0 -coordena inicial, b , ε

$$r_0 \rightarrow Ax_0 - b$$

$$p_0 \rightarrow -r_0$$

$$k \rightarrow 0$$

Mientras $\|r_k\| > \varepsilon$

$$\alpha_k \rightarrow -\frac{r_k^T p_k}{p_k^T A p_k}$$

$$x_{k+1} \rightarrow x_k + \alpha_k p_k$$

$$r_{k+1} \rightarrow Ax_{k+1} - b$$

$$\beta_{k+1} \rightarrow \frac{r_{k+1}^T A p_k}{p_k^T A p_k}$$

$$p_{k+1} \rightarrow -r_{k+1} + \beta_{k+1} p_k$$

$$k \rightarrow k + 1$$

Generalmente no es necesario realizar las n iteraciones, se puede definir la precisión deseada limitando la convergencia con una tolerancia ε . Este es uno de los métodos

más eficientes cuando la geometría de partida es mala.

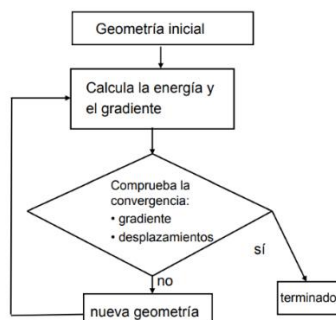


Figura 2.2. Esquema optimización gradiente conjugado.

2.2 Métodos de Estructura Electrónica (MEE)

Son métodos puramente teóricos, es decir métodos *ab-initio* en los cuales se hace uso de la mecánica cuántica para el estudio de las moléculas, sin introducción de ningún parámetro o constante. Sin embargo, sabemos que la ecuación de Schrödinger solo puede ser resuelta de manera analítica para un átomo con un electrón, como lo es el caso del átomo de hidrogeno, por lo tanto, para átomos con más de un electrón es necesario utilizar aproximaciones.

Dentro de los métodos de estructura electrónica, se encuentran:

- HF
- Moller-Plesset (MP-n)
- DFT

Átomo de hidrogeno

El hamiltoniano del sistema está dado como:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = -\frac{\hbar^2}{2M} \nabla_R^2 - \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_r^2 - \frac{Z}{|\vec{R} - \vec{r}|} \quad (2.1)$$

Trabajando en el centro de masa, el cual tomaremos en el núcleo se obtiene:

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2\mu} \nabla_r^2 - \frac{Z}{|\vec{r}|} \right) \psi(\vec{r}) = E\psi(\vec{r}) \quad (2.2)$$

Donde μ -masa reducida. Transformando nuestro sistema de coordenadas cartesianas a coordenadas esféricas $\psi(r, \theta, \varphi)$ y resolviendo la ecuación usando el método separación de variables se obtiene:

$$\psi_l^m(r, \theta, \varphi) = A_{nl} r^l e^{-\xi r} G_{nl}(r) P_l^m(\cos \theta) e^{im\varphi} \quad (2.3)$$

Donde n -número cuántico principal, l -momento angular magnético y m -proyección del momento angular, tal que satisfacen las siguientes condiciones: $n = 1, 2, \dots, l = 0, 1, \dots, n - 1$ y $m = -l, \dots, +l$.

El módulo al cuadrado de la función de onda $|\psi(r, \theta, \varphi)|^2$ representa la probabilidad de encontrar al electrón en una región del espacio. La combinación lineal de los estados electrónicos forma el orbital atómico, el cual hace referencia a la representación geométrica en el espacio de una solución o combinación lineal de soluciones a la ecuación de Schrödinger independiente o dependiente del tiempo para un valor específico de n, l y m .

El número de electrones en un orbital atómico satisface las siguientes reglas:

1. Regla de Hund: Maximizar el spin
2. Principio de exclusión de Paulli.

La configuración electrónica de un átomo sigue el principio de Cubban, como se muestra a continuación:

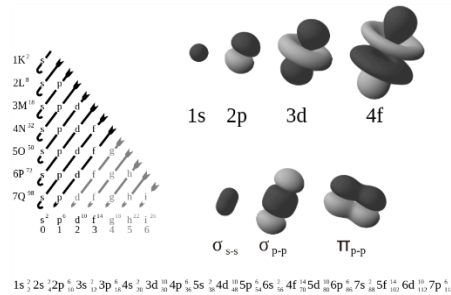


Figura 2.2. Orbitales moleculares y configuración electrónica.

Átomo de helio

Se resuelve la ecuación de Schrödinger (independiente del tiempo):

$$\hat{H}\psi(\bar{x}) = E\psi(\bar{x}), \quad \bar{x} = (\vec{r}, \sigma) \quad (2.4)$$

Como ya se mencionó, esta ecuación se puede resolver de manera analítica solo para el caso de un átomo con un electrón, para un átomo con más de un electrón es necesario usar aproximaciones, por esta razón surge la química cuántica.

Las aproximaciones que se hacen para resolver el caso de un átomo con dos electrones son:

1. El centro de masa está muy cerca de la posición del núcleo y por lo tanto supondremos que ahí está el origen, de manera que nuestro sistema dependerá solo del estado de los electrones y no del núcleo.

$$\psi = \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \quad (2.5)$$

Donde $\bar{x}_i = (\vec{r}, \sigma)$, $\vec{r}$ -posición, σ -spin para $i=1,2$.

El operador hamiltoniano para un electrón esta dado por:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = \hat{T}_e + \hat{V}_{N-e} + \hat{V}_{e-e} \quad (2.6)$$

El operador hamiltoniano de todo el sistema es:

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_i \frac{Z}{|\vec{r}_i|} + \sum_{i>j} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}, i = 1,2 \quad (2.7)$$

Sustituyendo en la ecuación 2.4:

$$\left(\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \frac{Z}{|\vec{r}_i|} + \sum_{i>j} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right) \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) = E \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \quad (2.8)$$

$i = 1,2$

El hamiltoniano del sistema es entonces:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \frac{1}{2} \nabla_2^2 - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} + \frac{1}{r_{12}} \right) \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = E \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \quad (2.9)$$

Si suponemos que no existe el termino $\frac{1}{r_{12}}$ y usando el método separación de variables, proponemos:

$$\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \phi(\bar{x}_1) \phi(\bar{x}_2) \quad (2.10)$$

Sustituyendo en la ecuación 2.9:

$$\begin{aligned} \left[-\frac{1}{2} \nabla_1^2 \phi(\bar{x}_1) \right] \phi(\bar{x}_2) - \left[\phi(\bar{x}_1) \frac{1}{2} \nabla_2^2 \phi(\bar{x}_2) \right] - \frac{Z}{r_1} \phi(\bar{x}_1) \phi(\bar{x}_2) - \frac{Z}{r_2} \phi(\bar{x}_1) \phi(\bar{x}_2) \\ = E \phi(\bar{x}_1) \phi(\bar{x}_2) \end{aligned} \quad (2.11)$$

Dividiendo todo entre $\phi(\bar{x}_1)\phi(\bar{x}_2)$:

$$-\frac{1}{2} \frac{\nabla_1^2 \phi(\bar{x}_1)}{\phi(\bar{x}_1)} - \frac{1}{2} \frac{\nabla_2^2 \phi(\bar{x}_2)}{\phi(\bar{x}_2)} - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} = E \quad (2.12)$$

Entonces:

$$-\left[-\frac{1}{2} \frac{\nabla_1^2 \phi(\bar{x}_1)}{\phi(\bar{x}_1)} + \frac{Z}{r_1} \right] - \left[\frac{1}{2} \frac{\nabla_2^2 \phi(\bar{x}_2)}{\phi(\bar{x}_2)} + \frac{Z}{r_2} \right] = E \quad (2.13)$$

Como la energía total del sistema $E = \text{constante}$, sea E_1 y E_2 tal que $E = E_1 + E_2$, por lo tanto:

$$-\left[-\frac{1}{2} \frac{\nabla_1^2 \phi(\bar{x}_1)}{\phi(\bar{x}_1)} + \frac{Z}{r_1} \right] = E_1, -\left[\frac{1}{2} \frac{\nabla_2^2 \phi(\bar{x}_2)}{\phi(\bar{x}_2)} + \frac{Z}{r_2} \right] = E_2 \quad (2.14)$$

De donde:

$$-\left[\frac{1}{2} \nabla_1^2 + \frac{Z}{r_1} \right] \phi(\bar{x}_1) = E_1 \phi(\bar{x}_1), -\left[\frac{1}{2} \nabla_2^2 + \frac{Z}{r_2} \right] \phi(\bar{x}_2) = E_2 \phi(\bar{x}_2) \quad (2.15)$$

Cada una de estas ecuaciones corresponde a un átomo de hidrogeno, es decir si el termino $\frac{1}{r_{12}}$ no existiera, el sistema sería equivalente a tener dos átomos de hidrogeno y además la energía total del sistema correspondería a la suma de las energías de cada átomo.

Se sabe que la solución al átomo de hidrogeno es de la forma:

$$\psi_{nlm}(r, \theta, \varphi) = R(r) \phi_l^m(\theta, \varphi) \quad (2.16)$$

En general, en un átomo de hidrogeno se cumple que la fuerza es de tipo central, es decir el potencial va como $V(r) = -\frac{1}{r}$. Todo sistema con potencial central tiene números cuánticos $|nlm\rangle$ y la solución a un sistema con potencial central (que depende solo de r) o de forma equivalente que la fuerza apunta hacia adentro es como en la ecuación (2.3) donde la parte angular es la misma, pero $R(r)$ cambia dependiendo del sistema. Sin embargo, para un sistema de dos o más electrones, la fuerza sobre cada electrón no es radial (no es central), de manera que se hace una segunda aproximación.

-
2. Aproximación de potencial central: Las posiciones por donde pasan los electrones generan fuerzas sobre ellos que en promedio anulan sus componentes no centrales.

Dado que no es posible resolver de manera analítica la ecuación de Schrödinger para un sistema de dos electrones, se resuelve usando aproximaciones, para las cuales es necesario conocer al menos el estado base del sistema.

Queremos el estado base E_0 , por lo tanto, los números cuánticos toman los valores $n_i = 1$, $l_i = 0$ y $m_i = 0$

Para $i = 1, 2$. Como $\phi_1^0(\theta, \varphi) = 1$, de manera que la solución solo depende de $R_i(r_i)$:

$$\psi(r_1, r_2) = R_1(r_1) + R_2(r_2) \quad (2.17)$$

Sustituyendo en la ecuación (2.9) obtendremos el valor aproximado de la energía del sistema. En general la energía aproximada E_{aprox} (que queremos calcular) es diferente al valor exacto de la energía E_{exac} que se obtendría si se resuelve el problema de manera analítica.

$$H\psi_{\text{exac}} = E_{\text{exac}}\psi_{\text{exac}} \text{ y } H\psi_{\text{aprox}} = E_{\text{aprox}}\psi_{\text{aprox}} \quad (2.18)$$

Del principio variacional de mínima energía, sabemos que:

$$E_{\text{exac}} \leq E_{\text{aprox}} \quad (2.18)$$

La energía de correlación esta definida como la diferencia entre la energía exacta y la energía aproximada.

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exac}} - E_{\text{aprox}} \quad (2.20)$$

El valor esperado de la energía de aproximación es:

$$\langle E \rangle_{\text{aprox}}[\psi_{\text{aprox}}] = \frac{\langle \psi_{\text{aprox}} | \hat{H} | \psi_{\text{aprox}} \rangle}{\langle \psi_{\text{aprox}} | \psi_{\text{aprox}} \rangle} \quad (2.21)$$

La solución que más se aproxima a la solución exacta $\psi_{\text{aprox[best]}}$, es la que dará la energía más baja (estado base). Para asegurar que esto pase, se deriva el valor de expectación de la energía con respecto a ψ^{aprox} , se iguala a cero y se resuelve para ψ^{aprox} .

$$\frac{d\langle E \rangle[\psi_{aprox}]}{d\psi_{aprox}} = 0 \quad (2.22)$$

Así se asegura que la solución obtenida es la mejor:

$$\langle E \rangle[\psi_{aprox[best]}] = \langle E \rangle_{min} \quad (2.23)$$

De esta manera para el caso de dos átomos $n=2$, se tiene:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \frac{1}{2}\nabla_2^2 - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} + \frac{1}{r_{12}}\right)\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = E\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) \quad (2.24)$$

Proponemos la solución como el producto de las soluciones de dos átomos de hidrogeno:

$$\psi_{aprox}(\mathfrak{z}) = R_1(r_1) + R_2(r_2) = A_1 e^{-\mathfrak{z}r_1} A_2 e^{-\mathfrak{z}r_2} \quad (2.25)$$

Considerando solo la parte radial, pues la parte angular ya se conoce (armónicos esféricos), el valor esperado de la energía es:

$$\langle E \rangle_{aprox}[\mathfrak{z}] = \frac{\left\langle A_1 e^{-\mathfrak{z}r_1} A_2 e^{-\mathfrak{z}r_2} \left| -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \frac{1}{2}\nabla_2^2 - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} + \frac{1}{r_{12}} \right| A_1 e^{-\mathfrak{z}r_1} A_2 e^{-\mathfrak{z}r_2} \right\rangle}{\langle A_1 e^{-\mathfrak{z}r_1} A_2 e^{-\mathfrak{z}r_2} | A_1 e^{-\mathfrak{z}r_1} A_2 e^{-\mathfrak{z}r_2} \rangle} \quad (2.26)$$

Para conocer el valor de ψ_{aprox} , falta resolver la ecuación $\frac{d\langle E \rangle[\mathfrak{z}]}{d\mathfrak{z}} = 0$ y de esta manera encontrar la $\psi_{aprox[best]}$ y $\langle E \rangle_{min}$, sin embargo, no presentaremos el cálculo, pues es muy tedioso, pero se puede resolver de manera sencilla con ayuda de algún programa (p.e mathematica). El resultado que se obtiene es $\mathfrak{z}=1.6$, mientras que el valor experimental es $\mathfrak{z}=2$. La diferencia entre el valor experimental y el valor aproximado se ve afectado también debido al apantallamiento del núcleo causado por la nube electrónica, pero es muy cercano al valor experimental.

2.2.1 Hartree-Fock (HF)

Con los ejemplos anteriores en mente, en adelante se podrá trabajar de manera más clara. La ecuación que se quiere resolver es:

$$\hat{H}\psi(\bar{x}) = E\psi(\bar{x}), \quad \bar{x} = r, \sigma \quad (2.27)$$

Para un átomo con más de dos electrones $N_e \geq 2$, los electrones forman un estado de fermiones y deben satisfacer los principios de la mecánica estadística:

- 1.- Las partículas son indistinguibles.
-

2.- A la función se le puede hacer una permutación de dos partículas, dado el operador permutador $\hat{P}_{ij}$.

Se propone la función (para ilustrar se considera el caso $n=2$):

$$\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \phi_1(\bar{x}_1)\phi_2(\bar{x}_2) - \phi_1(\bar{x}_2)\phi_2(\bar{x}_1) \quad (2.28)$$

Donde, recordemos que ψ - Función de onda total del sistema y $\phi_i(\bar{x}_i)$ -función de onda de los electrones, tal que la función de onda total puede ser representada por el determinante:

$$\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \frac{1}{N!} \begin{vmatrix} \phi_1(\bar{x}_1) & \phi_1(\bar{x}_2) \\ \phi_2(\bar{x}_1) & \phi_2(\bar{x}_2) \end{vmatrix}; \frac{1}{N!} = \text{Factor de normalizacion} \quad (2.29)$$

Esta función satisface el principio de anti-simetría. A este determinante se le conoce como el determinante de Slater.

De manera general para un sistema de N-electrones, la función de onda está dada como:

$$\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \frac{1}{N!} \begin{bmatrix} \phi_1(\bar{x}_1) & \cdots & \phi_1(\bar{x}_N) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_2(\bar{x}_1) & \cdots & \phi_2(\bar{x}_N) \end{bmatrix}, \bar{x}_i = (\vec{r}_i, \sigma_i) \quad (2.30)$$

Es decir:

$$\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2) = \frac{1}{N!} \sum \phi_i \phi_j, \phi_i, \phi_j - \text{Funcion de onda del electron} \quad (2.31)$$

Podemos ver que, por su forma, la función $\psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2)$ posee ciertas propiedades:

1. El determinante de Slater cumple de manera natural el principio de antisimetría, notemos que si cambiamos $\bar{x}_1 \rightarrow \bar{x}_2$, esto se verá reflejado como un cambio de filas o columnas, lo que se interpreta algebraicamente como un cambio de signo en el determinante.
2. Si hubiese dos electrones iguales, por ejemplo $1=2$ ($\phi_1 = \phi_2$) se igualan dos filas o dos columnas y el determinante es cero. Entonces:

$$\psi = 0 \Rightarrow \psi^2 = 0 \quad (2.32)$$

Es decir, la probabilidad de que dos electrones se encuentren en el mismo orbital es cero (principio de exclusión de Paulli).

Sin embargo, las funciones $\phi_i(\bar{x}_i)$ deben satisfacer la condición de ortogonalidad:

$$\langle \phi_i(\bar{x}_i) | \phi_j(\bar{x}_j) \rangle = \delta_{ij} \quad (2.33)$$

De esta manera:

$$\langle E \rangle = \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle + \text{condicion} \{ \langle \phi_i(\bar{x}_i) | \phi_j(\bar{x}_j) \rangle = \delta_{ij} \} \quad (2.34)$$

Esta condición sobre $\langle E \rangle$ la satisfacen los multiplicadores de Lagrange. Dado que se busca el valor mínimo de energía, lo inmediato es derivar con respecto a $\langle \phi_i |$ e igualar a cero la ecuación (2.34):

$$\langle E \rangle_{min} = \frac{d}{d\langle \phi_i |} [\langle \phi_i(\bar{x}_i) \phi_j(\bar{x}_j) | \hat{H} | \phi_i(\bar{x}_i) \phi_j(\bar{x}_j) \rangle + \lambda_{ij} [\langle \phi_i | \phi_j \rangle - 1] = 0 \quad (2.35)$$

De esta manera, haciendo un poco de algebra, se obtiene la ecuación:

$$\hat{F}_i \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (2.36)$$

Esta ecuación es conocida como la ecuación de Hartree Fock (H-F), y $\hat{F}$ como el operador de Fock:

$$\hat{F}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \frac{Z}{r_i} + V_i^F \quad (2.37)$$

V_i^F es el potencial de H-F, el cual está dado como:

$$V_i^F = \sum_j \left[\left\langle \phi_i \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \phi_i \right\rangle - \left\langle \phi_i \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| P_{ij} \phi_i \right\rangle \right] \quad (2.38)$$

O de manera equivalente:

$$V_i^F = \sum_{i \neq j} \left[\int \phi_i^*(\bar{x}_i) \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(\bar{x}_i) d\bar{x}_j - \int \phi_i^*(\bar{x}_i) \frac{1}{r_{ij}} \hat{P}_{ij} \phi_i(\bar{x}_i) d\bar{x}_j \right] \quad (2.39)$$

El primer término de la derecha de la ecuación (2.39) se refiere al promedio del potencial de coulomb, esta es la razón por la cual se dice que HF no considera la energía de correlación, pues no considera como tal la energía de repulsión electrón-electrón, sino más bien el promedio de estas interacciones. El segundo término se refiere al potencial de intercambio (exchange), el cual cumple el principio de exclusión de Pauli y por lo tanto solo es diferente de cero cuando se tiene dos electrones con el mismo *spin*. Sin embargo, no se debe perder de vista que al tomar el promedio de la fuerza de Coulomb se está perdiendo parte de la información del sistema.

Ahora bien, el problema original (ecuación 2.9) se ha transformado en resolver la ecuación (2.36). Esta ecuación no se puede resolver de manera analítica, sino más bien de manera iterativa, por lo cual se propone una solución inicial ε_i (guess), la cual se obtiene usando algún otro método (no tan bueno pero menos costoso computacionalmente) y substituyéndola en la ecuación (2.36), se obtiene el valor de ϕ_i , con este valor se resuelve nuevamente la ecuación, ahora para ε_i y se repite el proceso hasta que $\|\psi\| < \delta, \delta \rightarrow 0$. Este método es conocido como método auto consistente, por sus siglas en ingles SCFR (Self Consistent Reaction Field).

Para un sistema en cual se tiene más de una molécula el centro de masa cambia, pues ya no se tiene solo un núcleo ahora el sistema posee muchos núcleos, esto significa que ahora ψ ya no depende solo del estado de los electrones, sino también de los núcleos.

$$\psi = \psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_N) \quad (2.40)$$

Se sabe que:

- 1.- La masa de los núcleos es mucho mayor que la de los electrones.
- 2.- La velocidad de los electrones es mucho mayor que la velocidad de los núcleos, de aquí que se puede considerar a $\vec{R}_j$ como un parámetro fijo a la vez.

De manera que la ecuación (2.40) toma la forma:

$$(\hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{N-N} + \hat{V}_{e-e} + \hat{V}_{N-e})\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j)\psi_N(\vec{R}_j) = E\psi_e\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j)\psi_N(\vec{R}_j) \quad (2.41)$$

Distribuyendo:

$$\begin{aligned} \hat{T}_N\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{T}_e\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{V}_{N-N}\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) \\ + \hat{V}_{e-e}\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{V}_{N-e}\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) \\ = E\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) \end{aligned} \quad (2.42)$$

Entonces:

$$\begin{aligned} \hat{T}_N\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{T}_e\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{V}_{N-N}\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) \\ + \hat{V}_{e-e}\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{V}_{N-e}\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) \\ = E\psi_N(\vec{R}_j)\psi_e(\bar{x}_i; \vec{R}_j) \end{aligned} \quad (2.43)$$

Reacomodando términos y simplificando se obtienen dos ecuaciones, una para los electrones y otra para los núcleos:

$$\hat{T}_e \psi_e(\vec{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{V}_{e-e} \psi_e(\vec{x}_i; \vec{R}_j) + \hat{V}_{N-e} \psi_e(\vec{x}_i; \vec{R}_j) = \epsilon_e \psi_e(\vec{x}_i; \vec{R}_j) = \hat{H}_e \quad (2.44)$$

$$\hat{T}_N \psi_N(\vec{R}_j) + \hat{V}_{N-N} \psi_N(\vec{R}_j) + \epsilon_e \psi_N(\vec{R}_j) = E \psi_N(\vec{R}_j) = \hat{H}_N \quad (2.45)$$

Los núcleos ven a los electrones como si actuaran sobre ellos con un potencial efectivo total:

$$\hat{V}_{effect} = \hat{T}_N \psi_N(\vec{R}_j) + \hat{V}_{N-N} \psi_N(\vec{R}_j) + \epsilon_e \psi_N(\vec{R}_j) \quad (2.46)$$

Puesto que la ecuación para los núcleos depende de la energía de los electrones, se resolverá siempre primero la ecuación electrónica y posteriormente la nuclear, es decir, un sistema que depende del movimiento de los electrones. Esta aproximación es conocida como la aproximación de Borh Oppenheimer [26].

Así, el objetivo sigue siendo resolver la ecuación (2.36), pero ahora para un sistema de dos o más moléculas. Esto permite aproximar los orbitales moleculares, como una combinación lineal de los orbitales atómicos:

$$\phi_i^{mol} = \sum_{i \neq j} C_{ij} \phi_{ij}^{(atom)} \quad (2.47)$$

Es decir, los orbitales moleculares son una combinación lineal de los orbitales atómicos (LCAO) que conforman la base. Sustituyendo en la ecuación de HF e integrando sobre los orbitales que conforman la base se tiene:

$$\sum_i \int \phi_k^{*(base)} \hat{F} \phi_j^{(base)} C_{ij} dv = \epsilon_i \sum_j \int \phi_k^{*(base)} \phi_j^{(base)} C_{ij} dv \quad (2.48)$$

Entonces:

$$\sum_j \hat{F}_{kj} C_{ij} = \epsilon_i \sum_j \tilde{S}_{kj} C_{ij} \Rightarrow \hat{F} \bar{C} = \epsilon_i \tilde{S} \bar{C} \quad (2.49)$$

Donde $\tilde{S}$ es la matriz de la traslape:

$$\tilde{S} = \int \phi_k^{*(base)} 1 \phi_j^{(base)} dv \quad (2.50)$$

Por la forma en que $\tilde{S}$ fue definida, no le queda más que ser la matriz identidad.

La ecuación que se quiere resolver es:

$$\hat{F} \bar{C} = \epsilon I \bar{C} \Rightarrow (\hat{F} - \epsilon I) \bar{C} = 0 \quad (2.51)$$

Esta ecuación es conocida en la literatura como ecuación de Roothan, donde $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_n$ son los eigenvalores del polinomio característico. Para resolver el problema de eigenvalores, es necesario utilizar algún método para diagonalizar la matriz, por ejemplo, el método de Jaccobi y se resuelve la ecuación que permite obtener los coeficientes $\bar{c}_i$.

Para obtener los $\bar{C}_i, \epsilon_i$ correctos se usa el método SCFR, el cual ya menciono anteriormente.

Funciones de Slater

Como ya se había hecho antes para átomo de helio, consideremos solo la parte radial de la solución del átomo de hidrogeno:

$$\psi = r^l e^{-\zeta r} \quad (2.52)$$

Estas funciones son conocidas como funciones de Slater, las cuales a su vez pueden ser representadas como una combinación lineal de funciones gaussianas, que en un espacio cartesiano son de la forma:

$$g(x, y, z) = N_c x^l y^m z^n e^{-a r^2} \quad (2.53)$$

Donde l, m y n son enteros positivos, $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$ y N_c es una constante de normalización. Estas funciones fueron introducidas debido a que son fáciles de integrar y por sus propiedades, una de ellas y la más importante viene dada por el teorema del producto de gaussianas que garantiza que el producto de dos orbitales del tipo gaussiano (GTO-Gaussian-Type-Orbitals) es una suma infinita de gaussianas centradas en un punto común en el eje que las conecta.

Existen cientos de conjuntos base compuestos de orbitales tipo gaussiano. Los más cortos de estos tienen el nombre de conjunto base mínimo y típicamente se componen del número mínimo de funciones requeridas para representar todos los electrones del átomo, pero también existen conjuntos bases grandes que pueden contener docenas, hasta cientos de funciones base para cada átomo, por ejemplo, el límite de conjunto de base completo (CBS).

La convención común de nombres para los conjuntos de base mínimos es STO-XG, donde X es un entero y representa el número de gaussianas primitivas que componen una función base. En estos conjuntos de base, el mismo número de gaussianas

primitivas compone los orbitales cerrados de los electrones cubriendo el núcleo (core) y los orbitales de valencia (capa abierta). Algunos ejemplos de estos conjuntos son: STO-2G, STO-3G, STO-6G Y STO-3G*. Sin embargo, para cierto número de electrones, este tipo de conjuntos mínimos de base no proveen resultados con un buen grado de aproximación, por lo que es necesario hacer uso de los conjuntos base con valencia dividida.

Dado que en los enlaces moleculares los únicos que participan son los electrones de valencia, es común representarlo con más de una función base. Esto se hace al escribir a cada una de ellas como una combinación lineal de gaussianas primitivas. A este tipo de conjuntos se les llama conjuntos de valencia dividida y son denotadas como: X-YZg, donde X representa el número de las gaussianas primitivas que componen función base del orbital atómico del núcleo aproximado por una función de Slater (Single seta), Y y Z indican que los orbitales de valencia se componen de dos funciones base cada una, la primera compuesta de una combinación lineal de Y-gaussianas primitivas y las otra Z-gaussianas primitivas, los dos números después del guion representan el número de funciones gaussianas con la cual será aproximada cada una de las funciones de valencia. Las funciones base aproximadas por más de una función reciben el nombre de doble-seta (Dos funciones Slater), triple-seta (Tres funciones de Slater), etc.

Bases polarizadas y difusas

La adición más común a los conjuntos mínimos de base son las funciones de polarización, denotadas con un (*) o doble asterisco (**) para indicar que las funciones de polarización se agregan también a los átomos ligeros (Hidrogeno y helio). Esta adición en las funciones provee una libertad adicional dentro del conjunto base, que permite a los orbitales moleculares envolver al átomo de hidrogeno de manera más asimétrica alrededor del núcleo, lo cual es un factor importante al considerar la forma de los orbitales pues la sola presencia de los otros átomos hace el entorno energético de los electrones esféricamente asimétrico. Existen también la adición de funciones tipo *d* que se agregan al conjunto de base con orbitales de valencia p y las funciones f que se agregan al conjunto d-orbitales, etc. Lo cual permite que al orbital expandirse un poco más. Y se denotan como X-YZg(d,p).

Otra adición común al conjunto de funciones base, es la adición de funciones difusas, denotadas por el signo (+) o doble (++) para indicar que estas funciones también se agregan a los átomos ligeros. Estas funciones gaussianas representan con mayor precisión la los orbitales atómicos que se encuentran distantes a los núcleos atómicos y pueden ser importantes cuando se consideran iones y otros sistemas moleculares suaves.

Estados electrónicos

Existen diferentes estados en los que puede estar un electrón, en su estado base o en algún estado excitado permitido (Ley de oro de Fermi). Por lo que hay dos maneras de hacer el análisis del sistema de electrones que conforman a la molécula, Restricted Hartree Fock (RHF) el cual solo permite al electrón estar en su estado base y Unrestricted Hartree Fock (UHF) que permite al electrón pasar a un estado excitado.

Existen dos métodos para el para el estudio de estados excitados:

1. CI: Interacción de configuraciones: CIS (Single), CID (Doble), CISD (Single y doble), TCISD (Triples), QTCISD, ...

Estos métodos permiten el salto de electrones del estado base a un estado excitado uno a la vez, siendo el CIS una interacción simple para un solo electrón, el CID para dos electrones, etc.

Se propone:

$$|\psi\rangle_{CI} = \sum_{CI} c_i \det_i(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n) \quad (2.54)$$

A diferencia de HF, CI contiene varios determinantes.

Para C_0 , $\det_0(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n) = HF$. Dado el determinante de HF:

$$|\psi\rangle_{HF} = \det(\phi_1(\bar{x}_1), \phi_2(\bar{x}_2), \dots, \phi_n(\bar{x}_n)) \quad (2.55)$$

Se tienen más orbitales de los ocupados, de manera que se generan más determinantes:

En la excitación single se cambia el electrón del estado $\alpha \rightarrow \beta$.

$$\begin{aligned} |\psi\rangle_{exc} &= \det(\phi_1(\bar{x}_1), \phi_2(\bar{x}_2), \dots, \phi_\alpha(\bar{x}_\alpha), \dots, \phi_n(\bar{x}_n)) \rightarrow |\psi\rangle_{exc} \\ &= \det(\phi_1(\bar{x}_1), \phi_2(\bar{x}_2), \dots, \phi_\beta(\bar{x}_\beta), \dots, \phi_n(\bar{x}_n)) \end{aligned} \quad (2.56)$$

Excitación doble del estado $i, j \rightarrow \alpha, \beta$:

$$\begin{aligned} |\psi\rangle_{exc} &= \det(\phi_1(\bar{x}_1), \dots, \phi_i(\bar{x}_i), \phi_j(\bar{x}_j), \dots, \phi_n(\bar{x}_n)) \rightarrow |\psi\rangle_{exc} \\ &= \det(\phi_1(\bar{x}_1), \dots, \phi_\alpha(\bar{x}_\alpha), \phi_\beta(\bar{x}_\beta), \dots, \phi_n(\bar{x}_n)) \end{aligned} \quad (2.57)$$

N-Excitaciones:

$$|\psi\rangle_{exc} = C_0|\psi\rangle_{HF} + \sum_{i,\alpha} C_i^\alpha + \psi_i^\alpha + \sum_{i,j;\alpha,\beta} C_{ij}^{\alpha\beta} + \psi_{ij}^{\alpha\beta} + \dots \quad (2.58)$$

$$|\psi\rangle_{CI} = |\psi\rangle_{HF} + CIS + CID + CIT + \dots \quad (2.59)$$

$$\langle E \rangle_{CI} = \frac{\langle \psi_{CI} | \hat{H} | \psi_{CI} \rangle}{\langle \psi_{CI} | \psi_{CI} \rangle} \quad (2.60)$$

Donde $\hat{H}$ es el Hamiltoniano completo del sistema.

Matriz CI:

$$\begin{pmatrix} \langle \psi_{HF} | \hat{H} | \psi_{HF} \rangle & 0 & 0 \\ \langle \psi_{HF} | \hat{H} | \psi_{CIS} \rangle & \langle \psi_{CIS} | \hat{H} | \psi_{CIS} \rangle & 0 \\ \langle \psi_{HF} | \hat{H} | \psi_{CID} \rangle & \langle \psi_{CIS} | \hat{H} | \psi_{CID} \rangle & \langle \psi_{CID} | \hat{H} | \psi_{CID} \rangle \dots \dots \\ & \vdots & \end{pmatrix} \quad (2.61)$$

Cuando se diagonaliza se obtienen las energías $\{\epsilon_i\}$ y los coeficientes $\{C_i\}$.

2.2.1.1 Método de perturbaciones (MP2)

Este método es una mejora del método HF, ya que el método HF considera aproximaciones para el operador Coulombiano, no considera los efectos de correlación, por lo que se complementa con otros métodos que ayudan a resolver el problema. Uno de ellos es el método proveniente de la teoría de perturbaciones de Moller-Plesset, conocido como método de perturbaciones MP-n, donde $n=0,1,2,\dots$.

Para esto, se introduce una pequeña perturbación del sistema, de modo que ahora el operador Hamiltoniano de nuestro sistema será:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}' \quad (2.62)$$

Donde $\hat{H}_0$, es el sistema de referencia (Estado base) y $\lambda \hat{H}'$ es la perturbación.

Consideraciones:

1.- $\hat{H}_0\psi_0 = E_0\psi_0$, ya se resolvió anteriormente.

2.- $\|\hat{H}'\| \rightarrow 0$, la perturbación es muy pequeña.

Haciendo el desarrollo en serie de potencias de E:

$$E \cong E_0 + \lambda^1 E^1 + \dots + \lambda^n E^n \quad (2.63)$$

Como $\|\lambda\| \leq 1$ la serie converge, de igual manera para ψ .

$$\psi \cong \psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n \quad (2.64)$$

Conocemos $\hat{H}_0, E_0, \psi_0, \lambda$ y $\hat{H}$, el problema es encontrar $E_1, E_2, \dots$ y $\psi_0, \psi_1, \dots$

De donde:

$$\begin{aligned} (\hat{H}_0 + \lambda \hat{H}')(\psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n) \\ = (\psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n)(\psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n) \end{aligned} \quad (2.65)$$

Igualando términos iguales:

$$\hat{H}_0\psi_0 = E_0\psi_0 \quad (2.66)$$

$$\hat{H}_0\lambda^1\psi_1 + \hat{H}'\lambda^1\psi_0 = E_0\lambda^1\psi_1 + E_1\lambda^1\psi_0 \quad (2.67)$$

Integrando sobre todo el volumen y recordando que $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$, se obtiene:

$$E_1 = \int \phi_0^* \hat{H}' \phi_0 d\nu \quad (2.68)$$

La ecuación (2.69) representa la perturbación de 1^{er} orden MP1. La perturbación de 2^o orden MP2 es:

$$E_2^n = \sum_{l \neq n} \frac{\langle \phi_l^n | \hat{H}' | \phi_l^n \rangle^2}{E_0^n - E_0^l} \quad (2.69)$$

Este es un método Post-HF, es considerado así porque al considerar perturbaciones reconoce el cambio en el estado de un electrón debido a la existencia de los otros (correlación). Por esta razón es considerado en este trabajo para el estudio de las interacciones por apilamiento.

2.2.1.2 Error de superposición de conjuntos base (BSSE).

Al realizar cálculos con métodos de mecánica cuántica para obtener la energía de interacción entre complejos moleculares donde intervienen interacciones débiles no

enlazantes, como los enlaces por puente de hidrogeno y las interacciones por apilamiento, la cercanía entre las moléculas trae como consecuencia errores causados por el acercamiento que crea una superposición del conjunto de bases de las funciones de onda. Este error es conocido como Basis Set Superposition Error (BSSE) [27].

Una manera de dar solución a este problema es aplicar el método de Boys and Bernardi (BB) [28], conocido como “the a posteriori counterpoise” (CP).

En el marco BB usualmente solo se considera la energía de interacción que en este esquema es definido como la diferencia entre la energía del complejo molecular y las energías de las moléculas por separado, todas calculas con la base de funciones de onda del complejo molecular correspondiente a la geometría del sistema dado:

$$\Delta E_{AB}^{CP} = E_{AB}(AB) - E_A(AB) - E_B(AB) \quad (2.70)$$

Donde los subíndices indican la molécula en cuestión y la base de funciones de onda aplicada se muestra entre paréntesis. Para las geometrías intermoleculares diferentes la ecuación anterior define una superficie de energía potencial. De esta forma, para una separación infinita entre las moléculas $\Delta E = 0$ y la energía total del sistema es igual a la suma de las energías de las moléculas por separado $E_A(A) + E_B(B)$, lo que significa que, a distancias muy grandes, no existe superposición. Por lo tanto, el valor corregido de la energía total es:

$$\Delta E_{tot}^{CP} = E_A(A) + E_B(B) + \Delta E_{AB}^{CP} = E_{AB}(AB) - \delta E_A(A) - \delta E_B(B) \quad (2.71)$$

Donde $\delta E_A(A)$ y $\delta E_B(B)$ se refiere al valor corregido CP para cada molécula del sistema.

$$\delta E_A(A) = E_A(AB) - E_A(A) \text{ y } \delta E_B(B) = E_B(AB) - E_B(B) \quad (2.72)$$

La ecuación (2.72) implica que la energía total del sistema se corrige por la misma cantidad BSSE como la suma de las energías obtenidas para las moléculas por separado cuando se cambia a la del complejo. Esta interpretación del esquema CP permite extender su uso a sistemas de más de dos moléculas.

La configuración geométrica de cualquier molécula (sólido) determina su funcionalidad fisicoquímica, además de los átomos. La conformación geométrica es función de los núcleos y electrones del sistema.

Con ayuda del método MP2 usando la base 6-31G**, se calcularon las cargas de Mulliken y las cargas ESP de las moléculas de interés con ayuda del software Gaussian9, esto para calcular el momento dipolar con estas cargas y hacer una comparación con el momento dipolar obtenido con cargas obtenidas con método de mecánica molecular (potencial de Poltev y GAFF)

Método de Mulliken

El método de Mulliken es un método basado en el análisis de la función de onda. Se define la densidad electrónica para de $2N$ electrones como:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^{occ} 2|\phi_i^{mol}(\vec{r})|^2 \quad (2.73)$$

Donde:

$$\phi_j^{mol} = \sum_{\mu} C_{j\mu} \phi_{\mu}^{atom} \quad (2.74)$$

Entonces la distribución de carga estará dada como:

$$\rho(r) = 2 \sum_{j=1}^N \sum_{\mu=1}^{occ} \sum_{v=1}^{occ} C_{j\mu} C_{jv} \phi_{\mu}(\bar{x}) \phi_v(\bar{x}) = \sum_{\mu=1}^{occ} \sum_{v=1}^{occ} P_{\mu v} \phi_{\mu}(\bar{x}) \phi_v(\bar{x}) \quad (2.75)$$

Donde $P_{\mu v}$ es la matriz de densidad. Si se integra $\rho(r)$ en todo el espacio electrónico se obtiene:

$$\begin{aligned} \int \rho(r) dr &= \sum_{\mu=1}^{occ} \sum_{v=1}^{occ} P_{\mu v} \int \phi_{\mu}(\bar{x}) \phi_v(\bar{x}) dr \\ &= \sum_{\mu=1}^{occ} \sum_{v=1}^{occ} P_{\mu v} \langle \phi_{\mu}(\bar{x}) | \phi_v(\bar{x}) \rangle = \sum_{\mu=1}^{occ} \sum_{v=1}^{occ} P_{\mu v} S_{\mu v} = 2N. \end{aligned} \quad (2.76)$$

$2N$ -Número de electrones y $S_{\mu v}$ -Son los elementos de la matriz de densidad. Los elementos diagonales de la matriz de densidad P_{vv} corresponde a la función ϕ_v , y, por tanto, la densidad electrónica está centrada en el núcleo asociado a este orbital. Sin embargo, los elementos no diagonales $P_{\mu v}$ corresponden a orbitales que están centrados en distintos átomos. Mulliken propuso distribuir la población asociada a estos elementos a partes iguales entre las dos funciones. De esta forma, la población total asociada a una función ϕ_v se define de la siguiente manera

$$\rho_\mu = P_{\mu\mu}S_{\mu\mu} + \sum_{\mu \neq \nu} P_{\mu\nu}S_{\mu\nu}; \mu \text{ orbitales atomicos}, \nu \text{ orbitales moleculares} \quad (2.77)$$

De acuerdo con este criterio, la distribución de carga de un átomo se obtiene sumando todas las densidades de carga centradas en A. Es decir:

$$\rho_{atom} = \sum_{MEA}^K \rho_M \quad (2.78)$$

Donde, la carga neta del átomo viene dada como la diferencia:

$$q_{atom} = Z_{atom} - \rho_{atom} \quad (2.79)$$

Finalmente, Mulliken define el orden de enlace como:

$$BO_{A-B} = \sum_{\alpha \in A}^{AO} \sum_{\beta \in B}^{AO} (PS)_{\alpha\beta} (PS)_{\beta\alpha} \quad (2.80)$$

La distribución de cargas así obtenida es arbitraria y debe tomarse con una cierta precaución, ya que en algunos casos puede dar lugar a distribuciones de carga erróneas, incoherentes con el momento dipolar del sistema. Uno de los problemas que se ha observado con las cargas de Mulliken es su sensibilidad a las cargas atómicas a pequeños cambios en la base y que sobrestima el carácter covalente de los enlaces.

Cargas ESP

Para representar el potencial electrostático, se considera que el potencial electrostático puede expresarse como una suma de términos de potencial de Coulomb con una carga puntual efectiva Q_i centrada en un átomo con coordenadas τ_i :

$$V_{ESP}(r) = \sum_{i=1}^{N_{atom}} \frac{Q_i}{|r - \tau_i|} \quad (2.81)$$

Los valores de las cargas Q_i se determinan mediante un ajuste de mínimos cuadrados con la restricción de que:

$$\sum_i Q_i = Q_{tot} \quad (2.82)$$

$$\chi^2 = \sum_{p=1}^{N_p} \left(V(r_p) - V_{ESP}(r_p) \right)^2 - \lambda \left(Q_{tot} - \sum_{i=1}^{N_{atoms}} Q_i \right) \quad (2.83)$$

2.2.2 Teoría del funcional de la densidad (DFT).

La teoría del funcional de la densidad fue desarrollada por Hohenberg y Kohn en 1964. El principio fundamental de este funcional recae en el anhelo por expresar la energía como un funcional que dependa de algo con significado físico: La densidad de carga.

Sabemos que la densidad de carga está definida como:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{\Delta N_e}{\Delta V} \quad (2.84)$$

Se debe satisfacer que:

$$E[(\rho_e(\vec{r}))] = \hat{T} + \hat{V} = \hat{T}_e(\rho) + \hat{V}_{N-e}(\rho) + \hat{V}_{e-e}(\rho) \quad (2.85)$$

En estado sólido está demostrado que la energía cinética es proporcional a la densidad (ρ) para un caso específico.

$$T \sim \rho^{3/4} \text{ (}\rho\text{-Densidad de Slater)} \quad (2.86)$$

Para el caso general:

$$\hat{V}_{N-e} = \sum_{I,i} \frac{Z_I}{|\vec{R}_I - \vec{r}_i|} = \int \frac{Z_I}{|\vec{R}_I - \vec{r}|} \rho(\vec{r}) d\mathbf{v} = V_{N-e}(\rho) \text{ y } \hat{V}_{e-e} = \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\mathbf{v} \quad (2.87)$$

Teorema de Hohenberg y Kohn.

En los trabajos de Hohenberg y Kohn [29] se demuestra que la densidad electrónica en el estado fundamental contiene toda la información de un sistema electrónico y lo hace demostrando dos cosas:

1.- Para el estado fundamental existe una relación uno a uno entre la densidad electrónica y el potencial externo.

$$\rho_e(\vec{r}) \Leftrightarrow \hat{V}(\rho) \quad (2.88)$$

2.- Existe:

$$E[(\rho_e(\vec{r}))] = \hat{T}_e(\rho) + \hat{V}_{N-e}(\rho) + \hat{V}_{xc}(\rho) \quad (2.89)$$

Tal que:

$$\frac{dE(\rho)}{d\rho} = 0 \quad (2.90)$$

Haciendo un procedimiento similar al que se realizó para obtener la ecuación de HF, se obtiene la ecuación de Kohn y Sham (K.S).

$$\hat{H}_{K,S} \phi_I^{KS} = \lambda_I \phi_I^{KS} \quad (2.91)$$

Donde ϕ_I^{KS} -Orbitales de K.S. y la densidad electrónica satisface la siguiente ecuación:

$$\rho_e(\vec{r}) = \sum_j^{occ} |\phi_j^{KS}|^2 \quad (2.92)$$

Modelo de Kohn y Sham

Kohn y Sham presentaron una forma de aproximar al funcional universal $F[\rho]$. Para lograr esto, proponen un sistema ficticio, el cual está constituido por un sistema de electrones no interactuantes. Esto significa que tal sistema puede estar representado por un determinante de Slater, cuyos elementos son funciones que representan a cada uno de los electrones del sistema (Orbitales ϕ_j^{KS}).

Con esto en mente, la energía cinética corresponde a una suma de energías cinéticas individuales, como se muestra a continuación.

$$\hat{T}(\rho) = \sum_i -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad (2.93)$$

Donde:

$$T(\rho) = \langle \phi_{tot}^{KS} | \sum_i -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \phi_j^{KS} \rangle \quad (2.94)$$

y $\phi_j^{KS} = \phi_1^{KS}(\bar{x}_1), \phi_2^{KS}(\bar{x}_2), \dots$, Entonces:

$$T(\rho) = \int \phi_1^*(\bar{x}_1) \phi_2^*(\bar{x}_2) \dots \phi_N^*(\bar{x}_N) \sum_i^N -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \phi_1(\bar{x}_1) \phi_2(\bar{x}_2) \dots \phi_N(\bar{x}_N) dv_1 dv_2 \dots dv_N \quad (2.95)$$

Note que para $i=1$, los otros términos se mantienen fijos, de manera que:

$$T(\rho) = \sum_i^N \int \phi_i^*(\bar{x}_i) -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \phi_i(\bar{x}_i) dv_i, i = 1, 2, \dots, N \quad (2.96)$$

Entonces:

$$\frac{dT(\rho)}{d\rho} = \frac{\partial T}{\partial \phi_j^*} = -\frac{1}{2} \nabla_j^2 \phi_j \quad (2.97)$$

Que es de la forma $-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2$. Sin embargo, esto es válido solo para electrones independientes (Sistema ficticio), en general para un sistema de partículas dentro de un campo electromagnético el momento generalizado es:

$$\bar{P} = \bar{p} + \frac{Q}{C} \bar{A} \quad (2.98)$$

De modo que:

$$\hat{T} = \frac{\left(-\frac{1}{2} \nabla_j^2 + \frac{Q}{C} \bar{A}\right)^2}{2m} \quad (2.99)$$

Por esta razón, se introduce un potencial $V(\rho)$ que hace modifica el sistema se manera que se comporte como un sistema real, este potencial se encuentra del potencial $\bar{V}_{xc}$, el cual incluye potencial exchange y correlación.

Ahora analicemos el termino V_{N-e} :

$$\begin{aligned} V_{N-e}(\rho) &= \sum_j^{occ} \int -\frac{Z_j}{|\vec{R}_j - \vec{r}_j|} \rho(\vec{r}) dv = \sum_j^{occ} -\frac{Z_j}{|\vec{R}_j - \vec{r}_j|} \sum_i^{occ} |\phi_i(\vec{r})|^2 dv \\ &= \sum_j^{occ} -\frac{Z_j}{|\vec{R}_j - \vec{r}_j|} \sum_i^{occ} \phi_i^*(\vec{r}) \phi_i(\vec{r}) dv \\ &= \sum_i^{occ} \left\langle \phi_i(\vec{r}) \left| \sum_j^{occ} \frac{-Z_j}{|\vec{R}_j - \vec{r}_j|} \right| \phi_i(\vec{r}) \right\rangle \end{aligned} \quad (2.100)$$

De donde:

$$\frac{dV_{N-e}}{d\langle \phi_i^* |} = \sum_j^{occ} \frac{-Z_j}{|\vec{R}_j - \vec{r}_j|} |\phi_i^{KS}(\vec{r})\rangle \quad (2.101)$$

Potencial de intercambio (Exchange): Hole de Fermi

Cumple el principio de exclusión de Paulli, es decir, existe una región del espacio cerca de un electrón con spin α en donde no puede coexistir otro electrón α .

Potencial de correlación: Hole de coulomb.

Existe una región en el espacio en la cual no es permitido física y matemáticamente que se encuentre un electrón con respecto a otro, cuando se considera la interacción electrón-electrón (Potencial de Coulomb).

Esta interacción es la interacción electrón-electrón y no el promedio como se hace en HF, por esta razón se dice que DFT contiene energía correlación.

Aproximaciones de la densidad

- Aproximación local de la densidad (Local density approximation LDA)

Es una aproximación en la cual se considera al sistema como un gas de electrones independientes a ρ constante, sólo para un elemento de volumen, de manera que el potencial E_{xc} depende de ρ , en lugar de $\vec{r}$.

$$E_{xc}(\rho) = \int \varepsilon_{xc} \rho dv \quad (2.102)$$

- Aproximación local de la densidad de *spin* (Local spin density approximation LSDA)

$$E_{xc}(\rho) = \int \varepsilon_{xc} \rho dv \quad (2.103)$$

Es una aproximación local de la densidad en la cual se considera un sistema con polarización de *spin*.

- Aproximación de gradiente generalizado (Generalized gradient approximation GGA)

En esta aproximación el potencial E_{xc} depende del gradiente de ρ .

$$E_{xc}(\rho) = \int \varepsilon_{xc} \rho dv \rightarrow \varepsilon_{xc}[\rho, \nabla \rho] \quad (2.104)$$

- Aproximación meta gradiente generalizado (Meta GGA)

En esta aproximación el potencial E_{xc} depende no sólo del gradiente, si no del laplaciano de ρ .

$$\varepsilon_{xc}[\rho, \nabla \rho, \nabla^2 \rho] \quad (2.105)$$

Se puede observar que estas aproximaciones, LDA, GGA y Meta-GGA se refieren a los términos de una expansión en serie de Tylor de la energía $E_{xc}(\rho)$ en los cuales se

considera solo hasta el primer, segundo y tercer término de la expansión respectivamente.

2.3.2.1 SCAN.

El método “Strongly Constrained and Appropriately Normed Semilocal Density Functional” (SCAN) es un método desarrollado por los autores Jianwei Sun, Adrienn Ruzsinszky and Jhon P. Perdew, publicado en el año 2015 [30], es considerado uno de los mejores métodos meta-GGA por ser fuertemente restringido, cumpliendo con 17 restricciones, dentro de las que se encuentran la descripción del átomo de hidrogeno, el átomo de helio y un número limitado de átomos de gases raros. Sus autores afirman que es un método muy bueno para el estudio de interacciones por apilamiento, pues contiene los términos de energía de correlación e intercambio (exchange), además de que considera fuerzas dispersivas. La aproximación semilocal puede ser escrita como:

$$E_{xc}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int d^3r n \epsilon_{xc}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}, \nabla n_{\uparrow}, \nabla n_{\downarrow}, \tau_{\uparrow}, \tau_{\downarrow}) \quad (2.106)$$

En donde, $n_{\uparrow}(\vec{r})$ y $n_{\downarrow}(\vec{r})$ son las densidades de giro del electrón, $\nabla n_{\uparrow}(\vec{r})$ y $\nabla n_{\downarrow}(\vec{r})$ son los gradientes de densidad de giro y $\tau_{\sigma} = \sum_i^{occ} \left(\frac{1}{2}\right) |\nabla \psi_{i,\sigma}|^2$, es la energía cinética.

Esta funcional mejora y combina los funcionales PBE y TPSS para lograr una mayor precisión al satisfacer más restricciones exactas.

2.3 Optimización de Berny

Este es el método de optimización que se usa en Gaussian9 (Sección 2.4.1), pertenece a la clase de métodos quasi-Newton, los cuales ya no dependen solo del gradiente de la función sino también del Hessiano. La energía se expande como una función cuadrática.

$$E(q) \approx q_0 + g_i^+(q - q_0) + (q - q_0)^+ H(q - q_0) \quad (3.1)$$

De modo que el gradiente puede expresarse como:

$$g(q) = g(q_0) + H(q - q_0) \quad (3.2)$$

Si $q = q_m$ es un punto estacionario $g(q) = 0$ y podemos escribir:

$$0 = g(q_0) + H(q - q_0) \quad (3.3)$$

$$q = q_0 - H^{-1}g(q_0) \quad (3.4)$$

El punto estacionario se encuentra de siguiente manera:

$$q_{i+1} = q_i - H^{-1}g(q_i) \quad (3.5)$$

Donde q_{i+1} - Punto estimado, q_i - Punto estimado en el paso anterior, H^{-1} - Inversa del Hessiano en el punto q_i .

Los diferentes métodos quasi-Newton se diferencian en las estrategias y complejidad para obtener el hessiano. Algunas de sus limitaciones son:

- Funciona bien cuando estamos en entornos donde la función es aproximadamente cuadrática.
- Si el hessiano es analítico permite encontrar puntos estacionarios (primera derivada cero, es decir mínimos y máximos).
- Si la estimación inicial del hessiano no es adecuada puede no converger.

2.4 Momento dipolar

El momento dipolar $\vec{\mu}$ es una medida cuantitativa de la polaridad de una molécula, mientras mayor sea el desplazamiento electrónico en la molécula, mayor es su momento dipolar. La solubilidad es una propiedad física que se relaciona directamente con esta característica.

El momento dipolar $\vec{\mu}$, surge de la existencia de dos partículas con carga $+q$ y $-q$, localizadas en dos puntos distintos del espacio, se define como el producto de la carga (por convención negativa) por la distancia que las separa.

$$\vec{\mu} = q\vec{l} \quad (4.1)$$

Por tanto, $\vec{\mu}$ es una magnitud dirigida, es decir, es una cantidad vectorial que se suele representar gráficamente por una flecha con origen en la carga negativa. Para cada sistema en particular se debe distinguir entre el momento dipolar instantáneo, el cual puede tomar cualquier valor entre las soluciones propias dependientes del tiempo, y el momento dipolar promedio, el cual, en caso de átomos, moléculas diatómicas homonucleares o poliatómicas con distribución espacial simétrica, su valor es cero.

Generalmente, cuando se habla del término $\vec{\mu}$ se entiende que se trata del valor promedio. Además de que existe el momento dipolar inducido, el cual es resultado de aplicar un campo eléctrico uniforme, lo que tiene como consecuencia la polarización de la carga dentro del sistema.

A pesar de que la carga total en una molécula es cero, la naturaleza de los enlaces químicos es tal que las cargas positivas y negativas no se solapan completamente en la mayoría de las moléculas. Tales moléculas se dice que son polares debido a que poseen un momento dipolar permanente. Un buen ejemplo es el momento dipolar de la molécula de agua. Las moléculas con simetría de espejo como el oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono, y tetracloruro de carbono no tienen momentos dipolares permanentes, incluso si no hay momento dipolar permanente, es posible inducir un momento dipolar por la aplicación de un campo eléctrico externo. Esto se llama polarización y la magnitud del momento dipolar inducido es una medida de la polaridad de la especie molecular.

La interacción puede involucrar cargas no polares, polares y iones. Muchas moléculas eléctricamente neutras, esto es, sin carga neta, poseen una distribución de cargas no homogénea. Esto se debe a que los átomos que las forman tienen diferente electronegatividad, de tal forma que cuando se crea un enlace covalente, los dos electrones del enlace son atraídos con distinta fuerza por los átomos que los comparten. En resumen, el orbital molecular pierde su simetría, y la probabilidad de encontrar los electrones se hace mayor en las proximidades del átomo más electronegativo. Se sigue conservando la neutralidad eléctrica global, pero sobre el átomo más electronegativo hay un predominio de carga negativa mientras que sobre el átomo menos electronegativo hay un predominio de carga positiva: se ha formado un dipolo. La unidad de momento dipolar es el debye; $1 \text{ D} = 3,34 \times 10^{-30} \text{ C}\cdot\text{m}$.

Para realizar el cálculo del momento dipolar molecular de las moléculas usamos cargas calculadas con diferentes métodos, como cargas del campo de fuerzas Poltev, del campo de fuerzas de Amber, cargas ESP y cargas de Mulliken.

2.3 Software para modelado molecular

2.3.1 Gaussian 09

Es un software comercial lanzado inicialmente en 1970 por John Pople y su grupo de investigación en la Universidad Carnegie-Mellon como Gaussian 70.3 desde entonces se mantiene en constante actualización. El programa resuelve la ecuación de Schrödinger basándose en la teoría de orbitales moleculares (TOM), según el método con el que se quiera utilizar, por ejemplo método abinitio (Hartree-Fock, Möller-Plesset, Funcional de la Densidad (DFT) o semiempírico, (AM1, PM3, CNDO...), de acuerdo a las funciones base que se le indique (STO-3G, 6-31G, 6-311+G*...), a las coordenadas iniciales de la molécula, bien en coordenadas cartesianas (indicando la posición x, y, z de los átomos de la molécula) o en internas (matriz-z) (distancias, ángulos y diedros), la carga y la multiplicidad, a partir de lo cual se obtienen una serie de propiedades atómicas y moleculares (energía de la molécula, optimización de las coordenadas, densidad electrónica, momentos dipolares, cuadripolares, etc), también se obtienen las cargas por el método Muliken.

2.3.2 Amber16

Es un software comercial utilizado como herramienta para el estudio de moléculas orgánicas basado en el método de mecánica molecular. Una de las versiones más reciente de este software es la versión Amber16 que utilizamos en este trabajo.

2.3.3 Hyperchem8.5

HyperChem (Hypercube, 1985) es un sofisticado software conocido por su calidad, flexibilidad y facilidad de uso para el estudio molecular. Une la visualización 3D y la animación con cálculos cuánticos químicos, mecánica y dinámica molecular. También se usa para el modelado molecular, aunque su capacidad para esta función es muy limitada.

2.4.1 Fortran95

Es un lenguaje de programación de alto nivel de propósito general, (Formula Translating System), que está especialmente adaptado al cálculo numérico y a la computación científica. Desarrollado originalmente por IBM en 1957 para el equipo

IBM 704, y usado para aplicaciones científicas y de ingeniería, FORTRAN se utiliza principalmente para la predicción numérica del tiempo, análisis de elementos finitos, dinámica de fluidos computacional (CFD), física computacional y química computacional.

2.4.2 Metodología

Partiendo de las estructuras experimentales de cafeína, se recortó el dímero y se realizó la optimización usando el potencial de Poltev, posteriormente con métodos *ab initio* MP2 con la corrección BSSE y DFT con el funcional SCAN usando el software Gaussian9, también se hizo el cálculo usando el potencial GAFF dentro del software Amber16. La optimización se hizo usando la base 6-31G**, en la cual el “core” (capa electrónica cerrada) es ajustado con una función de Slater, la cual a su vez es ajustada con seis funciones gaussianas, mientras cada una de las funciones de valencia (capa electrónica abierta) se ajustan con una función de Slater cada una, de las cuales, la primera función de valencia se ajusta con tres gaussianas y la segunda sólo con una. La base es una base polarizada, se eligió así debido a los re-arreglos de carga durante la interacción por apilamiento, añadiendo a cada átomo distinto de H un conjunto de orbitales d (o f) y a cada átomo de H se le añade un conjunto de orbitales 2p.

Se estudiaron de igual forma las moléculas teobromina, isocafeína y xantina, dado que no existen suficientes resultados experimentales, se construyó la estructura a nivel MP2/6-31G(d,p) *ab initio* de la teoría y se formó el dímero correspondiente colocando dos moléculas de la misma naturaleza a una distancia aproximada de 3.4 Å con ayuda de HyperChem8.5, posteriormente se introdujo esta estructura al programa Ran base, el cual usa el método de minimización “Steepest descend” para obtener las posibles configuraciones favorables, las cuales se analizaron para encontrar los mínimos favorables, los cuales se optimizaron posteriormente usando método mecánica molecular con el potencial de Poltev y Amber, así como métodos de estructura electrónica MP2 con la corrección BSSE y DFT con el funcional SCAN. Finalmente se caracterizaron los mínimos fundamentales con ayuda de algunos programas creados en Fortran.

Los programas desarrollados en Fortran95 fueron QCMDP, en el cual se calculó el momento dipolar a partir del centro de carga positivo y negativo (dipolo) obtenido

de las cargas correspondientes al campo de fuerzas Poltev, RESP, ESP y Mulliken así como la distancia de separación entre estos. También se desarrolló el programa StackTraslapePDB-2 que nos ayudó a caracterizar los dímeros optimizados, en donde se calcula el traslape entre los anillos, la distancia entre planos, la configuración, etc., las cuales permitieron realizar la comparación de nuestros resultados con los resultados experimentales.

Capítulo 3. Resultados

3.1 Parámetros y características geométricas

A continuación, se muestran los valores de las cargas ESP obtenidos con el método MP2 con la base 6-31G** de los átomos en términos de la carga del electrón (e).

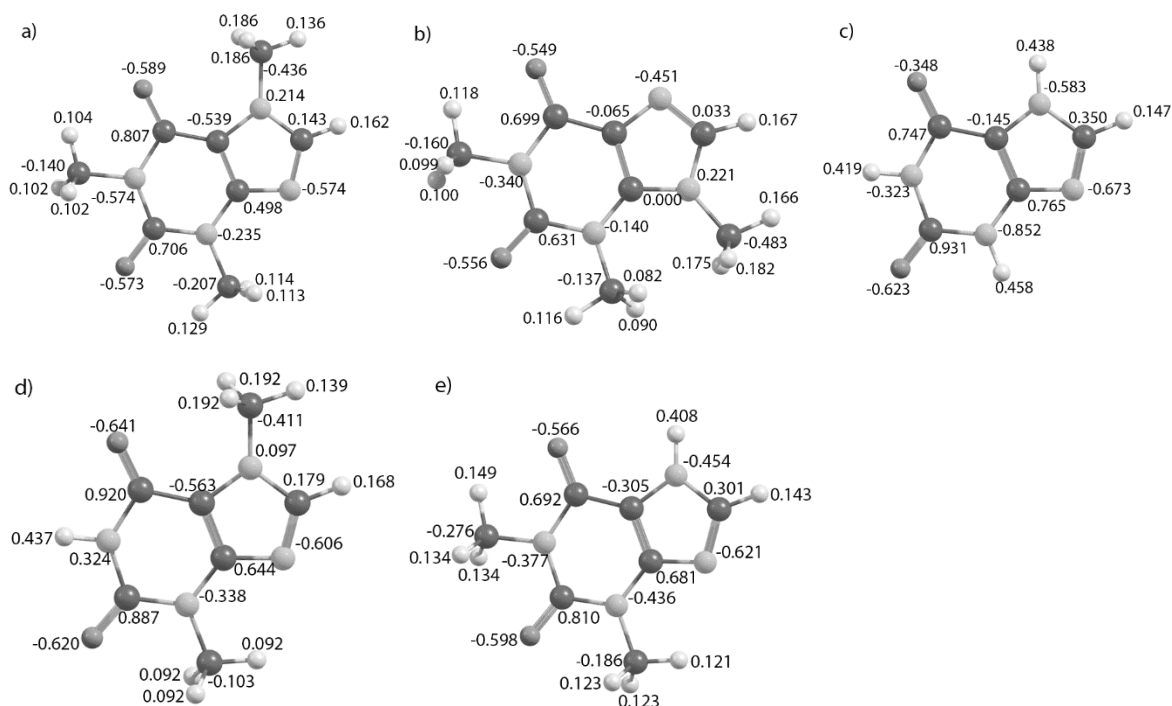


Figura 3.1 Cargas eléctricas ESP parciales de a) Cafeína, b) Isocafeína, c) Xantina, d) Teobromina y e) Teofilina, en términos de la carga del electrón (Sección 2.4.2)

Los parámetros que se usaron para hacer la comparación de los resultados fueron: Configuración (Paralela (P) o Antiparalela(A)), distancia entre planos ($\text{\AA}$), ángulo entre planos ($^\circ$), traslape (%), vector momento dipolar (D) y ángulo entre momentos dipolares ($^\circ$).

1. Configuración Paralela (P) (cara-espalda): Consideremos dos moléculas de la misma clase, superpuestas, a continuación, una de las moléculas se desplaza hacia arriba a una distancia aproximada de $3.4\text{\AA}$ para generar el dímero en configuración paralela.

-
2. Configuración Antiparalela (A) (cara-cara): A partir de la configuración paralela se gira una de las moléculas 180 grados con respecto a un eje que se encuentra dentro del plano de esta, con la otra molécula fija.

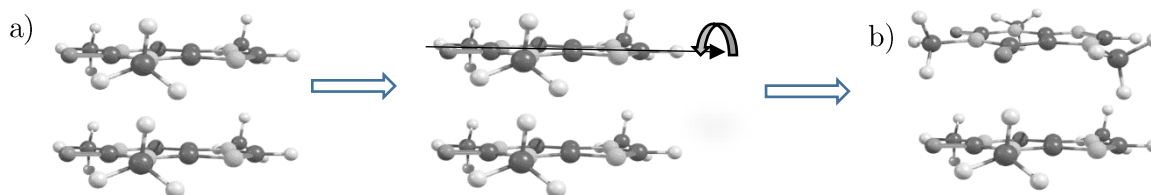


Figura 3.2. Configuración a) Paralela y b) Antiparalela del dímero de cafeína.

3. Distancia entre planos (distancia interplanar) ($\text{\AA}$): Se refiere a la distancia que existe entre los planos que contienen a cada una de las moléculas del dímero.

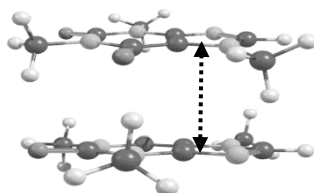


Figura 3.3. Distancia interplanar ($\text{\AA}$).

4. Vector momento dipolar (D): A partir de las cargas parciales (Fig.3.1), se calcularon los centros de carga positivo, negativo y la distancia entre ellos, de esta manera se calcula el momento dipolar generado por los centros de carga (para su representación se hace la escala $1D=1\text{\AA}$).

Se calculo el momento dipolar usaron distintos métodos para calcular las cargas (potencial de Poltev, GAFF, RESP y ESP). Puesto que durante el cálculo de los mínimos las moléculas se mantienen rígidas y las cargas se consideran constantes, la dirección y la magnitud del vector momento dipolar (de cada molécula) no cambia.

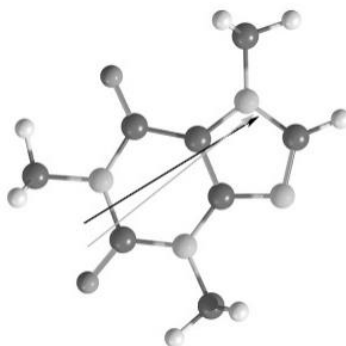


Figura 3.4. Vector momento dipolar de una molécula de cafeína (D). La línea negra señala el momento dipolar obtenido con las cargas ESP y el gris señala el momento dipolar obtenido con cargas Mulliken.

5. Angulo entre dipolos ($^{\circ}$): Es el ángulo que hay entre el vector desplazamiento que indica la dirección del vector momento dipolar de una de las moléculas y el vector desplazamiento que indica la dirección del vector momento dipolar de la otra molécula, al proyectar una sobre el plano de la otra.

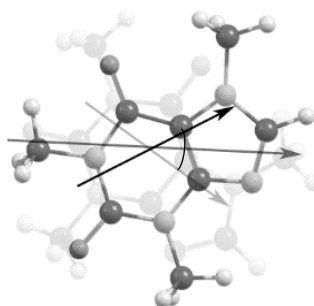


Figura 3.5. Angulo entre momentos dipolares ($^{\circ}$). El vector más claro representa el vector momento dipolar de la molécula de abajo, el vector más oscuro representa el vector momento dipolar de la molécula de arriba y el vector intermedio representa el vector momento dipolar total del dímero.

6. Traslape (%): Intersección en un plano común entre los anillos aromáticos de cada una de las moléculas que forman el dímero.



Figura 3.6. Traslape en el dímero mp2 de cafeína (%). Las líneas verticales representan el traslape entre los anillos 6-6, las cuadriculadas representan el traslape entre los anillos 5-6 y las horizontales representan el traslape entre los anillos 5-5.

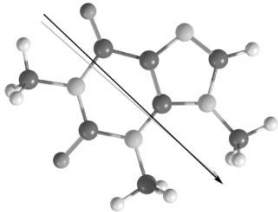
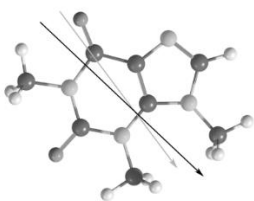
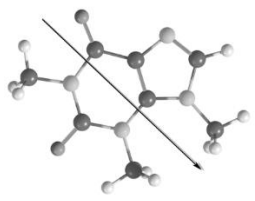
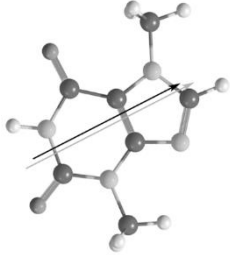
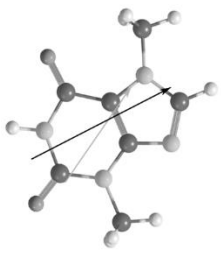
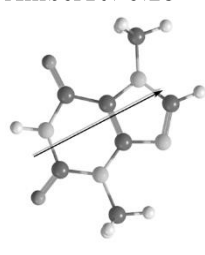
3.2 Momento dipolar de moléculas metilxantinas

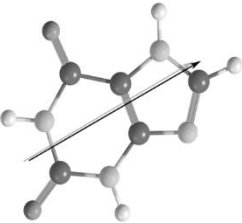
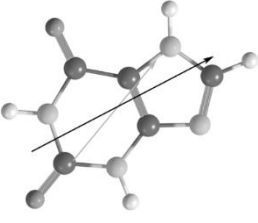
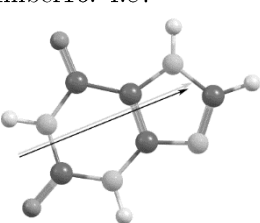
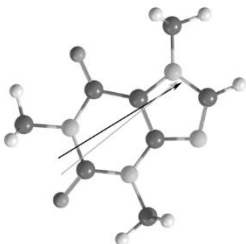
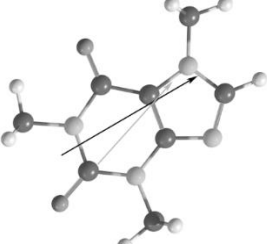
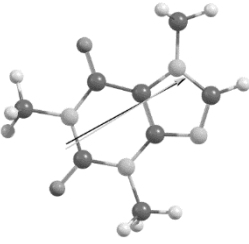
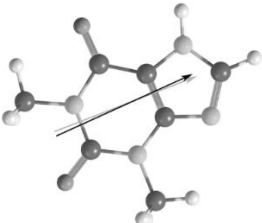
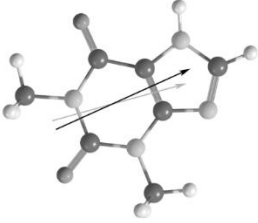
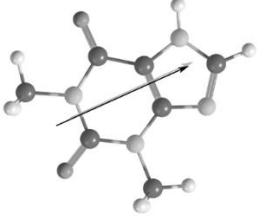
Calculamos los vectores momento dipolar de isocafeína, teobromina, xantina, cafeína y teofilina usando distintos métodos para calcular las cargas (cargas ESP, cargas de Mulliken y las cargas del potencial de Poltev (P. Poltev) y campo de fuerzas GAFF (Amber16)).

En la tabla 3.1 se muestra la magnitud y dirección de los vectores momento dipolar ordenados de mayor a menor (magnitud), de la tabla se puede observar que el momento dipolar se encuentra dirigido para casi todos los casos entre el nitrógeno N7 y el carbono C8, excepto para isocafeína, para la cual el momento dipolar apunta entre los grupos metilo unidos a los átomos C3 y C9.

Los valores más cercanos al momento dipolar de referencia (cargas ESP) son Amber16, Mulliken y finalmente potencial de Poltev (en ese orden), con una diferencia de 0.1-0.15D, 0.4-0.85D y 1.06-1.71D respectivamente.

Tabla 3.1. Vector momento dipolar de moléculas purinicas (Debyes).

Isocafeína		
ESP: 8.32 Mulliken: 7.92 	ESP: 8.32 P. Poltev: 7.26 	ESP: 8.32 Amber16: 8.19 
Teobromina		
ESP: 5.15 Mulliken: 6.00 	ESP: 5.15 P. Poltev: 3.44 	ESP: 5.15 Amber16: 5.23 

Xantina		
ESP: 4.99 Mulliken: 5.53 	ESP: 4.99 P. Poltev: 3.25 	ESP: 4.99 Amber16: 4.87 
Cafeína		
ESP: 4.47 Mulliken: 4.52 	ESP: 4.47 P. Poltev: 3.46 	ESP: 4.47 Amber16: 4.46 
Teofilina		
ESP: 4.32 Mulliken: 4.10 	ESP: 4.32 P. Poltev: 3.21 	ESP: 4.32 Amber16: 4.17 

Para mejorar la visualización la longitud del vector se ajustó en proporción $1D = 1\text{\AA}$. El momento dipolar obtenido usando ESP fue tomado como referencia para todos los casos (flecha negra), y la flecha gris representa el momento dipolar obtenido con otros métodos (Mulliken, Poltev o Amber16).

Podemos observar que el valor obtenido con Amber16 es el más cercano al valor ESP, esto se debe a que la metodología usada para obtener las cargas es muy similar en ambos casos. Las cargas ESP y Mulliken se obtienen a partir de los cálculos de estructura electrónica de la molécula y en consecuencia, las diferencias en los valores de momento dipolar tanto en magnitud como en dirección no son muy grandes, la diferencia más grande se observa para la cafeína con el ángulo de aproximadamente 10° .

La diferencia entre el valor del momento dipolar de xantina y cafeína es muy pequeña, siendo apenas de 0.52D (cargas ESP) considerando que la xantina es una molécula no metilada y cafeína si lo es. Al hacer el cálculo del momento dipolar se observa que la suma de cargas positivas (negativas) de cafeína es de $1.82e$, mientras que la suma de cargas positivas (negativas) para xantina es de $2.06e$. Esto significa que los átomos de la molécula no metilada son más cargados individualmente que los átomos de la molécula metilada (Figura 3.1 y 3.3). La distancia entre los centros de carga positivo-negativo es más o menos similar para ambas moléculas, siendo apenas de $0.21\text{\AA}$ la diferencia entre estas.

Nótese la diferencia de 3.8D entre la magnitud del vector momento dipolar de cafeína e isocafeína, pues, aunque la estructura molecular de ambas es muy parecida, el cambio en la posición del grupo metilo en el anillo de cinco átomos de cafeína modifica la distribución de carga eléctrica, siendo la suma de cargas positivas (y negativas) para cafeína de $3.7e$, mientras que para isocafeína es de $2.88e$. La distribución de carga es muy similar para los mismos grupos funcionales (Figura 3.1 y 3,2), pero la distancia entre los centros de carga positivo-negativo aumenta para isocafeína con respecto a cafeína, siendo de $7.28\text{\AA}$ para la primera y de $3.46\text{\AA}$ para la segunda, lo que representa una diferencia significativa.

La magnitud del vector momento dipolar más grande es para isocafeína (8.32D), mientras que el valor más pequeño corresponde a teofilina (4.32D), con una diferencia de 4.D entre ellas, considerando que como ya se mencionó anteriormente, isocafeína posee un grupo metilo más que teofilina. La suma de las cargas positivas (negativas) para isocafeína es de $2.88e$ con una distancia entre los centros de carga positivo-negativo de $7.28\text{\AA}$, mientras que para teofilina la suma de las cargas positivas

(negativas) es de $1.90e$ y la distancia entre los centros de carga es de $3.21\text{\AA}$, esta diferencia de carga se debe a la aportación del grupo funcional metilo de la isocafeína.

A continuación, en la tabla 3.2 se presenta una comparación de los valores del momento dipolar experimental y el valor del momento dipolar obtenido en este trabajo para las moléculas de interés, así como para las bases adenina y guanina. Los resultados experimentales presentados corresponden a los momentos dipolares de moléculas purinicas en estado fundamental en diferentes solventes (ácido acético, acetato de etilo, benceno y dioxano), los cuales fueron publicados en el año 1986 [31], y corroborados al reproducirlos nuevamente en el año 2002 [32].

Tabla 3.2. Momento dipolar experimental [31,32] y teórico de metilxantinas y bases nitrogenadas adenina y guanina (D).

	Experimental [31,32]					Teórico		
	Ácido acético	Benceno	Acetato de Etilo	Fenol	Dioxano	ESP	Poltev	Amber
Cafeína	3.83	3.7	3.59		4.6	4.47	3.46	4.60
Xantina					4.46	4.99	3.25	4.87
Isocafeína						8.32	7.26	8.19
Teobromina	3.11					5.15	3.44	5.23
Teofilina	2.70		3.88	3.4	3.94	4.32	3.21	4.07
Adenina					3.85	2.77	2.98	2.6
Guanina					5.50	6.99	6.49	6.9

Los momentos dipolares de los compuestos orgánicos en estado base y en estado excitado son de gran interés porque pueden usarse como una herramienta para estudiar sus configuraciones y/o conformaciones. Además, los valores de los momentos dipolares en estado excitado proporcionan información sobre los cambios de distribución electrónica que ocurren con la excitación electrónica.

Esto se cumple particularmente en el caso de las purinas biológicamente importantes, como las que estudiamos aquí. Sin embargo, se ha dedicado relativamente poco trabajo a la determinación de los momentos dipolares de las purinas [31-38]. Como se menciona en algunos trabajos [33], el pequeño número de datos en estado

fundamental se debe principalmente a la escasa solubilidad de las purinas en disolventes no polares. Hasta el momento no se han hecho mediciones experimentales de momentos dipolares de purinas en estado excitado por el reto que representa esto, dadas las características de estas moléculas.

Como se muestra en la tabla 3.2, el valor del momento dipolar obtenido con cargas ESP, en general, es más grande que el valor obtenido con el potencial de Poltev, excepto para adenina, donde el valor del momento dipolar calculado con cargas ESP predice un valor 0.2D más pequeño. El valor experimental del momento dipolar en diferentes solventes varía para la misma molécula, por ejemplo, para la cafeína cambia de 3.7D (benceno) a 4.6D (dioxano) y para teofilina cambia de 2.7D (Ácido acético) hasta 3.9D (Dioxano). En general, el valor obtenido en el solvente dioxano es más grande y se acerca más al valor obtenido para cargas ESP (excepto para las bases nitrogenadas adenina y guanina).

3.3 Estructuras apiladas de dímeros de cafeína:

Experimentales y optimizadas.

A continuación, se presentan los resultados obtenidos para los dímeros de cafeína, xantina, isocafeína y teobromina. Se presentan en primera instancia los resultados para cafeína, como molécula de mayor importancia, dado que es la molécula de la cual se tienen mayor número de antecedentes y resultados experimentales.

3.3.1 Estudios previos.

Para abordar la comprensión de los mecanismos moleculares de la actividad biológica de la cafeína (CAF), El Dr. Poltev y colaboradores realizaron un estudio acerca de la auto-asociación de cafeína [3] en 2004. Debido a la falta de datos experimentales suficientemente precisos en este entonces, la estructura molecular de la cafeína se calculó a nivel MP2/6-31G(d,p) *ab initio* de la teoría, a partir de esta estructura se construyeron los dímeros, para esto se colocaron dos estructuras de CAF, se levanta una de ellas con respecto a la otra con una distancia interplanar aproximada de 3.4Å. La consecuente optimización permitió obtener dos configuraciones paralelas favorables (cara-cara) mp1 y mp2 (Figura 3.7) y con una rotación de 180° de una molécula con respecto a otra sobre un eje que se encuentra dentro del plano de la molécula se obtienen las configuraciones favorables antiparalelas (cara-espalda)

denotadas como ma1, ma2 y ma3 (Figura 3.8). Las barreras de potencial correspondientes a las transiciones del mínimo de una configuración a otra, pero de la misma naturaleza (Paralela-Paralela, Antiparalela-Antiparalela), son: bp12 correspondiente a la barrera mínima a cruzar para pasar del mínimo mp1 al mínimo mp2, mientras que para los mínimos en configuración antiparalela se encontraron tres barreras de potencial, la primera ba12 es la barrera mínima que cruzar para pasar de la configuración ma1 a ma2, de igual manera para ba23 y ba31.

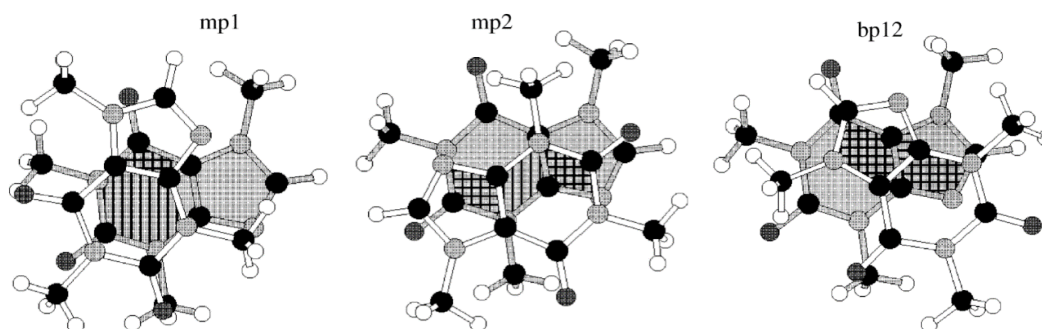


Figura 3.7. Mínimos locales de energía de interacción correspondientes a la disposición paralela (cara a cara) mp1, mp2 y a la barrera de transición entre ellos bp12. Las líneas verticales, horizontales y ambas se utilizan para marcar la superposición entre los anillos de seis miembros, entre cinco y seis miembros con cinco miembros, respectivamente.

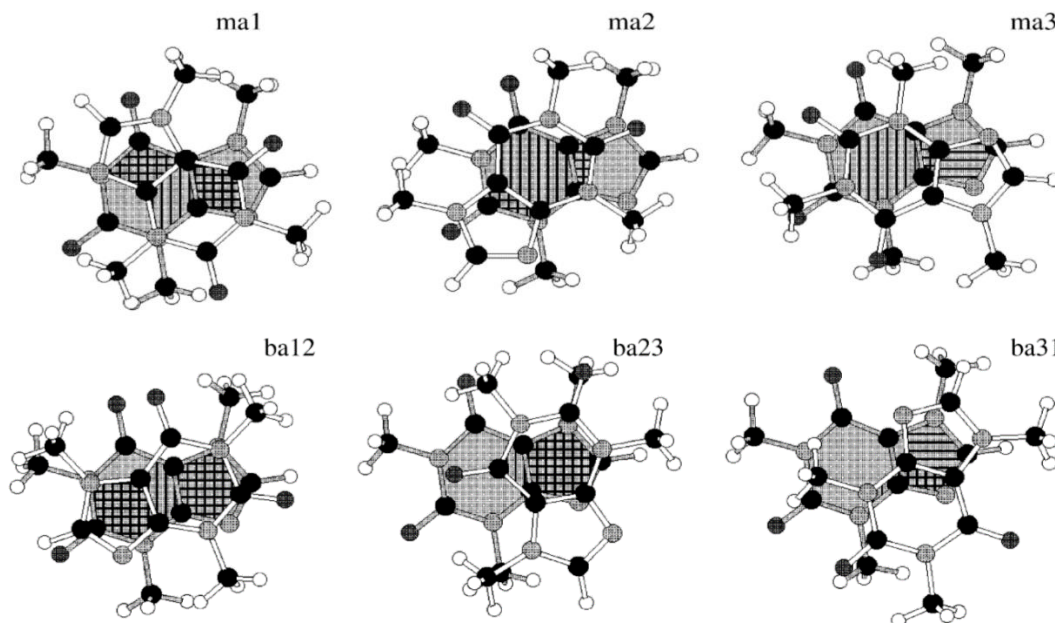


Figura 3.8. Mínimos locales de energía de interacción correspondientes a la disposición antiparalela (cara a espalda) ma1, ma2, ma3 y a la barrera de transición entre ellos ba12, ba23 y ba31. Las líneas verticales, horizontales y ambas se utilizan para marcar la superposición entre los anillos de seis miembros, entre cinco y seis miembros con cinco miembros, respectivamente.

Las alturas de las barreras para tales transiciones van de 0.6 a 3.1 kcal/mol y los caminos de transiciones entre mínimos de diferente orientación de moléculas pasan a través de varios arreglos de moléculas con ángulos interplanares muy cercanos a 0° (posiciones paralelas) o 180° (posiciones antiparalelas). Los valores de energía de los mínimos resultaron muy cercanos y se encuentran entre 11.1 y 11.8 kcal/mol.

3.3.2 Estructuras experimentales

Se llevo a cabo la búsqueda de las estructuras experimentales de los dímeros de cafeína, de los cuales se encontraron principalmente resultados de tres autores, Patrick Derollez (2005) [6], Gray D. Enright (2007) [7] y Christian W. Lehman (2007) [8]. Estas estructuras fueron obtenidas de manera experimental mediante difracción de rayos X en polvo y en monocristal.

Se sabe que la cafeína presenta dos variedades polimórficas anhidras, la forma anhidra α (alta temperatura) y la forma anhidra β (baja temperatura). La estructura cristalina de la forma hidratada se determinó hace mucho, sin embargo, la caracterización física de los estados anhidros es realmente desafiante debido a la aparente imposibilidad de producir cafeína monofásica.

P. Derollez (2005) [6] realizó el estudio de la fase α de cafeína de alta temperatura, la cual se obtuvo a partir de la forma comercial monohidratada, presentando como resultado la estructura experimental y *ab initio* de la fase α a partir de mediciones de patrones de difracción de rayos X en polvo.

En el trabajo realizado por el autor D. Enright (2007) [7], se hace el estudio de los dos polimorfos anhidros de cafeína (α y β) así como el monohidrato, mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de alto campo (21T), considerando que la estructura cristalina anhidra en la forma β de la cafeína no había sido resuelta aún al presente trabajo. La estructura de la cafeína anhidra se obtuvo de igual manera por deshidratación del monohidrato, obteniendo como resultado monocristales de ambos polimorfos anhidros (α y β) y se resolvió su estructura a partir de datos de difracción de rayos X.

W. Lehman (2007) [8] realizó un estudio de la estructura β de la forma anhidra de cafeína usando difracción de rayos X, obteniendo como resultado la estructura cristalina del polimorfo anhidro de cafeína a baja temperatura.

Los resultados obtenidos en los trabajos anteriormente mencionados se presentan a continuación (Tablas 3.13-3.17) y se comparan con los resultados obtenidos mediante método de mecánica molecular y *ab initio* (MP2 con corrección BSSE en cada paso de la optimización y con uno de los funcionales más recientes de DFT, SCAN [30]) en este trabajo. También, se muestra el valor de la energía de interacción reportada por el Dr. Poltev y colaboradores [3] en 2004, la cual se encuentra en la primera fila, en la columna correspondiente a los resultados obtenidos con el potencial de Poltev, reportada también en kcal/mol. Las figuras de las configuraciones correspondientes a cada tabla se sitúan abajo en el mismo orden.

Tabla 3.3. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp1** de cafeína.

mp1	Enright (A, β)	MP2/BSSEcorr	P. Poltev (-11.2)	Amber	SCAN
Ángulo entre planos ($^{\circ}$)	4.2	0.9	4.37	1.02	2.64
Distancia interplanar ($\text{\AA}$)	3.47	3.4	3.43	3.36	3.38
Distancias c6c6 ($\text{\AA}$)	0.26	0.48	0.54	0.25	0.62
Distancia c5c5 ($\text{\AA}$)	1.91	1.84	2.01	1.94	1.83
A6 - A6 (%)	88	78.03	75.66	88.31	71.78
A5 - A5 (%)	8	11.05	5.23	7.63	11.11
A6 - A5 (%)	8	3.75	28.45	14.17	1.29
A5 - A6 (%)	18	29.94	8.21	12.98	36.74
Tipo	P	P	P	P	P
Distancia C-C ($\text{\AA}$)	3.43	3.35	3.41	3.36	3.36
Distancia N-N ($\text{\AA}$)	3.38		3.40	3.42	3.40
Distancia C-N ($\text{\AA}$)	3.27	3.42	3.43	3.32	3.42
Energía (kcal/mol)		-11.5	-11.24	-18.75	-14.09

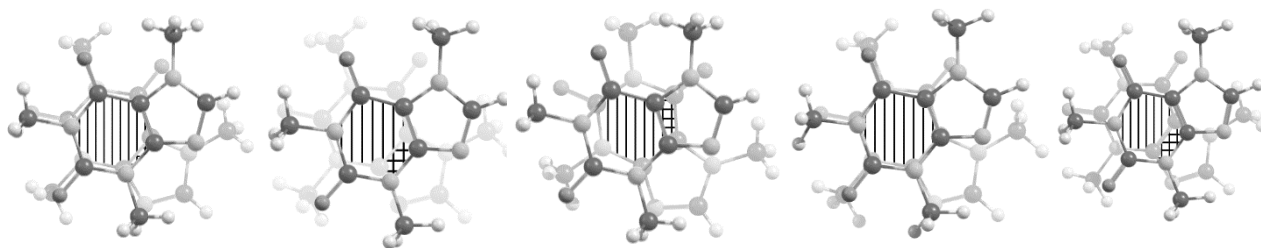


Figura 3.9. Mínimo local mp1 de cafeína (Tabla 3.3)

De la tabla 3.3 se puede observar que el mínimo mp1 de cafeína presenta un traslape prácticamente completo en los anillos de seis átomos, siendo de 88% en la estructura experimental, en los métodos teóricos el traslape más parecido se obtiene con el potencial GAFF de amber16 (88%), mientras que los demás métodos muestran menores valores del traslape de 72% (SCAN) a 78% (MP2/BSSEcorr), y aumentan los traslapes de los anillos 5-6 hasta aproximadamente 30%. Los anillos de cinco átomos se orientan formando un ángulo aproximado de 30° entre ellos. El ángulo entre los planos de las moléculas en la estructura experimental es de 4.2°, mientras que en las estructuras optimizadas varía de 4.37° (Poltev) hasta 0.9° (MP2). Las distancias entre los planos salen muy parecidas para todos los métodos teóricos y son muy próximos a 3.4Å, mientras que el valor experimental es de 3.47Å. Los valores de la energía de interacción varían significativamente para los métodos de cálculo utilizados, el valor de referencia será el valor obtenido con el método *ab initio* más exacto, el cual es MP2/6-31G(d,p) con la corrección de superposición de conjunto base (BSSE) durante la optimización. Los valores de energía obtenidos utilizando el potencial de Poltev salen muy cercanas a MP2/BSSEcorr, mientras que el funcional SCAN da valores 3 kcal/mol más grandes, y la diferencia más grande se observa para campo de fuerzas GAFF con casi 7 kcal/mol de diferencia. La distancia más corta entre los átomos pesados es de 3.27Å en la estructura experimental, mientras que en todos los métodos teóricos ésta aumenta (3.42Å).

El mínimo mp1 es el que menos frecuentemente se encuentra en los datos experimentales, aunque, su energía no se diferencia mucho de los demás, esto se puede deber a la cercanía de los grupos metilo unidos al átomo C7 de una molécula y C3 de otra. Este polimorfo fue encontrado de manera experimental solo para el polimorfo anhidro β .

En la tabla 3.4 se muestran los resultados del mínimo mp2 de cafeína, en la cual se pueden observar tres posiciones diferentes, las cuales fueron presentadas por el autor D. Enright y que se encuentran sólo en el polimorfo α . A diferencia del mínimo paralelo mp1, en la configuración mp2 las dos moléculas de cafeína son prácticamente paralelas tanto en las estructuras experimentales, como en las optimizadas. Las estructuras experimentales (B y D) son muy parecidas una a otra, con el porcentaje

de traslape en los anillos 6-6 de 83% y 76%, mientras que la tercera (C) se ve desplazada en casi 1Å, disminuyendo el traslape de los anillos 6-6 a 37% y subiendo ligeramente los traslapes de los anillos 5-6 de manera simétrica. Para esta estructura la distancia más corta entre los átomos de carbono es de 3.18Å, lo que sugiere que el dímero se encuentra “forzado” en su posición por las moléculas vecinas.

Tabla 3.4. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp2** de caféina.

mp2	Enright (B, α)	Enright (C, α)	Enright (D, α)	MP2/BSSEcorr	P. Poltev (-11.8)	Amber	SCAN
Ángulo entre planos ($^{\circ}$)	0.01	0	0	0	0	0	0.01
Distancia interplanar (Å)	3.44	3.22	3.42	3.34	3.4	3.24	3.34
Distancias c6c6 (Å)	0.36	1.43	0.53	0.76	1.19	0.55	0.78
Distancia c5c5 (Å)	3.85	3.35	3.83	3.5	3.42	3.73	3.48
A6 - A6 (%)	83	37	76	65.49	47.4	74.78	64.52
A5 - A5 (%)							
A6 - A5 (%)	24	35	25	40.19	36.95	31.91	41.47
A5 - A6 (%)	24	35	25	40.21	36.93	31.92	41.47
Tipo	P	P	P	P	P	P	P
Distancia C-C (Å)	3.44	3.18	3.44	3.39		3.38	3.41
Distancia N-N (Å)		3.29			3.45		
Distancia C-N (Å)	3.46	3.31	3.4	3.39	3.4	3.38	3.36
Energía (kcal/mol)				-13.42	-12.06	-20.26	-15.38

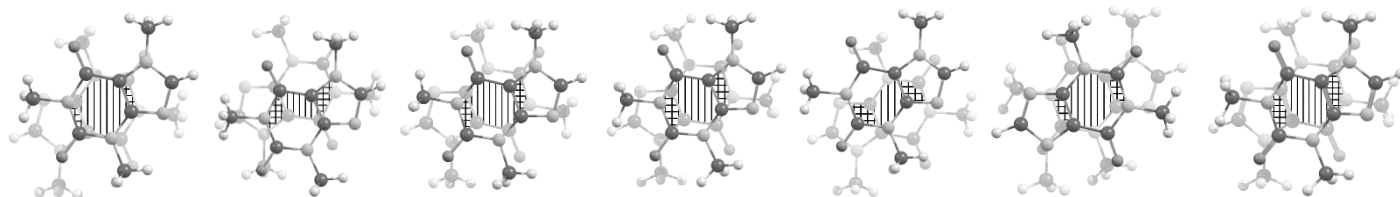


Figura 3.10. Mínimo local mp2 de caféina (Tabla 3.4)

Los mínimos antiparalelos (ma1, ma2 y ma3) obtenidos por el Dr. Poltev y colaboradores [3] en 2004, fueron reportados por los autores P. Derrollez, D. Enright y W. Lehman y se encuentran en los dos polimorfos anhidros α y β , esto sugiere que la posición antiparalela presenta menor complicación de formación con respecto a la configuración paralela. La diferencia en energía del valor obtenido con MP2/BSSEcorr y el valor obtenido con el potencial de Poltev es de 1.36 kcal/mol, con Amber la diferencia es de 6.84kcal/mol y para SCAN la diferencia es de

1.96kcal/mol. Al igual que la configuración mp1, la configuración mp2 no es tan común experimentalmente.

A continuación, en las tablas 3.5, 3.6 y 3.7 se presentan los resultados experimentales reportados para los mínimos de cafeína en configuración antiparalela y la comparación con los resultados de mecánica molecular y método *ab initio*.

Tabla 3.5. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma1** de cafeína

ma1	Lehmann (A, β)	Derollez (A, α)	Enright (E, α)	MP2/BSSEcorr	P. Poltev (-11.03)	Amber	SCAN
Angulo entre planos ($^{\circ}$)	176.6	167.0	175.2	176.4	178.1	178.3	174.96
Distancia interplanar(Å)	3.45	3.43	3.38	3.38	3.43	3.33	3.4
Distancias c6c6 (Å)	0.51	0.69	0.41	0.37	1.07	0.54	0.43
Distancia c5c5 (Å)	3.29	3.13	3.45	3.45	2.8	3.21	3.36
A6 - A6 (%)	72.72	68	81	83.16	52	75.5	80.20
A5 - A5 (%)							
A6 - A5 (%)	33.43	31	23	23.34	51.72	27.33	25.8
A5 - A6 (%)	12.08	37	24	23.3	51.42	27.56	25.57
Tipo	A	A	A	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.47	3.06	3.31	3.34	3.45	3.37	3.35
Distancia N-N (Å)	3.54	3.05	3.33		3.45		
Distancia C-N (Å)	3.44	3.22	3.16	3.46	3.45	3.38	3.42
Energía(kcal/mol)				-12.34	-10.89	-19.63	-15.55

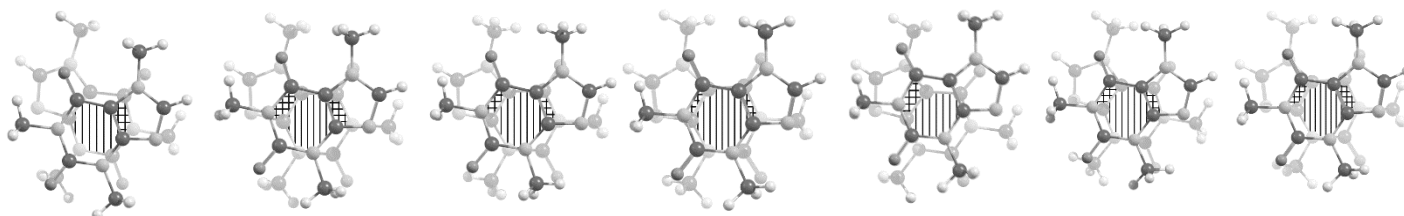


Figura 3.11. Mínimo local mp1 de cafeína (Tabla 3.5)

En la tabla 3.5 se observa que para el mínimo ma1 de cafeína la energía de interacción obtenida con el potencial de Poltev es la más cercana al método *ab initio* de referencia (MP2 con la corrección BSSE) con una diferencia de 1.45 kcal/mol, la diferencia con Amber es de 7.29 kcal/mol y para SCAN la diferencia es de 3.21 kcal/mol. El traslape más grande se presenta entre los anillos de seis átomos, se puede observar que el método del potencial de Poltev es el que disminuye de mayor manera este traslape, pero incrementa los traslapes entre los otros anillos, tomando en consideración que

no hay traslape entre los anillos de cinco átomos. La configuración ma1 de cafeína fue obtenida de manera experimental en los dos polimorfos anhidros α y β .

Tabla3.6. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma2** de cafeína.

ma2	Lehmann (B, β)	Lehmann (C, β)	Derollez (B, α)	Enright (F, α)	Enright (G, β)	Enright (H, α)	MP2/BSSEcorr	P. Poltev (-11.1)	Amber	SCAN
Angulo entre planos ($^{\circ}$)	179.24	179.6	170.6	178.8	176.7	179.3	176.8	179.23	178.78	177.35
Distancia interplanar($\text{\AA}$)	3.45	3.39	3.42	3.39	3.38	3.39	3.40	3.45	3.36	3.31
Distancias c6c6 ($\text{\AA}$)	0.76	1.18	0.84	0.64	0.63	0.48	0.41	0.12	0.31	0.35
Distancia c5c5 ($\text{\AA}$)	3.16	2.53	2.70	3.13	2.84	2.79	3.09	3.66	3.37	3.19
A6 - A6 (%)	65.56	47.32	62	71	71	78	81.25	94.47	85.94	83.74
A5 - A5 (%)										
A6 - A5 (%)	42.41	65.90	44	31	25	30	23.31	9.65	19.06	21.74
A5 - A6 (%)	17.15	7.27	23	35	32	13	23.33	13.38	19.01	21.64
Tipo	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Distancia C-C ($\text{\AA}$)	3.48	3.42	3.19	3.42	3.34	3.32	3.36	3.44	3.36	3.26
Distancia N-N ($\text{\AA}$)	3.53	3.47	3.37	3.48						
Distancia C-N ($\text{\AA}$)	3.40	3.40	3.16	3.4	3.30	3.37	3.39	3.45	3.39	3.28
Energía(kcal/mol)							-12.96	-10.95	-20.32	-15.39

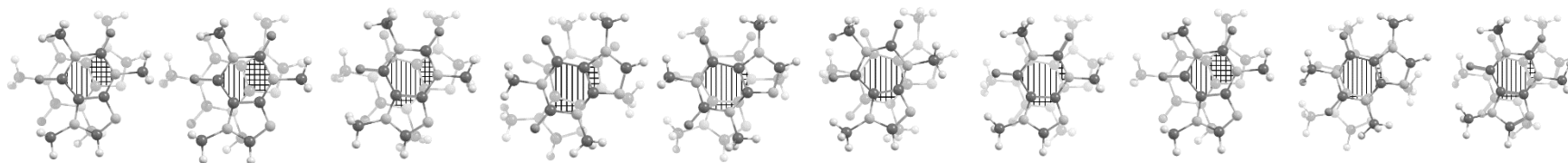


Figura 3.12. Mínimo local ma2 de cafeína (Tabla 3.6)

En la tabla 3.6 se muestra que para el mínimo ma2 al igual que en el mínimo ma1 de cafeína, el traslape mayor se presenta entre los anillos 6-6 y no hay presencia de traslape entre los anillos 5-5. La distancia interplanar varia de 3.31 a 3.45 $\text{\AA}$.

Para el mínimo ma2 de cafeína, la diferencia en energía del valor obtenido con MP2/BSSEcorr y el valor obtenido con el potencial de Poltev es de 2.01 kcal/mol, la diferencia con Amber es de 7.36 kcal/mol y para SCAN la diferencia es de 2.43 kcal/mol.

Tabla 3.7. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local ma3 de cafeína.

ma3	Lehmann (D, β)	Lehmann (E, β)	Derollez (C, α)	Enright (I, α)	Enright (J, β)	MP2/BSSEcorr	P. Poltev (-11.4)	Amber	SCAN
Angulo entre planos ($^{\circ}$)	177.3	177.6	176.5	179.2	178.5	179.2	178.1	178.3	178.95
Distancia interplanar($\text{\AA}$)	3.34	3.43	3.43	3.28	3.38	3.39	3.42	3.38	3.42
Distancias c6c6 ($\text{\AA}$)	0.98	0.62	0.4	0.97	0.25	0.5	0.33	0.20	0.17
Distancia c5c5 ($\text{\AA}$)	1.19	0.79	0.58	1.02	0.63	0.61	0.6	0.23	0.38
A6 - A6 (%)	55.75	71.59	82	56	88	77.22	85.03	90.51	92.13
A5 - A5 (%)	37.33	57.42	68	45	66	66.79	67.41	87.10	78.75
A6 - A5 (%)		30.52			4	27.90	6.59	8.76	9.29
A5 - A6 (%)	51.8		24	46	13		10.94	9.21	10.49
Tipo	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Distancia C-C ($\text{\AA}$)	3.43	3.46	3.43	3.30	3.36	3.40	3.42	3.40	3.46
Distancia N-N ($\text{\AA}$)		3.5	3.43		3.43	3.44	3.40	3.43	3.46
Distancia C-N ($\text{\AA}$)	3.31	3.43		3.30	3.35	3.42	3.46	3.34	3.36
Energía (kcal/mol)						-11.86	-11.09	-17.70	-14.09

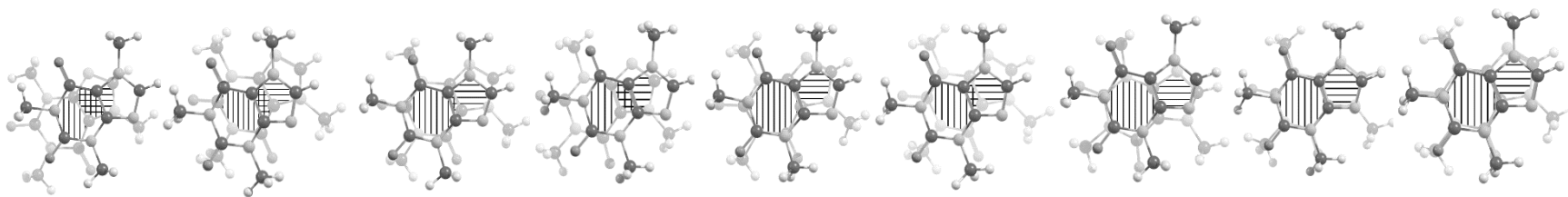


Figura 3.13. Mínimo local ma3 de cafeína (Tabla 3.7)

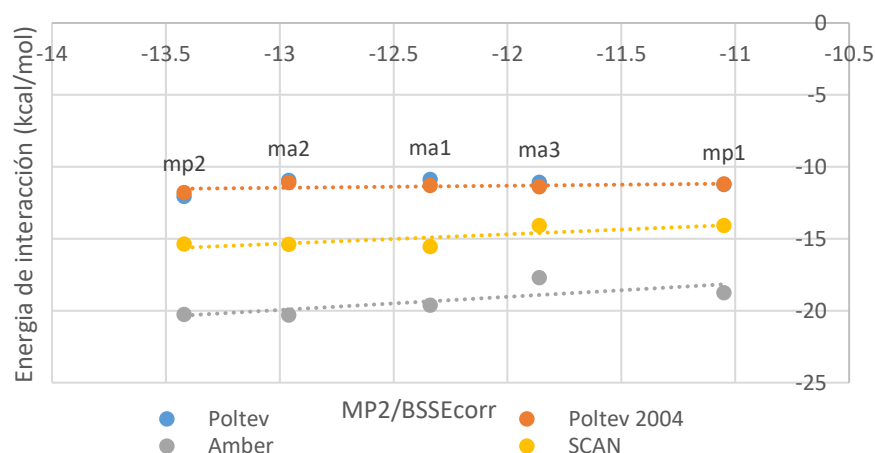
En la tabla 3.7 se muestran los resultados obtenidos para el mínimo ma1 de cafeína. Para los mínimos ma1 y ma2 los anillos de cinco átomos se orientan en un ángulo de 120° aproximadamente, mientras que en el mínimo ma3 ambos anillos de las moléculas se encuentra alineados. El mayor traslape para el mínimo ma3 se da nuevamente entre los anillos de seis átomos, esta es una característica que se presenta en los mínimos en configuración paralela y antiparalela.

También se puede observar de la tabla 3.7 que el traslape varia en los resultados experimentales, así como la distancia entre planos.

La diferencia de energía entre el valor de referencia (MP2/BSSEcorr) y el valor obtenido con el potencial de Poltev es de 0.77 kcal/mol, mientras que la diferencia de energía entre el valor de referencia y el valor obtenido con GAFF de Amber es de 5.84 kcal/mol. El valor de la energía de interacción obtenido con SCAN no fue el más cercano y tampoco el más alejado del valor de referencia, con una diferencia promedio de 2.5 kcal/mol con respecto al valor de referencia.

El mínimo global de cafeína se encuentra en su configuración paralela mp2 con una diferencia de energía de 1.17 Kcal/mol con respecto al mínimo menos favorable ma1.

A continuación, en la gráfica 3.1 se presenta la relación de energía obtenida con el método MP2/BSSEcorr con respecto a los otros métodos.

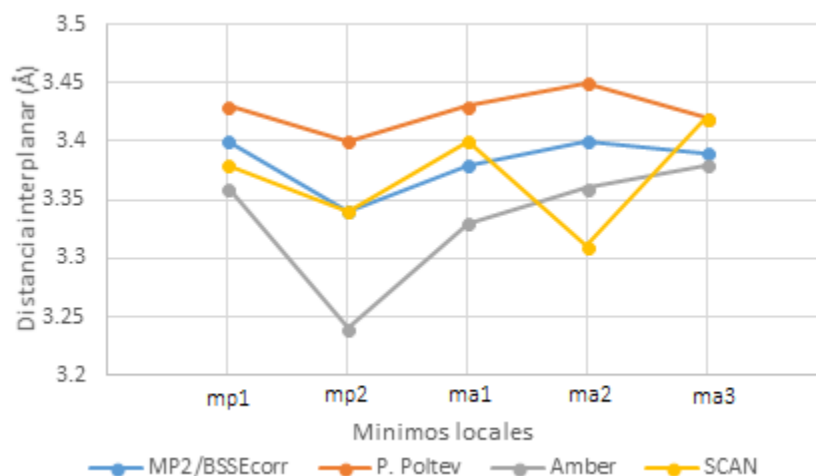


Grafica. 3.1. Líneas de correlación para los valores de energía obtenidos usando potencial de Poltev, (Poltev2004) [3], Amber [24] y SCAN [31], tomando como eje x los valores de energía obtenidos con MP2/BSSE.

Se puede ver de la grafica 3.1 que para el potencial de Poltev los puntos prácticamente se encuentran en la línea de correlación con MP2/BSSE, lo que quiere decir que tenemos una buena correspondencia de resultados. Por ejemplo, el mínimo más profundo obtenido con el potencial de Poltev y MP2/BSSE. En cambio, para el potencial GAFF el mínimo mp1 sale más de 1 kcal/mol más favorable que ma3, mientras que con MP2/BSSE ma3 es 0.4 kcal/mol más favorable que mp1. Utilizando SCAN se obtiene el mismo valor de energía para estos dos mínimos.

Como ya mencionamos anteriormente, una de las características más importantes en las interacciones por apilamiento es la distancia entre los planos o distancia interplanar, la cual debe ser aproximadamente de $3.4\text{\AA}$. Sin embargo, también es una de las características que representa uno de los desafíos más grande para los métodos de estructura electrónica, la mayoría de los cuales falla en esta prueba, esto se debe a la dificultad que representa reproducir las fuerzas que intervienen las interacciones por apilamiento, principalmente las fuerzas de dispersión.

A continuación, en la gráfica 3.2 se presenta la relación método vs distancia interplanar.



Grafica. 3.2. Relación método: MP2/BSSEcorr (línea azul), potencial de Poltev (línea naranja), Amber (línea gris) y SCAN (línea amarilla) vs distancia interplanar ($\text{\AA}$).

De la gráfica 3.2 se puede ver que distancia interplanar obtenida con el potencial de Poltev y MP2/BSSEcorr se mantiene alrededor de $3.4\text{\AA}$ para casi todos los casos, mientras que para Amber y SCAN las distancias interplanares varían de $3.31\text{\AA}$ a $3.42\text{\AA}$, acortándolas mayormente para los mínimos mp2 y ma2 respectivamente.

3.4 Estructuras de mínima energía de dímeros apilados de Xantina.

Como se mencionó ya anteriormente, la cafeína es una metilxantina, es decir, una xantina con tres grupos funcionales metilo, en esta parte del trabajo calculamos los mínimos locales de energía para la xantina.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para el mínimo mp1 de xantina.

Tabla 3.8. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp1** de xantina.

mp1	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	3.69	6.17	0.78	1.57
Distancia interplanar(Å)	3.33	3.34	3.33	3.14
Distancias c6c6 (Å)	0.31	0.2	0.20	0.20
Distancia c5c5 (Å)	1.78	2.34	1.99	2.06
A6 - A6 (%)	85.86	90.76	90.69	90.64
A5 - A5 (%)	12.67		5.95	4.17
A6 - A5 (%)	19.53	4.73	13.55	17.86
A5 - A6 (%)	10.01	15.67	11.12	6.86
Tipo	P	P	P	P
Distancia C-C (Å)	3.38	3.32	3.35	3.14
Distancia N-N (Å)	3.40	3.28	3.39	3.23
Distancia C-N (Å)	3.19	3.43	3.28	3.02
Energía(kcal/mol)	-8.09	-7.45	-18.14	-10.53

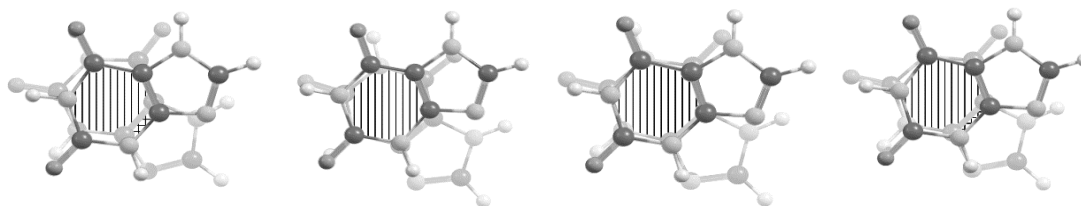


Figura 3.15. Mínimo local mp1 de xantina (Tabla 3.8)

La tabla 3.8 muestra los resultados para el mínimo mp1 de xantina, se puede observar que SCAN es el método que más acorta la distancia entre los átomos pesados al igual que la distancia interplanar, seguido por MP2/BSSEcorr, Amber16 y finalmente potencial de Poltev. El traslape de mayor porcentaje se presenta entre los anillos de seis átomos, siendo el de mayor valor el obtenido con el potencial de Poltev y el menor esta dado por MP2/BSSEcorr. El valor más grande en valor absoluto de la

energía lo da SCAN, seguido por Amber, MP2 con la corrección BSSE y finalmente el potencial de Poltev, con una diferencia entre ambos de 0.55 kcal/mol.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo mp2 de xantina.

Tabla 3.9. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp2** de xantina.

mp2	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	0.18	0.42	0.08	0.05
Distancia interplanar(Å)	3.29	3.36	3.32	3.09
Distancias c6c6 (Å)	0.91	1.44	0.5	0.96
Distancia c5c5 (Å)	3.52	3.27	3.8	3.71
A6 - A6 (%)	58.94	37.02	77.00	56.85
A5 - A5 (%)				
A6 - A5 (%)	36.79	41.53	27.04	25.56
A5 - A6 (%)	36.92	41.42	27.07	25.85
Tipo	P	P	P	P
Distancia C-C (Å)	3.33		3.35	3.15
Distancia N-N (Å)		3.4		
Distancia C-N (Å)	3.27	3.37	3.35	3.09
	-8.95	-7.91	-10.05	-
Energía(kcal/mol)				11.73

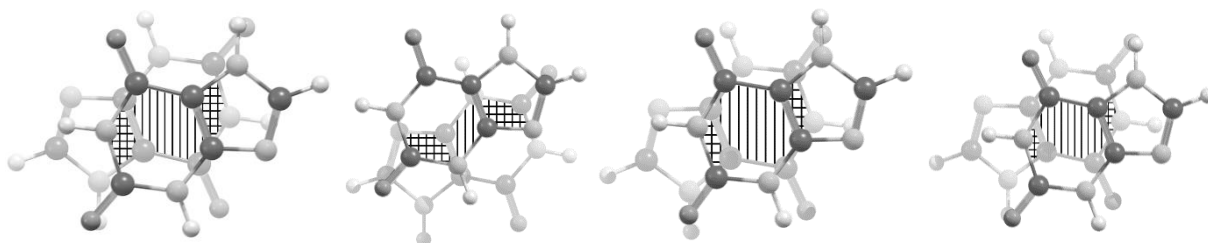


Figura 3.16. Mínimo local mp2 de xantina (Tabla 3.9).

De la tabla 3.9 se puede observar que para el mínimo mp2 de xantina, el traslape entre los anillos de seis átomos es nuevamente el de mayor porcentaje, siendo el de mayor valor, el que se obtuvo con Amber y el menor valor es nuevamente el que se obtiene con el potencial de Poltev, no hay presencia de traslape entre los anillos de cinco átomos. SCAN acorta nuevamente las distancias interplanares, seguido de MP2/BSSEcorr, Amber y finalmente el potencial de Poltev. La diferencia de energía entre MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente 1 kcal/mol, al igual que con Amber y de 2.78 kcal/mol con respecto a SCAN.

La distancia entre los átomos pesados esta considerablemente por debajo de $3.4\text{\AA}$ para todos los casos, lo que nos indica que la configuración paralela del dímero de xantina no es el más “cómodo” para esta molécula.

A continuación, se muestran los resultados para el minino **ma1** de xantina.

Tabla 3.10. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma1** de xantina.

ma1	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos ($^{\circ}$)	174.71	179.87	179.69	176.75
Distancia interplanar($\text{\AA}$)	3.36	3.38	3.32	3.11
Distancias c6c6 ($\text{\AA}$)	0.36	1.02	0.55	0.63
Distancia c5c5 ($\text{\AA}$)	3.32	2.6	3.16	3.41
A6 - A6 (%)	83.42	54.04	74.45	71.00
A5 - A5 (%)				
A6 - A5 (%)	22.33	42.93	27.44	8.63
A5 - A6 (%)	21.96	43.12	27.44	32.01
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C ($\text{\AA}$)	3.45	3.39	3.40	3.16
Distancia N-N ($\text{\AA}$)	3.43	3.4	3.40	
Distancia C-N ($\text{\AA}$)	3.17		3.36	2.97
	-8.54	-7.38	-13.40	-
Energía(kcal/mol)				11.48

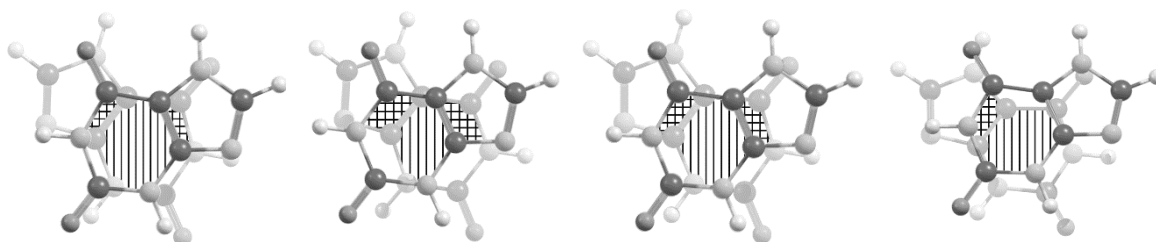


Figura 3.17. Mínimo local **ma1** de xantina (Tabla 3.10).

En la tabla 3.10 se muestra que para el mínimo **ma1** de xantina SCAN nuevamente acorta las distancias interplanares como en los casos anteriores, seguido de Amber, MP2/BSSEcorr y finalmente el potencial de Poltev, mientras que la distancia entre los átomos pesados es un poco más grande que para los mínimos en su configuración mp2, también se puede observar que al igual que para la configuración mp2 no hay traslape entre los anillos de cinco átomos.

Se puede observar de la tabla 3.11 que para el mínimo ma2 de xantina al igual que en los mínimos mp2 y ma1 no hay traslape entre los anillos de cinco átomos, nuevamente el traslape de mayor porcentaje se presenta entre los anillos de seis átomos.

La diferencia de energía entre MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente 1.16 kcal/mol, de 4.86 kcal/mol con Amber y de 1.92 kcal/mol con respecto a SCAN.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma2 de xantina.

Tabla 3.11. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma2** de xantina.

ma2	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	178.54	173.79	177.78	171.21
Distancia interplanar(Å)	3.30	3.38	3.31	3.27
Distancias c6c6 (Å)	0.70	0.31	0.51	0.81
Distancia c5c5 (Å)	2.76	3.52	3.17	2.57
A6 - A6 (%)	67.96	85.58	76.37	63.19
A5 - A5 (%)				
A6 - A5 (%)	32.19	19.98	25.59	34.35
A5 - A6 (%)	32.09	20.67	25.83	34.33
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.33	3.46	3.36	3.11
Distancia N-N (Å)		3.44		
Distancia C-N (Å)	3.28	3.30	3.35	3.02
Energía(kcal/mol)	-9.02	-7.60	-13.90	-11.52

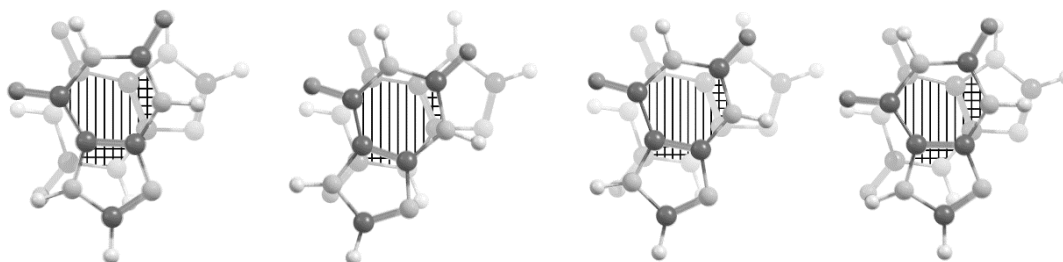


Figura 3.18. Mínimo local ma2 de xantina (Tabla 3.11)

La diferencia de energía entre el valor de la energía obtenido con el método MP2/BSSEcorr y el valor obtenido con el potencial de Poltev es de 1.42 kcal/mol.

La distancia interplanar, así como la distancia entre átomos pesados más corta está dada por SCAN y se encuentra en promedio alrededor de 3.31Å.

De la tabla 3.11 se puede observar que mínimo ma3 de xantina es la única configuración que presenta traslape entre los anillos de cinco átomos, siendo este y el traslape entre los anillos de seis átomos los de mayor importancia (mayor porcentaje). La distancia entre los átomos pesados, así como la distancia interplanar se encuentran por arriba de $3.4\text{\AA}$, a diferencia de las configuraciones anteriores, para las cuales estas distancias son más cortas.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma3 de xantina.

Tabla 3.12. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma3** de xantina.

ma3	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos ($^{\circ}$)	175.05	179.53	175.48	171.39
Distancia interplanar ($\text{\AA}$)	3.42	3.4	3.41	3.36
Distancias c6c6 ($\text{\AA}$)	0.11	0.25	0.10	0.05
Distancia c5c5 ($\text{\AA}$)	0.06	0.66	0.22	0.13
A6 - A6 (%)	94.93	88.31	95.25	97.63
A5 - A5 (%)	96.67	64.25	87.70	92.45
A6 - A5 (%)	10.21	8.64	8.90	10.07
A5 - A6 (%)	10.14	8.48	8.93	10.48
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C ($\text{\AA}$)	3.45	3.45	3.45	3.26
Distancia N-N ($\text{\AA}$)	3.49	3.47	3.44	3.24
Distancia C-N ($\text{\AA}$)	3.18	3.42	3.22	2.93
Energía(kcal/mol)	-7.18	-7.52	-10.70	-9.32

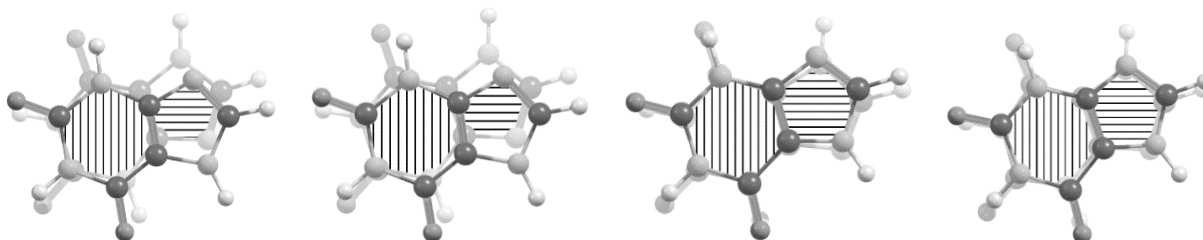


Figura 3.19. Mínimo local ma3 de xantina (Tabla 3.12).

El mínimo más favorable de xantina se encuentra en su configuración mp2 (-7.91 kcal/mol), con una diferencia de energía de 0.53Kcal/ml con respecto al mínimo menos favorable, el cual se encuentra en su configuración ma1 (-7.60 kcal/mol).

También aquí aparecen los cinco tipos de mínimos que se encontraron para cafeína ya que, aunque no se tienen grupos metilo, pero se tiene un grupo C-H que está cercano a los grupos carbonilos o a N.

3.5 Estructuras de mínima energía de dímeros apilados de isocafeína.

Para los mínimos de energía de isocafeína solo se encontraron tres de las cinco estructuras que, en cafeína, sin embargo, aquí se tienen los mínimos con mayor energía (en valor absoluto) de interacción.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo mp1 de isocafeína.

Tabla 3.13. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp1** de isocafeína.

mp1	MP2/BSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	5.85	8.98	2.79	5.34
Distancia interplanar (Å)	3.28	3.35	3.33	3.18
Distancias c6c6 (Å)	0.52	1.34	0.65	0.63
Distancia c5c5 (Å)	3.55	4.74	3.72	3.67
A6 - A6 (%)	76.45	41.36	70.6	71.16
A5 - A5 (%)				
A6 - A5 (%)				
A5 - A6 (%)	6.77		6.95	2.54
Tipo	P	P	P	P
Distancia C-C (Å)	3.32	3.45	3.37	3.21
Distancia N-N (Å)				
Distancia C-N (Å)	3.29	3.32	3.42	3.14
Energía (kcal/mol)	-16.67	-12.58	-21.55	-19.13

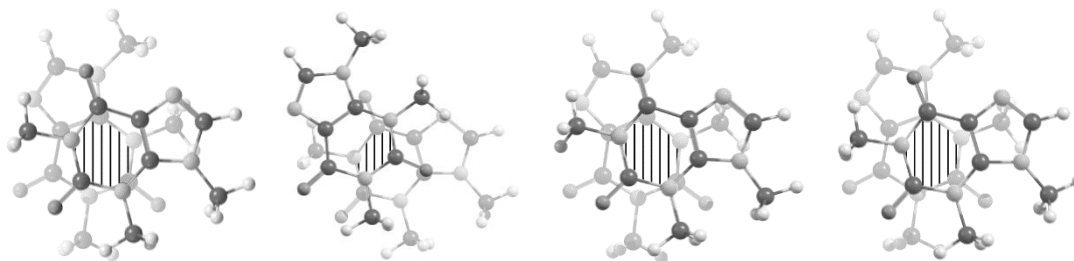


Figura 3.20. Mínimo local mp1 de Isocafeína (Tabla 3.13).

Se puede observar de la tabla en el mínimo mp1 de isocafeína que los traslapes son muy cercanos entre todos los métodos a excepción de los obtenidos con el potencial de Poltev que son de menor porcentaje con respecto a los otros. La distancia entre átomos pesados, así como interplanar es considerablemente corta (por debajo de 3.4Å) para esta configuración.

La diferencia de energía entre MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente 4 kcal/mol, de 4.88 kcal/mol con Amber y de 2.5 kcal/mol con respecto a SCAN.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo mp2 de isocafeína.

Tabla 3.14 Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp2** de isocafeína.

mp2	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	0.62	1.31	0.07	2.65
Distancia interplanar(Å)	3.20	3.27	3.34	3.06
Distancias c6c6(Å)	2.99	2.73	2.05	3.08
Distancia c5c5(Å)	1.24	1.95	2.25	1.06
A6 - A6(%)		0.51	15.90	
A5 - A5(%)	35.20	7.50	0.62	43.82
A6 - A5(%)	67.92	47.67	100.00	59.01
A5 - A6(%)	59.58	66.80	100.00	51.90
Tipo	P	P	P	P
Distancia C-C(Å)	3.24	3.30	3.37	3.07
Distancia N-N(Å)			3.35	
Distancia C-N(Å)	3.22	3.31	3.38	3.06
Energía(kcal/mol)	-19.94	-16.99	-19.13	-21.92

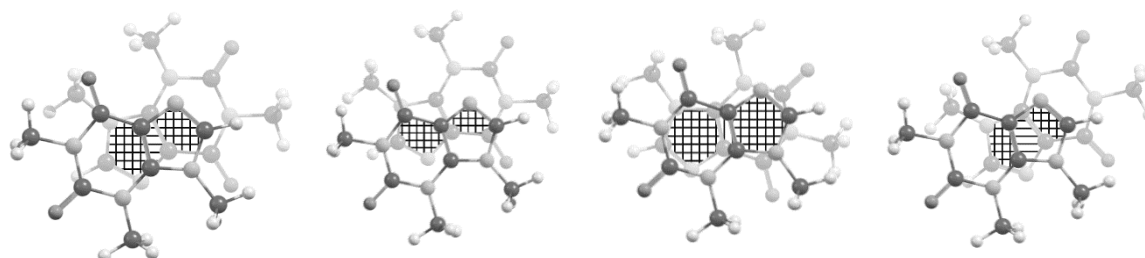


Figura 3.21. Mínimo local mp2 de Isocafeína (Tabla 3.14).

En la tabla 3.14 se presentan los resultados para el mínimo mp2 e isocafeína, el cual tiene una diferencia de energía entre la configuración mp2 y mp1 (Mp2/BSSEcorr) de 3.27 kcal/mol, siendo mayor la energía de la configuración mp2.

La diferencia de energía entre MP2 y el potencial de Poltev es aproximadamente 3 kcal/mol, de 0.81 kcal/mol con Amber y de 2 kcal/mol con respecto a SCAN.

Las distancias entre átomos pesados, así como interplanares siguen siendo relativamente cortas. No hay presencia de traslape entre los anillos de seis átomos, siendo el de mayor importancia, el traslape entre los anillos de cinco y seis átomos.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma3 de isocafeína.

Tabla 3.15. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma3** de isocafeína.

ma3	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	176.66	176.48	178.62	177.36
Distancia interplanar(Å)	3.28	3.35	3.34	3.14
Distancias c6c6 (Å)	0.07	0.20	0.21	4.86
Distancia c5c5 (Å)	0.64	0.54	0.41	0.65
A6 - A6 (%)	96.75	90.60	90.34	97.78
A5 - A5 (%)	64.93	70.49	77.21	64.73
A6 - A5 (%)	10.68	12.36	9.98	10.61
A5 - A6 (%)	10.69	6.85	10.03	10.52
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.29	3.28	3.36	3.21
Distancia N-N (Å)	3.32	3.32	3.34	3.21
Distancia C-N (Å)	3.32	3.34	3.40	3.18
Energía(kcal/mol)	-21.75	-16.91	-24.08	-24.5

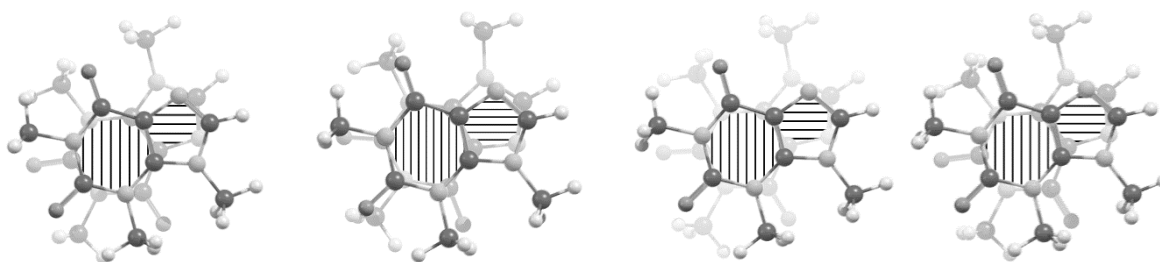


Figura 3.22. Mínimo local ma3 de Isocafeína (Tabla 3.15).

Como se puede ver de la tabla 3.15 para el mínimo ma3 de isocafeína la distancia interplanar al igual que la distancia entre átomos pesados, es considerablemente corta, al igual que para las configuraciones anteriores mp1 y mp2 de isocafeína con respecto a las distancias interplanares, así como a las distancias entre átomos pesados presentadas anteriormente en los resultados para los mínimos de cafeína y xantina.

La diferencia de energía entre MP2 y el potencial de Poltev es aproximadamente 5 kcal/mol, de 2.33 kcal/mol con Amber y de 2.75 kcal/mol con respecto a SCAN.

Cabe resaltar que las configuraciones ma1 y ma2 de isocafeína no se encontraron, es por esta razón que no se presentan resultados para estas configuraciones.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma4 de isocafeína.

Tabla 3.16. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma4** de isocafeína.

ma4	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	160.24	172.35	169.25	160.67
Distancia interplanar(Å)	3.64	3.61	3.45	3.41
Distancias c6c6 (Å)	0.63	1.37	0.64	0.84
Distancia c5c5 (Å)	4.79	5.58	4.9	5.03
A6 - A6 (%)	71.06	39.95	70.78	61.76
A5 - A5 (%)				
A6 - A5 (%)				
A5 - A6 (%)				
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.46	3.58	3.43	3.34
Distancia N-N (Å)	3.37		3.45	3.29
Distancia C-N (Å)	3.24	3.51	3.30	3.10
Energía(kcal/mol)	-12.52	-7.66	-16.69	-14.61

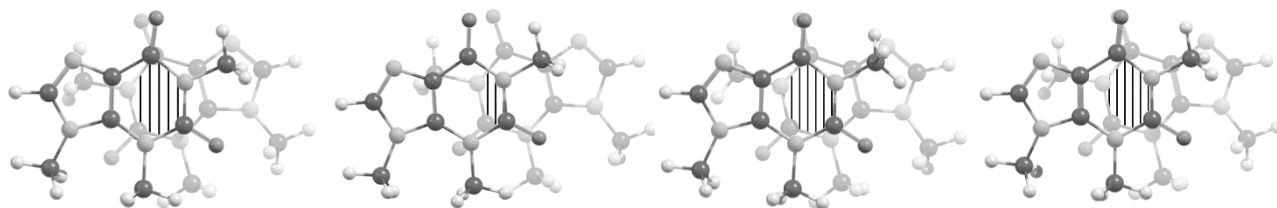


Figura 3.23. Mínimo local ma4 de isocafeína (Tabla 3.16).

En la tabla 3.16 se muestran los resultados para el mínimo ma4 de isocafeína. Cabe mencionar que este mínimo no se encuentra dentro de las configuraciones encontradas para los mínimos de cafeína e isocafeína, también se puede observar que solo hay traslape entre los anillos de seis átomos, la distancia interplanar, así como la distancia entre átomos pesados se encuentra considerablemente por arriba de 3.4Å, lo que nos sugiere que esta configuración es “forzada” con respecto a las otras configuraciones, por esta razón la energía de interacción de esta configuración es mayor a todas la

anteriores (Energía calculada con el potencial de Poltev) y solo hay traslape entre los anillos seis-seis.

La diferencia de energía entre MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente 5 kcal/mol, de 4.17 kcal/mol con Amber y de 2 kcal/mol con respecto a SCAN. La configuración ma4 no se encontró para cafeína ni para xantina.

La distancia interplanar para los dímeros de isocafeína varía de 3.27Å a 3.61Å, en su configuración mp2 y ma4 respectivamente, mientras que para cafeína la distancia varía de 3.42 a 3.45, en su configuración mp2 y ma2 respectivamente. Esto se debe a la posición de los grupos metilo y la distancia entre estos dentro del dímero.

La energía de interacción es menor para isocafeína que para cafeína en todos los casos, mientras que, en el caso del momento dipolar, esta relación se invierte, siendo mayor la magnitud del momento dipolar para isocafeína y menor para cafeína.

3.6 Estructuras de mínima energía de dímeros apilados de teobromina.

Para teobromina se obtuvieron cuatro de los cinco mínimos obtenidos para cafeína (mp1, mp2, ma2 y ma3), así como el mínimo ma4, el cual se obtuvo también para isocafeína. El mínimo ma4 corresponde al mínimo menos favorable (Mayor energía).

El mínimo global de teobromina se encuentra en configuración ma3 (-10.05 kcal/mol), con una diferencia de energía de 1.02 kcal/mol con respecto a su mínimo menos favorable, el cual se encuentra en su configuración ma4 (-9.03 kcal/mol).

Se puede ver la tabla 3.17 que para el mínimo mp1 de teobromina el traslape de mayor peso (porcentaje) se presenta entre los anillos de seis átomos y no hay presencia de traslape entre los anillos de cinco átomos, pues, aunque Amber favorece este traslape, es muy pequeño.

La diferencia de energía entre MP2/BSSEcorr y el potencial de Poltev es aproximadamente 1 kcal/mol, la diferencia es 3kcal/mol con Amber y de 3 kcal/mol con respecto a SCAN.

En la Tabla 3.17 se muestran los resultados para el mínimo local mp1 de teobromina.

Tabla 3.17. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp1** de teobromina.

mp1	MP2/BSSEcorr	P. Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	7.19	4.14	2.61	11.20
Distancia interplanar(Å)	3.41	3.4	3.38	3.35
Distancias c6c6 (Å)	0.26	0.75	0.12	0.35
Distancia c5c5 (Å)	2.37	2.41	2.12	2.57
A6 - A6 (%)	87.90	65.87	94.42	83.79
A5 - A5 (%)			2.86	
A6 - A5 (%)	2.77	34.89	11.90	1.92
A5 - A6 (%)	14.86		10.79	7.87
Tipo	P	P	P	P
Distancia C-C (Å)	3.29	3.47	3.35	3.20
Distancia N-N (Å)	3.43	3.50		3.2
Distancia C-N (Å)		3.41	3.28	3.01
Energía(kcal/mol)	-10.56	-9.59	-13.39	-13.86



Figura 3.24. Mínimo local mp1 de teobromina (Tabla 3.17).

La distancia interplanar más corta está dada por SCAN (3.35Å), seguido de Amber (3.38), potencial de Poltev (3.4Å) y finalmente MP2/BSSEcorr (3.41), en ese orden, en general, para todos los métodos se encuentra aproximadamente alrededor de 3.4Å.

La distancia entre los átomos pesados se acorta un poco más, de 3.47 hasta 3.20Å, lo que indica que esta configuración se encuentra “Forzada”, la cercanía entre los átomos se encuentra muy cerca de la suma de sus radios de Van der Waals.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo mp2 de teobromina.

Tabla 3.18. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **mp2** de teobromina.

mp2	MP2/BSSEcorr	Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	1.86	2.32	0.16	5.41
Distancia interplanar(Å)	3.32	3.42	3.34	3.26
Distancias c6c6 (Å)	2.90	2.42	0.72	2.52
Distancia c5c5 (Å)	1.05	1.73	3.55	1.26
A6 - A6 (%)		5.56	67.25	3.46
A5 - A5 (%)	43.98	14.55		33.96
A6 - A5 (%)	37.72	95.39	39.94	46.09
A5 - A6 (%)	58.79	48.61	39.83	63.42
Tipo	P	P	P	P
Distancia C-C (Å)	3.37	3.49	3.41	3.11
Distancia N-N (Å)	3.38		3.41	3.26
Distancia C-N (Å)	3.36	3.37	3.40	3.30
Energía(kcal/mol)	-9.7	-9.63	-11.58	-11.29

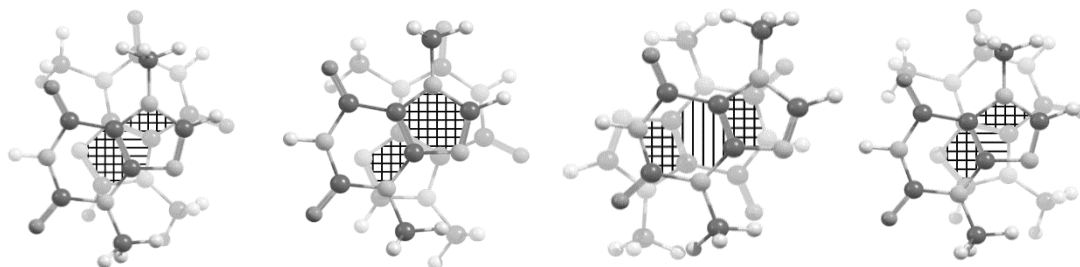


Figura 3.25. Mínimo local mp2 de teobromina (Tabla 3.18).

Se puede observar de la tabla 3.18 que para el mínimo mp2 de teobromina el traslape de mayor importancia es el que se da entre los anillos cinco-seis y seis-cinco. El potencial de Poltev presenta el traslape más grande entre los anillos seis-cinco, SCAN presenta el traslape más grande entre los anillos cinco-seis y Amber presenta el mayor traslape entre los anillos seis-seis, sin embargo, el potencial de Poltev es el que presenta en promedio el mayor traslape.

La energía de interacción obtenida con MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente igual, la diferencia entre Mp2 y Amber es aproximadamente de 2 kcal/mol y de 1.59 kcal/mol con respecto a SCAN.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma2 de teobromina.

Tabla 3.19. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma2** de teobromina.

ma2	MP2/BSEcorr	Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	173.28	179.71	178.35	167.87
Distancia interplanar(Å)	3.41	3.42	3.37	3.37
Distancias c6c6 (Å)	0.20	2.31	0.46	0.10
Distancia c5c5 (Å)	3.32	1.83	3.25	3.64
A6 - A6 (%)	90.56	99.36	78.96	95.29
A5 - A5 (%)				
A6 - A5 (%)	16.79	10.40	24.22	7.55
A5 - A6 (%)	16.77	10.82	24.33	7.58
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.34	3.43	3.39	3.23
Distancia N-N (Å)				3.23
Distancia C-N (Å)	3.23	3.30	3.34	2.99
Energía(kcal/mol)	-11.89	-9.23	-16.95	-15.07

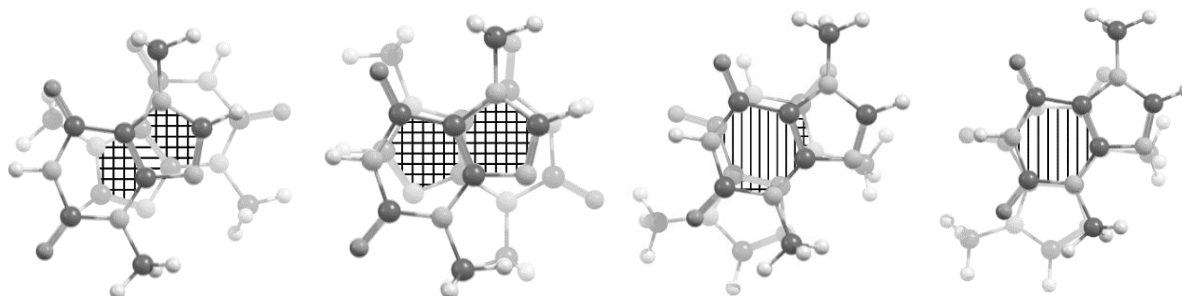


Figura 3.26. Mínimo local ma2 de teobromina (Tabla 3.19).

En la tabla 3.19 se muestran los resultados para el mínimo ma2 de teobromina, se puede observar que para este mínimo no hay presencia de traslape entre los anillos de cinco átomos, siendo el traslape de mayor importancia el que se da entre los anillos de seis átomos con un porcentaje arriba de 90% para casi todos los métodos estudiados excepto Amber. Las distancias entre los átomos pesados para esta configuración son ligeramente más cortas que para los mínimos anteriores.

La diferencia de energía entre MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente 2.6 kcal/mol, de 5 kcal/mol con Amber y de 3.18 kcal/mol con respecto a SCAN.

Cabe mencionar que no se encontró el mínimo ma1 de teobromina, razón por la cual no se presentan resultados para este mínimo.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma3 de teobromina.

Tabla 3.20. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma3** de teobromina.

ma3	MP2/BSSEcorr	Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	176.99	176.72	176.26	172.06
Distancia interplanar(Å)	3.39	3.42	3.42	3.37
Distancias c6c6 (Å)	0.31	0.06	0.54	0.42
Distancia c5c5 (Å)	0.47	0.59	0.57	0.65
A6 - A6 (%)	85.44	96.84	75.06	80.46
A5 - A5 (%)	73.94	67.46	68.83	64.49
A6 - A5 (%)	9.29	10.20	6.98	8.31
A5 - A6 (%)	9.28	10.07	7.04	8.43
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.42	3.40	3.49	3.34
Distancia N-N (Å)	3.42	3.42	3.34	3.17
Distancia C-N (Å)	3.38	3.59	3.30	3.28
Energía(kcal/mol)	-10.77	-10.05	-15.68	-13.5

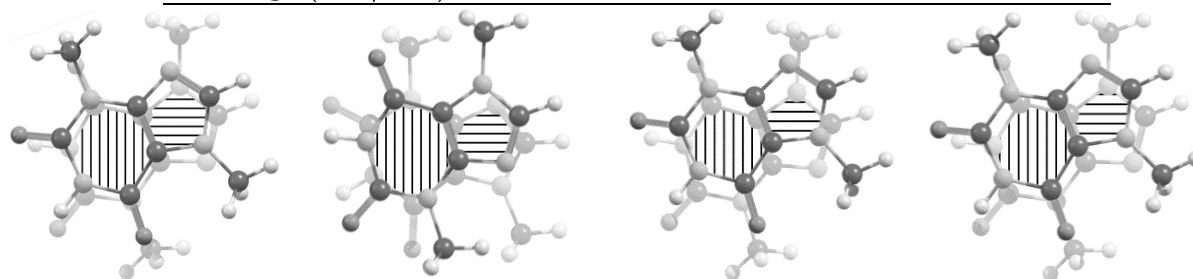


Figura 3.27. Mínimo local ma3 de teobromina (Tabla 3.20).

En la tabla 3.20 se muestran los resultados para el mínimo ma3 de teobromina. Para este mínimo los traslapes de mayor importancia se dan entre los anillos seis-seis y los anillos cinco-cinco, con un porcentaje superior al 80% para casi todos los métodos, excepto para Amber y arriba del 70% para los anillos cinco-cinco, siendo el menor porcentaje el valor obtenido con SCAN. El traslape mayor en promedio es nuevamente el traslape obtenido con el potencial de Poltev.

Las distancias entre los planos, así como la distancia entre los átomos pesados para esta configuración es similar al resultado presentado para las configuraciones anteriores y en promedio se encuentra alrededor de 3.4Å.

La diferencia de energía entre MP2 y potencial de Poltev es aproximadamente 0.7 kcal/mol, de 5 kcal/mol con Amber y de 3 kcal/mol con respecto a SCAN.

A continuación, se muestran los resultados para el mínimo ma4 de teobromina.

Tabla 3.21. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos del mínimo local **ma4** de teobromina.

ma4	MP2/BSSEcorr	Poltev	Amber	SCAN
Angulo entre planos (°)	176.24	179.71	177.39	174.99
Distancia interplanar(Å)	3.33	3.42	3.36	3.28
Distancias c6c6 (Å)	2.88	2.31	2.37	2.71
Distancia c5c5 (Å)	1.28	1.83	1.88	1.45
A6 - A6 (%)		8.35	6.57	0.49
A5 - A5 (%)	33.00	11.04	9.63	25.71
A6 - A5 (%)	70.67	94.22	97.78	79.19
A5 - A6 (%)	70.73	90.39	97.74	79.24
Tipo	A	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.38	3.43	3.35	3.26
Distancia N-N (Å)	3.35		3.30	3.23
Distancia C-N (Å)	3.37	3.44		3.38
Energía(kcal/mol)	-10.76	-9.03	-14.61	-13.00

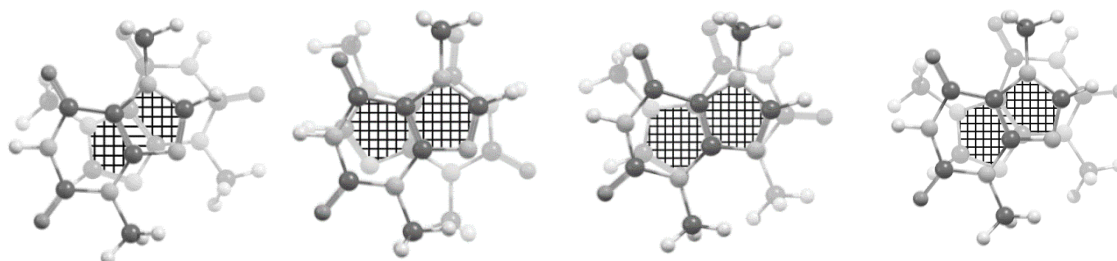


Figura 3.28. Mínimo local mp1 de teobromina (Tabla 3.21).

Se puede observar que la distancia entre los átomos pesados, así como la distancia interplanar se encuentran en promedio alrededor de 3.4Å, al igual que para todas las configuraciones anteriores de teobromina.

El traslape de mayor peso se presenta entre los anillos 5-6 y 6-5, siendo el de menor valor para MP2/BSSEcorr, mientras que los otros tres métodos presentan un traslape similar.

Como ya menciona anteriormente, este mínimo es el que presenta el valor más grande de la energía de interacción, por lo que corresponde al mínimo menos favorable.

3.7 Comparación de los mínimos globales de los dímeros de metilxantinas investigadas

En la tabla 3.22 resumimos los mínimos globales de las moléculas de metilxantinas de interés obtenidos con el método de referencia MP2 con la corrección BSSE del método *ab initio*.

Tabla 3.22. Valor de la energía de interacción y parámetros geométricos de mínimos globales de metilxantinas.

	Cafeína (mp2)	Xantina (ma2)	Isocafeína (ma3)	Teobromina (ma2)
Angulo entre planos (°)	0	178.54	176.66	173.28
Distancia interplanar(Å)	3.34	3.30	3.28	3.41
Distancias c6c6 (Å)	0.76	0.70	0.07	0.20
Distancia c5c5 (Å)	3.5	2.76	0.64	3.32
A6 - A6 (%)	65.49	67.96	96.75	90.56
A5 - A5 (%)			64.93	
A6 - A5 (%)		32.19	10.68	16.79
	40.19			
A5 - A6 (%)	40.21	32.09	10.69	16.77
Tipo	P	A	A	A
Distancia C-C (Å)	3.39	3.33	3.29	3.34
Distancia N-N (Å)			3.32	
Distancia C-N (Å)	3.39	3.28	3.32	3.23
Energía(kcal/mol)	-13.42	-9.02	-21.75	-11.89

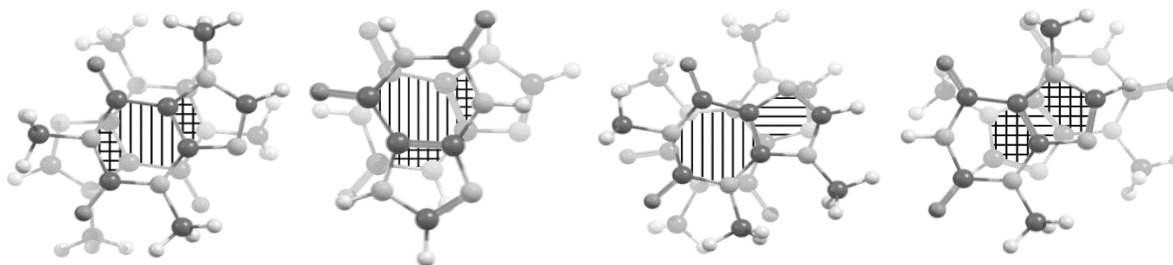


Figura 3.22. Mínimo local mp1 de teobromina (Tabla 3.22).

Se puede observar de la tabla 3.22 que el mínimo global no tiende a estar en una sola configuración, encontrándose en la configuración mp2, ma2 y ma3. El valor de la energía de enlace menos favorable corresponde a isocafeína, seguida por cafeína, teobromina y finalmente xantina.

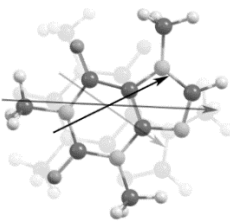
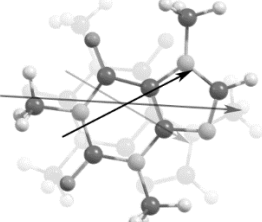
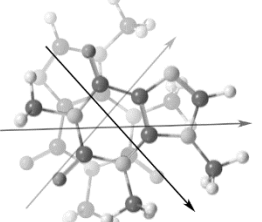
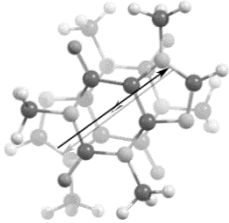
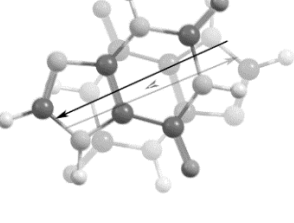
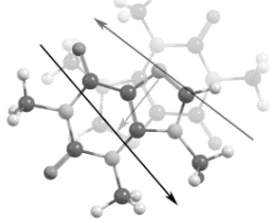
Podemos ver que la diferencia de energía entre el dímero global de cafeína e isocafeína es de 8.33 kcal/mol, de donde se induce que la distribución de carga efectivamente influye en la interacción “stacking”, esto se refleja en el alto valor del momento dipolar para cafeína como se ve en la tabla 3.23

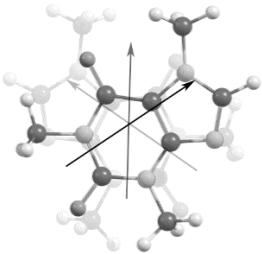
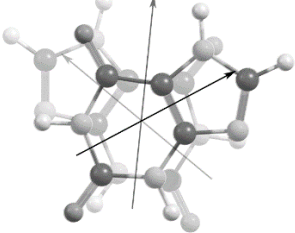
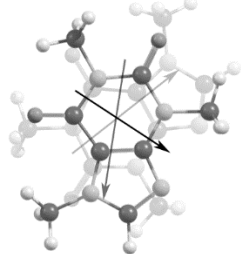
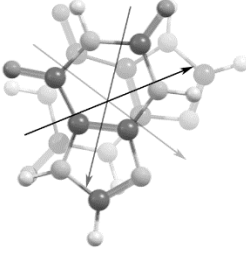
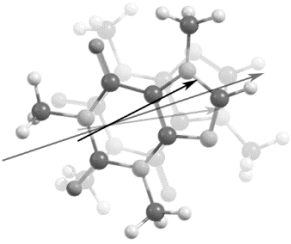
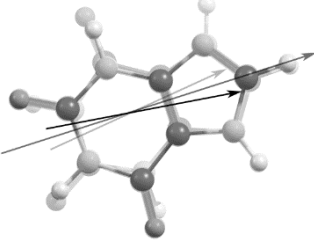
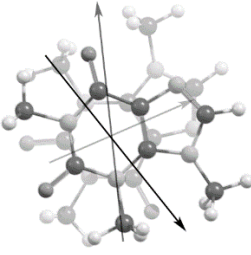
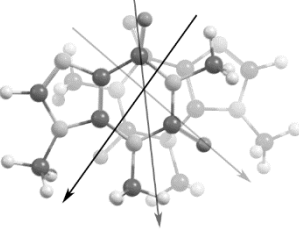
La configuración mp2 corresponde al mínimo más favorable para cafeína, es decir, presenta el valor de energía de interacción más pequeño (MP2/BSSEcorr), el cual a su vez corresponde al valor más pequeño del vector momento dipolar. Las configuraciones ma2 (xantina y teobromina) y ma3 (Isocafeína) corresponden al mínimo más estable y a su vez al valor del vector momento dipolar más grande.

3.8 Momento dipolar de dímeros de moléculas metilxantinas

En la tabla 3.23 se muestra el valor y la dirección del momento dipolar de los dímeros de moléculas purinicas obtenido usando cargas ESP, así como las energías de interacción calculadas usando el método MP2 con la corrección BSSE y el potencial de Poltev.

Tabla 3.23. Vector momento dipolar (Debyes) de dímeros de moléculas metilxantinas obtenido usando cargas ESP y energía de interacción (kcal/mol) calculada con MP2/BSSEcorr y potencial de Poltev.

	Cafeína	Xantina	Isocafeína
mp1	MD: 7.76378 MP2/BSSEcorr: -11.50 Potencial de Poltev: -11.24 	MD:8.6644079 MP2/BSSEcorr: -8.09 Potencial de Poltev: -7.45 	MD:10.85833 MP2/BSSEcorr: -16.67 Potencial de Poltev: -12.58 
mp2	MD:0.01494 MP2/BSSEcorr: -13.42 Potencial de Poltev: -12.06 	MD:0.01681 MP2/BSSEcorr: -8.95 Potencial de Poltev: -7.91 	MD:1.98608 MP2/BSSEcorr: -19.94 Potencial de Poltev: -16.99 

	Cafeína	Xantina	Isocafeína
ma1	MD:5.00418 MP2/BSSEcorr: -12.34 Potencial de Poltev: -10.89 	MD:5.81975 MP2/BSSEcorr: -8.54 Potencial de Poltev: -7.38 	
ma2	MD:3.61730 MP2/BSSE: -12.96 Potencial de Poltev: -10.95 	MD:4.68911 MP2/BSSEcorr: -9.02 Potencial de Poltev: -7.60 	
ma3	MD:8.88525 MP2/BSSEcorr: -11.86 Potencial de Poltev: -11.09 	MD:9.83930 MP2/BSSEcorr: -7.18 Potencial de Poltev: -7.52 	MD:4.66025 MP2/BSSEcorr: -21.75 Potencial de Poltev: -16.91 
ma4			MD:12.77269 MP2/BSSEcorr: -12.52 Potencial de Poltev: -7.56 

La flecha opaca representa el vector momento dipolar de la molécula de abajo, luego en medio de ambas moléculas, la flecha un poco más obscura representa el vector momento dipolar total del dímero y finalmente la flecha obscura representa el vector momento dipolar de la molécula de arriba.

El momento dipolar total (dímero) se refiere al resultado de sumar los centros de carga positivo-positivo y negativo-negativo, los cuales se comportan como un dipolo y la distancia entre ellos, considerando que la dirección y la magnitud del momento dipolar de cada una de las moléculas que conforman el dímero no cambia, es decir que las cargas se mantienen constantes y las moléculas se consideran rígidas (no hay redistribución de carga).

Notemos que la magnitud del vector momento dipolar más pequeño corresponde a la configuración paralela mp2 para cafeína, isocafeína y xantina, siendo la diferencia entre cafeína-xantina de 0.001D y de 1.97D para cafeína-isocafeína, mientras que el valor más grande del vector momento dipolar corresponde a la configuración ma3 para cafeína, xantina y ma4 para isocafeína, con una diferencia de 3.92D entre cafeína-isocafeína y de 0.95D entre cafeína-xantina.

Un punto importante que resaltar y que no es fácil de observar de la tabla anterior, es que es que la diferencia entre la energía de interacción (Potencial de Poltev) de xantina y cafeína dividida entre seis es de aproximadamente 0.6 kcal/mol en promedio para las configuraciones antiparalelas y de aproximadamente 0.1kcal/mol más grande para la configuración paralela, esta contribución energética coincide con las interacciones CH-O y CH-N, las cuales como se puede observar (p.e en los dímeros de cafeína) son seis interacciones de este tipo, estas interacciones participan en las interacciones por apilamiento, acortando o alejando las distancias entre los planos, por eso se dice que el mínimo es forzado o no se encuentra en su posición más “Cómoda”.

Conclusiones

De la revisión de los trabajos experimentales recientes, encontramos y caracterizamos la geometría de los posibles dímeros de cafeína contenidos en los cristales. Del gran conjunto que revisamos se tienen cinco grupos de dímeros parecidos cuya geometría se desvía muy poco entre sí, esto lo evaluamos a partir los parámetros geométricos como la distancia entre planos, el traslape entre los anillos de las dos moléculas de cafeína y el ángulo entre los planos de las moléculas y el ángulo entre los momentos dipolares en las estructuras, estos mínimos corroboran los predichos por el Dr. Poltev y colaboradores en 2004 [3].

De la optimización de los dímeros de cafeína y xantina, con método de mecánica molecular y cálculos cuánticos los mínimos de energía de estos complejos están dentro de estos 5 grupos. Para isocafeína y teobromina se encontró un mínimo antiparalelo diferente a todos los mínimos de estos cinco grupos.

De los métodos *ab-initio*, los resultados más cercanos a los experimentales se obtienen con MP2/6-31G(d,p) con la corrección BSSE, mientras que el nuevo funcional SCAN acorta de manera considerable la distancia entre los átomos pesados, así como la distancia interplanar.

De los métodos de mecánica molecular, la energía de interacción obtenida con el potencial de Poltev fue ligeramente mayor al valor de referencia (MP2/BSSEcorr) en todos los casos, pero fue el más cercano de todos los métodos considerados, disminuye un poco los traslapes pero mantiene la distancia interplanar, así como la distancia entre átomos pesados alrededor de 3.4Å mientras que el potencial GAFF de Amber acorta estas distancias, mantiene más o menos invariantes los traslapes con respecto al valor experimental y da la energía más baja con respecto a los otros métodos.

Las moléculas con mayor momento dipolar presentaron una energía de interacción más baja, lo que confirma que el vector momento dipolar influye de manera directa en las interacciones por apilamiento.

Referencias

- [1] P. Hobza, «Stacking interactions», *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 10, n.o 19, pp. 2581-2583, DOI:10.1039/b805489b
- [2] Jens Antony and Stefan Grimme. Is Spin-Component Scaled Second-Order Moller-Plesset Perturbation Theory an Appropriate Method for the Study of Noncovalent Interactions in Molecules? *J. Phys. Chem. A* 2007. DOI: 48149.
- [3] Poltev V., Grokhlina, T.I. and Malenkov, G. C., Hydration of Nucleic Acid Bases Studied Using Novel Atom-Atom Potential Functions. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, Vo.2. No.2 (1984), pp. 413-429.
- [4] L. Kan, P. Borer, D. Cheng, y P. Tso, «H-1-Nmr and C-13-Nmr Studies on Caffeine and Its Interaction with Nucleic-Acids», *Biopolymers*, vol. 19, n.o 9, pp. 1641-1654, 1980
- [5] M. Falk, W. Chew, J.A. Walter, W. Kwiatkowski, K.D. Barclay, G.A. Klassen, *Can. J. Chem.* 76 (1998) 48.
- [6] P. Derollez et al., «Ab initio structure determination of the high-temperature phase of anhydrous caffeine by X-ray powder diffraction», *Acta Crystallogr. Sect. B-Struct. Sci.*, vol. 61, pp. 329-334, jun. 2005.
- [7] Gary D. Enright, Victor V. Tersikh, Darren H. Brouwer, and John A. Ripmeester. The Structure of Two Anhydrous Polymorphs of Caffeine from Single-Crystal Diffraction and Ultrahigh-Field Solid-State ¹³C NMR Spectroscopy. *Crystal growth and design* 2007. Vol. 7, No. 8. 1406-1410.
- [8] C. W. Lehmann y F. Stowasser, «The crystal structure of anhydrous beta-caffeine as determined from X-ray powder-diffraction data», *Chem.-Eur. J.*, vol. 13, n.o 10, pp. 2908-2911, 2007.
- [9] C. F. Brice y A. P. Smith, «Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption», *Psychopharmacology*, vol. 164, n.o 2, pp. 188-192, nov. 2002.
- [10] Ana Gabriela Pacha Jara. Tesis: Comprobación del efecto adelgazante de la tintura de guayusa (ilex guayusa) en ratones (mus musculus) con sobrepeso inducido”, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de ciencias escuela de bioquímica y ciencias de la salud. 2008.
-

-
- [11] Página Oficial de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de Estados Unidos. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=182.1180>, Consulta: 30/07/14.Farmacia. Ecuador 2012.
- [12] Davies DB, Veselkov DA, Evstigneev MP, Veselkov AN. J Chem Soc Perk Trans 2001; 2: 61-67. 15. 9.
- [13] Davies DB, Veselkov DA, Djimant LN, Veselkov AN. Eur Biophys J 2001; 30: 354-366.
- [14] S.C. Hixon, K.L. Yielding, Mutat. Res. 34 (1976) 195.
- [15] K. Wolf, F. Kaudewitz, Mol. Gen. Genet. 146 (1976) 89.
- [16] C. Eberhard, R.L. Herrmann, J. Bacteriol. 112 (1972) 224.
- [17] F. Traganos, J. Kapuscinsky, Z. Darzynkiewicz, Cancer Res. 51 (1991) 3682
- [18] Neurochem 2004; 88:538-44. 80 Karin B. Michels; Walter C. Willett; Charles S. Fuchs; Edward Giovannucci. Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Incidence of Colon and Rectal Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2005; 97:282-92.
- [19] C.P. Selby, A. Sancar, Proc. Natl Acad. Sci. USA 87 (1990) 3522.
- [20] J. Piosik, M. Zdunek, J. Kapuscinski, Biochem. Pharmacol. 63 (2002) 635.
- [21] Larsen RW, Jasuja R, Hetzler RK, Muraoka PT, Andrada VG, Jameson DM. Biophys J 1996; 70: 443-452.
- [22] James B. Foresman. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Second edición. Chapter 1. Computational Models and model chemistries. pp. 1.
- [23] V.I. Poltev, T.I. Grokhlinac, E. Gonzalez, A. Deriabinaa, A. Cruza, L. Gorb, J. Leszczynskid, L.N. Djimante, A.N. VeselkoveV.I. Polteva,b, T.I. Grokhlinac, E. Gonza ´leza, A. Deriabinaa, A. Cruza, L. Gorb, J. Leszczynskid, L.N. Djimante, A.N. Veselkove.The study of three-dimensional structure of caffeine associates using computational and experimental methods. Journal of a Molecular Structure (Techoem) 709 (2004) 123-128.
- [24] Carolina Sánchez Rosales. Tesis: Calculo de la energía de interacción de las subunidades del ADN por los métodos de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica. Facultad de Ciencias Físico Matemáticas. BUAP 2016.
- [25]Cornell W.D, Cieplak P., Bayly C.I., Gould I.R. Merz K. M. Jr., Ferguson. M., Spellmeyer D.C, Fox., T., Caldwell J.W an Kollman P. A., A second generation Force field for the simulation of proteins, nucleic acids and organic molecules, Journal of the American Chemical society, Vol 117, No 19 (1995), pp. 5179-5197.
-

-
- [26] Jansen H.B and Ros P. Non empirical molecular orbital calculations on the protonation of carbon monoxide, chemical physics letters, Vol. 3, No. 3. (1969) pp, 140-143.
- [27] Simon S., Duran M. and Dannenberg J. J., How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen-bonded dimers?, The journal of chemical physics, Vol. 105, No. 4 (1996), pp. 11024-11031.
- [28] Boys S. B. and Bernardi F., The calculation of small molecular interactions by differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. Molecular physics Vol. 19, No. 4 (1970), pp. 553-566.
- [29] Hohenberg P. and Kohn W., Inhomogeneous Electron Gas, Physical review B, vol. 136, No. 3B (1964), pp. B864-B871
- [30] Jianwei Sun, Adrienn Ruzsinszky and John P. Perdew. Strongly Constrained and Appropriately Normed Semilocal Density Functional. Physical review letters 2015. Doi 10.1103/PhysRevLett.
- [31] E. D. Bergmann and H. Weiler-Feilchenfeld, in E. D. Bergmann and B. Pullman (Eds.), The Purines: Theory and Experiment, Proc. Jerusalem Symp. Chem. Biochem. (1972)21
- [32] Cyril Párkányi, Christian Boniface, Jean-Jacques Aaron, Mihaela Bulaceanu-Macnair and Marwan Dakkouri. Theoretical and experimental dipole moments of purines. Chem. Commun (Vol.67) (2002). DOI: 10.1135/cccc20021109.
- [33] Jean Jacques Aaron, Mame Diabou Gaye. Experimental and theoretical dipole moments of purines in their ground and lowest excited singlet states. Journal of Molecular Structure, 156 (1987) 119-135.
- [34] (1972) 21. 4 E. D. Bergmann and H. Weiler-Feilchenfeld, in J. Duchesne (Ed.), Physico-Chemical Properties of Nucleic Acids, Vol. 1, Academic Press, London, 1973, p. 1; and references therein.
- [35] H. Weiler-Feilchenfeld and E. D. Bergmann, Isr. J. Chem.,
- [36] (1968) 823. 6 H. Weiler-Feilchenfeld and Z. Neiman, J. Chem. Soc. B, (1970) 596.
- [37] H. De Voe and I. Tinoco, J. Mol. Biol., 4 (1962) 500.
- [38] H. Miyazaki, Osaka Daigaku Igaku Zasshi, 11 (1959) 4306.
- [39] <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
- [40] German Daniel Vázquez León. Momento dipolar de las conformaciones más probables de la molécula de quercetina. Facultad de Ciencias Fisicomatemáticas. BUAP. 2016.
-