Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Estudio computacional de la influencia del agua sobre las conformaciones de la Molécula de Quercetina

Tesis presentada al

Posgrado en Ciencias
(Física Aplicada)

como requisito parcial para la obtención del grado de

Maestra en Ciencias
(Física Aplicada)

por

Veranda Palacios Corte

asesorada por

Dra. Alexandra Deriabina
(FCFM-BUAP)

Dr. Eduardo González Jiménez
(FCFM-BUAP)

Puebla Pue.
Junio de 2015

Título: Estudio computacional de la influencia del agua sobre las conformaciones de la Molécula de Quercetina
Estudiante: Veranda Palacios Corte

COMITÉ

Dr. Valeri Poltev
(FCFM-BUAP)
Presidente

Dra. Olga Leticia Fuchs Gómez
(FCFM-BUAP)
Secretario

Dra. Ma. Luisa Roxana Licona Ibarra
(FCQ-BUAP)
Vocal

Dra. Dolores García Toral
(FIQ-BUAP)
Suplente

Dra. Alexandra Deriabina
(FCFM-BUAP)
Asesora

Dr. Eduardo González Jiménez
(FCFM-BUAP)
Asesor

Índice general

Introducción VII

1. FLAVONOIDES **1**
1.1. Estructura de Flavonoides . . . 1
1.2. Clasificación de los Flavonoides . . . 1
1.3. Propiedades de la Quercetina . . . 4
1.3.1. Propiedad Antioxidante . . . 4
1.3.2. Efecto sobre las enfermedades Cardiovasculares . . . 5
1.3.3. Acción Antinflamatoria . . . 5
1.3.4. Propiedades Anticancerígenas . . . 5

2. METODOLOGÍA **7**
2.1. Métodos de Estructura Electrónica . . . 7
2.2. Teoría de Born-Oppenheimer . . . 7
2.2.1. Teorema Adiabático . . . 8
2.2.2. Aproximación de Born-Oppenheimer . . . 12
2.3. Funciones de Onda de Slater . . . 16
2.4. La Teoría de Hartree-Fock . . . 18
2.4.1. Energía de Hartree-Fock y sus ecuaciones . . . 18
2.4.2. Estructura Cerrada . . . 23
2.5. Orbitales Atómicos y conjuntos de Bases Gaussianas . . . 24
2.6. Enfoque De Roothan y Hall . . . 24
2.7. Software Utilizado . . . 31

3. RESULTADOS **33**
3.1. Análisis de los Datos Experimentales de la Estructura de Quercetina . . . 33
3.2. Análisis de las estructuras de tres configuraciones más favorables obtenidas por métodos teóricos . . . 40
3.3. Microhidratacion de la estructura de los isómeros de Quercetina . . . 42
3.3.1. Microhidratación del isómero Q00001 . . . 43
3.3.2. Dihidratación del isómero Q00001 . . . 45

4. CONCLUSIONES **47**

5. ANEXO1 **53**

Índice de figuras

1.1. Estructura base de los flavonoides 1
1.2. Estructura base de las flavonas 2
1.3. Estructura base de los flavanoles 2
1.4. Estructura base de las antiocianinas 2
1.5. Estructura base de las flavanonas 2
1.6. Estructura base de las chalconas 3
1.7. Estructura base de los taninos condensados 3
1.8. Estructura de dihidroquercetina 3
1.9. Estructura base de los flavonoles 3
1.10. Estructura y numeración de los átomos de Quercetina 4

3.1. Longitudes de enlaces ($\AA$) obtenidos para la estructura de [17], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original 34
3.2. Ángulos de valencia (°) obtenidos para la estructura de [17], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original 35
3.3. Estructura de cristal de Quercetina obtenido con el programa del Anexo 1 a partir de datos [17]. (a) Tres niveles de la estructura cristalina incluyendo los oxígenos de las moléculas de agua. (b) Distancia ($\AA$) entre dos moléculas apiladas más cercanas 36
3.4. Longitudes de enlaces ($\AA$) obtenidos para la estructura de [21], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original 37
3.5. Ángulos de valencia (°) obtenidos para la estructura de [21], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original 38
3.6. Estructura de cristal de Quercetina obtenido con el programa del Anexo 1 a partir de datos [21]. (a) Tres niveles de la estructura cristalina incluyendo los oxígenos de las moléculas de agua. (b) Distancia ($\AA$) entre dos moléculas apiladas más cercanas 39
3.7. Estructura y numeración de los Isómeros de Quercetina, en conformación B-anti 40
3.8. Perfil energético repecto a la rotación del anillo B para el isómero Q00000 40
3.9. Comparación del perfil energético utilizando DFT y HF 41
3.10. Perfil energético repecto a la rotación del anillo B para el isómero Q00001 41
3.11. Perfil energético repecto a la rotación del anillo B para el isómero Q00011 42
3.12. Energías de Interacción (E) en Kcal/mol de los isómeros de Quercetina con una y dos moléculas de agua 43
3.13. Comparación de los perfiles de energía sin agua y monohidratada en la posición O3' del isómero Q00001 44
3.14. Comparación de los perfiles de energía sin agua y monohidratada en la posición O4' del isómero Q00001 44
3.15. Comparación de los perfiles de energía de sin agua y dihidratada en las posiciones O3' y O4' del isómero Q00001 45
3.16. Comparación de los perfiles de energía de sin agua y dihidratada en las posiciones O3' y O4' del isómero Q00001 45

Índice de tablas

3.1. Distancias entre átomos ($\mathring{A}$) 34
3.2. Ángulos entre átomos (°) 35
3.3. Distancia entre átomos ($\mathring{A}$) 37
3.4. Ángulos entre átomos (°) 38

Introducción

El funcionamiento del organismo se debe a los procesos biológicos que involucran diferentes tipos de interacciones dentro de las células. Las moléculas biológicas principales son los Ácidos Nucleicos y Proteínas, sin embargo, para el funcionamiento correcto del organismo se necesitan otras sustancias biológicamente activas entre estas se encuentran a los flavonoides: compuestos naturales producidos como los metabolitos secundarios de las plantas. Éstos fueron descubiertos por el premio Nobel en Bioquímica Dr. Albert Szent-Gyorgi en 1930[10].

El interés por los flavonoides en la medicina se ha incrementado con el paso del tiempo, ya que se ha encontrado que además de ser potentes antioxidantes [1] (esta acción ha sido considerada como una de las más importantes), también son capaces de actuar como moduladores de diversas rutas de señalización celular por lo cual se les ha considerado como auxiliares en el tratamiento de algunos tipos de cáncer [13]. Además, diferentes estudios han reportado otros efectos benéficos de los flavonoides consisten en la protección de los vasos sanguíneos [2], efectos cardiovasculares [3], prevención de diabetes [4], etc. Esto hace que la ingestión de los flavonoides sea beneficiosa para la salud.

Los estudios in vitro muestran que de la familia de los flavonoides el representante con propiedades de antioxidante más potente es la Quercetina, además es uno de los flavonoides más abundantes en naturaleza. Por esta razón para este estudio se escogió a la Quercetina como el representante de los flavonoides.

La estructura base común de los flavonoides son dos anillos bencénicos y un anillo de pirona a los cuales se les pueden unir grupos hidroxilos o algún otro grupo funcional dando origen a una amplia gama de estos compuestos [18]. En el caso de la Quercetina, sus capacidades antioxidantes son atribuidas al grupo catecol en el anillo B y al grupo OH del anillo C [18]. Sin embargo, la orientación de los demás grupos OH, como muestran cálculos realizados en trabajos anteriores, también influye tanto en el momento dipolar de la molécula como en sus interacciones con otras moléculas biológicas.

Se han dedicado varios estudios para relacionar su estructura con sus propiedades. Hay estudios experimentales de los flavonoides (incluyendo Q y sus derivados) que han sido obtenidos por los Rayos X [17][21]. Estos muestran la presencia de las moléculas de agua en los cristales de los flavonoides e indican que la microhidratación es un factor importante en la formación de la estructura espacial de estas moléculas. Los estudios teóricos de Mecánica Cuántica de las estructuras de los flavonoides sin considerar la presencia de agua [7][8][9] muestran diferencias en a diferentes niveles de cálculo y presentan discrepancias con las estructuras experimentales [4][5][6]. Por lo tanto requiere una investigación detallada de las interacciones con moléculas de agua, para ver el grado de la influencia del agua sobre los flavonoides.

El objetivo principal de la tesis es el estudio con los métodos ab-initio de las configuraciones más favorables de la molécula de Quercetina y la influencia de la presencia de las moléculas de agua sobre los perfiles de energía y realizar un análisis y comparación de los datos experimentales de las estructuras.

La tesis está organizada como sigue: en el capítulo 1 se expone una revisión de la estructura y las

propiedades de los flavonoides, en el capítulo 2 se exponen los principios y aproximaciones del método de estructura eléctronica de Hartree Fock, el cual fue utilizado para los cálculos de este trabajo. En el capítulo 3 y 4 se presentan los resultados obtenidos y conclusiones respectivamente, y en el Anexo se presenta el código del programa que se elaboró para el análisis de las estructuras cristalinas y determinación parámetros estructurales de las moléculas.

Capítulo 1

FLAVONOIDES

1.1. Estructura de Flavonoides

Los flavonoides son grupos de compuestos polifenólicos procedentes del metabolismo secundario de los vegetales, se originan mediante una ruta biosintética mixta. Su estructura base son dos anillos de benceno (A y B Fig 1.1) y un anillo de pirona (C Fig. 1.1) a los cuales se les pueden unir grupos hidróxilos(OH) o algún otro grupo funcional[1].

La actividad antioxidante depende del número y la posición de los grupos hidroxilo y su conjugación. Se considera que esta propiedad también está relacionada con una geometría plana y que ésta permite una deslocalización mayor de los electrones π a través de los anillos.

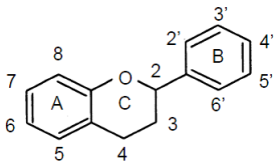


Figura 1.1: Estructura base de los flavonoides

1.2. Clasificación de los Flavonoides

Según sus grupos funcionales y su estructura se clasifican en:

Flavonas: tienen un doble enlace entre los carbonos C2-C3. Son metabolitos de color amarillo, presentes en algunas flores, o en frutos como en la piel de las uvas. Entre las flavonas mas importantes se encuentran la tricetina, la apigenina y la leutolina.

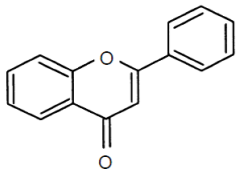


Figura 1.2: Estructura base de las flavonas

Flavanoles: se caracterizan por la ausencia del doble enlace en la posición 2-3 del anillo C y la presencia de un grupo hidroxilo en C3. Existen en forma de monómero y en estado polimerizado, entre las que cabe citar catequinas y proantocianidinas. Entre estos se encuentra la Dihidroquercetina (Taxifolina).

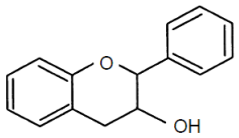


Figura 1.3: Estructura base de los flavanoles

Antiocianinas: muestran dobles enlaces conjugados en el anillo C, que a su vez porta un grupo hidroxilo en la posición C3. Son pigmentos hidrosolubles que se hallan en las vacuolas de las células vegetales y que otorgan el color rojo, púrpura o azul a las hojas, flores y frutos. Las más importantes son la pelargonidina, la delfinidina, la cianidina, la petunidina, la peonidina y la malvidina

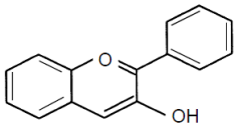


Figura 1.4: Estructura base de las antiocianinas

Flavanonas: son precursores de otros flavonoides más complejos, y se encuentran en altas concentraciones en los cítricos. Las más importantes son la liquiritigenina, la naringenina y el eriodictiol.

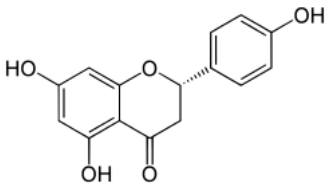


Figura 1.5: Estructura base de las flavanonas

Chalconas: son las responsables de inducir color en el espectro visible y en el UV, con lo cual atráen insectos y por lo tanto son indispensables para la polinización.

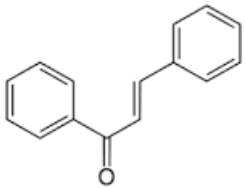


Figura 1.6: Estructura base de las chalconas

Taninos Condensados: son macromoléculas constituidas por unidades de flavonoides llamadas antocianidina. Se encuentran en plantas como el té.

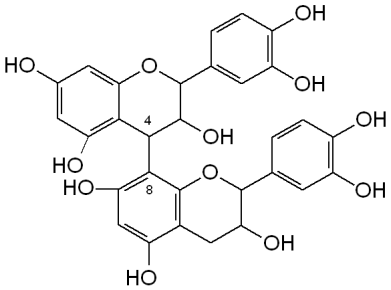


Figura 1.7: Estructura base de los taninos condensados

Dihidroflavonoles: son los precursores directos de los flavandioles y flavonoles. Los más importantes son: dihidromiricetina, dihidroquercetina y dihidrokaempferol.

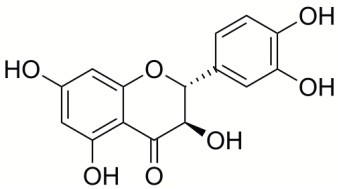


Figura 1.8: Estructura de dihidroquercetina

Flavonoles: poseen un doble enlace entre los carbonos C2-C3, con un grupo hidroxilo en la posición C3. Suelen ser incoloros o amarillos y se encuentran en las hojas de la plantas y en muchas flores, Entre los más representativos se encuentra la Quercetina y la Rutina.

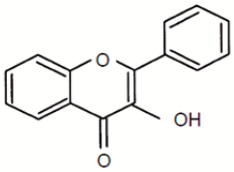


Figura 1.9: Estructura base de los flavonoles

Dentro de este grupo de flavonoides, consideramos la Quercetina para el estudio que realizamos en esta tésis. A continuación se muestra una revisión de ésta molécula.

1.3. Propiedades de la Quercetina

La Quercetina es un flavonol abundante en la dieta humana, que tiene alto poder antioxidante. En los alimentos se presenta habitualmente en forma conjugada, como glucósido de Quercetina, por lo cual es necesaria una desglicosilación previa intestinal para que estos metabolitos sean absorbidos. Cuando los metabolitos de quercetina se encuentran en el torrente sanguíneo, éstos pueden mantenerse en circulación más de 10 horas, lo que representa un tiempo de permanencia en circulación muy superior mostrado por otros flavonoides [11]. Su estructura contiene varios centros activos los cuales contribuyen a sus múltiples acciones biológicas Fig. 1.10.

Las características que contribuyen a su actividad biológica son:

- El grupo orto-dihidroxi en el anillo B, (O3' y O4' Fig1.10)
- La conjugación del anillo B al grupo 4-oxo a través del 2,3-doble enlace, éste doble enlace permite la deslocalización electrónica π desde el anillo aromático B hasta el resto de los anillos A y C.
- Los grupos hidroxilo (OH) en las posiciones 3 y 5 con el grupo 4-oxo que permite la deslocalización de electrones.

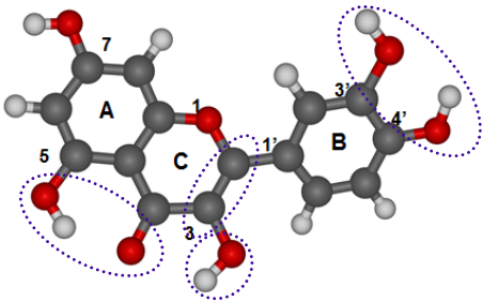


Figura 1.10: Estructura y numeración de los átomos de Quercetina

1.3.1. Propiedad Antioxidante

Los radicales libres son moléculas reactivas resultantes de la presencia de uno o más electrones desapareados. En las formas de vida aerobias, la reducción del oxígeno es de especial interés, esta reducción comprende la unión de la mayor parte del oxígeno al hidrogeno para formar agua, un proceso involucrado en la fosforilación oxidativa. Sin embargo, una pequeña parte del oxígeno (aproximadamente 1-3 %) solo se reduce parcialmente, dando como resultado el incremento de radicales libres o de otras especies reactivas que pueden oxidar a otros compuestos.

Estas formas de oxigeno parcialmente reducidas son descritas como Especies Reactivas del Oxigeno (ROS por sus siglas en inglés, Reactive Oxigen Species), estas especies reaccionan con prácticamente todas las biomoléculas, incluyendo al ADN y al RNA, dañándolas.

En estudios in vitro la Quercetina (Q) ha mostrado ser de la familia de los flavonoides el más potente recolector de ROS. Estas capacidades de la Quercetina son atribuidas al grupo catecol en el anillo B y al grupo OH del anillo C[12].

1.3.2. Efecto sobre las enfermedades Cardiovasculares

La prevención de enfermedades cardiovasculares se asocia con sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias [9]. La estructura catecol del anillo B favorece enormemente a la inhibición de la peroxidación lipídica, que es un proceso implicado en el desarrollo y progresión de la arterioesclerosis, que es la acumulación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la pared vascular, que si además están oxidadas el efecto nocivo será mayor.

En trabajos experimentales se demostró [13] que Quercetina administrada oralmente en ratas, redujo los niveles de triglicéridos, así como los niveles de LDL (Lipoproteínas de baja densidad) e incrementó HDL (Lipoproteínas de alta densidad).

1.3.3. Acción Antinflamatoria

La acción antiinflamatoria de la Quercetina parece deberse a sus efectos antioxidantes e inhibitorios en la producción de enzimas inflamatorias como la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa (in vitro), y la subsecuente inhibición de mediadores inflamatorios, incluyendo leucotirienos y prostaglandinas [25].

Se ha constatado a través de diversos ensayos clínicos [26] que la Quercetina disminuye la inflamación de glándulas parótidas humanas, favorece la cicatrización de heridas, en especial aquellas heridas supuradas del área maxilofacial y cuello. En ratas demostró disminuir la inflamación de retina y úvea, así como vesiculitis y perivasculitis aledañas [37].

1.3.4. Propiedades Anticancerígenas

Aunque en un principio se pensaba que su acción anti-cancerígena se debía a su habilidad de donar electrones de sus grupos hidroxilo, recientes estudios han mostrado que también pueden ejercer acciones moduladoras de las células a través de la proteína quinasa, así como inducir muerte celular o detener el ciclo celular en la fase G1 de forma preferencial en células cancerosas [14]. In vitro la Quercetina inhibe el crecimiento y proliferación de células cancerígenas de diferentes orígenes

Estudios in vivo [6] han demostrado que la administración oral de Quercetina puede prevenir carcinogénesis inducida, particularmente en el Colon así como inhibir el crecimiento de melanoma. Administrada en la dieta, la Quercetina fue capaz de inhibir la iniciación y el crecimiento y/o diseminación de tumores inducidos en modelos animales experimentales.

Capítulo 2

METODOLOGÍA

Para el estudio teórico de la estructura y perfiles energéticos de la Quercetina, utilizamos los Métodos de Electrónica, en partícular de Hartrée Fock. En este capítulo se realiza una revisión de los principios y aproximaciones de este método así como una descripción de los programas utilizados.

2.1. Métodos de Estructura Electrónica

Los Métodos de Estructura Electrónica, emplean la mecánica cuántica para estudiar el comportamiento de núcleos y electrones. Se basan en el planteo y solución aproximada de la Ecuación de Schrödinger para el cálculo de la energía y otras propiedades de la molécula, para ello se debe resolver la Ecuación de Schrödinger.

Los MEE se dividen en tres grupos principales: métodos ab-initio, funcionales de densidad (DFT) y semiempíricos.

En este trabajo se utilizó el método de Hartree-Fock (HF) que es un método ab-initio, también llamado de primeros principios. Los cálculos basados en este método comprenden la solución total de la ecuación de Schrödinger y para dichos cálculos se usan las constantes atómicas fundamentales, y funciones base para expandir los orbitales moleculares de acuerdo al tipo de sistema molecular en estudio. Una de las aproximaciones fundamentales de la mecánica cuántica es la aproximación de Born-Oppenheimer.

2.2. Teoría de Born-Oppenheimer

En el estudio de la mecánica cuántica molecular, se consideran a los núcleos y electrones como partículas puntuales, y se desprecian las interacciones spin-órbita y otras interacciones relativistas, así el Hamiltoniano molecular está dado por:

$$\widehat{H} = \widehat{T}_n + \widehat{T}_e + \widehat{V}_{nn} + \widehat{V}_{ee} + \widehat{V}_{ne} \tag{2.1}$$

donde el primer término de la ecuación es el operador de energía cintética de los núcleos, el segundo término el operador de energía cinética de los electrones, el tercer término es la energía potencial de repulsión entre los núcleos, el cuarto término es la energía potencial de repulsión entre los electrónes y los núcleos y el quinto témino es la energía potiencial de las atracciones entre los electrones y los núcleos.

La aproximación de Born-Oppenheimer consiste en separar los movimientos electrónico y nuclear, esto justificado por la gran diferencia entre la masa, esto implica que los electrones reaccionen más rápidamente ante cualquier cambio en de la configuración nuclear y por lo tanto la distribución electrónica

de un sistema molecular depende esencialmente de la posición de los núcleos y no de su velocidad. En otras palabras, los núcleos se mueven en una superficie de energía potencial generada por los electrones, lo cual matemáticamente implica la posibilidadd de desacoplar ambos movimientos, y la función de onda se puede escribir como:

$$\Psi(r, R) = \Psi_e(r, R)\chi_N(R) \tag{2.2}$$

Donde la notación (r, R) implica que la función de onda electrónica depende paramétricamente de la posición de los núcleos, al introducir esta expresión en la ecuación de Shrödinger molecular, la ecuación para resolver tiene la forma:

$$H_e\Psi_e(r, R_0) = E_e(R_0)\Psi_e(r, R_0) \tag{2.3}$$

A continuación se abordará de manera más detallada como se llegará a la solución de esta ecuación.

2.2.1. Teorema Adiabático

Suponemos un Hamiltoniano que depende paramétricamente de $R = (R_1, R_2, \dots)$, lo escribimos como: $\widehat{H}\,[R]$, y denotamos los eigenestados de este Hamiltoniano como:

$$\widehat{H}[R]\ \psi_n[R]\ =\ E_n[R]\ \psi_n[R] \tag{2.4}$$

Si R cambia con el tiempo, tenemos una trayectoria $R(t)$, y el Hamiltoniano ahora será dependiente del tiempo: $\widehat{H}(t) = \widehat{H}\,[R(t)]$. Suponemos que el sistema se encuentra en un estado base al tiempo $t = 0$, es decir, $\phi(t = 0) = \psi_0[R(t)]$, y éste evolucionará conforme a la Ecuación de Schrödinger Dependiente del Tiempo (ESDP)

$$i\hbar\ \dot{\phi}(t) = \widehat{H}(t)\ \phi(t) \tag{2.5}$$

El teorema adiabático dice que si $R(t)$ cambia muy despacio entonces:

$$\phi(t) = e^{i\theta(t)}\ \psi_0[R(t)] \tag{2.6}$$

Para mostrar esto, se utilizan los eigenestados instantáneos del Hamiltoniano $\widehat{H}(t)$ para hacer una expansión en $\phi(t)$:

$$\phi(t) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau}\psi_n[R(t)] \tag{2.7}$$

Para relacionar este $\phi(t)$ a la ESDP, se debe calcular $\dot{\phi}(t)$, y se obtiene:

$$i\hbar\ \dot{\phi}(t) = \sum_{n=0}^{\infty}[i\hbar\ \dot{a}_n + E_n a_n]e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau}\psi_n[R(t)] + \sum_{n=0}^{\infty} a_n\ e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau} i\hbar\dot{\psi}_n[R(t)] \tag{2.8}$$

y

$$\widehat{H}(t)\phi = \sum_{n=0}^{\infty} e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau} E_n \psi_n[R(t)] \tag{2.9}$$

Igualando las dos expresiones se obtiene:

$$0 = \sum_{n=0}^{\infty} i\hbar\dot{a}_m \; e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau}\psi_n[R(t)] + \sum_{n=0}^{\infty} a_n e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau} i\hbar\dot{\psi}_n[R(t)] \tag{2.10}$$

Tomando en cuenta que $\langle\psi_n|\psi_m\rangle = \delta_{nm}$; se multiplica por ψ_m y se integra para obtener:

$$0 = i\hbar \; \dot{a_m} e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_m(\tau)d\tau} + \sum_{n=0}^{\infty} a_n e^{-\frac{i}{\hbar}\int_0^t E_n(\tau)d\tau} i\hbar\langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle \tag{2.11}$$

Ahora se tiene:

$$\frac{d}{dt}\langle\psi_m|\psi_n\rangle = \langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle + \langle\dot{\psi}|\psi_n\rangle = 0 \tag{2.12}$$

y como:

$$\langle\dot{\psi}_m|\psi_n\rangle = \langle\psi_n|\dot{\psi}_m\rangle^* \tag{2.13}$$

se halla:

$$\tau_{mn} = \langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle = -\langle\psi_n|\dot{\psi}_m\rangle = -\tau^*_{nm} \tag{2.14}$$

La matriz $\tau_{mn} = \langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle$ es la matriz de los acoplamientos no adiabáticos dependientes del tiempo, y es una matriz anti Hermítica, además, cuando $n = m$ se observa que:

$$Re \; \langle\psi_n|\dot{\psi}_n\rangle = 0 \tag{2.15}$$

así:

$$\dot{a}_m = -\tau_{mm}a_m - \sum_{n\neq m}^{\infty} e^{i\int_0^t \omega_{mn}(t')dt'} \; \tau_{mn}a_n \tag{2.16}$$

Es importante observar que estos acoplamientos τ_{mn}, crean las transiciones no adiabáticas, es decir transiciones fuera del estado base.

Con el fin de analizar más a fondo a τ_{mn}, se realiza la derivada con respecto al tiempo de la Ecuación de Schrödinger:

$$\dot{\widehat{H}}(t)\ \psi_n(t)\ +\ \widehat{H}(t)\ \dot{\psi}(t) = \dot{E}(t)\ \psi(t)\ +\ E_n(t)\ \dot{\psi}(t) \tag{2.17}$$

Se multiplica por $\langle\psi_m|$ y se obtiene:

$$\langle\psi_m|\dot{\widehat{H}}|\psi_n\rangle\ +\ \langle\psi_m|\widehat{H}|\dot{\psi}_n\rangle = \dot{E}(t)\ \langle\psi_m|\psi_n\rangle\ +\ E_n\ \langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle \tag{2.18}$$

como $\langle\psi_m|\widehat{H}|\dot{\psi}_n\rangle = E_m\ \langle\psi_m|\dot{\psi}_m\rangle$:

$$\langle\psi_m|\dot{\widehat{H}}|\psi_n\rangle = \dot{E}_n(t)\ \langle\psi_m|\psi_n\rangle\ +\ (E_n\ -\ E_m)\ \langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle \tag{2.19}$$

Si $m = n$:

$$\dot{E}_n(t) = \langle\psi_n|\dot{\widehat{H}}|\psi_n\rangle \tag{2.20}$$

El Teorema de Hellmann-Feynman, muestra que la potencia es el valor de expectación de la razón de cambio del Hamiltoniano. Si $m \neq n$:

$$\tau_{mn} = \langle\psi_m|\dot{\psi}_n\rangle = \frac{\langle\psi_m|\dot{\widehat{H}}|\psi_n\rangle}{E_n - E_m} \tag{2.21}$$

El Teorema de Epstein, da una expresión para los acoplamientos no adiabáticos dependientes del tiempo ya que $\widehat{H}[R(t)]$ depende del tiempo a través de las posiciones de los núcleos, así:

$$\dot{\widehat{H}}[R(t)] = \frac{d}{dt}\widehat{H}[R(t)] = \dot{R}_n\ \frac{\partial}{\partial t}\widehat{H}[R(t)] \tag{2.22}$$

y por lo tanto:

$$\tau_{mn} = \sum_N \frac{\langle \psi_m | \frac{\partial}{\partial R_N} \widehat{H}[R(t)] | \psi_n \rangle}{E_n[R] - E_m[R]} \ \dot{R}_N(t) = \sum_N \tau_{mn}^N \ \dot{R}_N(t) \tag{2.23}$$

En donde los acoplamientos no adiabáticos independientes del tiempo se definen como:

$$\tau_{mn}^N[R] = \left\langle \psi_m \middle| \frac{\partial}{\partial R_N} \psi_n \right\rangle = \frac{\langle \psi_m[R] | \frac{\partial}{\partial R_N} \widehat{H}[R] | \psi_n[R] \rangle}{E_n[R] - E_m[R]} \tag{2.24}$$

Se observa que los acoplamientos dependientes del tiempo dependen de la velocidad de los núcleos. Así τ_{mn}^N es llamado el "acoplaniento no adiabático", y mientras $E_n - E_m$ no sea cero, siempre se podrá hallar un $\dot{R}$ suficientemente pequeño, tal que los acoplamientos no adiabáticos dependientes del tiempo sean tan pequeños como se desee. Para que los estados n y m estén desacoplados, deberán cumplir con la siguiente condición:

$$|\tau_{mn}| = |\dot{R}_N(t) \ \tau_{mn}^N(R_N(t))| \ll 1 \tag{2.25}$$

Al tomar la razón $\dot{R}_N(t)$ lo suficientemente pequeña, se tiene: $\dot{a}_m = -\tau_{mm} a_m$. Se define la fase no adiabática como: $\theta_{nd}(t) = i \int_0^t \tau_{mm}(t') \ dt'$, donde θ es real y así:

$$a_m(t) = e^{i\theta_{nd}(t)} \tag{2.26}$$

Finalmente el estado total es:

$$\phi(t) = a_m(t) \ e^{-\frac{i}{\hbar} \int_0^t E_m(\tau) d\tau} \ \psi_m[R(t)] = e^{i(\theta_{nd}(t) + \theta_d(t))} \psi_m[R(t)] \tag{2.27}$$

Donde $\theta_d(t) = -\frac{1}{\hbar} \int_0^t E_m(\tau) \ d\tau$ es la fase dinámica. Se puede probar que si $R(t)$ atraviesa una trayectoria cerrada, la fase no dinámica no depende de la forma en que la atraviese, es decir, si por ejemplo se realiza una misma trayectoria a diferentes velocidades, la fase dinámica quizás cambie pero la fase geométrica no. Esta independencia de sebe al hecho de que la fase no dinámica es una integral de línea.

$$\begin{aligned} \theta_{nd}(t) = i \int_0^t \langle \psi_m(R[\tau]) | \psi_m(R[\tau]) \rangle \ d\tau = i \int_0^t \sum_N \langle \psi_m[R] | \frac{\partial}{\partial R_N} \psi_m[R] \rangle \dot{R}_N \ d\tau \\ = i \int_{R(0)}^{R(t)} \sum_N \tau_{mm}^N(R) \ dR_N \end{aligned} \tag{2.28}$$

Por otro lado la fase dinámica no es una integral de línea, y su valor depende no solo de la trayectoria sino también de la velocidad con que la recorra, esta característica hace a la fase no dinámica una cantidad especial, ya que se ha mostrado que ésta provee información sobre la forma en que el Hamiltoniano depende de sus parámetros. Por ejemplo para un Hamiltoniano real, $e^{i\theta_{nd}}$ sobre una trayectoria cerrada es siempre igual a 1 o -1, ya sea que tenga un número par o impar de degeneraciones, respectivamente.

2.2.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

En una molécula un núcleo con coordenadas R se puede considerar como muy "pesado" y por lo tanto como una partícula con movimiento lento. Los electrones por el contrario son partículas "ligeras" y cuánticas cuyas coordenadas se denotaran por: $\boldsymbol{r}$, la cual ya incluye al spin.

La dinámica del electrón está determinada por el Hamiltoniano:

$$\widehat{H}_e[R] = \widehat{T}_r + V(r, R) \tag{2.29}$$

El potencial $V(r, R)$ describe la interacción de Coulomb entre electrones y núcleos y está denotado por:

$$V(r, R) = \sum_{n,N} \frac{Z_N}{|\vec{R_N} - \vec{r}_n|} \; + \; \frac{1}{2} \sum_{n \neq m} \frac{1}{r_{nm}} \; + \; \frac{1}{2} \sum_{N \neq M} \frac{Z_N Z_M}{R_{NM}} \tag{2.30}$$

En general, se asume que la energía total de la molécula en esta aproximación es:

$$E \; = \; T_N \; + \; \langle \psi_e[R] | \widehat{H}_e[R(t)] | \psi_e[R] \rangle \tag{2.31}$$

Donde $\psi_e[R]$ es el estado base de la configuración de núcleos y electrones, el teorema adiabático establece que siempre que los núcleos tengan un movimiento lento se puede escribir:

$$E = T_N + V_e(R) \tag{2.32}$$

donde $V_e(R)$ es el estado base de energía de los electrones y núcleos en la configuración R. Esta energía es energía de mecánica clásica y por la tanto se puede aplicar la ecuación de Newton para movimiento.

$$M_N \ddot{R}_N = F_N = -\frac{\partial}{\partial R_N} V_e(R) \tag{2.33}$$

Se puede observar que gracias al Teorema Adiabático se puede considerar a los núcleos moviéndose en un pozo de potencial que son los eigenvalores de los electrones, ésta es en esencia la Aproximación

de Born-Oppenheimer cuándo los núcleos son clásicos. Si se considera a los núcleos bajo un enfoque cuántico, se espera que la interacción de éstos con los electrones sea despreciable.

Suponga que se tiene un sistema de partículas "rápidas" con coordenadas: $r = (r_{1,}\ r_{2,} \ldots)$, y partículas "lentas" con coordenadas: $R = (R_1,\ R_2, \ldots)$, el Hamiltoniano de este sistema se puede escribir como:

$$\widehat{H}\psi_n(r, R) = E_n\psi_n(r, R) \tag{2.34}$$

y se asume que estas funciones de onda son ortogonales, es decir:

$$\langle\psi_n|\psi_m\rangle = \int\int \psi_n^*(r, R)\ \psi_m(r, R)\ dr\ dR = \delta_{nm} \tag{2.35}$$

El Hamiltoniano para las partículas rápidas es:

$$\widehat{F}[R] = \widehat{T}_r + V(r, R) \tag{2.36}$$

El problema de eigenvalores es:

$$\widehat{F}[R]\phi_k(r; R) = W_k(R)\phi_k(r; R) \tag{2.37}$$

en esta notación el punto y coma entre r y R se utiliza para enfatizar que las ϕ_k son funciones de onda en r pero que dependen de R paramétricamente. Podemos expandir la función de onda como una combinación lineal de las funciones adiabáticas:

$$\psi_n(r, R) = \sum_k \phi_k(r; R)\ \Phi_{kn}(R) \tag{2.38}$$

Esto se puede realizar ya que para cada R, $\phi_k(r; R)$, abarca el espacio de funciones de onda que dependen de r. La expansión de coeficientes, $\phi_{nk}(R)$ está dada por:

$$\Phi_{kn}(R) = \int \phi_k^*(r; R)\ \psi_n(r, R)\ dr \tag{2.39}$$

Sustituyendo en la Ecuación de Schrödinger:

$$E_n\psi_n(r; R) = (\widehat{T}_R + \widehat{F})\psi_n(r, R) = \tag{2.40}$$

$$\sum_k \widehat{T}_R[\phi_k(r;R)\ \Phi_{kn}(R)] + \sum_k W_k(R)\ \phi_k(r;R)\phi_{kn}(R) \tag{2.41}$$

Se define: $\widehat{T}_R = \sum_N \frac{\hat{P}_N^2}{2M_N}$, donde $\widehat{P}_N = -i\hbar\frac{\partial}{\partial R_N}$, por lo tanto se tiene:

$$\widehat{T}_R[\phi_k(r;R)\ \Phi_{kn}(R)] = \Phi_{kn}\ \widehat{T}_R[\phi_k] + \sum_N \frac{1}{M_N}(\widehat{P}_N\ \phi_k)\ (\widehat{P}_N\ \Phi_{kn}) + \phi_k\ \widehat{T}_R\ \Phi_{kn} \tag{2.42}$$

se multiplica por $\phi_j(r;R)^*$, se integra respecto a r y se obtiene:

$$\sum_k (A_{jk} + \hat{B}_{jk}^N)\ \Phi_{kn}(R)\ +\ (\widehat{T}_R + W_j(R) = E_n\phi_{jn}(R) \tag{2.43}$$

Donde:

$$A_{jk} = \int \phi_j(r;R)^*[\widehat{T}_R\phi_k(r;R)]\ dr = \langle\phi_j|\widehat{T}_R\phi_k\rangle \tag{2.44}$$

$$\hat{B}_{jk}^N = \sum_N \frac{\int \phi_j(r:R)^*[\widehat{P}_N\phi_k(r;R)]\ dr}{M_N}\widehat{P}_N = \sum_N \frac{\langle\phi_j|\widehat{P}_N\phi_k\rangle}{M_N} \tag{2.45}$$

$$= -\sum_N \frac{\hbar^2}{M_N}\left\langle\phi_j\middle|\frac{\partial}{\partial R_N}\phi_k\right\rangle\frac{\partial}{\partial R_N} = -\sum_N \frac{\hbar^2}{M_N}\ \tau_{jk}^N\ \frac{\partial}{\partial R_N} \tag{2.46}$$

Las matrices $\tau_{jk}^N = \langle\phi_j\frac{\partial}{\partial R_N}\phi_k\rangle$ son los acoplamientos no adiabáticos en el sistema rápido"

Se puede mostrar que:

$$\sum_k (A_{jk} + \hat{B}_{jk})\Phi_{kn}(R) + \widehat{T}_R\Phi_{jn}(R) = \sum_k\sum_N -\frac{\hbar^2}{2M_N}(\frac{\partial}{\partial R_N} + \tau_{jk}^N)^2\Phi_{kn}(R) \tag{2.47}$$

de esta forma:

$$\sum_k\sum_N -\frac{\hbar^2}{2M_N}(\frac{\partial}{\partial R_N} + \tau_{jk}^N)^2\Phi_{kn}(R) + W_j(R)\Phi_{jn}(R) = E_n\Phi_{jn}(R) \tag{2.48}$$

Esta es una ecuación de la forma de la Ecuación de Shrödinger la cual determina los coeficientes $\Phi_{jn}(R)$. Estas son llamadas "eigengunciones lentas" y una vez que son resueltas se tiene una soluciónn exacta a la Ecuación de Schrödinger. El problema es que son un conjunto infinito de ecuaciones diferenciales acopladas. Se pueden despreciar los valores de τ_{jk}^N cuando $j \neq k$, aunque en esta ecuación no se encuentra $\dot{R}_N$ la cual puede ser tomada tan pequeña como se requiera para hacer que el efecto de τ_{jk}^N sea mínimo, se puede esperar que debido al hecho de que se eligió R como "lenta"los grados de libertad permiten hacer esta aproximación, de esta forma el término τ_{jk}^N puede ser despreciado. Esta es la aproximación de Born Openheimer.

Así

$$\sum_N -\frac{\hbar^2}{2M_N}\frac{\partial^2}{\partial R_N^2}\Phi_{jn}(R) + W_j(R)\Phi_{jn}(R) = E_n\Phi_{jn}(R) \tag{2.49}$$

La ecuación resultante es una ecuación de Shrödinger, para los grados de libertad lentos, los cuales se mueven bajo la fuerza de los electrones derivados del potencial $W_j(R)$. Cuando se aplica a moléculas los grados de libertad "lentos"son los núcleos y los rápidos"los electrones.

Existe un problema con despreciar τ_{jj}^N por su efecto no dinámico. Tomando éste en consideración se tiene:

$$\sum_N \frac{\hbar^2}{2M_N}(i\frac{\partial}{\partial R_N} - \tau_{mm})^2\Phi_{jn}(R) + W_j(R)\Phi_{jn}(R) = E_n\Phi_{jn}(R) \tag{2.50}$$

La aproximación de Born Oppenheimer separa la Ecuación Molecular de Shrödinger en dos partes, una para los electrones la cual puede ser resuelta para alguna configuración de núcleos R. y otra para los núcleos, tomando en cuenta el efecto no dinámico τ_{jj}^N.

El Spin

Zeeman demostró que la presencia de un campo magnético causa división en los niveles de energía atómicos. Cada nivel se divide en un doblete y la cantidad de divisiones es proporcional al campo. En un campo cero estos dobletes son degenerados, de aquí se concluye que el electrón tiene un momento magnético intrínseco, proporcional al momento angular interno denominado "spin". Se asume que un electrón puede tener dos valores de spin: $\pm\frac{\hbar}{2}$ y éste es un grado de libertad adicional.

Vamos a denotar un orbital-spin como: $\psi(\boldsymbol{x}) = \psi_n(\boldsymbol{r}, s)$ donde $\boldsymbol{r}$ es un punto en el espacio tridimensional y s es una variable de spin, lo cual nos permite realizar un producto interno de espin de la siguiente forma: existen dos posibles funciones de spin para un electrón denominadas $\alpha(s)$ para el spin up y $\beta(s)$ para el spin down, estos dos estados son completos y ortonormales:

$$\int \alpha(s)^* \alpha(s)\, ds = \langle\alpha|\alpha\rangle = 1$$

$$\int \beta(s)^* \alpha(s)\, ds = \langle\beta|\alpha\rangle = 0$$

$$\int \alpha\,(s)^*\,\beta\,(s)\,ds = \langle\alpha|\beta\rangle = 0$$

$$\int \beta\,(s)^*\,\beta\,(s)\,ds = \langle\beta|\beta\rangle = 1$$

Como la variable s es solo un mneumónico, con nueva notación, tenemos:

$$\langle\psi|\phi\rangle = \int \psi\,(\boldsymbol{x})^*\,\phi\,(\boldsymbol{x})\,dx = \int\int \psi(\boldsymbol{r},s)^*\phi(\boldsymbol{r},s)\,ds\,d^3r \tag{2.51}$$

Principio de Pauli

Las funciones de onda electrónicas son funciones de N_e coordenadas electrónicas con spin $\psi\,(\boldsymbol{x}_1,\ldots,\boldsymbol{x}_{N_e})$, donde $\boldsymbol{x}_j \equiv (\boldsymbol{r}_j, s_j)$. El Principio de Pauli establece que esta función de onda debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de dos electrones, es decir:

$$\psi\,(\ldots,\boldsymbol{x}_i,\ldots,\boldsymbol{x}_j,\ldots) \equiv -\psi\,(\ldots,\boldsymbol{x}_j,\ldots,\boldsymbol{x}_i,\ldots) \tag{2.52}$$

Esta es una condición de frontera, que impondremos para resolver cualquier función de onda.

2.3. Funciones de Onda de Slater

Para desarrollar una forma sencilla de representar funciones de onda anti simétricas, primero se considerará una función de 2-electrones, compuesta de 2 spin-orbitales de 1 electrón:

$$\begin{aligned}\Psi(x_1,x_2) &= \frac{1}{\sqrt{2}}[\phi_1(x_1)(x_2) - \phi_1(x_2)\phi_2(x_1)] \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}}\begin{vmatrix}\phi_1(x_1) & \phi_1(x_2)\\ \phi_2(x_1) & \phi_2(x_2)\end{vmatrix}\end{aligned} \tag{2.53}$$

Si se eligen orbitales ortonormales, entonces $\langle\phi_i|\phi_j\rangle = \delta_{ij}$, por lo tanto:

$$\langle\Psi|\Psi\rangle = \int\int \Psi(x_1,x_2)^*\Psi(x_1,x_2)\,dx_1\,dx_2\frac{1}{2} = \int\int [\phi_1(x_1)\phi_2(x_2) - \phi_1(x_2)\phi_2(x_1)]^2\,dx_1\,dx_2 = 1 \tag{2.54}$$

Si los orbitales no fueran ortonormales es posible ortonormalizarlos. Supongamos que no lo son:

$$\langle\phi_i|\phi_j\rangle = S_{ij} \tag{2.55}$$

Definimos:

$$\xi_n = \sum_m \phi_m A_{mn} \tag{2.56}$$

y se exige que: $\langle \xi_i | \xi_j \rangle = \delta_{ij}$, esto implica:

$$\delta_{ij} \langle \xi_i | \xi_j \rangle = \sum_{m,n} A^*_{mi} \langle \phi_i | \phi_j \rangle A_{nj} = (A^\dagger S A)_{ij} \tag{2.57}$$

De esta forma: $A^\dagger S A = I$ o $A^\dagger A = S^{-1}$, y también $det\ A = (det\ S)^{-1/2}$. Existen muchas soluciones para esta ecuación, y cada una nos dará un conjunto diferente de orbitales ortonormaes. La ecuación de onda de Slater, a partir de estos orbitales es:

$$det\ \{\xi_i\ (x_j)\} = det\{(A^T)_{ni}\ \phi_i(x_j)\} = detA\ \times\ det\{\phi_i(x_j)\} = \frac{1}{\sqrt{detS}} det\{\phi_i(x_j)\} \tag{2.58}$$

A pesar de que esta nueva función de onda es igual a la anterior, multiplicada por una constante, siempre es mejor trabajar con orbitales ortonormales.

Para orbitales obtener orbitales ortonormales, se escribe el determinante de manera explícita como:

$$det[\phi_1, \ldots, \phi_N](\boldsymbol{x}_1, \ldots \boldsymbol{x}_2) = \sum_{i_1 \ldots i_N} (-)^{P_{i_1 \ldots i_{N_e}}} \prod_{k=1}^{N} \phi_{ik}(\boldsymbol{x}_k) \tag{2.59}$$

Donde $(i_1 \ldots i_N)$son una permutación de los números $1 \ldots N$ por lo tanto hay $N!$, permutaciones. La normalización de función de onda es:

$$\int |det[\phi_1, \ldots, \phi_N](\boldsymbol{x}_i, \ldots, \boldsymbol{x}_N)|^2 dx_1 \ldots dx_N \tag{2.60}$$

$$= \sum_{i_1 \ldots i_N j_1 \ldots j_N} (-)^{P_{i_1 \ldots i_{N_e}}} (-)^{P_{j_1 \ldots j_{N_e}}} \int \prod_{k=1}^{N} \phi_{ik}(\boldsymbol{x}_k) \prod \phi_{jq}(\boldsymbol{x}_q) dx_1 \ldots dx_N \tag{2.61}$$

$$= \sum_{i_1 \ldots i_N j_1 \ldots j_N} (-)^{P_{i_1 \ldots i_{N_e}}} (-)^{P_{j_1 \ldots j_{N_e}}} \prod_{k=1}^{N} \langle \phi_{ik} | \phi_{jk} \rangle \tag{2.62}$$

Debido a que son ortonormales la integral del orbital $\langle \phi_{ik} | \phi_{jk} \rangle$ es cero a menos que $i_j = j_k$. Estas integrales son distintas de cero unicamente si $i_k = j_k$ para todo $k = 1 \ldots N$, de aquí se concluye que éstas permutaciones deben ser idénticas y que:

$$\int |det[\xi_1 \ldots \xi_N](\boldsymbol{x}_1 \ldots \boldsymbol{x}_N)|^2 dx_1 \ldots dx_N = \sum_{i_1 \ldots i_N j_1 \ldots j_N} 1 = N! \tag{2.63}$$

Se concluye que el factor de normalización de una función de onda determinatal de orbitales ortonormales es: $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ y se escribe:

$$\frac{1}{\sqrt{N!}} det[\xi_{i_1} \dots \xi_{i_N}] \equiv |i_1 \dots i_N\rangle \tag{2.64}$$

2.4. La Teoría de Hartree-Fock

2.4.1. Energía de Hartree-Fock y sus ecuaciones

El principio variacional establece que el menor valor esperado del Hamiltoniano electrónico es el que corresponde al estado base. Este Hamiltoniano en la aproximación no relativista está dado por:

$$\widehat{H} = \widehat{h} + \widehat{U} = \sum_{n=1}^{N} \widehat{h}_n + \frac{e^2}{2} \sum_{n \neq m=1}^{N} \frac{1}{r_{nm}} \tag{2.65}$$

donde el operador de un solo cuerpo es:

$$\widehat{h} = \sum_{m=1}^{N} \widehat{h}_m = \sum_{m=1}^{N} -\frac{\hbar}{2m_e} \nabla_m^2 + \nu(\boldsymbol{r}_m) \tag{2.66}$$

Y el operador de Coulomb es:

$$\widehat{U} = \frac{e^2}{2} \sum_{m \neq n=1}^{N} \frac{1}{|\boldsymbol{r}_n - \boldsymbol{r}_m|} \tag{2.67}$$

Dada una familia de funciones de onda podemos elegir aquella que minimiza el valor de expectación de (2,65) para las funciones de onda de Slater $\Psi_S = |\phi_1 \dots \phi_N|$, la energía a ser minimizada es:

$$E[\Psi_S] = \langle \Psi_S | \widehat{H} | \Psi_S \rangle \equiv E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N] \tag{2.68}$$

Como se requiere que los resultados sean ortonormales se escribe al Lagrangiano como:

$$L[\Psi_S] = L_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N] - \sum_{i,j=1}^{N} \mu_{ij} [\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}] \tag{2.69}$$

El mínimo es alcanzado por:

$$\frac{\delta L_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]}{\delta \phi_i(x)} = \frac{\delta E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]}{\delta \phi_i(x)} - \sum_{j=1}^{N} (\mu_{ij} + \mu ji)\phi_j(x) = 0 \tag{2.70}$$

se propone una solución:

$$\mu_{ij} = \frac{1}{2}\epsilon_i \delta_{ij} \tag{2.71}$$

de esta forma:

$$\frac{\delta E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N]}{\delta \phi_i(x)} = \epsilon_i \phi_i(x) \tag{2.72}$$

Las soluciones ortonormales de esta ecuación cumpliran con las condiciones necesarias de un mínimo, para hallarlas es necesario estimar la E_{HF}.

Se tiene que:

$$E_{HF}[\phi_1 \dots \phi_N] = \langle \Psi_S | \widehat{h} | \Psi_S \rangle + \langle \Psi_S | \widehat{U} | \Psi_S \rangle \tag{2.73}$$

donde:

$$\langle \Psi_S | \widehat{h} | \Psi_S \rangle \equiv h[\phi_1 \dots \phi_{N_e}] = \sum_{m=1}^{N} \langle \phi_m | \widehat{h}_1 | \phi m \rangle \tag{2.74}$$

es la energía de un solo cuerpo definida como la suma de la energía cinética y la energía "externa"debido al núcleo estático, y $\widehat{h}_1$es:

$$\widehat{h}_1 = -\frac{\hbar^2}{2\mu_e}\nabla^2 + \nu(\boldsymbol{r}) \tag{2.75}$$

además, la energía de dos electrones puede ser escrita como:

$$\langle \Psi_S | \widehat{U} | \Psi_S \rangle = \frac{e^2}{2} \sum_{n,m=1;\ n \neq m}^{N} \left\langle \phi_n \phi_m \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_n \phi_m \right\rangle - \left\langle \phi_n \phi_m \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_m \phi_n \right\rangle \equiv J[\phi_1 \dots \phi_N] + K[\phi_1 \dots \phi_N] \tag{2.76}$$

Donde la energía directa de Hartree es:

$$J[\phi_1 \dots \phi_N] = \frac{e^2}{2} \sum_{n,m=1}^{N} \left\langle \phi_n \phi_m \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_n \phi_m \right\rangle \tag{2.77}$$

y la energía de intercambio es:

$$K[\phi_1 \dots \phi_N] = -\frac{e^2}{2} \sum_{n,m=1}^{N} \left\langle \phi_n \phi_m \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_m \phi_n \right\rangle \tag{2.78}$$

La energía directa es numéricamente igual a la energía de Hartree $E_H[n]$ el cuál es un funcional de la densidad electrónica de la función de onda de Slater. La densidad electrónica $n(\boldsymbol{r}) = \langle \Psi_S | \widehat{n}(\boldsymbol{r}) | \Psi_S \rangle = \sum_{m=1}^{N_e} |\phi_m(\boldsymbol{r}, s)|^2$, de esta forma:

$$E_H[n] = \frac{e^2}{2} \int \int \frac{n(\boldsymbol{r}) n(\boldsymbol{r'})}{|\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'}|} \; d^3r \; d^3r' \tag{2.79}$$

La energía de intercambio es numéricamente igual a $E_X[\rho]$ la cuál es un funcional de la matriz de densidad definida por:

$$\rho(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x'}) = \sum_{m=1}^{N} \phi_m(\boldsymbol{x}) \; \phi_m(\boldsymbol{x'}) \tag{2.80}$$

de esta forma:

$$E_X[\rho] = -\frac{e^2}{2} \int \int \frac{|\rho(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x'})|^2}{|\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r'}|} dx \; dx' \tag{2.81}$$

es importante notar que: $\int \rho(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x'}) ds = n(\boldsymbol{r})$.

La matriz de densidad es idempotente, es decir:

$$\int \rho(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x''}) \; \rho(\boldsymbol{x''}, \boldsymbol{x'}) \; d^3x'' = \rho(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x'}) \tag{2.82}$$

Este resultado muestra que la matriz de densidad es un operador de proyección, dentro del espacio de orbitales el cual define la función de onda de Slater. Con la energía directa y energía de intercambio también se definen sus derivadas funcionales.

$$\frac{\delta J}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})} = \frac{1}{2}\sum_{n,m}\frac{\delta}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})}\left\langle \phi_n\phi_m \left| \frac{e^2}{r_{12}} \right| \phi_n\phi_m \right\rangle = \frac{e^2}{2}\sum_{n,m}\frac{\delta}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})}\int\int \frac{\phi_n(\boldsymbol{x_1})^2\phi_m(\boldsymbol{x_2})^2}{|\boldsymbol{r_1}-\boldsymbol{r_2}|}dx_1dx_2$$

$$= \frac{e^2}{2}\sum_{n,m}\left(2\delta_{in}\phi_n(\boldsymbol{x})\int\frac{\phi_m(\boldsymbol{x_2})^2}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_2}|}\,dx_2 \;+2\delta_{im}\phi_m(\boldsymbol{x})\int\frac{\phi_n(\boldsymbol{x_1})^2}{|\boldsymbol{r_1}-\boldsymbol{r}|}\,dx_1\right) \tag{2.83}$$

$$= 2e^2\left(\int\frac{n(\boldsymbol{r_2})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_2}|}d^3r_2\right)\;\phi_i(\boldsymbol{x}) = 2\nu_H(\boldsymbol{r})\phi_i(\boldsymbol{x}) \equiv 2\hat{\nu}_H\phi_i(\boldsymbol{x}) \tag{2.84}$$

En la última línea se define el potencial de Hartree:

$$\nu_H(\boldsymbol{r}) = e^2\sum_{m=1}^{N}\int\frac{|\phi_m(\boldsymbol{x})|^2}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'}|}\,d^3r' = e^2\int\frac{n(\boldsymbol{r'})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'}|}\,d^3r' \tag{2.85}$$

Así la energía directa también puede ser escrita como como funcional de orbitales:

$$J[\phi_1\ldots\phi_N] = \frac{1}{2}\sum_{m=1}^{N}\langle\phi_m|\nu_H|\phi_m\rangle = \frac{1}{2}\int\nu_H(\boldsymbol{r})\;n(\boldsymbol{r})\;d^3r = \frac{1}{2}\langle\Psi_S|\widehat{V}_H|\Psi_S\rangle \tag{2.86}$$

Donde $\widehat{V}_H = \sum_{n=1}^{N}\nu_H(\boldsymbol{r}_n)$ es potencial de Hartree. Se realizan los mismo cálculos para la energía de intercambio y se obtiene:

$$\frac{\delta K}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})} = -\frac{e^2}{2}\sum_{n,m}\frac{\delta}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})}\left\langle \phi_n\phi_m \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_m\phi_n \right\rangle \tag{2.87}$$

$$= -\frac{e^2}{2}\sum_{n,m}\left(2\delta_{in}\phi_m(\boldsymbol{x})\int\frac{\phi_m(\boldsymbol{x_2})\phi_n(\boldsymbol{x_2})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_2}|}dx_2 \;+\; 2\delta_{im}\phi_n(\boldsymbol{x})\int\frac{\phi_n(\boldsymbol{x_2})\phi_m(\boldsymbol{x_2})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_2}|}dx_2\right) \tag{2.88}$$

$$= -2e^2\sum_{n}\int\frac{\phi_n(\boldsymbol{x_2})\phi_i(\boldsymbol{x_2})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r_2}|}\;dr_2\;\phi_n(\boldsymbol{x}) = 2\widehat{K}\phi_i(\boldsymbol{x}) \tag{2.89}$$

La última igualdad está basada en la deficición del operador de intercambio de una partícula:

$$\widehat{K}_1\psi(\boldsymbol{x}) \equiv -e^2\sum_{m=1}^{N}\phi_m(\boldsymbol{x})\int\frac{\phi_m(\boldsymbol{x'})\psi(\boldsymbol{x'})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'}|}dx' = -e^2\int\frac{\rho(\boldsymbol{x},\boldsymbol{x'})\psi(\boldsymbol{x'})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'}|}dx' \tag{2.90}$$

Entonces la energía de intercambio escrita como un funcional de los orbitales es:

$$k[\phi_1\ldots\phi_N] = \frac{1}{2}\sum_{n=1}^{N}\left\langle\phi_n\;\middle|\;\widehat{K}_1\;\middle|\;\phi_n\right\rangle = \frac{1}{2}\left\langle\Psi_S\;\middle|\;\widehat{Q}_H\;\middle|\;\Psi_S\right\rangle \tag{2.91}$$

donde $\widehat{Q}_H = \sum_{n=1}^{N} \widehat{K}_n$ es operador total de intercambio. Las otras derivadas funcionales que se necesitan son:

$$\frac{\delta}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})} \int \phi_n(\boldsymbol{x'})\nabla^2\phi_n(\boldsymbol{x'})d^3x' = 2\nabla^2\phi_n(\boldsymbol{x})\delta_{in} \tag{2.92}$$

y

$$\frac{\delta}{\delta\phi_i} \int \phi_n(\boldsymbol{x'})\nu(\boldsymbol{r'})dx' = 2\nu(\boldsymbol{r})\phi_n(\boldsymbol{x})\delta_{in} \tag{2.93}$$

así

$$\frac{\delta}{\delta\phi_i(\boldsymbol{x})} \int \phi_n(\boldsymbol{x'})\widehat{h}(\boldsymbol{r'})\phi_n(\boldsymbol{x'})dx' = 2\widehat{h}\phi_n(\boldsymbol{x})\delta_{in} \tag{2.94}$$

Sustituyendo estos términos en la ecuación (2,72), se obtienen las Ecuaciones de Hartree-Fock:

$$\widehat{F}\phi_i(\boldsymbol{x}) = \epsilon_i\phi_i(\boldsymbol{x}) \tag{2.95}$$

donde:

$$\widehat{F} = \widehat{h} + \nu_H(\boldsymbol{r}) + \widehat{K}_1 \tag{2.96}$$

Estas ecuaciones se parecen mucho a las ecuaciones de eigenvalores de la ecuación de Schrödinger, para el caso de un electrón, solo que en vez de un Hamiltoniano regular se tiene un operador de Fock que incluye el intercambio no-local. Se mostró también que $\widehat{K}$ es Hermítico y por lo tanto también lo es $\widehat{F}$, es decir, $\langle\phi|\widehat{F}|\psi\rangle = \langle\psi|\widehat{F}|\phi\rangle^*$, de esta forma se pueden elegir las soluciones de eigenvalores ortonormales y también muestra que suponer $\mu_{ij} = \frac{1}{2}\epsilon_i\delta_{ij}$, es correcto.

Debido a que $\nu_H(\boldsymbol{r})$ y $\widehat{K}$ dependen de ϕ_m, las Ecuaciones de Hartree Fock son fundamentalmente diferentes a la Ecuación de Schrödinger, ya que no son ecuaciones lineales.

Así la suma de la energía de los orbitales es:

$$\sum_{m=1}^{N} \epsilon_m = \sum_{m=1}^{N} \langle\phi_m|\widehat{F}|\phi_m\rangle = \sum_{m=1}^{N} [\langle\phi_m|\widehat{h}_1|\phi_m\rangle + \langle\phi_m|\widehat{\nu}_H + \widehat{K}_1|\phi_m\rangle] \tag{2.97}$$

$$= h[\phi_1, \ldots, \phi_N] + 2J[\phi_1, \ldots \phi_N] + 2K[\phi_1, \ldots \phi_N] \tag{2.98}$$

Esto muestra que la suma de los orbitals no es igual a la energía de la función de onda ya que, la energía directa y de intercambio están duplicadas, por lo tanto la Energía de Hartree Fock es:

$$E_{HF}[\phi_1, \ldots, \phi_N] = \sum_{m=1}^{N} \epsilon_m - (J[\phi_1, \ldots, \phi_N] + K[\phi_1, \ldots, \phi_N]) \tag{2.99}$$

2.4.2. Estructura Cerrada

Para moléculas con un número par de electrones en un estado singlete de spin, es posible la siguiente estructura en la función de onda de Slater. Se puede asumir que los 2N orbitales-spin, vienen en pares: $\phi_{2j-1}(x) = \psi_j(\boldsymbol{r})\alpha(\omega)$ y $\phi_{2j}(x) = \psi_j(\boldsymbol{r})\beta(\omega)$, así cada orbital ψ_j, $j = 1, \ldots, N/2$ está doblemente ocupado por electrones de cada spin. Mediante esta constricción se obtiene el Estado Base de Hartree Fock Restringido, algunas veces será de mayor energia que el del caso no restringido, sin embargo, la función de onda tendrá un spín bien definido lo cual puede resultar ventajoso para algunas aplicaciones.

La energía de Hartree Fock Restringida (RHF por sus siglas en inglés), es para el caso de una estructura cerrada esencialmente lo mismo excepto por cuestiones de conteo. Se pueden formular todas las expresiones usando unicamente los orbitales espaciales, en efecto, la energía de RHF está dada por:

$$E_{RHF}[\psi_1, \ldots, \psi_{N/2}] = 2\sum_{m=1}^{N/2} \langle \psi_m | \widehat{h} | \psi_m \rangle + 4J[\psi_1, \ldots, \psi_{N/2}] + 2K[\psi_1, \ldots, \psi_{N/2}] \tag{2.100}$$

Donde $J\ [\psi_1, \ldots, \psi_{N/2}]$ y $K\ [\psi_1, \ldots, \psi_{N/2}]$ son los funcionales de orbital antes hallados. La razón por la que se multiplican es debido a que cada orbital está doblemente ocupado así que tiene doble contribución. La parte directa es multiplicada por cuatro ya que la densidad es multiplicada por dos, y la parte directa depende de la densidad multiplicada por sí misma, finalmente la parte de intercambio está multiplicada por dos ya que sólo $\alpha-\alpha$ y $\beta-\beta$ contribuyen mientras que $\alpha-\beta$ y $\beta-\alpha$ no.

Por lo tanto las ecuaciones de RHF son:

$$\left(-\frac{\hbar}{2\mu e}\nabla^2 + \nu(\boldsymbol{r}) + \nu_H(\boldsymbol{r})\right)\ \psi_m(\boldsymbol{r}) + \widehat{K}_1\psi_m(\boldsymbol{r}) = \epsilon_m\psi_m(\boldsymbol{r}) \tag{2.101}$$

donde:

$$\nu_H(\boldsymbol{r}) = 2e^2 \sum_{m=1}^{N/2} \int \frac{|\psi_m(\boldsymbol{r})|^2}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r}|} d^3r' \quad (RHF) \tag{2.102}$$

$$\widehat{K}_1\psi(\boldsymbol{r}) \equiv -e^2 \sum_{m=1}^{N/2} \psi_m(\boldsymbol{r}) \int \frac{\psi_m(\boldsymbol{r'})\psi(\boldsymbol{r'})}{|\boldsymbol{r}-\boldsymbol{r'}|} dr' \quad (RHF) \tag{2.103}$$

Es importante notar que la interacción de Hartree es entre cada electrón y todos los demás sin importar cual sea su spin, mientras que la interacción de intercambio involucra cada electrón con todos los demás electrones del mismo spin.

2.5. Orbitales Atómicos y conjuntos de Bases Gaussianas

El problema de contar con "buenos" conjuntos de funciones base, radica en determinar que es "bueno". Se requieren bases pequeñas que puedan describir electrones, una fuente natural de estas bases son los orbitales atómicos. Éstos son parecidos a la forma de los polinomios exponenciales de tiempo, así una opción es:

$$\overset{A}{\chi}_{lm}(\boldsymbol{r}) = \xi_{lm}^{\zeta_A}(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{R}_A) \tag{2.104}$$

donde:

$$\xi_{lm}^{\zeta}(\boldsymbol{r}) = r^l e^{-\zeta r} Y_{lm}(\theta, \phi) \tag{2.105}$$

Donde Y_{lm}son los armónicos esféricos. Es posible también apropiar combinaciones de estas funciones para hacerlas todas reales. Estas funciones tienen una propiedad analítica deseada: sus derivadas en l, muestran una cúspide de orden correcto y estructura en $\boldsymbol{r} = \boldsymbol{R}_A$.

Existen fórmulas analíticas para realizar el traslape e integrales de un solo cuerpo, sin embargo, no existen fórmulas convenientes para las integrales de dos cuerpos. Otra opción más conveniente pero menos natural ya que no tiene una cúspide, es el uso de Funciones Gaussianas, por ejemplo:

$$\xi_{lm}^{\zeta}(\boldsymbol{r}) = r' \left(\sum_{\mu} a_{\mu,l} e^{-\beta_\mu r^2} \right) Y_{lm}(\theta, \phi) \tag{2.106}$$

Donde $a_{\mu,l}$ son llamados çoeficientes de contreacción", éstos son elegidos tal que $(\sum_\mu a_{\mu,l} e^{-\beta_\mu r^2})$ se asemeja a $e^{-\zeta r}$. Existen algoritmos rápidos y efectivos apara resolver integrales de dos cuerpos utilizando funciones Gaussianas.

2.6. Enfoque De Roothan y Hall

Se ha visto que se puede llegar a las ecuaciones de Hartree Fock mediante la búsqueda de la función de Slater que minimice el funcional de Hartree Fock, sin embargo, implementar una solución a dichas ecuaciones es muy complicado si no imposible en la práctica. Un enfoque más práctico que mantiene la escencia de la aproximación de Hartree Fock fue desarrollado por Roothan y Hall, dicho enfoque trata de hallar la función de Slater óptima de orbitales constringidos a un espacio vectorial finito formado por funciones bases llamadas orbitales atómicos, $\chi_\sigma(\boldsymbol{x})$, $\sigma = 1, \ldots, M$, así, un conjunto de N orbitales moleculares $\phi_n(\boldsymbol{x})$ $(n = 1, \ldots N)$ en un determinante $\Psi_S[C]$ serán:

$$\phi_n(\boldsymbol{x}) = \sum_{\sigma=1}^{M} \chi_\sigma(\boldsymbol{x}) C_{\sigma n} \tag{2.107}$$

Los coeficientes $C_{\sigma n}$ forman una matriz $M \times N$, llamada matriz de coeficientes MO del determinante. es importante señalar que para que tenga sentido $M > N$. El funcional de energía de Hartree Fock ahora se convierte en una función de coeficientes $C_{\sigma n}$, la constricción de que los coeficientes sean ortonormales, $\langle \phi_n | \phi_m \rangle = \delta_{nm}$, se convierte en:

$$\delta_{nm} = \left\langle \sum_{\sigma=1}^{M} \chi_\sigma C_{\sigma n} | \sum_{\sigma'=1}^{M} \chi_{\sigma'} C_{\sigma' m} \right\rangle = (C^T S C)_{mn} \tag{2.108}$$

donde se utiliza notación de álgebra matricial y la matriz S de $M \times M$ es definida por:

$$S_{\sigma\sigma'} = \langle \chi_\sigma | \chi_{\sigma'} \rangle \tag{2.109}$$

y debido a la condición de ortonormalidad:

$$C^T S C = I_N \tag{2.110}$$

donde I_N es una matriz de $N \times N$ unitaria.

Se quiere hallar una expresión para el valor de expectación del operador de un solo cuerpo en una función de onda de Slater por medio de:

$$\langle \Psi_S | \widehat{O} | \Psi_S \rangle = \sum_{n=1}^{N} \langle \phi_n | \widehat{O}_1 | \phi_n \rangle = Tr[C^T O C] \tag{2.111}$$

donde O es la matriz $M \times M$ en la base de Orbitales Atómicos

$$O_{\sigma\sigma'} = \langle \chi_\sigma | \widehat{O}_1 | \chi_{\sigma'} \rangle \tag{2.112}$$

se acostumbra definir la matriz de densidad $M \times M$:

$$P = C C^T \tag{2.113}$$

se puede escribir:

$$\langle \Psi_S | \widehat{O} | \Psi_S \rangle = Tr[C^T O C] = Tr[PO] \tag{2.114}$$

para éste último paso se utiliza el hecho de que la traza del producto de dos matrices es invariante al orden de multiplicación.

Es importante notar que la matriz de densidad es idempotente, es decir:

$$PSP = CC^T SCC^T = CC^T = P \tag{2.115}$$

se puede ver que Pes una matriz simétrica, además para cada vector $\nu^T P \nu = \nu^T C C^T \nu = (C^T \nu)(C^T \nu) \geq 0$ y también:

$$Tr[PS] = Tr[CC^T S] = Tr[C^T S C] = N \tag{2.116}$$

Finalmente para el operador de dos cuerpos se requiere de J y K, entonces:

$$[kl|mn] = \sum_{\sigma,\sigma',\tau,\tau'}^{N} C_k^T C_{\sigma' l} [\sigma\sigma'|\tau\tau'] C_{m\tau}^T C_{\tau' n'} \tag{2.117}$$

así:

$$J[C] = \frac{e^2}{2} C_{n\sigma}^T C_{\sigma' l} [\sigma\sigma'|\tau\tau'] C_{m\tau}^T C_{\tau' m} \tag{2.118}$$

$$K[C] = -\frac{e^2}{2} C_{n\sigma}^T C_{\sigma' m} [\sigma\sigma'|\tau\tau'] C_{m\tau}^T C_{\tau' n'} \tag{2.119}$$

Donde se usa la convención de que todos los índices repetidos representan sumatoria, los índices latinos se suman de 1a N, y los índices griegos de 1a M. Primero se puede realizar la sumatoria sobre n, m y se obtiene:

$$J[C] = \frac{e^2}{2} P_{\sigma'\sigma} [\sigma\sigma'|\tau\tau'] \tag{2.120}$$

$$K[C] = -\frac{e^2}{2} P_{\sigma\tau'} [\sigma\sigma'|\tau\tau'] P_{\sigma'\tau} \tag{2.121}$$

En la última expresión haciendo uso de que Pes una matriz simétrica podemos colocar los índices como:

$$K[C] = -\frac{e^2}{2} P_{\sigma'\sigma} [\sigma\sigma'|\tau\tau'] P_{\tau'\tau} \tag{2.122}$$

así:

$$J[C] + K[C] = \frac{e^2}{2} P_{\sigma'\sigma} ([\sigma\sigma'|\tau\tau'] - [\sigma\tau'|\tau\sigma']) P_{\tau\tau'} \tag{2.123}$$

Finalmente definimos:

$$V_{IJ} \equiv V_{\sigma\sigma',\tau\tau'} = [\sigma\sigma'|\tau\tau'] - [\sigma\tau'|\tau\sigma'] = [\sigma\sigma'|\tau\tau'] - [\sigma\tau'|\sigma'\tau] \tag{2.124}$$

Haciendo uso del doble índice $I \equiv (\sigma\sigma'')$ y $J = (\sigma\sigma''')$, tenemos que $V_{IJ} = V_{JI}$ como puede verse de:

$$V_{IJ} = V_{\sigma\sigma',\tau\tau'} = [\sigma\sigma'|\tau\tau'] - [\sigma\tau'|\sigma'\tau] = [\tau\tau'|\sigma\sigma'] - [\tau\sigma'|\tau'\sigma] = V_{\tau\tau'\sigma\sigma'} \tag{2.125}$$

y por lo tanto:

$$J[C] + K[C] = \frac{e^2}{2} P^t V P \tag{2.126}$$

Donde ahora no se considera a P como una matriz $M \times M$, sino como un vector columna de M^2 elementos. P^t, es el correspondiente vector columna de M^2 elementos, y de forma similar, V no es un tensor $M \times M \times M \times M$ pero si una matriz de $M^2 \times M^2$. De esta forma la Energía de Hartree Fock puede ser escrita como:

$$E_{HF}[P] = P^t h + \frac{1}{2} P^t V P \tag{2.127}$$

y ahora la variable que no se conoce es la matriz de densidad P. Se quuiere minimizar E_{HF} con respecto de P, sin embargo, se requiere imponer dos tipos de constricciones, en primer lugar se necesita

especificar el objeto de las constricciones:

$$Tr[PS] = N \tag{2.128}$$

$$G = PSPS - PS = 0 \tag{2.129}$$

Para minimizar la energía se define el lagrangiano:

$$L[P] = E_{HF}[P] - \mu(P^t S - N) - \Lambda^t G \tag{2.130}$$

El número μy la matriz Λ de $M \times M$, son multiplicadores de Lagrange. La ecuación algebraica de Hartree Fock es ahora: $\dfrac{\delta L}{\delta P_{\sigma\tau}} = 0$, entonces se deriva:

$$\frac{\delta E_{HF}}{\delta P_I} = h_I + \frac{1}{2}(P_J V_{JI} + V_{IJ} P_J) = h_I + V_{IJ} P_J \tag{2.131}$$

Donde una vez más se asume la convención de que los índices repetidos representan suma. Esta expresión se puede escribir de forma mas compacta como:

$$\frac{\delta E_{HF}}{\delta P} = h + VP \equiv F \tag{2.132}$$

Este gradiente es lo que llamamos "Matriz de Fock: F", en nuestra notación F es un vector M^2 F_I, con índice I, pero a continuación se considerará como un amatriz con dos índices $F_{\sigma\sigma'}$. La constricción puede deducirse de forma similar, y se obtiene:

$$\frac{\delta L}{\delta P} = F - \mu S - (SPS\Lambda + S\Lambda PS - S\Lambda) \tag{2.133}$$

donde Fes siempre una matriz simétrica para cualquier P.
La condición para el mínimo es:

$$F - \mu S - (SPS\Lambda + S\Lambda PS - S\Lambda) = 0 \tag{2.134}$$

multiplicando SP por la izquierda:

$$SPF - \mu SPS - SPS\Lambda PS = 0 \tag{2.135}$$

multiplicando PS por la derecha:

$$FPS - \mu SPS - SPS\Lambda PS = 0 \tag{2.136}$$

restando las dos expresiones anteriores obtenemos:

$$SPF - FPS = 0 \tag{2.137}$$

El conjunto de ecuaciones que debemos resolver simultáneamente es:

$$SPF - FPS = 0 \tag{2.138}$$

$$PSP = P \tag{2.139}$$

$$F = h + VP \tag{2.140}$$

$$Tr[PS] = N \tag{2.141}$$

y una forma práctica de hacerlo es volviendo a la matriz C, en estos términos las ecuaciones se convierten en:

$$SCC^T F - FCC^T S = 0 \tag{2.142}$$

$$F = h + VCC^T \tag{2.143}$$

$$C^T SC = I_N \tag{2.144}$$

Estas ecuaciones se pueden resolver si imponemos que:

$$FC = SCE \tag{2.145}$$

$$F = h + VCC^T \tag{2.146}$$

donde E es una matriz diagonal de $M \times M$, y en efecto, de esta ecuación también se tiene debido a la simetría de F y S:

$$C^T F = EC^T S \tag{2.147}$$

multiplicando por la izquierda por SC se tiene:

$$SCC^T F = SCEC^{TS} \tag{2.148}$$

usando la ecuación $FC = SCE$ del lado derecho obtenemos la ecuación $SCC^T F - FCC^T S = 0$, mas aún, multiplicando la ecuación $FC = SCE$ por C^T se obtiene: $C^T FC = C^T SCE$, del lado izquierdo reemplazamos $C^T F$ por $EC^T S$ y obtenemos:

$$[E, C^T SC] = 0 \tag{2.149}$$

Hemos hallado que $C^T SC$ es conmutativa con un matriz diagonal. Si no hay dos elementos en la diagonal de E, entonces $C^T SC$ es diagonal. Se sabe que los enteros de la diagonal deben ser positivos ya que S es positiva, además se han elegido las normas de las columnas de C tal que todos los elementos diagonales de $C^T SC$ sean iguales a 1. En este caso $C^T SC = I$. Cuando hay varios elementos en la diagonal de E que son exactamente iguales, entonces se pueden tomar combinaciones lineales de las correspondientes columnas de la matriz C, sin alterar sus eigenestados. De esta forma se puede generar siempre una situación que permita: $C^T SC = I$, y así se pueden encontrar los eigenestados generalizados y egenvalores de F el cuál es de hecho el proceso para hallar el mínimo.

Ya que la ecuación: $FC = SCE$ es la ecuación algebraica de Hartree Fock, es muy común que los programas resuelvan de forma auto consistente dicha ecuación. Este proceso es apropiado para sistemas pequeños a medianos, pero para sistemas más grandes sería más conveniente minimizar directamente el Lagrangiano mediante el gradiente y por supuesto, se necesitan iteraciones ya que una búsqueda debe hacerse para el multiplicador de Lagrange Λ.

2.7. Software Utilizado

Los fundamentos de la teoría descrita están implementados en diferentes paquetes computacionales, para los cáclulos de este trabajo de utilizó el programa Gaussian 09 (G09) [22] que es una referencia obligada en todos los cálculos de Química Cuántica. El método de Hartree Fock implementado en Gaussian usa la aproximación en la cual la repulsión de Coulomb de electrón a electrón es promediada para calcular los orbitales moleculares.

El conjunto base es un conjunto de funciones de onda que describen la forma de los orbitales atómicos, los orbitales moleculares son calculados usando un modelo teórico seleccionado por medio de la combinación lineal de orbitales atómicos. Para este trabajo se utilizó la base 6-31G(d,p), esto es que cada electrón de la capa interna se describe con una función contraida, combinación lineal de 6 funciones Gaussianas, y cada electrón de la capa de valencia se describe con dos funciones una interna formada por combinación lineal de tres funciones Gaussianas y una función externa también Gaussiana. A cada átomo distinto de H se le añade un conjunto de orbitales d (o f) y a cada átomo de H se le añade un conjunto de orbitales 2p.

Los modelos matemáticos usados para los cálculos usando matrices cortan el espacio N-dimencional en pequeños sub sistemas que pueden ser descritos por N ecuaciones lineales, estas ecuaciones pueden ser resueltas en cuanto una de ellas se resuelva, por ello se debe tomar una propuesta inicial de solución y resolver las otras de forma recursiva. Una vez que todas las soluciones son obtenidas, la propuesta inicial puede ser modificada y los calculos se repiten. Este proceso se realiza hasta que la nueva solución sea la misma o no diste mucho de la anterior, a esto se le llama convergencia y en ese momento los cálculos terminan.

Para la construcción de la molécula se utilizó el programa Molden [23], y para la visualización de las estructuras el programa Chemcraft [24]. Las gráficas de perfiles energéticos se ralizaron con Excel.

La Estructura Cristalográfica de la Quercetina se simuló con la realización de un programa en Fortran [27] [28], utilizando los datos de las referencias experimentales [17] [21].

Capítulo 3

RESULTADOS

3.1. Análisis de los Datos Experimentales de la Estructura de Quercetina

La estructura cristalográfica de la Quercetina fue obtenida por primera vez por el grupo de M. Rossi de Estados Unidos en 1985 [17]. Posteriormente el grupo de Guang-Zhu Jin [21] obtuvo independientemente la estructura en 1989.

Las dos estructuras contienen dos moléculas de agua por una molécula de Quercetina (dihidratos de Quercetina), desde entonces no se ha obtenido una estructura de Quercetina pura sin agua, lo que indica que la presencia de las moléculas de agua es crucial para la estabilización del cristal, por lo que es muy importante considerar la estructura de Quercetina (y de los flavonoides de estructura parecida) con la interacción con moléculas de agua.

El primer grupo [17] hace énfasis en la dificultad de obtener un cristal de suficiente calidad para utilizarlo en la difracción de Rayos X, obteniéndolo finalmente por método de evaporación de la solución de etanol con agua. En el experimento se utilizó radiación Cuκ_α con la longitud de onda de 1.5418 $\mathring{A}$.

Utilizando un método que ha permitido la localización de los hidrógenos (que normalmente es una tarea casi imposible en los estudios de Rayos X). Se reporta una configuración casi planar de la molécula de Q, con el ángulo de torsión del anillo B de 7°. Las coordenadas de los átomos se reportan en términos de la celda unitaria de cristal con parámetros de la celda: $a = 13{,}060\mathring{A}, b = 16{,}564\mathring{A}, c = 3{,}725\mathring{A}$, ángulos de la celda: $\alpha = 92{,}05^o, \beta = 94{,}39^o, \gamma = 120{,}55^o$ y grupo de simetría es $P\bar{1}$. Utilizando estos datos se ha escrito un programa (ver el Anexo 1) que nos permitió construir la estructura cristalina en el formato de archivo pdb, y calcular los parámetros estructurales de la molécula, como son las longitudes de enlace y ángulos de valencia

En las figuras 3.1 y 3.2 se muestran las estructuras de Quercetina con los parámetros estructurales, que corresponden a las tablas 3.1 y 3.2

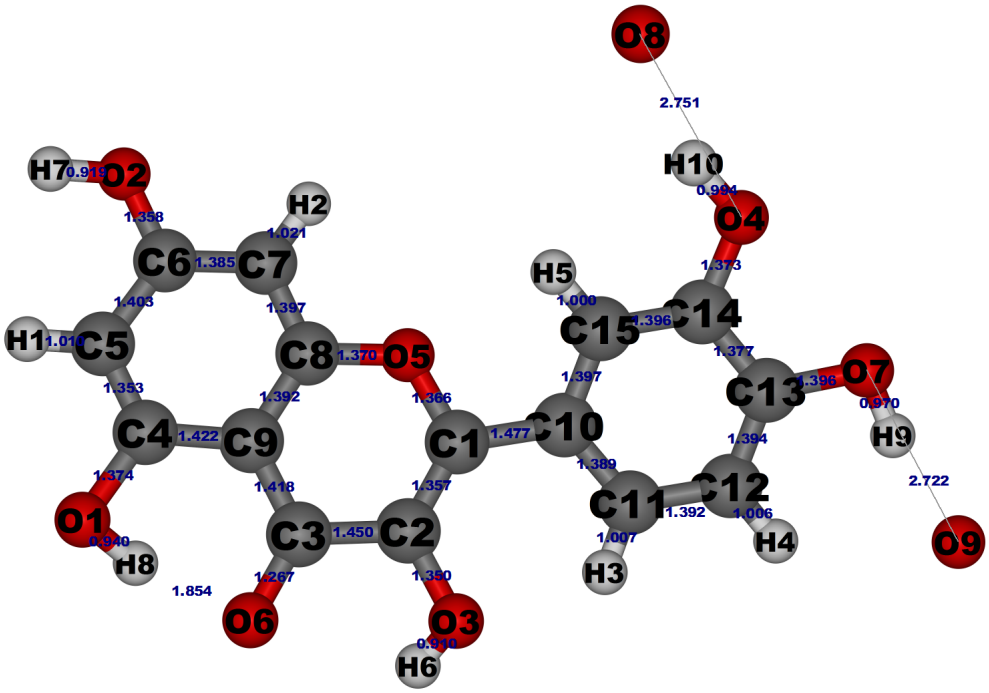


Figura 3.1: Longitudes de enlaces ($\AA$) obtenidos para la estructura de [17], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original

Tabla 3.1: Distancias entre átomos ($\AA$)

C(1)-C(2)	1.3566	C(4)-C(5)	1.3532	C(7)-C(8)	1.3971	C(11)-H(3)	1.0075	C(15)-H(5)	1.009
C(1)-C(10)	1.4775	C(4)-C(9)	1.4218	C(7)-H(2)	1.0207	C(12)-C(13)	1.3938	O(1)-H(8)	0.9397
C(1)-O(5)	1.3660	C(4)-O(1)	1.3741	C(8)-C(9)	1.3424	C(12)-H(4)	1.0060	O(3)-H(6)	0.9102
C(2)-C(3)	1.4500	C(5)-C(6)	1.4028	C(8)-O(5)	1.3697	C(13)-C(14)	1.3765	O(3)-C(2)	1.3498
C(2)-O(3)	1.3498	C(5)-H(1)	1.0104	C(10)-C(11)	1.3886	C(13)-O(7)	1.3953	O(2)-H(7)	0.9190
C(3)-C(9)	1.4173	C(6)-C(7)	1.3854	C(10)-C(15)	1.3967	C(14)-C(15)	1.3958	O(4)-H(10)	0.9941
C(3)-O(6)	1.2675	C(6)-O(2)	1.3576	C(11)-C(12)	1.3922	C(14)-O(4)	1.3732	O(7)-H(9)	0.9694

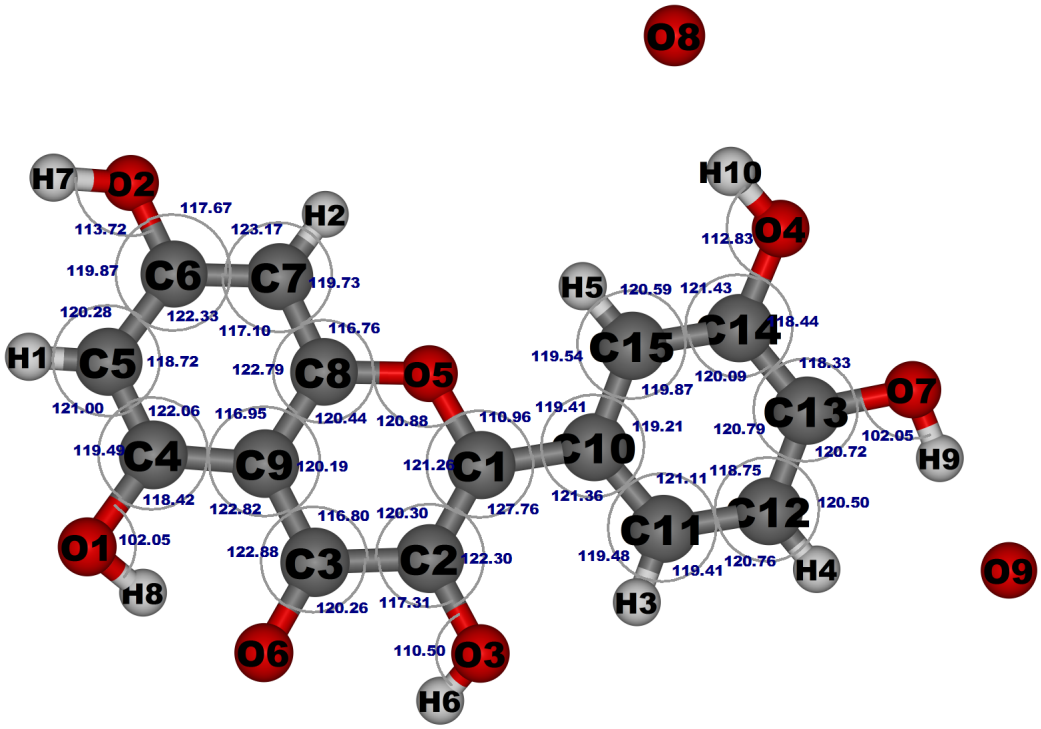
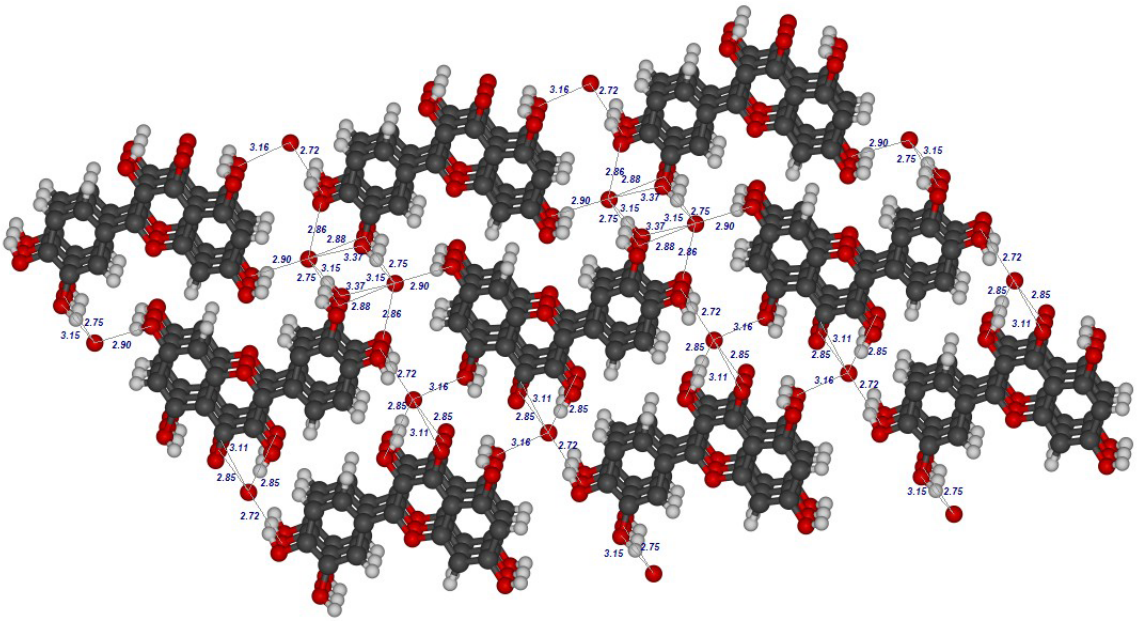


Figura 3.2: Ángulos de valencia (°) obtenidos para la estructura de [17], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original

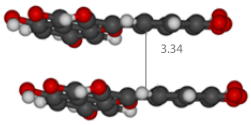
Tabla 3.2: Ángulos entre átomos (°)

C(2)-C(1)-C(10)	127.7654	C(7)-C(6)-O(2)	117.6720	C(11)-C(12)-H(4)	120.7664
C(2)-C(1)-O(5)	121.2571	C(6)-C(7)-C(8)	117.1179	C(13)-C(12)-H(4)	120.4791
C(10)-C(1)-O(5)	110.9548	C(6)-C(7)-H(2)	123.1534	C(12)-C(13)-C(14)	120.7768
C(1)-C(2)-C(3)	120.2868	C(8)-C(7)-H(2)	119.7287	C(12)-C(13)-O(7)	120.7034
C(1)-C(2)-O(3)	122.2963	C(7)-C(8)-C(9)	122.7644	C(14)-C(13)-O(7)	118.3555
C(3)-C(2)-O(3)	117.3254	C(7)-C(8)-O(5)	116.8092	C(13)-C(14)-C(15)	120.0803
C(2)-C(3)-C(9)	116.8327	C(9)-C(8)-O(5)	120.4167	C(13)-C(14)-O(4)	118.4572
C(2)-C(3)-O(6)	120.2807	C(3)-C(9)-C(4)	122.8594	C(15)-C(14)-O(4)	121.4196
C(9)-C(3)-O(6)	122.8287	C(3)-C(9)-C(8)	120.1621	C(10)-C(15)-C(14)	119.8674
C(5)-C(4)-C(9)	122.0725	C(4)-C(9)-C(8)	116.9407	C(10)-C(15)-H(5)	119.5702
C(5)-C(4)-O(1)	119.4867	C(1)-C(10)-C(11)	121.3364	C(14)-C(15)-H(5)	120.5573
C(9)-C(4)-O(1)	118.4108	C(1)-C(10)-C(15)	119.4065	C(4)-O(1)-H(8)	102.0174
C(4)-C(5)-C(6)	118.7452	C(11)-C(10)-C(15)	119.2403	C(6)-O(2)-H(7)	113.7299
C(4)-C(5)-H(1)	121.0238	C(10)-C(11)-C(12)	121.0947	C(2)-O(3)-H(6)	110.4806
C(6)-C(5)-H(1)	120.2304	C(10)-C(11)-H(3)	119.4871	C(14)-O(4)-H(10)	112.8481
C(5)-C(6)-C(7)	122.3033	C(12)-C(11)-H(3)	119.4145	C(1)-O(5)-C(8)	120.9078
C(5)-C(6)-O(2)	119.8947	C(11)-C(12)-C(13)	118.7540	C(13)-O(7)-H(9)	102.0877

En la Figura 3.3 se muestra la estructura del cristal de Quercetina en tres niveles incluyendo a los oxígenos de las moléculas de agua.



(a) Cristal



(b) Distancia entre Planos

Figura 3.3: Estructura de cristal de Quercetina obtenido con el programa del Anexo 1 a partir de datos [17]. (a) Tres niveles de la estructura cristalina incluyendo los oxígenos de las moléculas de agua. (b) Distancia ($\mathring{A}$) entre dos moléculas apiladas más cercanas

El segundo grupo [21] utilizó una solución de propanol para la cristalización y los mismos parámetros de radiación, los parámetros de la celda resultante son: $a = 14{,}9760A, b = 13{,}031\mathring{A}, c = 3{,}7198\mathring{A}$, ángulos de la celda: $\alpha = 85{,}69^o, \beta = 83{,}97^o, \gamma = 71{,}99^o$. En este trabajo las posiciones de los átomos de hidrógeno no fueron detectados. Se realizó un análisis de los datos de este artículo utilizando el programa elaborado (Anexo 1).

La estructura de la mólecula se muestra en las Figuras: 3.4, 3.5, los parámetros estructurales se muestran en las tablas 3.3 y 3.4, el ángulo de torsión reportado del anillo B es de 8°.

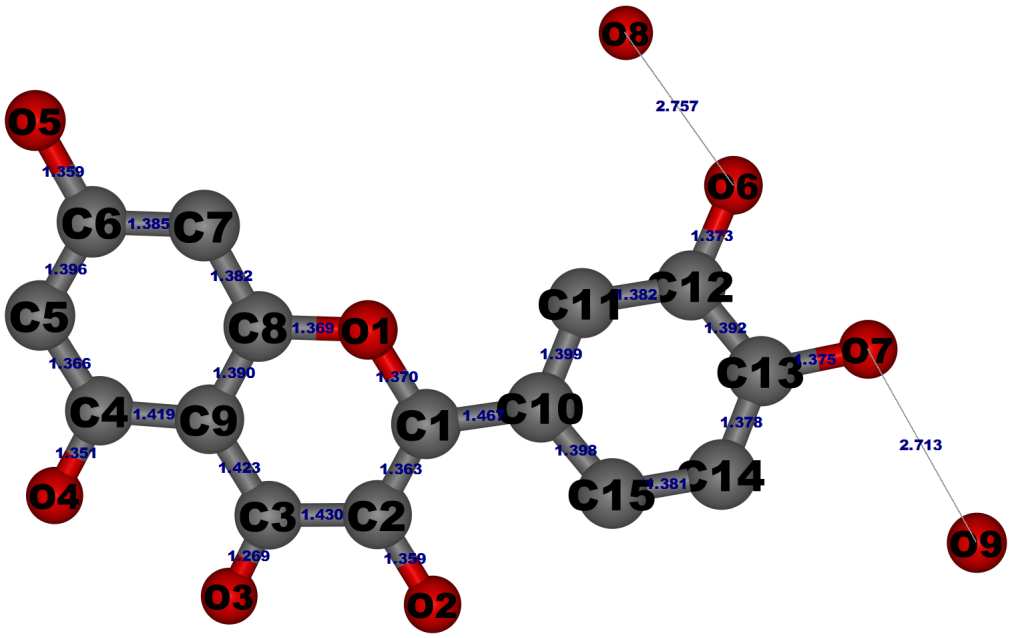


Figura 3.4: Longitudes de enlaces ($\mathring{A}$) obtenidos para la estructura de [21], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original

Tabla 3.3: Distancia entre átomos ($\mathring{A}$)

O(1)-C(1)	1.3707	C(2)-C(3)	1.4297	C(4)-C(9)	1.4192	C(8)-O(1)	1.3687	C(12)-O(6)	1.3730
O(1)-C(8)	1.3687	C(3)-O(3)	1.2690	C(5)-C(6)	1.3965	C(9)-C(8)	1.3897	C(12)-C(13)	1.3913
C(1)-C(2)	1.3630	C(3)-C(9)	1.4232	C(6)-O(5)	1.3592	C(10)-C(15)	1.3984	C(13)-O(7)	1.3741
C(1)-C(10)	1.4675	C(4)-O(4)	1.3509	C(6)-C(7)	1.3858	C(11)-C(12)	1.3982	C(13)-C(14)	1.3780
C(2)-O(2)	1.3580	C(4)-C(5)	1.3653	C(7)-C(8)	1.3813	C(11)-C(12)	1.3817	C(14)-C(15)	1.3805

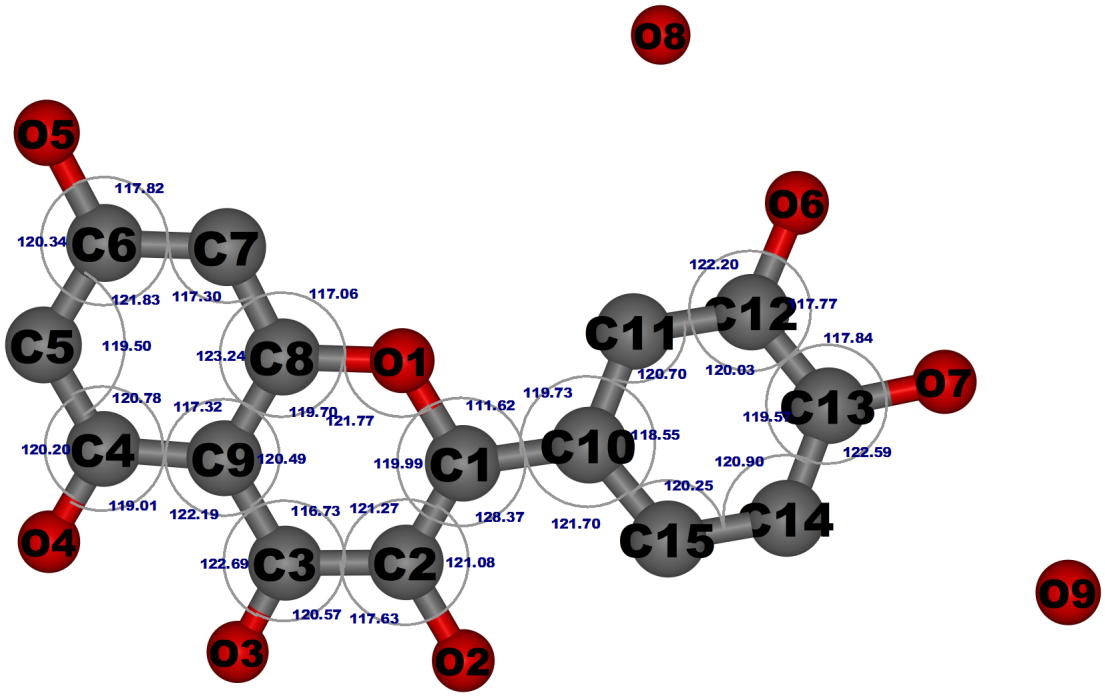
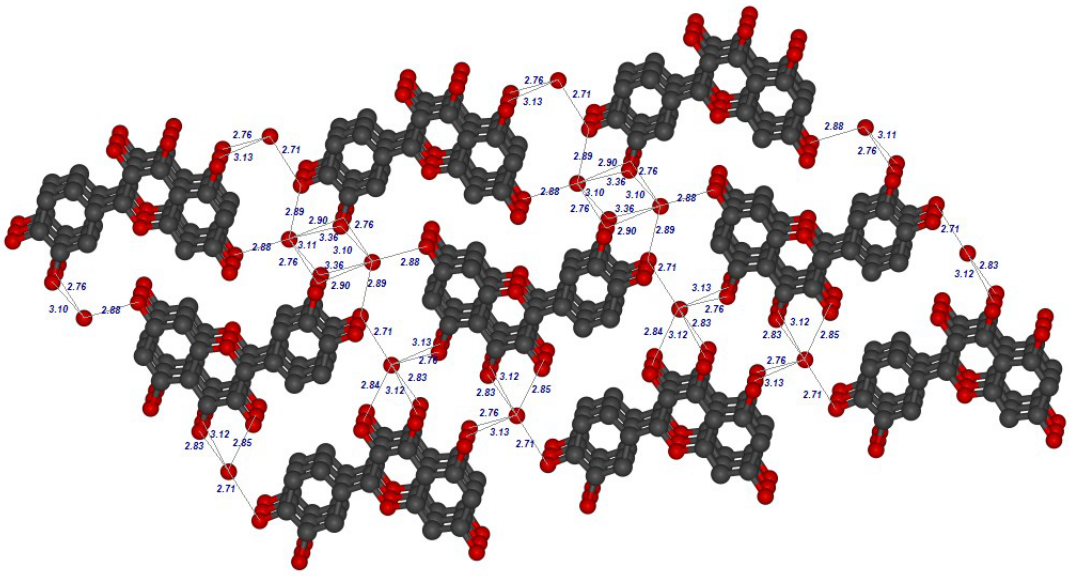


Figura 3.5: Ángulos de valencia (°) obtenidos para la estructura de [21], se conserva la numeración de los átomos de acuerdo al artículo original

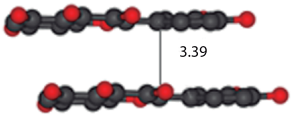
Tabla 3.4: Ángulos entre átomos (°)

C(1)-O(1)-C(8)	121.7232	C(9)-C(4)-C(5)	120.7879	C(1)-C(10)-C(11)	119.7287
O(1)-C(1)-C(2)	120.0338	C(4)-C(5)-C(6)	119.4792	C(1)-C(10)-C(15)	121.6653
O(1)-C(1)-C(10)	111.5780	C(5)-C(6)-O(5)	120.3141	C(15)-C(10)-C(11)	118.5798
C(2)-C(1)-C(10)	128.3686	C(5)-C(6)-C(7)	121.8473	C(10)-C(11)-C(12)	120.6835
C(1)-C(2)-O(2)	121.0962	O(5)-C(6)-C(7)	117.8340	C(11)-C(12)-O(6)	122.1942
C(1)-C(2)-C(3)	121.2328	C(6)-C(7)-C(8)	117.3157	C(11)-C(12)-C(13)	120.0760
O(2)-C(2)-C(3)	117.6515	O(1)-C(8)-C(7)	117.0507	O(6)-C(12)-C(13)	117.7249
C(2)-C(3)-O(3)	120.5757	O(1)-C(8)-C(9)	119.7354	C(12)-C(13)-O(7)	117.8990
C(2)-C(3)-C(9)	116.7466	C(7)-C(8)-C(9)	123.2086	C(12)-C(13)-C(14)	119.5079
O(3)-C(3)-C(9)	122.6765	C(3)-C(9)-C(4)	122.1934	O(7)-C(13)-C(14)	122.5870
O(3)-C(4)-C(9)	120.2148	C(3)-C(9)-C(8)	120.4776	C(13)-C(14)-C(15)	120.9132
O(4)-C(4)-C(9)	118.9972	C(4)-C(9)-C(8)	117.3283	C(14)-C(15)-C(10)	120.2332

En la Figura 3.6 se muestran tres niveles de la esctructura del cristal de Quercetina incluyendo los oxígenos de las moléculas de agua, obtenida con los parámetros del grupo de Guang-Zhu Jin.



(a) Cristal



(b) Distancia entre Planos

Figura 3.6: Estructura de cristal de Quercetina obtenido con el programa del Anexo 1 a partir de datos [21]. (a) Tres niveles de la estructura cristalina incluyendo los oxígenos de las moléculas de agua. (b) Distancia ($\AA$) entre dos moléculas apiladas más cercanas

A pesar de que los parámetros de celda unitaria son diferentes, al reconstruir las moléculas con el programa obtuvimos dos estructuras muy parecidas, con diferencias mínimas. Las dos consisten de las estructuras apiladas con las distancias entre los planos de las moléculas de 3.34 $\AA$ y 3.39 $\AA$ respectivamente.

Con éste análisis se encontró que la presencia de agua en los cristales es la responsable de la configuración que adquiere la molécula, debido a los enlaces de hidrógeno que se forman entre las moléculas de agua y los grupos hidroxilo de la molécula de Quercetina.

3.2. Análisis de las estructuras de tres configuraciones más favorables obtenidas por métodos teóricos

En trabajos previos [29] se realizó la búsqueda de todas las posibles configuraciones de Quercetina utilizando cáclulos ab intitio de HF/6-31G(d,p). Para este trabajo se han escogido tres isómeros cuyas configuraciones de grupos hidroxilos son mas favorables como estructuras iniciales para realizar los cálculos de los perfiles energéticos.

En la Fig. 3.7 se presentan las estructuras antes mencionadas. La nomenclatura se toma de [29] y corresponde a las orientaciones de los grupos hidroxilo respecto a la estructura de mas baja energía (Q00000)

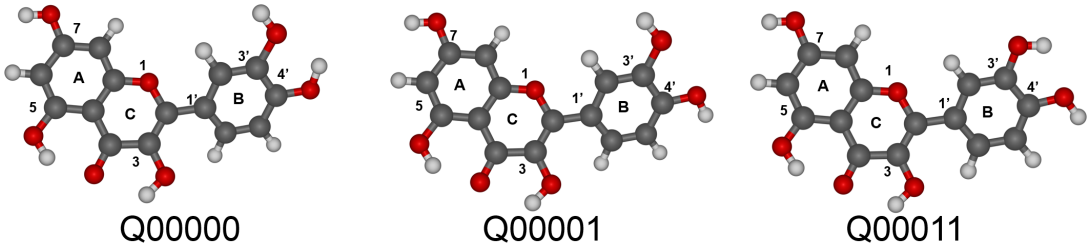
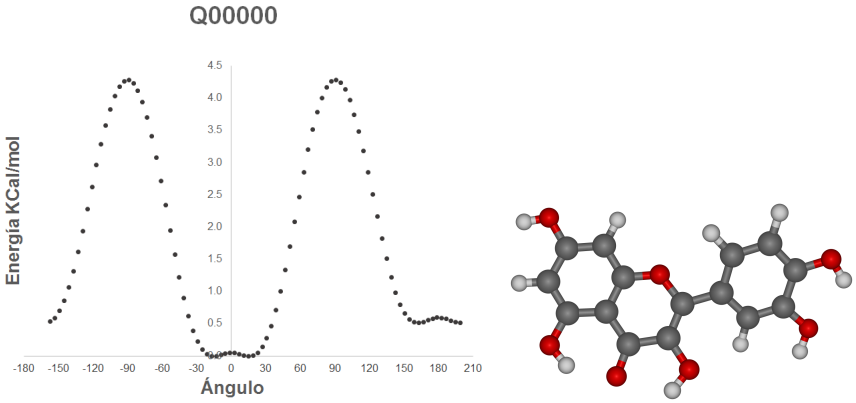


Figura 3.7: Estructura y numeración de los Isómeros de Quercetina, en conformación B-anti

Partiendo de las configuraciones anteriores se realizó la rotación del anillo B para las estructuras cada 4 grados y se obtuvieron los perfiles de energía el ángulo de torsión es de -157°, (aproximadamente a 23 grados de la posición anti) con métodos de HF/6-31G(d,p) y se obtuvieron los perfiles mostrados en las Figuras: 3.8, 3.9, 3.10

En la figura 3.8 se muestra el perfil energético de la estructura Q00000, y la configuración encontrada al realizar escaneo.



(a) Perfil Energético (b) Q00000

Figura 3.8: Perfil energético repecto a la rotación del anillo B para el isómero Q00000

La barrera de potencial fue de 4.28 Kcal/mol, la diferencia de los mínimos de energía entre la configuración syn y la configuración anti, es de 0.51 Kcal/mol, se puede observar que la energía mínima del escaneo corresponde a dos posiciones simétricas en la posición syn la primera en -16° y la segunda en

16°, entre ambas hay una barrera muy pequeña de 0.05 Kcal/mol. Para caracterizar los mínimos de los perfiles de energía se fija un pozo de potencial alrededor del punto central entre los mínimos, con valor límite de profundidad de 0.1 Kcal/mol, y para esta configuración se encontró que el ancho del pozo es de ± 25°, dando un total del ancho del pozo de 50°. Esto quiere decir que el anillo B de la molécula tiene liberdad de girar hasta 25° ya sea en dirección syn o anti, sin que la energía sea mayor a 0.1 Kcal/mol.

Nuestros resultados fueron comparados con un estudio del perfil de Quercetina realizado en 2004 [8] con el método DFT B3LYP/6-311++G** con el perfil obtenido con HF. En la Figura 3.9

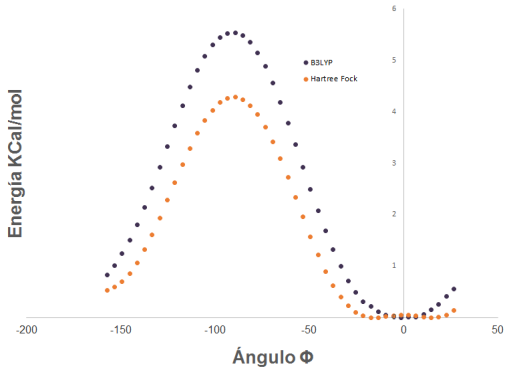
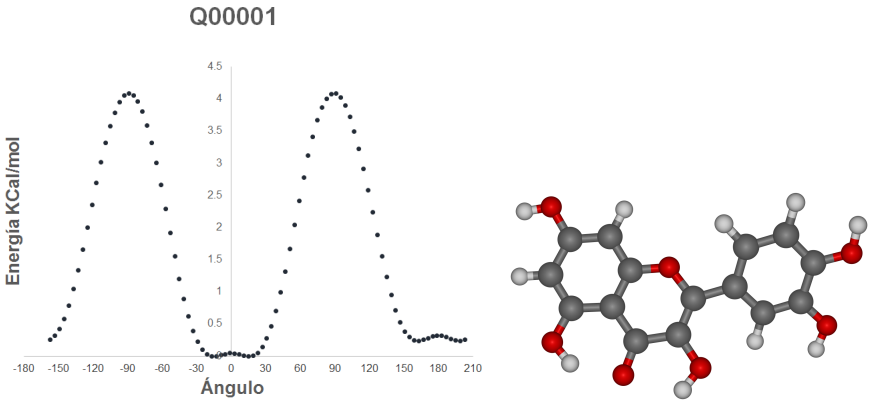


Figura 3.9: Comparación del perfil energético utilizando DFT y HF

Se puede observar que la barrera de potencial es mayor cuando se realiza el perfil con B3LYP/G6-311++ (d,p) (aproximadamente 5 kcal/mol), este escaneo reporta el valor mínimo en solo una posición (aproximadamente 0°)en configuración syn, realizando el mismo análisis para caracterizar los mínimos de los perfiles de energía, fijamos un pozo de potencial de 0.1 Kcal/mol de profundidad, y al cuantificar el ancho del pozo para ambos casos se encuentra que el ancho para el escaneo con DFT es de ± 12°, dando un total de ancho de 24°, que es aproximadamente la mitad comparado con el escaneo realizado con HF.
En la figura 3.10 se muestra el perfil energético de la estructura Q00001, y la configuración encontrada al realizar escaneo.

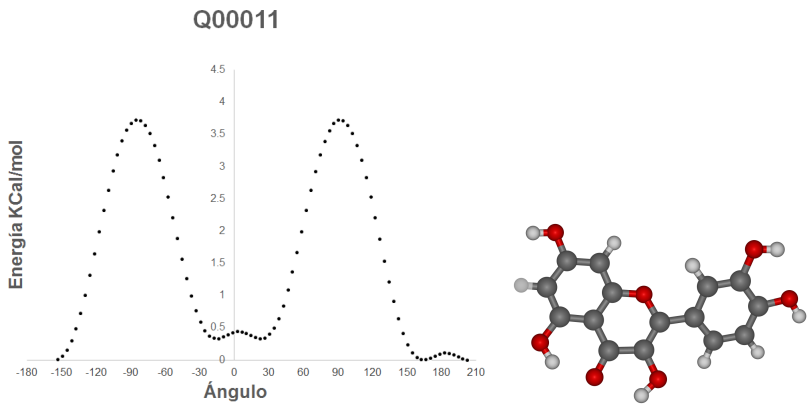


(a) Perfil Energético (b) Q00001

Figura 3.10: Perfil energético repecto a la rotación del anillo B para el isómero Q00001

La barrera de potencial fue de 4.0 Kcal/mol, la diferencia de los mínimos de energía entre la configuración syn y la configuración anti, es de 0.24 Kcal/mol, los valores mínimos se alcanzan en -14.5° y 14.5° estos dos mínimos son simétricos y la barrera entre ellos es de 0.05 Kcal/mol. Para caracterizar los mínimos del perfil de energía se realizó el mismo análisis anterior y se encontró que el ancho del pozo es de aproximadamente 50°.

En la figura 3.11 se muestra el perfil energético de la estructura Q00011, y la configuración encontrada al realizar escaneo.



(a) Perfil Energético (b) Q00011

Figura 3.11: Perfil energético repecto a la rotación del anillo B para el isómero Q00011

La barrera de potencial fue de 3.7 Kcal/mol, la diferencia de los mínimos de energía entre la configuración syn y la configuración anti, es de 0.32 Kcal/mol, los mínimos de energía se encontraron en los ángulos 170° y 200° (mínima) en configuración anti y la barrera entre ambos se mantuvo al igual que en las configuraciones anteriores en 0.05 Kcal/mol. Para caracterizar los mínimos del perfil de energía se realizó el mismo análisis anterior y se encontró que el ancho del pozo es de aproximadamente 56°. Es esta configuración la que reporta el ancho más grande, y también es importante señalar que el estado de mínima energía global se encuentra en configuración anti, a diferencia de las configuraciones Q00000 y Q00001 para las que se encontró en configuración syn.

En el banco de datos de estructuras de proteínas en cristales (PDB bank) se reportan moléculas de Quercetina en las cuales el anillo B se encuentra a: 27.5° y 29° [30][31], -25° [32] [33], 24° y 22.5° [34] y -6.5° y -4.5° [35] [36]. El rango tan amplio entre los grados del ángulo de torsión, indica que el método de Hartree Fock describe mejor la rotación del anillo B, con respecto al método DFT B3LYP/6-311G++ (d,p)

3.3. Microhidratacion de la estructura de los isómeros de Quercetina

En esta parte del trabajo se investiga si la presencia de una o dos moléculas de agua (microhidratación) afecta la barrera energética entre las conformaciones de Quercetina.

De la revisión bibliográfica se encontró que en el trabajo [9] se reporta una disminución de la barrera entre las configuraciones anti y syn de la molécula de Quercetina con solvente implícito (que considera el efecto cumulativo de la presencia “virtual” de una gran cantidad de moléculas de agua) obtenido

con los cálculos DFT B3LYP/6-311G++(d,p). Con estos cáculos verificamos si este efecto sigue presente a micro-escala, es decir, si la presencia de una o dos moléculas de agua pueden afectar esta barrera.

Como primera etapa buscamos los sitios favorables de la interacción con las moléculas de agua en la cercanía del anillo B de la molécula. Se realizaron las microhidrataciones en las posiciones O3', O4' por separado y simultáneamente para cada configuración, y se optimizaron con el método HF/6-31G(d,p). A continuación se retiró el agua de cada configuración y se volvieron a optimizar con la finalidad de hallar la energía de interacción (E). Los resultados se muestran en la Fig.3.12.

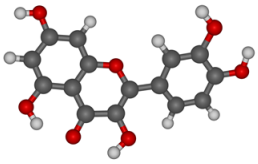
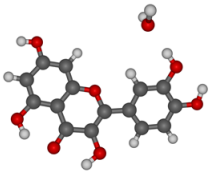
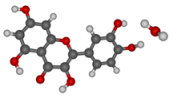
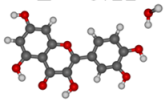
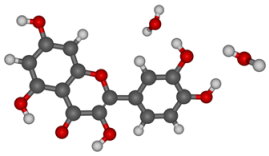
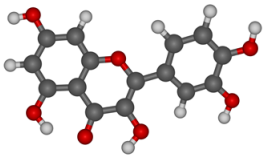
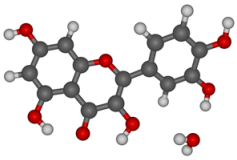
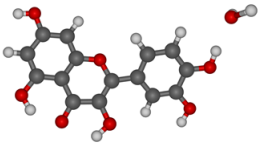
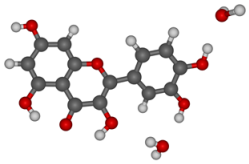
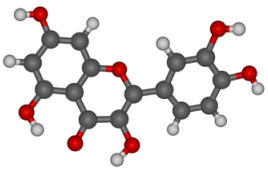
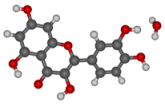
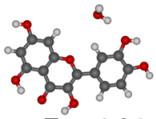
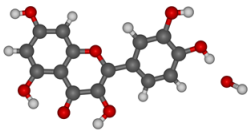
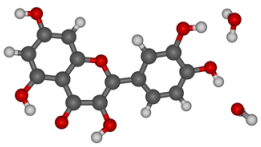
CONFIGURACIÓN	***Monohidratación en O3′***	***Monohidratación en O4′***	***Dihidratación en O3′ y O4′***
 *Q00000*	 *E=-8.00*	 *E= -6.41*  *E=-4.59*	 *E= -14.46*
 *Q00001*	 *E= -8.15*	 *E= -7.89*	 *E= -15.81*
 *Q00011*	 *E= -5.93*  *E= -4.34*	 *E= -8.59*	 *E= -14.65*

Figura 3.12: Energías de Interacción (E) en Kcal/mol de los isómeros de Quercetina con una y dos moléculas de agua

3.3.1. Microhidratación del isómero Q00001

Debido a que los datos experimentales [17], [21] reportan que la configuración encontrada en los cristales de Quercetinta es el isómero Q00001, se realizó la rotación cada cuatro grados del anillo B partiendo de la configuración de mínima energía (aproximadamente a 14.5° de la configuración syn) del anillo B con una y dos moléculas de agua (mono y dihidratada). El perfil de energía obtenido se

comparó con el perfil obtenido sin agua.

Se compararon: barreras de potencial, diferencias entre las energías en las posiciones syn y anti y el ancho de los pozos de potencial para cada tipo de microhidratación.

Para la monohidratación en la vecindad de O3':

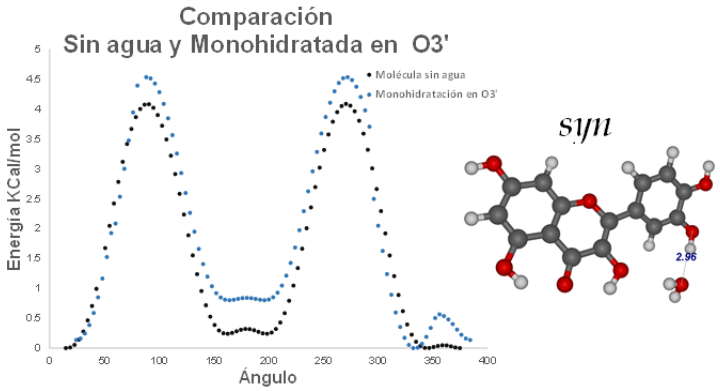


Figura 3.13: Comparación de los perfiles de energía sin agua y monohidratada en la posición O3' del isómero Q00001

En esta configuración debido al enlace de hidrógeno que se forma entre la molécula de agua y con O3' y O3, la barrera de potencial aumentó a 4.5 Kcal/mol, también se observa que los mínimos de enegía no son simétricos, el primer mínimo se alcanza en 332.165°(mínimo global), y el segundo en 384.165°, la barrera entre mínimos es de 0.5 Kcal/mol, considerablemente más alta que en los casos anteriores. Para poder caracterizar el ancho del pozo se tomó como referencia que en el segundo mínimo (384.165°) la energía es de 0.13 Kcal/mol, por tanto se tomó esta vez un pozo de profundidad de 0.7 Kcal/mol y un largo de aproximadamente 64°, aunque es muy importante señalar que la posición de la molécula de agua influye en que la molécula prefiera la posición syn.

Para la monohidratación en O4':

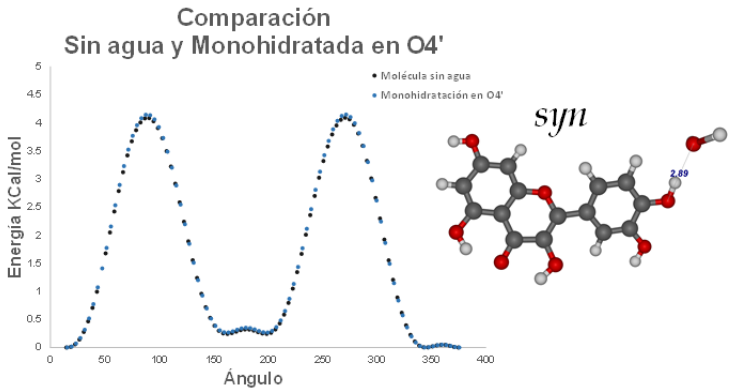


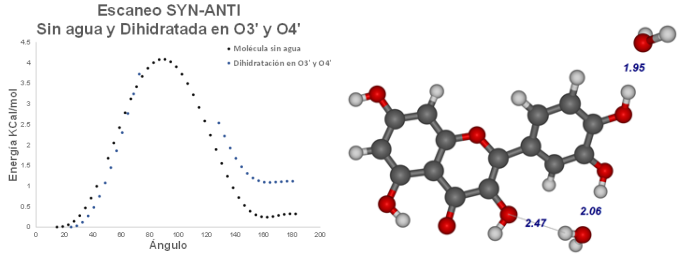
Figura 3.14: Comparación de los perfiles de energía sin agua y monohidratada en la posición O4' del isómero Q00001

En este caso se puede observar que la monohidratación practicamente no afectó los valores del perfil energético, la barrera de potencial es de 4.52 Kcal/mol y la diferencia entre mínimos para syn-anti es

de 0.26 Kcal/mol, el ancho del pozo se mantuvo en 50° y profundidad de 0.1 Kcal/mol los mínimos se alcanzaron en los mismos ángulos y la barrera entre ellos se mantuvo en 0.05 Kcal/mol.

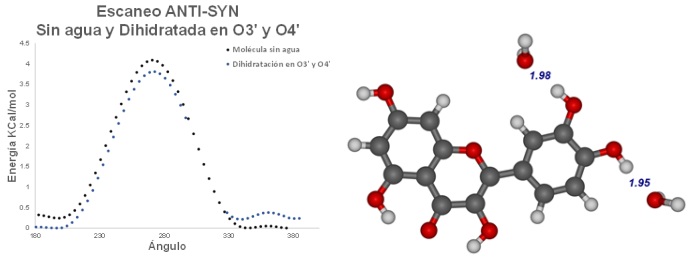
3.3.2. Dihidratación del isómero Q00001

Se realizó el mismo escaneo cada 4 grados para la molécula dihidratada:



(a) Perfil Energético (b) Q00001

Figura 3.15: Comparación de los perfiles de energía de sin agua y dihidratada en las posiciones O3' y O4' del isómero Q00001



(a) Perfil Energético (b) Q00001

Figura 3.16: Comparación de los perfiles de energía de sin agua y dihidratada en las posiciones O3' y O4' del isómero Q00001

Se encontró que cuando la molécula se dihidrata, en el escaneo de syn-anti (Fig. 3.14) no se pudo evaluar la barrera por falta de convergencia. Se presume que esto se debe a que la configuración syn se forma el doble puente de hidrógeno del agua con O3 y O3', esta fuerza es demasiado grande e impide que se alcance la convergencia en los puntos cercanos al máximo del perfil energético.

Cuando la mólecula va de la posición anti a la posición syn, se observa que la barrera de potencial baja ligeramente, aproximadamente 0.2 Kcal/mol. Lo cual es muy por debajo de los valores obtenidos para el solvente implícito en el trabajo de M. Leopoldini y N. Russo [9]. Los mínimos de energía se asumen simétricos y se alcanzan aproximadamente en los ángulos 176.624° y 196.624°, asumiendo un pozo de potencial de profundidad de 0.1 Kcal/mol, en ancho de dicho pozo sería de aproximadamente 52°.

Capítulo 4

CONCLUSIONES

Las diferencias en los valores de energía entre las estructuras syn y anti para las tres configuraciones sin agua se encuentran en el rango de 0.24 a 0.51 kcal/mol, la menor diferencia corresponde a la estructura experimental Q00001. Las estructuras Q00000 y Q00001 son más favorables en la configuración syn, mientras que en Q00011 es la configuración anti.

La presencia de 2 moléculas de agua en las posiciones O4' y O3' (parecida a las posiciones en cristales) en la estructura Q00001 revierte su preferencia de syn a anti. Observamos que esto es consistente con las estructuras cristalinas experimentales [17][21].

La comparación entre los perfiles de energía obtenidos por método de HF/6-31G(d,p) y reportados por [9] con B3LYP/6-311G++(d,p) muestran una diferencia importante, ya que el obtenido con el método DFT tiene un mínimo global en 0 grados exactamente, mientras que el método de HF da dos mínimos simétricos alrededor de este ángulo separados en promedio por $\pm$ 23º. La evaluación de los anchos de los mínimos, muestran que los obtenidos con Hartree Fock son aproximadamente dos veces mas anchos que el obtenido con B3LYP. Los resultados experimentales en difrentes fuentes reportan que el ángulo de torsión del anillo B se encuentra de 4° a 30° [30][31][32][33][34][35]. Por lo cuál se puede considerar que el método de Hartree Fock es más apropiado para el estudio de Quercetina y flavonoides del mismo tipo.

Del análisis de los resultados de los cálculos de los perfiles de la energía interna y de la energía de interacción de las tres estructuras más favorables de Quercetina con agua encontramos que las barreras de energía que separan las tres estructuras sin presencia de agua entre las conformaciones syn y anti, varían desde 3.7 a 4.28 kcal/mol, siendo la menor para la estructura Q00011 y la mayor para Q00000.

La presencia de una o dos moléculas de agua no influye significativamente en la barrera de potencial, esto indica que la micro hidratación no disminuye la barrera de forma tan significativa como en el caso del solvente implícito predicho por [9].

Bibliografía

[1] Bonina F, Lanza M, Montenegro L, Puglisi C, Tomaino A, Trombetta D, Castelli F, Saija A. (1996). Flavonoids as potential protective agents against photo- oxidative skin damage. Int J Pharm145: 87-94.

[2] Kaneider NC, Mosheimer B, Reinisch N, Patsch JR, Wiedermann CJ. (2004). Inhibition of thrombin-induced signaling by resveratrol and quercetin: effects on adenosine nucleotide metabolism in endothelial cells and platelet neutrophil interactions. Thromb Res 144: 185-194.

[3] Mulvihill E. E., Murray W. H., Antiatherogenic properties of flavonoids, 2010, Can J Cardiol V 26 Suppl A , 17A-21ª.

[4] Stefek M. (2011). Natural flavonoids as potential multifunctional agents in prevention of diabetic cataract. InterdiscipToxicol. 4: 69-77.

[5] Jin, Yamagata, and Tomita, Structure of Quercetin Dihydrate, Acta Cryst (1990), C46, 310-313

[6] Kiehlmann et al., Crystal Structures of Dihydroquercetin 3-Acetate and Dihydroquercetin 3, 3?4, 7-Tetraacetate. Canadian Journal of Chemistry, 1999, 77(8): 1436-1443

[7] van Acker et al., A Quantum Chemical Explanation of the Antioxidant Activity of Flavonoids, 1996, Chemical Research in Toxicology , v.8, 1305-1312

[8] Leopoldini M., Marino T., Russo N., Toscano M. Density functional computations of the energetic and spectroscopic parameters of quercetin and its radicals in the gas phase and in solvent, Theo.Chem.Acc., V.111, N.2-6, pp 210-216 (2004).

[9] Leopoldini M., Russo N., Toscano M., The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants, Food Chem 125, 288-306, (2011).

[10] S. Martínez-Flórez, J. González-Gallego, J. M. Culebras, and others, Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes, Nutr. Hosp., vol. 17, no. n06, 2002.

[11] I. C. W. Arts, A. L. A. Sesink, M. Faassen-Peters, and P. C. H. Hollman, ?The type of sugar moiety is a major determinant of the small intestinal uptake and subsequent biliary excretion of dietary quercetin glycosides, Br. J. Nutr., vol. 91, no. 06, p. 841, Jun. 2004.

[12] A. W. Boots, G. R. M. M. Haenen, and A. Bast, ?Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical, Eur. J. Pharmacol., vol. 585, no. 203, pp. 325-337, May 2008.

[13] M. Russo, C. Spagnuolo, I. Tedesco, S. Bilotto, and G. L. Russo, ?The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies, Biochem. Pharmacol., vol. 83, no. 1, pp. 6-15, Jan. 2012.

[14] Kiss, Quercetin inhibits a large panel of kinases implicated in cancer cell biology, Int. J. Oncol., vol. 38, no. 3, Mar. 2011.

[15] F. Dajas, Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin, J. Ethnopharmacol., vol. 143, no. 2, pp. 383396, Sep. 2012.

[16] A.Saija, M. Scalese, M. Lanza, D. Marzullo, F. Bonina, F. Castelli, Flavonoids as Antioxidant Agents: Importance of their Interaction with Biomembranes, Free Radical Viology and Medicine., vol. 19, no. 4, pp. 481-486, (Dec. 1994).

[17] Rossi,M., Rickles, L.F., Halpin W.A., The crystal and molecular structure of quercetin: A biologically active and naturally occurring flavonoid, Journal Article Bioorganic Chemistry 14(1) 55-69 (1986),

[18] H.L.DE Winter, C.L. Verlinde, N.M. Blaton, O.M. Peeters and C.J. De Ranter, Structure of the Neuroleptic Drug 4-Amino N-1-[(1-ethyl-2-pyrrodiliny)methyl]-5(ethylsulfonyl)-2methoxybenzamide (Amisulpride), Acta Cryst ,C46, 313-317,(1990)

[19] Boots, A. W., Haenen, G. R. M. M. and Bast, A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. European Journal of Pharmacology 585, 325?337 (2008).

[20] http://es.wikipedia.org/wiki/Flavonoide

[21] Guang-Zhu Jin, Yuriko Yamagata andaKen-Ichi Tomita, Structure of Quercetin Dihydrate, Acta Cryst C46, 313-317,(1990).

[22] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. ?E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

[23] G.Schaftenaar and J.H. Noordik, "Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures", J. Comput.-Aided Mol. Design, 14,123-134, (2000).

[24] Grigoriy A. Andrienko, I. N. Senchenya, A. Romanov for provided web scripts .

[25] Alan L. Miller, ND, Alternative Medicine Review, Vol. 1, Núm. 2, 1996, (103-111)

[26] Hertog M.: Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines and fruits juices. J. Agricult. Food Chemistry. 41: 1242-46 (1993).

[27] 1996-2014 Absoft Corporation 2075 W Big Beaver Rd -Suite 250, Troy MI 48084

[28] Copyright (c) 1989, 1991 Free Software Foundation, Inc. 51 Franklin MA 02110-1301, USA

[29] M. Solís Tobon, tesis de licenciatura, Estudio de las posibles conformaciones de Quercetina y DHQ por Métodos Cuánticos, 2015.

[30] R. L. Wiseman, Y. Zhang, K. P. K. Lee, H. P. Harding, C. M. Haynes, J. Price, F. Sicheri, and D. Ron, Flavonol Activation Defines an Unanticipated Ligand-Binding Site in the Kinase-RNase Domain of IRE1, Molecular Cell, vol. 38, no. 2, pp. 291-304, Apr. 2010.

[31] http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do/structureId=3LJ0

[32] Y. Alguel, C. Meng, W. Terán, T. Krell, J. L. Ramos, M.-T. Gallegos, and X. Zhang, Crystal Structures of Multidrug Binding Protein TtgR in Complex with Antibiotics and Plant Antimicrobials, Journal of Molecular Biology, vol. 369, no. 3, pp. 829-840, Jun. 2007.

[33] http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do/structureId=2UXH

[34] http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do/structureId=3NVY

[35] E. H. Walker, M. E. Pacold, O. Perisic, L. Stephens, P. T. Hawkins, M. P. Wymann, and R. L. Williams, Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine, Molecular cell, vol. 6, no. 4, pp. 909-919, 2000.

[36] http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do/structureId=1E8W

[37] MERCK S.A. Industrias Químicas. Bioflavonoides: Quercetina y Rutina. Informe a Profesionales. (2000)

Capítulo 5

ANEXO1

A continuación se presenta el programa que se elaboró en lenguaje Fortran 77 [27] [28]. Primero presentamos el archivo de entrada que contiene los datos tomados de las referencias [17] y [21], posteriormente el código del programa.

Archivo de entrada [17]

pos0.txt

a	b	c	alpha	beta	gamma	n. átomos
14.976	13.031	3.7198	85.69	83.97	71.99	24

n. elemento		x	y	z
1	O	0.7890	0.6788	0.6053
2	C	0.7060	0.7539	0.5231
3	C	0.6226	0.7330	0.6150
3	O	0.5394	0.8067	0.5405
4	C	0.6194	0.6340	0.8014
4	O	0.5411	0.6167	0.8932
5	C	0.7138	0.4555	1.0514
5	O	0.6337	0.4308	1.1609
6	C	0.7994	0.3830	1.1108
7	C	0.8814	0.4111	1.0059
7	O	0.9671	0.3411	1.0716
8	C	0.8787	0.5104	0.8373
9	C	0.7912	0.5810	0.7730
10	C	0.7074	0.5575	0.8740
11	C	0.7218	0.8520	0.3456
12	C	0.8120	0.8638	0.3169
13	C	0.8277	0.9573	0.1637
13	O	0.9153	0.9716	0.1317
14	C	0.7537	1.0404	0.0313
14	O	0.7727	1.1321	-0.116
15	C	0.6648	1.0289	0.0562
16	C	0.6481	0.9363	0.2121
W1	O	0.0589	0.8471	0.5302
W2	O	0.3890	0.7346	0.3643

Archivo de entrada [21]

pos0.txt

a	b	c	alpha	beta	gamma	n. átomos
13.060	16.564	3.725	92.05	94.39	120.75	34

n. elemento		x	y	z
1	C	0.5406	0.2941	0.523
2	C	0.644	0.3775	0.609
3	C	0.7469	0.3805	0.801
4	C	0.8299	0.2853	1.051
5	C	0.8172	0.2011	1.118
6	C	0.7078	0.1189	1.002
7	C	0.6111	0.1211	0.833
8	C	0.6280	0.2094	0.768
9	C	0.7358	0.2929	0.869
10	C	0.4254	0.2781	0.35
11	C	0.4151	0.3513	0.218
12	C	0.3067	0.3356	0.051
13	C	0.2058	0.2459	0.04
14	C	0.2146	0.1723	0.166
15	C	0.3241	0.1880	0.326
1	O	0.9354	0.3666	1.171
2	O	0.6916	0.0337	1.075
3	O	0.6541	0.4605	0.539
4	O	0.1129	0.0849	0.142
5	O	0.5318	0.2111	0.603
6	O	0.8427	0.4586	0.888
7	O	0.0952	0.2271	-0.123
8	O	0.0925	-0.0602	0.528
9	O	0.1225	0.3893	-0.366
1	H	0.8850	0.1970	1.248
2	H	0.5300	0.0620	0.756
3	H	0.4870	0.4170	0.246
4	H	0.3010	0.3880	-0.059
5	H	0.3310	0.1350	0.421
7	H	0.7470	0.0370	1.252
8	H	0.9380	0.4080	1.001
9	H	0.1140	0.2880	-0.2
10	H	0.1230	0.0400	0.2890

Programa

Transformación de coordenadas

```
      program transformacion de coordenadas
      implicit none
      character*1 na(24)
      integer i,j,n,k,l,m,r,s,t,f,g,h
      integer e(4)
      real*8 xt(24),yt(24),zt(24)
      real*8 x(24),y(24),z(24)
      real*8 px(4),py(4),pz(4),dd(4)
      real*8 a,b,c,alpha,beta,gamma,pi,v,d,theta
      real*8 m11,m12,m13,m21,m22,m23,m31,m32,m33
      real*8 d11(2),d12(2),d13(2),d21(2),d22(2),d23(2),d31(2),d32(2),d33(2)
      real*8 A1,B1,C1,D1,A2,B2,C2,D2

      open(unit=20,file="pos0.txt",status="OLD")
      read(20,*)
122   format(2x,f6.4,2x,f6.4,2x,f6.4,2x,f5.2,2x,f5.2,2x,f5.2,6x,i2)
      read(20,122) a,b,c,alpha,beta,gamma,n
      read(20,*)
100   format(8x,a1,5x,f6.4,2x,f6.4,2x,f6.4)
      do i=1,n
      read(20,100) na(i),xt(i),yt(i),zt(i)
      end do

      pi = acos(-1.0)
      alpha = alpha*(pi/180.D0)
      beta = beta*(pi/180.D0)
      gamma = gamma*(pi/180.D0)
      v=sqrt(1-(cos(alpha))**2-(cos(beta))**2-(cos(gamma))**2+2*cos(alpha)*cos(beta)*cos(gamma))

      m11=a
      m12=b*cos(gamma)
      m13=c*cos(beta)
      m21=0.D0
      m22=b*sin(gamma)
      m23=c*(cos(alpha)-cos(beta)*cos(gamma))/(sin(gamma))
      m31=0.D0
      m32=0.D0
      m33=c*(v)/(sin(gamma))

      open(unit=11,file"Q.pdb")
      open(unit=33,file="D.pdb")
        k=0
        do l=0,0
          do j=0,0
            do m=0,0
              do i=1,n
              k=k+1
              x(i)=m11*(xt(i)+l)+m12*(yt(i)+j)+m13*(zt(i)+m)
```

```
            y(i)=m21*(xt(i)+l)+m22*(yt(i)+j)+m23*(zt(i)+m)
            z(i)=m31*(xt(i)+l)+m32*(yt(i)+j)+m33*(zt(i)+m)
            write(11,111) k,na(i),1,x(i),y(i),z(i)
            end do
          end do
        end do
      end do

      d11(1)=m11*xt(2)+m12*yt(2)+m13*zt(2)
      d12(1)=m21*xt(2)+m22*yt(2)+m23*zt(2)
      d13(1)=m31*xt(2)+m32*yt(2)+m33*zt(2)
      d21(1)=m11*(xt(1)-xt(2))+m12*(yt(1)-yt(2))+m13*(zt(1)-zt(2))
      d22(1)=m21*(xt(1)-xt(2))+m22*(yt(1)-yt(2))+m23*(zt(1)-zt(2))
      d23(1)=m31*(xt(1)-xt(2))+m32*(yt(1)-yt(2))+m33*(zt(1)-zt(2))
      d31(1)=m11*(xt(3)-xt(2))+m12*(yt(3)-yt(2))+m13*(zt(3)-zt(2))
      d32(1)=m21*(xt(3)-xt(2))+m22*(yt(3)-yt(2))+m23*(zt(3)-zt(2))
      d33(1)=m31*(xt(3)-xt(2))+m32*(yt(3)-yt(2))+m33*(zt(3)-zt(2))
      A1=d22(1)*d33(1)-d32(1)*d23(1)
      B1=d31(1)*d23(1)-d21(1)*d33(1)
      C1=d21(1)*d32(1)-d31(1)*d22(1)
      D1=-d11(1)*(A1)-d12(1)*(B1)-d13(1)*(C1)

      d11(2)=m11*xt(2)+m12*yt(2)+m13*(zt(2)+1)
      d12(2)=m21*xt(2)+m22*yt(2)+m23*(zt(2)+1)
      d13(2)=m31*xt(2)+m32*yt(2)+m33*(zt(2)+1)
      D2=-d11(2)*(A1)-d12(2)*(B1)-d13(2)*(C1)

      A2=abs(D2-D1)/(sqrt(A1**2+B1**2+C1**2))

      do l=0,0
        do j=0,0
          do m=0,0
            do i=1,n
            k=k+1
            x(i)=m11*(-xt(i)+l)+m12*(-yt(i)+j)+m13*(-zt(i)+m)
            y(i)=m21*(-xt(i)+l)+m22*(-yt(i)+j)+m23*(-zt(i)+m)
            z(i)=m31*(-xt(i)+l)+m32*(-yt(i)+j)+m33*(-zt(i)+m)
            write(11,111) k,na(i),1,x(i),y(i),z(i)
            end do
          end do
        end do
      end do
111   format('HETATM',i5,2x,a1,10x,i2,5x,f7.3,1x,f7.3,1x,f7.3)

      r=k/n
      k=0
      m=0
      t=0
      do l=1,r
      m=m+1
      do i=1,n
      k=k+1
```

```
      do s=1,4
        e(s)=0
      end do

    s=1
    do j=1,n
    d=sqrt((x(i)-x(j))**2+(y(i)-y(j))**2+(z(i)-z(j))**2)
      if((i/=j) .and. (d<1.5D0)) then
        e(s)=j+n*(m-1)
          if(k<=n) then
            px(s)=x(e(s))-x(i)
            py(s)=y(e(s))-y(i)
            pz(s)=z(e(s))-z(i)
            dd(s)=d
            write(33,333) na(i),'(',i,')','-',na(e(s)),'(',e(s),')',d
          end if
          t=s
          s=s+1
      end if
    end do
    write(11,222) k,e(1),e(2),e(3),e(4)
    if(k<=n) then
    h=2
    do f=1,(t-1)
      do g=h,t
        theta=(180.D0/pi)*acos((px(f)*px(g)+py(f)*py(g)+pz(f)*pz(g))/(dd(f)*dd(g)))
        write(33,444) na(e(f)),'(',e(f),')','-',na(i),'(',i,')','-',na(e(g)),'(',e(g),')',theta
      end do
      h=h+1
    end do
    end if
    t=0
    end do
    end do
    write(33,555) A2
222 format('CONECT',i5,i5,i5,i5,i5)
333 format('DISTANCE',2x,a1,a1,i2,a1,a1,a1,a1,i2,a1,2x,f7.4)
444 format('ANGLE',2x,a1,a1,i2,a1,a1,a1,a1,i2,a1,a1,a1,a1,i2,a1,2x,f8.4)
555 format('DISTANCE BETWEEN TWO PLANES',5x,f6.4)
    pause
    end program transformacion de coordenadas
```