



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Ciencias Químicas

Licenciatura en Química

Tesis:

Estudio teórico de las bases púricas del ADN

mediante métodos Ab-initio

Alumno:

Alejandro Yañez Cabrera

Director de Tesis:

Dr. Ramsés E. Ramírez Gutiérrez

Puebla, Puebla Diciembre 2014.



Esta investigación fue realizada con apoyo del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla.

Durante el desarrollo del proyecto, se participó en un congreso y tres programas de fomento a la investigación como se muestra a continuación:

Presentación de cartel titulado “Reconocimiento de múltiples sitios de interacción usando descriptores globales y locales de funcionales de la densidad”- **XII Reunión Mexicana de Físico Química Teórica 2013**

Presentación de cartel-**Jóvenes Investigadores Otoño IV. VIEP-BUAP.2012**

Presentación de cartel-**La ciencia en tus manos XII. VIEP-BUAP.2012**

Presentación de cartel-**Jóvenes Investigadores Primavera VIII. VIEP-BUAP.2013**

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a CONCYTEP por la beca recibida durante la realización de la tesis

De igual forma deseo agradecer al Dr. Ramsés E. Ramírez Gutiérrez por su excelente dirección en este proyecto de tesis.

También agradezco a los miembros de la comisión revisora: Dr. Julio Manuel Hernández Pérez, Dr. Fransisco Javier Melendez Bustamante y Dra. María Luisa Roxana Licona Ibarra.

Por otra parte quisiera agradecer a mi familia: Mamá, Papá y Andy, por su invaluable apoyo, y supervisión durante toda mi formación, muchas gracias por sus consejos, compañía y amor incondicional. Chalía y Anabel, gracias por ser parte de mi formación científica así como por ser mis mentoras desde mi juventud en el ámbito científico. Abuelita gracias por apoyarme siempre y estar al pendiente de mi persona. Pedro muchas gracias por apoyarme en mi educación, Pablo y Memo gracias por su gran compañía y afecto.

A mi mejor amiga Abril, por su invaluable e irrepetible amistad y gran apoyo, quien es y siempre será única y especial en mi vida.

A mi amiga Aby con quien me siento acompañado al ver más allá de lo convencional.

A mis grandes amigos Lalo y Uriel; los “untouchables” ya tienen un químico.

A mis amigos Alan y Carlos por su gran y constante amistad.

A mis amigos Aarón, Adán, Jesús, Pedro, Yoshi, Nancy, Eloísa, Sandra y Paulina por su valiosa amistad en la licenciatura.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN	3
3. ANTECEDENTES	4
4. OBJETIVOS	6
4.1 OBJETIVO GENERAL	6
4.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	6
5. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	7
5.1 INTRODUCCIÓN	7
5.2 ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER	8
5.3 APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER	10
5.4 MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA	11
5.5 TERMODINÁMICA	22
5.6 USO DE GAUSSIAN 9.0	25
5.7 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL	26
5.8 MAPA DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO	27
5.9 FUNCIONES DE FUKUI	27
5.10 DESCRIPTORES GLOBALES Y LOCALES.....	28
6. METODOLOGÍA	32
6.1 CONSTRUCCIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE ESTRUCTURAS.	32
6.2 CÁLCULO DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO Y VISUALIZACIÓN DEL M.E.P.....	33
6.3 REACCIONES DE DESPROTONACIÓN.....	34
6.4 DETERMINACIÓN DE LOS SITIOS REACTIVOS EN LAS BASES DEL ADN CON FUNCIONES DE FUKUI. .	35
6.5 DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN DEL ENLACE POR PUENTE DE HIDRÓGENO.....	36
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
7.1INTRODUCCIÓN. ENLACE POR PUENTE DE HIDRÓGENO.	37
7.2 VALORES DE ΔG° Y pK_A DE DESPROTONACIÓN	38
7.3 DETERMINACIÓN DE SITIOS REACTIVOS MEDIANTE FUNCIONES DE FUKUI	41
7.4 CUANTIFICACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN ENTRE PARES DE BASES NITROGENADAS	45
8. CONCLUSIONES	49
9. BIBLIOGRAFÍA	50
10. APÉNDICES	56

Introducción: se presenta de manera formal la síntesis del trabajo, manifestando ideas claras del contenido general de la tesis.

Justificación: se presenta la razón y el porqué del estudio en este trabajo.

Antecedentes: se describen brevemente los trabajos previos realizados sobre las interacciones de las bases púricas del ADN y sistemas análogos a nivel de Físicoquímica Teórica.

Objetivos: se plantean el objetivo general y los objetivos particulares que se formularon para llevar a cabo el trabajo de manera concreta y concisa.

Fundamentos teóricos: se presentan los conceptos básicos sobre los métodos matemáticos en los que se basan los programas computacionales para realizar los cálculos requeridos de optimización, obtención de frecuencias, mapa de potencial electrostático (MEP) y obtención de sitios específicos de reactividad de las moléculas de estudio mediante la función de Fukui.

Metodología: describe las etapas en que se trabajó, así como los métodos usados para cumplir los objetivos planteados y la secuencia en que se realizaron los procedimientos.

Resultados y discusión: se presentan de manera detallada los resultados obtenidos, haciendo un análisis minucioso del estudio y se discuten las consecuencias del trabajo.

Conclusiones: se exponen los puntos principales a destacar en función de los objetivos planteados y los resultados obtenidos.

Referencias: se enlistan las referencias utilizadas durante la realización de la tesis.

Apéndices, donde se describen y deducen de forma detallada algunos aspectos teóricos.

1. INTRODUCCIÓN

La química cuántica [1] permite calcular propiedades termodinámicas tales como entropía, entalpía y capacidades caloríficas; predecir propiedades moleculares, estudiar estados de transición e intermediarios de reacciones químicas, entre otros. Así mismo, la química cuántica permite estudiar sistemas moleculares que experimentalmente son difíciles de tratar o diseñar.

Desde las primeras aplicaciones de la química teórica al estudio de sistemas de más de un electrón, mediante el uso de métodos aproximados, se ha logrado conocer las propiedades de las moléculas. Actualmente existen programas computacionales que permiten realizar cálculos mecano-cuánticos moleculares, lo cual ha facilitado el uso de la química cuántica de forma práctica y aplicada a la solución de problemas reales, resultando así lo que hoy es considerada como la Química Computacional.

La química computacional, también llamada modelado molecular es un conjunto de métodos basados en la química cuántica para resolver problemas químicos en una computadora [2]. Entre algunas aplicaciones se encuentran el cálculo de la geometría molecular, donde se estudian distancias de enlace, ángulos de enlace, energías de moléculas, reactividad química, de igual forma es posible conocer cómo se concentran los electrones (sitios nucleofílicos) y hacia donde prefieren interactuar (sitios electrofílicos). También es posible obtener espectros de IR, UV, y NMR de manera aproximada para diferentes especies químicas [2].

Los efectos electrónicos en una molécula llevan implícitos fenómenos de distribución y transferencia de carga. Dentro de una misma estructura cuando se tienen condiciones de distribución y transferencia de carga debido a la presencia de otra especie, se permite conocer la posible afinidad de sitios ácidos por sitios básicos. En este sentido, el presente trabajo se centra en realizar un estudio teórico de interacciones múltiples [3] de las bases

púricas del ADN [4] que contribuya a la teoría del enlace por puente de hidrógeno [5] en sistemas con múltiples interacciones.

Para este estudio se utilizaron los métodos de estructura electrónica *Ab-initio* [6], principalmente y en cierta medida los basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT) [7], para obtener valores de constantes de acidez [8] de cada base púrica para interpretar la fuerza de las interacciones, determinar sitios específicos de reactividad [9], cuantificar descriptores globales de la densidad electrónica [10] y cuantificar la energía de interacción en los complejos Adenina-Timina y Guanina-Citosina.

Las variaciones de la energía con respecto al número de electrones N (propiedad global) generan un conjunto de propiedades globales que dan cuenta de la reactividad del sistema y son los llamados descriptores globales de la densidad electrónica. La energía de interacción de acuerdo con el principio local HSAB [10] incluye los valores de los descriptores globales tales como: afinidad electrónica, potencial de ionización, potencial químico, dureza y blandura; además, la energía de interacción incluye la distribución de la carga en las estructuras. A partir de los descriptores antes mencionados se dará a conocer de forma cualitativa y cuantitativa toda la información respecto a cómo se llevan a cabo las interacciones y el valor energético de la interacción en los complejos formados por las bases púricas del ADN.

2. JUSTIFICACIÓN

Los ácidos nucleicos son macromoléculas complejas de suma importancia biológica, ya que todos los organismos vivos contienen ácidos nucleicos en forma de ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). Se les denomina así porque fueron aislados por primera vez del núcleo de células vivas. Sin duda alguna, los ácidos nucleicos son las sustancias fundamentales de los seres vivos, y se cree que aparecieron hace unos 3000 millones años, cuando surgieron en la Tierra las formas de vida más elementales.

Los investigadores han aceptado que el origen del código genético que portan estas moléculas es muy cercano al tiempo del origen de vida en la tierra. Por ello es que se ha conseguido descifrarlo, es decir, describir la forma en que la secuencia de los ácidos nucleicos dicta la estructura de las proteínas. Determinando así que, tanto la molécula de ARN como la molécula de ADN tienen una estructura helicoidal y que la secuencia de estas moléculas a lo largo de la cadena determina el código de cada ácido nucleico particular.

De cualquier modo, la verificación de este tipo de interacciones resulta crucial para la estabilidad de las estructuras secundarias de los ácidos nucleicos por lo que debe considerarse el reconocimiento de su importancia biológica. En la actualidad no solo se considera al puente de hidrógeno como elemento clave para entender la estructura sino también como componente de mecanismos catalíticos de enzimas.

Por tanto en este trabajo hacemos un estudio teórico que nos permita dilucidar el modo en que las bases púricas del ADN se encuentran conectadas para así interpretar resultados que nos permitan conocer dos cosas: la interacción que se forma a través de las bases púricas mediante enlaces por puente de hidrógeno y la fuerza de dichos enlaces determinados mediante constantes de acidez. La importancia de este estudio reside en el estudio de interacciones múltiples y tiene un valor muy significativo dentro de la teoría del enlace, ya que se toman en cuenta descriptores globales y locales de la densidad electrónica para describir tales interacciones, siendo esto una extensión del principio de ácidos y bases duros y blandos de Pearson.

3. ANTECEDENTES.

En su libro *The Nature of the Chemical Bond* [11], Linus Pauling concede los créditos a T.S. Moore y T.F. Winmill [12] de la primera mención del enlace de hidrógeno, en 1912. Moore y Winmill utilizaron el enlace de hidrógeno para explicar el hecho de que el hidróxido del trimetil amonio es una base más débil que el hidróxido del tetrametil amonio.

La descripción del enlace de hidrógeno en su forma más conocida, en el agua, vino algunos años después, en 1920, por Latimer y Rodebush [13]. Posteriormente Huggins [14] en 1936 postuló, a partir de observaciones de las transiciones moleculares (i.e. el movimiento de los átomos con respecto a aquellos a los que están unidos) en la molécula D_2O , que el puente de hidrógeno es la interacción más importante que juega un papel crítico no solo en la estructura del agua sino en la estructura y función de las macromoléculas biológicas.

La teoría inicial del enlace de hidrógeno propuesta por Linus Pauling [15] sugería que los enlaces de Hidrógeno tenían una naturaleza parcialmente covalente. Esto permaneció como una conclusión controvertida hasta finales de la década de 1990 cuando mediante técnicas de RMN empleadas por F. Cordier et al. [16] se logró transferir información entre núcleos enlazados por Hidrógenos, una característica que sólo sería posible si el enlace de Hidrógeno contuviera algún carácter covalente.

En 1999 E.D. Isaacs, et al. [17], probaron que el enlace de Hidrógeno es parcialmente covalente, parte de la información de resonancia magnética nuclear sobre los enlaces de hidrógeno en las proteínas también indica que hay enlace covalente. Sin embargo, el enlace por puente de Hidrógeno juega un rol importante en la determinación de las estructuras tridimensionales adoptadas por las proteínas y ácidos nucleicos. En estas macromoléculas, el enlace de Hidrógeno entre partes de la misma molécula ocasiona que se doble en una forma específica, que ayuda a determinar el rol fisiológico o bioquímico de la molécula. Por ejemplo, la estructura de doble hélice del ADN se debe primordialmente a los enlaces de Hidrógeno entre los pares de bases que unen una cadena complementaria a la otra y permiten la replicación.

En 2001, K. R. S. Chandrakumar et. al [56] hacen un estudio teórico respecto al reconocimiento molecular de sistemas que interactúan a través de múltiples sitios, utilizando el principio local de ácidos y bases duros y blandos HSAB [10] y las funciones de respuesta contenidas de manera natural en la Teoría de Funcionales de la Densidad [7]. En el citado trabajo calcularon valores de la energía de interacción, obtenidos a partir de descriptores globales y locales de densidad electrónica, de los complejos adeina-uracilo y guanina-citosina. El cálculo de esta energía de interacción se hizo para distintos casos en donde se cambiaban sustituyentes en la molécula de uracilo.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

1. Realizar un estudio teórico de las interacciones múltiples por enlace de hidrógeno de las bases púricas del ADN, que contribuya, por medio de valores de energía de interacción obtenidos mediante descriptores globales y locales de densidad electrónica, a describir la teoría del enlace por puente de hidrógeno en sistemas con múltiples interacciones.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Analizar e interpretar la fuerza de las interacciones a partir de las constantes de acidez de las reacciones de desprotonación de las bases púricas mediante cálculos de la energía libre de Gibbs.
2. Determinar la distribución de la carga en las bases púricas del ADN mediante el cálculo del potencial electrostático molecular (MEP).
3. Determinar sitios específicos de reactividad en las bases nitrogenadas del ADN mediante cálculos de funciones de Fukui.
4. Determinar el valor de la constante λ , la cual depende del cambio en la densidad electrónica antes y después de las interacciones.
5. Determinar los valores de los descriptores globales de densidad electrónica tales como potencial de ionización, afinidad electrónica, dureza y blandura.
6. Cuantificar la energía de interacción entre bases púricas en los complejos Adenina-Timina y Guanina-Citosina.

5. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

5.1 INTRODUCCIÓN

La mecánica cuántica se consolidó a principios del s. XX, cuando los físicos se percataron de que la física clásica no describía correctamente el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones, los núcleos de los átomos y las moléculas. El comportamiento de este tipo de partículas está regido por un conjunto de leyes denominado mecánica cuántica. Esta rama de la física tiene como objetivo encontrar los estados y los cuantos de energía de dichas partículas. El principio de Louis de Broglie, la dualidad onda partícula, dice que el movimiento de los electrones debe tener una componente ondulatoria, esto es, que un electrón de masa m y velocidad v tendría una longitud de onda asociada. De esta manera la forma para encontrar los estados y los cuantos de energía de las partículas es mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger o ecuación de onda, la cuál va a involucrar la función de onda que es característica de cada partícula ya que es una función de las coordenadas de las partículas y representa su estado físico. La ecuación de Schrödinger tiene dos formas, la dependiente del tiempo y la independiente del tiempo. En muchas aplicaciones de la mecánica cuántica a la química se utiliza la forma independiente del tiempo.

La química cuántica permite calcular propiedades termodinámicas tales como entropía, entalpía y capacidades caloríficas; predecir propiedades moleculares, estudiar estados de transición e intermediarios de reacciones químicas, entre otros. Así mismo, la química cuántica permite estudiar sistemas moleculares que experimentalmente son difíciles de tratar o diseñar. Actualmente existen programas computacionales para realizar cálculos mecano-cuánticos moleculares, lo cual ha facilitado el uso de la química cuántica de forma práctica y aplicada a la solución de problemas químicos reales.

5.2 ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER

El estado de las partículas microscópicas tales como los electrones y los núcleos de los átomos y de las moléculas se rige por la mecánica cuántica. Para describir el estado de un sistema en mecánica cuántica se requiere de una función de onda Ψ , la cual depende de las coordenadas de las partículas del sistema. La función de estado cambia con el tiempo de acuerdo con la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, que para una partícula unidimensional viene dada por la ecuación 5.1.

$$-\frac{\hbar^2}{i} \frac{\partial \Psi_{x,t}}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi_{x,t}}{\partial x^2} + V(x,t)\Psi(x,t) \quad (5.1)$$

La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo contiene la primera derivada de la función de onda con respecto al tiempo y permite calcular la función de onda futura (estado) en cualquier tiempo, si conocemos la función de onda en el instante de tiempo t_0 .

No se puede esperar que la función de onda proporcione una posición concreta de la partícula, pero se puede disponer de la densidad de probabilidad de la partícula, generada por el cuadrado de la función de onda $\Psi^2 = \Psi^*\Psi$, es la densidad de probabilidad de encontrar a la partícula en cualquier lugar infinitesimal sobre el eje x , esta cantidad le da sentido físico a la función de onda. Al resolver la ecuación de Schrödinger para Ψ , sujeta a las condiciones límite adecuadas, es posible obtener propiedades del sistema como la energía.

En el caso particular de que la función de energía potencial V dependa de la posición pero no del tiempo, lo cual ocurre cuando la fuerza externa que experimenta el sistema no depende del tiempo, se llega a la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

Para llegar a la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo se utiliza la herramienta matemática conocida como método de separación de variables, por lo que Ψ se puede escribir como el producto de dos funciones, una espacial y otra temporal:

$$\Psi_{x,t} = f(t)\psi(x) \quad (5.2)$$

La ecuación resultante es denominada ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para una partícula de masa m que se mueve en una dimensión, para la cual E tiene dimensiones de energía y es la energía total del sistema. Funciones de onda para los casos de esta modalidad de la ecuación de Schrödinger corresponden a estados de energía constante E .

La función Ψ es compleja, pero la cantidad observable experimentalmente es la densidad de probabilidad $|\Psi(x, t)|^2$. El cuadrado del valor absoluto de una cantidad compleja viene dado por el producto de dicha cantidad por su complejo conjugado.

Para los estados, la densidad de probabilidad viene dada por $|\psi(x)|^2$ y no cambia con el tiempo. Estos estados se denominan *estados estacionarios*. Sin embargo, el estado estacionario no debe inducir a pensar que una partícula en dicho estado está quieta; lo que es estacionaria es la densidad de probabilidad, no la partícula.

Resumiendo, para los sistemas que no dependen del tiempo se resuelve la *ecuación de Schrödinger independiente del tiempo*. Dicha ecuación puede representarse de manera tridimensional, de la siguiente manera:

$$\mathcal{H}\psi(r) = E\psi(r) \quad (5.3)$$

donde E es la energía de la partícula y \mathcal{H} es el operador *hamiltoniano*, el cual está dado por la siguiente expresión:

$$\mathcal{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V \quad (5.4)$$

5.3 APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER

Para un sistema molecular, la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo tiene la forma:

$$\mathcal{H}\psi(r, R) = E\psi(r, R) \quad (5.5)$$

donde ψ es una función que depende de la posición de los electrones y de los núcleos en la molécula. Los símbolos r y R representan el conjunto de las componentes de los vectores que describen la posición de los electrones y núcleos, respectivamente.

El hamiltoniano de un sistema molecular completo, sin tomar en cuenta las interacciones spin-orbita y todas las interacciones magnéticas y relativistas, se escribe de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \mathcal{H} = & -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{elec} \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} - \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^{nucl} \frac{\partial^2}{\partial x_\mu^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_\mu^2} + \frac{\partial^2}{\partial x_\mu^2} + \\ & \sum_{\mu=1}^{nucl} \sum_{v>\mu} \frac{Z_\mu Z_v}{R_\mu - R_v} - \sum_{\mu=1}^{nucl} \sum_{i=1}^{elec} \frac{Z_\mu}{r_i - R_\mu} + \sum_{i=1}^{elec} \sum_{j>i} \frac{1}{r_i - r_j} \end{aligned} \quad (5.6)$$

Donde μ y v se refieren a los núcleos, mientras que i y j se refieren a los electrones.

La aproximación de Born-Oppenheimer [18] permite tratar por separado los movimientos electrónicos de los núcleos de un sistema molecular. Se basa en el hecho de que las masas nucleares son mucho mayores que las electrónicas, por lo tanto los electrones siguen instantáneamente los cambios en la posición de los núcleos, de modo que su distribución para cada configuración nuclear depende únicamente de las posiciones de los núcleos.

En este sentido es posible reordenar el Hamiltoniano molecular y escribir la función de onda de modo que la energía cinética nuclear esté separada de las demás contribuciones, de tal forma que la ecuación de Schrödinger se escribe:

$$\mathcal{H}_{el}(r, R) + T_N(R) \psi_N(R) = E \psi_{el}(r, R) \cdot \psi_N(R) \quad (5.7)$$

Para una configuración nuclear fija R_0 se pueden omitir los términos de energía cinética nuclear y la ecuación de Schrödinger para el Hamiltoniano electrónico es:

$$\mathcal{H}_{el}(r, R_0)\psi_{el}^n(r, R_0) = E_{el}^n\psi_{el}^n(r, R_0) . \quad (5.8)$$

Obteniéndose así valores de las energías de los estados electrónicos E_{el}^n y funciones de onda electrónicas que dependen paramétricamente de la configuración nuclear (R_0). Al resolver la ecuación de Schrödinger electrónica para diferentes configuraciones nucleares (R_k), se genera una red de puntos de energía para cada estado electrónico n:

$$E_{el}^n(R_0), E_{el}^n(R_1), \dots, E_{el}^n(R_k) \quad (5.9)$$

que constituye la superficie de energía potencial $U_N^n(R_k)$ (energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear) para el movimiento de los núcleos en el campo promedio creado por los electrones. Para la resolución del Hamiltoniano electrónico de un sistema polielectrónico se recurre a métodos de aproximación.

A pesar de todo lo anterior, la ecuación de Schrödinger solo puede resolverse exactamente para sistemas monoeléctricos, así que para poder resolverla para sistemas polielectrónicos se recurre a soluciones aproximadas, ya que la función de onda contiene toda la información necesaria para calcular las propiedades del sistema.

5.4 MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

La función de onda de una molécula poliatómica depende de varios parámetros (distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros), la presencia de varios núcleos hace los cálculos mecano-cuánticos más costosos computacionalmente que en el caso de sistemas monoatómicos y diatómicos. Las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros de equilibrio se obtienen como aquellos valores que minimizan la energía electrónica incluyendo la repulsión nuclear. Los métodos de estructura electrónica [19] se caracterizan

por llevar a cabo ciertas aproximaciones matemáticas durante el proceso de minimización. Entre los métodos de aproximación más utilizados se encuentran:

Semiempíricos [21], estos métodos son los más apropiados en el estudio de grandes sistemas, a veces, para sistemas de muchos cuerpos llegan a ser los únicos métodos mecánico cuánticos computacionalmente prácticos. Usan un hamiltoniano más simple que el hamiltoniano molecular completo, y emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con los datos experimentales o con los resultados de cálculos *Ab-initio*. También se utilizan como un primer paso en cálculos *Ab-initio* de sistemas muy grandes; por ejemplo, para obtener una mejor estructura de partida de un sistema molecular de muchos cuerpos para futuros cálculos Hartree-Fock y de los basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad, o para obtener una descripción cualitativa sobre la molécula (orbitales moleculares, cargas atómicas o modos vibracionales). El método utilizado en este trabajo fue AM1 [22].

Ab-initio [23], este tipo de cálculo usa el hamiltoniano completo, y no emplea otros datos experimentales que no sean los valores de las constantes físicas fundamentales. Los métodos *Ab-initio* empleados en este trabajo son Hartree-Fock [24] y Teoría de perturbaciones MP2 [25].

Métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT), Este método no intenta calcular la función de onda polieletrónica, sino que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular, ρ , y calcula la energía electrónica a partir de ρ . El funcional usado en este trabajo fue B3LYP [26].

A continuación se describen los métodos utilizados en este trabajo.

5.4.1 Método Semiempírico AM1

AM1, es un método semi-empírico para el cálculo de estructura electrónica molecular en la química computacional, se basa en la NDDO [27]. Específicamente, es una generalización de la MNDO [28]. El método AM1 fue desarrollado por Michael Dewar y colaboradores y publicado en 1985 AM1 es un intento de mejorar el modelo MNDO, reduciendo la repulsión de los átomos a distancias de separación considerables. Los resultados de los

cálculos AM1 a veces se utilizan como puntos de partida para las parametrizaciones de campos de fuerza en el modelado molecular.

5.4.2 Método Hartree Fock y Teoría de perturbaciones

Los métodos que no incluyen ningún parámetro empírico o semi-empírico en sus ecuaciones (siendo derivadas directamente de principios teóricos, sin la inclusión de datos experimentales), son llamados métodos *Ab-initio*. Esto no implica que la solución sea exactamente una; son todos cálculos aproximados de mecánica cuántica; esto significa que una aproximación se define rigurosamente en función de los primeros principios (teoría cuántica) y su resolución es con un margen de error que es cualitativamente conocido de antemano. La meta es iterar hasta obtener la máxima precisión que la máquina pueda dar. Se comenzará por describir el método Hartree-Fock.

El tipo más simple de cálculo de estructura electrónica *Ab-initio* es el método de Hartree-Fock (HF), en el cual la repulsión electrón-electrón no es específicamente tomada en cuenta; sólo su efecto promedio es incluido en los cálculos. Ya que estos métodos son llevados al límite, la solución entregada se aproxima a la solución exacta de la ecuación no relativista de Schrödinger.

Producto Hartree

Tomando en cuenta que la función de onda apropiada para describir un electrón es un orbital de espín, ahora consideraremos varias funciones de onda para varios electrones. Para esto consideremos primero un sistema simple con electrones no interaccionantes teniendo un hamiltoniano de la siguiente forma:

$$\mathcal{H} = \sum_{i=1}^N h(i) \quad (5.10)$$

donde $h(i)$ es el operador que describe la energía cinética y potencial del electrón i . Si se desprecia la repulsión electrón-electrón, entonces se llega a la forma anterior del hamiltoniano.

Ahora, el operador $h(i)$ tendrá un conjunto de funciones propias que pueden ser un conjunto de orbitales-espín $\{\chi_j\}$,

$$h(i)\chi_j(x_i) . \quad (5.11)$$

Debido a que \mathcal{H} , es una suma de los hamiltonianos monoelectrónicos, una función de onda, la cual es un producto de funciones de espín por cada electrón,

$$\Psi^{HP}(x_1, x_2, \dots, x_N) = \chi_i(x_1)\chi_j(x_2), \dots, \chi_k(x_N) \quad (5.12)$$

es una función propia de \mathcal{H}

$$\mathcal{H}\Psi^{HP} = E\Psi^{HP} \quad (5.13)$$

con el autovalor E , el cual es la suma de las energías de los orbitales de espín que se encuentran en Ψ^{HP} . Tal que una función de onda polielectrónica es denominada como producto Hartree [29].

Podemos obtener una función de onda polielectrónica que cumpla el principio de antisimetría [30] de la siguiente manera. Considerando el caso de dos electrones que ocupan dos orbitales de espín diferentes, χ_i y χ_j , si insertamos el electrón 1 en χ_i y el electrón 2 en χ_j , tendremos:

$$\Psi_{12}^{HP} = \chi_i(x_1)\chi_j(x_2) . \quad (5.14)$$

Por otro lado, si colocamos el electrón 1 en χ_j y el electrón 2 en χ_i entonces tendremos:

$$\Psi_{12}^{HP} = \chi_i(x_2)\chi_j(x_1) \quad (5.15)$$

En cada uno de los productos Hartree por separado hay distinción entre los electrones, sin embargo, se puede obtener una función de onda que involucre ambos productos y la cual satisfaga el principio de antisimetría por la apropiada combinación de esos dos productos Hartree:

$$\Psi(x_1, x_2) = 2^{-\frac{1}{2}}(\chi_i(x_1)\chi_j(x_2) - \chi_i(x_2)\chi_j(x_1)) \quad (5.16)$$

El factor $2^{-1/2}$ es un factor de normalización. El signo menos asegura que Ψ_{x_1, x_2} es antisimétrica con respecto al intercambio de coordenadas de los electrones uno y dos. De esta manera:

$$\Psi_{x_1, x_2} = -\Psi_{x_2, x_1} \quad (5.17)$$

Así se cumple el llamado principio de exclusión de Pauli el cual dice que no más de un electrón puede ocupar un orbital-espín. Esto implica que la función de onda se puede representar como un determinante de Slater [31]:

$$\psi_{X_1, X_2, \dots, X_N} = \frac{1}{N!} \begin{vmatrix} \chi_1 X_1 & \chi_2 X_1 & \dots & \chi_N X_1 \\ \chi_1 X_2 & \chi_2 X_2 & \dots & \chi_N X_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1 X_N & \chi_2 X_N & \dots & \chi_N X_N \end{vmatrix} \quad (5.18)$$

Donde $\frac{1}{N!}$ es el factor de normalización. Las filas de un determinante de Slater están definidas por los electrones y las columnas por los orbitales-espín. Un determinante de Slater introduce correlación de intercambio, lo cual significa que dos electrones con espín paralelo están interrelacionados. El determinante de Slater cumple el requerimiento de antisimetría. Teniendo dos electrones ocupando el mismo orbital de espín corresponde a tener dos columnas del determinante iguales, las cuales hacen el determinante cero.

Aproximación de Hartree-Fock

A partir de la minimización del valor de energía con respecto a la combinación de los orbitales de espín, se deriva la ecuación de Hartree-Fock, la cual determina la combinación óptima de orbitales-espín,

$$f(i) \chi(x_i) = \epsilon \chi(x_i) \quad (5.19)$$

Donde $f(i)$ es un operador llamado operador de Fock [29], que tiene la forma

$$f(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + v^{HF}(i) \quad (5.20)$$

Donde $v^{HF}(i)$ es el potencial promedio experimentado por el i -ésimo electrón debido a la presencia de otros electrones. De esta manera el objetivo de la aproximación de Hartree-Fock es remplazar el complicado problema polielectrónico por un problema

monoelectrónico en el cual la repulsión electrón-electrón es tratada como un promedio. El potencial de Hartree-fock, o el campo visto por el *i-jésimo* electrón, depende de los orbitales de espín de los demás electrones. De esta manera, la ecuación de Hartree-Fock debe ser resuelto por iteración. El procedimiento para resolver la ecuación de Hartree-fock se llama método del campo de autoconsistencia (SCF). La idea básica del método SCF [32] es simple. Se inicia haciendo una suposición inicial de orbitales de espín, y se calcula el campo promedio visto por cada electrón y entonces se resuelve la ecuación de Hartree-Fock para obtener un nuevo conjunto de orbitales de espín. Usando este nuevo conjunto de orbitales de espín, se pueden obtener nuevos campos y se repite el procedimiento hasta que la autoconsistencia concluye.

Teoría de perturbaciones

El método posiblemente más popular para el cálculo de la energía de correlación, hasta la utilización masiva de los funcionales de la teoría del Funcional de la Densidad, está basado en la teoría de perturbaciones de muchos cuerpos (MBPT). Dicha teoría permite obtener aproximaciones de los valores y funciones propios de un sistema tomando como punto de partida a un sistema referencia, que preferentemente debe tener alguna semejanza con el sistema que se desea estudiar. Este método de aproximación se usa ampliamente en diversas ramas de las matemáticas aplicadas para encontrar soluciones aproximadas de muchos tipos de ecuaciones, incluyendo tanto a las algebraicas, como a las integro diferenciales.

Supongamos que tenemos un sistema con un hamiltoniano independiente del tiempo H , y que no podemos resolver la ecuación de Schrödinger

$$H\psi_n = E_n\psi_n \quad (5.21)$$

para obtener las funciones propias y valores propios de los estados estacionarios enlazantes. Supongamos también que el Hamiltoniano H es ligeramente diferente del Hamiltoniano H^0 de un sistema cuya ecuación de Schrödinger sabemos resolver

$$H^0 \psi_n^{(0)} = E_n^{(0)} \psi_n^{(0)} . \quad (5.22)$$

Un ejemplo es el oscilador anarmónico unidimensional con el Hamiltoniano

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2} + \frac{1}{2} kx^2 + cx^3 + dx^4 \quad (5.23)$$

que está estrechamente relacionado con el Hamiltoniano del oscilador armónico dado por

$$H^0 = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2}{dx^2} + \frac{1}{2} kx^2 . \quad (5.24)$$

Si las constantes c y d de (5.23) son pequeñas, es de esperar que las funciones propias y los valores del oscilador anarmónico sean muy parecidas a las del oscilador armónico.

Llamaremos al sistema con Hamiltoniano H^0 sistema sin perturbar. El sistema con Hamiltoniano H es el sistema perturbado. La diferencia entre los dos Hamiltonianos es la perturbación H' :

$$\begin{aligned} H' &\equiv H - H^0 \\ H &= H^0 + H' \end{aligned} \quad (5.25)$$

(La prima aquí no indica diferenciación). Para el oscilador anarmónico con el Hamiltoniano H la perturbación con respecto al oscilador armónico es $H' = cx^3 + dx^4$.

En la ecuación 5.22 de valores propios $E_n^{(0)}$ y $\psi_n^{(0)}$ son las denominadas energía y función de onda sin perturbar del estado n . Si el Hamiltoniano H^0 corresponde al oscilador armónico, dado por (5.24), entonces $E_n^{(0)}$ es igual a $(n + \frac{1}{2})\hbar\nu$, donde n es un número entero no negativo. La teoría de perturbaciones puede aplicarse a cualquier estado. El subíndice n denota el estado que estamos tratando y el superíndice (0) el sistema sin perturbar.

El objetivo es relacionar las funciones propias y valores propios desconocidos del sistema perturbado con las funciones propias y valores propios conocidos del sistema sin perturbar.

Para llevar a cabo esta tarea, imaginaremos que la perturbación se aplica gradualmente, produciendo un cambio continuo desde el sistema sin perturbar al sistema perturbado. Matemáticamente, esto equivale a introducir un parámetro λ en el Hamiltoniano, de modo que

$$H = H^0 + \lambda H' \quad (5.26)$$

Cuando λ es cero, tenemos el sistema sin perturbar. Conforme aumenta λ , la perturbación crece, y en $\lambda=1$ la perturbación se ha aplicado totalmente. Entonces podemos expresar tanto la energía como la función de onda del Hamiltoniano exacto como una serie en potencias del parámetro λ .

Introduciendo estas expresiones en la ecuación de Schrödinger e igualando término a término los coeficientes de las distintas potencias obtenemos las ecuaciones que nos permiten obtener las correcciones perturbativas pertinentes. Usualmente, el método MP2 se emplea para realizar optimizaciones de geometría. Un cálculo más exacto de la energía de correlación se realiza usualmente a nivel MP3, MP4 o MP5 (es decir a tercer, cuarto o quinto orden en el desarrollo perturbativo). Son mucho más costosas (en tiempo de computadora) que MP2, especialmente si se incluyen todas las excitaciones hasta cuarto orden, de las cuales las triples son las más costosas. A veces se designa como MP4 (SDQ) al método en el cual no se incluyen las excitaciones triples y como MP4 (SDTQ) al que incluye todas las excitaciones hasta cuarto orden.

5.4.3 Métodos DFT

Se basan en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), la cual postula que la energía molecular de una molécula puede determinarse a partir de la densidad electrónica en lugar de usar la función de onda. El primer punto de partida para su aplicación química son los teoremas de Hohenberg y Kohn [33]. El primer teorema de Hohenberg y Kohn postula que la energía electrónica del estado fundamental E_0 es un funcional de ρ_0 es decir:

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (5.27)$$

El segundo teorema establece que la verdadera densidad electrónica ρ_0 minimiza el funcional de energía $E_0[\rho]$ igual que la verdadera función de onda normalizada del estado fundamental minimiza la integral variacional:

$$E_0[\rho'] \geq E_0[\rho_0] \quad \text{si } \rho' \neq \rho_0 \quad (5.28)$$

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

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] + E_{en}[\rho_0] + V_{nn} \quad (5.29)$$

Donde el término T es la energía cinética electrónica, E_{ee} y E_{en} son las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo respectivamente y finalmente el término V_{nn} representa la repulsión internuclear. Esta expresión se puede dividir en la parte dependiente del sistema, que es la que contempla la atracción electrón-núcleo E_{en} (en la que intervienen las coordenadas específicas de los núcleos) y la independiente con validez universal que se representa como F_{HK} y define el llamado funcional de Hohenberg-Kohn:

$$F_{HK}[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] \quad (5.30)$$

El problema estriba en que este funcional no es conocido.

En el funcional F_{HK} se puede dividir la parte de interacción electrón-electrón en un término que corresponde a la interacción clásica de Coulomb de una densidad electrónica consigo misma, $J[\rho_0]$ y otro término que describe el resto de interacciones no clásicas (intercambio, correlación o corrección a la auto interacción):

$$E_{ee}[\rho_0] = J[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0] \quad (5.31)$$

La energía total queda como:

$$E_0 \rho_0 = E_{en} \rho_0 + V_{nn} + J \rho_0 + (T \rho_0 + E_{xc} \rho_0) \quad (5.32)$$

Donde los términos dentro del paréntesis, funcional de energía cinética y funcional de intercambio-correlación, se evalúan de acuerdo a distintos modelos.

La teoría DFT introduce las ecuaciones de Kohn y Sham [34], en este formalismo el término de energía cinética se calcula de forma exacta para un conjunto de N electrones no interaccionantes cada uno descrito por un orbital Ψ_i de forma que:

$$T = \sum_{i=1}^N \Psi_i - \frac{1}{2} \nabla^2 \Psi_i \quad (5.33)$$

Se considera que la energía cinética que no se tiene en cuenta se incorpora en el término de intercambio-correlación, E_{xc} .

El problema en DFT es derivar las fórmulas para el término E_{xc} , el cual se toma en cuenta como la suma de un término de intercambio y otro de correlación:

$$E_{xc} \rho_0 = E_x \rho_0 + E_c \rho_0 \quad (5.34)$$

Sin embargo, como la dependencia funcional de E_{xc} con la densidad $[\rho_0]$ es desconocida, estará íntimamente relacionada con la aproximación utilizada para darle forma al funcional de intercambio y correlación. Algunas formas de obtener el término $[\rho_0]$ se clasifican en: *Métodos de densidad local* [35], *Métodos de gradiente corregido* [36] y *Métodos híbridos* [37].

Los métodos híbridos incluyen una mezcla de intercambio de Hartree-Fock con intercambio DFT. Se considera que se obtiene un valor exacto de intercambio mediante el método HF, E_x^{HF} , con un determinante de Slater si no hay interacción interelectrónica y se

aproxima el valor de E_x y E_c con una expresión adecuada de los funcionales, obteniendo una expresión para la parte de intercambio y otra para la correlación. Las dos expresiones se combinan como una suma de parámetros que se eligen al ajustarse adecuadamente a datos experimentales. Uno de los funcionales híbridos más utilizados es el B3LYP, que contiene tres parámetros funcionales de intercambio de Becke y el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr [38], y se define como:

$$E^{B3LYP} = AE_X^{HF} + (-A)E_X^{HF} + BE_X^{Beck\&88} + CE_C^{LYP} + (-C)E_C^{VWN} \quad (5.25)$$

$$A=0.20, B=0.72, C=0.81$$

Donde E_X^{HF} es la energía de intercambio Hartree Fock y los parámetros A , B y C fueron elegidos de tal manera que los cálculos concordaran con los datos experimentales. Otros funcionales híbridos que se utilizan comúnmente son PW1PW91, PBE1PBE [39].

5.4.4 Funciones de base

En cada método de estructura electrónica se debe incluir las funciones de base.

Un conjunto de base (Ver apéndice A.3) es un grupo de funciones utilizadas para describir la forma de los orbitales en el átomo. Los orbitales moleculares y la función de onda son creadas tomando en cuenta la combinación lineal de funciones de base. La combinación lineal de orbitales atómicos CLOA, utilizada como función de base para átomos en moléculas tiene como principio construir un conjunto base útil para la solución de la ecuación de Schrödinger.

Funciones difusas

En ciertas aplicaciones de cálculo de aniones; como es el caso de este trabajo, es necesario incluir funciones con exponentes pequeños, esto extiende las regiones de valencia y representan muy bien las regiones donde los enlaces son débiles como es el caso central del

trabajo, los enlaces por puente de hidrógeno. Las funciones difusas se representan por un signo + en la función.

5.5 TERMODINÁMICA

En termodinámica, la energía libre de Gibbs es un potencial termodinámico, es decir, una función de estado extensiva con unidades de energía, que da la condición de equilibrio y de espontaneidad para una reacción química (a presión y temperatura constantes). La segunda ley de la termodinámica postula que una reacción química espontánea hace que la entropía del universo aumente, $\Delta S_{\text{universo}} > 0$, así mismo $\Delta S_{\text{universo}}$ está en función de $\Delta S_{\text{sistema}}$ y $\Delta S_{\text{alrededores}}$. Por lo general sólo importa lo que ocurre en el sistema en estudio y; por otro lado el cálculo de $\Delta S_{\text{alrededores}}$ puede ser complicado. Por esta razón fue necesaria otra función termodinámica, la energía libre de Gibbs, que sirva para calcular si una reacción ocurre de forma espontánea tomando en cuenta solo las variables del sistema.

5.5.1 Relación de ΔG con pKa

El método más inmediato para hallar la energía libre de Gibbs se deduce de la relación entre energía libre, entalpía y entropía, de acuerdo con la siguiente ecuación:

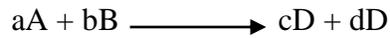
$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (5.26)$$

En esta ecuación se toma en cuenta la energía rotacional, traslacional y vibracional promedio para la entalpía y la entropía. Es la definición de energía libre de Gibbs en un proceso isotérmico, en donde únicamente se toman en cuenta los estados inicial y final del sistema termodinámico en cuestión, en los estados estándar de reactivos y productos.

Al disponer de una tabla donde estén reportados los valores de ΔH^0 y ΔS^0 de una reacción determinada, se puede calcular con facilidad la ΔG de una reacción, aplicando la ley de Hess [40] restando la suma de ΔG^0 de productos menos la suma de ΔG^0 de reactivos.

$$\Delta G = \Delta G^0 \text{ productos} - \Delta G^0(\text{reactivos}) \quad (5.27)$$

La ΔG de una reacción puede determinarse a partir del equilibrio alcanzado por una reacción hipotética entre gases ideales:



De esta manera se puede deducir una expresión en donde se relacione la ΔG de reacción con la constante de equilibrio, es decir cuando los reaccionantes con las presiones P_A, P_B pasan a productos con presiones P_C, P_D .

De acuerdo a la definición de ΔG dependiente de la presión y temperatura tenemos:

$$dG = VdP - SdT \quad (5.28)$$

Para una variación isotérmica de presión:

$$\int_{G^0}^G dG = \int_{P_0}^P VdP \quad (5.29)$$

Donde P_0 es la presión del estado inicial y P es la presión del estado final, G^0 es la energía libre de Gibbs de los reactivos y G es la energía libre de Gibbs de los productos.

Considerando solamente el caso de gases ideales:

$$G - G^0 = \int_{P_0}^P \frac{RT}{P} dP = RT \ln \frac{P}{P_0} \quad (5.30)$$

Esto es aplicable para un mol de gas ideal, para una presión estándar de 1 atm, entonces la ecuación queda:

$$G = G^0 + RT \ln P \quad (5.31)$$

Ahora partiendo de la ecuación 5.27 aplicada la reacción hipotética:

$$\Delta G^0 = cGC + dGD - aGA - bGB \quad (5.32)$$

Si se sustituye la ecuación 5.32 en la ecuación 5.31:

$$\Delta G = cG_C + dG_D - aG_A - bG_B + RT(c \ln P_C + d \ln P_D - a \ln P_A - b \ln P_B) \quad (5.33)$$

Y como:

$$\Delta G^0 = cG_C + dG_D - aG_A - bG_B \quad (5.34)$$

Por lo tanto:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{(P_C)^c (P_D)^d}{(P_A)^a (P_B)^b} \quad (5.35)$$

El cociente de las potencias de productos y reactivos tiene la forma de una constante de equilibrio. Si la energía libre de reactivos y productos está en equilibrio entonces la ΔG será igual a cero:

$$0 = \Delta G^0 + RT \ln K \quad (5.36)$$

Despejando la ΔG estándar:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K \quad (5.37)$$

La variación de energía libre entre dos estados bien definidos, reactivos y productos, se puede relacionar con una constante de equilibrio, para una reacción a temperatura isotérmica.

Si la K se toma como una medida de la acidez en una determinada reacción, entonces es posible relacionar la energía libre de Gibbs con una desprotonación:

$$pK_a = \frac{\Delta_{acid} G^0}{2.303RT} \quad (5.38)$$

5.6 USO DE GAUSSIAN 9.0

El primer paso para hacer una simulación computacional es preparar el archivo de entrada del sistema. Los archivos de entrada (o inputs) de Gaussian 9.0 [41], de extensión generalmente .com (.gjf en la versión Gaussian de Windows), poseen varias secciones características. Por ejemplo, supongamos que creamos el archivo meOH.com. Las secciones que encontramos en este archivo son: cabecera, comandos, comentario, carga y multiplicidad, y por último, matriz-z.

En la cabecera se determinan el número de procesadores a utilizar en el cálculo, la memoria que se desea reservar, o el nombre del archivo CHECKPOINT, que es dónde se van guardando las cuentas que va haciendo el programa y además es imprescindible para poder reiniciar el cálculo en caso de que termine bruscamente. Cada línea debe comenzar por el carácter “%”.

La siguiente sección es la correspondiente a los comandos. Esta comienza siempre con el carácter numeral (#). En ella se explicitan todas las opciones del cálculo tales como el nivel a utilizar, el conjunto de bases, si es una optimización, un cálculo de frecuencias, y demás keywords que podemos encontrar en el manual on-line (<http://www.gaussian.com>). Tras las keywords, necesariamente debemos dejar una línea en blanco, tras la cual deberá ir un comentario (puede haber escrito cualquier cosa) que se suele utilizar para poner de forma explícita que estamos calculando. Además, se debe dejar una línea más en blanco después de la línea de comentario.

La carga y la multiplicidad corresponden al sistema entero, independientemente de las moléculas que se hallen en el mismo, la multiplicidad se calcula mediante la fórmula $2S+1$, dónde S es el spin total. Así pues, una molécula neutra como el metanol en su estado fundamental tendrá los números 0 1, correspondientes a la carga y la multiplicidad (que viene de hacer $2S+1$; $2\cdot 0+1=1$), respectivamente. Una molécula en el primer estado excitado cuyo spin es 1, poseerá una multiplicidad de 3.

Por último, encontramos la matriz-Z dónde se proporciona la naturaleza y posición de los átomos del sistema. Al final de la misma es imprescindible dejar una línea en blanco.

Una vez hecho lo anterior se corre el cálculo. Terminado el cálculo aparecerá un mensaje con la leyenda “Normal termination of Gaussian 09”, esto querrá decir que el cálculo terminó sin ningún error. El Gaussian 09 generará por default un archivo de salida u output con la extensión .out, esté archivo contendrá la estructura optimizada, la cual podrá ser visualizada en el programa GaussView 5.0 [42].

5.7 SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL

Debido a que los electrones son mucho más ligeros que los núcleos, la parte electrónica de la función de onda puede responder en forma instantánea a cualquier movimiento nuclear. En la aproximación de Born-Oppenheimer es posible tener una superficie de energías potenciales [43] obteniendo la energía electrónica para cada conjunto de arreglos nucleares. La superficie de la energía potencial (SEP), describe la energía de la molécula en función de su geometría: longitudes de enlace, ángulos de valencia, ángulos torsionales o cualquier otro parámetro para definir la geometría.

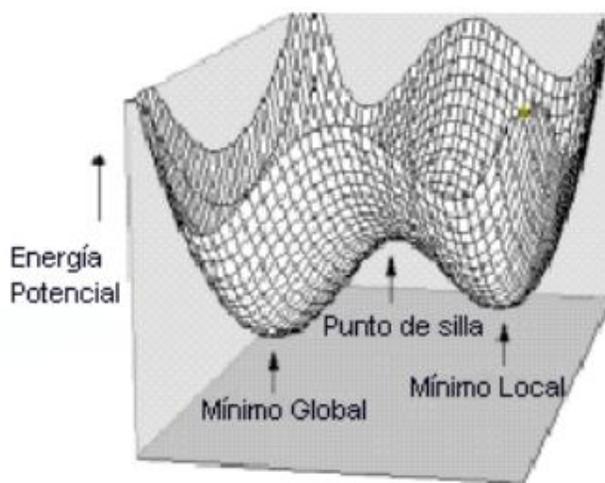


Figura 1. Representación gráfica de la superficie de energía potencial (SEP)

Todos los mínimos de una SEP de una molécula representan puntos estacionarios estables donde la suma de las fuerzas sobre los átomos es igual a cero.

tanto está relacionada con la topología del sistema. Las funciones de Fukui [46] se emplean para calcular el índice de reactividad de las moléculas y con ello elucidar los llamados sitios reactivos; es decir los lugares de las moléculas que interactuarían más rápido con alguna sustancia. La teoría de orbitales frontera equivale a decir que una reacción es favorable en el lugar donde FF (función de Fukui) es grande, o se prefiere la dirección donde el reactante produce un cambio en el potencial químico del sistema electrónico [47]. La función de Fukui se define como:

$$f(r) \equiv \frac{\partial p(r)}{\partial N} \quad v \quad (5.40)$$

donde $p(r)$ es la densidad electrónica, N es el número de electrones y v es el potencial externo producido por los núcleos. Las funciones de Fukui condensadas se obtienen tomando en cuenta la aproximación de las diferencias finitas para el análisis de la población de Mulliken [48] de átomos en moléculas para el j -ésimo átomo en la molécula, esto se expresa en las ecuaciones 5.37, 5.38 y 5.39.

$$f_x^- = \rho_x(N) - \rho_x(N-1) \quad (5.41)$$

$$f_x^+ = \rho_x(N+1) - \rho_x(N) \quad (5.42)$$

$$f_x^0 = \frac{f_x^- + f_x^+}{2} = \frac{\rho_x(N+1) - \rho_x(N-1)}{2} \quad (5.43)$$

donde ρ_x es la densidad electrónica para la especie química neutra (N), aniónica (N+1) y catiónica (N-1), f_x^+ corresponde a un ataque nucleofílico, f_x^0 corresponde al ataque con radicales y f_x^- para un ataque electrofílico.

5.10 DESCRIPTORES GLOBALES Y LOCALES

5.10.1 Potencial químico DFT.

El potencial químico DFT [49] mide la tendencia de un electrón de escapar de una nube electrónica. Dicho potencial se define matemáticamente de la siguiente forma:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v$$

donde μ es el potencial químico, E es la energía del sistema y N el número de electrones del sistema. Es igual en magnitud pero de signo contrario a la electronegatividad de Pauling [50] y Mulliken [51] (Apéndice B.2): La diferencia en electronegatividades conlleva a la transferencia electrónica. Los electrones tienden a fluir de regiones de baja electronegatividad a regiones de alta electronegatividad (de regiones de alto potencial químico a regiones de bajo potencial químico), el número de electrones que fluye es proporcional a la diferencia de electronegatividades. El potencial químico de una especie microscópica en su estado base es una propiedad del sistema que se comporta forma muy similar al potencial químico termodinámico de sistemas macroscópicos. En una molécula las electronegatividades de los átomos o grupos que la forman se ecualiza, de modo que todos los fragmentos terminan teniendo igual electronegatividad (Principio de Sanderson)

La energía es un funcional de la densidad y del potencial externo $E[\rho, v(r)]$ y como $\int \rho(r) dr = N$, la energía de un sistema se puede describir como función del número de electrones y funcional del potencial externo $E(N, v(r))$. Las variaciones de la energía con respecto a N (propiedad global) generan un conjunto de propiedades globales [52] que dan cuenta de la reactividad del sistema.

Para valores enteros de N es necesario usar la aproximación de diferencias finitas [53] ya que la derivada de la energía con respecto a N es discontinua: Tomando en cuenta que $I = \{E(N-1) - E(N)\}$ es el primer potencial de ionización; $A = \{E(N+1) - E(N)\}$ es la afinidad electrónica:

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (5.44)$$

5.10.2 Dureza y blandura

En 1963 Pearson introdujo los conceptos de dureza y blandura por primera vez. No obstante, sin un consenso para determinar de manera precisa el significado de los términos duro y blando, se llegó a un acuerdo en cuanto a las características generales de especies duras y blandas. Estas características son:

Base blanda: átomo donador que tiene alta polarizabilidad, baja electronegatividad y es fácil de oxidar.

Base dura: átomo donador que tiene baja polarizabilidad, alta electronegatividad y es difícil de oxidar.

Ácido blando: átomo aceptor con carga positiva baja, de gran tamaño y tiene electrones de valencia que pueden ser excitados fácilmente.

Ácido duro: átomo aceptor con carga positiva alta, de pequeño tamaño y sus electrones de valencia no pueden ser excitados fácilmente.

La dureza química [54] es una propiedad global del sistema y mide la resistencia impuesta por éste al cambio en su distribución electrónica [55]. En este contexto la dureza es un descriptor de la reactividad. La primera derivada del potencial químico se conoce como dureza absoluta (η) de una especie química y su inverso como blandura (S) [54]:

$$\eta = \frac{1}{2} \frac{\partial \mu}{\partial N} \quad (5.45)$$

Desde un punto de vista práctico pueden obtenerse como:

$$\eta \approx \frac{IP-AE}{2} \quad S = \frac{1}{2\eta} \quad (5.46)$$

Tomando en cuenta la distorsión de la nube electrónica de dos sistemas que interactúan, como una función del número de electrones y el potencial externo, el principio HSAB expresa la energía de interacción [56] entre dos sistemas A y B interactuando por sitios específicos mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta E_{int} = \frac{-(\mu_A - \mu_B)^2}{2} \frac{S_A S_B}{S_A + S_B} + \frac{-1}{2} \frac{\lambda}{S_A + S_B} \mu \quad (5.47)$$

Donde μ_A y μ_B son los potenciales químicos de los sistemas A y B , S_A y S_B son las blanduras de los sistemas A y B respectivamente, y λ es el cambio en las densidades electrónicas en los sitios de interacción antes y después del proceso de interacción:

$$\lambda_A = \sum_{i=1}^M \rho_{A_i}^{eq} - \sum_{i=1}^M \rho_{A_i}^0 \quad (5.48)$$

6. METODOLOGÍA

El estudio teórico que se presenta en este trabajo sobre las interacciones entre bases nitrogenadas de las cadenas del ADN, se realizó utilizando el programa Gaussian 09 para correr todos los cálculos pertinentes y el programa GaussView 5.0 para visualizar los resultados.

A continuación se describe cada etapa de la metodología aplicada.

6.1 CONSTRUCCIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE ESTRUCTURAS.

Se realizó la construcción de estructuras de cada base nitrogenada neutra, utilizando el programa GaussView 5.0, en el cual se ajustó la matriz de la molécula para tener definidas las posiciones de cada átomo dentro de ella. Figura 2.

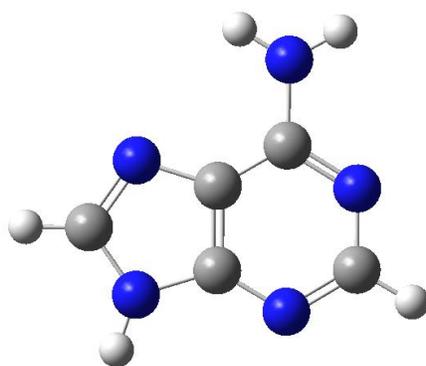


Figura 2. Molécula de adenina construida con GaussView 5.0

Una vez construidas las moléculas, se procedió a correr un cálculo de optimización y cálculo de frecuencias a fin de tener una geometría adecuada y asegurar que las moléculas están en un mínimo de energía, es decir, que son estables. El primer método utilizado fue un semiempírico AM1.

Al terminar los cálculos para cada molécula, y después de verificar que los resultados son correctos, se procedió a guardar los archivos de salida como archivos con extensión .gjf a fin de utilizar la matriz de éstas estructuras para correr otro cálculo de optimización y frecuencias a un nivel de teoría más elevado. El método ocupado fue el método *Ab-initio* HF/3-21G. Una vez verificados los resultados obtenidos mediante el método HF/3-21G, se procedió a correr el mismo tipo de cálculo, ahora ocupando el método híbrido B3LYP /6-31+G. Finalmente se procedió a correr el mismo tipo de cálculo con el método MP2/6-31+G.

Terminados los cálculos, se revisaron los resultados obtenidos asegurando que no existan estados de transición en la optimización.

6.2 CÁLCULO DE POTENCIAL ELECTROSTÁTICO Y VISUALIZACIÓN DEL M.E.P.

Una vez construidas y optimizadas cada una de las estructuras, se tomaron las matrices de cada molécula, y se corrió un cálculo de potencial electrostático con el método híbrido B3LYP/6-31+G (d, p), el script utilizado se muestra en la figura 3.

```

%chk=adenina.chk
%mem=2GB
%nproc=8
#b3lyp/6-31+g(d,p) scf=tight nosymm test formcheck cube=(density,potential)

Title Card Required

0 1
C          -1.08148200    1.98479300   -0.00003700
N          -2.08905400    1.04769400   -0.00011100
C          -1.74690000    -0.27314200   -0.00007200
C          -0.37660900    -0.62567100   0.00000600
N          0.27799200    -1.88016700   -0.00001200
C          1.58952200    -1.54868900   0.00002900
N          1.81170900    -0.16433800   0.00004500
C          0.55246200    0.43167700   0.00005700
N          0.26286800    1.76369800   0.00003400
H          -1.40146000    3.02022300   -0.00011200
N          -2.73195200    -1.21043200   -0.00003600
H          -2.49823200    -2.19521300   -0.00039600
H          -3.69609700    -0.90282600   -0.00041900
H          2.40930500    -2.25146200   0.00001300
C          3.09979400    0.56632300   0.00017300
H          3.16707900    1.19581100   -0.89030500
H          3.16805800    1.19401700   0.89184800
H          3.90967600    -0.16748200   -0.00100400

adenina_esp.cub
adenina_dens.cub

```

Figura 3. Script utilizado para el cálculo de potencial electrostático.

En este tipo de cálculo, es necesario escribir en el script el nombre de los archivos de salida con extensión .cub, los cuales servirán para poder visualizar el mapa de densidad electrónica de las moléculas.

6.3 REACCIONES DE DESPROTONACIÓN

Para el estudio de la interacción de la base donadora de protón con la base aceptora, se calculó la ΔG° de la reacción de desprotonación y con este valor la correspondiente constante de acidez K_a . Teniendo los resultados de optimización de las bases púricas aisladas se extrajo el hidrógeno que forma el puente de hidrógeno de cada base nitrogenada y se generó con esta matriz un archivo de entrada .gjf, en donde se considera a la especie desprotonada como un anión y se utilizó la carga -1 y multiplicidad 2 en la matriz. La metodología de cálculo de la ΔG° de desprotonación se muestra en la figura 4.

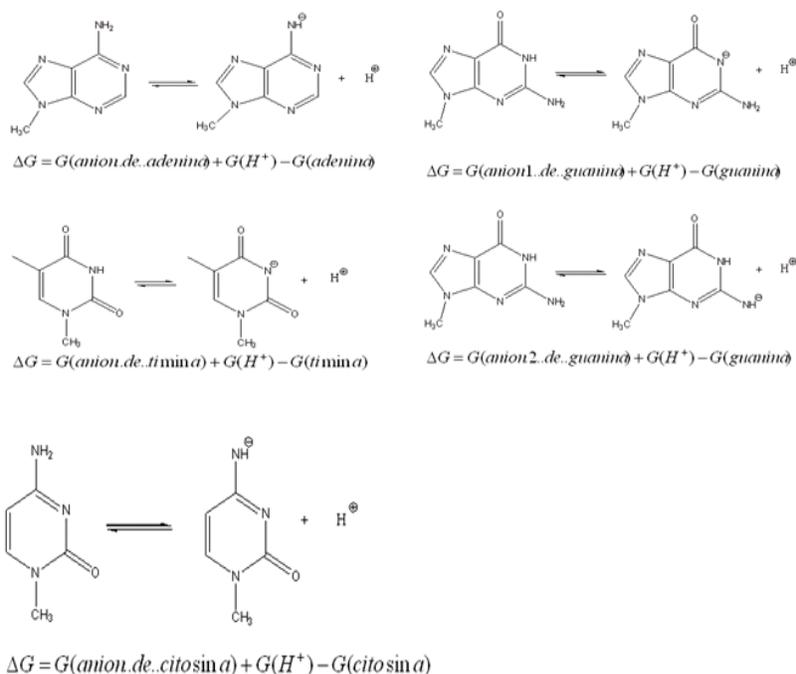


Figura 4. Reacciones de desprotonación de las bases púricas y cálculo de ΔG° .

En el caso de la guanina se calcularon dos valores de ΔG° puesto que esta base forma dos puentes de hidrógeno con la citosina, cada interacción se establece por un hidrógeno distinto de la guanina. Los métodos utilizados para el cálculo de energía fueron MP2 con la base 3-21G y B3LYP con la base 6-31+G (d,p).

6.4 DETERMINACIÓN DE LOS SITIOS REACTIVOS EN LAS BASES DEL ADN CON FUNCIONES DE FUKUI.

Con las bases púricas del ADN optimizadas, se calcularon los sitios reactivos de las mismas mediante cálculos de funciones de Fukui.

La metodología de cálculo fue la siguiente:

A cada molécula optimizada se le aplicó un cálculo de potencial electrostático con el método B3LYP con base 6-31+G (d,p) para dos casos distintos, en donde se modificaba la multiplicidad y la carga total en la matriz de la molécula.

En el primer caso se consideró que se le quitaba un electrón a la molécula quedando como un catión, en este caso la carga y la multiplicidad son 1 y 2 respectivamente.

En el segundo se consideró que se agregaba un electrón a la estructura quedando como un anión, en éste caso la carga y la multiplicidad son -1 y 2 respectivamente

Usando la aplicación cubman se llevaron a cabo las restas de los archivos de salida de las moléculas de ambos casos, para el cálculo de las funciones de Fukui, tanto la f^+ como la f^- . La metodología de cálculo se muestra en las ecuaciones 6.1 y 6.2.

$$f_x^- = \rho_x(N) - \rho_x(N-1) \quad (6.1)$$

$$f_x^+ = \rho_x(N+1) - \rho_x(N) \quad (6.2)$$

Una vez obtenidos los archivos de la resta, los resultados se visualizaron con el programa gOpenmol [57], tanto para el M.E.P. como para los sitios específicos de reactividad en las moléculas.

6.5 DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN DEL ENLACE POR PUENTE DE HIDRÓGENO.

En esta etapa se obtuvieron valores de energía de cada base púrica mediante un cálculo de optimización con los métodos HF/6-31G(d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) y PBE1PBE/6-31+G(d,p), tanto para su estado de carga neutra como para los casos de E(N-1) y E(N+1) donde E representa la energía del sistema y N es el número total de electrones. En el primer caso la carga total del sistema es de +1 y en el segundo caso de -1.

A partir de estos valores se calculó tanto el potencial de ionización como la afinidad electrónica con la siguiente metodología:

$$I = \{E(N-1) - E(N)\} \quad (6.3)$$

$$A = \{E(N+1) - E(N)\} \quad (6.4)$$

donde E(N) corresponde a la energía del sistema con carga neutra.

Posteriormente se calculó el potencial químico y la dureza. A partir de los valores de dureza se obtuvieron las blanduras globales. (Ver apéndice B.2)

Los resultados de distribución de cargas de Mulliken se visualizaron con el programa GaussView 5.0, con estos valores se pudo obtener el valor de la densidad electrónica tanto en la base aislada como en el complejo y de ésta forma se pudo obtener λ . (Ver apéndice B.1). Obtenidos los valores de los descriptores globales de la densidad y de λ se procedió a calcular la energía de interacción para cada complejo de acuerdo a la ecuación 5.47.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

7.1 INTRODUCCIÓN. ENLACE POR PUENTE DE HIDRÓGENO.

El enlace por puente de hidrógeno es una interacción D-H---: A entre un donador de protón D (un átomo electronegativo) y un aceptor de protón: A (otro átomo electronegativo). Por convención, en cualquier enlace ácido-base DH---: A, el donador es un ácido con carga neutra y no un catión protonado (A-H⁺) y el aceptor es una base: A y no un anión desprotonado :D. De esta manera, tanto R-COOH---:NR₃ como R-COO⁻ ---H-N⁺R₃ son considerados como derivados de R-COOH (ácido) y :NR₃ (base), haya o no ocurrido una transferencia de protón. De esta manera la información respecto a la transferencia de protón está incluida en el signo de Δpka.

El rasgo característico del puente de hidrógeno es la participación de un átomo de hidrógeno específico de un grupo donador de protón con un sitio de alta densidad electrónica en la misma molécula o en otra, lo que corresponde a los llamados puentes de hidrógeno intra e intermoleculares, respectivamente.

Debido a que los puentes de hidrógeno son interacciones de largo alcance, un grupo A – H puede ser enlazado a más de un aceptor :A al mismo tiempo. Si hay dos aceptores :A1 y :A2, se le llama puente de hidrógeno bifurcado, si hay tres entonces será trifurcado y así sucesivamente. El término bifurcado se puede aplicar tanto al donador como al aceptor, es decir, un donador bifurcado presenta una interacción con dos aceptores, un aceptor bifurcado interacciona con dos donadores de hidrógeno. En la figura 5 se muestran algunos esquemas donde se representan este tipo de interacciones.

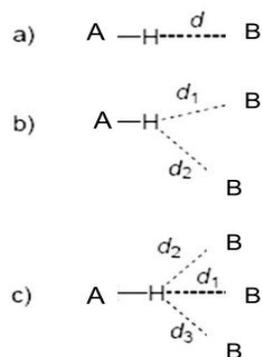


Figura 5. a) Puente de hidrógeno con un solo aceptor. b) Puente de hidrógeno bifurcado, dos aceptores. c) Puente de hidrógeno trifurcado, tres aceptores.

La fuerza relativamente alta de estos enlaces y su direccionalidad hacen que sean muy importantes en la estructura de las macromoléculas.

A continuación se presentan los resultados obtenidos conforme a la metodología descrita.

7.2 VALORES DE ΔG° Y pKa DE DESPROTONACIÓN

Para facilitar la interpretación de los resultados se enumeraron los átomos de las bases púricas. La numeración se muestra en la figura 6.

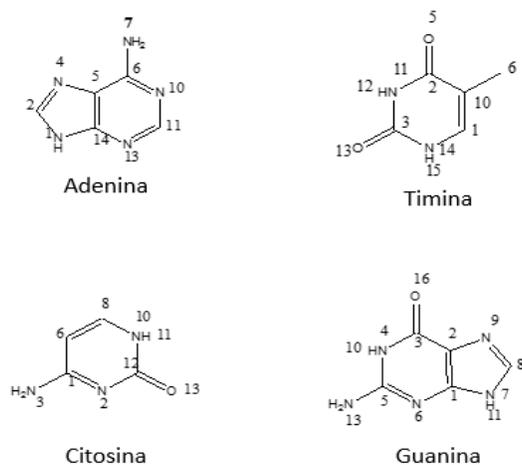


Figura 6. Numeración de átomos de las bases púricas.

En las Tablas 1 y 2 se reportan los valores absolutos de G° , valores de ΔG° y de la constante de acidez pK_a de las reacciones de desprotonación calculados por cada método, así como los valores de pK_a obtenidos de manera experimental.

Base púrica de cada reacción de desprotonación	G° reactivo (Kcal/mol)	G° producto (Kcal/mol)	$G^\circ H^+$ (Kcal/mol)	ΔG° (Kcal/mol)	pK_a	pK_a (experimental)
Adenina	-3.14492E+05	-3.14483E+05	-6.27	2.127E+00	3.92	4.2
Timina	-3.06348E+05	-3.06336E+05	-6.27	5.670E+00	10.45	9.9
Guanina (hidrógeno 13 de la figura 6)	-3.61307E+05	-3.61299E+05	-6.27	1.935E+00	3.56	3.2
Guanina (hidrógeno 10 de la figura 6)	-3.61311E+05	-3.61300E+05	-6.27	5.469E+00	10.08	9.5
Citosina	-2.69516E+05	-2.69508E+05	-6.27	2.491E+00	4.59	4.5

Tabla 1. Resultados de ΔG° y pK_a con MP2 / 3-21G

Base púrica de cada reacción de desprotonación	G° reactivo (Kcal/mol)	G° producto (Kcal/mol)	$G^\circ H^+$ (Kcal/mol)	ΔG° (Kcal/mol)	pK_a	pK_a (experimental)
Adenina	-3.1703E+05	-3.1702E+05	-6.27	2.170	4.00	4.2
Timina	-3.0888E+05	-3.0887E+05	-6.27	5.691	10.48	9.9
Guanina (hidrógeno 13 de la figura 6)	-3.6481E+05	-3.6480E+05	-6.27	1.937	3.57	3.2
Guanina (hidrógeno 10 de la figura 6)	-3.6482E+05	-3.6480E+05	-6.27	5.483	10.10	9.5
Citosina	-2.6994E+05	-2.6993E+05	-6.27	2.504	4.61	4.5

Tabla 2. Resultados de ΔG° y pK_a con B3LYP /6-31+G (d,p)

Haciendo una comparación de los resultados obtenidos de ambos métodos, los valores de pKa con método B3LYP/6-31+G(d,p) son los que mejor corresponden a los reportados de manera experimental en la literatura [59]. Esto puede ser comprendido debido a que en el método B3LYP/6-31+G(d,p) se agregan funciones difusas s y p sobre átomos pesados, lo cual mejora la precisión para sistemas con densidad electrónica significativa a grandes distancias del núcleo, tales como aniones, compuestos con pares solitarios y los dímeros con enlace por puente de hidrógeno.

La correlación entre fuerza ácida, la cual depende de la pK_a , y la energía de enlace dice que entre más fuerte sea el enlace menos se disociará la especie y su carácter ácido será más débil. De acuerdo con los resultados de la tabla 2, en el caso de la interacción Adenina-Timina, se puede decir lo siguiente:

La adenina posee una pK_a de 4.17 lo cual indica una mayor acidez en el par N-H del nitrógeno 7 que en la timina, es decir, la energía de enlace N-H de la adenina es más débil que en la timina y por lo tanto su fuerza de enlace es menor. El protón de la adenina se carga positivamente debido a que el nitrógeno 7 al cual está unido es más electronegativo, pero este par N-H al tener una energía de enlace relativamente baja permite que el protón pueda formar fácilmente una interacción fuerte con otro átomo electronegativo, en este caso el oxígeno 5 de la timina. Por otro lado, en la timina el par N-H del nitrógeno 11 posee una pK_a de 9.85, lo cual indica que su energía de enlace es mayor que en el par N-H de la adenina y por tanto no favorece una interacción del hidrógeno, cargado positivamente, con otro átomo electronegativo, por lo que la interacción del protón de la timina con el nitrógeno 10 de la adenina es más débil que la interacción del protón de la adenina con el oxígeno 5 de la timina.

Ahora bien, para la guanina tenemos dos valores de pK_a debido a que se presentan dos interacciones por parte de esta base púrica. En la primera interacción, tenemos un valor de pK_a de 3.48 para el par N-H del nitrógeno 13, esto indica que la energía de enlace es muy baja y por tanto la interacción que forme el protón con otro átomo electronegativo de la citosina, que es el oxígeno 13, será fuerte. En el caso de la segunda interacción, la pK_a

tiene un valor de 9.73 para el par N-H del nitrógeno 10, lo que indica que la energía del enlace N-H es muy fuerte y no cede tan fácilmente el protón, por lo que la interacción del protón cargado positivamente, con el nitrógeno 2 de la citosina es más débil que en el caso de la primera interacción. Por último, en la citosina tenemos un valor de pKa de 4.40, para el par NH del nitrógeno 3, lo que indica que tiene una acidez grande, un poco menos que en el caso de la adenina, por lo que la energía de enlace es muy baja y permite una fuerte interacción con el oxígeno 16 de la guanina. Analizando estos resultados, se puede observar que tanto en la adenina, citosina y guanina, el grupo -NH₂ presenta una baja pKa y por tanto baja energía de enlace en N-H, así el hidrógeno cargado positivamente puede ser aceptado con mayor facilidad; y en la guanina, adenina y timina, el grupo R-N-H, donde R es el respectivo anillo, presenta un valor alto de pKa y por tanto alta energía de enlace en N-H. Análogamente el oxígeno respectivo de cada base aceptora, debido a su alta electronegatividad, podrá interaccionar con facilidad y con mayor fuerza con el protón del grupo -NH₂ de la respectiva base donadora, dejando al protón del grupo R-N-H, el cuál interaccionará con el nitrógeno de la respectiva base aceptora. Hasta ahora se han determinado los valores de pka de cada base púrica para describir la fuerza de cada interacción en los complejos adenina-timina y citosina-guanina. En la sección 7.4 se muestra la cuantificación de la energía de interacción entre los complejos.

7.3 DETERMINACIÓN DE SITIOS REACTIVOS MEDIANTE FUNCIONES DE FUKUI

Una vez obtenidos los archivos de salida generados a partir de las restas con el programa cubman, se procedió a visualizar el M.E.P. correspondiente a cada base púrica y el de los complejos así como las funciones de fukui f^+ y f^- ocupando el programa gOpenmol, mostrando de esta manera los sitios reactivos. La visualización del mapa de potencial electrostático de cada base púrica se muestra en la tabla 3.

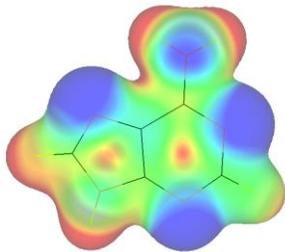
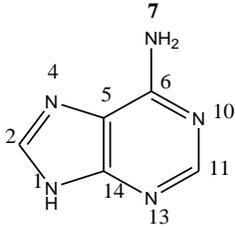
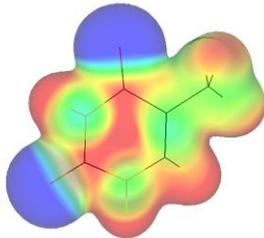
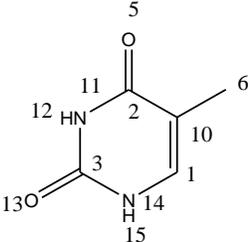
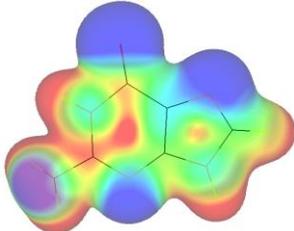
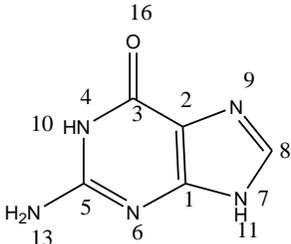
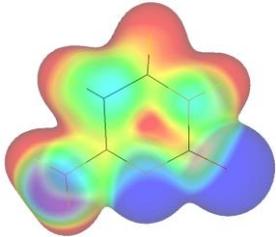
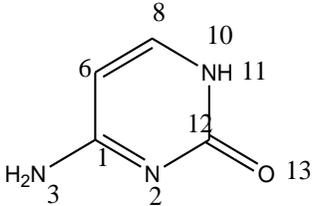
Base púrica	M.E.P.	Estructura
Adenina		
Timina		
Guanina		
Citosina		

Tabla 3. Mapa de potencial electrostático de las bases púricas aisladas obtenido con B3LYP/6-31+G(d,p) (valor de la isosuperficie: (0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.08) y el color azul oscuro el valor mínimo -0.01).

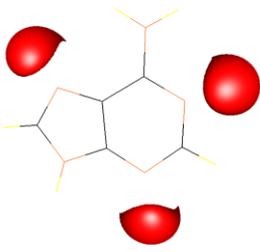
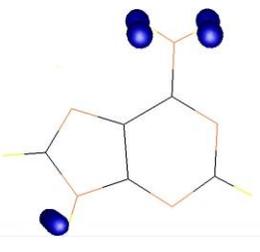
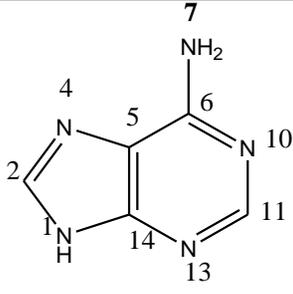
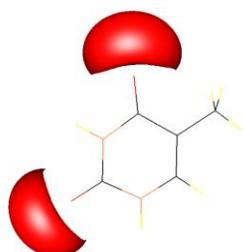
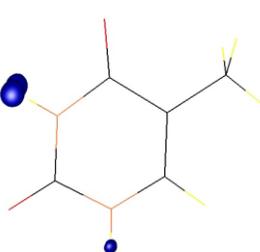
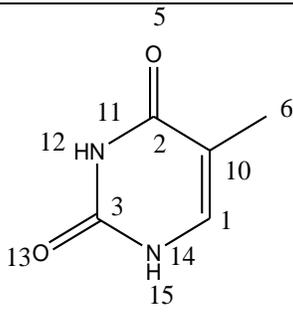
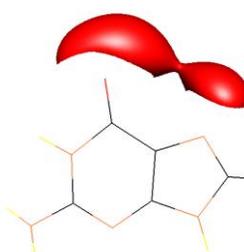
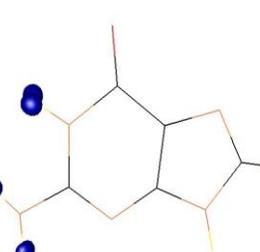
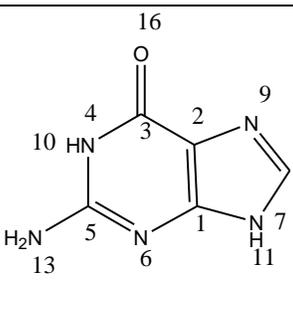
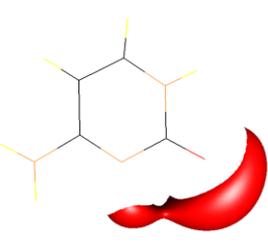
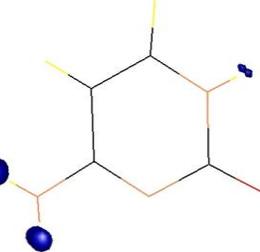
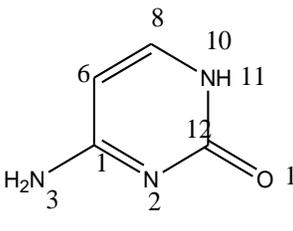
Base púrica	f^+	f^-	Estructura
Adenina			
Timina			
Guanina			
Citosina			

Tabla 4. Funciones de Fukui f^+ y f^- de las bases púricas aisladas obtenidas con el método B3LYP/6-31+G(d,p) (valor de isosuperficie para f^+ : (0.07), valor de isosuperficie para f^- : (0.1))

Tomando como referencia *Popa V.* [58], se hizo una comparación respecto al método teórico ocupado para la determinación de sitios reactivos, que es equiparable al utilizado en

este trabajo que es el método B3LYP, solo difiriendo en la base, en el caso de la referencia se ocupó la base LANL2Z, mientras que en este trabajo se empleó la base 6-31+g (d,p). De este modo se observó que los átomos asociados a los sitios de mayor reactividad en cada molécula de la referencia, son relativamente equivalentes a las áreas marcadas en los gráficos de este trabajo correspondientes a los sitios activos calculados mediante funciones de Fukui, tanto para la f^+ correspondiente a un ataque nucleofílico como para la f^- correspondiente a un ataque electrofílico. La comparación se hizo respecto a las gráficas a) y b) de la referencia correspondientes a cada base púrica, siendo a) para la f^+ y b) para la f^- . Desglosando la similitud de cada molécula, para el caso de la adenina la mayor reactividad para un ataque nucleofílico está dada en el Carbono 2 y para un ataque electrofílico en el nitrógeno 7, lo que concuerda muy bien con lo cuantificado en el artículo de referencia; para la citosina el gráfico, para el caso de un ataque nucleofílico, tiene como sitio reactivo al carbono 8 que corresponde perfectamente con el pico de máxima reactividad en la referencia y en el caso de un ataque electrofílico es equivalente lo mostrado por el gráfico con la referencia para el caso del carbono 6 y el oxígeno 13, teniendo una diferencia con el nitrógeno 2 en el cuál la referencia marca un pico de mayor reactividad; en el caso de la guanina, para un ataque nucleofílico el gráfico muestra como sitio reactivo al hidrógeno 15 lo cual difiere con el pico observado en la referencia el cual no representa mucha reactividad siendo marcado como de mayor reactividad el carbono 3, para un ataque electrofílico el gráfico muestra el sitio activo sobre el carbono 2 lo que concuerda perfectamente con la referencia; por último, para la timina en un ataque nucleofílico, el gráfico muestra dos sitios activos ubicados sobre el carbono 10 y el carbono 1 siendo solamente equivalente con la referencia el carbono 1, para un ataque electrofílico no hay ninguna similitud de los sitios activos del gráfico con lo marcado en la referencia, sin embargo si se hace una comparación con el método semiempírico AM1 también marcado en la referencia si existe similitud sobre el carbono 10.

Tras la determinación de los sitios reactivos mediante funciones de Fukui, se generó el mapa de potencial electrostático de los complejos Adenina-timina y Citosina-Guanina, el cual se observa en la tabla 5.

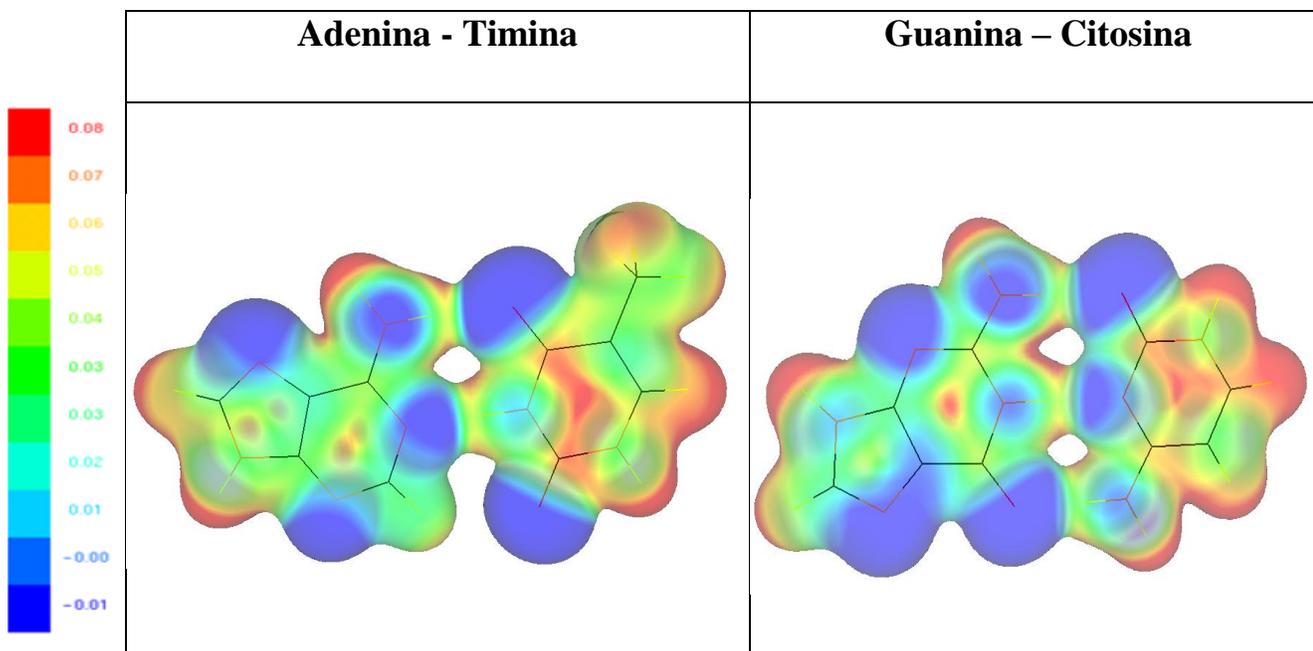


Tabla 5. Mapa de potencial electrostático de los complejos Adenina-Timina y Guanina-Citosina, obtenido con el método B3LYP/6-31+G(d,p) (valor de isosuperficie: (0.01), el color rojo representa el máximo en la escala (0.08) y el color azul oscuro el valor mínimo -0.01).

Se puede ver claramente en la figura 5 que se llevan a cabo interacciones en los sitios específicos de reacción para la formación de los respectivos complejos. Esto corresponde también con lo planteado en la sección 7.2 con los valores de pK_a

7.4 CUANTIFICACIÓN DE LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN ENTRE PARES DE BASES NITROGENADAS

Se obtuvieron valores de energía de cada base púrica mediante un cálculo de optimización con los métodos HF/6-31G(d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) y PBE1PBE/6-31+G(d,p). En los resultados de los cálculos de optimización, se muestran los valores de energía de cada sistema, así como los valores de las cargas de Mulliken de cada átomo tanto para las bases aisladas como para las bases después de la interacción; estos valores se visualizaron con el programa GaussView 5.0. La distribución de cargas tanto de las bases aisladas como en los pares se pueden observar en las figuras 7 y 8 respectivamente.

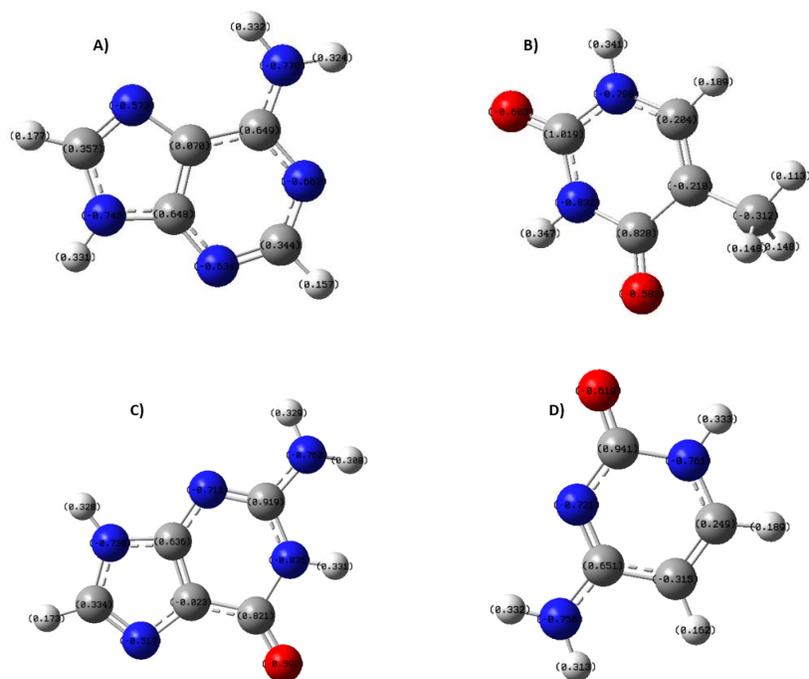


Figura 7. Distribución de cargas de Mulliken en las bases aisladas. A) Adenina, B) Timina, C) Guanina, D) Citosina.

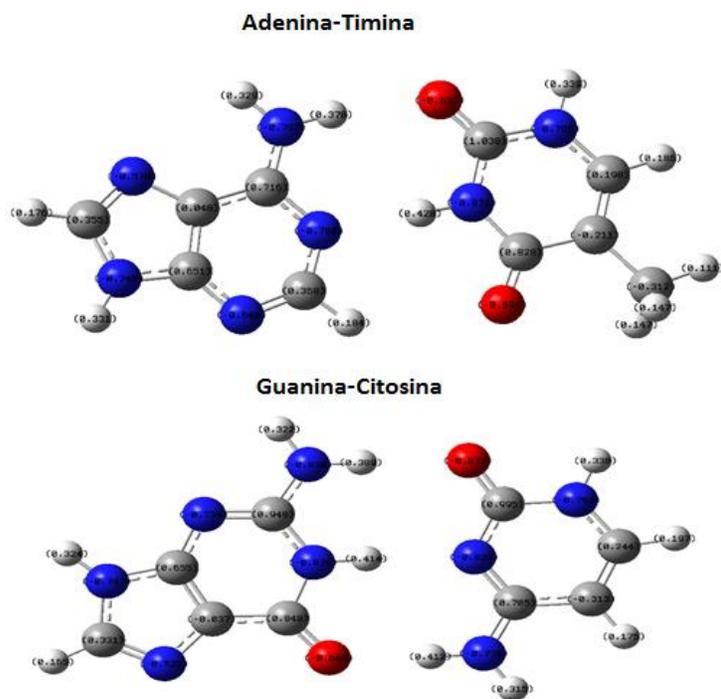


Figura 8. Distribución de cargas de Mulliken en los pares Adenina-Timina y Guanina-Citosina.

Con los valores de las cargas de Mulliken se logró calcular el valor de λ , el cual es de suma importancia para obtener el valor total de la energía de interacción.

Simultáneamente, se obtuvieron los valores de los descriptores de densidad electrónica tales como potencial de ionización, afinidad electrónica, potencial químico, dureza y blandura, a partir de los valores de energía obtenidos tras la optimización con los métodos Hartree-Fock/6-31G (d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) y PBE1PBE/6-31+G(d,p). Los valores de los descriptores se desglosan en las tablas 5, 6 y 7.

Base nitrogenada	E(N) (Hartrees)	E(N+1) (Hartrees)	E(N-1) (Hartrees)	P.I.	A.E.	μ	η	S (global)
Adenina	-464.5361534	-464.4617054	-464.2811657	0.25498772	0.07444798	-0.16471785	0.09026987	5.538946716
Timina	-451.5241881	-451.4751255	-451.2414876	0.28270043	0.04906252	-0.16588147	0.11681896	4.280127313
Citosina	-392.518359	-392.5845168	-392.362997	0.15536197	-0.06615779	-0.04460209	0.11075988	4.514269969
Guanina	-539.4125625	-539.3537581	-539.1802435	0.23231894	0.05880434	-0.14556164	0.0867573	5.763203788

Tabla 5. Valores de descriptores de densidad electrónica. Método HF/6-31G (d, p)

Base nitrogenada	E(N) (Hartrees)	E(N+1) (Hartrees)	E(N-1) (Hartrees)	P.I.	A.E.	μ	η	S (global)
Adenina	-467.3531505	-467.3236163	-467.0483804	0.30477012	0.0295342	-0.16715216	0.13761796	3.63324671
Timina	-454.1702538	-454.1562761	-453.8393888	0.33086505	0.01397769	-0.17242137	0.15844368	3.15569545
Citosina	-394.9631627	-394.9574019	-394.6482916	0.31487116	0.00576084	-0.160316	0.15455516	3.23509095
Guanina	-542.5915083	-542.5773683	-542.3104248	0.28108342	0.01413994	-0.14761168	0.13347174	3.74611135

Tabla 6. Valores de descriptores de densidad electrónica. Método B3LYP/6-31+G (d, p)

Base nitrogenada	E(N) (Hartrees)	E(N+1) (Hartrees)	E(N-1) (Hartrees)	P.I.	A.E.	μ	η	S (global)
Adenina	-466.8094626	-466.8079126	-466.5479126	0.26155001	0.00155001	-0.13155001	0.13	3.846153846
Timina	-453.6648208	-453.6642416	-453.3449908	0.31982999	0.00057913	-0.16020456	0.15962543	3.132332987
Citosina	-394.5019534	-394.5106387	-394.0809265	0.42102695	-0.00868528	-0.206170835	0.214856115	2.327138792
Guanina	-541.988984	-541.9783197	-541.6870408	0.30194318	0.0106643	-0.15630374	0.14563944	3.433135969

Tabla 7. Valores de descriptores de densidad electrónica. Método PBE1PBE/6-31+G(d,p)

Finalmente, obtenidos todos los valores correspondientes a los descriptores de densidad electrónica, se calcularon los valores de la energía de interacción conforme a 5.46. Los resultados de la energía de interacción así como el valor de λ se desglosan en la tabla 8.

Sistema	λ			ΔE_{int} (Kcal/mol)			ΔE_{int} (Kcal/mol) (referencia)
	HF	B3LYP	PBE1PBE	HF	B3LYP	PBE1PBE	HF
Adenina-Timina	0.009	0.0065	0.0065	-8.70630342	-7.65578184	-8.23781613	-9.4
Citosina-Guanina	0.0255	0.0205	0.0155	-24.7117865	-18.0867702	-16.8437882	-25.5

Tabla 8. Valores de λ y ΔE de interacción.

A partir de los valores obtenidos utilizando los tres diferentes métodos de cálculo, se realizó una comparación con K. R. S. Chandrakumar et. al. [56] tomado como referencia, analizando los resultados de la energía de interacción entre cada par de bases nitrogenadas, los cuales se observan en la tabla 8 y energía de interacción. Los valores de λ de cada sistema fueron calculados a partir de los valores de las cargas de Mulliken, tomando en cuenta la distribución de cargas de la base antes y después de la interacción. Como puede observarse en la tabla 8, el valor reportado en el artículo mencionado, fue obtenido mediante el método Hartree-Fock/6-31G**, y el valor más próximo al reportado fue obtenido precisamente por HF/6-31G**. No obstante se debe tomar en cuenta que los valores obtenidos con los métodos PBE1PBE y B3LYP/6-31+G**, son cercanos a los calculados mediante HF. Hay que tener presente que estos dos últimos métodos funcionan para interacciones débiles, tales como Van der Waals y puente de hidrógeno respectivamente.

8. CONCLUSIONES

Con el estudio realizado en este trabajo de tesis se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Los valores obtenidos de las constantes de acidez por el método B3LYP/6-31+G(d,p) muestran una mayor aproximación a los reportados de manera experimental en la literatura. A partir de los valores de pK_a obtenidos, se describe la fuerza que tienen las interacciones en cada complejo debido a la capacidad del protón de interactuar con otra especie.
2. Obtenidos tanto el MEP como los sitios específicos de reactividad en cada molécula se sustenta que las interacciones en los complejos adenina-timina y guanina-citosina se dan únicamente a través del donador de hidrógeno, un átomo muy electronegativo, y el aceptor de hidrógeno el cuál es otro átomo de una electronegatividad similar.
3. Los valores de la energía de interacción, calculados con el método HF/6-31G(d,p) fueron los más aproximados respecto a lo reportado en la literatura [56], no obstante los datos obtenidos mediante los otros métodos de cálculo generaron resultados bastante cercanos y además involucran precisión en el cálculo para sistemas con interacción por puente de hidrógeno, en especial el método B3LYP/6-31+G(d,p) debido a la función difusa. En este sentido, la descripción de la interacción por puente de hidrógeno mediante descriptores globales y locales de la densidad electrónica que es un sustento cuantitativo del principio HSAB de Pearson, es un modelo eficaz para calcular parámetros de energía y reactividad en sistemas con interacciones débiles.
4. El parámetro λ es de vital importancia en el cálculo de la energía de interacción siendo el que define el cambio en las densidades electrónicas de los sitios de interacción antes y después del proceso; de modo que describe en gran medida la distribución electrónica que se genera en un determinado proceso.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ira Levine. Química cuántica. 5° Edición. Capítulo 1. Prentice Hall. 2001
- [2] Errol Lewars. Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Kluwer Academic Publishers. 2004
- [3] Linus Pauling. The nature of the chemical bond and the structure of Molecules and crystals: An introduction to Modern Structural Chemistry. Chapter 12.9. Cornell University Press. 1960.
- [4] David L. Nelson. Lehninger Principles of biochemistry. 4° Edición. Capítulo 8. Omega. 2009
- [5] Gilli Gastone. Gilli Paola. The Nature of Hydrogen Bond. Oxford University Press. 2009
- [6] Errol Lewars. Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Chapter 5. Kluwer Academic Publishers. 2004
- [7] R. G. Parr.; W. Yang., Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Chapter 3. Oxford, New York, NY,
- [8] Battaner Arias Enrique (2012). Biomoléculas.1° Ed. Capítulo 12. p.p. 489
- [9] Bertrán A (Editor). Química Teórica y Computacional. Capítulo 5. Publicacions de la Universitat Jaume I. 2000
- [10] R. G. Pearson.; J. Am. Chem. Soc. 85, 3533, 1963.
- [11] Linus Pauling. The nature of the chemical bond and the structure of Molecules and crystals: An introduction to Modern Structural Chemistry. Chapter 12.1. Cornell University Press. 1960.

[12] Valenzuela Calahorro Cristóbal. Química general, Introducción a la química Teórica. Capítulo 2. 1995.

[13] W. M. Latimer and W. H. Rodebush, J.A.C.S. 42, 1419 (1920)

[14] M. L. Huggins, Tesis Doctoral, University of California at Berkeley (1919).

[15] Linus Pauling. The nature of the chemical bond and the structure of Molecules and crystals: An introduction to Modern Structural Chemistry. Chapter 12.3. Cornell University Press. 1960.

[16] George A. Jeffrey. An Introduction to Hydrogen Bonding (Topics in Physical Chemistry). Oxford University Press, USA (March 13, 1997)

[17] a) E. D. Isaacs, A. Shukla, P.M. Platzmann, D.R. Hamann, B. Barbiellini y C.A. Tulk, Phys. Rev. Lett. 82 (1999) 600. b) E. D. Isaacs, A. Shukla, P.M. Platzmann, D.R. Hamann, B. Barbiellini y C.A. Tulk, J. Chem. Sold. 61 (2000) 403.

[18] Errol Lewars. Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Chapter 4. Kluwer Academic Publishers. 2004

[19] Bertrán A (Editor). Química Teórica y Computacional. Capítulo 4. Publicacions de la Universitat Jaume I. 2000

[20] Nicolás Vázquez María Inés. Algunos aspectos básicos de química computacional. Capítulo 3. UNAM Cuautitlán.

[21] Cuevas Gabriel. Introducción a la química computacional. Fondo de cultura económica. 2003.

[22] Dewar, M. J. S.; Thiel J Am. Chem. Soc., 1977, 99, 4899

- [23] Ira Levine. Química cuántica. 5° Edición. Capítulo 14. Prentice hall. 2001
- [24] Szabo Attila. Modern Quantum Chemistry, Introduction to advanced electronic structure theory. Chapter 3. McGraw-Hill, Inc. 1989.
- [25] a) Møller, C.; Plesset, M. S. Phys. Rev. 1934, 46, 618. (b) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. Chem. Phys. Lett. 1988, 153, 503. (c) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J.A. Chem. Phys. Lett. 1990, 166, 275. (d) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. Chem. Phys. Lett. 1990, 166, 281.
- [26] (a) Becke, A. D. J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648–5652. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Phys. Rev. B 1988, 37, 785–789. (c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. J. Phys. Chem. 1994, 98, 11623–11627.
- [27] Nicolás Vázquez M. Inés. Algunos aspectos básicos de la química computacional. Capítulo 1. UNAM Cuautitlan. 2006.
- [28] Szabo Attila. Modern Quantum Chemistry, Introduction to advanced electronic structure theory. Chapter 2. McGraw-Hill, Inc. 1989.
- [29] Ira Levine. Química cuántica. 5° Edición. Capítulo 10. PRENTICE HALL. 2001
- [30] Atkins. Química Física. Capítulo 10. Editorial Panamericana. 2008
- [31] Ira Levine. Química cuántica. 5° Edición. Capítulo 11. PRENTICE HALL. 2001
- [32] Bertrán Joan. Problemas de química física. Capítulo 2. Pulicaciones Delta. 2007
- [33] Hohenberg., P. Kohn, W. Phys. Rev. 1964, 136:3B, B864-B871.
- [34] Kohn, W.; Sham, L. J. Phys. Rev. 1965, 140:4A, A1133-A1138.

[35] Chigo E. et. al. La aproximación LDA+U en la teoría DFT. Revista mexicana de física. 50 (2) 88-95. 2004.

[36] Landau D. P. Computer Simulation Studies in condensed Matter Physics XVIII. Chapter 9. Springer.2006.

[37] Bertrán A (Editor). Química Teórica y Computacional. Capítulo 3. Publicacions de la Universitat Jaume I. 2000

[38] R. G. Parr.; W. Yang., Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Chapter 3. Oxford, New York, NY

[39] Bertrán A (Editor). Química Teórica y Computacional. Capítulo 8. Publicacions de la Universitat Jaume I. 2000

[40] Gilbert W. Castellan. Fisicoquímica. Capítulo 7. 2^{da} Edición. Pearson.

[41] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr. JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. Gaussian 09, revision C.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

[42] http://www.gaussian.com/g_prod/gv5.htm. Consultado en línea en Junio 2012.

[43] Ira Levine. Química cuántica. 5^o Edición. Capítulo 13. PRENTICE HALL. 2001

- [44] John D. Roberts. Cálculos con orbitales moleculares. Capítulo 8. Reverté.1969
- [45] F. Méndez.; J. L. Gázquez.; J. Am. Chem. Soc., 116, 9298, 1994.
- [46] Bertrán A (Editor). Química Teórica y Computacional. Capítulo 2. Publicacions de la Universitat Jaume I. 2000
- [47] Fraga Serafín. Química Teórica. Capítulo 4. Consejo superior de investigaciones científicas. 1989.
- [48] Fraga Serafín. Química Teórica. Capítulo 3. Consejo superior de investigaciones científicas. 1989.
- [49] R. G. Parr.; W. Yang., Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Chapter 3. Oxford, New York, NY,
- [50] T. Moeller. Química Inorgánica. Capítulo 2. Reverté. 1994.
- [51] Jaume C. Gispert. Estructura atómica y enlace química. Reverté. 2007.
- [52] Alejandro Toro-Labbé. Theoretical aspects of chemical reactivity. Chapter 7. Elsevier B. V. 2007
- [53] R. G. Parr.; W. Yang., Density-Functional Theory of Atoms and Molecules, Chapter 5. Oxford, New York, NY,
- [54] Nicolás Vázquez María Inés. Algunos aspectos básicos de química computacional. Capítulo 3. UNAM Cuautitlán.
- [55] Gázquez J.L. J. Phys. Chem. A, 1997, 101 (49), p.p. 9464-9469
- [56] K. R. S. Chandrakumar.; Sourav Pal, J. Phys. Chem. B, 105, 4541-4544, 2001
- [57] <http://www.csc.fi/english/pages/g0penMol>. Consultado en línea en Junio 2012.

[58] M. Virginia Popa. La cuantificación de los sitios activos en las bases de DNA y RNA utilizando las funciones Fukui condensadas. Vol. 53, No. 004. Revista Mexicana de Física. 2007

[59] Arias B. Enrique. Biomoléculas. Capítulo 12. Salamanca.2012

10. APÉNDICES

APÉNDICE A

A.1. ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER INDEPENDIENTE DEL TIEMPO.

En el caso particular de que la función de energía potencial depende de x pero no del tiempo, lo cual ocurre cuando la fuerza externa que experimenta el sistema no depende del tiempo, la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo queda entonces como:

$$-\frac{\hbar^2}{i} \frac{\partial \Psi_{x,t}}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi_{x,t}}{\partial x^2} + V(x) \Psi_{x,t} \quad (\text{A.1})$$

Para resolver la ecuación A.1 se utiliza la herramienta matemática conocida como método de separación de variables, por lo que Ψ se puede escribir como el producto de dos funciones, una espacial y otra temporal:

$$\Psi_{x,t} = f(t)\psi(x) \quad (\text{A.2})$$

Tomando derivadas parciales de la ecuación A.1 tenemos:

$$\frac{\partial \Psi_{x,t}}{\partial t} = \frac{df(t)}{dt} \psi(x), \quad \frac{\partial^2 \Psi_{x,t}}{\partial x^2} = f(t) \frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2} \quad (\text{A.3})$$

Sustituyendo en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, nos queda:

$$-\frac{\hbar^2}{i} \frac{df(t)}{dt} \psi(x) = -\frac{\hbar^2}{2m} f(t) \frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2} + V(x) f(t) \psi(x) \quad (\text{A.4})$$

Dividiendo entre $f(t)\psi(x)$:

$$-\frac{\hbar^2}{i} \frac{1}{f(t)} \frac{df(t)}{dt} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{1}{\psi(x)} \frac{\partial^2 \psi(x)}{\partial x^2} + V(x) \quad (\text{A.5})$$

De esta manera el lado derecho de la ecuación A.5 no depende de t, por lo que ambos miembros deben ser independientes de t, y el miembro izquierdo no depende de x, por lo que ambos miembros deben ser independientes también de x. Puesto que ambas funciones son independientes de x y t, deben ser constantes. Llamaremos E a esa constante. Sustituyendo E y acomodando términos en la ecuación A.5, tenemos:

$$\frac{\partial f}{f(t)} = -\frac{iE}{\hbar} dt \quad (\text{A.6})$$

Integrando ambos miembros de (A.6) respecto a t nos queda:

$$\ln f(t) = -\frac{iE}{\hbar} t + C \quad (\text{A.7})$$

Después aplicando exponencial:

$$f(t) = e^C e^{-\frac{iEt}{\hbar}} = A e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \quad (\text{A.8})$$

Ahora igualando el lado derecho de A.5 a E, tenemos:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + V(x) = E\psi(x) \quad (\text{A.9})$$

La ecuación A.9 es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

A.2 DENSIDAD DE PROBABILIDAD PARA Ψ INDEPENDIENTE DEL TIEMPO.

Para la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, la función de onda toma la forma siguiente:

$$\Psi(x, t) = e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \psi(x) \quad (\text{A.10})$$

La función Ψ anterior es compleja, pero la cantidad observable experimentalmente es la densidad de probabilidad $|\Psi(x, t)|^2$. El cuadrado del valor absoluto de una cantidad compleja viene dado por el producto de dicha cantidad por su complejo conjugado.

La densidad de probabilidad entonces se expresa de la siguiente manera:

$$\Psi^2 = \Psi^* \Psi \quad (\text{A.11})$$

Donde el asterisco denota el complejo conjugado.

Sustituyendo A.10 en A.11 y resolviendo:

$$\Psi(x, t)^2 = e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \psi(x)^* e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \psi(x) \quad (\text{A.12})$$

$$= e^{\frac{iEt}{\hbar}} \psi(x) e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \psi(x)$$

$$= e^0 \psi^*(x) \psi(x) = \psi^*(x) \psi(x)$$

$$\Psi(x, t)^2 = \psi(x)^2 \quad (\text{A.13})$$

La ecuación A.13 es la densidad de probabilidad independiente del tiempo.

APÉNDICE A.3 FUNCIONES DE BASE

La mayor parte de los modelos mecanocuánticos moleculares, incluyendo los SCF y teoría de perturbaciones, comienzan con el cálculo de las funciones de base χ_r , que se usan para expresar los O.M. ϕ_i como $\phi_i = \sum_r c_{ri} \chi_r$. El uso de una base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo.

Para moléculas diatómicas, las funciones de base toman habitualmente como orbitales atómico, algunos centrados sobre un átomo y los restantes centrados sobre los átomos; cada O.M. se puede representar como una combinación lineal de uno o más orbitales de tipo Slater (STO).

Un STO centrado sobre un átomo a tiene la forma $N r_a^{n-1} e^{-\zeta r_a} Y_l^m(\theta_a, \phi_a)$. Para moléculas no lineales, se usa la forma real del STO, reemplazando Y_l^m por $(Y_l^{m*} \pm Y_l^m)/2^{1/2}$. Cada

O.M. ϕ_i se expresa como $\phi_i = \sum_r c_{ri} \chi_r$, donde las χ_r son las funciones de base STO. Tenemos los OM CL-STO.

Para moléculas poliatómicas, el método de combinación lineal de orbitales tipo Slater (CL-STO) usa los STO centrados en cada uno de los átomos. La presencia de más de dos átomos causa dificultades en la evaluación de las integrales necesarias. Cálculos moleculares SCF precisos de moléculas de tamaño pequeño y mediano, podrían usar entre 20 y 400 funciones de base, produciendo de 20000 a 3×10^9 integrales de repulsión electrónica. Para acelerar la evaluación de las integrales, Boys en 1950 propuso usar para los orbitales atómicos en la función CLOA, las funciones tipo gaussiana (GTF), en lugar de los STO. Una gaussiana cartesiana centrada en un átomo se define como:

$$g_{ijk} = N x_b^i y_b^j z_b^k e^{-\alpha r_b^2} \quad (\text{A.14})$$

Donde i, j y k son enteros no negativos, α es un exponente orbital positivo, y x_b, y_b, z_b son coordenadas cartesianas con el origen en el núcleo b. La constante de normalización gaussiana cartesiana es:

$$N = \frac{2\alpha}{\pi}^{3/4} \frac{(8\alpha)^{i+j+k} i! j! k!}{2^i i! 2^j j! 2^k k!}^{1/2} \quad (\text{A.15})$$

Cuando $i+j+k=0$ (esto es, $i=0, j=0, k=0$), la GTF se denomina gaussiana de tipo s; cuando $i+j+k=1$, tenemos la gaussiana de tipo p, que contiene el factor x_b, y_b o z_b . Cuando $i+j+k=2$, tenemos una gaussiana de tipo d.

La serie 3-21G y la serie 6-31G son series de bases de valencia desdoblada de CGTF (Funciones tipo gaussiana contraída). En la serie 3-21G, cada OA de capa interna se representa por una simple CGTF, que es la combinación lineal de tres gaussianas primitivas; para cada OA de la capa de valencia, hay dos funciones de base, una de las cuales es una CGTF, que es una combinación lineal de dos primitivas gaussianas y una gaussiana difusa simple. La serie 6-31G usa seis primitivas en cada CGTF de capa interna, y representa un OA de la capa de valencia por una CGTF con tres primitivas y una gaussiana con una primitiva.

La base 6-31G*, es una base doble zeta polarizada que añade a la serie 6-31G seis funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo d a cada uno de los átomos desde el Li hasta el Ca, y diez funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo f para cada uno de los átomos desde el Sc hasta el Zn. La base 6-31G** añade a la serie 6-31G* una serie de tres funciones de polarización gaussianas tipo p para cada átomo de hidrógeno y helio. Las series 6-31G* y 6-31G** se denotan algunas veces como 6-31G(d) y 6-31G(d,p), respectivamente.

Los aniones, compuestos con pares solitarios y los dímeros con enlace de hidrógeno tienen densidad electrónica significativa a distancias del núcleo. Para mejorar la precisión para tales compuestos, se forman las bases 3-21+G y 6-31+G* a partir de las series 3-21G y 6-31G* por la adición de cuatro funciones altamente difusas (s, p_x, p_y, p_z) sobre cada átomo de hidrógeno; una función altamente difusa es una función con un exponente orbital muy pequeño (normalmente de 0.01 a 0.1). Las series 3-21++G y 6-31++G* también incluyen una función es altamente difusa sobre cada átomo de hidrógeno. Las bases STO-3G, 3-21G, 3-21G*, 6-31G* y 6-31G** fueron desarrolladas por Pople y sus colaboradores y están disponibles en la serie de programas Gaussian.

APÉNDICE A.4 MÉTODO DEL CAMPO AUTOCONSISTENTE

La solución de las ecuaciones de Hartree-Fock, utilizando el método SCF tiene la forma:

$$f^{-1} \psi_i(r_1) = \varepsilon_i \psi_i(r_1) \quad (A.16)$$

Donde f^{-1} es el operador de Fock unielectrónico formado por:

$$f^{-1} = h^{-1} + \sum_{a=1}^{N/2} 2J_a^{-1} - K_a(1) \quad (A.17)$$

Que son los operadores:

$$h_1 = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \frac{Z_A}{R_A - r} \quad \text{Hamiltoniano del core} \quad (\text{A.18})$$

$$J_a = \int dr_2 \frac{\psi_a^*(2)\psi_a(2)}{r_{12}} \quad \text{Operador Coulombico} \quad (\text{A.19})$$

$$K_a = \int dr_2 \frac{\psi_a^*(2)\psi_i(2)}{r_{12}} \psi_a(1) \quad \text{Operador de intercambio} \quad (\text{A.20})$$

Y para resolver (A.16) se propone un conjunto finito de funciones de base (φ_μ).

$$\psi_i(r_1) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \varphi_\mu(r_1) \quad (\text{A.21})$$

Posteriormente se aplica por la izquierda $\int dr_1 \varphi_\mu^*(1)$

$$\sum_v C_{vi} \int dr_1 \varphi_\mu^*(1) f(1) \varphi_v(1) = \varepsilon_i \sum_v C_{vi} \int dr_1 \varphi_\mu^*(1) \varphi_v(1) \quad (\text{A.22})$$

Esto implica que se tienen dos matrices

$$S_{\mu\nu} = \int dr_1 \varphi_\mu^*(1) \varphi_\nu(1) \quad \text{Matriz de traslape } \Sigma \quad (\text{A.23})$$

Que debe ser ortogonalizada y

$$F_{\mu\nu} = \int dr_1 \varphi_\mu^*(1) f(1) \varphi_\nu(1) \quad \text{Matriz de fock } \phi \quad (\text{A.24})$$

Por lo tanto $F_{\mu\nu}$ se puede describir de la siguiente forma, utilizando (A.17)

$$F_{\mu\nu} = \int dr_1 \varphi_\mu^*(1) h(1) \varphi_\nu(1) + \sum_{a=1}^{N/2} \int dr_1 \varphi_\mu^*(1) [2J_a(1) - K_a(1)] \varphi_\nu(1) \quad (\text{A.25})$$

Y el primer término se conoce como:

$$H_{\mu\nu}^{core} = \int \varphi_{\mu}^* h \varphi_{\nu} \quad (A.26)$$

Después de utilizar un conjunto de funciones de bases que representen los orbitales para los operadores coulombico y de intercambio, el operador de Fock queda de la forma siguiente:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\sigma,\lambda} P_{\lambda\sigma} \mu\nu|\sigma\lambda - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu) \quad (A.27)$$

Donde el segundo término se puede representar por:

$$G_{\mu\nu} = \sum_{\sigma,\lambda} P_{\lambda\sigma} \mu\nu|\sigma\lambda - \frac{1}{2}(\mu\lambda|\sigma\nu) \quad \text{Matriz } \Gamma \quad (A.28)$$

Y lleva implícita la matriz densidad, conformada por los coeficientes de expansión y las integrales bielectrónicas.

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{a=1}^{N/2} C_{\lambda a} C_{\sigma a}^* \quad \text{Matriz densidad } \Pi \quad (A.29)$$

Por último la matriz de Fock, se puede escribir de la forma reducida:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{core} + G_{\mu\nu} \quad (A.30)$$

$$E_0 = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\nu\mu} H_{\mu\nu}^{core} + F_{\mu\nu} \quad (A.31)$$

El procedimiento SCF para un cálculo de estructura electrónica es como sigue:

1. Se especifica una molécula (con un conjunto de coordenadas nucleares, números atómicos, número de electrones y un conjunto base).
2. Se calculan todas las integrales moleculares requeridas, $S_{\mu\nu}$, $H_{\mu\nu}^{core}$, y $(\mu\nu|\lambda\sigma)$.
3. Se diagonaliza la matriz de traslape Σ mediante una transformación unitaria, y para ello se obtiene una matriz Ξ .
4. Se calcula la matriz densidad Π
5. Se calcula la matriz Γ , desde la matriz densidad y las integrales bielectrónicas $(\mu\nu|\lambda\sigma)$.
6. Se suma Γ al Hamiltoniano del core, para obtener la matriz de Fock $\phi = H^{core} + \Gamma$
7. Se calcula la matriz de Fock transformada $\phi' = \Xi' \phi \Xi$
8. Se diagonaliza ϕ' para obtener X' y ϵ .
9. Se calcula $X = \Xi X'$
10. Se determina una nueva matriz Π desde X .
11. Se determina si el procedimiento ha convergido, utilizando un criterio de energía y de función de base. Si el procedimiento no ha convergido se regresa al paso 5, con una nueva matriz de densidad.
12. Si el procedimiento ha convergido, entonces se calcula la energía (A.34).

APENDICE B

B.1 PARÁMETRO λ EN LA ENERGÍA DE INTERACCIÓN.

El parámetro λ se define como el cambio en la densidad electrónica de los sitios interaccionantes de las especies A y B, antes y después del proceso de interacción. Este cambio estará dado por el número efectivo de electrones de valencia que han interactuado en el proceso de interacción. La expresión para el término λ de una especie A se puede escribir como la diferencia de la densidad electrónica del sistema A antes y después de la interacción,

$$\lambda_A = \sum_{i=1}^M \rho_{A_i}^{eq} - \sum_{i=1}^M \rho_{A_i}^0 \quad (\text{B.1})$$

De manera análoga, el término λ para el sistema B se define como:

$$\lambda_B = \sum_{j=1}^N \rho_{B_j}^{eq} - \sum_{j=1}^N \rho_{B_j}^0 \quad (\text{B.2})$$

El primer término del lado derecho de las ecuaciones B.1 y B.2 se refiere a la sumatoria de las densidades electrónicas de cada átomo en A y B en la molécula AB en el equilibrio, respectivamente, y el segundo término en B.1 y B.2 se refiere a la suma de las densidades electrónicas de cada átomo en los sistemas aislados A y B respectivamente. Teniendo los valores de λ_A y λ_B se obtiene el parámetro λ total de la interacción con el promedio de los mismos.

B.2 DESCRIPTORES GLOBALES DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA

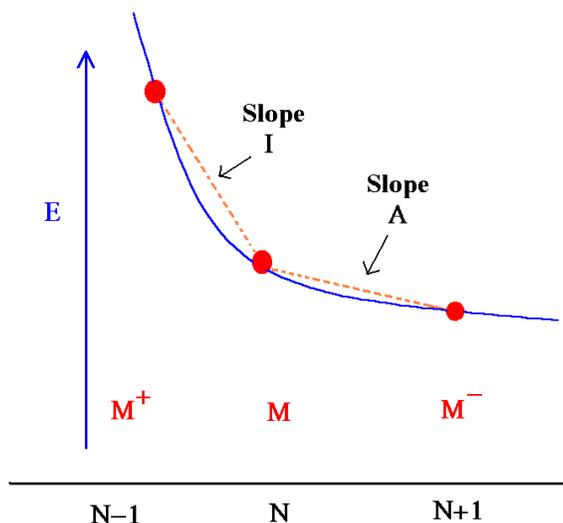
Las variaciones de la energía con respecto al potencial externo (*propiedad local*) generan un conjunto de propiedades locales que dan cuenta de la selectividad y que por lo tanto está relacionada con la topología del sistema.

Las variaciones de la energía con respecto a N (*propiedad global*) generan un conjunto de propiedades globales que dan cuenta de la reactividad del sistema. Las cuales se describen a continuación.

Potencial químico DFT:

Mide la tendencia de un electrón de escapar de una nube electrónica. Es constante a través de todo el espacio, para el estado base de un átomo, molécula o sólido. Es igual a la pendiente de la curva de E vs N , a $v(r)$ constante

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \tag{B.3}$$



Para valores enteros de N es necesario usar la aproximación de diferencias finitas ya que la derivada de la energía con respecto a N es discontinua.

Así $I = \{E(N-1) - E(N)\}$ es el primer *potencial de ionización*; $A = \{E(N+1)-E(N)\}$ es la *afinidad electrónica*.

$$\mu = -\frac{1}{2} I + A \quad (\text{B.4})$$

La analogía con el potencial químico de la termodinámica macroscópica clásica es claro y útil.

$$\mu^{DFT} = \left[\frac{\delta E}{\delta \rho} \right]_v \quad \mu^{\text{clásico}} = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_{\text{tot}}} \quad (\text{B.5})$$

Es igual en magnitud pero de signo contrario a la electronegatividad de Pauling y Mulliken:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad \longleftarrow \text{Electronegatividad} \quad (\text{B.6})$$

La diferencia en electronegatividades conlleva a la transferencia electrónica. Los electrones tienden a fluir de regiones de baja electronegatividad a regiones de alta electronegatividad (*de regiones de alto potencial químico a regiones de bajo potencial químico*)

El número de electrones que fluye es proporcional a la diferencia de electronegatividades

La energía de estabilización es proporcional a su cuadrado

En una molécula las electronegatividades de los átomos o grupos que la forman se iguala, de modo que todos los fragmentos terminan teniendo igual electronegatividad. El potencial químico de una especie microscópica en su estado base es una propiedad del sistema que se comporta forma muy similar al potencial químico termodinámico de sistemas macroscópicos

Dureza y blandura

La Dureza Química es una propiedad global del sistema y mide la resistencia impuesta por este al cambio en su distribución electrónica. En este contexto la dureza es un descriptor de la reactividad.

La primera derivada del potencial químico se conoce como dureza absoluta de una especie química (η) y su inverso como blandura (S):

$$\eta = \frac{1}{2} \frac{\partial \mu}{\partial N} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \quad (\text{B.7})$$

Desde un punto de vista práctico puede obtenerse como:

$$\eta \approx \frac{IP-AE}{2} \quad (\text{B.8})$$

La blandura se obtiene:

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (\text{B.9})$$

B.3 ENERGÍA DE INTERACCIÓN.

La interacción entre los sistemas A y B viene descrita por la siguiente ecuación:

$$\Delta E_{int} = \frac{-(\mu_A - \mu_B)^2}{2} \frac{S_A S_B}{S_A + S_B} + \frac{-1}{2} \frac{\lambda}{S_A + S_B} \quad (\text{B.10})$$

La interacción entre los sistemas A y B consta de dos pasos. En el primer paso, la interacción ocurre con un potencial externo constante mediante la ecualización del potencial químico. Esto está representado por el primer término de la ecuación B.3. En el segundo paso, la interacción se desarrolla en dirección al estado de equilibrio a través de cambios en la densidad electrónica del sistema global producidos por los cambios hechos en el potencial externo con un potencial químico constante, esto se representa en el segundo término.

APENDICE C

C.1 TERMODINÁMICA ESTADÍSTICA.

La ΔG° está ligada a las propiedades macroscópicas y microscópicas de los sistemas mediante la mecánica estadística.

La termodinámica estadística puede determinar el comportamiento termodinámico de sistemas macroscópicos a partir de consideraciones microscópicas. Ignora los comportamientos individuales de las partículas y se preocupa por el comportamiento promedio de las partículas. Así es posible obtener propiedades que caracterizan a una especie como es el caso de frecuencias vibracionales, obtenidas por la derivación de la energía con respecto a desplazamientos nucleares, que puede ser usada para calcular entropías y correcciones de energías de punto cero para la energía molecular.

Con ayuda de la termodinámica estadística es posible calcular valores absolutos de entalpía, y entropía los cuales a su vez dependen de las energías vibracionales, rotacionales, traslacionales y electrónicas, en donde su aplicación a sistemas moleculares da muy buenos resultados.

El valor absoluto de la entalpía, tomando en cuenta factores microscópicos derivados de los grados de libertad que el sistema tenga, está compuesto de la siguiente manera:

$$H_T = H_{trns} T + H_{rot} T + H_{vib} T + RT \quad (C.1)$$

Dónde:

H_{trns} es la contribución traslacional

H_{rot} es la contribución rotacional

H_{vib} es la contribución vibracional

Cada contribución es calculada de la siguiente manera:

$$H_{trans} = \frac{3}{2} RT \quad (C.2)$$

$$H_{rot} T = \frac{3}{2}RT(\text{para moléculas lineales}) \quad (\text{C.3})$$

$$H_{vib} T = H_{vib} 0 + \Delta H_{vib} 0 \rightarrow T \quad (\text{C.4})$$

La entropía por su parte está compuesta de la siguiente manera:

$$S = S_{trans} + S_{rot} + S_{el} + S_{vib} \quad (\text{C.5})$$

Dónde:

S_{trans} es la contribución traslacional

S_{rot} es la contribución rotacional

S_{el} es la contribución electrónica

S_{vib} es la contribución vibracional

Cada contribución a la entropía se calcula de la siguiente manera:

$$S_{trans} = \frac{5}{2}R + \frac{5}{2}R \ln T - R \ln P + R \ln \frac{(2\pi m)^{1/2} k^{5/2}}{h^3} \quad (\text{C.6})$$

$$S_{rot} = \frac{3}{2}R + R \ln \frac{1}{\sigma} \frac{kT}{hc}^{3/2} \frac{\pi}{ABC}^{1/2} \quad (\text{C.7})$$

$$S_{el} = R \ln \omega \quad (\text{C.8})$$

$$S_{vib} = R \sum_i^{\text{modos normales}} u_i e^{u_i} - 1 - \ln(1 - e^{-u_i}) \quad (\text{C.9})$$

En donde la contribución electrónica de la entropía tiene un valor considerable dependiendo de la configuración electrónica del sistema molecular a estudiar.

Dichas propiedades son utilizadas para indicar la estabilidad, espontaneidad y viabilidad de un proceso, así como la formación y rompimiento de enlaces, tomando como sistemas termodinámicos a las moléculas.

Es posible encontrar un criterio adecuado para cuantificar el equilibrio de sistemas mediante una función conocida como la energía libre de Gibbs, y es muy útil para asignar valores absolutos para cada compuesto químico.

Teniendo en cuenta que la termodinámica estadística se encarga de encontrar valores absolutos de propiedades termodinámicas, los valores de energía libre de Gibbs calculados tanto para reactivos como para producto en este estudio lo son, en donde se toman en cuenta todas las contribuciones microscópicas que conforman los valores totales de entalpía y entropía que a su vez forman parte de la ΔG .

Debido a que la ΔG está ligada directamente a la constante de equilibrio, se puede predecir la fuerza de enlace en sistemas moleculares que presentan propiedades ácido-base o interacciones del tipo donador-aceptor de Brönsted-Lowry.