



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



posgrado en ciencias físicas
u n a m

Posgrado en Ciencias (Física)

“Modificaciones en citosina inducidas por
interacciones con sustancias azufradas”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS (FÍSICA)

P R E S E N T A

PAMELA MOLLINEDO ROSADO

DIRECTOR DE TESIS: DR. RUBÉN SANTAMARÍA ORTIZ

COMITÉ TUTORAL: DR. GERMINAL COCHO GIL Y DR. IGNACIO GARZÓN SOSA

México, Distrito Federal.

Primavera de 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi familia y a todos aquellos que hicieron tuyas mis alegrías y mis penas
en esta travesía...*

Rosita, para ti con todo mi corazón

¡Gracias!

Infinitas gracias a mis padres y a mi hermana por apoyarme incondicionalmente en todo momento. ¡Mamá, fue difícil pero ya lo logramos!

Gracias a mis tías y a mis abuelitas por su apoyo espiritual. Gracias a esa fuerza espiritual que siempre me acompaña.

Muchas gracias Dr. Jorge Abdó Francis, por todo el apoyo que me brindó durante el tiempo que fue rector de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Doctor su apoyo fue trascendental para que yo me decidiera a estudiar un posgrado.

Dra. Rocio Jauregui Renaud muchas gracias por su orientación en los días difíciles.

Mis más sinceros agradecimientos al Dr. Carlos Bunge por sus sabias recomendaciones a este proyecto y por los consejos profesionales y personales que me ha brindado.

Gracias a mis sinodales, los doctores: Rubén Santamaría Ortiz, Jacques Soullard Saintrais, Karo Michaelian Pauw, Juan Antonio Mondragón Sánchez, Humberto Saint Martin Posada, Hortensia Rosas Acevedo y Germinal Cocho Gil; por sus recomendaciones y el interés mostrado en mi trabajo. Muchas gracias, en especial, al Dr. Germinal Cocho por todo su apoyo a lo largo de esta travesía.

Y gracias a mis amigos (en especial a Laura Zarate, Ana Lilia González Ronquillo y Fanny Arenas), por aguantar mis quejas y latosidades durante estos 5 años.

Agradezco el tiempo de CPU en el cluster llamado *ultra-f* del Instituto de Física y en el cluster llamado *Kan Balam* a cargo de la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Esta tesis fue desarrollada con el apoyo económico del Consejo de Ciencia y Tecnología (No. de becario: 177631) y la Dirección de Investigación y Posgrado de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Índice general

1. <i>Introducción</i>	1
1.1. Los ácidos nucleicos	2
1.2. Teoría de los Funcionales de la Densidad: un método para abordar sistemas moleculares	3
1.3. El sistema “citosina más azufre”	6
1.3.1. Objetivos de nuestra investigación	7
2. <i>Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)</i>	10
2.1. Teoría de Thomas-Fermi-Dirac	11
2.2. Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad	16
2.2.1. El número de partículas n y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ determinan las propiedades físicas del estado basal	16
2.2.2. Teoremas de Hohenberg y Kohn	18
2.2.3. Condiciones sobre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ para ser empleada en la Teoría de Funcionales de la Densidad	24
2.2.4. Obtención de la función de onda $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ del estado base a partir de la densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$ del estado basal	26
2.2.5. Generalización de los teoremas de Hohenberg y Kohn mediante el uso de densidades n -representables	28
2.3. La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares	32
2.3.1. Método de Kohn-Sham para escribir la energía en función de los orbitales moleculares (KS-DFT)	32
3. <i>Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad</i>	38
3.1. Comparación entre algunos resultados de citosina sola obtenidos con 2 diferentes bases atómicas	41
3.2. Parámetros geométricos y modos normales de vibración de citosina sola	43
3.3. Parámetros geométricos y modos normales de vibración de compuestos orgánicos que contienen azufre	47
3.4. Momento dipolar eléctrico de citosina sola	51
3.5. Momento dipolar eléctrico del agua y del dióxido de azufre	52

ÍNDICE GENERAL
ÍNDICE GENERAL

3.6. Funciones de Fukui de citosina sola	52
3.7. Conclusiones	59
4. <i>Interacciones de citosina con azufre atómico</i>	60
4.1. Parámetros geométricos y energías	61
4.2. Espectros vibracionales	66
4.3. Energía libre de Helmholtz	69
4.4. Poblaciones de carga de Mulliken	71
4.5. Momentos dipolares eléctricos	73
4.6. Redistribución de la densidad de carga	76
4.7. Potenciales electrostáticos	78
4.8. Funciones de Fukui	82
4.9. Conclusiones	85
5. <i>Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos</i>	87
5.1. Interacción entre citosina y sulfuro de hidrógeno (H_2S)	88
5.2. Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH	90
5.2.1. Sistema citosina más radical con carga +1	91
5.2.2. Sistema citosina más SOH^- (carga -1)	107
5.3. Interacción entre citosina y bióxido de azufre SO₂	114
5.4. Conclusiones	114
6. <i>Conclusiones generales</i>	116
A. <i>DFT aplicada a He atómico: funcionales de Thomas-Fermi y Dirac</i>	121
B. <i>DFT aplicada a He atómico: funcionales de Weizsacker y Dirac</i>	127
C. <i>DFT aplicada a He atómico: funcionales de Weizsacker y Hartree-Fock</i>	131
D. <i>Método Variacional aplicado a He atómico</i>	135
E. <i>Variables técnicas en el cómputo KS-DFT</i>	141
F. <i>Redistribución de la densidad de carga: aspectos técnicos</i>	152
G. <i>Artículo derivado de la tesis</i>	154
Bibliografía	162

Capítulo 1

Introducción

1. Introducción

1.1 Los ácidos nucleicos

1.1. Los ácidos nucleicos



iertamente uno de los eventos más importantes en la historia de la ciencia fue la publicación en 1953 de la estructura del ácido desoxirribonucleico, conocido comúnmente por sus siglas como *ADN*. Hoy en día se sabe que los ácidos nucleicos, llamados así por dar una reacción ácida en un medio acuoso [1], los hay de dos tipos: el *ADN* y el *ARN* (ácido ribonucleico). Tanto el *ADN* como el *ARN* están constituidos por azúcar (desoxirribosa en el *ADN* y ribosa en el *ARN*), ácido fosfórico y las bases nitrogenadas guanina, citosina, adenina y timina (ésta última sólo está presente en *ADN*) ó uracilo (ésta última sólo está presente en *ARN*), que se enlazan entre sí para formar hélices (ver figuras 1.1-3).

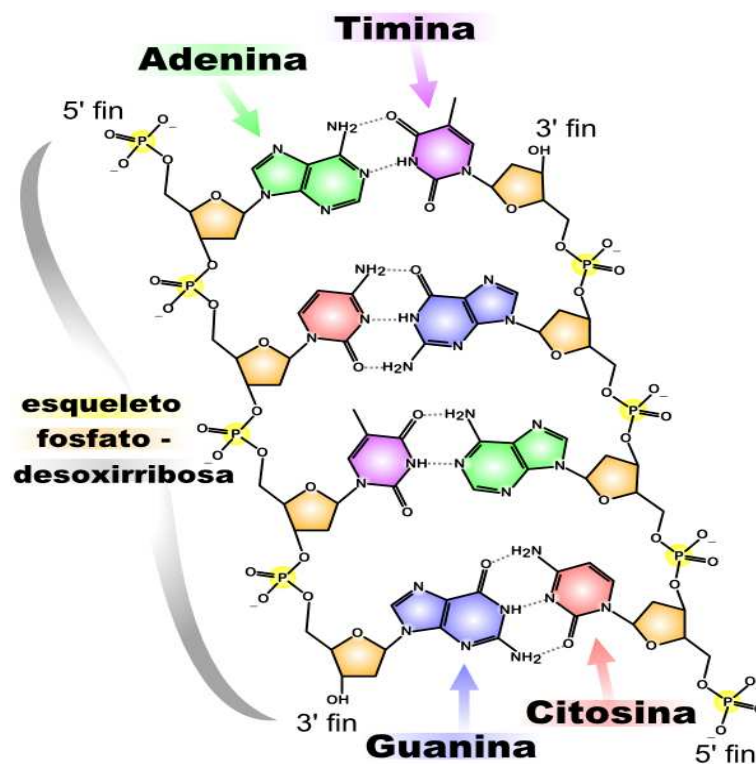


Figura 1.1: Estructura de doble hélice del ADN. Cada hélice debe su forma a los enlaces entre las bases nucleicas, el azúcar desoxirribosa y el ácido fosfórico. Los puentes de hidrógeno entre las bases están representados por líneas punteadas [2].

En el caso del *ADN* estas hélices se enlazan por pares a través de puentes de hidrógeno

1. *Introducción*

1.2 Teoría de los Funcionales de la Densidad: un método para abordar sistemas moleculares

para dar lugar a la estructura de doble hélice, mientras que en el caso del *ARN* una sola hélice se tuerce sobre si misma, formando puentes de hidrógeno entre sus bases, lo que genera estructuras en forma de bucles o rizos [1].

El *ADN* y el *ARN* son las macromoléculas responsables del almacenamiento y la transmisión de la información genética: el *ADN* es el reservorio de la información genética y el *ARN* desempeña funciones de codificador y decodificador durante la síntesis de proteínas. Es por esto que, aunque la cantidad de ácidos nucleicos en los organismos es mucho menor que la de carbohidratos, lípidos y proteínas, su importancia es invaluable. Está por demás mencionar que actualmente estos ácidos continúan siendo tema de investigación teórica y experimental: desde la naturaleza de su formación, composición hasta sus características dinámicas [3], por mencionar algunos tópicos.

Los ácidos nucleicos también han sido estudiados de forma minuciosa, esto es, las líneas de investigación sobre los ácidos nucleicos se han especializado y diversificado al grado de enfocarse por ejemplo, en fragmentos de cadena larga como es el caso de los genes y de cadena corta como lo son los codones. Flexibilizando de esta manera el estudio para comprender polímeros tan complejos como lo son los ácidos nucleicos. Por esto, no debe sorprendernos encontrar en la literatura un sin fin de estudios experimentales y teóricos dedicados a caracterizar las propiedades de dichas bases, su síntesis [4], sus tautómeros, sus derivados [5], sus reacciones ante sustancias químicamente agresivas (radicales, iones, etc.) y contaminantes (metales pesados, azufre, selenio, etc.) [6, 7].

La importancia de las variaciones en las propiedades de las bases nucleicas por su interacción con sustancias agresivas descansa en el hecho de que, cualquier alteración que sufran mientras forman parte de los ácidos nucleicos compromete el debido funcionamiento de estas macromoléculas [8]. En algunos casos, las alteraciones se dan espontáneamente, inducidas por el medio ambiente. A estas alteraciones se les conoce como mutaciones [1, 9, 10].

1.2. Teoría de los Funcionales de la Densidad: un método para abordar sistemas moleculares

Para el estudio de las propiedades y alteraciones que puedan sufrir las bases nitrogenadas podemos apoyarnos de áreas del conocimiento como la *Física Molecular*, herramienta que nos permite estudiar las características de sistemas moleculares (como su nombre señala) y sus interacciones. Nótese que aún cuando la Física Molecular Teórica en su versión puramente computacional se contemple como una “aplicación de cómputo intensivo”, como algunos autores señalan [11], sus fundamentos están forjados sobre conceptos bien definidos de la Física tanto clásica como cuántica y estadística.

1. Introducción

1.2 Teoría de los Funcionales de la Densidad: un método para abordar sistemas moleculares

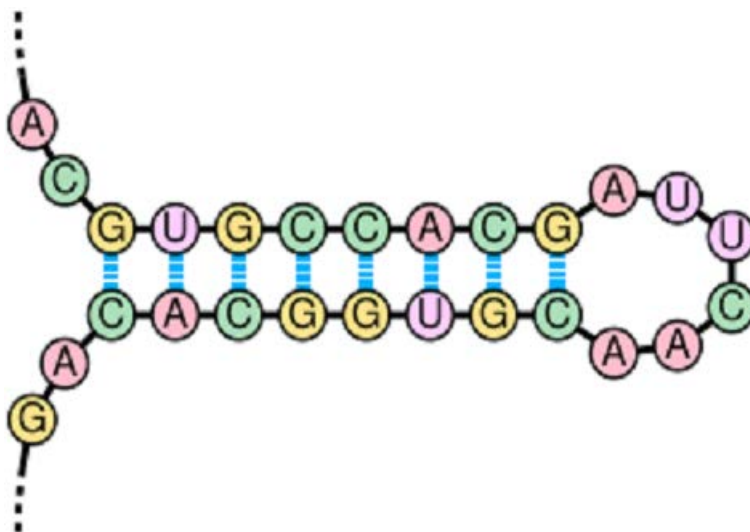


Figura 1.2: *Estructura del ARN.* Al igual que en el ADN, la hélice debe su forma a los enlaces entre las bases nucleicas, el azúcar desoxirribosa y el ácido fosfórico. En el caso particular del ARN, cada hélice se dobla sobre si misma formando bucles o rizados. Los puentes de hidrógeno entre bases han sido señalados con franjas.

No se trata solamente de poner máquinas a resolver una gran cantidad de ecuaciones, hay que definir adecuadamente el problema que deseamos resolver.

El inconveniente con los sistemas moleculares radica en que sólo unos cuantos (por ejemplo el hidrógeno molecular H_2 y una que otra molécula diatómica) de la infinidad de sistemas que podemos mencionar tienen solución exacta. Así que la única opción que tenemos es encontrar soluciones aproximadas. Para obtener dichas soluciones podemos recurrir a una variedad de metodologías que, a grandes rasgos, se fundamentan en la construcción de una función de onda lo más “apegada” posible a la realidad.

Los diferentes y muy variados métodos entre los que podemos escoger para abordar un problema molecular se dividen en métodos de primeros principios (*ab initio*) y semiempíricos. La diferencia entre unos u otros radica en que los métodos de primeros principios parten de una función de onda que mejoran mediante procesos autoconsistentes para resolver el problema, mientras que los métodos semiempíricos, además de la función de onda, requieren considerar algunos datos experimentales obtenidos previamente.

Para nuestra investigación, nos limitaremos a estudiar algunos derivados azufrados de la citosina y vamos a emplear el método Teoría de Funcionales de la Densidad (conocido como *DFT* por sus siglas en inglés: *Density Functional Theory*), en su versión

1. Introducción

1.2 Teoría de los Funcionales de la Densidad: un método para abordar sistemas moleculares

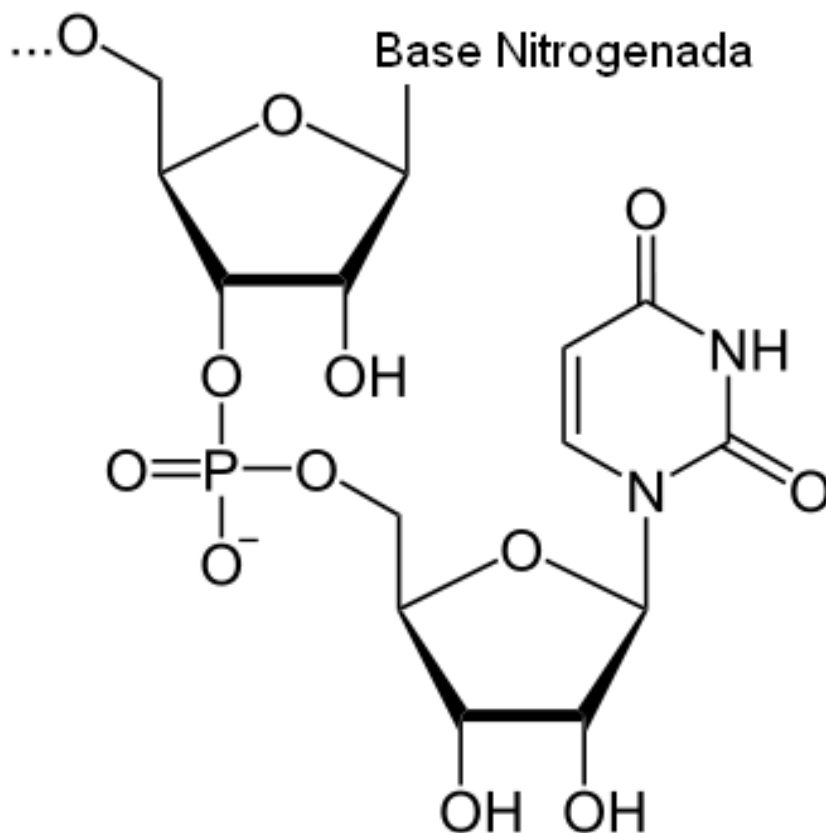


Figura 1.3: Segmento de hélice de ARN donde mostramos la estructura geométrica del uracilo y cómo se enlaza al azúcar ribosa.

Kohn – Sham. Emplearemos este método porque incluye en sus ecuaciones contribuciones a la energía que algunos otros métodos no consideran, además de que proporciona resultados confiables cuando comparamos con el experimento [12, 13].

En el esquema *KS – DFT* uno debe escoger funcionales de la densidad electrónica para las energías de intercambio y correlación. Nosotros emplearemos para los cálculos los funcionales de intercambio y correlación *Becke – 88* [14] y *Lee – Yang – Parr* [15], funcionales que incluyen términos del gradiente de la densidad. En la literatura se puede verificar que estos funcionales proporcionan en general buenos resultados [16]. Nótese que la naturaleza de nuestros cálculos será semiempírica por la forma de los funcionales de intercambio y correlación que emplearemos.

1. Introducción

1.3 El sistema “citosina más azufre”

1.3. El sistema “citosina más azufre”

Hemos escogido la citosina porque, de las bases comunes al *ADN* y *ARN*, es la de menor número de átomos, ya que desde un punto de vista computacional esto nos facilita su tratamiento y nos da ventaja ante la necesidad de crecer el sistema al considerar la interacción de la citosina con los compuestos azufrados. Nos enfocamos en la interacción entre citosina y derivados azufrados porque el azufre, ya sea elemental o formando parte de compuestos, tiene una abundancia relativamente alta en la biósfera. Además, el azufre está caracterizado como un elemento muy reactivo [17] y dada esta reactividad ha sido usado inclusive como arma química [18] donde ha demostrado producir daños significativos en el *ADN* [19, 20]. Algunas investigaciones han presentado evidencias de que ciertos compuestos azufrados interfieren en la actividad bioquímica y la organización estructural de plantas [21, 22, 23, 24] y macroinvertebrados [25] localizados sobre todo en ambientes urbanos. La migración de compuestos azufrados también ha comprometido el equilibrio ecológico de ambientes marinos [26]. Son bien conocidas sus implicaciones en problemas de salud (como posible cancerígeno, por ejemplo) [17, 27] y su relación con la contaminación ambiental en fenómenos como la “lluvia ácida” (término que desde 1872 acuñó Robert Smith [28]). El azufre y sus derivados son tóxicos para la biósfera y en general para nuestra salud.¹ Por ejemplo, la contaminación del aire por dióxido de azufre SO_2 causa opacamiento de la cornea, dificultad para respirar, inflamación de las vías respiratorias, irritación ocular por formación de ácido sulfuroso sobre las mucosas húmedas y alteraciones psíquicas, por mencionar algunos síntomas. El azufre es un veneno altamente nocivo para la salud. Por ejemplo, es irritante a los ojos humanos a 6-8 *ppm* [30], una concentración de 0.3 μg de azufre por m^3 de aire es un valor que implica potencial riesgo para la salud humana. En el caso de algunos árboles, un valor de 0.2 $\mu g/m^3$ ya es muy grave [31].

Tal abundancia y su naturaleza dan lugar a que estemos en constante contacto con el azufre y muchos de sus derivados, dando oportunidad a que este elemento sea capaz de llegar a lugares tan íntimos de nuestro organismo como lo es el núcleo celular [27], donde se almacena la mayor cantidad de nuestro *ADN*. Si bien es probable que el azufre ingrese a nuestras células formando compuestos con otros elementos, es también muy factible que en reacciones bioquímicas resulte como producto el azufre solo, y éste pudiera enlazarse a las bases nucleicas, en especial a la citosina.²

¹ En diciembre de 1952, en Londres, cinco días de niebla y una inversión atmosférica baja que llevó el espesor de dilución en la atmósfera a menos de 150 metros de altura produjeron la muerte de más de 4,000 personas. Se ha calculado que diariamente se emitieron las siguientes impurezas: 1,000 toneladas de partículas de humo (hidrocarburos), 2,000 toneladas de dióxido de carbono (CO_2), 140 toneladas de ácido clorhídrico (HCl), 14 toneladas de compuestos de flúor y lo más peligroso: 370 toneladas de dióxido de azufre (SO_2), que dieron origen a 800 toneladas de ácido sulfúrico (H_2S). Este episodio dio lugar al “Acta de Aire Limpio” de 1956 para dicha ciudad, y produjo grandes cambios en las políticas ambientales mundiales [29].

² En la literatura puede encontrarse que derivados azufrados de pirimidinas y purinas ocurren,

1. Introducción

1.3 El sistema “citosina más azufre”

Muchos han sido los trabajos dedicados al estudio de la citosina. En la literatura podemos encontrar datos experimentales de las principales propiedades de la citosina [33], así como una gran cantidad de trabajos que reproducen estos datos experimentales empleando métodos de primeros principios y semiempíricos, que nos permiten establecer rangos de confiabilidad de dichos métodos [34, 35, 36, 37] y trabajos que hacen un tratamiento puramente teórico de las propiedades y variaciones de esta base nucleica [38, 39, 40, 41]. Todas estas contribuciones nos permiten establecer un marco de referencia sobre las capacidades de nuestro método.

En la literatura también hemos encontrado que la citosina presenta una serie de derivados interesantes que se producen por la interacción de la citosina con calcógenos y halógenos (elementos de los grupos $VI - A$ y $VII - A$ de la tabla periódica, respectivamente), que nos señalan ciertas regiones especialmente reactivas de la citosina [9, 42]. En lo que respecta a derivados azufrados de la citosina, podemos ver que la mayoría de las corrientes de investigación se han enfocado básicamente al estudio de la *tiocitosina* [12, 36, 43], sus derivados [35, 44, 45, 46] y otros compuestos de peso molecular mayor [47, 48].

1.3.1. Objetivos de nuestra investigación

Los objetivos generales de nuestra investigación son, en primera instancia, analizar las interacciones entre citosina y azufre atómico. Posteriormente dentro de este mismo trabajo, analizar las interacciones de esta base nucleica con compuestos azufrados.

Para alcanzar estas metas, en el desarrollo de este trabajo nos proponemos cubrir los siguientes objetivos particulares:

- Estudiar y aprender los fundamentos de la versión *Kohn-Sham* de la Teoría de Funcionales de la Densidad ($KS - DFT$), con el fin de conocer las ventajas y limitaciones de este método.
- Establecer el rango de validez de la metodología $KS - DFT$ al abordar sistemas orgánicos de naturaleza similar a la citosina, enfocándonos en los casos azufrados. Esto es, realizaremos el cómputo de algunas propiedades de ciertas moléculas de composición parecida a la citosina pero que incluyan en su estructura azufre, para comparar nuestros resultados con los datos experimentales y/o los obtenidos con niveles superiores de teoría, según sea el caso. En el caso particular de citosina, nos limitaremos a comparar nuestros resultados para propiedades que sí estén adecuadamente caracterizadas experimentalmente. Algunas de las propiedades que discutiremos en esta etapa de la investigación son: estructura de mínima energía

aunque con poca frecuencia, en el *ARN* de transferencia [32].

1. *Introducción*

1.3 El sistema “citosina más azufre”

interna, espectro vibracional y momentos dipolares eléctricos.

Nótese que en este punto no estamos incluyendo hacer comparaciones de validación para derivados azufrados de citosina, ya que la mayoría de los datos reportados en la literatura son teóricos. Además, en esta tesis nos enfocaremos al estudio de estructuras nuevas. En caso de obtener estructuras reportadas ya en la literatura, haremos la debida mención de su naturaleza pero no ahondaremos en su discusión.

- Realizar el cómputo $KS - DFT$ de propiedades de la citosina sola para identificar los parámetros geométricos de la estructura de mínima energía electrónica, cuantificar las energías de atomización y de deformación, espectro vibracional, poblaciones de carga de Mulliken, momento dipolar eléctrico, distribución de densidad electrónica y potencial molecular electrostático. También se realizará el cómputo de algunas de estas propiedades para el átomo de azufre en su estado basal. Todos estos cálculos se realizarán con la finalidad de establecer un marco de referencia para las interacciones de citosina con compuestos azufrados. Además, algunos de estos resultados serán comparados con los datos experimentales reportados en la literatura o en su defecto, con resultados obtenidos con niveles superiores de teoría.
- Realizar la optimización del sistema citosina más azufre atómico con la finalidad de encontrar nuevas estructuras azufradas de citosina. Computar las mismas propiedades que para el caso de citosina sola, para las nuevas estructuras obtenidas. Comparar y establecer las variaciones provocadas por la presencia de azufre atómico. Cuantificar estas variaciones.
- Obtener las estructuras de mínima energía interna de los compuestos azufrados: ácido sulfúrico H_2S , radicales HSO y SOH y dióxido de azufre SO_2 . Realizar la optimización del sistema citosina más compuesto azufrado con la finalidad de encontrar nuevas estructuras azufradas de citosina. Computar diversas propiedades como longitudes y ángulos de enlace y las cargas de Mulliken. Comparar y establecer las variaciones provocadas por las interacciones con los compuestos azufrados. Cuantificar estas variaciones.
- Discutir cómo las interacciones de citosina con azufre y algunos compuestos azufrados provocan variaciones en las propiedades de citosina y las consecuencias de estas variaciones dada la importancia biológica de esta base nucleica.

En esta tesis, el capítulo 2 está dedicado al método, el capítulo 3 corresponde a la validación del método, el capítulo 4 se enfoca en la discusión de la interacción de citosina con azufre atómico, el capítulo 5 trata de la interacción de citosina con compuestos azufrados de peso molecular pequeño, y el capítulo 6 da las conclusiones generales.

1. *Introducción*

1.3 El sistema “citosina más azufre”

Cierta información que hemos considerado pertinente en el desarrollo y entendimiento de esta tesis ha sido incluida en los apéndices que se encuentran al final.

Capítulo 2

Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.1 Teoría de Thomas-Fermi-Dirac

2.1. Teoría de Thomas-Fermi-Dirac



En base a los postulados de la Mecánica Cuántica, la variable fundamental para obtener las propiedades físicas del sistema es la función de onda $\psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \dots, \mathbf{r}^n)$, donde $\mathbf{r}, \mathbf{r}', \dots, \mathbf{r}^n$ son las posiciones de los electrones. Sin embargo, el proceso para encontrar la función de onda de sistemas multielectrónicos (como átomos relativamente pesados o moléculas ligeras) se torna muy complicado. De ahí que en la década de 1920, Thomas y Fermi propusieran emplear dentro del esquema cuántico la densidad electrónica como alternativa a la función de onda para obtener la información física del sistema [49, 50, 51, 52]. El modelo de Thomas y Fermi se basa en un modelo estadístico de un gas de electrones uniforme (fermiones). Propuesta que no viola los principios de la Mecánica Cuántica ya que la distribución o densidad electrónica se calcula a partir de la función de onda.¹

$$\rho(\mathbf{r}) = \int \psi^*(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \dots, \mathbf{r}^n) \cdot \psi(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \dots, \mathbf{r}^n) d^3r' \dots d^3r^n \quad (2.1)$$

Para encontrar la energía en función de la densidad electrónica, Thomas y Fermi supusieron un átomo con n electrones, con el hamiltoniano (no relativista y en unidades atómicas):

$$H = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.2)$$

En este hamiltoniano, el primer término corresponde al operador de energía cinética electrónica, el segundo se refiere a la interacción núcleo-electrón y el último término es el potencial de interacción electrón-electrón.

Para poder llegar a las ecuaciones que describen las propiedades físicas del sistema en función de la densidad electrónica, Thomas y Fermi hicieron una serie de consideraciones para plasmar sus ideas de forma matemática. Primero dividieron el espacio en muchos y muy pequeños cubos cada uno de lado l y volumen $\Delta V = l^3$, a los que llamaremos *celdas*. Cada celda se tomó ocupada por un número fijo de electrones Δn (número que puede variar de una celda a otra). Así, se calculó la energía cinética tomando en consideración una única celda. La energía cinética ΔE_k resultante correspondiente al sistema de fermiones queda en función de los parámetros de la celda y la energía de

¹ Dado que las propiedades físicas del sistema pueden ser calculadas experimentalmente a partir de la distribución electrónica, esto pudo ser pauta para que Thomas y Fermi propusieran una descripción basada en dicha variable.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.1 Teoría de Thomas-Fermi-Dirac

Fermi (ε_F).²

$$\Delta E_k = \frac{8\pi}{5} \left(\frac{2m}{h^2} \right)^{3/2} l^3 \varepsilon_F^{5/2} \quad (2.3)$$

De manera semejante se obtuvo el número de electrones Δn contenidos en la celda, la cual queda también definida en función de los parámetros de la celda y la energía de Fermi.³

$$\Delta n = \frac{8\pi}{3} \left(\frac{2m}{h^2} \right)^{3/2} l^3 \varepsilon_F^{3/2} \quad (2.7)$$

Al relacionar ambos resultados, nos queda la energía ΔE_k en términos del número de electrones y del tamaño de la caja, esto es, en términos de la densidad de partículas. Por lo tanto, se establece la ecuación buscada:

$$\Delta E_k = \frac{3h^2}{10m} \left(\frac{3}{8\pi} \right)^{2/3} l^3 \rho^{5/3} \quad (2.8)$$

Las ecuaciones (2.3), (2.7) y (2.8) se refieren a las propiedades físicas de una única celda. Al considerar sólo una celda, se establece una *aproximación local*. La densidad se convierte en una función de la posición cuando se toma el límite de “celda puntual”.

² La energía de Fermi ε_F es la máxima energía que puede alcanzar un sistema fermiónico a temperatura cero.

³ Nótese que la energía cinética de la celda ha sido calculada a través de la fórmula:

$$\Delta E = 2 \int_0^{\varepsilon_F} \varepsilon f(\varepsilon) g(\varepsilon) d\varepsilon \quad (2.4)$$

donde ε es la variable que representa a la energía de los diferentes estados, $f(\varepsilon)$ es la función de distribución de *Fermi-Dirac*, $g(\varepsilon)$ es la densidad de estados con energía ε y el 2 frente a la integral es por la degeneración de los estados por tratarse de fermiones. Los límites de integración van de 0 a ε_F porque sólo en este rango la integral es diferente de cero [$f(\varepsilon) = 0$ cuando $\varepsilon > \varepsilon_F$]. En el rango de energías de 0 a ε_F la función $f(\varepsilon)$ vale 1, pero la hemos incluido explícitamente en la ecuación (2.4) para no perder de vista que forma parte de la integral.

Por su parte, el número de electrones Δn ha sido calculado con la fórmula:

$$\Delta n = 2 \int_0^{\varepsilon_F} f(\varepsilon) g(\varepsilon) d\varepsilon \quad (2.5)$$

donde las variables empleadas son las mismas que en la ecuación (2.4), salvo que en (2.5) ya no aparece la energía de cada estado ε . Así la integral proporciona exclusivamente la “suma” sobre las poblaciones de todos los posibles estados energéticos entre 0 y ε_F . En general, la ecuación (2.5) puede ser obtenida a partir de (2.4), mediante la siguiente relación:

$$\Delta n = \frac{\Delta E}{\varepsilon} = 2 \int_0^{\varepsilon_F} \frac{\varepsilon f(\varepsilon) g(\varepsilon)}{\varepsilon} d\varepsilon = 2 \int_0^{\varepsilon_F} f(\varepsilon) g(\varepsilon) d\varepsilon \quad (2.6)$$

Para pasar de (2.4) a (2.5) lo que se hace es normalizar (abusando un poco del lenguaje) cada estado de energía entre su energía asociada.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.1 Teoría de Thomas-Fermi-Dirac

$$\Delta E_k = \frac{3h^2}{10m} \left(\frac{3}{8\pi} \right)^{2/3} l^3 \rho^{5/3}(\mathbf{r}) \quad (2.9)$$

Para tomar en cuenta la contribución de todas las celdas, integramos sobre todo el espacio y así obtenemos la energía cinética total, que en unidades atómicas queda como:

$$T_{TF}[\rho] = C_k \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d^3r, \quad C_k = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (2.10)$$

Sumando la energía cinética, la energía potencial de interacción electrón-electrón, y la interacción nucleo-electrón, nos queda:

$$E_{TF}[\rho] = C_k \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d^3r - Z \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r} d^3r + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \quad (2.11)$$

Las ecuaciones (2.10) y (2.11) nos muestran la dependencia en la densidad electrónica de la energía cinética y la total. Y si bien es cierto que ambas expresiones *no* proporcionan buenos valores, su importancia radica en que están escritas en términos de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. Las ecuaciones (2.10) y (2.11) se conocen como el *funcional de la energía cinética*, y el *funcional de la energía total*, ambas en el marco teórico propuesto por Thomas y Fermi. La densidad electrónica incluida en estas expresiones debe satisfacer dos restricciones para que los cálculos proporcionen resultados certeros de la energía del estado base. Esto es, la variable $\rho(\mathbf{r})$ correcta que debe emplearse en las ecuaciones (2.10) y (2.11) debe recuperar por integración el número total de partículas en el sistema:

$$n = n[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.12)$$

Además, esta densidad electrónica puede ser hallada usando el principio variacional aplicado a la energía del estado base:

$$\delta \left\{ E_{TF}[\rho(\mathbf{r})] - \mu_{TF} \left[\int \rho(\mathbf{r}) d^3r - n \right] \right\} = 0 \quad (2.13)$$

con el correspondiente multiplicador de Lagrange μ_{TF} , definido como:

$$\mu_{TF} = \frac{\delta E_{TF}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.14)$$

Nótese que al multiplicador de Lagrange le hemos puesto como subíndice las siglas *TF*, para hacer referencia de que se trata del multiplicador derivado del principio variacional aplicado a la energía del estado base empleando como expresión de la energía al funcional correspondiente de Thomas y Fermi. Aún con todas estas consideraciones Thomas y Fermi no propusieron más términos a la energía. Fue Dirac [53], quien poco

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.1 Teoría de Thomas-Fermi-Dirac

tiempo después incluyó el término de *intercambio*, originando las ecuaciones de Thomas-Fermi-Dirac. El término de intercambio no tiene equivalente clásico.

En un sistema fermiónico como el nuestro, la función de onda total debe ser antisimétrica. Para un número n de electrones, en principio, la función de onda antisimétrica puede ser construída a partir de un *determinante de Slater*:

$$\psi(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{r}_1) & \phi_2(\mathbf{r}_1) & \cdots & \phi_n(\mathbf{r}_1) \\ \phi_1(\mathbf{r}_2) & \phi_2(\mathbf{r}_2) & \cdots & \phi_n(\mathbf{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \phi_1(\mathbf{r}_n) & \phi_2(\mathbf{r}_n) & \cdots & \phi_n(\mathbf{r}_n) \end{vmatrix} \quad (2.15)$$

El conjunto $\{\phi_i\}$ representa los posibles estados de espín-órbita para cada partícula.

Los términos de intercambio K_{ij} aparecen al calcular el valor esperado el hamiltoniano $\langle H \rangle$ dado en la ecuación (2.2) con una función de onda tipo Slater como (2.15), donde cada electrón puede ocupar cualquier orbital.

$$K_{ij} = \int \phi_m^*(\mathbf{r}_i) \phi_n^*(\mathbf{r}_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_m(\mathbf{r}_j) \phi_n(\mathbf{r}_i) d^3r_i d^3r_j \quad (2.16)$$

La energía de intercambio total, en términos de la densidad electrónica, se escribe como:

$$E_x[\rho] = C_x \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d^3r, \quad C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \quad (2.17)$$

Dirac introdujo esta contribución en el funcional de la energía de Thomas-Fermi usando como modelo el gas de electrones.⁴ El funcional de la energía total de Thomas-Fermi-Dirac es:

⁴ A continuación explicaremos brevemente y sin muchos detalles, la dependencia en $\rho^{4/3}(\mathbf{r})$ de la $E_x[\rho]$. Ya que la energía de intercambio proviene de la interacción entre electrones, es adecuado escribirla en términos de la matriz de densidad a primer orden si queremos expresar esta energía en términos de la densidad electrónica, esto es:

$$E_x[\rho] = \frac{1}{4} \int \int \frac{1}{r_{12}} |\rho_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)|^2 d^3r_1 d^3r_2 \quad (2.18)$$

Ahora, haciendo un cambio de variables al sustituir \mathbf{r}_1 y \mathbf{r}_2 por \mathbf{r} y \mathbf{s} , definidas como:

$$\mathbf{r} = \frac{1}{2} (\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}_2) \quad y, \quad \mathbf{s} = \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2$$

y, tomando en consideración que $\rho_1(\mathbf{r}, \mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r})$, podemos reescribir $\rho_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ como:

$$\rho_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = 3\rho(\mathbf{r}) \left[\frac{\sin t - t \cos t}{t^3} \right] \quad con \quad t = |\mathbf{s}| [3\pi^2 \rho(\mathbf{r})]^{1/3} \quad (2.19)$$

Al sustituir (2.19) en (2.18), nos queda:

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.1 Teoría de Thomas-Fermi-Dirac

$$E_{TFD}[\rho(\mathbf{r})] = C_k \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d^3r - Z \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r} d^3r + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 - C_x \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.20)$$

La contribución a la ecuación de Euler-Lagrange del funcional de intercambio $E_x[\rho]$ es:

$$\frac{\delta E_x[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = -\frac{4}{3} C_x \rho^{1/3}(\mathbf{r}) \quad (2.21)$$

Entonces, la forma explícita del multiplicador de Lagrange μ_{TF} , definido en la ecuación (2.14), es:

$$\mu_{TF} = \frac{5}{3} C_k \rho^{2/3}(\mathbf{r}) - \frac{4}{3} C_x \rho^{1/3}(\mathbf{r}) - \phi(\mathbf{r}) \quad (2.22)$$

El término $\phi(\mathbf{r})$ es el potencial electrostático clásico:

$$\phi(\mathbf{r}) = \frac{Z}{r} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_2|} d^3r_2$$

Resolviendo la ecuación (2.22) para $\rho(\mathbf{r})$ obtenemos, en principio, la densidad electrónica en el modelo de Thomas-Fermi-Dirac a través del funcional de la energía total definido en la ecuación (2.20). Aún cuando este funcional incluye términos para describir la energía de intercambio es inexacto, pues no considera el término de *correlación*, otro término intrínseco e importante de las partículas cuánticas.

Aunque en la práctica la energía E_{TFD} no resulta ser satisfactoria (exacta), Thomas, Fermi y Dirac sentaron las bases para una teoría ahora referida como la *Teoría de Funcionales de la Densidad* (conocida como *DFT* por sus siglas en inglés). En la siguiente sección discutiremos el sustento matemático de la teoría del funcional de la densidad, desarrollado por Hohenberg y Kohn.

$$E_x[\rho] = 9\pi \int \rho^2(\mathbf{r}) \frac{1}{[3\pi^2\rho(\mathbf{r})]^{2/3}} d^3r \left[\int_0^\infty \frac{(\sin t - t \cos t)^2}{t^5} dt \right]$$

y al resolver la integral sobre el parámetro t , recuperamos la ecuación (2.17):

$$E_x[\rho] = C_x \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d^3r$$

El desarrollo de esta deducción puede verse, en extenso, en la referencia [54].

2.2. Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

2.2.1. El número de partículas n y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ determinan las propiedades físicas del estado basal

Hohenberg y Kohn sentaron las bases matemáticas de la teoría de funcionales de la densidad, dándole formalismo al trabajo iniciado por Thomas, Fermi y Dirac.

Sabemos que la energía del estado base y la función de onda de dicho estado están determinadas por la minimización del funcional de la energía $E[\psi]$:

$$E[\psi] = \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) H \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n \quad (2.23)$$

La correspondiente ecuación del principio variacional es:

$$\delta \left[\int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) H \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n - E \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n \right] = 0 \quad (2.24)$$

con E haciendo el papel del multiplicador de Lagrange.

Para un sistema con n electrones, libres de potencial externo y sin considerar efectos relativistas, el hamiltoniano es:

$$H = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.25)$$

el primer término corresponde a la energía cinética y el segundo a la interacción electrón-electrón. El hamiltoniano de la ecuación (2.25), para cualquier sistema electrónico (sin potencial externo), nos da una distribución electrónica *única*.

Cuando los electrones están sometidos a un potencial externo (sin contemplar efectos relativistas), el hamiltoniano se escribe como:

$$H = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^n v_{ext}(\mathbf{r}_i) \quad (2.26)$$

donde el último término corresponde al potencial externo.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

La distribución electrónica obtenida a partir del hamiltoniano (2.26) depende del potencial externo.⁵ Esto es, dependiendo de la forma del potencial externo será la distribución de la densidad electrónica, en otras palabras, la distribución electrónica *es única*, para este caso donde sí hay potencial externo.

Por ejemplo, tomemos en consideración la molécula de agua. Los núcleos que forman la molécula de agua están distribuidos de tal forma que los dos hidrógenos forman un ángulo de 105 grados, tomando como punto de referencia al núcleo del oxígeno. Esta distribución nuclear provoca un potencial externo a los electrones muy específico. La densidad electrónica se distribuye alrededor de los núcleos como se da en la Figura 2.1a. Ahora, supongamos la misma molécula en una conformación lineal. Al acomodarse los núcleos de manera lineal, la distribución electrónica toma una forma diferente al caso anterior (Figura 2.1b). Por lo tanto, la diferencia entre las distribuciones electrónicas radica en la forma de sus potenciales externos (aún cuando se trate del mismo número y tipo de núcleos como en el caso discutido).

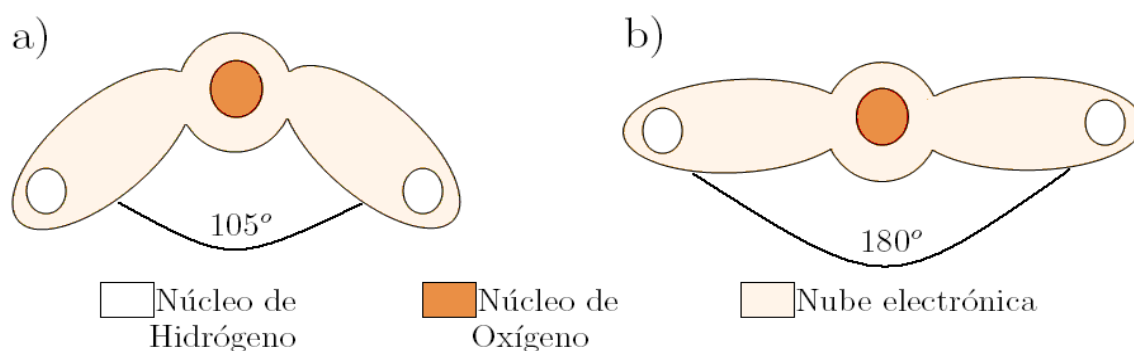


Figura 2.1: a) Molécula de agua en su configuración natural, y b) en una conformación lineal.

En este sentido se puede decir que, el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ gobierna al hamiltoniano porque este término determina la distribución electrónica. Así, la densidad electrónica de un sistema diferirá de otro, según cómo se escriba su potencial externo.

Sabemos que las propiedades del estado base quedan determinadas por el número de electrones n y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$, ya que n y $v_{ext}(\mathbf{r})$ determinan la forma en que han de distribuirse estos electrones, es decir, determinan la densidad electrónica. Podemos decir que la energía total queda determinada por el potencial externo y el

⁵ Para el caso de átomos y moléculas libres de la influencia de campos electromagnéticos, el potencial externo lo constituye el potencial nuclear.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

número de electrones, que en forma simbólica describimos como $E = E_{v_{ext},n}$.

Hasta este punto, hemos establecido una serie de ideas muy importantes para sentar las bases matemáticas de la teoría de funcionales de la densidad:

- Las variables que determinan las propiedades físicas del sistema en el estado base son el número de partículas n y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ (porque de estas variables depende la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$). Por lo tanto, la energía total depende de estas dos variables: $E = E_{v_{ext},n}$.
- Las variables n y $v_{ext}(\mathbf{r})$, son suficientes y necesarias para obtener la información del estado base, aunque estas variables no nos permiten fijar adecuadamente otros estados.
- A partir de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, podemos calcular el número de partículas en la forma $\int \rho(\mathbf{r}) d^3r = n$.

2.2.2. Teoremas de Hohenberg y Kohn

Hohenberg y Kohn legitimaron el uso de la densidad electrónica para obtener las propiedades del estado base proponiendo dos teoremas. Teoremas que nos limitaremos a mencionar, pero su desarrollo puede verse en el correspondiente artículo de Hohenberg y Kohn [55] publicado en 1964.

Primer teorema de Hohenberg-Kohn: *El potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ está determinado, salvo por una constante aditiva, por la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$.*

Para demostrar este teorema requerimos aplicar el principio de mínima energía para el estado basal. Entonces, consideremos un sistema cuyo estado basal está descrito por la función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ y que el correspondiente hamiltoniano H del sistema se escribe de la forma:

$$H = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + v_{ext}(\mathbf{r}) \quad (2.27)$$

Ahora, vamos a suponer que existe un cierto potencial $\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r})$, cuya función de onda asociada sea $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, y que a través de esta función de onda $\tilde{\psi}$ podemos reproducir la densidad de nuestro sistema $\rho(\mathbf{r})$. Esto es:

$$\int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \cdot \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_2 \dots d^3r_n = \int \tilde{\psi}^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \cdot \tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_2 \dots d^3r_n = \rho(\mathbf{r}) \quad (2.28)$$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

Nótese que las funciones de onda $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ y $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ son diferentes entre sí porque son soluciones de ecuaciones de Schrödinger que difieren en su potencial externo. Vamos a demostrar que estas funciones de onda sólo pueden ser iguales si se cumple que los potenciales externos que las rigen difieren entre sí a lo más por una constante:

$$\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r}) = \text{constante}$$

Para conservar la congruencia en la notación, a la energía del estado basal y al hamiltoniano asociados con la función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ les llamaremos E y H respectivamente, con H descrito en la ecuación (2.27). Mientras que a la energía del estado basal y al hamiltoniano asociados a la función de onda $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ les llamaremos \tilde{E} y \tilde{H} , con \tilde{H} igual a:

$$\tilde{H} = \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) \quad (2.29)$$

Ahora, haciendo uso del principio de mínima energía del estado base podemos escribir una relación entre la energía \tilde{E} y el valor esperado del hamiltoniano \tilde{H} evaluado con la función $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, esto es:

$$\begin{aligned} \tilde{E} &= \int \tilde{\psi}^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \tilde{H} \tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n \\ &< \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \tilde{H} \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n \end{aligned} \quad (2.30)$$

Nótese que los potenciales externos $v_{ext}(\mathbf{r})$ y $\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r})$ son los que marcan la diferencia entre los hamiltonianos, sin embargo puede establecerse la siguiente relación entre H y \tilde{H} :

$$\begin{aligned} \tilde{H} &= \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) + v_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r}) \\ \tilde{H} &= H + \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r}) \end{aligned} \quad (2.31)$$

Donde solamente le hemos sumado y restado al hamiltoniano \tilde{H} (definido en la ecuación 2.29) el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ que rige al hamiltoniano H (definido en la ecuación 2.27). Ahora, al sustituir la ecuación (2.31) en (2.30), tenemos:

$$\tilde{E} < \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) [H + \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r})] \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n \quad (2.32)$$

Esta última ecuación puede ser reescrita en términos de la energía E , ya que $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ es justamente la eigenfunción de H , esto es:

$$\tilde{E} < E + \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) [\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r})] \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n \quad (2.33)$$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

Dada la forma de los términos del integrando, podemos resolver las integrales con respecto a las variables $\mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n$, y reescribir la ecuación (2.33) como:

$$\tilde{E} < E + \int [\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r})] \rho(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.34)$$

Si intercambiamos los términos tildados y los no tildados en las ecuaciones (2.27) y (2.28), y siguiendo un procedimiento similar al que nos llevó a la ecuación (2.34), podemos llegar a la siguiente relación:

$$E < \tilde{E} + \int [v_{ext}(\mathbf{r}) - \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r})] \rho(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.35)$$

donde nos hemos apoyado en el hecho que la función de onda $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ reproduce a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, tal y como lo definimos en la ecuación (2.28). Si ahora sumamos las ecuaciones (2.34) y (2.35),

$$E + \tilde{E} < \tilde{E} + E + \int [\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) - v_{ext}(\mathbf{r}) + v_{ext}(\mathbf{r}) - \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r})] \rho(\mathbf{r}) d^3r$$

y eliminamos términos semejantes, obtenemos la siguiente relación:

$$E + \tilde{E} < \tilde{E} + E \quad (2.36)$$

relación que deja en claro, por reducción al absurdo, la correspondencia entre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$, esto significa que dada una densidad $\rho(\mathbf{r})$, el potencial $v_{ext}(\mathbf{r})$ queda definido, y viceversa [55]. Entonces, las funciones de onda $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ y $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ deben ser soluciones de ecuaciones de Schrödinger cuyos potenciales externos son iguales ó a lo más difieren entre sí en una constante.

El primer teorema de Hohenberg y Kohn implica que hay una relación biunívoca entre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$.

$$\rho(\mathbf{r}) \Leftrightarrow v_{ext}(\mathbf{r})$$

Dado un potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ tenemos una densidad electrónica específica $\rho(\mathbf{r})$, y a la inversa, dada una densidad electrónica, tenemos un potencial externo único $v_{ext}(\mathbf{r})$ que la provoca. Recordemos por otra parte que, la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ también determina al número de electrones n .

El hecho de que, contando con una $\rho(\mathbf{r})$ específica podemos determinar el número n de electrones del sistema y el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$, salvo por una constante aditiva, al que están sometidos dichos electrones, nos permite emplear la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ como variable fundamental de nuestras ecuaciones. En consecuencia de la relación de la densidad $\rho(\mathbf{r})$ con el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ y el número de electrones n del sistema, $\rho(\mathbf{r})$ inclusive nos permite determinar la función de onda del estado basal y otras propiedades electrónicas del sistema en dicho estado. La densidad $\rho(\mathbf{r})$ gobierna

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

al hamiltoniano del sistema en el estado basal.

Partiendo del hecho de que a través del hamiltoniano podemos obtener la energía del sistema, por lo tanto podemos escribir la energía total en función de $\rho(\mathbf{r})$. De ahí que se diga que $\rho(\mathbf{r})$ determina las propiedades del estado base, como la energía cinética $T[\rho(\mathbf{r})]$, la energía potencial $V[\rho(\mathbf{r})]$ y la energía total $E[\rho(\mathbf{r})]$.

Por lo tanto, dado un potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$, que en este caso se trata del potencial producido por los núcleos, tenemos una energía $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$ en función de la densidad:

$$E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r})v_{ext}(\mathbf{r}) d^3r + F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.37)$$

el término $V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r})v_{ext}(\mathbf{r}) d^3r$ corresponde al potencial de interacción nucleoelectrón para el caso de átomos y moléculas, $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ es el potencial de interacción electrón-electrón y F_{HK} es el funcional de Hohenberg y Kohn, definido como:

$$F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.38)$$

El funcional $F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]$ dado por la ecuación (2.38) no está escrito explícitamente en términos de $v_{ext}(\mathbf{r})$. Por lo mismo, la expresión de la ecuación (2.38) es válida para cualquier sistema electrónico, donde las características propias del sistema que describa el funcional F_{HK} estarán dadas por la dependencia de este en $\rho(\mathbf{r})$.

Ya que F_{HK} no depende explícitamente del potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$, y las características del sistema están descritas a través de la variable $\rho(\mathbf{r})$, entonces F_{HK} es un *funcional universal de $\rho(\mathbf{r})$* .

Nótese que las observaciones anteriores se limitan al estado base, ya que para estados excitados se requieren más variables para obtener la información del sistema. Para determinar las propiedades del estado basal las variables n y v_{ext} son suficientes.

$$E^0 = E_{v_{ext},n}$$

Sin embargo, la información correspondiente al primer estado excitado requiere no sólo de n y $v_{ext}(\mathbf{r})$ sino también de $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, para satisfacer la condición de ortogonalidad entre las funciones de onda.

$$E^1 = E_{v_{ext},n,\psi_0}$$

Ya que la información de los estados excitados demanda variables adicionales, entonces *no* podemos extrapolar la relación existente entre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y las variables necesarias para describir las características de los estados excitados como se hizo para el estado basal.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

Las condiciones solicitadas sobre $\rho(\mathbf{r})$:

$$\rho(\mathbf{r}) \Rightarrow n$$

$$\rho(\mathbf{r}) \Leftrightarrow v_{ext}(\mathbf{r})$$

la limitan a sólo proporcionar información sobre el estado base.

A grandes rasgos, podemos resumir el primer teorema de Hohenberg y Kohn en una frase: “*dado un potencial externo v_{ext} , la energía $E_{v_{ext},n}$ del sistema es un funcional de la densidad $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$ ”.*

Aún con todas estas consideraciones el problema no ha quedado resuelto, ya que continuamos con dos cantidades desconocidas: $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$ y la propia $\rho(\mathbf{r})$. Y aunque supongamos que conocemos al funcional de energía $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$, no hemos dado la forma de conocer la variable $\rho(\mathbf{r})$. Sin embargo, el segundo teorema de Hohenberg y Kohn nos proporciona un método para encontrar la $\rho(\mathbf{r})$ que nos de un valor $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$ cercano o igual al de la energía real del sistema (ver Figura 2.2).

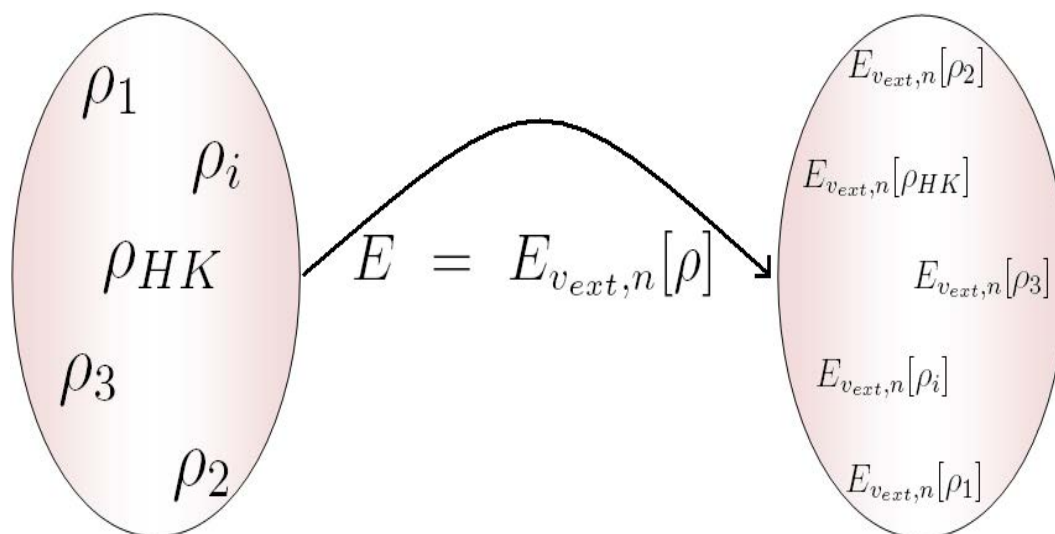


Figura 2.2: *Cualquier valor de $\rho(\mathbf{r})$ nos proporciona una energía $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$. Pero a nosotros nos interesa aquella densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ que nos proporcione la energía real del estado base $E_{v_{ext},n}^0$ o en su defecto una energía lo más próxima posible a ésta.*

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

Segundo teorema de Hohenberg-Kohn: *Para una densidad de prueba $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$, que satisface las condiciones $\tilde{\rho}(\mathbf{r}) \geq 0$ y $\int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d^3r = n$, se cumple que*

$$E_{v_{ext},n}^0 \leq E_{v_{ext},n}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] \quad (2.39)$$

donde $E_{v_{ext},n}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})]$ es el funcional de energía de la ecuación (2.37) y $E_{v_{ext},n}^0$ es la energía real del estado base.

Tomemos como función de onda de prueba de nuestro sistema a $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, para calcular el valor esperado de la energía $E_{v_{ext},n}$ dado un potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$:

$$\begin{aligned} E_{v_{ext},n}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] &= \int \tilde{\psi}^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) H \tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r_1 \dots d^3r_n = \\ &= \int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d^3r + F_{HK}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] \end{aligned} \quad (2.40)$$

Nótese que la función de onda $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, aún cuando la hemos escogido como función de prueba, debe entenderse como la función de onda asociada al estado basal del sistema cuando éste es regido por un potencial externo $\tilde{v}_{ext}(\mathbf{r})$, diferente a $v_{ext}(\mathbf{r})$. Entonces, la energía calculada en la ecuación (2.40) debe ser una cota superior o igual a la energía real del estado base dado el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$. Ya que el mínimo de la ecuación (2.40), naturalmente, será obtenido al emplear como función de onda a la función correcta del estado basal. Podemos escribir (2.40) como:

$$E_{v_{ext},n}^0 = \int v_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d^3r + F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] \leq \int \tilde{v}_{ext}(\mathbf{r}) \tilde{\rho}(\mathbf{r}) d^3r + F_{HK}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] = E_{\tilde{v}_{ext},n}^0$$

$$E_{v_{ext},n}^0 \leq E_{v_{ext},n}[\tilde{\rho}(\mathbf{r})]$$

donde la variable $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica real del estado basal. La igualdad sólo será alcanzada cuando $\tilde{\psi}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) = \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$.

Básicamente, el segundo teorema de Hohenberg y Kohn establece que el mínimo del funcional de energía dado por la ecuación (2.40) se obtiene sólo cuando $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica real del estado base.

Para encontrar la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ del estado basal, requerimos que esta variable satisfaga la ecuación variacional:

$$\delta \left\{ E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})] - \mu_{HK} \left[\int \rho(\mathbf{r}) d^3r - n \right] \right\} = 0 \quad (2.41)$$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

donde μ_{HK} es el multiplicador de Lagrange. La correspondiente ecuación de Euler-Lagrange es:

$$\mu_{HK} = \frac{\delta E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = v_{ext}(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{HK}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.42)$$

Esta última ecuación es muy importante en *DFT*. Su importancia radica en que al resolverla podemos encontrar la densidad electrónica del estado base $\rho^0(\mathbf{r})$, es decir, aquella que nos proporcione la energía de dicho estado (ver Figura 2.2).

$$\rho_{HK}(\mathbf{r}) \xrightarrow{E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]} E_{v_{ext},n}^0[\rho_{HK}(\mathbf{r})] = \text{mín} \{E_{v_{ext},n}[\rho_i(\mathbf{r})]\} \quad (2.43)$$

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn justifica el empleo del cálculo variacional en la teoría de Thomas-Fermi-Dirac al proponer a la energía E_{TFD} como una aproximación de $E[\rho(\mathbf{r})]$.

El término μ_{HK} de la ecuación (2.42) es el potencial químico, una cantidad física muy importante ya que es la energía necesaria para agregar una partícula más al sistema.

Si bien Hohenberg y Kohn explicaron de manera formal las ideas propuestas en la teoría del funcional de la densidad, dejaron muchos cabos sueltos. Hohenberg y Kohn demostraron la existencia de F_{HK} pero no lo construyeron.

2.2.3. Condiciones sobre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ para ser empleada en la Teoría de Funcionales de la Densidad

Las dos cantidades básicas en *DFT* son el funcional de energía $E[\rho(\mathbf{r})]$ y la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, como se discutió con anterioridad. En el esquema de Hohenberg y Kohn la densidad electrónica debe satisfacer la ecuación de Euler-Lagrange (2.42).

Aún cuando podemos proponer una $\rho(\mathbf{r})$ que satisfaga esta ecuación, no cualquier $\rho(\mathbf{r})$ tiene sentido físico. De acuerdo a los postulados de la Mecánica Cuántica toda densidad electrónica debe de tener su origen en una función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ para que represente a un sistema físico. Por lo tanto, resulta indispensable establecer las condiciones para que la $\rho(\mathbf{r})$ propuesta se derive de una función de onda además de cumplir con:

$$\rho(\mathbf{r}) > 0 \quad y \quad \int \rho(\mathbf{r}) d^3r = n$$

En esta sección nos vamos a enfocar en las condiciones que debe satisfacer la variable $\rho(\mathbf{r})$ en el marco *DFT*. Antes de establecer las condiciones necesarias sobre $\rho(\mathbf{r})$, vamos a introducir dos definiciones importantes: la *v-representabilidad* y la *n-representabilidad* de la densidad electrónica.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

La densidad electrónica v -representable.

Se dice que una densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ es v -representable $\rho_v(\mathbf{r})$, sí y sólo sí puede ser obtenida a partir de la función de onda $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$,

$$\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \Leftrightarrow \rho_v(\mathbf{r})$$

donde $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ es eigenfunción del estado basal correspondiente al hamiltoniano H del sistema con un potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ dado, es decir,

$$H \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) = E^0 \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$$

Claramente, no cualquier $\rho(\mathbf{r})$ es v -representable. Dada la existencia de un mapeo *uno-a-uno* entre $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ y $\rho_v(\mathbf{r})$, podemos decir que la $\rho_v(\mathbf{r})$ determina las propiedades del estado base. Nótese que esto es otra forma de expresar al primer teorema de Hohenberg y Kohn con base en la definición de densidad electrónica v -representable. Por lo tanto, cuando hablemos del funcional para describir al estado base, no debemos perder de vista que este funcional deberá estar escrito en términos de $\rho_v(\mathbf{r})$.

$$F_{HK}[\rho_v(\mathbf{r})] = \int \psi_0^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r$$

Al emplear una $\rho_v(\mathbf{r})$ también cumplimos con el segundo teorema de Hohenberg y Kohn, puesto que $\rho_v(\mathbf{r})$ proviene de una función de onda del estado base $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$, y esta función está asociada a la energía del estado basal, $E_{v_{ext},n}^0$.

El problema a enfrentar para escoger una $\rho(\mathbf{r})$ que sea v -representable radica en que se desconocen las condiciones que esta densidad debe satisfacer para catalogarla como v -representable. Este hecho nos obliga a establecer condiciones menos estrictas y para ello, introducimos la segunda definición mencionada en párrafos anteriores.

La densidad electrónica n -representable.

Una densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ es n -representable $\rho_n(\mathbf{r})$, sí y sólo sí puede ser calculada a partir de una función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$.

$$\rho_n(\mathbf{r}) \Leftrightarrow \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$$

La condición de n -representabilidad es más débil que la condición de v -representabilidad porque sólo se exige que la densidad electrónica provenga de una función de onda y no necesariamente de la función de onda del estado basal. De ahí que esta condición sea mas sencilla de cumplir.

La condición de que $\rho_n(\mathbf{r})$ deba obtenerse de una función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ asegura los requerimientos:

$$\rho(\mathbf{r}) \geq 0$$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

$$\int \rho(\mathbf{r}) d^3r = n$$
$$\int |\nabla\rho(\mathbf{r})^{1/2}|^2 d^3r < \infty$$

El último requerimiento significa que la integral de la norma al cuadrado del gradiente de la densidad $\nabla\rho(\mathbf{r})^{1/2}$ es finita. Al escoger la variable $\rho(\mathbf{r})$ en el marco de *DFT*, es suficiente requerir que sea *n*-representable, porque entonces ésta *sí* representa a un sistema físico.

La importancia de estas dos definiciones para catalogar a la variable $\rho(\mathbf{r})$ en el marco de *DFT*, radica en que no todas las densidades electrónicas que puedan proponerse son obtenibles a partir de una función de onda. Las densidades electrónicas que no pueden obtenerse a partir de una función de onda *no* son viables en *DFT*, porque no representan a ningún sistema físico.

En la siguiente sección vamos a discutir cómo encontrar la función de onda correspondiente a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ que describa al estado basal del sistema.

2.2.4. Obtención de la función de onda $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ del estado base a partir de la densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$ del estado basal

La Mecánica Cuántica establece que a partir de la función de onda del estado base $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ podemos calcular la densidad electrónica del estado basal $\rho_0(\mathbf{r})$. En la sección anterior dejamos en claro la relación biunívoca entre la función de onda del estado basal $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ y la correspondiente densidad electrónica de dicho estado $\rho_0(\mathbf{r})$.

$$\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \Leftrightarrow \rho_0(\mathbf{r})$$

Ahora surge la pregunta, *¿cómo determinamos la función de onda $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ que caracteriza al estado base a partir de la densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$?* Esta pregunta no es de fácil respuesta, puesto que hay un número muy grande de funciones de onda que nos proporcionan la misma densidad electrónica (ver Figura 2.3). Con esto también se contempla el problema de funciones de onda de estados degenerados.

Para solucionar este inconveniente es necesario emplear una segunda condición, ya que no es suficiente el requerimiento de que la función de onda nos permita obtener $\rho_0(\mathbf{r})$, entonces recurrimos al principio de mínima energía para el estado base del sistema, principio que el segundo teorema de Hohenberg y Kohn nos permite utilizar. Por lo tanto, tomamos el conjunto de todas las posibles funciones de onda $\{\psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)\}$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

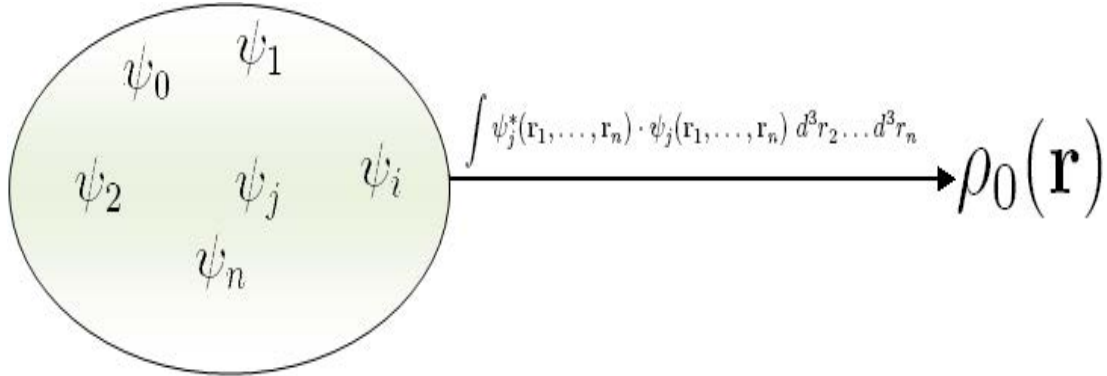


Figura 2.3: Varias funciones de onda $\{\psi_i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)\}$ pueden generar una misma densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$.

que proporcionan la misma densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$, para valorarlas en la condición variacional.

$$\int \psi_{\rho_0}^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) H \psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \geq \int \psi_0^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) H \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r = E_0 \quad (2.44)$$

donde E_0 es la energía real del estado base y el hamiltoniano se escribe como $H = T + V_{ee} + v_{ext}$. Esto nos permite escribir (2.44) como:

$$\int \psi_{\rho_0}^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r + \int v_{ext}(\mathbf{r}) \rho_0(\mathbf{r}) d^3r \geq \int \psi_0^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r + \int v_{ext}(\mathbf{r}) \rho_0(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.45)$$

podemos eliminar la contribución del potencial externo en ambos lados, porque las funciones de onda a utilizar nos proporcionan la misma densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, así nos queda:

$$\int \psi_{\rho_0}^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \geq \int \psi_0^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \quad (2.46)$$

El lado derecho de la ecuación (2.46) es justamente el funcional universal de Hohenberg y Kohn $F_{HK}[\rho_0(\mathbf{r})]$, esto es:

$$F_{HK}[\rho_0(\mathbf{r})] = \int \psi_0^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r$$

Este funcional puede ser escrito en términos del conjunto de funciones de onda que son capaces de reproducir la densidad electrónica del estado basal $\rho_0(\mathbf{r})$, esto es:

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

$$F_{HK}[\rho_0(\mathbf{r})] = \underset{\psi \rightarrow \rho_0(\mathbf{r})}{Min} \left\{ \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right\} \quad (2.47)$$

El escribir de esta forma al funcional F_{HK} implica que debemos calcular el valor esperado de $T + V_{ee}$ con todas nuestras posibles funciones de onda $\psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ que recuperen a $\rho_0(\mathbf{r})$. Sin embargo sólo nos interesaremos en aquella $\psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ que nos proporcione el mínimo valor de la integral. La ecuación (2.47) establece una condición para encontrar una única función de onda que no sólo nos permite calcular $\rho_0(\mathbf{r})$, sino que también minimiza a la energía. Esta condición es muy importante, y en la literatura recibe el nombre de *búsqueda restringida de Levy* [56].

La búsqueda restringida propuesta por Mel Levy en 1979 enuncia que, una vez fijada la densidad electrónica del estado base $\rho_0(\mathbf{r})$,⁶ para encontrar la función de onda de este estado, limitamos nuestro interés a aquellas funciones de onda que nos proporcionen a $\rho_0(\mathbf{r})$ mediante una cuadratura. Y a su vez, de todas estas funciones de onda, la que nos interesa encontrar es aquella que minimice el valor esperado de $T + V_{ee}$. Cumpliendo con estas dos restricciones podemos asociar a $\rho_0(\mathbf{r})$ una función de onda que represente al estado basal.

En la siguiente sección vamos a generalizar los teoremas de Hohenberg y Kohn al dominio de densidades electrónicas n -representables, eliminando la necesidad de usar densidades electrónicas v -representables.

2.2.5. Generalización de los teoremas de Hohenberg y Kohn mediante el uso de densidades n -representables

La búsqueda restringida nos permite recuperar el primer teorema de Hohenberg y Kohn, pero ahora con mayor generalidad, porque nos quita una limitación más que no habíamos mencionado: *¿qué sucede con nuestras variables si el sistema presenta degeneración en el estado base?* (ver Figura 2.4).

La ecuación (2.47) soluciona el problema de la degeneración porque la función de onda de la cual se puede obtener $\rho_0(\mathbf{r})$ y que a su vez minimice el valor esperado de $T + V_{ee}$ es única (salvo por un factor de fase). Nótese que la $\psi_{\rho_0}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ que nos recupere la definición del funcional deberá ser aquella que:

$$\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \Rightarrow \rho_0(\mathbf{r})$$

⁶ La densidad electrónica del estado base será aquella que minimice el funcional de energía total, esto es: $E_{v_{ext},n}^0 = E_{v_{ext},n}[\rho_0(\mathbf{r})]$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

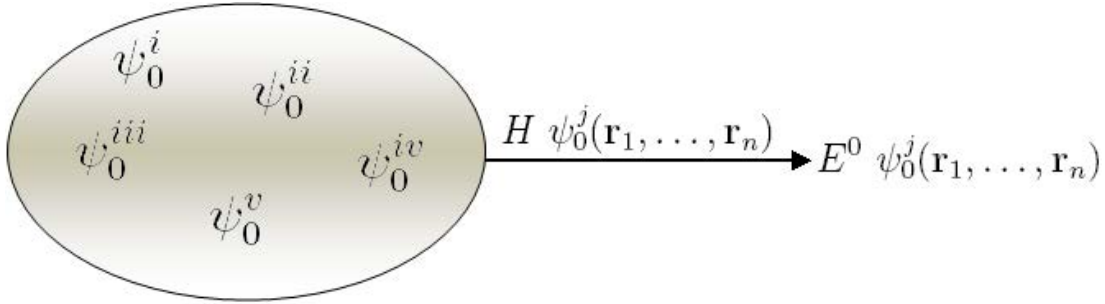


Figura 2.4: La degeneración de la energía del estado basal implica que diferentes funciones de onda $\psi_0^i(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ nos proporcionan la energía del estado base E^0 .

$$H \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) = E^0 \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$$

La $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ que satisface ambas condiciones es $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ y además esto elimina la degeneración (ver Figura 2.5).

Otro hecho importante que establece la búsqueda restringida para el funcional F_{HK} , es que al construir la igualdad:

$$F_{HK}[\rho_0(\mathbf{r})] = \psi \xrightarrow{\text{Min}}_{\rho_0(\mathbf{r})} \left\{ \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right\}$$

en la ecuación (2.47) no se requirió que la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ sea del tipo v -representable, de ahí que es suficiente pedir que la densidad electrónica sea n -representable. Ya que la condición de n -representabilidad es más débil que la v -representabilidad, entonces podemos ampliar el dominio de validez de los teoremas de Hohenberg y Kohn (limitados a usar densidades electrónicas v -representables $\rho_v(\mathbf{r})$ por la forma en que Hohenberg y Kohn los propusieron [55]) a densidades electrónicas n -representables. En otras palabras se elimina la necesidad de construir las ecuaciones en términos de $\rho_v(\mathbf{r})$ en el principio variacional de Hohenberg y Kohn.

$$F[\rho(\mathbf{r})] = \psi \xrightarrow{\text{Min}}_{\rho(\mathbf{r})} \left\{ \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right\} \quad (2.48)$$

La ecuación (2.48) representa la extensión del funcional de Hohenberg y Kohn del empleo de densidades electrónicas v -representables $\rho_v(\mathbf{r})$ (que sólo pueden ser obtenidas a través de funciones de onda que representen al estado basal del sistema) a densidades electrónicas n -representables $\rho_n(\mathbf{r})$ (que pueden ser obtenidas a través de cualquier función de onda) y, por ya no contar con esta limitación es un funcional más general que

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

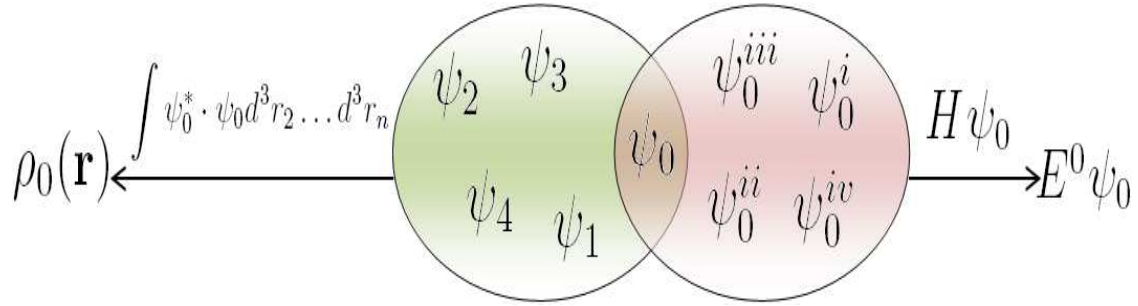


Figura 2.5: La función de onda que nos permite recuperar $\rho_0(\mathbf{r})$ y que nos proporciona la energía del estado base E^0 es la función de onda $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$. Esta función $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ es el único elemento en la intersección de los conjuntos de funciones de onda mostrados en las Figuras 2.3 y 2.4.

el de Hohenberg y Kohn (por este motivo ya no lleva los subíndices HK).

Cuando la ecuación (2.48) es funcional de $\rho_v(\mathbf{r})$ (v -representable), recuperamos el funcional de Hohenberg y Kohn:

$$F[\rho_0(\mathbf{r})] = F_{HK}[\rho_0(\mathbf{r})] \quad (2.49)$$

El funcional universal $F[\rho(\mathbf{r})]$ no depende explícitamente del potencial externo v_{ext} , pero lleva la información del sistema en la densidad electrónica.

Empleando el funcional $F[\rho(\mathbf{r})]$ podemos eliminar del principio variacional de Hohenberg y Kohn

$$E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})] \equiv F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + \int v_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}) d^3r \geq E_{v_{ext},n}[\rho_0(\mathbf{r})]$$

la restricción de emplear sólo densidades electrónicas v -representables. Veamos paso a paso cómo se elimina esta restricción. Partimos de la definición de la energía del estado basal:

$$E^0 = \underset{\psi}{Min} \left\{ \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \left(T + V_{ee} + \sum_{i=0}^n v(\mathbf{r}) \right) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right\} \quad (2.50)$$

Esta búsqueda puede ser traducida en términos de densidades electrónicas $\rho_i(\mathbf{r})$, bajo la condición de que todas las posibles densidades cuenten con un conjunto de funciones de onda que las generen. En otras palabras, para encontrar la energía mínima podemos tomar en cuenta todas las densidades electrónicas posibles generadas por funciones de onda.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.2 Fundamentos matemáticos de la Teoría de Funcionales de la Densidad

$$\begin{aligned}
 E^0 &= \underset{\rho_i(\mathbf{r})}{\text{Min}} \left\{ \underset{\psi \rightarrow \rho_i(\mathbf{r})}{\text{Min}} \left\{ \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \times \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \times \left(T + V_{ee} + \sum_{i=0}^n v(\mathbf{r}) \right) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right\} \right\} \\
 E^0 &= \underset{\rho_i(\mathbf{r})}{\text{Min}} \left\{ \underset{\psi \rightarrow \rho_i(\mathbf{r})}{\text{Min}} \left\{ \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. + \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \sum_{i=0}^n v(\mathbf{r}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \right\} \right\} \quad (2.51)
 \end{aligned}$$

La restricción de minimización externa nos indica que vamos a buscar de entre todas las densidades electrónicas $\rho_i(\mathbf{r})$ aquella densidad $\rho(\mathbf{r})$ que minimice la energía. La restricción de minimización interna señala que vamos a buscar de entre todas las funciones de onda (que, por supuesto, generan esta densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$) aquella que minimice la energía. Este procedimiento garantiza encontrar la energía del estado base E^0 , la densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$ y su función de onda $\psi_0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$.

La interpretación gráfica de la ecuación (2.51) está dada por la Figura 2.6.

En la ecuación (2.51) el término $\underset{\psi \rightarrow \rho(\mathbf{r})}{\text{Min}} \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) (T + V_{ee}) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r$ es el funcional $F[\rho(\mathbf{r})]$ que ya habíamos establecido y que se puede escribir en función de una densidad electrónica n -representable. De ahí que reescribamos (2.51) en términos del funcional $F[\rho(\mathbf{r})]$:

$$E^0 = \underset{\rho(\mathbf{r})}{\text{Min}} \left\{ F[\rho(\mathbf{r})] + \int v_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d^3r \right\} \quad (2.52)$$

Esta ecuación nos da pauta para definir un nuevo funcional generalizado $E[\rho(\mathbf{r})]$, en el sentido de que se ha extendido el dominio de $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$ al uso de densidades electrónicas n -representables.

$$E^0 = \underset{\rho(\mathbf{r})}{\text{Min}} \{ E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})] \} \quad (2.53)$$

donde el término $E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]$ es:

$$E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})] = F[\rho(\mathbf{r})] + \int v_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.54)$$

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.3 La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

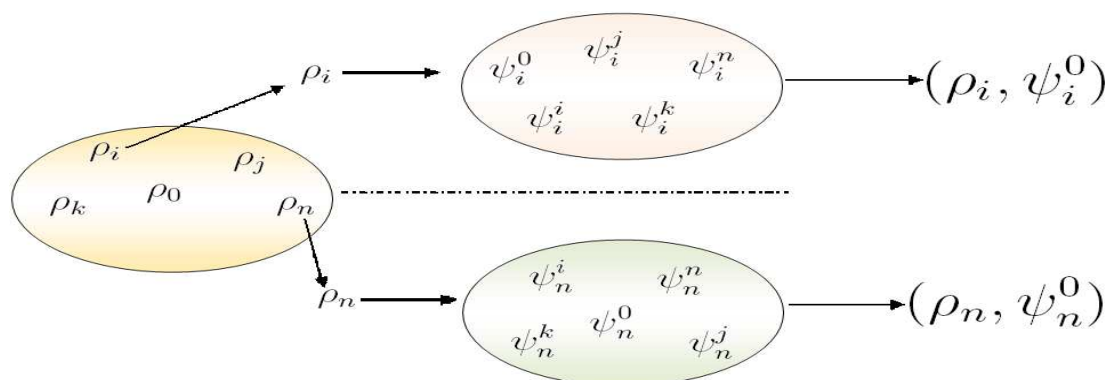


Figura 2.6: Existe un conjunto de posibles densidades electrónicas para un sistema dado. Para cada densidad $\rho_i(\mathbf{r})$ existe un conjunto de funciones de onda $\psi_i^j(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n)$ que la generan, pero sólo una de estas funciones minimiza la energía (para esta $\rho_i(\mathbf{r})$ dada). Esta búsqueda resulta en la producción de pares de variables $(\rho_i(\mathbf{r}), \psi_i^0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n))$: una densidad y su correspondiente función de onda que la genera y que a su vez minimiza a la energía (con respecto a las otras funciones de onda que generan a esta misma $\rho_i(\mathbf{r})$). La búsqueda finaliza cuando se encuentra el par $(\rho_i(\mathbf{r}), \psi_i^0(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n))$ que proporciona el valor más bajo de la energía. Y para determinar este par debe buscarse esa densidad electrónica que minimiza a la energía, de entre todas las posibles densidades. Ahora, debe buscarse, de entre todas las funciones de onda que proporcionan a esta densidad, aquella que sea congruente con la petición de minimizar a la energía.

La ecuación (2.53) es la generalización del segundo teorema de Hohenberg y Kohn, ya que la densidad electrónica del funcional $E[\rho]$ es una densidad n -representable.

Nótese que al haber demostrado la existencia de un funcional universal $F[\rho(\mathbf{r})]$ que puede ser escrito en términos de una densidad electrónica $\rho_n(\mathbf{r})$ (como generalización del 1^{er} teorema de Hohenberg-Kohn), y establecido el principio de minimización correspondiente (como generalización del 2^o teorema de Hohenberg-Kohn), hemos proporcionado las condiciones a satisfacer para determinar $\rho(\mathbf{r})$.

2.3. La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

2.3.1. Método de Kohn-Sham para escribir la energía en función de los orbitales moleculares (KS-DFT)

En los apéndices A - C mostramos como puede escribirse cada término del hamiltoniano en función a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, para el caso particular del átomo

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.3 La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

mo de helio. También, se muestra que hay diferentes propuestas de funcionales para cada término. Por ejemplo, contamos con funcionales de energía cinética apropiados para sistemas con un número n de partículas muy pequeño (funcional de Weizsacker [57]) ó para un número n muy grande (funcional de Thomas-Fermi).⁷ Pero para valores intermedios de n (por ejemplo del orden de decenas) los funcionales de energía cinética no son adecuados.⁸ Ya que la mayor contribución a la energía total proviene de la cinética, la forma del funcional de energía cinética es una de las incógnitas más importantes en *DFT*.

Dado el desconocimiento del funcional de energía cinética, Kohn y Sham [58] propusieron redefinir las ecuaciones de *DFT* en términos de orbitales moleculares, en lugar de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. En esta sección vamos a ilustrar el método de Kohn y Sham para el cálculo de la energía en términos de orbitales moleculares. Para ello, partimos del valor esperado del operador $-\nabla_i^2/2$, el subíndice i indica que es el operador de la i -ésima partícula. Usando una función de onda $\psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) = \psi(\{\phi_i(\mathbf{r}_j)\})$, que está en términos del conjunto de orbitales moleculares $\{\phi_i(\mathbf{r}_j)\}$ tenemos:

$$T = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \psi^*(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \psi(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_n) d^3r \quad (2.55)$$

Dada la condición de ortogonalidad de los orbitales,

$$\int_0^\infty \phi_i(\mathbf{r}) \cdot \phi_j(\mathbf{r}) d^3r = \delta_{ij}$$

el valor de la energía cinética (2.55) se escribe en términos de estos orbitales como:

$$T = \sum_{i=1}^n n_i \int_0^\infty \phi_i^*(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \phi_i(\mathbf{r}) d^3r \quad (2.56)$$

donde n_i es el número de ocupación y puede tomar los valores $0 \leq n_i \leq 1$, lo cual indica que una partícula puede estar ocupando parcialmente un orbital o que la partícula puede distribuirse en varios orbitales simultáneamente.

Por otro lado, la densidad electrónica se puede escribir similarmente en términos de orbitales moleculares, al sustituir el operador $-1/2 \nabla^2$ por la identidad en (2.56), entonces T se transforma en $\rho(\mathbf{r})$:

⁷ El funcional de energía cinética de Weizsacker fue contruido considerando al sistema con un único orbital, mientras que el funcional de energía cinética de Thomas-Fermi proporciona una excelente aproximación en el límite $n \rightarrow \infty$

⁸ En un sentido puramente ilustrativo que nos permita apreciar mejor el alcance de *DFT*, en el apéndice *D* presentamos la discusión del He atómico tratado en el esquema del método variacional.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.3 La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1} n_i \sum_s |\phi_i(\mathbf{r}, s)|^2 \quad (2.57)$$

Donde s representa el índice para los posibles estados de espín. Las ecuaciones (2.56) y (2.57) cuentan en principio con un número muy grande de términos. Para sortear este inconveniente, Kohn y Sham propusieron considerar $n_i = 1$ para n orbitales y $n_i = 0$ para cualquier orbital restante. Esto es, imponerle al sistema la restricción de que no existan números de ocupación fraccionarios, en otras palabras, el estado de cada partícula sólo puede ser descrito por un orbital y cada orbital sólo puede representar el estado de una única partícula. Esta última condición nos permite reescribir (2.56) y (2.57) sin el factor n_i como:

$$T = \sum_{i=1}^n \int_0^\infty \phi_i^*(\mathbf{r}, s) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \phi_i(\mathbf{r}, s) d^3r \quad (2.58)$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n \sum_s |\phi(\mathbf{r}, s)|^2 \quad (2.59)$$

Las ecuaciones (2.58) y (2.59) representan un caso particular de las ecuaciones (2.56) y (2.57), sin embargo, ellas implican un costo computacional menor debido al número restringido de orbitales.

Sin olvidar que el problema principal es resolver un sistema de n partículas *interactuantes*, Kohn y Sham tuvieron la brillante idea de partir de un sistema de n partículas *no-interactuantes* [58]. El objetivo de considerar un sistema de partículas no-interactuantes es tomarlo como referencia para poder describir más fácilmente al sistema de partículas interactuantes. En otras palabras, Kohn y Sham mapean un sistema interactuante a un sistema no-interactuante de partículas.

Para un sistema no interactuante, la función de onda $\psi(\{\phi_i(\mathbf{r})\})$ cuyos componentes son el conjunto de orbitales $\{\phi_i(\mathbf{r})\}$, puede ser representada por un determinante de Slater.

$$\psi(\{\phi_i\}) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{r}_1) & \phi_2(\mathbf{r}_1) & \cdots & \phi_n(\mathbf{r}_1) \\ \phi_1(\mathbf{r}_2) & \phi_2(\mathbf{r}_2) & \cdots & \phi_n(\mathbf{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \phi_1(\mathbf{r}_n) & \phi_2(\mathbf{r}_n) & \cdots & \phi_n(\mathbf{r}_n) \end{vmatrix} \quad (2.60)$$

Para este sistema no interactuante, el funcional de energía cinética es la ecuación (2.58), la cual de ahora en adelante la etiquetaremos con el subíndice $nirs$ que se refiere al sistema de referencia no-interactuante, y por su parte la densidad electrónica es (2.59). A partir de estas ecuaciones para describir un sistema no-interactuante podemos describir un sistema interactuante, modulando el potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ que rige al sistema.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.3 La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

Para desarrollar claramente esta idea, partimos de la definición del funcional universal $F[\rho](\mathbf{r})$:

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}(\mathbf{r}) \quad (2.61)$$

ya que $T[\rho(\mathbf{r})] \neq T_{nirs}[\rho(\mathbf{r})]$, Kohn y Sham propusieron reescribir el funcional $F[\rho(\mathbf{r})]$ como:

$$F[\rho(\mathbf{r})] = T_{nirs}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.62)$$

donde $T_{nirs}[\rho(\mathbf{r})]$ es el funcional de energía cinética del sistema no-interactuante, $J[\rho(\mathbf{r})]$ es el término clásico de interacción electrón-electrón y $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ es el término que absorbe la interacción no clásica entre las partículas. A éste se le llama término de intercambio y correlación y se define como:⁹

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \equiv T[\rho(\mathbf{r})] - T_{nirs}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.63)$$

Obsérvese que este término contempla la diferencia $T[\rho(\mathbf{r})] - T_{nirs}[\rho(\mathbf{r})]$, entre el funcional de energía cinética exacto del sistema interactuante y el funcional correspondiente al sistema de referencia no-interactuante. Además, contempla también la diferencia $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})]$, que contribuye con un término *no* clásico de interacción electrón-electrón. Así la energía de intercambio y correlación contempla términos dinámicos y estáticos.

Ahora el funcional de energía Kohn-Sham lo podemos escribir como:

$$E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) v_{nuc}(\mathbf{r}) d^3r + T_{nirs}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.64)$$

donde $v_{nuc}(\mathbf{r})$ es el potencial nuclear (correspondiente al potencial externo). Para determinar la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ que minimice a la energía debemos de imponer el principio de mínima energía:

$$\frac{\delta E_{v_{ext},n}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = 0 \quad (2.65)$$

Sin embargo, como la densidad electrónica está descrita en términos de los orbitales moleculares, la ecuación de Euler correspondiente es:

⁹ Nótese que en la aproximación Hartree-Fock la energía de *correlación* se define como la diferencia entre la energía no-relativista exacta y la energía calculada mediante el método de Hartree-Fock [59]. La correlación se da por la superposición espacial de los orbitales que caracterizan a las partículas, lo que provoca que el comportamiento de una partícula se de con base al comportamiento de las otras. Mientras que el fenómeno de *intercambio* es una consecuencia de la interacción espín-espín, y físicamente se refiere a la probabilidad de una partícula de encontrarse en el orbital $\phi_i(\mathbf{r})$ y en el orbital $\phi_j(\mathbf{r})$ [60].

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.3 La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \right] \phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{r}) \quad (2.66)$$

en esta última ecuación, $v_{eff}(\mathbf{r})$ es el potencial efectivo de Kohn y Sham definido como:¹⁰

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v_{nuc}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + v_{xc}(\mathbf{r}) \quad (2.67)$$

y la contribución $v_{xc}(\mathbf{r})$ es el potencial de intercambio y correlación que depende de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$:

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho](\mathbf{r})}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.68)$$

La ecuación (2.66) es la ecuación de Schrödinger de *una* partícula dentro del potencial $v_{eff}(\mathbf{r})$. Si consideramos que $v_{eff}(\mathbf{r})$ puede jugar el papel de un potencial externo para la partícula en cuestión, entonces habremos alcanzado el mapeo que nos lleva de un sistema interactuante a uno sin interacción puesto que un electrón no “ve” explícitamente a los demás y sólo resulta afectado por un campo efectivo (sistema de partículas *no* interactuante). Nótese que bajo estas condiciones es posible usar el formalismo “convencional” de *DFT* porque existe un potencial externo que gobierna al hamiltoniano, aunque este potencial externo dependa de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ a través de $v_{xc}(\mathbf{r})$. También, mediante el mapeo antes mencionado hemos conseguido que la $\rho_{nirs}(\mathbf{r})$ del sistema no-interactuante corresponda precisamente a la $\rho_{is}(\mathbf{r})$ del sistema interactuante (ver Figura 2.7).

Hay que aclarar que con el método Kohn-Sham no requerimos conocer el funcional de energía cinética (uno de los funcionales que contribuye mayoritariamente a la energía total del sistema) porque ahora lo podemos escribir de manera exacta en términos de orbitales moleculares. Esto aumenta la precisión de los cálculos, en contraste con los funcionales en términos de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. No obstante, este método aún demanda la forma explícita del funcional de intercambio y correlación $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$. El que desconozcamos la forma exacta de $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ no es un problema grave para la precisión de los resultados porque siempre se puede construir un funcional de intercambio y correlación relativamente preciso.

Una desventaja del método Kohn-Sham es que ahora tenemos que resolver n ecuaciones (una para cada orbital que pueda representar a uno o dos electrones del sistema) del tipo:

¹⁰ El potencial $v_{eff}(\mathbf{r})$ es de tipo efectivo porque es el potencial producido por todas las partículas (electrones y núcleos) en conjunto. Es decir, este potencial no toma en cuenta a cada partícula por separado, sino el efecto conjunto de todas ellas.

2. Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT)

2.3 La Teoría de Funcionales de la Densidad en términos de orbitales moleculares

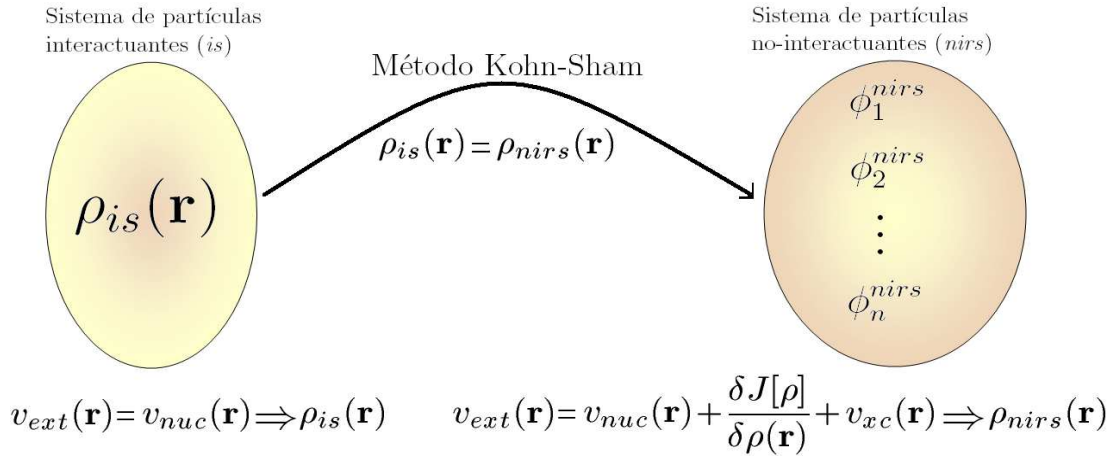


Figura 2.7: Supóngase un sistema de partículas interactuantes que tiene una densidad electrónica $\rho_{is}(\mathbf{r})$ gobernada por un potencial externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ debido tan sólo a los núcleos. Kohn y Sham propusieron que un sistema con estas características puede ser mapeado a un sistema no-interactuante en términos de orbitales moleculares. La densidad electrónica $\rho_{nirs}(\mathbf{r})$ del correspondiente sistema no-interactuante deberá ser regida por un potencial efectivo externo $v_{ext}(\mathbf{r})$ igual a la suma de $v_{nuc}(\mathbf{r})$, $\delta J[\rho]/\delta \rho$ y $v_{xc}(\mathbf{r})$ del sistema interactuante, para que sus densidades electrónicas sean jústamente iguales. El mapeo de un sistema interactuante a uno no-interactuante se alcanza cuando $\rho_{is}(\mathbf{r}) = \rho_{nirs}(\mathbf{r})$.

$$h_{eff} \phi_i(\mathbf{r}) = \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \right] \phi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{r})$$

en forma auto-consistente, en vez de una única ecuación para la densidad electrónica dentro del marco de *DFT* establecido por Hohenberg y Kohn.

Para resolver las ecuaciones dentro del esquema Kohn-Sham, básicamente se propone una densidad electrónica de prueba $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ (a partir de los orbitales moleculares), que posteriormente empleamos para definir el potencial efectivo dado por la ecuación (2.67). Una vez establecido el potencial se procede a resolver las n ecuaciones de Schrödinger de una partícula. Mediante este proceso obtenemos n nuevos orbitales que usamos para construir una nueva densidad electrónica. El proceso se repite hasta alcanzar la convergencia entre las densidades electrónicas de prueba y la resultante. Claramente, para sistemas con un gran número de electrones el proceso de convergencia se vuelve extenuante desde el punto de vista computacional.

Capítulo 3

Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad



uestro interés principal en la elaboración de esta tesis es elucidar las variaciones de las propiedades físicas de la citosina cuando su estructura molecular se modifica debido a la presencia de azufre. Para aplicaremos la teoría *DFT* en su versión *Kohn – Sham* que se explicó en el capítulo anterior.¹

Tomando en consideración que la construcción de la función de onda se hace en términos de una base de orbitales moleculares, los cuales son escritos a su vez como una combinación lineal de orbitales atómicos, la base atómica que emplearemos para nuestros cálculos será una base del tipo *ZVP* (*zeta valence polarized*).² Entre más grande sea la base empleada más precisos serán los resultados obtenidos. Para el caso de bases *ZVP*, las hay *DZVP* (*double- ζ*) y *TZVP* (*triple- ζ valence polarized*), por mencionar algunos ejemplos, que están construidas en términos funciones gaussianas primitivas contraídas para describir cada orbital atómico del sistema. Una base *DZVP* se escribe como (18s,14p,9d)/[6s,5p,3d] gaussianas primitivas [61, 64], en caso particular del azufre, esto significa el empleo 19 gaussianas primitivas (para la base atómica) [65].³

¹ En el apéndice *E* hemos incluido las variables técnicas a considerar en el cómputo de las ecuaciones *Kohn – Sham*.

² El nombre *ZVP* implica que es una base en donde cada orbital atómico será descrito por funciones orbitales tipo Slater (ζ) y que la expansión de las funciones que constituyen los orbitales incluirá funciones que describan regiones relativamente lejanas al núcleo (*valence polarized*), de tal forma que la nube electrónica pueda ser mejor representada al no restringirla espacialmente a regiones inmediatas alrededor del núcleo [61]. Las funciones orbitales tipo Slater (STO) $\chi_{\zeta,n,l,m}$ se escriben como:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \theta, \phi) = N r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{l,m}(\theta, \phi)$$

donde N es la constante de normalización, n es el número cuántico principal, r es la distancia del electrón al núcleo atómico y ζ es un parámetro relacionado con la carga efectiva del núcleo que percibiría el electrón descrito con este orbital [62, 63].

³ Para ejemplificar la naturaleza de una base doble-zeta (*DZ*) presentamos el caso de la base 4 – 31G [66]. En general, esta base no es una aproximación a una distribución espacial en particular, pero puede usarse para reproducir, en principio, cualquiera. Ya que se puede modular escogiendo la forma de la contracción y el valor de los exponentes, luego, mejorando estos a través de un proceso *auto-consistente*. El término 4 – 31G significa que las funciones base de valencia se presentan como la contracción de tres gaussianas primitivas (llamada función interna) y una única gaussianas primitiva (conocida como función externa). De esta forma, una base 4 – 31G para describir el *H* se desarrolla en términos de dos funciones orbitales:

$$\phi'_{1s}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^3 d'_{i,1s} g_{1s}(\alpha'_{i,1s}, \mathbf{r}) \quad (3.1)$$

y,

$$\phi''_{1s}(\mathbf{r}) = g_{1s}(\alpha''_{1s}, \mathbf{r}) \quad (3.2)$$

donde $\alpha'_{i,1s}$ es el correspondiente exponente de la i -ésima gaussianas primitiva y $d'_{i,1s}$ el coeficiente

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

Sin embargo, cuando se tiene una gran cantidad de electrones el empleo de una base relativamente grande implica un enorme gasto de tiempo y recursos de cómputo lo que no implica necesariamente una mejora en la exactitud de los resultados, de tal suerte que la mejora valga la pena en comparación con el gasto. Por estos motivos, en este capítulo también discutiremos las ventajas y desventajas de emplear una base u otra.

En la literatura puede encontrarse que la versión *Kohn–Sham* de *DFT* (*KS–DFT*) es aceptable para estudiar citosina (ver Figura 3.1) ya que los resultados teóricos comparan bien con los datos experimentales [13, 67, 68]. Como nuestro objetivo no es investigar

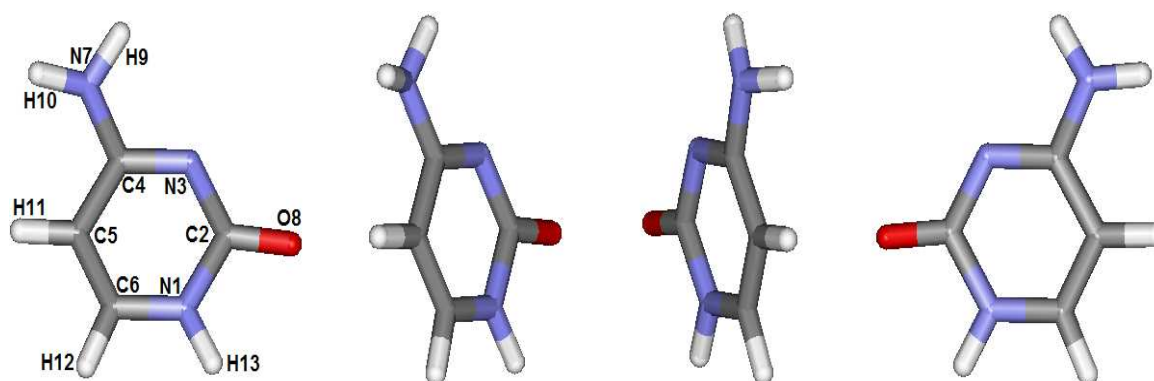


Figura 3.1: Citosina (estequiometría $C_4H_5N_3O$) vista desde posiciones diferentes (de rotación continua de izquierda a derecha, o viceversa) para mostrar su estructura tridimensional.

citocina sola, sino citosina interactuando con azufre, por tal motivo para validar el método vamos a calcular las estructuras y los espectros vibracionales de la citosina y moléculas orgánicas de composición semejante a ésta y que contengan azufre en sus estructuras. Compararemos longitudes y ángulos de enlace y espectros vibracionales que obtengamos en el esquema *KS – DFT* con métodos más sofisticados y resultados experimentales, según sea posible, para establecer indirectamente la confiabilidad del método escogido para el caso particular de citosina interactuando con azufre.

de dicha gaussiana. La función externa $\phi''_{1s}(\mathbf{r})$ es una función *no contraída*, pues esta escrita en términos de una única gaussiana. Mientras que la función $\phi'_{1s}(\mathbf{r})$, es una contracción de tres gaussianas primitivas. Una base 4 – 31*G* en particular, emplea dos funciones para describir los orbitales atómicos de *H* y *He*, para los elementos de la tabla periódica del segundo período emplea nueve funciones y trece funciones para los elementos del tercer período, por mencionar algunos casos.

Nótese que una base 4 – 31*G* no es precisamente una base *DZ*, estrictamente hablando, ya que sólo las funciones de valencia son desarrolladas en términos de dos funciones escritas como combinaciones lineales de gaussianas primitivas, pero para el resto de los electrones se emplea una única función para su descripción.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.1 Comparación entre algunos resultados de citosina sola obtenidos con 2 diferentes bases atómicas

3.1. Comparación entre algunos resultados de citosina sola obtenidos con 2 diferentes bases atómicas

Realizamos un cálculo de optimización de la estructura de citosina sola empleando una base *DZVP* y repetimos el cálculo empleando una base *TZVP*. Los valores de las longitudes y ángulos de enlace están reportados en la Tabla 3.1. Al comparar los resultados encontramos diferencias insignificantes entre las longitudes de enlace de las geometrías, por ejemplo, la mayor discrepancia se da en el enlace *N7 – C4* donde la geometría obtenida con la base *DZVP* presenta un incremento de 0.011 Å con respecto a la obtenida con la base *TZVP*. En lo que respecta a los ángulos de enlace, las mayores variaciones se dan en los ángulos *C4N7H9*, *C4N7H10* y *H9N7H10* y son en 1.9, 2.0 y 1.8 grados, respectivamente.

Tabla 3.1. Longitudes y ángulos de enlace de citosina sola empleando bases *DZVP* y *TZVP*.*

Enlace	<i>DZVP</i>	<i>TZVP</i>	Ángulo	<i>DZVP</i>	<i>TZVP</i>
<i>N1 – C2</i>	1.450	1.448 (-0.002)	<i>C2 N1 C6</i>	123.4	123.3 (-0.1)
<i>C2 – N3</i>	1.386	1.381 (-0.005)	<i>C2 N1 H13</i>	115.2	115.3 (0.1)
<i>N3 – C4</i>	1.335	1.332 (-0.003)	<i>C6 N1 H13</i>	121.4	121.4 (0.0)
<i>C4 – C5</i>	1.450	1.444 (-0.006)	<i>N1 C2 N3</i>	116.1	115.9 (-0.2)
<i>C5 – C6</i>	1.376	1.368 (-0.008)	<i>N1 C2 O8</i>	118.3	118.2 (-0.1)
<i>C6 – N1</i>	1.369	1.365 (-0.004)	<i>N3 C2 O8</i>	125.6	125.8 (0.2)
<i>N7 – C4</i>	1.387	1.376 (-0.011)	<i>C2 N3 C4</i>	120.2	120.4 (0.2)
<i>O8 – C2</i>	1.238	1.233 (-0.005)	<i>N3 C4 C5</i>	124.3	124.2 (-0.1)
<i>H9 – N7</i>	1.022	1.016 (-0.006)	<i>N3 C4 N7</i>	116.7	116.7 (0.0)
<i>H10 – N7</i>	1.020	1.013 (-0.007)	<i>C5 C4 N7</i>	119.0	119.1 (0.1)
<i>H11 – C5</i>	1.092	1.086 (-0.006)	<i>C4 C5 C6</i>	116.2	116.4 (0.2)
<i>H12 – C6</i>	1.094	1.089 (-0.005)	<i>C4 C5 H11</i>	122.5	122.4 (-0.1)
<i>H13 – N1</i>	1.023	1.018 (-0.005)	<i>C6 C5 H11</i>	121.2	121.2 (0.0)
			<i>N1 C6 C5</i>	119.8	119.9 (0.1)
			<i>N1 C6 H12</i>	117.2	117.0 (-0.2)
			<i>C5 C6 H12</i>	123.0	123.1 (0.1)
			<i>C4 N7 H9</i>	114.6	116.5 (1.9)
			<i>C4 N7 H10</i>	118.3	120.3 (2.0)
			<i>H9 N7 H10</i>	116.0	117.8 (1.8)

*Las dimensiones están en Å y en grados, respectivamente. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto a los valores obtenidos con la base *DZVP* [61]. Por ejemplo, para el enlace *N1 – C2* la desviación es 1.448 (*TZVP*) - 1.450 (*DZVP*) = -0.002.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.1 Comparación entre algunos resultados de citosina sola obtenidos con 2 diferentes bases atómicas

A partir de las estructuras optimizadas de citosina sola obtenidas empleando una base *DZVP* y una *TZVP* hicimos el cómputo de sus correspondientes espectros vibracionales. Un espectro vibracional funge como una huella dactilar que caracteriza en forma única a cada molécula. El espectro vibracional consiste de los eigenvalores (frecuencias) y eigenvectores (modos normales de vibración) de la matriz formada a partir de las segundas derivadas de la energía con respecto a las coordenadas de cada átomo, lo que nos proporciona una fina sensibilidad sobre los cambios en la energía en función de las coordenadas nucleares.

Las intensidades de vibración también forman parte de la huella espectroscópica y se asocian a las amplitudes de vibración. En general, una molécula no-lineal que consiste de N átomos tiene $3N - 6$ modos normales de vibración. Ya que el movimiento de los N átomos puede ser descrito en términos de los movimientos a lo largo de los tres ejes cartesianos del sistema, se tienen $3N$ grados de libertad para describir el movimiento de todos los átomos en la molécula. Sin embargo, 3 de esos grados de libertad corresponden a la traslación del centro de masa de la molécula y no implican una variación en los desplazamientos atómicos relativos. Entonces nos quedan $3N - 3$ grados de libertad. Por otro lado, los átomos pueden tener movimientos de rotación alrededor de los ejes x , y o z , dejando sus posiciones relativas invariantes. De ahí que descontemos otros 3 grados de libertad, quedándonos con $3N - 6$. Éstos son precisamente el número de modos normales de vibración.

En la Tabla 3.2 presentamos las frecuencias de los 33 modos vibracionales de la citosina sola calculadas con bases *DZVP* y *TZVP* y puede observarse que las variaciones entre las frecuencias de cada modo normal no son grandes. La mayor discrepancia se presenta en la región de bajas frecuencias, esto es, la región comprendida entre los 116 y los 535 cm^{-1} (modos normales 1-8), asociadas a oscilaciones del grupo amino ($H9 - N7 - H10$).

Los valores reportados en las tablas 3.1 y 3.2 muestran que las diferencias entre los resultados obtenidos con una base *DZVP* no son considerablemente diferentes a los obtenidos con una base *TZVP*. Sin embargo, la diferencia entre los tiempos requeridos en cada optimización sí fue relativamente grande ya que este proceso empleando una base *TZVP* requirió un poco más de 8 veces el tiempo de *CPU* gastado al emplear una base *DZVP*. En lo que se refiere al cómputo del espectro vibracional empleando una base *TZVP* el proceso tardó alrededor de 4 veces el tiempo de *CPU* gastado con una base *DZVP*. Para el caso particular de citosina sola, la diferencia de tiempos en los procesos de optimización y cómputo del espectro vibracional empleando una base u otra podría parecer relativamente pequeño y se supondría viable emplear una base *TZVP*, pero hay que tomar en cuenta que en este trabajo buscamos analizar sistemas un poco más grandes que citosina sola, lo que aumenta considerablemente el tiempo (en horas efectivas) requerido en cada cálculo. Dadas estas consideraciones y los resultados obtenidos, decidimos adoptar la estructura obtenida con la base *DZVP* como geometría

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.2 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de citosina sola

Tabla 3.2. Modos y frecuencias vibracionales de citosina sola empleando bases *DZVP* y *TZVP*.*

<i>Modo</i>	Frecuencia		<i>Modo</i>	Frecuencia	
	<i>DZVP</i>	<i>TZVP</i>		<i>DZVP</i>	<i>TZVP</i>
1	124	116 (-8)	18	1058	1038 (-20)
2	193	193 (0)	19	1084	1088 (4)
3	342	288 (-54)	20	1170	1169 (-1)
4	374	344 (-30)	21	1202	1198 (-4)
5	393	382 (-11)	22	1303	1306 (3)
6	506	502 (-4)	23	1388	1384 (-4)
7	511	511 (0)	24	1447	1441 (-6)
8	535	528 (-7)	25	1505	1494 (-11)
9	556	557 (1)	26	1596	1578 (-18)
10	596	600 (4)	27	1626	1614 (-12)
11	696	700 (4)	28	1700	1688 (-12)
12	723	725 (2)	29	3125	3116 (-9)
13	730	733 (3)	30	3147	3141 (-6)
14	739	746 (7)	31	3460	3473 (13)
15	881	874 (-7)	32	3491	3492 (1)
16	898	915 (17)	33	3585	3603 (18)
17	951	950 (-1)			

*Las unidades son cm^{-1} . Los números en los paréntesis representan la desviación entre los valores, por ejemplo, para el modo 1 la desviación es $116 (TZVP) - 124 (DZVP) = -8$.

de partida para próximos cálculos a discutir a lo largo de este trabajo. Por lo tanto, la base *DZVP* será la base atómica que emplearemos.

3.2. Parámetros geométricos y modos normales de vibración de citosina sola

Comparamos los valores de las longitudes y ángulos de enlace de la citosina sola obtenida en el esquema *KS-DFT* (empleando una base *DZVP*) y los valores de la geometría estándar (obtenida experimentalmente) reportada en la literatura [69] (ver Tabla 3.3). La geometría propuesta como estándar [69] es obtenida a partir de cristales de *ADN* donde la citosina no está sola sino interactuando con otras bases nucleicas, ácido fosfórico y azúcar desoxirribosa. Las mayores discrepancias entre nuestra estructura y la estructura estándar se dan para las longitudes de enlace del tipo *C-N* donde nuestra estructura es más larga en 0.053 (enlace *N1-C2*) y 0.051 Å (enlace *N7-C4*). En lo que respecta a los ángulos de enlace, los que presentan mayores variaciones con respecto a la geometría estándar son *C2N1C6* y *N3C2O8* que crecen en 3.1 y 3.8

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.2 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de citosina sola

grados respectivamente, mientras que el ángulo $N1C2N3$ decrece en 3.2 grados con respecto a la geometría estándar.

Para el caso de las longitudes de enlace, el valor de χ^2 calculada a partir de los datos reportados en la Tabla 3.3 resulta ser 0.0061. Al repetir la comparación entre los datos experimentales y los datos teóricos obtenidos con una base $TZVP$ (Tabla 3.1), encontramos que χ^2 vale 0.0045.⁴ En el caso de los ángulos de enlace, el valor de χ^2 calculada a partir de los datos obtenidos con una base $DZVP$ es de 0.38. Mientras que al emplear los datos obtenidos con una base $TZVP$, χ^2 vale 0.39. Los valores de χ^2 muestran que este nivel de aproximación es bastante adecuado para la caracterización de parámetros geométricos, en especial de las longitudes de enlace. Sin embargo, los valores de la función χ^2 , para las dos bases discutidas en este capítulo, difieren muy poco entre sí. Situación que favorece a la base $DZVP$ por su menor costo computacional.

Tabla 3.3. Longitudes y ángulos de enlace de citosina sola.*

Enlace	<i>Estan.</i>	<i>DFT</i>	Ángulo	<i>Estan.</i>	<i>DFT</i>
$N1 - C2$	1.397	1.450 (0.053)	$C2 N1 C6$	120.3	123.4 (3.1)
$C2 - N3$	1.353	1.386 (0.033)	$N1 C2 N3$	119.3	116.1 (-3.2)
$N3 - C4$	1.335	1.335 (0.000)	$N1 C2 O8$	118.9	118.3 (-0.6)
$C4 - C5$	1.424	1.450 (0.026)	$N3 C2 O8$	121.8	125.6 (3.8)
$C5 - C6$	1.339	1.376 (0.037)	$C2 N3 C4$	119.9	120.2 (0.3)
$C6 - N1$	1.367	1.369 (0.002)	$N3 C4 C5$	122.0	124.3 (2.3)
$N7 - C4$	1.336	1.387 (0.051)	$N3 C4 N7$	117.9	116.7 (-1.2)
$O8 - C2$	1.240	1.238 (-0.002)	$C5 C4 N7$	120.2	119.0 (-1.2)
			$C4 C5 C6$	117.5	116.2 (-1.3)
			$N1 C6 C5$	121.1	119.8 (-1.3)

*Las dimensiones están en Å y en grados, respectivamente. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto al estándar reportado en la literatura [69]. Por ejemplo, para el enlace $N1 - C2$ la desviación se ha calculado como 1.450 (*DFT*) - 1.397 (estándar) = 0.053 . La resolución de la metodología empleada en la obtención de la estructura estándar es menor a 1.7 Å [72].

En la Figura 3.2 presentamos el espectro vibracional de la citosina obtenido en el esquema $KS - DFT$ sobrepuesto al espectro vibracional experimental [34], se muestra como gaussianas delgadas centradas en las líneas *DFT*. Los datos experimentales

⁴ La función χ^2 ha sido calculada empleando la fórmula:

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(x_i - y_i)^2}{y_i}$$

donde x_i es el i -ésimo valor experimental y y_i es el correspondiente valor teórico. La función χ^2 nos proporciona cuantitativamente que tanto se ajusta un modelo aproximado a los resultados experimentales [70, 71].

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.2 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de citosina sola

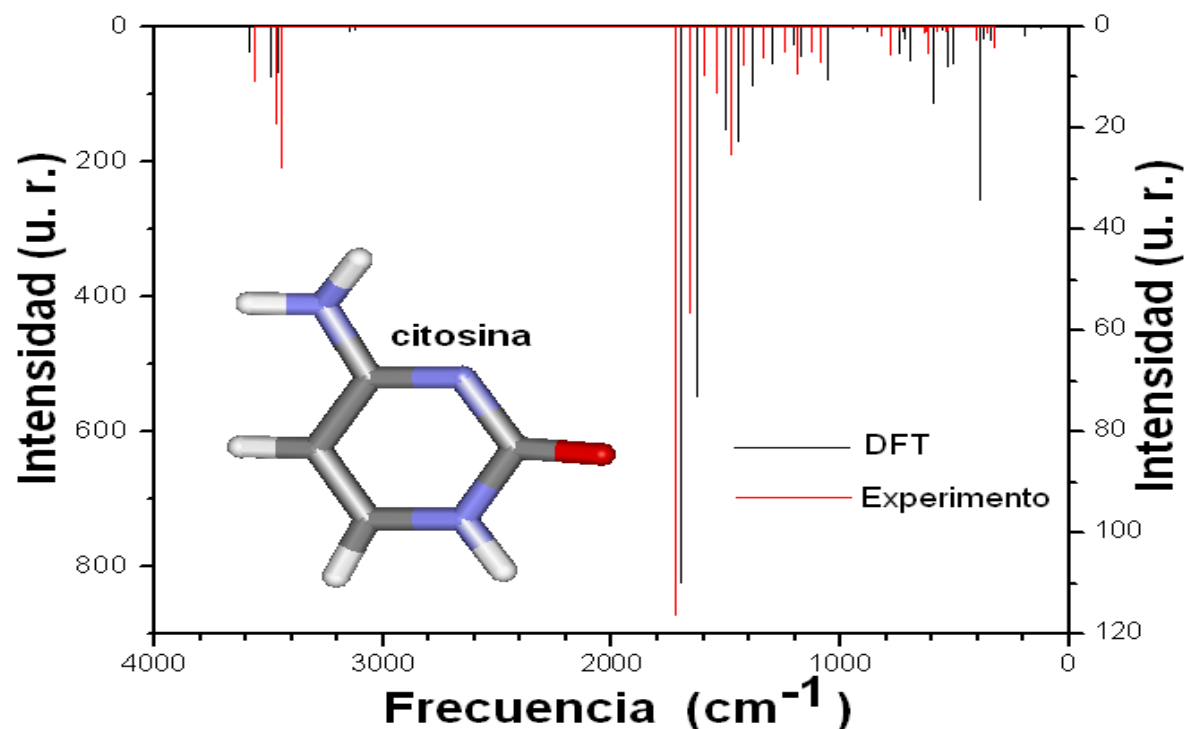


Figura 3.2: Valores teóricos (escala de intensidades en el margen derecho) y experimentales [34] (escala de intensidades en el margen izquierdo) del espectro vibracional de citosina sola. Las intensidades están en unidades relativas u.r.

fueron obtenidos a partir de citosina en una matriz diluida de argón (a 15 K). Dadas las condiciones del espectro experimental, ver Figura 3.2, encontramos que los datos teóricos reproducen los principales picos experimentales, salvo muy ligeros corrimientos. Sin embargo, puede verse que los datos teóricos discrepan de los experimentales en la región de bajas frecuencias, ya que en la región comprendida entre los 300 y 600 cm^{-1} el cómputo *Kohn – Sham* presenta picos de intensidades significativas que no se presentan en los datos experimentales. Nótese que, para el caso de citosina sola, ni los datos experimentales y ni los teóricos presentan contribuciones al espectro en la región de frecuencias intermedias.⁵

Ya que nuestra finalidad es estudiar las interacciones de citosina con azufre atómico y algunos compuestos azufrados, interacciones para las cuales no necesariamente se encuentra estudio experimental alguno en la literatura, vamos a proceder caracterizando compuestos orgánicos de composición semejante a citosina sola y que contengan azufre

⁵ En la literatura encontramos otros estudios teóricos que aseveran que las mayores contribuciones al espectro de citosina sola ocurren a bajas y altas frecuencias, mientras que en la región intermedia, comprendida entre los 1800 y 3000 cm^{-1} , aparentemente no hay contribuciones [73]

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.2 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de citosina sola

en su estructura, para los cuales sí hayan datos experimentales o de nivel teórico más sofisticado que $KS - DFT$ en la literatura. El objetivo es establecer el rango de validez de la metodología que hemos escogido. Los compuestos orgánicos azufrados que discutiremos son el 1,2-epitiopropano (C_3H_6S) porque el azufre forma un enlace covalente y 2,4-imidazolidinaditiona,5,5-dimetil ($C_5H_8N_2S_2$) porque el azufre se pega con el enlace $C2 - C3$, ver Figura 3.3.

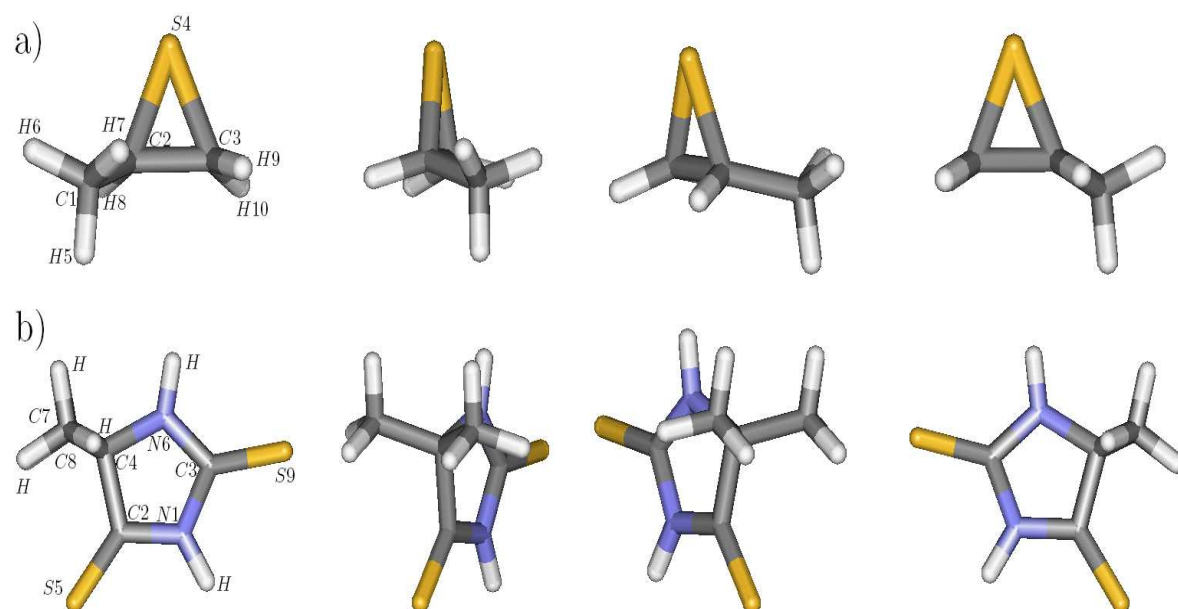


Figura 3.3: Moléculas: a) 1,2 – epitiopropano (fórmula reducida C_3H_6S) y b) 2,4 – imidazolidinaditiona, 5,5 – dimetil ($C_5H_8N_2S_2$) vistas desde cuatro posiciones diferentes (de rotación continua de izquierda a derecha o viceversa) para mostrar su estructura tridimensional.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.3 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de compuestos orgánicos que contienen azufre

3.3. Parámetros geométricos y modos normales de vibración de compuestos orgánicos que contienen azufre

En el caso del 1,2-epitiopropano (Figura 3.3a), las longitudes y ángulos de enlace comparan mejor con niveles más altos de teoría como *MP2* (teoría de perturbaciones Moller-Plesset a segundo orden), *QCISD* (interacción de configuraciones cuadrática en la aproximación sencilla y doble) y *CC* (coupled cluster).⁶ La mayor desviación entre estos métodos y *KS – DFT* en lo que a longitudes de enlace se refiere ocurre para los del tipo *C – S*, ya que el cómputo *KS – DFT* sobrestima la longitud en 0.06 Å (ver Tabla 3.4). Mientras que las discrepancias entre los ángulos fluctúan alrededor de un grado (ver Tabla 3.5).

Tabla 3.4. Longitudes de enlace de la molécula 1,2-epitiopropano de acuerdo a diferentes niveles de teoría.*

Enlace	<i>DFT</i>	<i>MP2</i>	<i>QCISD</i>	<i>CC</i>
C1-C2	1.525	1.505 (-0.020)	1.511 (-0.014)	1.511 (-0.014)
C2-C3	1.495	1.479 (-0.016)	1.484 (-0.011)	1.484 (-0.011)
C2-S4	1.877	1.822 (-0.055)	1.829 (-0.048)	1.824 (-0.053)
C3-S4	1.865	1.818 (-0.047)	1.825 (-0.040)	1.820 (-0.045)
H5-C1	1.106	1.093 (-0.013)	1.096 (-0.010)	1.095 (-0.011)
H6-C1	1.101	1.093 (-0.008)	1.096 (-0.005)	1.095 (-0.006)
H7-C1	1.102	1.095 (-0.007)	1.099 (-0.003)	1.098 (-0.004)
H8-C2	1.097	1.088 (-0.009)	1.090 (-0.007)	1.090 (-0.007)
H9-C3	1.096	1.087 (-0.009)	1.089 (-0.007)	1.089 (-0.007)
H10-C3	1.095	1.086 (-0.009)	1.088 (-0.007)	1.088 (-0.007)

*Los niveles de teoría son: *DFT*= Teoría de Funcionales de la Densidad (este trabajo), *MP2*= Teoría de perturbaciones Moller-Plesset a segundo orden, *QCISD*= interacción de configuraciones cuadrática en la aproximación sencilla y doble, y *CC*= coupled cluster. Excepto para *DFT*, para el cual usamos una base *DZVP*, los demás métodos emplean equivalentemente una base 6 – 31G* [33]. Las dimensiones están en Å. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto a los números dados por *DFT*.

La Tabla 3.6 presenta las longitudes y ángulos de enlace de la molécula *2,4-imidazolidinaditiona, 5,5-dimetil* (su estructura puede verse en la Figura 3.3b), obtenidas en el esquema *KS – DFT* y experimentalmente. Excepto para enlaces del tipo *C – S* (para los cuales las longitudes están sobreestimadas por 0.1 Å) la mayoría de los datos teóricos

⁶ Para el compuesto 1,2-epitiopropano no presentamos los resultados experimentales ya que estos discrepan sustancialmente de todos los métodos teóricos señalados en esta sección.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.3 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de compuestos orgánicos que contienen azufre

Tabla 3.5. Ángulos de enlace del 1,2-epitiopropano de acuerdo a diferentes niveles de teoría.*

Ángulo	<i>DFT</i>	<i>MP2</i>	<i>QCISD</i>	<i>CC</i>
C1 C2 C3	120.97	119.81 (-1.16)	120.05 (-0.92)	120.03 (-0.94)
C1 C2 S4	118.64	118.72 (0.08)	118.89 (0.25)	119.00 (0.36)
C1 C2 H8	114.85	115.09 (0.24)	114.86 (0.01)	114.79 (-0.06)
C2 C1 H5	109.92	110.28 (0.36)	110.44 (0.52)	110.44 (0.52)
C2 C1 H6	111.08	111.19 (0.11)	111.12 (0.04)	111.11 (0.03)
C2 C1 H7	111.13	109.97 (-1.16)	110.00 (-1.13)	110.00 (-1.13)
C2 C3 S4	66.88	66.17 (-0.71)	66.20 (-0.68)	66.12 (-0.76)
C2 C3 H9	117.86	117.45 (-0.41)	117.57 (-0.29)	117.56 (-0.30)
C2 C3 H10	118.86	118.75 (-0.11)	118.74 (-0.12)	118.69 (-0.17)
C2 S4 C3	47.10	47.94 (0.84)	47.94 (0.84)	48.05 (0.95)
C3 C2 S4	66.02	65.89 (-0.13)	65.86 (-0.16)	65.83 (-0.19)
C3 C2 H8	115.59	115.55 (-0.04)	115.53 (-0.06)	115.48 (-0.11)
S4 C2 H8	111.7	112.78 (1.08)	112.76 (1.06)	112.86 (1.16)
S4 C3 H9	114.73	115.29 (0.56)	115.41 (0.68)	115.49 (0.76)
S4 C3 H10	115.03	115.67 (0.64)	115.71 (0.68)	115.82 (0.79)
H5 C1 H6	108.5	108.18 (-0.32)	108.20 (-0.30)	108.19 (-0.31)
H5 C1 H7	107.95	108.78 (0.83)	108.71 (0.76)	108.7 (0.75)
H6 C1 H7	108.15	108.36 (0.21)	108.31 (0.16)	108.32 (0.17)
H9 C3 H10	114.77	114.76 (-0.01)	114.57 (-0.20)	114.54 (-0.23)

*Los niveles de teoría son los mismos que los mencionados en la Tabla 3.4. Las dimensiones están en grados. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto al cómputo *DFT*. Por ejemplo, para el ángulo *C1C2C3* la desviación se ha calculado como 119.81 (*MP2* [33]) - 120.97 (*DFT*).

se aproximan bastante bien a los datos experimentales [33]. Los ángulos de enlace que muestran las mayores desviaciones son los del tipo *CNC*, *NCN* y *CCN*, donde los valores difieren entre los 5 y 9 grados.

En lo que al análisis del espectro vibracional concierne, debemos considerar que las frecuencias obtenidas en el esquema *DFT* son valores bien definidos (ver Tabla 3.2) que al graficar dibujan líneas, mientras que los datos experimentales consultados para el caso de los compuestos mencionados [33] se presentan graficados como áreas.⁷ Para

⁷ El espectro vibracional de una molécula se obtiene a partir de la espectroscopía infrarroja (*IR*). La radiación infrarroja no es lo suficientemente energética para excitar a los electrones, pero sí es capaz de inducir vibraciones y/o rotaciones en los núcleos (infrarrojo medio, 4000-400 cm^{-1}) [74]. Para la obtención del espectro, se hace incidir sobre la muestra en estudio un haz de radiación infrarroja. A temperaturas arriba del cero absoluto, todos los núcleos de un sistema se encuentran vibrando unos con respecto de los otros, y cuando la frecuencia de la radiación infrarroja incidente coincide con la frecuencia de alguna de estas vibraciones el sistema absorbe la radiación. Entonces se mide la absorbancia ó en su defecto, la transmitancia del sistema en estudio. La señal se recoge con un

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.3 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de compuestos orgánicos que contienen azufre

Tabla 3.6. Longitudes y ángulos de enlace de la molécula 2,4-imidazolidinaditiona,5,5-dimetil.*

Enlace	<i>Exp.</i>	<i>DFT</i>	Ángulo	<i>Exp.</i>	<i>DFT</i>
N1 – C2	1.419	1.377 (0.042)	N1 C2 S5	124.0	126.7 (-2.7)
C2 – S5	1.564	1.660 (-0.096)	N1 C3 S9	124.4	125.6 (-1.2)
C3 – N1	1.411	1.416 (-0.005)	C2 C4 C7	109.0	111.0 (-2.0)
C3 – S9	1.564	1.671 (-0.106)	C2 C4 C8	111.4	111.2 (0.2)
C4 – C2	1.512	1.556 (-0.044)	C3 N1 C2	106.1	114.8 (-8.7)
C4 – C7	1.539	1.553 (-0.014)	C4 N6 C3	109.2	114.4 (-5.2)
C4 – C8	1.539	1.553 (-0.014)	C4 C2 N1	112.1	105.7 (6.4)
N6 – C4	1.488	1.487 (0.001)	C4 C2 S5	123.9	127.7 (-3.7)
N6 – C3	1.429	1.367 (0.062)	N6 C3 N1	111.2	104.7 (6.5)
			N6 C3 S9	124.4	129.8 (-5.4)
			N6 C4 C2	101.3	100.5 (0.8)
			N6 C4 C7	112.1	111.2 (0.9)
			N6 C4 C8	113.8	111.2 (2.6)
			C7 C4 C8	109.0	111.4 (-2.3)

*Las dimensiones están en Å y en grados. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto al experimento (*Exp.*) [33].

lograr una mejor comparación de nuestros valores obtenidos con los experimentales, hemos decidido presentar nuestros resultados de la misma forma en que se presentan los experimentales. Para ello construimos curvas gaussianas con nuestros datos, empleando la siguiente fórmula:

$$I(f) = \sum_k G_k(f) = \sum_k I_k \exp[-\alpha(f - f_k)^2]$$

donde I_k es la k -ésima intensidad correspondiente a la k -ésima frecuencia vibracional f_k de la molécula analizada, α es inversamente proporcional a la anchura de la curva (para nuestro caso $\alpha = 200 \text{ cm}^2$) y, f es la variable continua que corre sobre todo el rango de frecuencias sobre el cual uno quiere graficar. Para establecer la comparación, hemos considerado f en el intervalo $[400, 4000] \text{ cm}^{-1}$ (por los rangos obtenidos de los datos experimentales). La función $G_k(f)$ proporciona la curva gaussiana correspondiente a la k -ésima frecuencia y la función $I(f)$ proporciona la curva obtenida al sumar las contribuciones de todos los modos normales.

interferograma y luego se le aplica una transformada de Fourier. Muchas veces, los movimientos de los núcleos no sólo incluyen vibraciones, sino también rotaciones, es por esto que se obtienen bandas en lugar de picos bien definidos. Nótese que la señal que se recoge de una muestra inclusive tiene *ruido*, esto es, contribuciones del aire y de la matriz donde se encuentra fijado el sistema en estudio [75].

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.3 Parámetros geométricos y modos normales de vibración de compuestos orgánicos que contienen azufre

En el caso del espectro vibracional de la molécula 1,2 – *epitiopropano*, encontramos que en la región de bajas frecuencias los resultados teóricos son similares a los experimentales, excepto por un ligero corrimiento (Figura 3.4). Por ejemplo, dos de los picos obtenidos en el cómputo *KS – DFT* de intensidad significativa aparecen a los 562 y 597 cm^{-1} , mientras que los picos experimentales equivalentes ocurren a los 600 y 620 cm^{-1} [33]. En el intervalo de 840 a 1475 cm^{-1} los datos teóricos y experimentales presentan una mejor superposición. Los principales picos de esta región ocurren a 849, 890, 985, 1025, 1054, 1155, 1342, 1381 y 1449 cm^{-1} , mientras que los picos experimentales se localizan aproximadamente a 880, 900, 1000, 1026, 1050, 1160, 1340, 1380 y 1430 cm^{-1} . A altas frecuencias observamos mayores corrimientos, por ejemplo, tenemos picos teóricos significativos a 2955, 3043 y 3075 cm^{-1} , mientras que los experimentales se encuentran a 2850, 3000 y 3080 cm^{-1} . Tenemos una situación similar para el compuesto 2,4 – *imidazolidinona*, 5,5 – *dimetil* [33], ver figura 3.5.

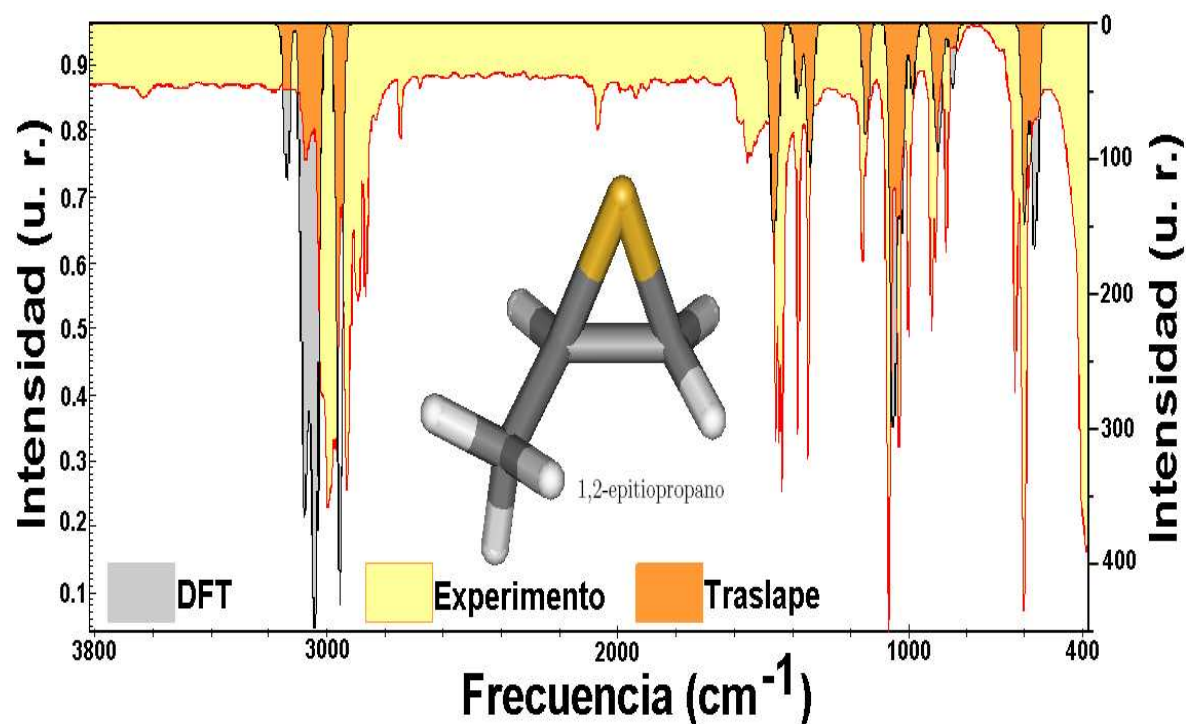


Figura 3.4: Espectro vibracional de la molécula 1,2 – *epitiopropano*. La escala de los valores teóricos se encuentra en el margen derecho y la de los experimentales en el margen izquierdo [33]. Las intensidades están en unidades relativas u.r.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.4 Momento dipolar eléctrico de citosina sola

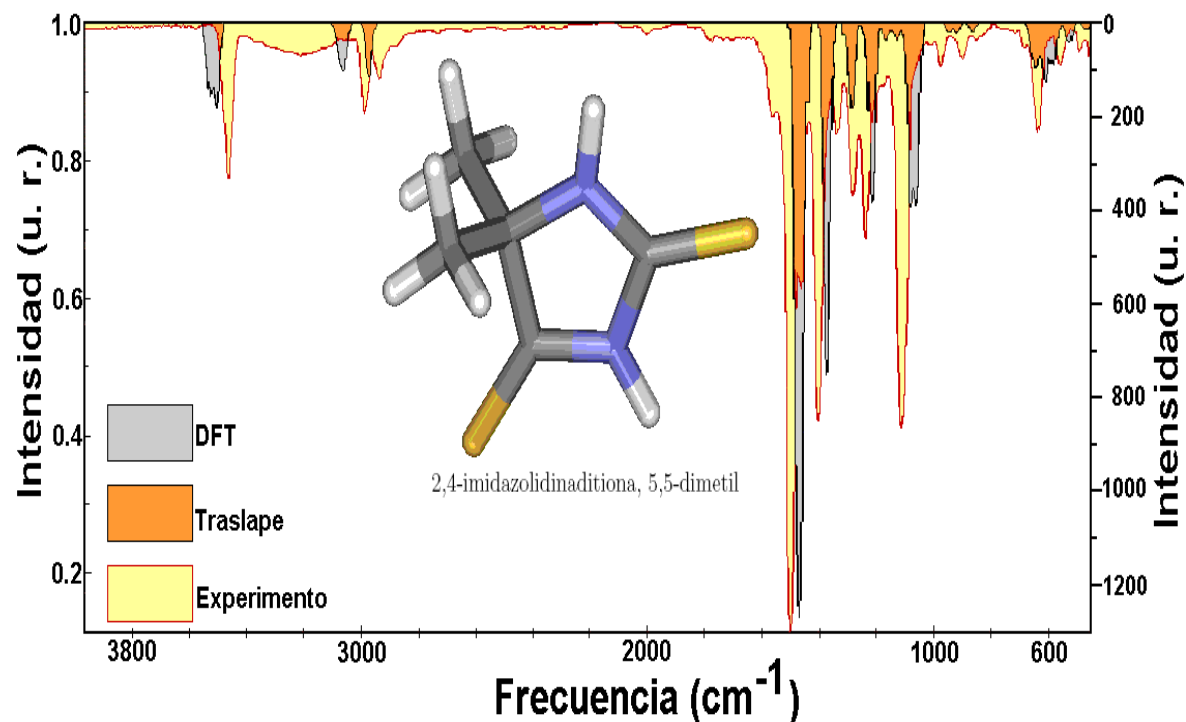


Figura 3.5: Espectro vibracional de las molécula 2,4-imidazolidinaditiona,5,5-dimetil. La escala de los valores teóricos se encuentra en el margen derecho y la de los experimentales en el margen izquierdo [33]. Las intensidades están en unidades relativas u.r.

3.4. Momento dipolar eléctrico de citosina sola

El momento dipolar eléctrico \mathbf{d} es una cantidad física que nos da información de la distribución de carga de un sistema. Esta cantidad es un vector y a la vez dependiente de la densidad, que se calcula de la siguiente manera:

$$\mathbf{d} = \int \mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) d^3r$$

En el esquema $KS - DFT$ el momento dipolar eléctrico para la citosina sola (empleando una base $DZVP$) tiene una magnitud igual a $6.405 D$, mientras que los valores calculados con otros niveles de teoría reportados en la literatura son $6.630 D$ y $6.560 D$, con los métodos LDA (conocido como la versión de densidad local de DFT) y $NLDA$ (versión no local) respectivamente [13].⁸ En la literatura no encontramos reportado el

⁸ La unidad más común empleada para expresar el momento dipolar es el *Debye* (en honor a Peter Joseph William Debye). En el programa *NWChem* el momento dipolar eléctrico se obtiene en unidades atómicas. Para obtener el resultado en D , empleamos el factor de conversión $1 \text{ u.a.} = 2.5418 D$.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.5 Momento dipolar eléctrico del agua y del dióxido de azufre

valor experimental del dipolo eléctrico de citosina sola.

Es importante señalar que la comparación que hicimos en esta sección se realizó entre datos puramente teóricos. Aunque nuestro resultado se aproxima mucho a los valores consultados para el caso de la citosina, en la siguiente sección compararemos el momento dipolar eléctrico de las moléculas de agua H_2O y dióxido de azufre SO_2 , que están bien caracterizadas experimentalmente con sus correspondientes valores en el esquema $KS - DFT$.

3.5. Momento dipolar eléctrico del agua y del dióxido de azufre

La molécula del agua es una de las moléculas más estudiadas en la actualidad debido a su gran importancia para la existencia de la vida tal y como la conocemos. El valor del momento dipolar eléctrico del agua consultado en la literatura es de $1.855 D$ [76, 77], mientras que nuestro valor es $2.171 D$.

Por su parte, el dióxido de azufre es una molécula de especial interés para el hombre, porque participa en una infinidad de reacciones que influyen en su vida diaria. Entre estas reacciones podemos mencionar la lluvia ácida en su interacción con productos agrícolas que luego son ingeridos por el hombre y su relación con afecciones por contaminación ambiental [21, 22, 23].

El momento dipolar eléctrico del SO_2 obtenido en el esquema $KS - DFT$ tiene un valor de $1.925 D$, mientras que el valor reportado en la literatura es de $1.634 D$ [78, 79].

Tomando en cuenta las grandes discrepancias entre los valores del momento dipolar calculados en el esquema $KS - DFT$ con respecto a los datos experimentales, decidimos realizar el cómputo de los momentos dipolares empleando en esta ocasión una base $TZVP$, en vez de la $DZVP$, con el fin de comprobar si estas discrepancias podrían disminuir al emplear una base de mayor tamaño. Los cálculos muestran que el agua presenta un dipolo igual a $2.075 D$, mientras que para el caso del dióxido de azufre SO_2 vale $1.997 D$. Para el caso del agua sí obtuvimos una diferencia menor con respecto al valor experimental, pero en el caso del SO_2 , lo que se observa es un aumento en la variación con respecto al dato experimental.

3.6. Funciones de Fukui de citosina sola

Una de las variables más importantes de un sistema, especialmente desde un punto de vista termoquímico, es el potencial químico μ . Este puede ser interpretado como

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.6 Funciones de Fukui de citosina sola

la cantidad de energía necesaria para incluir una partícula más en el sistema, cuando éste se encuentra en estado de equilibrio (termodinámico) [80]. De forma más general podemos decir que es la variación en la energía libre de Gibbs con respecto al cambio en el número de partículas del sistema [81, 82]. En el esquema *DFT*, cuando el sistema en cuestión se encuentra en el estado base, el potencial químico μ proporciona información del comportamiento de la nube electrónica de dicho sistema ante interacciones con agentes externos [83]. Por estos motivos es que el potencial químico μ y sus variaciones son usados como índices de la reactividad del sistema.

A continuación realizaremos una breve discusión sobre su relevancia por la información que nos otorgan del sistema y sobre su aplicación. El desarrollo y deducción de las ecuaciones puede leerse en la referencia [84].

El potencial químico μ puede ser escrito como:⁹

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial n} \right)_{v(\mathbf{r})_{ext}} \quad (3.4)$$

donde E es la energía del estado base del sistema, n es el número de electrones y $v(\mathbf{r})_{ext}$ es el potencial externo al que están sometidos los electrones. Una de las variaciones más importantes de μ es la que sufre con respecto al potencial externo $v(\mathbf{r})_{ext}$. Dicha variación da lugar a una función dependiente de la posición, esto es:

$$f(\mathbf{r}) = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(\mathbf{r})_{ext}} \right]_n \quad (3.5)$$

La función $f(\mathbf{r})$ es una medida (puntual) de la sensibilidad del sistema ante perturbaciones externas, y puede ser reescrita en términos de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ como:

$$f(\mathbf{r}) = \left[\frac{\delta \rho(\mathbf{r})}{\delta n} \right]_{v(\mathbf{r})_{ext}} \quad (3.6)$$

donde hemos empleado las relaciones termodinámicas de Maxwell correspondiente al término $[\delta \mu / \delta v(\mathbf{r})_{ext}]_n$ en la ecuación (3.3). La ecuación (3.6) nos permite monitorear los cambios de la densidad electrónica sobre todo en las regiones de valencia, es decir, nos permite monitorear los cambios en las regiones donde el sistema es propenso a reaccionar ante la presencia de otros sistemas (como moléculas, átomos solos, iones, etc.). Nótese que la función $f(\mathbf{r})$ es normalizada,

⁹ Ecuación que resulta de la expresión diferencial fundamental de *DFT* para la descripción del cambio de energía de un sistema dado [84]:

$$dE = \mu dn + \int \rho(\mathbf{r}) dv(\mathbf{r}) d^3r \quad (3.3)$$

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.6 Funciones de Fukui de citosina sola

$$\int f(\mathbf{r}) d^3r = 1$$

Haciendo uso de la aproximación de diferencias finitas sobre la ecuación (3.6), se determina numéricamente la función, conocida como función de Fukui, donde la discontinuidad en el número de electrones n se resuelve considerando 3 casos [85], esto es:

- Redistribución de la densidad electrónica cuando se incrementa el número de electrones de $n \rightarrow n + \delta$:

$$f^+(\mathbf{r}) = \left[\frac{\delta\rho(\mathbf{r})}{\delta n} \right]_{v(\mathbf{r})_{ext}}^+ = \rho_{n+\delta}(\mathbf{r}) - \rho_n(\mathbf{r}) \quad (3.7)$$

- Redistribución de la densidad electrónica cuando se incrementa el número de electrones de $n - \delta \rightarrow n$:

$$f^-(\mathbf{r}) = \left[\frac{\delta\rho(\mathbf{r})}{\delta n} \right]_{v(\mathbf{r})_{ext}}^- = \rho_n(\mathbf{r}) - \rho_{n-\delta}(\mathbf{r}) \quad (3.8)$$

- Promedio de $f^+(\mathbf{r})$ y $f^-(\mathbf{r})$:

$$f^0(\mathbf{r}) = \left[\frac{f^+(\mathbf{r}) + f^-(\mathbf{r})}{2} \right] = \frac{\rho_{n+\delta}(\mathbf{r}) - \rho_{n-\delta}(\mathbf{r})}{2} \quad (3.9)$$

Aún cuando $f^+(\mathbf{r})$ y $f^-(\mathbf{r})$ tratan de la redistribución de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ cuando el número de electrones se incrementa en δ , la densidad no necesariamente sufre la misma redistribución cuando el sistema pasa de neutro a cargado negativamente que cuando el sistema pasa de cargado positivamente a neutro, sin importar que en ambos casos la variación sea en la misma cantidad δ . En este sentido, es de esperarse que $f^0(\mathbf{r})$, $f^+(\mathbf{r})$ y $f^-(\mathbf{r})$ presenten valores diferentes.

El significado físico de las diferencias entre las funciones de Fukui radica en la afinidad del sistema a reaccionar ante otros sistemas que pueden ceder o ganar electrones o que cuentan con electrones sin aparear (radicales). Esto es, las funciones de Fukui $f^+(\mathbf{r})$, $f^-(\mathbf{r})$ y $f^0(\mathbf{r})$ nos señalan la capacidad nucleofílica, electrofílica y la reactividad ante radicales del sistema en estudio.¹⁰

¹⁰ Una especie química que reacciona con un nucleófilo recibe electrones, entonces zonas propensas a ataques nucleofílicos son zonas propensas a ganar electrones [86]. Cuando una especie reacciona con un electrófilo pierde electrones, entonces zonas propensas a ataques electrofílicos son zonas propensas a perder electrones [87].

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.6 Funciones de Fukui de citosina sola

El cómputo de las funciones de Fukui sobre sitios específicos en el sistema, tales como lo son las posiciones de los núcleos atómicos, produce los índices de Fukui o las funciones de Fukui condensadas, que no son más que las funciones de Fukui f^+ , f^- y f^0 escritas en términos de las cargas efectivas de Mulliken del núcleo en cuestión [88, 89], esto es:

$$f_i^+ = q_i(n+1) - q_i(n) \quad (3.10)$$

$$f_i^- = q_i(n) - q_i(n-1) \quad (3.11)$$

$$f_i^0 = \frac{[q_i(n+1) - q_i(n-1)]}{2} \quad (3.12)$$

donde el subíndice i hace referencia de que se trata del índice de Fukui del i -ésimo núcleo y $n \pm 1$ se refiere a los casos en que se suma o se resta un electrón al sistema completo. En todos los casos, el cómputo de las funciones de Fukui se realiza sobre la misma estructura, es decir, sobre la misma distribución geométrica del sistema, únicamente varía la carga total del sistema.¹¹ Entre mayor sea el valor de la función de Fukui más grande es la reactividad.

La condición de normalización para las funciones de Fukui condensadas se escribe, por ejemplo, para la correspondiente a ataques nucleofílicos como:

$$\sum_{i=1}^N f_i^+ = 1$$

con N igual al número de núcleos del sistema.

En las figuras 3.6-8 presentamos las funciones de Fukui condensadas f_i^- , f_i^+ y f_i^0 , respectivamente, para citosina sola. Hemos capturado las gráficas de la referencia [88], donde se proporcionan datos obtenidos con diferentes niveles de teoría y les hemos

¹¹ La primera aproximación de las funciones de Fukui fue en términos de la densidad de los orbitales *HOMO* (orbital molecular más alto ocupado, en inglés) y *LUMO* (orbital molecular más bajo desocupado, en inglés) [84, 88, 89], esto es:

$$f^+(\mathbf{r}) \approx \rho_{LUMO}(\mathbf{r}) \quad (3.13)$$

$$f^-(\mathbf{r}) \approx \rho_{HOMO}(\mathbf{r}) \quad (3.14)$$

$$f^0(\mathbf{r}) \approx \frac{[\rho_{LUMO}(\mathbf{r}) + \rho_{HOMO}(\mathbf{r})]}{2} \quad (3.15)$$

Pero nosotros trabajaremos con funciones de Fukui en términos de cargas de Mulliken y no de orbitales moleculares. Por lo tanto, las unidades de nuestras funciones de Fukui serán las mismas que en el caso de las cargas de Mulliken: 1 *u.a.* = $1.602176487 \times 10^{-19} C$.

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.6 Funciones de Fukui de citosina sola

sobrepuesto nuestros resultados computados en el esquema $KS - DFT$, con el fin de compararlos. De esta forma, buscamos verificar la sensibilidad de nuestro nivel de teoría en lo que a la predicción de sitios reactivos compete, a través de una herramienta puntual como lo son las funciones de Fukui.

Para el caso particular del ataque electrofílico (f_i^-), nuestros resultados computados en el esquema $KS - DFT$ presentan una mayor coincidencia con el nivel de teoría Hartree-Fock ($HF/6 - 31G$), aunque presentan diferencias en los núcleos de carbono. En general el comportamiento de la curva es muy parecido (ver Figura 3.6). Nuestra curva presenta el mismo comportamiento que los otros niveles de teoría, salvo para el caso $PBE/6 - 31 + +G$ [88]. Nuestros resultados señalan que los núcleos más propensos a ataques electrofílicos son el carbono $C5$ y el oxígeno $O8$.

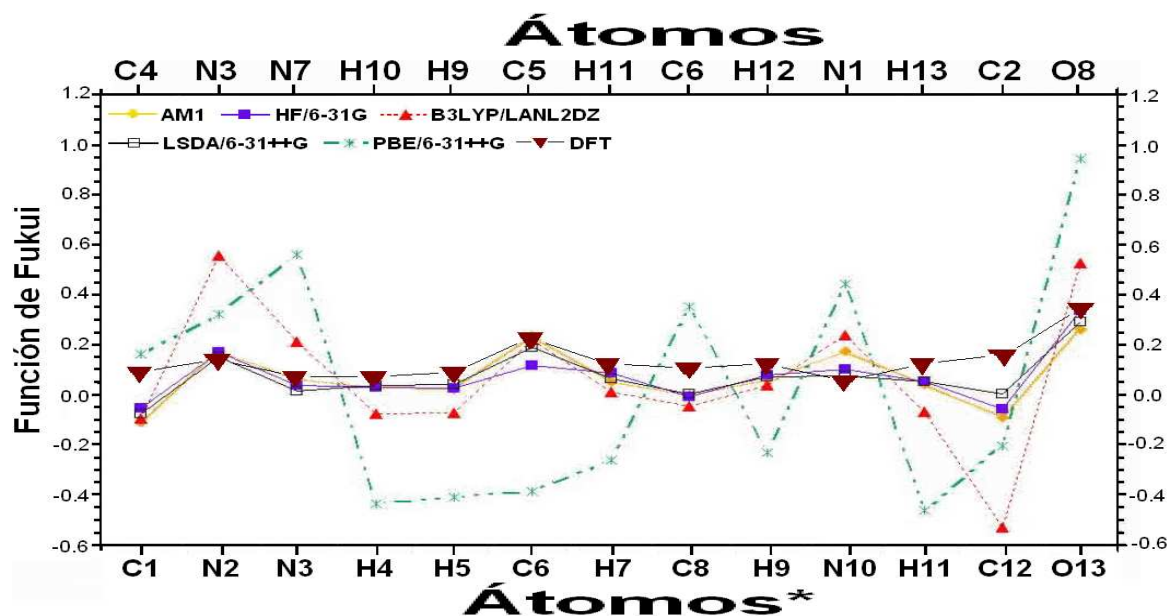


Figura 3.6: Función de Fukui condensada: caso de ataque electrofílico. Los niveles de teoría empleados son: Austin Model 1 (AM1), Hartree-Fock con una base $6 - 31G$ ($HF/6 - 31G$), DFT con el funcional $B3LYP$ y una base $LANL2DZ$ ($B3LYP/LANL2DZ$), Aproximación de densidad local de espín y una base $6 - 31 + +G$ ($LSDA/6 - 31 + +G$), DFT con el funcional $Perdew-Burke-Ernzerhof$ con una base $6 - 31 + +G$ ($PBE/6 - 31 + +G$) [88] y nuestro cómputo con el nivel de teoría $KS - DFT$ (DFT). Los valores están en unidades atómicas (u.a.). *Numeración de los núcleos según la referencia [88]. En el margen superior hemos puesto la numeración de los núcleos según a como la mostramos en la Figura 3.1.

En lo que corresponde al ataque nucleofílico (f_i^-), el caso $B3LYP/LANL2DZ$ muestra

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.6 Funciones de Fukui de citosina sola

discrepancias considerables. Nuestros resultados coinciden con la mayoría de los otros niveles de teoría [88], ver Figura 3.7, y señalan que los núcleos más propensos a ataques nucleofílicos son los carbonos $C4$ y $C6$.

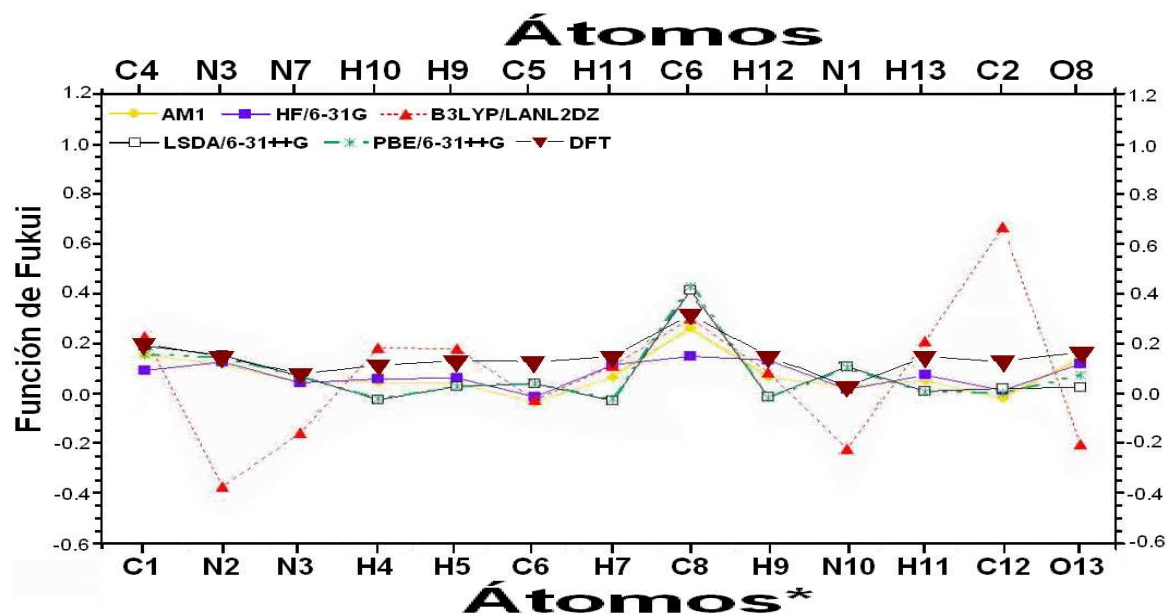


Figura 3.7: *Función de Fukui condensada: caso de ataque nucleofílico.* Los niveles de teoría empleados son los mismos que los mencionados en la Figura 3.6. Los valores están en unidades atómicas (u.a.). *Numeración de los núcleos según la referencia [88]. En el margen superior hemos puesto la numeración de los núcleos según a como la mostramos en la Figura 3.1.

Para el caso de las interacciones con radicales (f_i^0), los datos de los diferentes niveles de teoría mencionados (incluidos nuestros resultados) presentan una mejor concordancia, salvo el caso $PBE/6-31++G$. Nuestros valores señalan que los núcleos más propensos a interactuar con radicales son los carbonos $C5$ y $C6$ así como el oxígeno $O8$.

Ciertamente, en la literatura se marcan como sitios activos al nitrógeno $N3$, a los carbonos $C4$, $C5$ y $C6$, así como al oxígeno $O8$, pero son pocos los trabajos que catalogan esta actividad en términos de reactividad electrofílica o nucleofílica. En el caso de interacción con radicales, encontramos en la literatura varios trabajos que señalan los sitios $C5$ y $C6$ como los más propensos a este tipo de interacción [90, 91, 92], y en menor medida los sitios $N3$ y $C4$ [91, 92, 93]. Es importante señalar que estos trabajos se han enfocado en las interacciones de citosina con el radical hidroxilo OH [90, 91, 92] y algunos radicales orgánicos como el COH [93]. Nuestros valores de la función de Fukui para este tipo de interacciones sólo arrojó, como núcleos propensos al ataque de radi-

3. Validación de la Teoría de Funcionales de la Densidad

3.6 Funciones de Fukui de citosina sola

cales, al carbono C6 y al oxígeno O8.

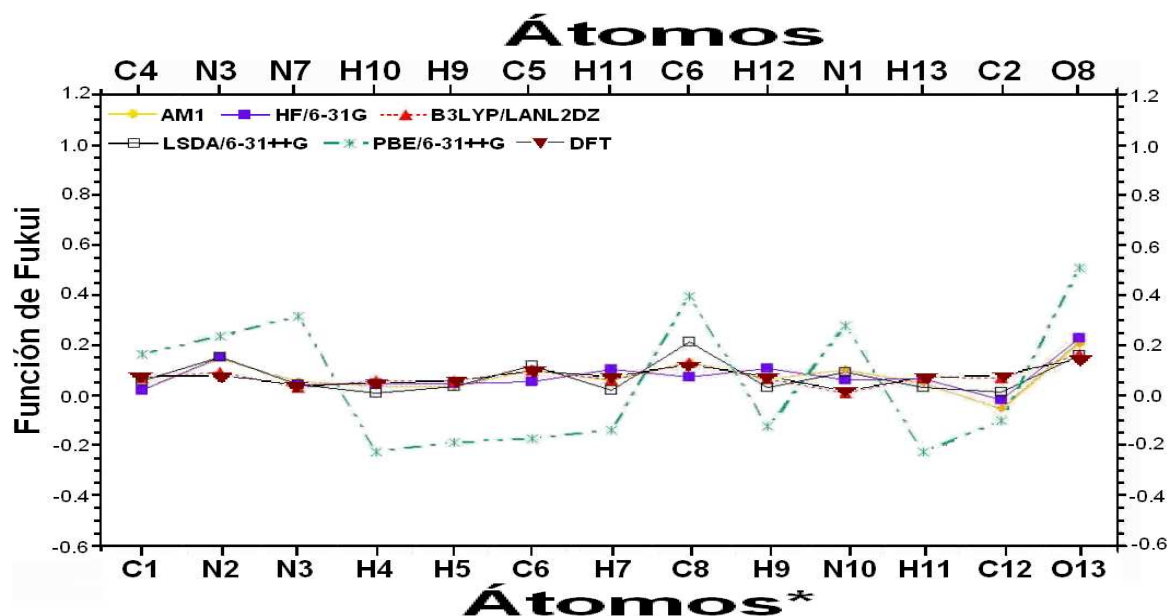


Figura 3.8: *Función de Fukui condensada: caso de ataque con radicales. Los niveles de teoría empleados son los mismos que los mencionados en la Figura 3.6. Los valores están en unidades atómicas (u.a.). *Numeración de los núcleos según la referencia [88]. En el margen superior hemos puesto la numeración de los núcleos según a como la mostramos en la Figura 3.1.*

Las funciones de Fukui, ya sean en términos de los orbitales *HOMO* y *LUMO* o en su versión condensada en términos de las cargas de Mulliken, representan una herramienta muy adecuada para predecir las zonas reactivas de la citosina, ya que a través de ellas se puede hacer una revisión exhaustiva punto por punto (en el espacio) de la redistribución que sufre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ ante la variación en el número de electrones del sistema. Sin embargo, los resultados que arrojan las funciones de Fukui son relativamente restringidos, ya que nos dan información sobre el comportamiento del sistema cuando se encuentra solo (es decir sin interacción con otros sistemas). Sin importar cual sea nuestro sistema, es probable por ejemplo, que en la naturaleza se vea expuesto a sustancias y/o condiciones que comprometan su estabilidad y que zonas aparentemente poco activas (según las funciones de Fukui), sí desempeñen un papel importante en la formación de nuevas estructuras o en la disociación del sistema original, por mencionar algunas situaciones. En este sentido, los sitios activos predichos por las funciones de Fukui para el sistema en cuestión, no deben considerarse como los únicos sitios posibles de interacción.

3.7. Conclusiones

Los resultados obtenidos del cómputo $KS - DFT$ en este capítulo para la optimización de geometrías, frecuencias vibracionales, momentos dipolares eléctricos y funciones de Fukui de los sistemas discutidos reproducen aceptablemente los datos experimentales y teóricos reportados en la literatura [33], salvo un pequeño margen de error. Por ejemplo, encontramos que los enlaces del tipo $C - S$ se presentan sobreestimados en 0.06 Å, mientras que los ángulos fluctúan alrededor de un grado. Para el caso de los espectros vibracionales, aunque tuvimos corrimientos de los datos teóricos con respecto a los experimentales a lo largo de todo el espectro, estos corrimientos no fueron considerablemente grandes. Aparéentemente, las mayores discrepancias entre nuestros resultados y los citados en la literatura se dan en el caso de los dipolos eléctricos, principalmente por la aproximación con la que se contruye la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ en cada nivel de teoría. Sin embargo, los resultados obtenidos aquí son bastante aceptables y señalan la confiabilidad del método, sobre todo en el tratamiento de moléculas orgánicas azufradas. En lo que a las funciones de Fukui corresponde, encontramos una buena coincidencia con otros niveles de teoría, en especial con Hartree-Fock [88]. La aproximación $KS - DFT$ es capaz de monitorear y corroborar las zonas reactivas de citosina propuestas experimentalmente [90, 91, 92, 93]. Como conclusión, para el caso especial del estudio de citosina, el nivel de teoría escogido resulta comparar bastante bien con los datos experimentales según lo que hemos obtenido en este capítulo y lo encontrado en la literatura [13, 67, 68].

En el siguiente capítulo evaluaremos los cambios estructurales y electrónicos que presenta la citosina cuando interacciona con azufre atómico.

Capítulo 4

Interacciones de citosina con azufre atómico

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.1 Parámetros geométricos y energías



En el capítulo anterior validamos los resultados obtenidos en el esquema $KS - DFT$, al compararlos con datos experimentales y teóricos obtenidos con otros métodos reportados en la literatura. En el presente capítulo discutiremos las variaciones de las propiedades físicas y químicas de la citosina sola (en su estado basal [94]) cuando interactúa con azufre atómico. En cada caso, compararemos resultados teóricos de citosina sola obtenidos en el esquema $KS - DFT$ contra datos de la citosina interactuando con azufre atómico calculados en el mismo marco teórico.

4.1. Parámetros geométricos y energías

Al optimizar el sistema citosina más azufre atómico obtuvimos varias estructuras que difieren entre sí por el sitio donde el azufre se enlaza a la citosina, de las cuales hemos escogido para su discusión las más estables (ver Figura 4.1). A la estructura donde el azufre se encuentra enlazado al $N3$ la llamamos $S1$, a la estructura donde se enlaza a los carbonos $C5$ y $C6$ la llamamos $S2$, y a la estructura donde el azufre se enlaza al oxígeno la llamamos $S3$.

Nótese que los sitios $C5$, $C6$ y $O8$ fueron predichos a través de los valores de las funciones de Fukui, y no así el nitrógeno $N3$.

En la Tabla 4.1 presentamos las longitudes de enlace de citosina y las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$, los ángulos de enlace se muestran en la Tabla 4.2.

En el caso de la estructura $S1$, los enlaces $C2 - N3$ y $N3 - C4$ son ligeramente más largos que los correspondientes enlaces de citosina sola por 0.05 \AA . Para el caso de la estructura $S2$, los enlaces $C4 - C5$ y $C5 - C6$ también sufren alargamiento con respecto a los correspondientes enlaces de citosina sola. En lo que a la estructura $S3$ se refiere, el enlace $N1 - C2$ se acorta al pasar de 1.450 (en citosina sola) a 1.388 mientras que el enlace $O8 - C2$ sufre un alargamiento de 0.074 \AA .

En el caso de los ángulos de enlace (Tabla 4.2), los ángulos $C5C4N7$, $N3C4C5$ y $N1C2O8$ de la estructura $S1$ cambian por 3.5 , -3.1 y 3.0 grados.¹ Para la estructura $S2$, los ángulos $C5C4N7$ y $N1C6C5$ se muestran reducidos en 3.2 y 3.0 grados respectivamente. Para el caso $S3$, el ángulo $N1C2N3$ muestra un incremento en 6.1 grados mientras que el $N3C2O8$ se reduce en esta cantidad.

¹ Números positivos indican que los ángulos han crecido con respecto a los ángulos de citosina sola, y los números negativos señalan que los ángulos se han cerrado con respecto a sus contrapartes en citosina sola.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.1 Parámetros geométricos y energías

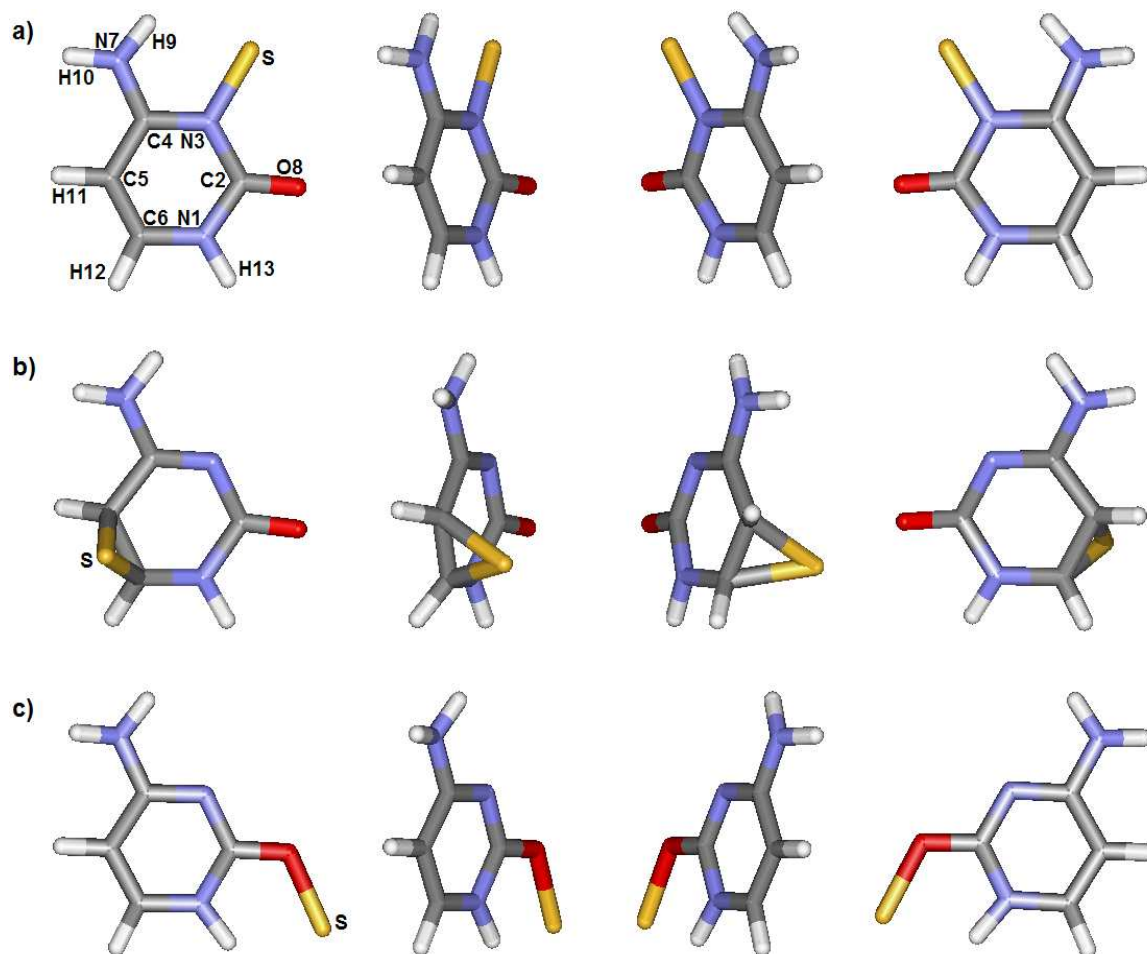


Figura 4.1: Estructuras a) S1, b) S2 y, c) S3. Mostramos cuatro diferentes posiciones de observación (de rotación continua de izquierda a derecha) para mostrar su estructura tridimensional.

En la Tabla 4.3 presentamos la energía electrónica (E_{elec}) más la energía de punto cero vibracional (E_{zpv}), donde la suma ha sido denotada como E^{Si} (con $i = 1 - 3$). En los 3 casos, la energía E^{Si} está normalizada con respecto a las energías de citosina sola y azufre atómico. Por ejemplo, para la estructura S1 tenemos:

$$E^{S1} = (E_{elec}^{S1} + E_{zpv}^{S1}) - (E_{elec}^{cit} + E_{zpv}^{cit} + E^{azufre})$$

Los resultados presentados en la Tabla 4.3 se reportan en $kcal/mol$ porque la exactitud del método tiene un margen de error aproximado de $\pm 1 kcal/mol$.² En principio, con

² Este margen de error ha sido determinado al comparar resultados teóricos obtenidos con este

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.1 Parámetros geométricos y energías

Tabla 4.1. Longitudes de enlace de citosina sola y de los sistemas azufrados $S1$, $S2$ y $S3$.*

Enlace	citosina	$S1$	$S2$	$S3$
$N1 - C2$	1.450	1.415 (-0.035)	1.431 (-0.019)	1.388 (-0.062)
$C2 - N3$	1.386	1.440 (0.054)	1.405 (0.019)	1.348 (-0.038)
$N3 - C4$	1.335	1.387 (0.052)	1.313 (-0.022)	1.346 (0.011)
$C4 - C5$	1.450	1.433 (-0.017)	1.507 (0.057)	1.448 (-0.002)
$C5 - C6$	1.376	1.375 (-0.001)	1.485 (0.109)	1.377 (0.001)
$C6 - N1$	1.369	1.377 (0.009)	1.403 (0.034)	1.369 (0.000)
$N7 - C4$	1.387	1.359 (-0.028)	1.377 (-0.010)	1.378 (-0.009)
$O8 - C2$	1.238	1.227 (-0.011)	1.235 (-0.003)	1.312 (0.074)
$H9 - N7$	1.022	1.038 (0.016)	1.023 (0.001)	1.022 (0.000)
$H10 - N7$	1.020	1.019 (-0.001)	1.020 (0.000)	1.019 (-0.001)
$H11 - C5$	1.092	1.091 (-0.001)	1.096 (0.004)	1.092 (0.000)
$H12 - C6$	1.094	1.092 (-0.002)	1.093 (-0.001)	1.094 (0.000)
$H13 - N1$	1.023	1.022 (-0.001)	1.023 (0.000)	1.063 (0.040)
		1.762 ($S - N3$)	1.876 ($S - C5$)	1.836 ($S - O8$)
			1.970 ($S - C6$)	

*Las dimensiones están en Å. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto a los valores de citosina sola. Por ejemplo, para el enlace $N1 - C2$ en el caso $S1$, la desviación es $1.415 (S1) - 1.450 (\text{citosina}) = -0.035$. Los últimos renglones corresponden a las longitudes de enlace entre los átomos de citosina y azufre atómico.

esta exactitud es posible diferenciar la mayoría de los procesos físico-químicos (ya que éstos se dan generalmente con margen de energía igual o mayor).³

La energía E^{S3} indica que el azufre enlazado al oxígeno en citosina es menos estable que en los casos en que el azufre se enlaza al $N3$ o al enlace $C5 - C6$. No obstante, podemos ver que $S1$ y $S2$ son energéticamente degeneradas, ya que la diferencia entre sus energías es apenas mayor al margen de error del método. Con la finalidad de comprobar la degeneración energética entre las estructuras $S1$ y $S2$, repetimos los cálculos empleando ahora una base $TZVP$ [61]. La diferencia entre las energías E^{S1} y E^{S2} resultó aumentar ligeramente, sin embargo, continúa siendo insuficiente para determinar la estructura más estable desde un punto de vista energético.

Bajo la posibilidad de que la degeneración energética entre las estructuras $S1$ y $S2$ tuviera su origen en la superposición de bases, decidimos repetir de nueva cuenta el cálculo de la energía para las estructuras azufradas tomando en cuenta la debida

esquema con datos experimentales, en especial para el caso de propiedades termoquímicas.

³ Para interpretar los resultados en otras unidades, debe considerarse que: $1 \text{ au} = 27.2138 \text{ eV} = 0.4354 \times 10^{-17} \text{ J} = 0.1041 \times 10^{-17} \text{ cal}$. Si multiplicamos y dividimos por el número de Avogadro ($N_A = 6.022 \times 10^{23}$ partículas = 1 mol), entonces tenemos que: $1 \text{ au} = 627,298.40 \text{ cal/mol} = 627.2984 \text{ kcal/mol}$.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.1 Parámetros geométricos y energías

Tabla 4.2. Ángulos de enlace de citosina y los sistemas azufrados $S1$, $S2$ y $S3$.*

Ángulo	citosina	$S1$	$S2$	$S3$
$C2\ N1\ C6$	123.4	125.6 (2.2)	123.8 (0.4)	120.5 (-2.9)
$C2\ N1\ H13$	115.2	113.3 (-1.9)	113.1 (-2.1)	111.2 (-4.0)
$C6\ N1\ H13$	121.4	121.1 (-0.3)	118.6 (-2.8)	128.3 (6.9)
$N1\ C2\ N3$	116.1	114.4 (-1.7)	117.9 (1.8)	122.2 (6.1)
$N1\ C2\ O8$	118.3	121.3 (3.0)	119.0 (0.7)	118.2 (-0.1)
$N3\ C2\ O8$	125.6	124.4 (-1.2)	123.0 (-2.6)	119.5 (-6.1)
$C2\ N3\ C4$	120.2	120.9 (0.7)	120.0 (-0.2)	117.7 (-2.5)
$N3\ C4\ C5$	124.3	121.2 (-3.1)	125.3 (1.0)	122.8 (-1.5)
$N3\ C4\ N7$	116.7	116.2 (-0.5)	118.8 (2.1)	116.8 (0.1)
$C5\ C4\ N7$	119.0	122.5 (3.5)	115.8 (-3.2)	120.4 (1.4)
$C4\ C5\ C6$	116.2	118.9 (2.7)	114.2 (-2.0)	116.9 (0.7)
$C4\ C5\ H11$	122.5	120.1 (-2.4)	115.5 (-7.0)	122.1 (-0.4)
$C6\ C5\ H11$	121.2	121.0 (-0.2)	118.1 (-3.1)	121.0 (-0.2)
$N1\ C6\ C5$	119.8	119.1 (-0.7)	116.8 (-3.0)	119.8 (0.0)
$N1\ C6\ H12$	117.2	117.1 (-0.1)	115.6 (-1.6)	116.7 (-0.5)
$C5\ C6\ H12$	123.0	123.8 (0.8)	119.1 (-3.9)	123.5 (0.5)
$C4\ N7\ H9$	114.6	114.5 (-0.1)	115.7 (1.1)	116.0 (1.4)
$C4\ N7\ H10$	118.3	120.3 (2.0)	119.2 (0.9)	119.2 (0.9)
$H9\ N7\ H10$	116.0	122.0 (6.0)	116.6 (0.6)	116.7 (0.7)
		118.6 ($C2\ N3\ S$)	45.3 ($C5\ S\ C6$)	117.6 ($C2\ O8\ S$)

*Las dimensiones están en grados. Los números en los paréntesis representan la desviación con respecto a los valores de citosina sola. Por ejemplo, para el ángulo $C2N1C6$ en el caso $S1$, la desviación es $125.6 (S1) - 123.4 (\text{citosina}) = 2.2$. Los últimos renglones corresponden a los ángulos de enlace entre los átomos de citosina y azufre atómico.

corrección por posible superposición.⁴ Aún considerando dicha corrección tampoco se obtuvo una diferencia entre las energías E^{S1} y E^{S2} que superara la resolución del método. Nótese que las energías obtenidas de los cálculos con la corrección por superposición de bases no han sido incluidas en la Tabla 4.3 y en ninguna otra en esta discusión porque son insignificativamente diferentes a las obtenidas sin considerar la corrección, esto implica que una base $DZVP$ es una base adecuada para nuestro problema en estudio tal y como lo hemos discutido en el capítulo 3.

La Tabla 4.3 incluye también la energía de atomización E_{atom}^{Si} de las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$. Estas energías fueron calculadas, por ejemplo para el caso de $S1$, como:

$$E_{atom}^{S1} = \left(E_{elec}^{S1} - \sum_{j=N1}^{S14} E_{elec}^j \right) - \left(E_{elec}^{cit} - \sum_{j=N1}^{H13} E_{elec}^j \right)$$

⁴ La corrección al error por superposición de bases se hizo sobre la base $DZVP$.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.1 Parámetros geométricos y energías

Tabla 4.3. Energía de la citosina interactuando con azufre atómico*.

Energía	Base	Estructuras		
		<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>
E^{Si}	<i>DZVP</i>	-38.142	-36.857	-21.256
	<i>TZVP</i>	-38.647	-35.132	-21.873
E_{atom}^{Si}	<i>DZVP</i>	-38.882	-38.122	-21.771
E_{def}^{Si}	<i>DZVP</i>	4.231	18.904	7.391

*Energía electrónica más la energía de punto cero vibracional (E^{Si}), energía de atomización (E_{atom}^{Si}) y energía de deformación (E_{def}^{Si}), en *kcal/mol*, para las estructuras *S1*, *S2* y *S3*.

donde el término E_{elec}^j es la energía electrónica del j -ésimo átomo aislado (con $j = N1, C2, N3, C4, \dots, H13, S14$) y los términos en el segundo paréntesis representan la energía de atomización de citosina sola, que es nuestro punto de referencia. La degeneración entre las estructuras *S1* y *S2* continúa. En lo que a la estructura *S3* se refiere, su energía de atomización señala que el enlace *O8 – S* es más débil que en los casos *N3 – S* y *C5 – S – C6*. Adicionalmente, la Tabla 4.3 también proporciona la energía de deformación E_{def}^{Si} de *S1*, *S2* y *S3*, que al igual que las otras energías aquí mencionadas, ha sido normalizada con respecto a la energía de citosina sola. La energía E_{def}^{Si} es una medida de la variación en la estructura de citosina al sufrir el enlace con azufre atómico, y ha sido calculada, por ejemplo para *S1*, como:

$$E_{def}^{S1} = E^{S1-azufre} - E_{elec}^{cit}$$

Nótese que para el caso de este tipo de energía, la degeneración entre las estructuras *S1* y *S2* se rompe. Cuando el azufre se incorpora al enlace *C5 – C6* en citosina ocurre la mayor deformación en comparación con los casos en los que el azufre se enlaza al nitrógeno *N3* o al oxígeno.

A partir de un análisis energético, es imposible determinar la posición preferente del azufre en la citosina. De ahí que procedamos a analizar las frecuencias vibracionales para cada estructura.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.2 Espectros vibracionales

4.2. Espectros vibracionales

Los modos normales para $S1$, $S2$ y $S3$, así como sus frecuencias características se reportan en la Tabla 4.4 para poder comparar cómo la posición donde el azufre se incorpora a la citosina afecta regiones del espectro vibracional.

Tabla 4.4. Modos normales de vibración de las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$.

Frec. [cm^{-1}]				Frec. [cm^{-1}]			
Modo	Frec. [cm^{-1}]			Modo	Frec. [cm^{-1}]		
Normal	$S1$	$S2$	$S3$	Normal	$S1$	$S2$	$S3$
1	93	67	94	19	959	951	938
2	166	157	159	20	991	972	953
3	214	191	200	21	1066	1047	1052
4	250	276	251	22	1098	1087	1096
5	273	340	304	23	1119	1191	1162
6	336	391	357	24	1206	1218	1267
7	421	463	394	25	1320	1264	1325
8	440	483	416	26	1388	1369	1357
9	511	507	505	27	1422	1384	1449
10	523	522	530	28	1476	1418	1462
11	555	526	588	29	1540	1561	1545
12	588	585	641	30	1613	1614	1597
13	603	605	652	31	1730	1694	1622
14	667	703	719	32	3149	3066	2845
15	691	725	743	33	3164	3119	3135
16	701	734	746	34	3204	3454	3150
17	765	864	762	35	3503	3482	3471
18	834	892	911	36	3558	3579	3596

Las estructuras azufradas cuentan con 14 átomos y por lo tanto con 36 modos normales de vibración: $14 \text{ átomos} \times 3 \text{ grados de libertad (por átomo)} - 6 \text{ grados de libertad del centro de masa} = 36 \text{ modos normales de vibración}$.

En las figuras 4.2 - 4.4 presentamos las frecuencias de las estructuras azufradas contra las frecuencias de citosina sola.

Para el caso $S1$, la mayoría de los picos son similares a los obtenidos para la citosina sola (Figura 4.2). A bajas frecuencias los picos significativos de $S1$ presentan grandes corrimientos con respecto a los picos de citosina, por ejemplo, citosina presenta un pico significativo a los 393 cm^{-1} , mientras que el pico más significativo de $S1$ aparece a los 215 cm^{-1} . Estos corrimientos son atribuidos a la modificación en la vibración del grupo amino producido por el átomo de azufre (para este caso, enlazado al nitrógeno $N3$). Sin embargo, en la región de altas frecuencias los picos de $S1$ y citosina sola presentan

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.2 Espectros vibracionales

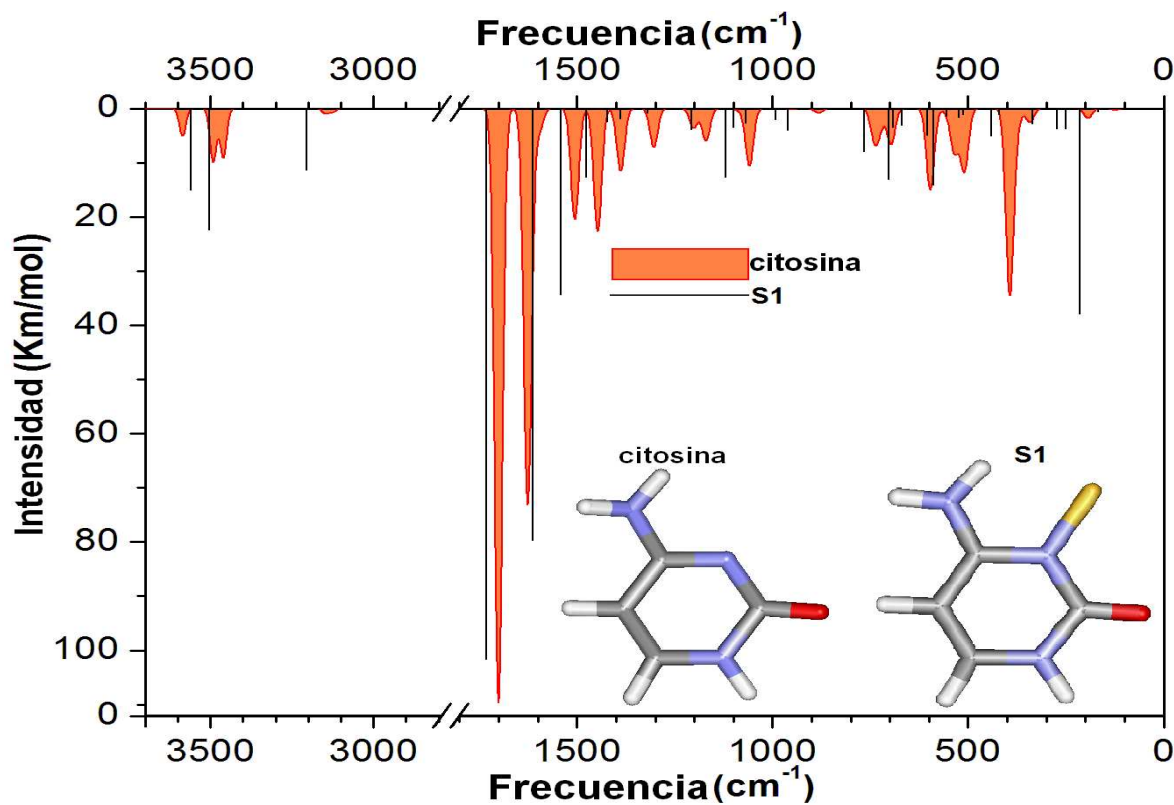


Figura 4.2: Intensidades contra frecuencias de vibración de la estructura S1 y citosina sola. Para una mejor comparación, los datos de la citosina sola fueron ajustados a funciones gaussianas. Las intensidades están en unidades relativas u.r.

una mayor similitud.

En lo que al caso S2 se refiere, encontramos una mejor coincidencia entre sus picos y los picos de la citosina sola tanto a altas como a bajas frecuencias (Figura 4.3). Los corrimientos significativos son observados en la región de frecuencias intermedias, especialmente entre los 1100 y los 1500 cm^{-1} , donde el azufre produce una diversidad de variaciones en los modos normales por la deformación que provoca en el anillo al enlazarse a los carbonos C5 y C6.

En el caso de la estructura S3 (Figura 4.4) encontramos que los principales corrimientos se dan en las frecuencias con mayores intensidades. Por ejemplo, citosina sola presenta su pico más intenso a 1700 cm^{-1} , mientras que el pico más intenso de S3 ocurre a 1545 cm^{-1} .

Sin importar dónde se enlace el azufre a la citosina, no se produjo ni un sólo modo

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.2 Espectros vibracionales

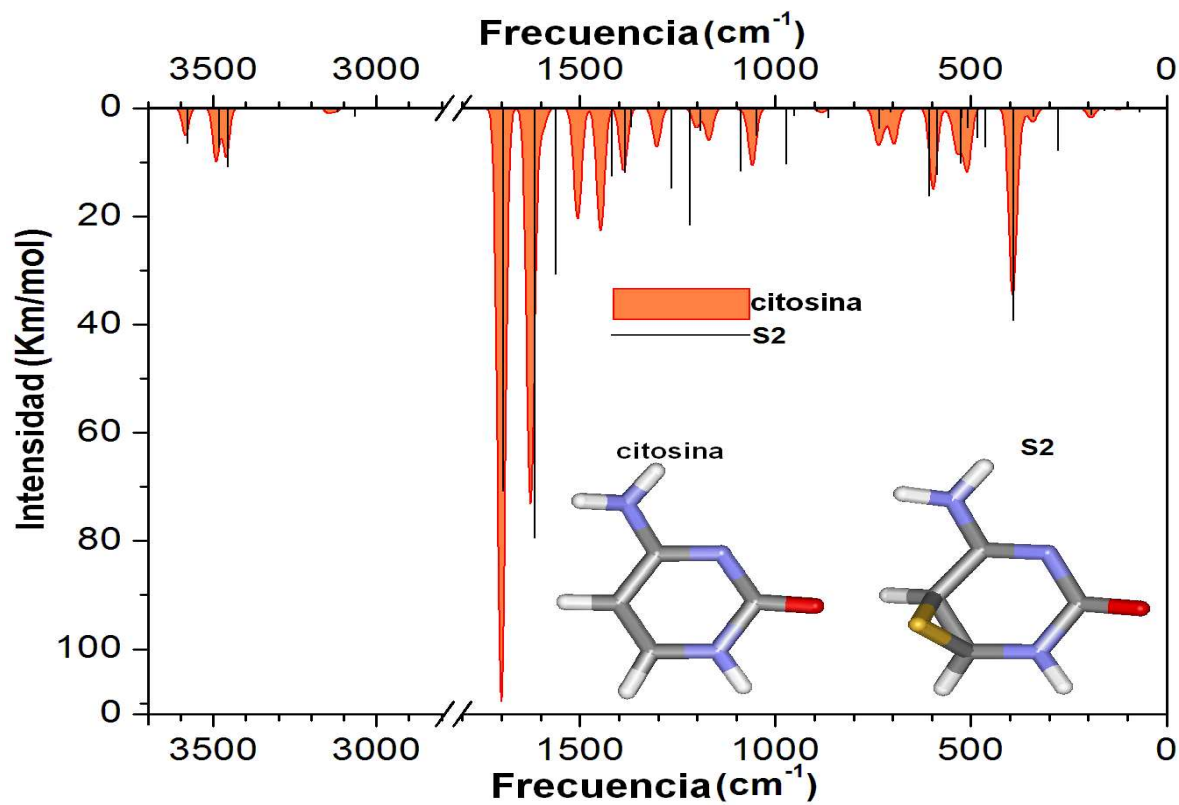


Figura 4.3: Intensidades contra frecuencias de vibración de la estructura S2 y citosina sola. Para una mejor comparación, los datos de la citosina sola fueron ajustados a funciones gaussianas. Las intensidades están en unidades relativas u.r.

normal donde el azufre se mostrara fuertemente involucrado. Esto señala que el enlace de azufre en citosina, no afecta mucho las vibraciones de los sitios donde ocurre el enlace. Peculiarmente, afecta más al resto de la estructura de la citosina, estas afecciones quedan plasmadas en los corrimientos y las variaciones en las intensidades de los picos en los espectros vibracionales de las estructuras S1, S2 y S3.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.3 Energía libre de Helmholtz

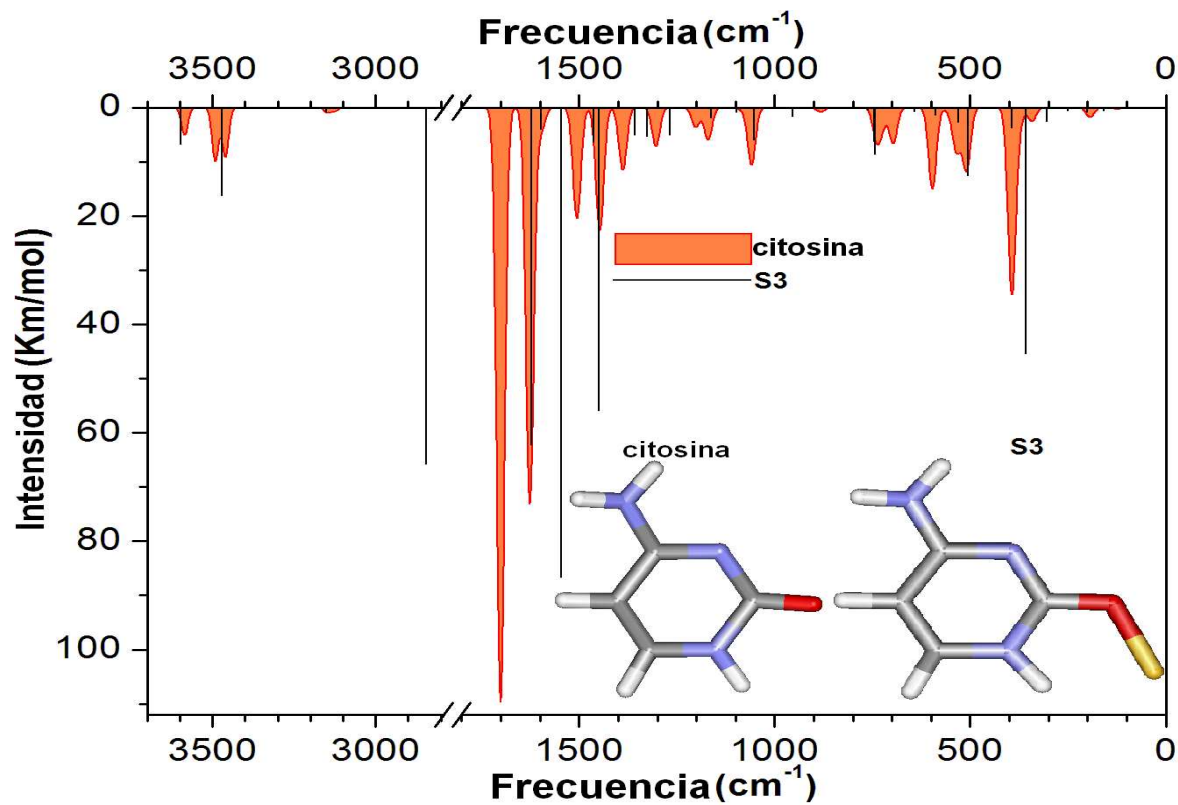


Figura 4.4: Intensidades contra frecuencias de vibración de la estructura S3 y citosina sola. Para una mejor comparación, los datos de la citosina sola fueron ajustados a funciones gaussianas. Las intensidades están en unidades relativas u.r.

4.3. Energía libre de Helmholtz

En la sección 4.1 discutimos las energías internas de las estructuras S1, S2 y S3, de donde concluimos que las estructuras S1 y S2 son degeneradas en lo que a la energía electrónica se refiere. En esta sección realizaremos el análisis de la energía libre de Helmholtz de citosinas azufradas, para verificar la influencia de las condiciones de temperatura sobre la energía de los sistemas en estudio.

La energía libre de Helmholtz F^{Si} , para la estructura Si , está definida como [95]:

$$F^{Si} = E_{elec}^{Si} - TS^{Si} \quad (4.1)$$

donde E_{elec}^{Si} es la energía interna (electrónica), T la temperatura y S^{Si} es la entropía correspondiente a la estructura Si , con $i = 1, 2, 3$. En general, la energía libre F^{Si} es la energía electrónica E_{elec}^{Si} más la dependencia de la energía con respecto a la temperatura a la que se encuentra el sistema. Toda variación de la temperatura en el sistema va de

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.3 Energía libre de Helmholtz

la mano con variaciones en los movimientos traslacionales, rotacionales y vibracionales de las partículas, y viceversa. La influencia de estos movimientos sobre la energía se incluye en F^{Si} a través de la entropía S^{Si} .

Hemos de recordar que nuestros sistemas en estudio han sido considerados en el vacío y libres de interacciones externas. Tomando en consideración que las estructuras $S1$, $S2$ y $S3$ cuentan con el mismo número de átomos, pero se distinguen entre sí por la posición del azufre, para el cómputo de la energía libre F^{Si} nos enfocaremos exclusivamente en los cambios térmicos relacionados con el movimiento vibracional de nuestras estructuras.

La contribución vibracional a la entropía es [96]:

$$S_v = R \left[\ln \left(\prod_k \frac{\exp \left[\frac{-hf_k}{2TK_B} \right]}{1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]} \right) + T \frac{\partial}{\partial T} \ln \left(\prod_k \frac{\exp \left[\frac{-hf_k}{2TK_B} \right]}{1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]} \right) \right] \quad (4.2)$$

donde R es la constante de los gases, f_k es la frecuencia del k -ésimo modo normal, h es la constante de Planck, T la temperatura y K_B la constante de Boltzman.⁵ La cantidad $(hf_k)/K_B$ es conocida como la *temperatura característica vibracional* del k -ésimo modo normal y el término

$$\prod_k \frac{\exp \left[\frac{-hf_k}{2TK_B} \right]}{1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]}$$

como la función de partición vibracional. Haciendo un poco de álgebra en la ecuación (4.2), podemos reescribirla de forma más sencilla, esto es:

$$S_v = R \left[\sum_k \left(\frac{-hf_k}{2TK_B} - \ln \left\{ 1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right] \right\} \right) + \sum_k \left(\frac{hf_k}{2TK_B} + \frac{hf_k}{2TK_B} \frac{\exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]}{1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]} \right) \right]$$

reduciendo términos semejantes, tenemos:

$$S_v = R \sum_k \left[-\ln \left\{ 1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right] \right\} + \frac{hf_k}{2TK_B} \frac{\exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]}{1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right]} \right]$$

⁵ Los valores de estas constantes son $h = 6.6260693 \times 10^{-34}$ Joules \times segundos, $K_B = 1.3806503 \cdot 10^{-23}$ Joules/kelvin y $R = 1.987 \times 10^{-3}$ kcal/(mol \times Kelvin).

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.4 Poblaciones de carga de Mulliken

Si multiplicamos la fracción de la derecha por $\exp [hf_k/(TK_B)]/\exp [hf_k/(TK_B)]$, la contribución vibracional a la entropía nos queda como:

$$S_v = R \sum_k \left[\frac{(hf_k)/(2TK_B)}{\exp \left[\frac{hf_k}{TK_B} \right] - 1} - \ln \left\{ 1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right] \right\} \right] \quad (4.3)$$

Al sustituir la ecuación (4.3) en (4.1), obtenemos la expresión de la energía libre de Helmholtz en términos de las frecuencias de los modos vibraciones, por ejemplo para $S1$:

$$F^{S1} = E_{elec}^{S1} - TR \sum_{k=1}^{36} \left[\frac{(hf_k)/(2TK_B)}{\exp \left[\frac{hf_k}{TK_B} \right] - 1} - \ln \left\{ 1 - \exp \left[\frac{-hf_k}{TK_B} \right] \right\} \right] \quad (4.4)$$

Los modos normales a bajas frecuencias son los que más contribuyen a la energía libre.

A temperatura del cuerpo humano (36.5 grados centígrados), los valores de la energía libre de Helmholtz para las estructuras $S1$, $S2$ y $S3$ son -40.716, -39.876 y -23.499 *kcal/mol*, respectivamente. Las estructuras $S1$ y $S2$ continúan siendo energéticamente degeneradas, ya que sus valores difieren entre sí apenas por 0.84 *kcal/mol*. La estructura $S3$ continúa siendo la menos estable. Los valores reportados para las estructuras $S1$, $S2$ y $S3$, han sido normalizados con respecto a la energía libre de citosina sola y la energía interna de azufre atómico.

4.4. Poblaciones de carga de Mulliken

Como siguiente punto en nuestro análisis discutiremos la variación de la carga electrónica de cada átomo en las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$ para poder entender mejor la redistribución de carga que sufre la citosina por la interacción con el azufre.

En la Tabla 4.5 presentamos las cargas atómicas parciales de Mulliken⁶ sobre cada uno de los átomos de la citosina sola y de las estructuras $S1$, $S2$ y $S3$.

Los átomos de la estructura $S1$ que presentan mayor variación con respecto a los átomos de la citosina son $C2$, $N3$, $C4$. Éstos son precisamente, los vecinos inmediatos al azufre en esta estructura. En lo que se refiere al caso $S2$, los átomos que presentan mayor variación son los carbonos $C5$ y $C6$, tal y como era de esperarse. Mientras que para el caso $S3$ el átomo que presenta la mayor variación de carga parcial es el $C2$,

⁶ No explicaremos en detalle cómo se calcula la carga (electrónica) de Mulliken, pero a grandes rasgos podemos decir que esta carga se deduce de la densidad electrónica que envuelve a cada núcleo. La carga de Mulliken no es una observable física, pero simplifica el análisis de la distribución de la carga.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.4 Poblaciones de carga de Mulliken

Tabla 4.5. Cargas atómicas parciales de Mulliken de citosina y las estructuras azufradas *S1*, *S2* y *S3*.*

Átomo	citosina	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>
<i>N1</i>	0.33	0.33	0.33	0.33
<i>C2</i>	-0.20	-0.32	-0.22	-0.35
<i>N3</i>	0.20	0.34	0.19	0.18
<i>C4</i>	-0.20	-0.35	-0.24	-0.21
<i>C5</i>	0.28	0.24	0.40	0.25
<i>C6</i>	0.11	0.15	0.23	0.11
<i>N7</i>	0.61	0.62	0.60	0.61
<i>O8</i>	0.33	0.30	0.30	0.33
<i>H9</i>	-0.35	-0.35	-0.36	-0.36
<i>H10</i>	-0.34	-0.34	-0.35	-0.35
<i>H11</i>	-0.22	-0.22	-0.28	-0.22
<i>H12</i>	-0.23	-0.24	-0.27	-0.25
<i>H13</i>	-0.34	-0.36	-0.34	-0.32
<i>S14</i>		0.21	0.01	0.23

* Los números incluyen la carga positiva del núcleo, por ejemplo, la carga parcial del átomo *N1* en citosina ha sido calculada como la carga de Mulliken menos la carga nuclear: $7.33 - 7.0 = 0.33$.

en oposición a lo que podría esperarse ya que en esta estructura el azufre se enlaza al oxígeno.

Nótese que el azufre en las estructuras *S1* y *S3* tiene un carácter ligeramente más electronegativo que la citosina, ya que ocurre una pequeña transferencia de 0.21 y 0.23 electrones de citosina hacia el azufre en cada caso, respectivamente. Para el caso de la estructura *S2* el intercambio de electrones entre citosina y azufre fue prácticamente nulo, sin embargo, ello no quiere decir que no ocurrió una redistribución de carga.

A partir de las cargas atómicas parciales de Mulliken podemos esbozar la reorientación de la carga en citosina por la interacción con azufre, esta información puede obtenerse también a partir de la orientación del vector momento dipolar **d**. Por eso, la siguiente sección la dedicaremos a la discusión del momento dipolar de las estructuras azufradas *S1*, *S2* y *S3* comparándolos con el momento dipolar de la citosina sola (que fue discutido en una de las secciones del capítulo 3).

4.5. Momentos dipolares eléctricos

En la Figura 4.5 ilustramos el momento dipolar eléctrico de la citosina y las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$. Los valores presentados en esta figura corresponden a los dipolos obtenidos del cómputo $KS - DFT$. La magnitud del dipolo en citosina, $S1$, $S2$ y $S3$ es de $6.41 D$ ($6.56 D$ en la referencia [13]), 8.32 , 5.51 y $9.83 D$, respectivamente.

En la estructura $S1$ (Figura 4.5b) el dipolo apunta hacia el azufre. En lo que a la estructura $S2$ se refiere, el dipolo no se encuentra en el plano molecular principal, sin embargo, su proyección sobre dicho plano se presenta casi paralela al átomo de oxígeno (Figura 4.5c). Mientras que para el caso de $S3$, el dipolo prácticamente vive sobre el plano molecular y apunta hacia el átomo de azufre (Figura 4.5d). Las orientaciones de los dipolos en $S1$ y $S3$ ratifican los resultados observados en las cargas de Mulliken: el azufre atrae hacia sí una concentración relativamente significativa de la nube electrónica de citosina. Nótese que en $S2$ el dipolo está orientado en sentido opuesto al átomo de azufre.

Apoyándonos en los momentos dipolares obtenidos de los cálculos $KS - DFT$ podemos analizar qué tan confiables son las cargas de Mulliken, al emplearlas para calcular de nuevo los momentos dipolares de citosina y las estructuras azufradas. Claro que estos nuevos valores corresponderían a un punto de vista clásico, ya que vamos a considerar las cargas parciales de Mulliken como si estuvieran perfectamente localizadas en las posiciones nucleares.

El momento dipolar eléctrico de una distribución de carga $\rho(\mathbf{r})$ se determina a través de la integral [97]:

$$\mathbf{p} = \int \mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}') d^3 r'$$

Si las cargas pueden considerarse puntuales, es decir bien localizadas, decimos que la distribución de carga es discreta y por consiguiente puede ser escrita en términos de la función delta de Dirac [98] como:

$$\rho(\mathbf{r}') = \sum_{i=1}^N q_i \delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i)$$

Con una densidad en términos de la delta de Dirac, el momento dipolar eléctrico \mathbf{d} se puede escribir de la forma:

$$\mathbf{d} = \sum_{i=1}^N q_i \mathbf{r}_i \tag{4.5}$$

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.5 Momentos dipolares eléctricos

donde q_i es el valor de la i -ésima carga y \mathbf{r}_i es el vector de posición correspondiente a esta carga. El vector momento dipolar \mathbf{d} sólo depende de las posiciones relativas entre las cargas y no del sistema de referencia.⁷

Para el cálculo clásico del momento dipolar eléctrico, tomamos como carga efectiva q_i las cargas atómicas parciales de Mulliken dadas en la Tabla 4.5, y consideramos a esta carga efectiva como localizada en las coordenadas correspondientes al núcleo que envuelve. De este cálculo obtuvimos que las magnitudes de los momentos dipolares \mathbf{d} clásicos para

⁷ Se puede demostrar que el momento dipolar eléctrico es invariante ante traslaciones, siempre y cuando la carga total del sistema es cero [99]. Y partiendo de la ecuación (4.5) podemos ver cómo el momento dipolar es invariante ante rotaciones. Para esto, tomemos a \mathbf{r}'_i como el vector de posición de la i -ésima carga rotado en el espacio un ángulo ϕ con respecto al eje x y un ángulo θ con respecto al eje z . Es decir:

$$\mathbf{r}' = \hat{R}(\phi, \theta) \mathbf{r}$$

donde

$$\hat{R}(\phi, \theta) = \begin{pmatrix} \cos \phi \sin \theta & \sin \phi \sin \theta & 0 \\ -\sin \phi \sin \theta & \cos \phi \sin \theta & 0 \\ 0 & 0 & \cos \theta \end{pmatrix}$$

es el operador de rotación en tres dimensiones expresado matricialmente. Al calcular el momento dipolar del sistema rotado \mathbf{d}' , sus componentes se escriben de manera semejante que para \mathbf{d} :

$$\mathbf{d}' = \sum_{i=1}^N q_i \mathbf{r}' = \sum_{i=1}^N q_i \hat{R}(\phi, \theta) \mathbf{r}$$

Que en términos de las coordenadas originales y los ángulos de rotación, queda como:

$$\begin{aligned} \mathbf{d}' &= \sum_{i=1}^N q_i (x_i \cos \phi \sin \theta + y_i \sin \phi \sin \theta, -x_i \sin \phi \sin \theta + y_i \cos \phi \sin \theta, z_i \cos \theta) \\ &= (d_x \cos \phi \sin \theta + d_y \sin \phi \sin \theta, -d_x \sin \phi \sin \theta + d_y \cos \phi \sin \theta, d_z \cos \theta) \end{aligned}$$

y haciendo un poco de álgebra, recobramos el operador de rotación:

$$\begin{aligned} \mathbf{d}' &= \begin{pmatrix} \cos \phi \sin \theta & \sin \phi \sin \theta & 0 \\ -\sin \phi \sin \theta & \cos \phi \sin \theta & 0 \\ 0 & 0 & \cos \theta \end{pmatrix} \mathbf{d} \\ \mathbf{d}' &= \hat{R} \mathbf{d} \end{aligned}$$

Esta última ecuación muestra cómo el momento dipolar se transforma ante rotaciones. Y al calcular la norma al cuadrado de \mathbf{d}' , tomando en cuenta que el operador de rotación $\hat{R}(\phi, \theta)$ es unitario ($\hat{R}^{-1} = \hat{R}^\dagger$, entonces $\hat{R}^\dagger \hat{R} = 1$) tenemos:

$$|\mathbf{d}'| = |\mathbf{d}|$$

Así, hemos demostrado que el vector momento dipolar \mathbf{d} es invariante ante rotaciones.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.5 Momentos dipolares eléctricos

la citosina, $S1$, $S2$ y $S3$ son 6.09, 8.17, 5.18 y 9.50 D , respectivamente. Estos valores son bastante cercanos a los obtenidos en el cálculo $KS - DFT$ (6.41, 8.32, 5.51 y 9.83 D). En base a estas diferencias relativamente pequeñas entre los valores, podemos decir que las cargas parciales de Mulliken son una aproximación bastante buena y suficientemente aceptables para nuestro caso.

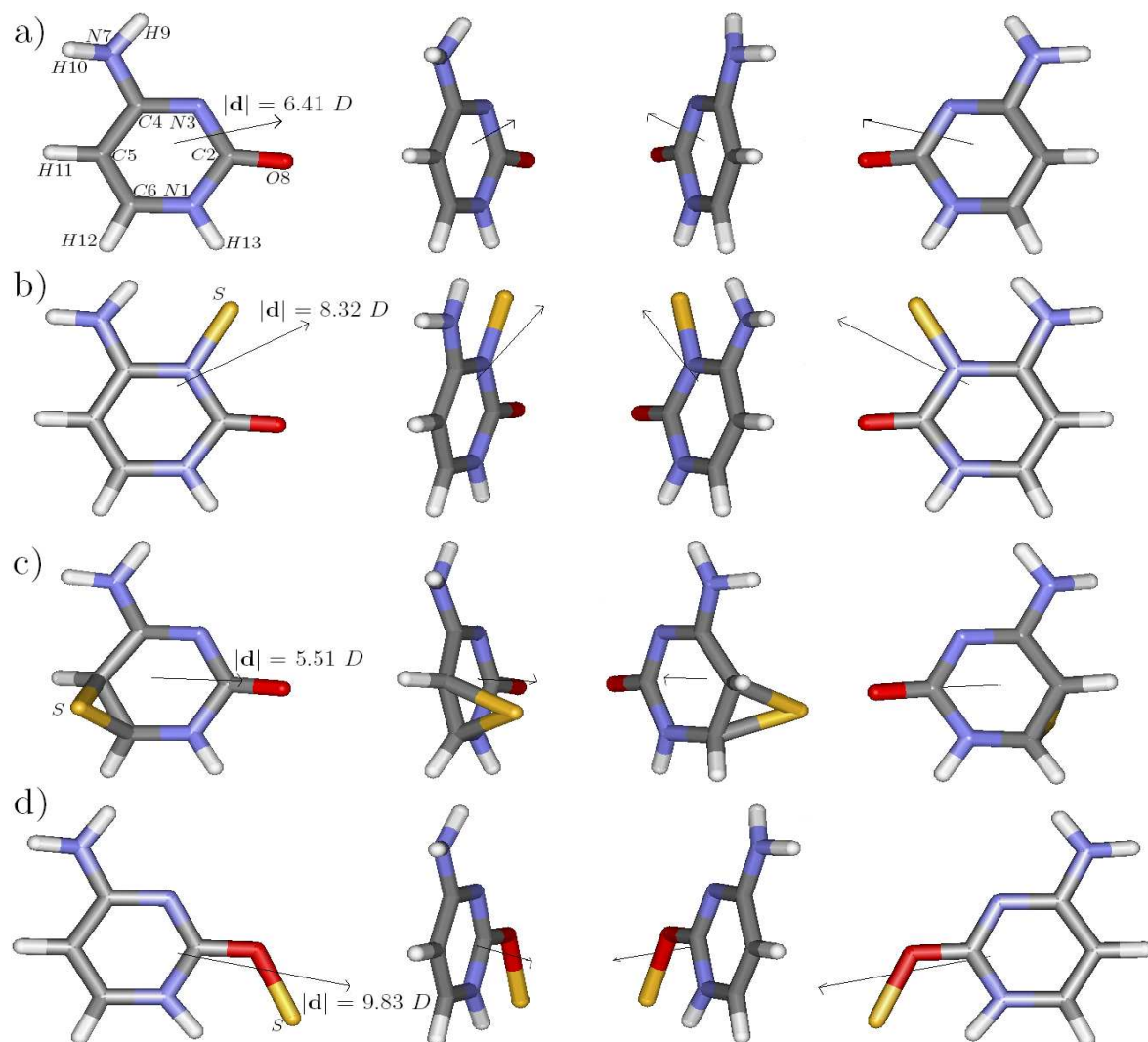


Figura 4.5: Momento dipolar eléctrico de: a) citosina sola, b) $S1$, c) $S2$ y, d) $S3$. Presentamos cuatro posiciones diferentes (de rotación continua de izquierda a derecha) para mostrar su estructura tridimensional.

4.6. Redistribución de la densidad de carga

En las dos secciones anteriores hemos discutido las cargas atómicas parciales de Mulliken y el momento dipolar, tanto para la citosina sola como para las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$. De las cargas de Mulliken obtuvimos una idea aproximada de qué proporción de los electrones se distribuye alrededor de cada uno de los núcleos atómicos mientras que del vector momento dipolar \mathbf{d} obtuvimos información sobre la manera en que está polarizada la nube electrónica. Sin embargo las dos propiedades arrojan valores puramente numéricos, que sin duda alguna son útiles, pero que al tratar de describir una cantidad física de naturaleza volumétrica tal como es la densidad electrónica, ciertamente están limitadas. Es por eso que en esta sección vamos a discutir la redistribución de la densidad de carga de la citosina $\rho(\mathbf{r})$, por la presencia de azufre.

Para observar dicha redistribución, vamos a “restar” la densidad electrónica de citosina $\rho^{cit}(\mathbf{r})$ a la densidad electrónica de las estructuras azufradas $\rho^{S_i}(\mathbf{r})$. Para esto, necesitamos que las densidades electrónicas de las moléculas se encuentren en *la misma región del espacio*. Esto es, que cada uno de los átomos de las estructuras azufradas tengan sus coordenadas lo más próximas posibles a las coordenadas del átomo correspondiente en la citosina.

Nótese que para empalmar dos cuerpos tridimensionales, se deben escoger tres puntos en uno de los cuerpos y mediante rotaciones, inversiones y desplazamientos, el segundo cuerpo debe coincidir con el primero al menos en estos tres puntos. La eficiencia del empalme dependerá de los tres puntos escogidos y de cuán diferentes sean entre si las geometrías de los dos cuerpos en cuestión. Para lograr los empalmes entre la citosina y $S1$ (lo mismo para $S2$ y $S3$) se tomaron como puntos de referencia los átomos $N1$, $N3$ y $C4$ (ver apéndice F para los detalles técnicos sobre la superposición de las moléculas).

Una vez calculada la densidad electrónica de cada una de las estructuras, restamos los valores de uno de los casos azufrados con respecto a la de citosina en cada punto del espacio, esto es, por ejemplo para $S1$:

$$\rho^{cit}(\mathbf{r}) - \rho^{S1}(\mathbf{r})$$

dada esta diferencia de densidades, hay tres casos a considerar en cada región del sistema:

$$\rho^{cit} > \rho^{S1}$$

$$\rho^{cit} = \rho^{S1}$$

$$\rho^{cit} < \rho^{S1}$$

En la Figura 4.6 presentamos la diferencia $\rho^{cit} - \rho^{S_i}$ para las tres estructuras azufradas, plasmada sobre la citosina. Para el caso $S1$ (Figura 4.6a) se distingue claramente que

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.6 Redistribución de la densidad de carga

las regiones donde se presenta mayor variación de densidad electrónica son la que comprende el enlace $C2 - O8$, la que comprende al $N3$ y la región donde se encuentra el grupo amino. El lóbulo oscuro que aparece a un lado de la citosina en la Figura 4.6a señala la posición del azufre en $S1$. Nótese que en esta figura las áreas sombreadas oscuras y claras aparecen extendidas en el plano molecular del sistema.

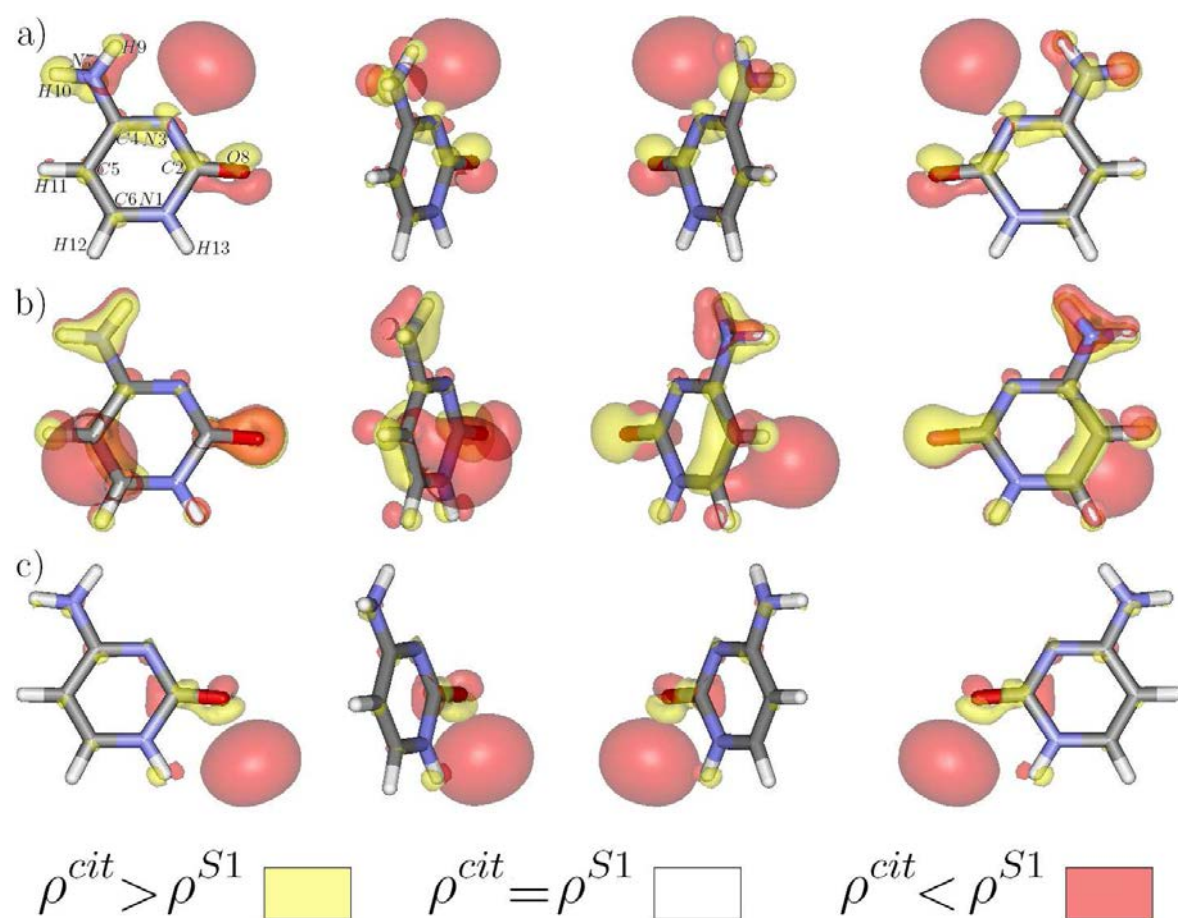


Figura 4.6: Diferencia entre la densidad electrónica de citosina y la de las estructuras azufradas: a) $S1$, b) $S2$ y c) $S3$, mapeadas en cada caso sobre la molécula de citosina. Los valores de las superficies de isodensidad son $|0,03|\text{\AA}^3$ para $S1$ y $S3$ y $|0,04|\text{\AA}^3$ para $S2$. El lóbulo que se encuentra junto a la citosina es la región donde se encuentra el azufre.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.7 Potenciales electrostáticos

En lo que a la estructura *S2* se refiere, las mayores variaciones de densidad electrónica debido a la presencia del azufre aparecen más dispersas que en el caso de *S1*, y se dan alrededor de los enlaces *C2–O8*, *H(9)–N(7)–H(10)* y *C5–S14–C6* (Figura 4.6b). El lóbulo oscuro, al igual que en el caso *S1*, está asociado al átomo de azufre, pero en este caso aparece fuera del plano molecular de citosina. Mientras que para el caso *S3*, la mayor variación en la densidad ocurre a lo largo del enlace *C2–O8* (Figura 4.6c).

Nótese que las isodensidades presentadas en la Figura 4.6 difieren en cada caso, ya que escogimos para cada caso los valores de isodensidad que presentan mayor contribución a la densidad electrónica total. Debido a las diferencias entre densidades, valores mayores o menores nos muestran superficies de isodensidad más cercanas o lejanas a los núcleos respectivamente, pero de muy baja contribución a la densidad electrónica total.

En esta sección conseguimos una mejor percepción sobre la redistribución de la carga debida a la presencia del azufre, mediante el análisis de superficies de isodensidad. Percepción que era muy difícil de obtener por medio de las poblaciones de Mulliken (en algunos núcleos las variaciones de carga fueron relativamente pequeñas aunque esto no implique una redistribución) ó por medio del vector momento dipolar eléctrico \mathbf{d} (ya que éste expresa el cambio global en la densidad pero no nos permite una apreciación local de estos cambios). Ahora nos proponemos a analizar las variaciones en el potencial electrostático de citosina por la interacción con azufre atómico.

4.7. Potenciales electrostáticos

En el capítulo 2 definimos el potencial efectivo Kohn-Sham $v_{eff}(\mathbf{r})$:

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v_{nuc}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

El potencial $v_{eff}(\mathbf{r})$ que gobierna a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ del sistema y está constituido por el potencial electrostático producido por los núcleos $v_{nuc}(\mathbf{r})$, el potencial de Coulomb $\delta J[\rho(\mathbf{r})]/\delta \rho(\mathbf{r})$ y el de intercambio y correlación $\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]/\delta \rho(\mathbf{r})$, este último derivado de las propiedades cuánticas de los electrones. La parte clásica de dicho potencial efectivo da lugar al potencial electrostático molecular (*MEP* por sus siglas en inglés: *molecular electrostatic potential*):

$$v_{MEP}(\mathbf{r}) = v_{nuc}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

Explícitamente el potencial $v_{MEP}(\mathbf{r})$ se escribe como:

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.7 Potenciales electrostáticos

$$v_{MEP}(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} - \frac{\delta}{\delta\rho(\mathbf{r})} \left[\frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \right]$$

con Z_i y \mathbf{R}_i la carga y la correspondiente posición del i -ésimo núcleo. En el segundo término se escriben dos densidades $\rho(\mathbf{r}_1)$ y $\rho(\mathbf{r}_2)$ pero ambas representan a la misma variable, se hace esta distinción para señalar que esta densidad está interactuando consigo misma en diferentes puntos del espacio, y para evitar contar doble se introduce 1/2 como coeficiente de la integral.

Ahora, la derivada variacional del potencial $v_{MEP}(\mathbf{r})$, puede ser escrita como:

$$\begin{aligned} v_{MEP}(\mathbf{r}) &= \sum_i \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} - \frac{1}{2} \int \left[\frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \right]_{\mathbf{r}_2=\mathbf{r}} d^3r_1 - \frac{1}{2} \int \left[\frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \right]_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} d^3r_2 \\ v_{MEP}(\mathbf{r}) &= \sum_i \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} - \frac{1}{2} \int \left[\frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}|} \right] d^3r_1 - \frac{1}{2} \int \left[\frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_2|} \right] d^3r_2 \end{aligned}$$

tomando en consideración que

$$\int \left[\frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}|} \right] d^3r_1 = \int \left[\frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_2|} \right] d^3r_2$$

ya que se trata de la misma densidad en ambos casos y las variables r_1 y r_2 corren sobre el mismo dominio, sumamos las integrales y renombramos la variable de integración:

$$v_{MEP}(\mathbf{r}) = \sum_i \frac{Z_i}{|\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d^3r' \quad (4.6)$$

el vector \mathbf{r} señala la posición dónde se está midiendo el potencial electrostático, a través de una carga de prueba. La variable r' corre sobre todo el espacio del sistema.

La ecuación (4.6) puede ser escrita en términos de la posición \mathbf{r} donde se desea medir la magnitud del potencial, la carga neta del sistema Q_{neta} , el momento dipolar \mathbf{p} y términos multipolares de mayor orden. Aunque el álgebra para transformar a (4.6) no es complicada sí es un poco larga, por lo tanto no la detallaremos en este trabajo y nos limitaremos a hacer una breve descripción del procedimiento: los denominadores de ambos términos en la ecuación (4.6) pueden escribirse en términos del desarrollo multipolar,⁸ y por consiguiente en términos de los polinomios asociados de Legendre.

⁸ Nótese que la contribución del término $\sum_i Z_i / |\mathbf{R}_i - \mathbf{r}|$ ha sido incluida en el desarrollo multipolar, al considerar una densidad de carga total efectiva del sistema $\rho_{total}(\mathbf{r})$. La integral sobre todo el espacio de esta $\rho_{total}(\mathbf{r})$ nos proporciona, naturalmente, la carga neta Q_{neta} , que en el caso de las estructuras $S1$, $S2$ y $S3$ es igual a cero.

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.7 Potenciales electrostáticos

Presentamos un desarrollo similar en el apéndice A. Ya que nuestro interés descansa en los efectos del potencial $v_{MEP}(\mathbf{r})$ fuera de la distribución de carga que la genera, se debe tomar como *distancia mayor* $r_>$ (ver apéndice A), en el desarrollo multipolar, a la posición de la carga de prueba que nos permite medir el potencial. Luego se prosigue a identificar los momentos multipolares que nos proporcionan, por definición, la magnitud de la carga neta del sistema Q_{neta} , las componentes del vector momento dipolar \mathbf{d} , las componentes cartesianas del tensor cuadrupolar molecular Q_{ij} , etc [100]. Al incluir todos estos términos, la (4.6) puede ser reescrita como:

$$v_{MEP}(\mathbf{r}) = \frac{Q_{neta}}{r} + \frac{1}{r^3} \mathbf{r} \cdot \mathbf{p} + \frac{1}{6} \sum_{i,j} \frac{Q_{ij}(3x_i \cdot x_j - r^2 \delta_{ij})}{r^5} + \dots \quad (4.7)$$

Para cálculos futuros del $v_{MEP}(\mathbf{r})$, sólo tomaremos en cuenta las tres contribuciones presentadas en la ecuación (4.7) ya que los siguientes términos contribuyen poco al ir aumentando la potencia del denominador. La ecuación (4.7) presenta la ventaja de que puede ser resuelta a partir de las cantidades obtenidas en el cálculo *SCF* y de las características del sistema, esto es, la carga neta Q_{neta} es conocida y es necesaria para determinar el sistema en estudio, el momento dipolar \mathbf{p} puede ser obtenido a través de las cargas de Mulliken del sistema, al igual que los componentes del tensor cuadrupolar.

El interés de trabajar con el potencial electrostático reside en el hecho de que al conocer los valores del $v_{MEP}(\mathbf{r})$ de un sistema podemos determinar sus zonas reactivas [101, 102]. Esto es, podemos determinar las regiones moleculares donde hay un pozo de potencial (mínimo local o global) donde puede ser atrapado un protón. En la Figura 4.7 mostramos superficies isopotenciales de citosina sola, *S1*, *S2* y *S3* con un valor igual a -50.20 kcal/mol . Hemos escogido este valor porque permite una mejor apreciación de la zona de potencial electrostático atractivo de citosina sola (la molécula de referencia) y facilita la distinción de las variaciones por la presencia del azufre.

En la Figura 4.7.a vemos que citosina sola presenta dos pozos de potencial, que son los dos lugares donde caen los hidrógenos de guanina para formar el correspondiente par de Watson-Crick en la estructura del *ADN*. La profundidad de estos pozos es de -51.25 (enfrente del *N3*) y de -67.43 kcal/mol (entre el *O8* y el *N3*). Para otras variantes del esquema *KS - DFT*, en la literatura se encuentra que estos pozos presentan valores de -60 y -70 kcal/mol , respectivamente [102]. Para el caso *S1*, también tenemos dos pozos de potencial significativos (Figura 4.7.b), cuyas profundidades son -31.00 (entre el azufre y el *H9*) y -64.11 kcal/mol (entre el *O8* y el *N3*). En lo que a la estructura *S2* corresponde, presenta 3 pozos de potencial cuyos valores son -53.34 (enfrente del *N3*), -61.06 (entre el *O8* y el *N3*) y, -50.51 kcal/mol (abajo del *O8*), ver Figura 4.7.c. Mientras que para la estructura *S3* hemos señalado dos lugares potencialmente atractivos, uno situado frente al *H12* y el otro cercano al *O8*, con valores de -94.06 y 92.62

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.7 Potenciales electrostáticos

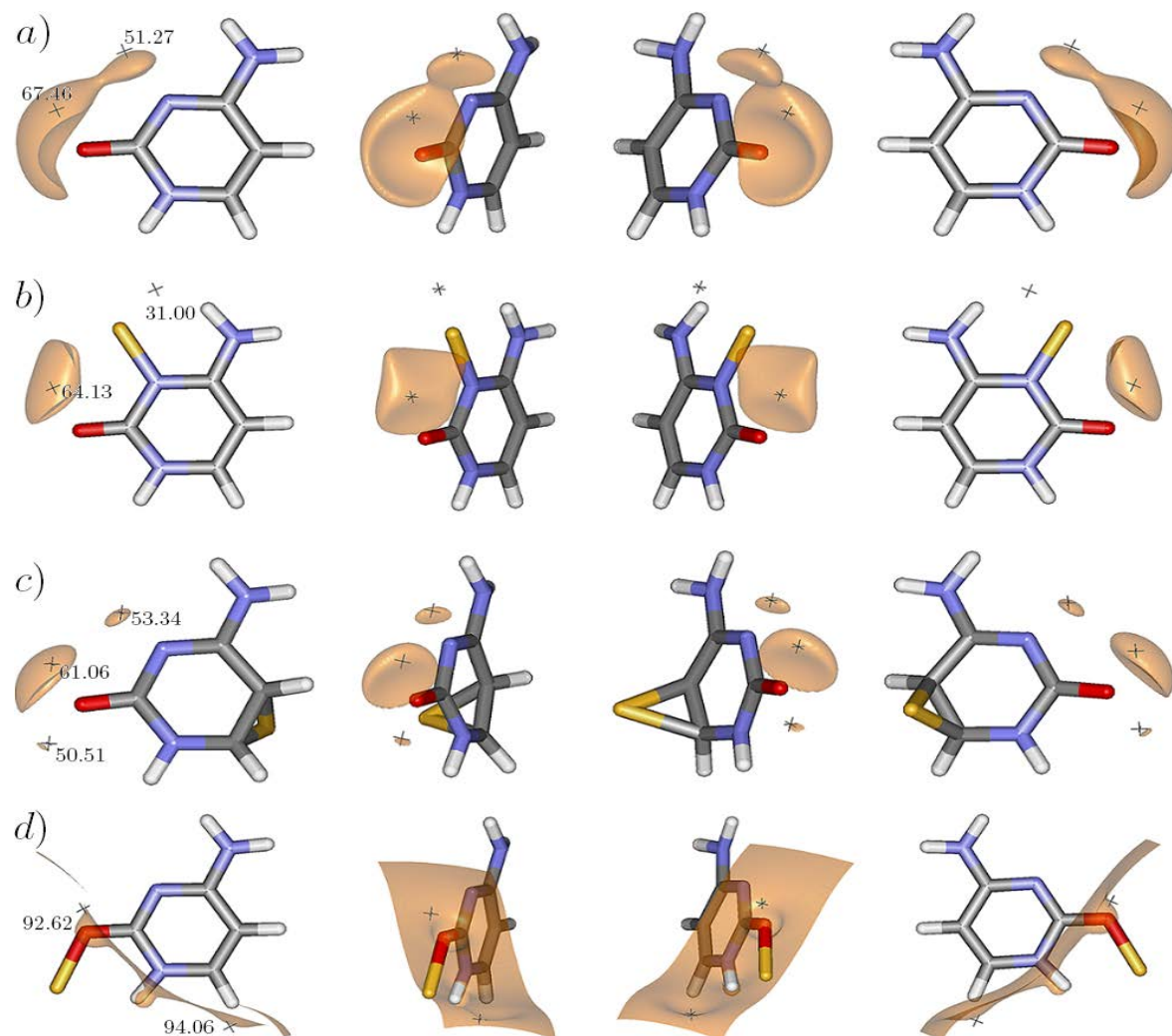


Figura 4.7: *Potencial electrostático molecular de: a) citosina sola, b) S1, c) S2 y, d) S3. Presentamos cuatro posiciones diferentes (de rotación continua de derecha a izquierda), con cruces hemos indicado la posición de los pozos de potencial en $-kcal/mol$. Las superficies isopotenciales tienen un valor igual a $-50.20 kcal/mol$.*

kcal/mol, respectivamente. En el caso particular de la estructura S3, es importante remarcar que la región cercana al O8 – S14, H13 e H12 resulta ser potencialmente muy atractiva.

4.8. Funciones de Fukui

A lo largo de este capítulo hemos discutido 3 estructuras de citosina azufrada que varían entre sí por el sitio donde el azufre se enlaza a citosina. Salvo por el $N3$, estos sitios fueron predichos por las funciones de Fukui condensadas para citosina sola (sección 3.6). Así que, bajo la filosofía de cuantificar las variaciones en citosina por su interacción con azufre, en esta sección vamos a discutir las diferencias de los sitios reactivos de estas citosinas azufradas con respecto a citosina sola, usando las funciones de Fukui condensadas [88, 89].

En la Tabla 4.6 presentamos los valores de la función de Fukui condensada f_i^- , que señala los sitios susceptibles a ataques electrofílicos. Los resultados muestran que para

Tabla 4.6. Función de Fukui f_i^- de citosina y las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$.*

Átomo	citosina	$S1$	$S2$	$S3$
$N1$	0.03	0.00	0.00	-0.02
$C2$	0.09	0.05	0.07	0.04
$N3$	0.08	-0.04	0.06	0.03
$C4$	0.05	0.04	0.04	0.03
$C5$	0.13	0.04	-0.02	0.05
$C6$	0.06	0.07	0.01	0.02
$N7$	0.04	0.03	0.04	0.04
$O8$	0.20	0.07	0.14	0.04
$H9$	0.05	0.03	0.05	0.03
$H10$	0.04	0.06	0.04	0.03
$H11$	0.07	0.05	0.07	0.05
$H12$	0.07	0.06	0.07	0.04
$H13$	0.07	0.05	0.05	0.03
$S14$	1.00†	0.50	0.37	0.59

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque electrofílico.

†Valor de f^- para azufre atómico, es decir, para azufre sin interactuar con citosina.

citosina sola los núcleos propensos a este tipo de interacciones son el carbono $C5$ y el oxígeno $O8$, mientras que para los 3 casos azufrados el núcleo predominante es el de azufre. En el caso de $S2$, el oxígeno continúa siendo un sitio propenso al ataque electrofílico. El núcleo $C5$ disminuye su reactividad en los 3 casos azufrados.

La correspondiente valoración de sitios propensos a ataques nucleofílicos, esto es, la función de Fukui condensada f_i^+ se muestra en la Tabla 4.7. Los núcleos de citosina sola

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.8 Funciones de Fukui

propensos a este tipo de interacciones son *C4* y *C6*. Para el caso de la estructura *S1*, sólo el carbono *C6* continua siendo un sitio reactivo. En lo que se refiere a la estructura *S2*, los sitios reactivos son el carbono *C4* y el oxígeno *O8*. Para *S3*, los carbonos *C4* y *C6* continúan siendo sitios significativamente factibles a ataques nucleofílicos, tal como en citosina sola. En el caso de las 3 estructuras, el núcleo de azufre presenta índices de alta reactividad nucleofílica.

Tabla 4.7. Función de Fukui f_i^+ de citosina y las estructuras azufradas *S1*, *S2* y *S3*.*

Átomo	citosina	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>
<i>N1</i>	0.01	-0.01	-0.01	0.02
<i>C2</i>	0.07	0.04	0.09	0.05
<i>N3</i>	0.08	0.00	0.06	0.08
<i>C4</i>	0.11	0.08	0.10	0.10
<i>C5</i>	0.07	0.05	0.02	0.06
<i>C6</i>	0.18	0.15	-0.01	0.17
<i>N7</i>	0.04	0.04	0.05	0.03
<i>O8</i>	0.09	0.07	0.11	0.03
<i>H9</i>	0.07	0.03	0.07	0.06
<i>H10</i>	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>H11</i>	0.08	0.07	0.07	0.07
<i>H12</i>	0.08	0.07	0.06	0.08
<i>H13</i>	0.08	0.07	0.06	0.02
<i>S14</i>	1.00†	0.25	0.28	0.19

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque nucleofílico.

†Valor de f^+ para azufre atómico, es decir, para azufre sin interactuar con citosina.

En lo que respecta a los ataques con radicales, encontramos en la Tabla 4.8 que la reactividad en citosina sola se da en los carbonos *C5* y *C6* y en el oxígeno *O8*. En la estructura *S1*, los sitios reactivos son el carbono *C6* y el azufre. Para la estructura *S2*, son el oxígeno *O8* y el azufre, tal como en *S1*. Mientras que para *S3*, únicamente el azufre resulta ser propenso para este tipo de interacciones.

Algunos de los valores de nuestras funciones de Fukui reportados en las tablas 4.6-8 son negativos y tienen valores entre -0.01 y -0.04 *u.a.* Estos valores son relativamente bajos y, aunque tuvieran signo positivo tampoco señalarían sitios reactivos por su baja magnitud, por lo tanto no discutiremos su naturaleza.⁹

⁹ En la sección 3.6 discutimos brevemente las funciones de Fukui, donde las presentamos en términos de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ (ecuaciones 3.7 - 3.9) y de la densidad sobre los orbitales

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.8 Funciones de Fukui

Tabla 4.8. Función de Fukui f_i^0 de citosina y las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$.*

Átomo	citosina	$S1$	$S2$	$S3$
$N1$	0.020	-0.025	-0.005	0.000
$C2$	0.080	0.045	0.080	0.045
$N3$	0.080	0.000	0.060	0.055
$C4$	0.080	0.060	0.070	0.065
$C5$	0.100	0.045	0.000	0.055
$C6$	0.120	0.110	0.000	0.095
$N7$	0.040	0.035	0.045	0.035
$O8$	0.145	0.070	0.125	0.035
$H9$	0.060	0.030	0.060	0.045
$H10$	0.050	0.060	0.050	0.045
$H11$	0.075	0.060	0.070	0.060
$H12$	0.075	0.065	0.065	0.060
$H13$	0.075	0.060	0.055	0.025
$S14$	1.000†	0.375	0.325	0.390

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque con radicales.

†Valor de f^0 para azufre atómico, es decir, para azufre sin interactuar con citosina.

Sin importar el sitio donde el azufre se enlace a citosina, resulta ser reactivo ante ataques electrofílicos, nucleofílicos y con radicales. En el caso de la estructura $S1$, aún cuando la redistribución de la densidad aparentemente es insignificante sobre el $C6$ (tal y como presentamos en la Figura 4.6a) resulta ser un sitio especialmente reactivo ante ataques nucleofílicos y con radicales. Algo similar ocurre con los sitios reactivos en la estructura

$HOMO$ y $LUMO$ (ecuaciones 3.13 - 3.15). A partir de estas expresiones es natural la percepción de que las funciones de Fukui deben ser positivas, sin importar en que posición sean evaluadas. Sin embargo, uno de los problemas más frecuentes en el caso de las funciones de Fukui condensadas es la obtención de valores negativos [103, 104, 105].

Algunas posturas señalan que el significado físico de funciones de Fukui negativas viene del hecho de que algunos sistemas sufren reducción espacial de la nube electrónica cuando se agrega un electrón a la molécula y, alternativamente la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ aumenta considerablemente su distribución espacial cuando se les quita carga negativa [106]. En la literatura también se señala que, el hecho de obtener funciones de Fukui negativas proviene de la aproximación con la que se construyen las cargas efectivas sobre los núcleos [106]. Por lo tanto, bajo estas circunstancias el requerimiento más fuerte sobre las funciones de Fukui es que sí se respete la normalización [106]. Sin embargo, aún con algunos valores negativos, sí se respetó la condición de normalización.

Tal y como mencionamos en la sección 3.6, en este trabajo usamos las cargas atómicas parciales de Mulliken para la construcción de nuestras funciones de Fukui condensadas. Las cargas de Mulliken tienen un margen de error de 0.01 *u.a.*

4. Interacciones de citosina con azufre atómico

4.9 Conclusiones

S3, ya que en esta estructura los carbonos *C4* y *C6* parecen no verse afectados por la redistribución de carga (Figura 4.6c) y sin embargo, en *S3* son sitios factibles a ataques nucleofílicos. En la estructura *S2* el escenario es diferente, ya que los sitios reactivos *C4* (ataque nucleofílico) y *O8* (ataques electrofílico, nucleofílico y con radicales), sufren cambios significativos en la densidad electrónica que los envuelve, debido a la presencia del azufre. La mayor reactividad del núcleo de oxígeno ocurre en la estructura *S2*. A partir de los resultados aquí obtenidos, podemos decir que las estructuras azufradas son más sensibles a los ataques nucleofílicos, en el sentido de que cuentan con más sitios reactivos ante este tipo de ataques que para ataques electrofílicos y con radicales.

4.9. Conclusiones

Hemos analizado cómo la presencia del azufre y la posición donde se enlaza a la citosina (estructuras *S1*, *S2* y *S3*) provocan modificaciones estructurales en esta base nucleica, modificaciones que podemos apreciar a través de los cambios en las longitudes y ángulos de enlace así como en las energías. Para el caso de las longitudes de enlace, las tres estructuras azufradas sufrieron las mayores variaciones en los enlaces de átomos cercanos al azufre. La mayor afectación en las longitudes de enlace por la presencia del azufre ocurre en la estructura *S2*, que es el caso donde el azufre se enlaza a los carbonos *C5* – *C6* (Figura 4.1). Los ángulos de enlace resultaron ser parámetros más sensibles a la presencia de azufre ya que no sólo los ángulos cercanos al azufre sufrieron variaciones sino que, en general, todos los ángulos del anillo en las tres estructuras azufradas presentan variaciones. Desde un punto de vista energético no es posible determinar la estructura azufrada más estable, ya que *S1* y *S2* son degeneradas y esta degeneración persiste aún con la energía de atomización y la energía libre. Degeneración que no ocurre para los valores de la energía de deformación, de los cuales se obtiene que la estructura menos deformada es *S1* y mientras que la más deformada resultó ser *S2*, en oposición a lo que se esperaba, ya que en los otros tipos de energía *S3* resultó ser la más energética de todas y por lo tanto se esperarí fuera la más deformada.

En lo que a los espectros vibracionales se refiere, encontramos que los espectros de *S1*, *S2* y *S3* difieren considerablemente del espectro de citosina sola, ya que la presencia del azufre provoca la aparición de nuevos modos normales de vibración, y provoca corrimientos en las frecuencias de los principales picos. Estas características dependen fuertemente de la posición donde el azufre se enlace a citosina. La distribución de carga en citosina también es afectada por la posición del azufre. De acuerdo al análisis de las cargas parciales de Mulliken, se tiene que los núcleos más afectados son los vecinos al azufre, excepto para el caso *S3*. A pesar de esta redistribución hubo una mínima transferencia de carga entre citosina y el azufre atómico, especialmente en el caso *S2*. El análisis de Mulliken resulta ser una herramienta efectiva para visualizar los cambios de carga sobre los núcleos, pero proporciona muy poca información acerca de la distribución espacial que sufren citosina y el azufre. En este sentido, el momento dipolar

4. *Interacciones de citosina con azufre atómico*

4.9 Conclusiones

eléctrico proporciona más información sobre la distribución electrónica, ya que presenta cambios significativos en la orientación y magnitud en función de la posición donde se enlace el azufre. El átomo de azufre afecta considerablemente a la densidad electrónica. Estas afecciones repercuten inmensamente en el potencial electrostático molecular, ya que los pozos de potencial sufren reubicaciones y variaciones significativas (con respecto a citosina sola) según la posición donde se encuentre enlazado el azufre. El mayor cambio del potencial se da en *S3*. Todas estas variaciones, impactan profundamente en la reactividad de las estructuras. A través de las funciones de Fukui encontramos que las estructuras azufradas son más susceptibles a ataques nucleofílicos, a diferencia de citosina sola que presenta mayor susceptibilidad a ataques con radicales.

El objetivo principal de este capítulo fue identificar y cuantificar las variaciones provocadas en citosina sola cuando sufre la inclusión del azufre en su estructura. El proceso de optimización de las estructuras también nos permitió detectar las regiones de citosina susceptibles a enlazarse al azufre atómico. El énfasis de esta consecuencia en nuestra investigación podría parecer redundante, aún así queremos hacer énfasis en la importancia de este hecho.

En el siguiente capítulo discutiremos las interacciones entre citosina y algunos compuestos azufrados pequeños.

Capítulo 5

*Interacción entre citosina y
algunos compuestos de azufre
selectos*

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.1 Interacción entre citosina y sulfuro de hidrógeno (H_2S)



En el capítulo anterior discutimos la interacción de citosina con azufre atómico y encontramos que éste puede enlazarse al $N3$, al $O8$ y al enlace $C5-C6$. En este capítulo discutiremos la interacción de citosina con los compuestos: sulfuro de hidrógeno H_2S , radical HSO , radical hidróxido de azufre SOH y dióxido de azufre SO_2 . Hemos escogido estos compuestos por su relativa abundancia en la atmósfera, ya que son productos de muchas actividades humanas como la quema de combustibles, maderas y desechos urbanos y de fenómenos naturales como las erupciones volcánicas [107, 108]. Otro criterio que hemos tomado en consideración para seleccionar los compuestos mencionados es su bajo peso molecular, ya que pensamos que esta característica aumenta las probabilidades de que logren llegar a lugares tan recónditos en la célula como lo es el núcleo celular, e interactuar con los ácidos nucleicos afectando las bases nitrogenadas que los constituyen.

5.1. Interacción entre citosina y sulfuro de hidrógeno (H_2S)

En la interacción de citosina con sulfuro de hidrógeno encontramos que el H_2S forma puentes de hidrógeno con el $N3$ y el $O8$ de la citosina.¹ Sin embargo el H_2S no se enlaza de forma alguna con el carbono $C5$ ó $C6$. En la Figura 5.1a tenemos el caso del puente de hidrógeno con el $N3$ (sistema al que llamaremos $HS1$) donde el hidrógeno se sitúa a 2.24 Å del $N3$. Mientras que para el caso del $O8$ (sistema al que llamaremos $HS3$),² el hidrógeno se sitúa a 2.16 Å de éste (Figura 5.1b).

En la Tabla 5.1 presentamos los valores de la energía de amarre de $HS1$ y $HS3$, esta energía se calcula con respecto a las energías electrónicas de citosina y del H_2S , por ejemplo para el caso del compuesto $HS1$ la energía es $E^{HS1} = E_{elec}^{HS1} - (E_{elec}^{cit} + E_{elec}^{H_2S})$. La diferencia entre las energías E^{HS1} y E^{HS3} es mayor que el margen de error del método

¹ Podría parecer que hemos abusado de la definición de *puente de hidrógeno* [109, 110, 111, 112] al proponer que las conformaciones $HS1$ y $HS3$ corresponden a este tipo de interacción, pero en la literatura se encuentra que interacciones de naturaleza similar a las señaladas están catalogadas como puentes de hidrógeno [113, 114] o como puentes de hidrógeno anómalos en algunos casos [115]. También se encuentra que los puentes de hidrógeno en los que interviene azufre suelen ser más débiles que los formados con flúor, oxígeno y nitrógeno [113] y, por lo tanto, deben de esperarse más largos.

² Llamamos $HS1$ al puente formado entre el compuesto H_2S y el átomo $N3$ de citosina por congruencia con la notación del capítulo 4, donde llamamos $S1$ a la estructura de citosina más azufre cuando éste último se enlaza al $N3$. Siguiendo esta notación el nombre $HS2$ debería corresponder a la estructura obtenida al interactuar el enlace $C5-C6$ con H_2S , pero para este no se obtiene enlace alguno. Respetando la asignación de nombres, llamamos $HS3$ a la estructura donde el puente de hidrógeno se forma con el átomo $O8$ de citosina. Este mismo criterio lo aplicaremos al resto de las estructuras de este capítulo.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.1 Interacción entre citosina y sulfuro de hidrógeno (H_2S)

y señala que el puente de hidrógeno formado con el $N3$ es ligeramente más estable que el formado con el $O8$. Tómese nota que en las cadenas de *ADN* el pozo de potencial del $N3$ es ocupado por un hidrógeno de la guanina para la formación del correspondiente par de Watson-Crick.

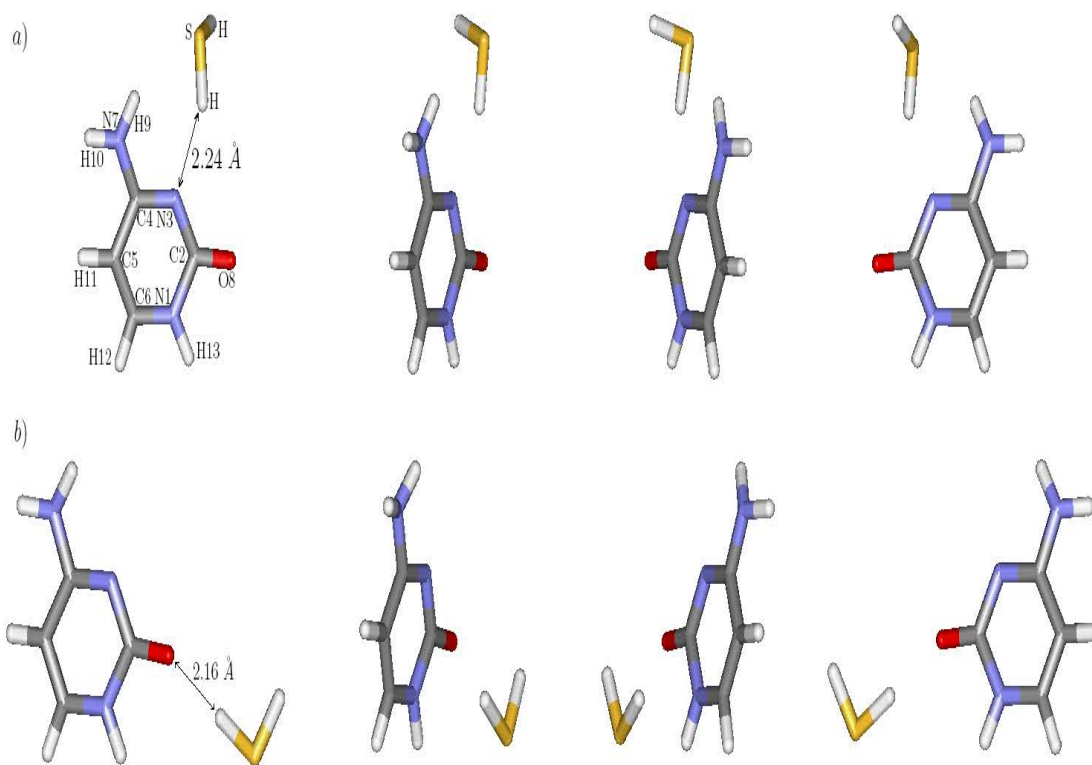


Figura 5.1: Estructuras resultantes de la interacción entre citosina y H_2S : a) $HS1$ y b) $HS3$. Mostramos diferentes posiciones de observación (de rotación continua de izquierda a derecha o viceversa) para apreciar la estructura tridimensional.

Sistema	E^{HSi} [kcal/mol]
$HS1$	-5.027
$HS3$	-3.315
$ \Delta E^{HSi} $	1.712

Tabla 5.1. Energías de amarre de H_2S con citosina.

La Tabla 5.2 presenta las cargas atómicas parciales de citosina, $HS1$ y $HS3$. Para el caso de la estructura $HS1$, la mayor variación de carga con respecto a citosina se da en el $N3$, aunque de apenas 0.05. Las variaciones de carga en los átomos de $HS3$ con respecto a los de citosina son insignificantes. Estos resultados nos permiten deducir que

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

no hay una reorganización electrónica considerable en citosina debido a la lejanía del H_2S . De igual manera no existen variaciones significativas en las longitudes y ángulos de enlace de la citosina en los sistemas $HS1$ y $HS3$, ó en cualquiera de las otras propiedades que hemos discutido en el capítulo 4.

Tabla 5.2. Cargas atómicas parciales de citosina y los sistemas azufrados $HS1$ y $HS3$.

Átomo	Citosina	$HS1$	$HS3$	Átomo	Citosina	$HS1$	$HS3$
$N1$	0.33	0.33	0.33	$O8$	0.33	0.34	0.35
$C2$	-0.20	-0.21	-0.22	$H9$	-0.35	-0.37	-0.35
$N3$	0.20	0.25	0.20	$H10$	-0.34	-0.34	-0.34
$C4$	-0.20	-0.22	-0.20	$H11$	-0.22	-0.22	-0.22
$C5$	0.28	0.27	0.27	$H12$	-0.23	-0.23	-0.23
$C6$	0.11	0.11	0.11	$H13$	-0.34	-0.35	-0.35
$N7$	0.61	0.62	0.61				

Los números incluyen la carga positiva del núcleo, por ejemplo, para el caso de la carga del $N1$ de citosina hemos restado a la carga de Mulliken la carga nuclear, esto es $7.33 - 7.0 = 0.33$.

5.2. Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Para los cálculos del sistema citosina más radical hemos considerado que dicho sistema se encuentra en el vacío, al igual que lo hicimos para los sistemas anteriores. Ya que desde un punto de vista local, un entorno biológico como en el que normalmente existen las bases nucleicas permite la ganancia o pérdida de electrones con relativa facilidad, podemos incluir estas circunstancias en el cálculo quitando (carga +1) ó agregando un electrón (carga -1).

En el estudio de la interacción de citosina con los radicales HSO y SOH tomamos en consideración 3 casos diferentes de carga total del sistema "citosina más radical": carga 0, carga -1 y carga +1. Nuestra primera consideración fue tratar al sistema con carga 0 pero no obtuvimos algún tipo de enlace. Tomando en cuenta que el sistema neutro cuenta con un número impar de electrones (83), nuestra siguiente consideración fue agregar un electrón al sistema y darle una carga total de -1 con el fin de cambiar la multiplicidad del sistema completo, caso para el cual obtuvimos la formación de puentes de hidrógeno entre citosina y el radical SOH . En el caso donde el sistema completo tiene carga +1 obtuvimos estructuras donde los radicales HSO y SOH se enlazan a la citosina. En la Tabla 5.3 hemos resumido todos los casos.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.3. Interacciones entre citosina y los radicales *HSO* y *SOH* considerando diferentes condiciones de carga total.

Radical	Carga 0	Estructuras obtenidas	
		Carga +1	Carga -1
HSO	NO HAY ENLACE	<i>HSO</i> ⁺¹ (enlace con <i>N3</i>)	
		<i>HSO</i> ⁺³ (enlace con <i>O8</i>)	NO HAY ENLACE
SOH	NO HAY ENLACE	<i>SOH</i> ⁺¹ (enlace con <i>N3</i>)	<i>SOH</i> ⁻⁴ (<i>O_{rad}</i> - - - <i>H10</i>) [†]
		<i>SOH</i> ⁺² (enlace con <i>C5</i>)	<i>SOH</i> ⁻⁵ (<i>S_{rad}</i> - - - <i>H13</i> y <i>O_{rad}</i> - - - <i>H12</i>) [†]
		<i>SOH</i> ⁺³ (enlace con <i>O8</i>)	<i>SOH</i> ⁻⁶ (<i>S_{rad}</i> - - - <i>H12</i> y <i>O_{rad}</i> - - - <i>H13</i>) [†]

[†]Con las líneas punteadas hacemos referencia a los casos donde citosina y el radical guardan una distancia tal que sí presentan una interacción (aunque débil). Los términos *O_{rad}* y *S_{rad}* se refieren al oxígeno y al azufre del radical, respectivamente.

5.2.1. Sistema citosina más radical con carga +1

Sistema citosina más *HSO*⁺ (carga +1)

Para el sistema citosina más *HSO* con carga +1 obtuvimos 2 estructuras: la que llamaremos *HSO*⁺¹, donde el azufre del radical se enlaza al *N3* de citosina (Figura 5.2a) y la que llamaremos *HSO*⁺³, donde el azufre del radical se enlaza al *O8* de citosina (Figura 5.2b). De la interacción del enlace *C5* – *C6* de citosina con el radical no se obtuvo enlace entre los compuestos. En ambos casos, ver la Figura 5.2, el *HSO*⁺ se enlazó a la citosina a través de su azufre sin que de éste se desprenda el hidrógeno o el oxígeno.

Los valores presentados en la Tabla 5.4 para la energía electrónica E^{HSO_i} de los compuestos *HSO*⁺¹ y *HSO*⁺³ señalan que estos compuestos son estables. La energía de deformación $E_{def}^{HSO_i}$ es calculada, por ejemplo, para el compuesto *HSO*⁺¹ como $E_{def}^{HSO^+1} = E_{elec}^{HSO^+1-radical^+} - E_{elec}^{cit}$. Esto es, comparamos energéticamente a la citosina (neutra) que forma parte de la estructura *HSO*⁺¹ con la citosina en el vacío. Los valores de la energía de deformación muestran que la citosina sufre su mayor deformación en

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

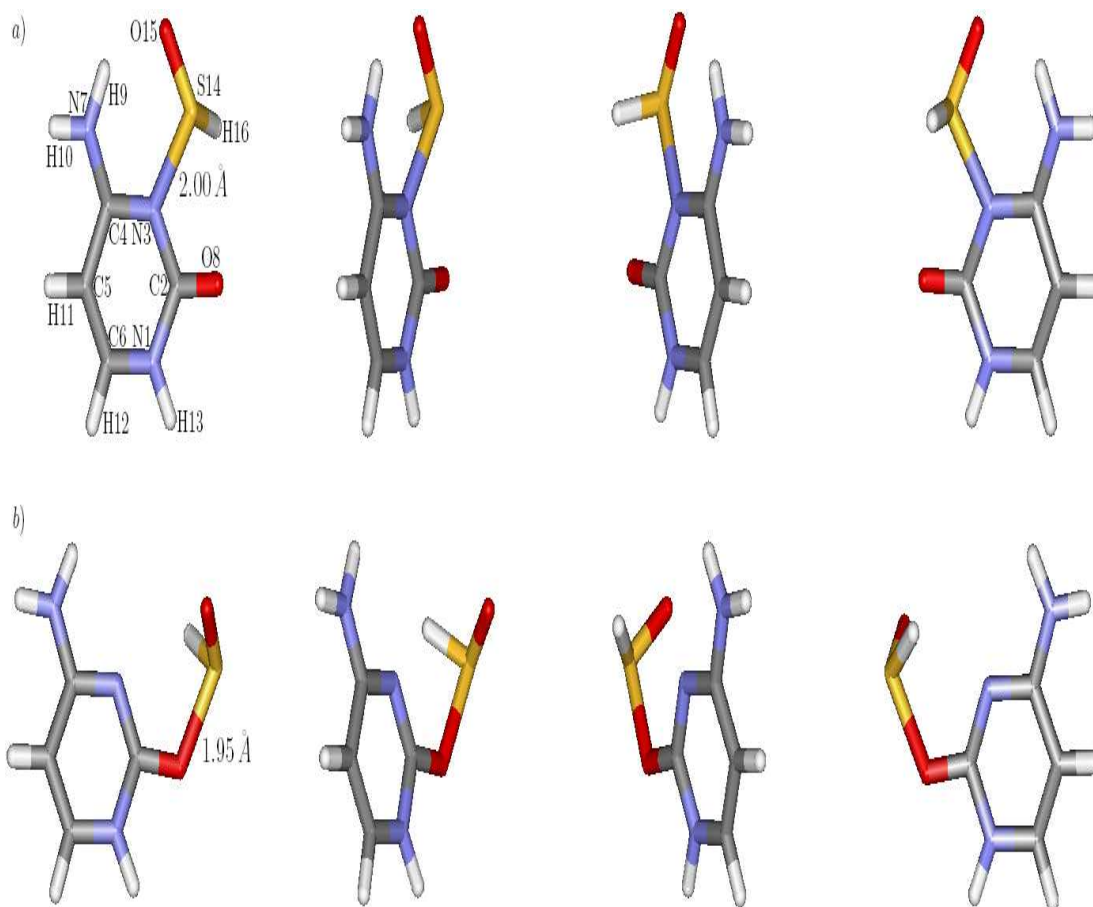


Figura 5.2: Estructuras resultantes de la interacción entre citosina y el radical HSO^{+1} (carga +1): a) HSO^{+1} y b) HSO^{+3} . Mostramos diferentes posiciones de observación (de rotación continua de izquierda a derecha o viceversa) para apreciar la estructura tridimensional.

la estructura HSO^{+3} .

En la Tabla 5.5 presentamos las poblaciones de Mulliken de citosina y los compuestos azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} . Para el caso del compuesto HSO^{+1} , los átomos que sufren mayor variación son C2, N3, C4 e H9, que son justamente los átomos de citosina cercanos al azufre del radical. Para este caso, también los 3 átomos que forman parte del radical sufren variaciones considerables respecto a sus valores presentados cuando el radical se encuentra en el vacío y con carga +1, mostrando que el azufre y el oxígeno adquieren carga negativa. En lo que corresponde al caso del compuesto HSO^{+3} , los que presentan mayor variación son el C2 y O8, de nueva cuenta se trata de los átomos de citosina más próximos al azufre del radical. Para HSO^{+3} , a excepción del oxígeno del radical que adquiere menos carga negativa que en HSO^{+1} , las variaciones en las

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Energía [kcal/mol]	HSO^{+1}	HSO^{+3}
E^{HSO_i}	-83.694	-84.901
$E_{def}^{HSO_i}$	6.088	9.009

Tabla 5.4. Energía electrónica E^{HSO_i} y de deformación $E_{def}^{HSO_i}$ de los compuestos HSO^{+1} y HSO^{+3} (carga +1).

cargas de Mulliken del azufre y del hidrógeno del radical son prácticamente las mismas que en el caso HSO^{+1} . En ambas estructuras HSO^{+1} y HSO^{+3} , citosina pierde carga negativa después de su interacción con el radical, ya que en cada caso la carga total de citosina varió de cero a -0.53 y -0.49 respectivamente.

Tabla 5.5. Cargas atómicas parciales de citosina y los sistemas azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} (carga +1).

Átomo	Citosina	HSO^{+1}	HSO^{+3}
N1	0.33	0.33	0.30
C2	-0.20	-0.36	-0.36
N3	0.20	0.42	0.24
C4	-0.20	-0.35	-0.25
C5	0.28	0.21	0.21
C6	0.11	0.09	0.10
N7	0.61	0.62	0.58
O8	0.33	0.31	0.42
H9	-0.35	-0.45	-0.39
H10	-0.34	-0.40	-0.39
H11	-0.22	-0.26	-0.26
H12	-0.23	-0.29	-0.29
H13	-0.34	-0.40	-0.40
S14	-0.91†	-0.78	-0.77
O15	0.12†	0.48	0.39
H16	-0.21†	-0.15	-0.13

De la misma manera que en la Tabla 5.2, los números incluyen la carga positiva del núcleo.

†Cargas atómicas parciales de los átomos del radical HSO en el vacío con carga total +1.

En la Tabla 5.6 presentamos las longitudes de enlace de citosina y las estructuras HSO^{+1} y HSO^{+3} . Para los 2 últimos casos, los valores de las estructuras azufradas presentan muy ligeras desviaciones con respecto a los valores de citosina.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos
 5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.6. Longitudes de enlace en citosina y los sistemas azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} (carga +1).

Átomo	Citosina	HSO^{+1}	HSO^{+3}
$N1 - C2$	1.450	1.406 (-0.044)	1.386 (-0.064)
$C2 - N3$	1.386	1.412 (0.026)	1.327 (-0.059)
$N3 - C4$	1.335	1.377 (0.042)	1.367 (0.032)
$C4 - C5$	1.450	1.441 (-0.009)	1.444 (-0.006)
$C5 - C6$	1.376	1.375 (-0.001)	1.373 (-0.003)
$C6 - N1$	1.369	1.374 (0.005)	1.381 (0.012)
$N7 - C4$	1.387	1.346 (-0.041)	1.350 (-0.037)
$O8 - C2$	1.238	1.231 (-0.007)	1.330 (0.092)
$H9 - N7$	1.022	1.027 (0.005)	1.022 (0.000)
$H10 - N7$	1.020	1.021 (0.001)	1.021 (0.001)
$H11 - C5$	1.092	1.091 (-0.001)	1.092 (0.000)
$H12 - C6$	1.094	1.093 (-0.001)	1.092 (-0.002)
$H13 - N1$	1.023	1.026 (0.003)	1.026 (0.003)
		1.997 ($S14 - N3$)	1.954 ($S14 - O8$)
		1.506 ($S14 - O15$)†	1.494 ($S14 - O15$)†
		1.401 ($S14 - H16$)†	1.405 ($S14 - H16$)†

Las dimensiones están en Å. Los números en paréntesis representan las desviaciones con respecto a los valores de citosina sola. Los últimos 3 renglones muestran longitudes de los enlaces entre átomos de la citosina y átomos del radical HSO^+ .

†La longitud del enlace $S - O$ del compuesto HSO^+ en el vacío (con carga +1) es de 1.486 Å, mientras que el enlace $S - H$ mide 1.410 Å.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

La Tabla 5.7 contiene los ángulos de enlace en citosina y las estructuras HSO^{+1} y HSO^{+3} . Los ángulos correspondientes al caso HSO^{+1} que presentan mayor variación con respecto a los valores de citosina son: $N1C2O8$, $C2N3C4$ y $C4N7H9$ que incrementaron en 6.2, 4.6 y 7.7 grados respectivamente, y $N3C2O8$ y $N3C4C5$ que disminuyeron en 4.8 y 6.8 grados respectivamente. En lo que corresponde al HSO^{+3} , los ángulos que presentan mayor variación son: $N1C2N3$ y $C4N7H9$ que incrementaron en 6.3 y 5.0 grados respectivamente, y $N1C2O8$ que disminuyó en 4.4 grados.

Tabla 5.7. Ángulos de enlace en citosina y los sistemas azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} (carga +1).

Átomo	Citosina	HSO^{+1}	HSO^{+3}
$C2 N1 C6$	123.4	122.9 (-0.5)	120.2 (-3.2)
$C2 N1 H13$	115.2	115.6 (0.4)	118.3 (3.1)
$C6 N1 H13$	121.4	121.5 (0.1)	121.5 (0.1)
$N1 C2 N3$	116.1	114.6 (-1.5)	122.4 (6.3)
$N1 C2 O8$	118.3	124.5 (6.2)	113.9 (-4.4)
$N3 C2 O8$	125.6	120.8 (-4.8)	123.6 (-2.0)
$C2 N3 C4$	120.2	124.8 (4.6)	118.7 (-1.5)
$N3 C4 C5$	124.3	117.5 (-6.8)	121.5 (-2.8)
$N3 C4 N7$	116.7	120.6 (3.9)	116.8 (0.1)
$C5 C4 N7$	119.0	122.0 (3.0)	121.7 (2.7)
$C4 C5 C6$	116.2	119.0 (2.8)	117.5 (1.3)
$C4 C5 H11$	122.5	120.2 (-2.3)	122.0 (-0.5)
$C6 C5 H11$	121.2	120.8 (-0.4)	120.5 (-0.7)
$N1 C6 C5$	119.8	121.2 (1.4)	119.7 (-0.1)
$N1 C6 H12$	117.2	116.5 (-0.7)	116.6 (-0.6)
$C5 C6 H12$	123.0	122.4 (-0.6)	123.7 (0.7)
$C4 N7 H9$	114.6	122.3 (7.7)	119.6 (5.0)
$C4 N7 H10$	118.3	119.6 (1.3)	122.0 (3.7)
$H9 N7 H10$	116.0	118.0 (2.0)	118.4 (2.4)
		107.9 ($C2 N3 S14$)†	118.4 ($C2 O8 S14$)†
		106.3 ($O15 S14 N3$)†	111.5($O15 S14 O8$)†
		87.4 ($H16 S14 N3$)†	87.5 ($H16 S14 O8$)†
		107.0 ($O15 S14 H16$)‡	105.6 ($O15 S14 H16$)‡

Las dimensiones están en grados. Los números en los paréntesis representan las desviaciones con respecto a los valores de citosina sola.

†Longitudes de los enlaces entre citosina y HSO^{+} en cada caso.

‡El ángulo HSO del compuesto HSO^{+} en el vacío (con carga +1) mide 103.9 grados.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

En las tablas 5.8-10 presentamos las funciones de Fukui que evalúan la susceptibilidad a ataques electrofílicos, nucleofílicos y con radicales, respectivamente, para la citosina sola y los compuestos azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} .

Tabla 5.8. Función de Fukui f_i^- de citosina y los sistemas azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} .*

Átomo	Citosina	HSO^{+1}	HSO^{+3}
N1	0.03	0.00	0.01
C2	0.09	0.05	0.04
N3	0.08	-0.02	0.00
C4	0.05	0.07	0.06
C5	0.13	0.04	0.04
C6	0.06	0.09	0.06
N7	0.04	0.03	0.04
O8	0.20	0.05	0.03
H9	0.05	0.03	0.03
H10	0.04	0.05	0.05
H11	0.07	0.06	0.05
H12	0.07	0.06	0.06
H13	0.07	0.05	0.05
S14	0.55†	0.23	0.27
O15	0.32†	0.11	0.14
H16	0.13†	0.07	0.07

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque electrofílico.

†Valor de f_i^- para los núcleos del radical HSO .

De los valores de la función de Fukui f^- encontramos que, para las dos estructuras azufradas HSO^{+1} y HSO^{+3} , los sitios reactivos ante ataques electrofílicos resultan el azufre y el oxígeno del radical, ver Tabla 5.8. Los núcleos C5 y O8 que en citosina sola presentan alta reactividad electrofílica, en las estructuras azufradas ven sumamente disminuida esta susceptibilidad, al pasar de 0.13 y 0.20 *u.a.* en citosina sola a 0.04 y 0.05 en HSO^{+1} , y a 0.04 y 0.03 *u.a.* en HSO^{+3} como consecuencia de la interacción con el radical HSO^+ .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Los valores de la función de Fukui f^+ , Tabla 5.9, muestra que tanto para la estructura HSO^+1 como para HSO^+3 , los sitios susceptibles a reacciones nucleofílicas son el carbono $C6$ y el azufre. Mientras que en citosina sola, los sitios susceptibles ante este tipo de ataque son los carbonos $C4$ y $C6$.

Tabla 5.9. Función de Fukui f_i^+ de citosina y los sistemas azufrados HSO^+1 y HSO^+3 .*

Átomo	Citosina	HSO^+1	HSO^+3
<i>N1</i>	0.01	-0.02	-0.03
<i>C2</i>	0.07	0.05	0.03
<i>N3</i>	0.08	0.00	0.04
<i>C4</i>	0.11	0.07	0.06
<i>C5</i>	0.07	0.05	0.07
<i>C6</i>	0.18	0.14	0.17
<i>N7</i>	0.04	0.02	0.01
<i>O8</i>	0.09	0.06	0.02
<i>H9</i>	0.07	0.05	0.04
<i>H10</i>	0.06	0.06	0.04
<i>H11</i>	0.08	0.06	0.07
<i>H12</i>	0.08	0.06	0.06
<i>H13</i>	0.08	0.08	0.06
<i>S14</i>	0.47†	0.20	0.23
<i>O15</i>	0.37†	0.08	0.09
<i>H16</i>	0.16†	0.05	0.04

*Se trata de las funciones condensadas para el caso del ataque nucleofílico.

†Valor de f_i^+ para los núcleos del radical HSO .

En lo que se refiere a la susceptibilidad por ataque con radicales, las funciones de Fukui f_i^0 revelan que los sitios más reactivos en HSO^+1 y HSO^+3 son el carbono $C6$ y el azufre, para ambas estructuras. En comparación a citosina sola, únicamente el carbono $C6$ prevalece como sitio activo en las citosinas azufradas, mientras que la reactividad de los núcleos $C5$ y $O8$ se ve considerablemente disminuida al pasar en citosina sola de 0.10 y 0.145 *u.a.* a 0.045 y 0.055 *u.a.* en HSO^+1 , y a 0.055 y 0.025 *u.a.* en HSO^+3 .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos
 5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.10. Función de Fukui f_i^0 de citosina y los sistemas azufrados HSO^{+1} y HSO^{+3} .*

Átomo	Citosina	HSO^{+1}	HSO^{+3}
N1	0.020	-0.010	-0.010
C2	0.080	0.050	0.035
N3	0.080	-0.010	0.020
C4	0.080	0.070	0.060
C5	0.100	0.045	0.055
C6	0.120	0.115	0.115
N7	0.040	0.025	0.025
O8	0.145	0.055	0.025
H9	0.060	0.040	0.035
H10	0.050	0.055	0.045
H11	0.075	0.060	0.060
H12	0.075	0.060	0.060
H13	0.075	0.065	0.055
S14	0.510†	0.215	0.250
O15	0.345†	0.095	0.115
H16	0.145†	0.060	0.055

*Se trata de las funciones condensadas para el caso del ataque con radicales.

†Valor de f_i^0 para los núcleos del radical HSO.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Sistema citosina más SOH^+ (carga +1)

En lo que corresponde al sistema citosina más SOH (también conocido este último como hidróxido de azufre) con carga +1 obtuvimos 3 estructuras, las que llamaremos SOH^+1 , SOH^+2 y SOH^+3 . En la primera el azufre del radical SOH^+ se enlaza al $N3$ de citosina (Figura 5.3a), en la segunda el azufre del radical se enlaza al $C5$ de citosina (Figura 5.3b), y en la tercera el azufre del radical se enlaza al $O8$ de citosina (Figura 5.3c). En los 3 casos, el SOH^+ se enlazó a la citosina a través de su azufre sin que de éste se desprenda el hidrógeno o el oxígeno.

En la Tabla 5.11 presentamos las energías de citosina interactuando con el radical SOH^+ (carga +1). Los valores de E^{SOHi} muestran que las estructuras resultantes son bastante estables. La estructura energéticamente menos estable resulta ser SOH^+2 y la más estable SOH^+1 . Nótese que la energía de SOH^+1 es menor en 18.002 y 3.425 $kcal/mol$ que las energías de SOH^+2 y SOH^+3 , respectivamente. En lo que respecta a los valores de E_{def}^{HSOi} , encontramos que en la estructura SOH^+2 la citosina sufre la mayor deformación de los 3 casos.

Tabla 5.11. Energías de citosina interactuando con el radical SOH^+ (carga +1).

Energía [kcal/mol]	SOH^+1	SOH^+2	SOH^+3
E^{SOHi}	-99.261	-81.259	-95.836
E_{def}^{SOHi}	7.080	17.406	14.462

Energía electrónica E^{SOHi} y de deformación E_{def}^{SOHi} de los compuestos SOH^+1 , SOH^+2 y SOH^+3 .

Las poblaciones de Mulliken de citosina y los compuestos azufrados SOH^+1 , SOH^+2 y SOH^+3 se muestran en la Tabla 5.12. Los átomos que sufren mayor variación para el caso SOH^+1 son $C2$, $N3$, $C4$ y $O8$. Salvo el $O8$, son justamente los átomos de citosina cercanos al azufre los que sufren el mayor cambio, además para este caso el azufre y el oxígeno del radical ganan carga negativa. En lo que corresponde al caso SOH^+2 , los que presentan mayor variación son $C5$, $O8$ e $H11$. También para este caso el azufre y el oxígeno del radical ganan carga negativa. En el caso de la estructura SOH^+3 , los átomos que presentan mayor variación son $C2$ e $H13$. Para el compuesto SOH^+3 , aún cuando el azufre y el oxígeno del radical ganan carga negativa, el azufre del radical presenta una ganancia menor que en los casos SOH^+1 y SOH^+2 mientras que el oxígeno del radical gana más carga negativa que en los casos SOH^+1 y SOH^+2 .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

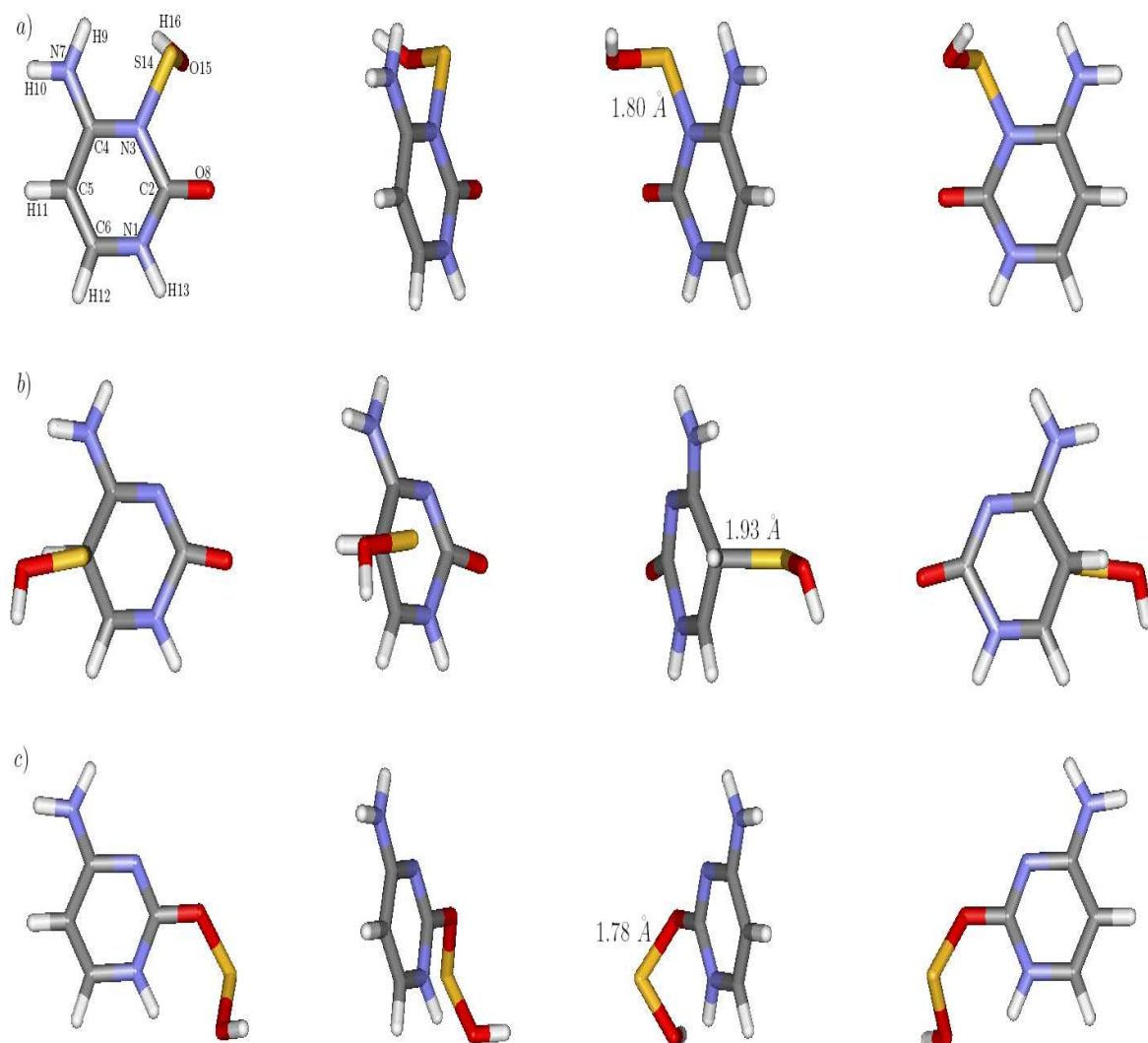


Figura 5.3: Estructuras resultantes de la interacción entre citosina y el radical SOH^{+} (carga +1): a) SOH^{+1} , b) SOH^{+2} y c) SOH^{+3} . Mostramos diferentes posiciones de observación (de rotación continua de izquierda a derecha o viceversa) para apreciar la estructura tridimensional.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.12. Cargas atómicas parciales de citosina y los sistemas azufrados SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} (carga +1).

Átomo	Citosina	SOH^{+1}	SOH^{+2}	SOH^{+3}
N1	0.33	0.32	0.28	0.36
C2	-0.20	-0.39	-0.27	-0.35
N3	0.20	0.42	0.15	0.15
C4	-0.20	-0.38	-0.26	-0.25
C5	0.28	0.22	0.51	0.20
C6	0.11	0.08	0.03	0.10
N7	0.61	0.60	0.56	0.57
O8	0.33	0.23	0.19	0.36
H9	-0.35	-0.39	-0.41	-0.40
H10	-0.34	-0.40	-0.39	-0.39
H11	-0.22	-0.26	-0.36	-0.26
H12	-0.23	-0.29	-0.30	-0.29
H13	-0.34	-0.40	-0.40	-0.43
S14	-0.79†	-0.48	-0.45	-0.53
O15	0.31†	0.55	0.57	0.62
H16	-0.52†	-0.44	-0.45	-0.46

Los números incluyen la carga positiva del núcleo.

†Cargas atómicas parciales de los átomos del radical SOH en el vacío con carga total +1.

Las longitudes de enlace en citosina y las estructuras SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} se encuentran en la Tabla 5.13, donde puede leerse que las variaciones que presentan los enlaces de SOH^{+1} con respecto a los valores de citosina son muy ligeras. Para el caso SOH^{+2} encontramos que el enlace $N1-C2$ se alarga al pasar de 1.450 (en citosina sola) a 1.551 Å. Mientras que para el caso SOH^{+3} el enlace que presenta mayor variación es $O8-C2$ que también se alarga de 1.238 a 1.359 Å.

La Tabla 5.14 contiene los ángulos de enlace en citosina y de las estructuras azufradas SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} . Los ángulos correspondientes al caso SOH^{+1} que presentan mayor variación con respecto a los valores de citosina son: $N1C2O8$ y $C4N7H9$ que incrementaron en 4.9 y 6.2 grados respectivamente, mientras que el ángulo $N3C4C5$ disminuyó en 5.2 grados. Para el caso SOH^{+2} los que sufrieron mayor incremento fueron $N1C2N3$, $C2N3H13$ y $C4N7H9$ que cambiaron en 7.2, 4.5 y 4.6 grados respectivamente, mientras que los ángulos $N3C2O8$ y $C4C5H11$ disminuyeron en 8.3 y 10.4 grados. En lo que respecta al caso SOH^{+3} , los ángulos que presentan mayor incremento son $N3C2O8$ y $C4N7H10$ (4.3 y 4.6 grados respectivamente), mientras que los que presentan mayor decremento son $C4C5H11$ y $C6C5H11$ (8.9 y 8.8 grados respectivamente).

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos
 5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.13. Longitudes de enlace en citosina y los sistemas azufrados SOH^+1 , SOH^+2 y SOH^+3 (carga +1).

Átomo	Citosina	SOH^+1	SOH^+2	SOH^+3
$N1 - C2$	1.450	1.414 (-0.036)	1.551 (0.101)	1.382 (-0.068)
$C2 - N3$	1.386	1.459 (0.073)	1.363 (-0.023)	1.315 (-0.071)
$N3 - C4$	1.335	1.394 (0.059)	1.325 (-0.010)	1.368 (0.033)
$C4 - C5$	1.450	1.432 (-0.018)	1.525 (0.075)	1.444 (-0.006)
$C5 - C6$	1.376	1.377 (0.001)	1.483 (0.107)	1.374 (-0.002)
$C6 - N1$	1.369	1.367 (-0.002)	1.309 (-0.060)	1.384 (0.015)
$N7 - C4$	1.387	1.346 (-0.041)	1.349 (-0.038)	1.348 (-0.039)
$O8 - C2$	1.238	1.214 (-0.024)	1.215 (-0.023)	1.359 (0.121)
$H9 - N7$	1.022	1.025 (0.003)	1.025 (0.003)	1.023 (0.001)
$H10 - N7$	1.020	1.022 (0.002)	1.021 (0.001)	1.021 (0.001)
$H11 - C5$	1.092	1.091 (-0.001)	1.100 (0.008)	1.092 (0.000)
$H12 - C6$	1.094	1.093 (-0.001)	1.096 (0.002)	1.092 (-0.002)
$H13 - N1$	1.023	1.026 (0.003)	1.031 (0.008)	1.030 (0.007)
		($S14 - N3$)	($S14 - C5$)	($S14 - O8$)
		1.803	1.933	1.778
		($S14 - O15$)†	($S14 - O15$)†	($S14 - O15$)†
		1.673	1.690	1.689
		($O15 - H16$)†	($O15 - H16$)†	($O15 - H16$)†
		0.989	0.989	0.991

Las dimensiones están en Å. Los números en los paréntesis representan las desviaciones con respecto a los valores de citosina sola. Los últimos renglones muestran las longitudes de los enlaces entre citosina y SOH^+ para cada caso.

†La longitud del enlace $S - O$ en el compuesto SOH^+ en el vacío (con carga +1) es de 1.583 Å, mientras que el enlace $O - H$ mide 1.010 Å.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.14. Ángulos de enlace en citosina y los sistemas azufrados SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} (carga +1).

Átomo	Citosina	SOH^{+1}	SOH^{+2}	SOH^{+3}
<i>C2 N1 C6</i>	123.4	124.6 (1.2)	119.5 (-3.9)	123.9 (0.5)
<i>C2 N1 H13</i>	115.2	114.2 (-1.0)	119.7 (4.5)	114.2 (-1.0)
<i>C6 N1 H13</i>	121.4	121.2 (-0.2)	120.7 (-0.7)	121.9 (0.5)
<i>N1 C2 N3</i>	116.1	113.4 (-2.7)	123.3 (7.2)	115.6 (-0.5)
<i>N1 C2 O8</i>	118.3	123.2 (4.9)	119.3 (1.0)	114.5 (-3.8)
<i>N3 C2 O8</i>	125.6	123.4 (-2.2)	117.3 (-8.3)	129.9 (4.3)
<i>C2 N3 C4</i>	120.2	122.9 (2.7)	118.6 (-1.6)	121.8 (1.6)
<i>N3 C4 C5</i>	124.3	119.1 (-5.2)	121.3 (-3.0)	124.0 (-0.3)
<i>N3 C4 N7</i>	116.7	119.6 (2.9)	116.4 (-0.3)	118.8 (2.1)
<i>C5 C4 N7</i>	119.0	121.3 (2.3)	122.3 (3.3)	117.1 (-1.9)
<i>C4 C5 C6</i>	116.2	119.0 (2.8)	117.4 (1.2)	112.9 (-3.3)
<i>C4 C5 H11</i>	122.5	120.4 (-2.1)	112.1 (-10.4)	113.6 (-8.9)
<i>C6 C5 H11</i>	121.2	120.7 (-0.5)	120.5 (-0.7)	112.4 (-8.8)
<i>N1 C6 C5</i>	119.8	121.1 (1.3)	119.9 (0.1)	119.3 (-0.5)
<i>N1 C6 H12</i>	117.2	116.6 (-0.6)	116.4 (-0.8)	120.0 (2.8)
<i>C5 C6 H12</i>	123.0	122.2 (-0.8)	123.6 (0.6)	120.6 (-2.4)
<i>C4 N7 H9</i>	114.6	120.8 (6.2)	119.2 (4.6)	118.4 (3.8)
<i>C4 N7 H10</i>	118.3	120.3 (2.0)	122.2 (3.9)	122.9 (4.6)
<i>H9 N7 H10</i>	116.0	118.7 (2.7)	118.6 (2.6)	118.3 (2.3)
		(<i>C2 N3 S14</i>)†	(<i>C2 O8 S14</i>)†	(<i>C4 C5 S14</i>)†
		115.0	119.2	112.0
		(<i>S14 O15 H16</i>)‡	(<i>S14 O15 H16</i>)‡	(<i>S14 O15 H16</i>)‡
		110.0	109.7	109.0

Las dimensiones están en grados. Los números en los paréntesis representan las desviaciones con respecto a los valores de citosina sola.

†Ángulos de enlace entre citosina y SOH^{+} para cada caso.

‡El ángulo SOH del compuesto SOH^{+} en el vacío (con carga +1) mide 114.5 grados.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

En la Tabla 5.15 presentamos la función de Fukui f^- que corresponde a la susceptibilidad ante ataques electrofílicos para citosina sola y las estructuras SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} . Estos valores señalan que los sitios reactivos para las estructuras SOH^{+1} y SOH^{+2} son el carbono $C6$ y el azufre. Mientras que para la estructura SOH^{+3} es el núcleo de azufre. Nótese que los dos sitios reactivos en citosina sola ante ataques electrofílicos ($C5$ y $O8$) sufren una gran disminución en su reactividad cuando la citosina interactúa con el radical SOH^+ .

Tabla 5.15. Función de Fukui f_i^- de citosina y los sistemas azufrados SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} .

Átomo	Citosina	SOH^{+1}	SOH^{+2}	SOH^{+3}
$N1$	0.03	0.01	0.04	0.02
$C2$	0.09	0.05	0.07	0.06
$N3$	0.08	-0.01	0.02	0.02
$C4$	0.05	0.08	0.05	0.08
$C5$	0.13	0.04	-0.06	0.05
$C6$	0.06	0.13	0.14	0.07
$N7$	0.04	0.06	0.03	0.06
$O8$	0.20	0.08	0.11	0.02
$H9$	0.05	0.04	0.05	0.05
$H10$	0.04	0.05	0.03	0.05
$H11$	0.07	0.06	0.08	0.06
$H12$	0.07	0.07	0.07	0.06
$H13$	0.07	0.05	0.06	0.04
$S14$	0.67†	0.20	0.20	0.29
$O15$	0.24†	0.03	0.06	0.03
$H16$	0.09†	0.05	0.03	0.04

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque electrofílico.

†Valor de f_i^- para los núcleos del radical SOH .

En la Tabla 5.16 presentamos la función de Fukui f^+ para citosina sola y las estructuras azufradas SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} . Donde puede verse que los sitios reactivos de la estructura SOH^{+1} son el carbono $C6$ y el azufre, mientras que para la estructura SOH^{+2} son el carbono $C6$, el oxígeno $O8$ y el azufre. En lo que corresponde a la estructura SOH^{+3} son los carbonos $C4$ y $C6$ y el núcleo de oxígeno del radical. Al comparar estos sitios con los sitios reactivos en citosina sola, puede verse que aún cuando la reactividad del carbono $C6$ disminuye en las estructuras azufradas, su susceptibilidad ante

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

ataques nucleofílicos prevelece.

Tabla 5.16. Función de Fukui f_i^+ de citosina y los sistemas azufrados SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} .

Átomo	Citosina	SOH^{+1}	SOH^{+2}	SOH^{+3}
N1	0.01	-0.02	-0.01	0.01
C2	0.07	0.05	0.09	0.03
N3	0.08	-0.02	0.03	0.03
C4	0.11	0.06	0.09	0.10
C5	0.07	0.04	-0.03	0.03
C6	0.18	0.15	0.10	0.11
N7	0.04	0.01	0.03	0.02
O8	0.09	0.06	0.11	0.01
H9	0.07	0.03	0.06	0.05
H10	0.06	0.06	0.04	0.05
H11	0.08	0.06	0.07	0.05
H12	0.08	0.07	0.07	0.06
H13	0.08	0.06	0.06	0.04
S14	0.74†	0.31	0.21	0.33
O15	0.18†	0.01	0.05	0.00
H16	0.09†	0.10	0.04	0.07

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque nucleofílico.

†Valor de f_i^+ para los núcleos del radical SOH .

En lo que a la susceptibilidad ante ataques con radicales se refiere, hemos encontrado a través de la función de Fukui f^0 que los sitios reactivos de la estructura SOH^{+1} son C6 y el azufre. Para el caso de la estructura SOH^{+2} , los sitios reactivos son C6, O8 y el azufre, mientras que la estructura SOH^{+3} sólo presenta como sitio reactivo al oxígeno del radical. Al igual que en los casos ante ataques electrofílicos y nucleofílicos, la citosina sola presenta mermada su reactividad cuando interacciona con el radical SOH^+ .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.17. Función de Fukui f_i^0 de citosina y los sistemas azufrados SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3}).

Átomo	Citosina	SOH^{+1}	SOH^{+2}	SOH^{+3}
N1	0.020	0.005	-0.005	0.015
C2	0.080	0.050	0.080	0.045
N3	0.080	0.000	-0.015	0.025
C4	0.080	0.070	0.070	0.090
C5	0.100	0.040	0.000	-0.045
C6	0.120	0.140	0.120	0.090
N7	0.040	0.035	0.030	0.040
O8	0.145	0.070	0.110	0.015
H9	0.060	0.035	0.055	0.050
H10	0.050	0.055	0.035	0.050
H11	0.075	0.060	0.075	0.055
H12	0.075	0.070	0.070	0.060
H13	0.075	0.055	0.060	0.040
S14	0.705†	0.255	0.205	0.310
O15	0.210†	0.020	0.055	0.015
H16	0.090†	0.075	0.035	0.055

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque con radicales.

†Valor de f_i^0 para los núcleos del radical SOH .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

5.2.2. Sistema citosina más SOH^- (carga -1)

Para el sistema citosina más SOH con carga -1 encontramos que el radical forma puentes de hidrógeno con citosina en 3 posiciones diferentes: el oxígeno del radical hace puente con el $H10$ de citosina (SOH^-4), el oxígeno del radical hace puente con el $H12$ de citosina (SOH^-5) y, el caso donde el oxígeno del radical hace puente con el $H13$ de citosina (SOH^-6).³ En la Figura 5.4 presentamos las estructuras a las que hemos llamado SOH^-4 , SOH^-5 y SOH^-6 .

Los valores presentados en la Tabla 5.18 para la energía electrónica E^{SOHi} de las estructuras SOH^-4 , SOH^-5 y SOH^-6 señalan que son energéticamente degeneradas. En los valores de la energía de deformación, la degeneración entre estructuras continúa, sin embargo, encontramos que la mayor deformación se da en las estructuras SOH^-5 y SOH^-6 , debido a la participación de 2 hidrógenos de la citosina en la interacción con SOH^- .

Tabla 5.18. Energías de citosina interactuando con el radical SOH^- (carga -1).

Energía [kcal/mol]	SOH^-4	SOH^-5	SOH^-6
E^{SOHi}	-27.097	-27.051	-27.905
E_{def}^{SOHi}	2.102	3.324	2.547

Energía electrónica E^{SOHi} y de deformación E_{def}^{SOHi} de las estructuras SOH^-4 , SOH^-5 y SOH^-6 .

Resulta interesante hacer notar que para la mayoría de los casos discutidos hasta este momento, las estructuras resultantes son degeneradas, indistintamente del átomo en citosina a través del cuál se dé la interacción con el compuesto azufrado.

Las poblaciones de Mulliken de citosina y los compuestos azufrados SOH^-4 , SOH^-5 y SOH^-6 se muestran en la Tabla 5.19. Los átomos $H10$ (para el caso SOH^-4), $H12$ (para el caso SOH^-5) e $H13$ (para el caso SOH^-6) presentan la mayor variación con respecto a citosina sola. En las 3 estructuras los hidrógenos pierden carga negativa. Nótese que para las 3 estructuras, el

³ De nueva cuenta podría parecer que estamos abusando de la definición de puente de hidrógeno [109] ya que la conformación más conocida de este tipo de enlace es la colineal, que justamente es la conformación más estable [116] y de largos del orden de 1.6 a 2.0 Å [109], pues nótese, por ejemplo, que la distancia entre el oxígeno del radical y el hidrógeno de citosina en SOH^-5 es de 2.19 Å. Sin embargo, hemos encontrado en la literatura que cuando el compuesto es azufrado el puente de hidrógeno se ve debilitado y prefiere una conformación perpendicular [113].

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

azufre del radical SOH^- también sufre una disminución de carga negativa. Sin embargo, en los 3 casos el radical, en su totalidad, resulta ser más electronegativo que la citosina, ya que sobre él se acumula un exceso de carga de casi un electrón (0.89, 0.82 y 0.85 u.a. en SOH^-4 , SOH^-5 y SOH^-6 , respectivamente).

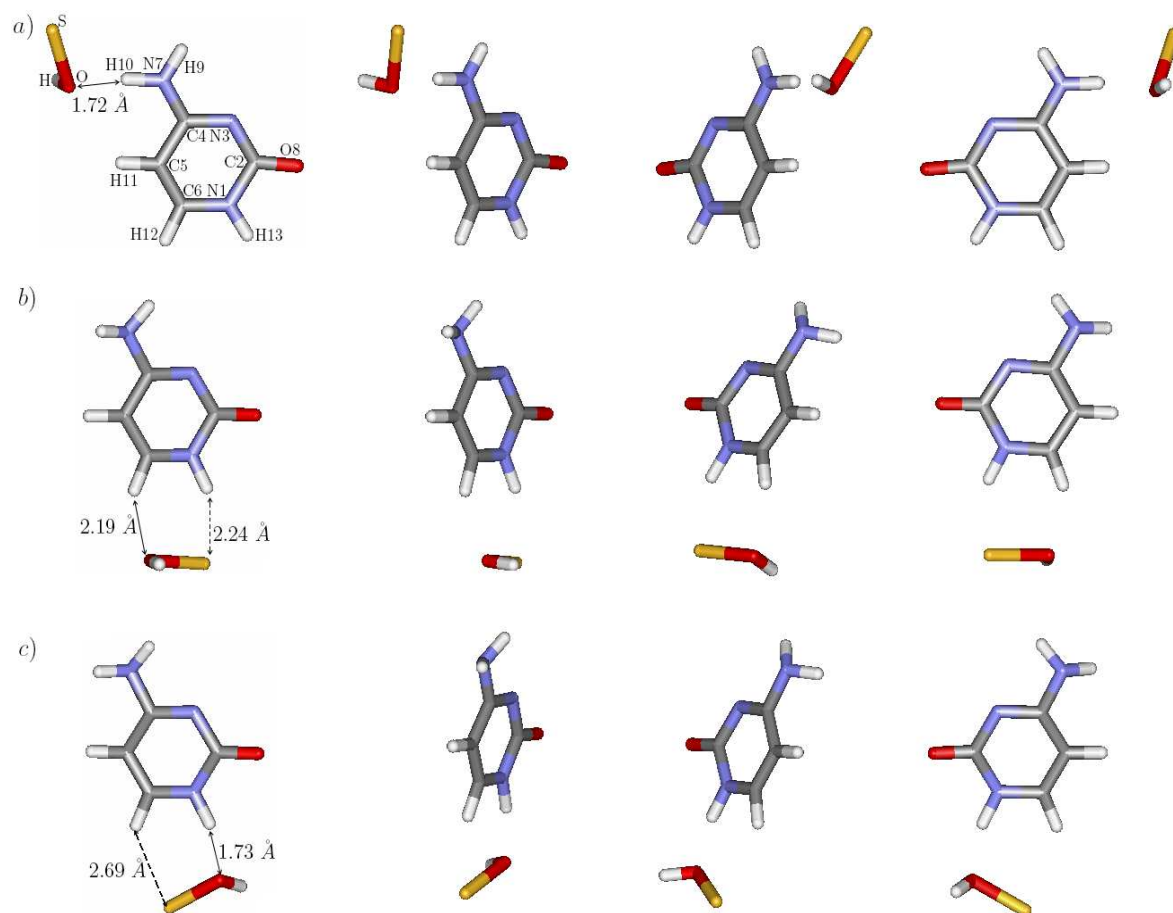


Figura 5.4: Estructuras resultantes de la interacción entre citosina y HSO^- (carga -1): a) SOH^-4 , b) SOH^-5 , y c) SOH^-6 . Mostramos diferentes posiciones de observación (de rotación continua de izquierda a derecha o viceversa) para apreciar la estructura tridimensional.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.19. Cargas atómicas parciales de citosina y los sistemas azufrados SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} (carga -1).

Átomo	Citosina	SOH^{-4}	SOH^{-5}	SOH^{-6}
N1	0.33	0.34	0.29	0.33
C2	-0.20	-0.16	-0.16	-0.15
N3	0.20	0.22	0.23	0.23
C4	-0.20	-0.15	-0.17	-0.17
C5	0.28	0.29	0.31	0.31
C6	0.11	0.14	0.19	0.14
N7	0.61	0.63	0.63	0.63
O8	0.33	0.39	0.36	0.37
H9	-0.35	-0.32	-0.32	-0.32
H10	-0.34	-0.48	-0.30	-0.31
H11	-0.22	-0.27	-0.19	-0.19
H12	-0.23	-0.20	-0.35	-0.29
H13	-0.34	-0.31	-0.34	-0.44
S14	0.62†	0.53	0.46	0.51
O15	0.73†	0.74	0.73	0.72
H16	-0.34†	-0.38	-0.37	-0.38

Los números incluyen la carga positiva del núcleo.

†Cargas atómicas parciales de los átomos del radical SOH en el vacío con carga total -1.

En la Tabla 5.20 presentamos las longitudes de enlace de citosina y las estructuras SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} . Los valores de las estructuras azufradas presentan muy ligeras desviaciones con respecto a los valores de citosina, dándose la mayor desviación para SOH^{-4} en el enlace $H10-N7$ y para las estructuras SOH^{-5} y SOH^{-6} en el enlace $H13-N1$. En lo que corresponde a los valores de los ángulos de enlace de las estructuras SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} , éstos están reportados en la Tabla 5.21, donde puede verse que los ángulos que presentan mayores variaciones son aquellos cuyos hidrógenos son los involucrados en las interacciones con el radical SOH^{-} .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos
 5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.20. Longitudes de enlace en citosina y los sistemas azufrados SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} (carga -1).

Átomo	Citosina	SOH^{-4}	SOH^{-5}	SOH^{-6}
$N1 - C2$	1.450	1.448 (-0.002)	1.431 (-0.019)	1.429 (-0.021)
$C2 - N3$	1.386	1.373 (-0.013)	1.403 (0.017)	1.400 (0.014)
$N3 - C4$	1.335	1.356 (0.021)	1.334 (-0.001)	1.335 (0.000)
$C4 - C5$	1.450	1.462 (0.012)	1.436 (-0.014)	1.435 (-0.015)
$C5 - C6$	1.376	1.369 (-0.007)	1.388 (0.012)	1.388 (0.012)
$C6 - N1$	1.369	1.379 (0.010)	1.359 (-0.010)	1.361 (-0.008)
$N7 - C4$	1.387	1.352 (-0.035)	1.416 (0.029)	1.415 (0.028)
$O8 - C2$	1.238	1.251 (0.013)	1.245 (0.007)	1.246 (0.008)
$H9 - N7$	1.022	1.020 (-0.002)	1.024 (0.002)	1.024 (0.002)
$H10 - N7$	1.020	1.050 (0.036)	1.023 (0.003)	1.023 (0.003)
$H11 - C5$	1.092	1.092 (0.000)	1.093 (0.001)	1.093 (0.001)
$H12 - C6$	1.094	1.095 (0.001)	1.098 (0.004)	1.100 (0.006)
$H13 - N1$	1.023	1.020 (-0.003)	1.072 (0.049)	1.062 (0.039)
$O - S$	1.867†	1.880 (0.013)	1.854 (- 0.013)	1.869 (0.002)
$O - H$	0.980†	0.980 (0.000)	0.980 (0.000)	0.980 (0.000)

Las dimensiones están en Å. Los números en los paréntesis representan las desviaciones con respecto a los valores de citosina sola. Los últimos renglones muestran las longitudes de los enlaces de SOH^{-} (con carga -1) para cada caso. †Longitudes de enlace en el compuesto SOH^{-} en el vacío (con carga -1).

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.21. Ángulos de enlace en citosina y los sistemas azufrados SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} (carga -1).

Átomo	Citosina	SOH^{-4}	SOH^{-5}	SOH^{-6}
$C2\ N1\ C6$	123.4	123.0 (-0.4)	123.0 (-0.4)	123.1 (-0.3)
$C2\ N1\ H13$	115.2	115.2 (0.0)	122.3 (7.1)	120.6 (5.4)
$C6\ N1\ H13$	121.4	121.8 (0.4)	114.7 (-6.7)	116.3 (-5.1)
$N1\ C2\ N3$	116.1	117.0 (0.9)	116.6 (0.5)	116.8 (0.7)
$N1\ C2\ O8$	118.3	117.0 (-1.3)	120.2 (1.9)	119.9 (1.6)
$N3\ C2\ O8$	125.6	126.0 (0.4)	123.2 (-2.4)	123.3 (-2.3)
$C2\ N3\ C4$	120.2	120.2 (0.0)	119.6 (-0.6)	119.4 (-0.8)
$N3\ C4\ C5$	124.3	123.3 (-1.0)	124.5 (0.2)	124.5 (0.2)
$N3\ C4\ N7$	116.7	119.2 (2.5)	116.2 (-0.5)	116.1 (-0.6)
$C5\ C4\ N7$	119.0	117.6 (-1.4)	119.3 (0.3)	119.4 (0.4)
$C4\ C5\ C6$	116.2	116.8 (0.6)	115.9 (-0.3)	116.0 (-0.2)
$C4\ C5\ H11$	122.5	120.4 (-2.1)	122.7 (0.2)	122.6 (0.1)
$C6\ C5\ H11$	121.2	122.8 (1.6)	121.4 (0.2)	121.3 (0.1)
$N1\ C6\ C5$	119.8	119.8 (0.0)	120.4 (0.6)	120.1 (0.3)
$N1\ C6\ H12$	117.2	117.0 (-0.2)	114.4 (-2.8)	114.1 (-3.1)
$C5\ C6\ H12$	123.0	123.2 (0.2)	125.2 (2.2)	125.7 (2.7)
$C4\ N7\ H9$	114.6	118.0 (3.4)	110.8 (-3.8)	110.9 (-3.7)
$C4\ N7\ H10$	118.3	121.5 (3.2)	114.2 (-4.1)	114.2 (-4.1)
$H9\ N7\ H10$	116.0	120.5 (4.5)	112.6 (-3.4)	112.6 (-3.4)
$S\ O\ H$	99.7 [†]	100.8 (1.1)	101.2 (1.5)	101.9 (2.2)

Las dimensiones están en grados. números en los paréntesis representan las desviaciones con respecto a los valores de citosina sola.

[†]Ángulo SOH del compuesto SOH^{-} en el vacío (con carga -1).

En la Tabla 5.22 presentamos los valores de la función de Fukui que mide la susceptibilidad ante ataques electrofílicos f^{-} para la citosina sola y las estructuras azufradas SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} . Para el caso de la estructura SOH^{-4} los sitios reactivos ante este tipo de ataque son el carbono $C5$, el oxígeno $O8$. Mientras que para las SOH^{-5} y SOH^{-6} , el sitio reactivo resulta ser el oxígeno $O8$. En el caso de las tres estructuras, sólo el azufre en el radical prevalece como sitio reactivo.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.22. Función de Fukui f_i^- de citosina y los sistemas azufrados SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} .

Átomo	Citosina	SOH^{-4}	SOH^{-5}	SOH^{-6}
N1	0.03	0.04	0.02	0.01
C2	0.09	0.06	0.08	0.07
N3	0.08	0.04	0.07	0.06
C4	0.05	0.04	0.05	0.04
C5	0.13	0.10	0.08	0.09
C6	0.06	0.05	0.05	0.05
N7	0.04	0.01	0.03	0.04
O8	0.20	0.13	0.14	0.13
H9	0.05	0.04	0.03	0.03
H10	0.04	-0.01	0.04	0.04
H11	0.07	0.04	0.06	0.06
H12	0.07	0.06	0.02	0.01
H13	0.07	0.05	-0.01	0.02
S14	0.67†	0.25	0.23	0.25
O15	0.24†	0.04	0.08	0.05
H16	0.09†	0.03	0.03	0.03

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque electrofílico.

†Valor de f_i^- para los núcleos del radical SOH .

Los valores de la función de Fukui que mide la susceptibilidad ante ataques nucleofílicos f^+ son presentados en la Tabla 5.23. De estos datos podemos concluir que la susceptibilidad de citosina ante ataques nucleofílicos se ve considerablemente mermada ante la interacción con el radical SOH^- . En las estructuras SOH^{-4} y SOH^{-5} tanto el azufre y el oxígeno continúan siendo sitios reactivos en el radical. Mientras que para la estructura SOH^{-6} sólo aparece como sitio reactivo el azufre del radical.

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos
 5.2 Interacción entre citosina y los radicales HSO y SOH

Tabla 5.23. Función de Fukui f_i^+ de citosina y los sistemas azufrados SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} .

Átomo	Citosina	SOH^{-4}	SOH^{-5}	SOH^{-6}
N1	0.01	0.00	-0.02	-0.01
C2	0.07	0.05	0.06	0.05
N3	0.08	0.02	0.02	0.03
C4	0.11	0.05	0.03	0.03
C5	0.07	0.02	0.03	0.04
C6	0.18	0.03	0.04	0.04
N7	0.04	-0.01	0.02	0.01
O8	0.09	0.07	0.05	0.06
H9	0.07	0.03	0.03	0.03
H10	0.06	-0.05	0.03	0.02
H11	0.08	-0.03	0.03	0.03
H12	0.08	0.03	-0.04	-0.06
H13	0.08	0.04	-0.02	-0.01
S14	0.74†	0.63	0.55	0.59
O15	0.18†	0.10	0.13	0.09
H16	0.09†	0.05	0.06	0.06

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque nucleofílico.

†Valor de f_i^+ para los núcleos del radical SOH .

En la Tabla 5.24 presentamos los valores de la función de Fukui f^0 , que mide la susceptibilidad ante ataques con radicales, para la citosina sola y las estructuras SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} . Los resultados obtenidos señalan que el sitio reactivo en la estructura SOH^{-4} es el oxígeno O8. Mientras que la citosina en las estructuras SOH^{-5} y SOH^{-6} no presenta sitios reactivos ante ataques con radicales. En lo que al radical SOH^- se refiere, el azufre y el oxígeno continúan siendo sitios activos en la estructura SOH^{-5} , sin embargo la reactividad del oxígeno se ve mermada en las estructuras SOH^{-4} y SOH^{-6} .

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.3 Interacción entre citosina y bióxido de azufre SO_2

Tabla 5.24. Función de Fukui f_i^0 de citosina y los sistemas azufrados SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} .

Átomo	Citosina	SOH^{-4}	SOH^{-5}	SOH^{-6}
N1	0.020	0.020	0.000	0.000
C2	0.080	0.055	0.070	0.060
N3	0.080	0.030	0.045	0.045
C4	0.080	0.045	0.040	0.035
C5	0.100	0.060	0.055	0.065
C6	0.120	0.040	0.045	0.045
N7	0.040	0.000	0.025	0.025
O8	0.145	0.100	0.095	0.095
H9	0.060	0.035	0.030	0.030
H10	0.050	-0.030	0.035	0.030
H11	0.075	0.005	0.045	0.045
H12	0.075	0.045	-0.010	-0.025
H13	0.075	0.045	-0.015	0.005
S14	0.705†	0.440	0.390	0.420
O15	0.210†	0.070	0.105	0.070
H16	0.090†	0.040	0.045	0.045

*Funciones de Fukui condensadas para el caso del ataque con radicales.

†Valor de f_i^0 para los núcleos del radical SOH .

5.3. Interacción entre citosina y bióxido de azufre SO_2

De la interacción entre citosina y el SO_2 no obtuvimos estructura de enlace alguna, es decir, donde el bióxido se enlazara a algún átomo de citosina. Esta situación puede tener su origen en la naturaleza química del bióxido, ya que éste es un buen agente reductor (es propenso a ceder electrones) [117, 118]. Por lo que hemos visto de los análisis de Mulliken a lo largo de este trabajo, citosina interacciona preferentemente con sustancias que atraen hacia sí carga electrónica.

5.4. Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo, tenemos que para el caso particular del H_2S el azufre atrae para sí una cierta cantidad de carga negativa de sus hidrógenos, dejando a estos hidrógenos parcialmente descubiertos y viables a caer en pozos de potencial como los que ofrecen N3 y O8 en citosina (lugares que son ocupados por hidrógenos de

5. Interacción entre citosina y algunos compuestos de azufre selectos

5.4 Conclusiones

guanina en el correspondiente par de Watson-Crick). Mientras que compuestos azufrados que cuenten con electrones sin aparear, tal y como es el caso de los radicales HSO y SOH pueden reaccionar con citosina y proporcionar nuevas estructuras.

Los valores de las energías de citosina interactuando con los radicales HSO y SOH , cuando el sistema completo cuenta con carga +1, señalan que las estructuras SOH^{+1} y SOH^{+3} son más estables que sus contrapartes HSO^{+1} y HSO^{+3} . Sin embargo, la citosina en las estructuras SOH^{+1} y SOH^{+3} presenta una mayor deformación con respecto a citosina sola. Cuando el sistema completo cuenta con carga +1, el radical HSO^{+} no logra enlazarse a ningún carbono cuando interactúa con el enlace $C5 - C6$, mientras que el radical SOH^{+} sí se enlaza a citosina en el carbono $C5$.

Las energías de las estructuras SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} , señalan que los puentes de hidrógeno entre citosina y el radical SOH^{-} (cuando todo el sistema tiene carga -1) son estables. Las energías de deformación de SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6} son relativamente pequeñas. Además, las distancias entre citosina y el compuesto azufrado son más cortas en los casos del radical SOH^{-} que en los casos con el H_2S , salvo en la estructura SOH^{-5} .

Los valores de los índices de Fukui muestran que los sitios predominantemente reactivos en las estructuras azufradas con carga positiva (estructuras HSO^{+1} y HSO^{+3} y estructuras SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3}), resultan ser los núcleos de oxígeno y de azufre del radical. En el caso de las interacciones con carga negativa (estructuras SOH^{-4} , SOH^{-5} y SOH^{-6}), los sitios reactivos de citosina disminuyen considerablemente su susceptibilidad ya sea ante ataques electrofílicos, nucleofílicos o con radicales.

Los resultados presentados señalan que el radical SOH es más agresivo para citosina que el radical HSO y los compuestos H_2S y SO_2 . No obstante, esta reactividad se ve regida por la carga total del sistema, ya que las variaciones significativas provocadas sobre citosina se dan en el caso de carga +1.

Capítulo 6

Conclusiones generales

6. Conclusiones generales



En este trabajo hemos analizado las interacciones de citosina con azufre atómico y algunos compuestos azufrados. Hemos encontrado que en los casos de interacción de citosina con azufre atómico, el radical HSO^+ y el hidróxido de azufre SOH^+ (el símbolo $^+$ significa que cuentan con carga +1) ocurren enlaces dando lugar a nuevas estructuras referidas como derivados sulfurados de citosina. En todos los casos, los enlaces han ocurrido a través del átomo de azufre con átomos de citosina: nitrógeno $N3$, el enlace $C5 - C6$ y el oxígeno $O8$. Estos enlaces provocan alteraciones en la estructura geométrica y electrónica en citosina. En los casos donde citosina interactúa con ácido sulfhídrico H_2S y el hidróxido de azufre SOH^- (con carga -1) el resultado es la formación de puentes de hidrógeno, que también provocan variaciones en citosina aunque menos significativas.

Hemos cuantificado los cambios que sufre citosina debido a la presencia de azufre y los compuestos azufrados señalados. En el caso particular de la interacción de citosina con azufre atómico, un análisis puramente energético señala la existencia de dos estructuras azufradas degeneradas, las cuales resultaron ser las más estables. La mayor deformación de citosina ocurre en la estructura en que el azufre se pega al enlace $C5 - C6$. Los espectros vibracionales de las estructuras de citosina con azufre atómico presentan diferencias que incluyen desde corrimientos en frecuencia hasta la aparición de nuevos modos normales de vibración, íntimamente ligados con la posición donde el azufre se enlace a citosina. Sin embargo, no encontramos modo normal alguno donde el azufre funja como principal protagonista. Las cargas parciales de Mulliken, la reorientación y variación en la magnitud del momento dipolar eléctrico dejan en claro que la influencia del azufre en citosina modifica la distribución electrónica de la base nucleica, mientras que el análisis de la densidad nos ha indicado que para ciertas estructuras ocurre transferencia de carga de citosina al azufre. El análisis del potencial electrostático molecular no sólo nos permite seguir valorando los cambios en citosina provocados por el azufre, sino que también funge de gran ayuda para percibir mejor las consecuencias de estas variaciones, ya que nos ha dejado en claro que las variaciones electrónicas que sufre citosina comprometen y reorganizan las zonas reactivas de citosina. Por ejemplo los pozos de potencial con que cuenta citosina sola, que son los pozos con los que forma puentes de hidrógeno con guanina, sufren disminución en su profundidad y corrimientos espaciales. Las variaciones en las zonas reactivas de citosina también han sido monitoreadas a través de las funciones de Fukui condensadas. Los valores de estas funciones muestran que las estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$ son más susceptibles a ataques nucleofílicos y que citosina sola es más susceptible a ataques con radicales.

En lo que se refiere a la interacción de citosina con el ácido sulfhídrico, encontramos que este compuesto azufrado forma puentes de hidrógeno con la citosina a través del

6. Conclusiones generales

N3 y *O8* (Figura 5.1). La naturaleza de estos puentes es relativamente más débil que los puentes que pueda formar citosina con agua pues son relativamente largos en comparación a la definición ordinaria de puente de hidrógeno [107]. Esta diferencia descansa en la naturaleza del azufre, que compite fuertemente con la citosina por el protón, formando puentes de hidrógeno anómalos [113, 115].

Para el caso particular del radical *HSO* y el hidróxido de azufre *SOH*, encontramos que el hecho de que ocurran o no enlaces con citosina depende de la carga del radical. Esto es cuando *HSO* y *SOH* son radicales positivos, se enlazan a través del átomo de azufre a la citosina. Mientras que cuando son radicales negativos, sólo el *SOH* es lo suficientemente reactivo ante citosina y se obtienen puentes de hidrógeno.

Las estructuras derivadas de la interacción entre citosina y los radicales con carga positiva muestran que los enlaces con citosina ocurren en sus átomos *N3* y *O8*, tal como en el caso del azufre atómico. Solamente el *SOH*⁺ logra afectar al enlace *C5*–*C6* de citosina al enlazarse al *C5* (estructura *SOH*⁺²). De las cinco estructuras derivadas de esta interacción (figuras 5.2 y 5.3), encontramos que las más estables resultaron ser *SOH*⁺², *HSO*⁺¹ y *HSO*⁺³. Aún cuando la de energía más baja es *SOH*⁺², mencionamos las otras dos también, porque la diferencia entre ellas es de apenas 2.435 y 3.642 *kcal/mol*. La citosina sufre su mayor deformación en la estructura *SOH*⁺². Ya hemos mencionado que de la interacción entre citosina y los radicales con carga negativa, sólo en la interacción de citosina con el radical *SOH*⁻ (radical negativo hidróxido de azufre) obtuvimos derivados azufrados: la formación de puentes de hidrógeno a través del oxígeno del radical con el *H10* (estructura *SOH*⁻⁴), el *H12* (*SOH*⁻⁵) y el *H13* de citosina (*SOH*⁻⁶). Y aún cuando las energías de deformación de citosina para estos tres casos son apenas de entre los 2 y 3.5 *kcal/mol*, la influencia del radical sí provoca cambios significativos en las cargas parciales de Mulliken de los hidrógenos involucrados en los puentes. Estos resultados nos permiten apreciar que la reactividad de los radicales *HSO* y *SOH* ante citosina se ve potenciada cuando tienen carga +1. En las estructuras de citosina con radicales positivos, el sitio reactivo es el azufre y en menor medida, el oxígeno del radical. En las estructuras *SOH*⁻⁴, *SOH*⁻⁵ y *SOH*⁻⁶, los sitios reactivos de citosina se ven mermados por la interacción con el radical *SOH*⁻. Sin lugar a dudas, el hidróxido de azufre *SOH* es más agresivo para citosina que el radical *HSO*.

En el caso particular del dióxido de azufre *SO*₂, esperábamos que de alguna manera provocara variaciones en la citosina, ya que en la literatura a este óxido se le asocia con alteraciones metabólicas y estructurales en plantas (como alteraciones en la fijación fotosintética del dióxido de carbono *CO*₂ y en el metabolismo energético, y con la desintegración de membranas cloroplásticas en el tejido maduro de algunas especies de pinos) [21, 22, 23] y en los cambios de concentración poblacional de ciertos animales [25]. Sin embargo, no obtuvimos estructura alguna donde *SO*₂ (con carga neutra) se enlazara a citosina.

6. Conclusiones generales

La conclusión más importante de este trabajo es que, ya sea que se trate de azufre atómico, ácido sulfhídrico o los radicales HSO^+ y/o SOH^+ , las posiciones clave de enlace de estas sustancias con citosina son: $N3$, $C5$, $C6$ y $O8$. Las consecuencias inmediatas de estos enlaces sobre el $N3$ y el $O8$, en el caso especial de las estructuras $S1$ y $S3$, son las posibles inhibiciones de las formaciones de los correspondientes pares de *Watson-Crick*. En el caso particular de la estructura $S2$, donde el azufre está fuera del plano molecular principal, puede comprometer la distribución electrónica de sus bases nucleicas vecinas en el apilamiento para formar hélices. En los casos de las demás estructuras: HSO^{+1} , HSO^{+3} , SOH^{+1} , SOH^{+2} y SOH^{+3} , sus tamaños y sus naturalezas son tales que su posible participación en la estructura del *ADN* o del *ARN* puede provocar en daños locales comprometiendo toda la estructura del segmento donde se localizan. Ciertamente, este trabajo podría profundizarse más si se analizaran las interacciones de las estructuras aquí discutidas con otras bases nucleicas, o formando parte de fragmentos de ácidos nucleicos, o considerando el medio ambiente (acuoso). Pero sin duda alguna el estudio de las interacciones moleculares de sistemas como las bases nucleicas sigue siendo un vasto territorio de exploración.

En general, los puntos más relevantes de esta tesis doctoral pueden ser sintetizados en las siguientes líneas:

- A diferencia de la tendencia en la literatura al estudio de la interacción de las bases nucleicas con metales [6, 7], se estudió la interacción de citosina sola con azufre atómico.
- Se exploraron las zonas reactivas de citosina en la interacción con azufre.
En la literatura se señala que el sitio predominantemente activo en citosina para la interacción con compuestos azufrados es el oxígeno $O8$ (en la formación de tiocitosina). En este trabajo se demostró que a parte del $O8$, citosina cuenta con otros 2 sitios que favorecen la interacción con azufre: $N3$ y $C5 - C6$.
- Encontramos que en la interacción de citosina con azufre atómico las estructuras más estables son aquellas que se forman cuando el azufre se enlaza a los sitios $N3$ y $C5 - C6$ (estructuras $S1$ y $S2$).
- Aún cuando las estructuras $S1$ y $S2$ provocan variaciones relativamente pequeñas en las propiedades de citosina (como el espectro vibracional y las cargas de Mulliken), a través de los potenciales electrostáticos moleculares mostramos que afectan en la formación de pares de *Watson-Crick*. En la estructura $S3$ los pozos de potencial que participan en los pares de *Watson-Crick* desaparecen.
- Analizamos la interacción de citosina con los radicales azufrados SOH y HSO .

6. Conclusiones generales

En la literatura se encuentra reportada la marcada susceptibilidad de citosina a la interacción con radicales [90, 91, 92, 93], pero los estudios se enfocan casi exclusivamente a la interacción de esta base nucleica con el radical OH .

- Demostramos que, en la interacción entre citosina y los radicales azufrados SOH y HSO , la carga total del sistema juega un papel determinante en la formación de nuevas estructuras.

El enlace entre citosina y los radicales SOH y HSO sólo ocurre cuando el sistema está cargado positivamente. El enlace siempre ocurre a través del azufre del radical.

- Encontramos que el sitio $C4$ de citosina sola no es un sitio reactivo ante las interacciones con azufre, ni cuando este último se encuentra en estado atómico ni cuando se encuentra formando parte de radicales. Pero hay que hacer notar que en la literatura se encuentra reportado como reactivo ante ataques con radicales [88].
- Obtuvimos que, para el caso particular de la interacción entre el enlace $C5 - C6$ de citosina sola y compuestos azufrados, el sitio carbono $C5$ es el núcleo predominantemente reactivo y propicio para la formación de nuevas estructuras, en oposición a lo reportado en la literatura, donde se favorece como sitio reactivo al carbono $C6$ [88].
- Presentamos la susceptibilidad de citosina a formar puentes de hidrógeno anómalos al interactuar con compuestos azufrados como el sulfuro de hidrógeno H_2S y el radical SOH cuando este último cuenta con carga negativa.
- En las estructuras azufradas obtenidas, ya sean productos de la interacción de citosina con azufre atómico o con los radicales SOH y HSO , el sitio predominantemente reactivo resulta ser el azufre.
- En el caso particular de citosina sola y dióxido de azufre SO_2 , no observamos interacción alguna.

Apéndice A

*DFT aplicada a He atómico:
funcionales de Thomas-Fermi y
Dirac*



Para ejemplificar el uso de *DFT* presentaremos su aplicación al átomo de helio ($Z = 2$) usando el funcional de energía cinética de Thomas-Fermi (*TF*) [49, 50, 51, 52] y el funcional de energía de intercambio de Dirac [53].

Empezamos por proponer una densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ de prueba que decae en forma exponencial,

$$\rho(\mathbf{r}) = p \exp(-\alpha r) \quad (\text{A.1})$$

donde p es una constante cuyo valor queda determinado por la condición de normalización,

$$\int p \exp(-\alpha r) d^3r = Z = 2 \quad (\text{A.2})$$

y α es un parámetro libre que determinaremos mediante la condición de obtener la mínima energía del sistema.

$$\frac{\delta E[\rho\mathbf{r}]}{\delta \rho\mathbf{r}} = 0$$

La distribución electrónica $\rho(\mathbf{r})$ es físicamente aceptable porque satisface las condiciones de una densidad *n-representable*.¹ Por otro lado, $\rho(\mathbf{r})$ presenta simetría esférica, por lo que podemos hacer uso de coordenadas esféricas en (A.2).²

$$\int p \exp(-\alpha r) r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi = 4\pi p \int_0^\infty r^2 \exp(-\alpha r) dr = 2$$

de donde resulta que la constante de normalización p es:

$$p = \frac{\alpha^3}{4\pi}$$

La densidad electrónica de prueba normalizada queda como:

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{\alpha^3}{4\pi} \exp(-\alpha r) \quad (\text{A.3})$$

A continuación vamos a evaluar cada término del funcional de energía de Thomas y Fermi (ecuación 2.11), haciendo uso de la densidad electrónica de prueba dada en la ecuación (A.3). Empezamos por el término que involucra al potencial externo $v(r) = -Z/r$, para lo cual debemos resolver la integral:

$$-Z \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r} d^3r = -Z\alpha^3 \int_0^\infty r \exp(-\alpha r) dr = -Z\alpha$$

¹ Una densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ es *n-representable* sí y sólo sí puede ser calculada a partir de una función de onda (ver capítulo 2 para más detalles).

² Hacemos notar que $\int_0^\infty r^n \exp(-\alpha r) dr = \Gamma(n+1)/\alpha^{n+1}$, donde Γ es la función gamma [119].

Pasamos ahora a calcular el funcional de energía cinética $T_{TF}[\rho(\mathbf{r})]$.

$$\begin{aligned} T_{TF}[\rho(\mathbf{r})] &= C_k \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d^3r = 4\pi C_k \int_0^\infty r^2 \left[\frac{\alpha^3}{4\pi} \exp(-\alpha r) \right]^{5/3} \\ &= \frac{\alpha^5}{(4\pi)^{2/3}} C_k \int_0^\infty r^2 \exp\left(-\frac{5}{3} \alpha r\right) dr \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Resolviendo la integral y tomando en cuenta que la constante C_k^{TF} vale aproximadamente 2.8712, podemos reescribir (A.4) como

$$E_{TF} = 0.2295 \alpha^2 \quad (\text{A.5})$$

Considerando la contribución del término de intercambio de Dirac (ecuación 2.17):

$$E_x = -4\pi C_x \int_0^\infty r^2 \left[\frac{\alpha^3}{4\pi} \exp(-\alpha r) \right]^{4/3} dr \quad (\text{A.6})$$

y sabiendo que $C_x \approx 0.7386$ tenemos

$$E_x = -0.2681 \alpha \quad (\text{A.7})$$

Sólo falta calcular la interacción coulombiana entre electrones, la cual está dada por la ecuación:

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r'$$

que al introducir la expresión de la densidad da:

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{\alpha^6}{32\pi^2} \int \int \frac{\exp\{-\alpha(r+r')\}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r' = \frac{5}{8} \alpha \quad (\text{A.8})$$

La solución de esta integral puede verse al final de este apéndice. Así, podemos escribir la energía con base al funcional Thomas-Fermi-Dirac [49, 50, 51, 52] como:

$$E_{TFD}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) v(r) d^3r + E_{TF}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_x[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{A.9})$$

de forma explícita tenemos:

$$\begin{aligned} E_{TFD}[\rho(\mathbf{r})] &= \int \rho(\mathbf{r}) v(r) d^3r + C_k \int \rho^{5/3}(\mathbf{r}) d^3r \\ &\quad + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r' - C_x \int \rho(\mathbf{r})^{4/3} d^3r \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

y en términos del parámetro libre α .

$$E_{TFD} = -Z\alpha + 0.2295 \alpha^2 + \frac{5\alpha}{8} - 0.2681 \alpha$$

Pero para el átomo de helio el número atómico Z vale 2.

$$E_{TFD} = -1.6431 \alpha + 0.2295 \alpha^2 \quad (\text{A.11})$$

Lo siguiente que necesitamos hacer es calcular el valor de α que minimiza la ecuación (A.11). Para ello, derivaremos E_{TFD} con respecto a α , e igualaremos a cero la ecuación resultante.³

$$\frac{\partial E_{TFD}}{\partial \alpha} = 0$$

De donde resulta que $-1.6431 + 0.4590 \alpha = 0$ y $\alpha = 3.58$. Con este valor de α la energía de Thomas-Fermi-Dirac vale

$$E_{TFD} = -2.9411 \text{ u.a.} \quad (\text{A.12})$$

La energía calculada por el método Hartree-Fock da -2.8615 u.a. [120], mientras que la energía exacta vale -2.9037 u.a. [121].⁴ Debemos aclarar que el resultado aquí obtenido para el átomo de helio no es el mejor resultado que pueda obtenerse, al menos hay dos puntos en su contra:

- El número de electrones de nuestro sistema es 2 y los funcionales Thomas-Fermi y de Dirac están contruidos con bases estadísticas, válidas para sistemas con muchos fermiones. Es decir, los funcionales Thomas-Fermi y de Dirac dan una mejor aproximación al valor exacto para cuando el sistema cuenta con un gran número de partículas.
- En la expresión de la energía total E_{TFD} no hemos tomado en cuenta la energía de correlación. La energía de correlación del He es de -0.042 u.a. [122].

³ De acuerdo al segundo teorema de Hohenberg y Kohn, se debe satisfacer que $\delta E_{TFD}/\delta \rho = 0$, ecuación que no implica llevar a cabo todas las integrales que aparecen en E_{TFD} . Sin embargo, nótese que en el texto lo que se ha calculado es la derivada parcial $\partial E_{TFD}/\partial \alpha = 0$ para encontrar el valor de parámetro variacional α que minimiza a la energía E_{TFD} , procedimiento que sí nos obliga a calcular todas las integrales de E_{TFD} . No obstante, es posible demostrar que ambos procesos llevan al mismo resultado.

⁴ Las siglas *u.a.* significan unidades atómicas de energía, $1 \text{ u.a.} = 27.2113834 \text{ eV}$.

Cálculo de la interacción coulombiana para el átomo de He, asumiendo una distribución electrónica tipo $\rho(\mathbf{r}) = [\alpha^3/(4\pi)] \cdot \exp(-\alpha r)$

Al considerar la interacción entre dos electrones, cuya distribución electrónica es $\rho(\mathbf{r}) = [\alpha^3/4\pi] \cdot \exp(-\alpha r)$, la expresión a evaluar es:

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 = \frac{\alpha^6}{32\pi^2} \int \int \frac{\exp\{-\alpha(r_1 + r_2)\}}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \quad (\text{A.13})$$

como se señala en la ecuación (A.8). Vamos a concentrarnos en la integral

$$I = \int \int \frac{\exp\{-\alpha(r_1 + r_2)\}}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \quad (\text{A.14})$$

en donde el denominador del integrando de la ecuación anterior puede ser reescrito utilizando el desarrollo multipolar [119], esto es

$$\frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} = \frac{1}{r_{12}} = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=-k}^k \frac{(k - |m|)!}{(k + |m|)!} \frac{r_{<}^k}{r_{>}^{k+1}} P_k^{|m|}(\cos \theta_1) P_k^{|m|}(\cos \theta_2) \exp\{im(\phi_1 - \phi_2)\} \quad (\text{A.15})$$

donde $P_k^{|m|}(\cos \theta_i)$ es un polinomio asociado de Legendre. Ahora, vamos a sustituir $1/r_{12}$ dado en la ecuación (A.15) en la expresión (A.14).

$$I = \int \int \exp\{-\alpha(r_1 + r_2)\} \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=-k}^k \frac{(k - |m|)!}{(k + |m|)!} \frac{r_{<}^k}{r_{>}^{k+1}} P_k^{|m|}(\cos \theta_1) P_k^{|m|}(\cos \theta_2) \times \exp\{im(\phi_1 - \phi_2)\} r_1^2 dr_1 r_2^2 dr_2 \sin \theta_1 \sin \theta_2 d\theta_1 d\theta_2 d\phi_1 d\phi_2 \quad (\text{A.16})$$

Dada la naturaleza de la ecuación, podemos integrar el término de fase de manera independiente,

$$\int_0^{2\pi} \exp(im\phi) d\phi = \begin{cases} 0 & m \neq 0 \\ 2\pi & m = 0 \end{cases} \quad (\text{A.17})$$

Lo cual nos restringe a trabajar con un único valor $m = 0$. Haciendo uso de este valor, la integración sobre θ en (A.16) se puede realizar independientemente de la contribución radial.

$$\int_0^{\pi} P_k^0(\cos \theta) \sin \theta d\theta = \begin{cases} 0 & k \neq 0 \\ 2 & k = 0 \end{cases} \quad (\text{A.18})$$

Los resultados en (A.18) imponen una nueva restricción para k , esto es, k debe ser cero para no tener una solución trivial. Tomando en cuenta este hecho, la integral resultante a resolver es:

$$I = (4\pi)^2 \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{\exp\{-\alpha(r_1 + r_2)\}}{r_>} r_1^2 r_2^2 dr_1 dr_2 \quad (\text{A.19})$$

Las integrales sobre r_1 y r_2 están acopladas por medio del término $r_>$. No obstante, vamos a integrar primero sobre la variable r_2 (aunque igualmente se podría integrar primeramente sobre la variable r_1).

$$I = (4\pi)^2 \int_0^\infty r_1^2 \exp(-\alpha r_1) \left[\int_0^\infty \frac{r_2^2 \exp(-\alpha r_2)}{r_>} dr_2 \right] dr_1 \quad (\text{A.20})$$

Haciendo uso del resultado

$$\begin{aligned} \int_0^\infty \frac{1}{r_>} \exp(-\alpha r_2) r_2^2 dr_2 &= \int_0^{r_1} \frac{1}{r_1} \exp(-\alpha r_2) r_2^2 dr_2 + \int_{r_1}^\infty \frac{1}{r_2} \exp(-\alpha r_2) r_2^2 dr_2 \\ &= \frac{2}{r_1 \alpha^3} \left\{ 1 - \exp(-\alpha r_1) \left[1 + \frac{r_1 \alpha}{2} \right] \right\} \end{aligned} \quad (\text{A.21})$$

la ecuación (A.20) queda como

$$\frac{I}{(4\pi)^2} = \int_0^\infty r_1^2 \exp(-\alpha r_1) \frac{2}{r_1 \alpha^3} \left\{ 1 - \exp(-\alpha r_1) \left[1 + \frac{\alpha r_1}{2} \right] \right\} dr_1$$

Haciendo un poco de álgebra, separamos los diferentes términos que aparecen entre corchetes.

$$\frac{I}{(4\pi)^2} = \frac{2}{\alpha^3} \int_0^\infty \left\{ r_1 \exp(-\alpha r_1) - r_1 \exp(-2\alpha r_1) - \frac{\alpha}{2} r_1^2 \exp(-2\alpha r_1) \right\} dr_1$$

Las soluciones a estas últimas integrales son las funciones Gama de los argumentos correspondientes [119], lo que nos permite escribir:

$$\frac{I}{(4\pi)^2} = \frac{2}{\alpha^3} \left\{ \frac{\Gamma(2)}{\alpha^2} - \frac{\Gamma(2)}{(2\alpha)^2} - \frac{\alpha}{2} \frac{\Gamma(3)}{(2\alpha)^3} \right\} = \frac{2}{\alpha^5} \left(\frac{5}{8} \right) \quad (\text{A.22})$$

Sustituyendo el valor final de I dado en la ecuación (A.22) en $J[\rho]$ tenemos

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{\alpha^6}{32\pi^2} I = \left(\frac{5}{8} \right) \alpha \quad (\text{A.23})$$

Esta es la energía de interacción electrón-electrón para el átomo de He suponiendo una distribución electrónica del tipo $\rho(\mathbf{r}) = [\alpha^3/(4\pi)] \cdot \exp(-\alpha r)$.

Apéndice B

*DFT aplicada a He atómico:
funcionales de Weizsacker y Dirac*



os teoremas Hohenberg y Kohn [55] señalan la existencia de un funcional universal en términos de la densidad electrónica, a partir del cual podemos recuperar todas las características físicas del estado base de nuestro sistema. Pero los teoremas de Hohenberg y Kohn *no* nos indican cómo hemos de escribir este funcional. Por eso, tenemos la libertad de proponer o escoger al funcional que mejor describa al sistema.

En este apéndice vamos a atacar de nuevo el problema del helio atómico pero ahora empleando como funcional de energía cinética el *funcional de Weizsacker* [57], funcional más adecuado para este átomo que el de Thomas y Fermi (empleado en el apéndice A), porque el funcional de Weizsacker es construido considerando sistemas de una partícula.

El funcional de Weizsacker para la energía cinética es:

$$T_W[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{8} \int \frac{\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \nabla\rho(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} d^3r \quad (\text{B.1})$$

A grandes rasgos, para construir el funcional de Weizsacker se considera que nuestro sistema esta constituido por una partícula, y que la función de onda ψ que describe a esta partícula es proporcional a su orbital ϕ .

$$\psi \sim \phi$$

Sabiendo que la densidad electrónica es proporcional al cuadrado de la norma de la función de onda ψ , es decir $\rho(\mathbf{r}) \sim |\psi^*\psi|^2$, entonces deducimos que $\psi \sim \rho^{1/2}(\mathbf{r})$ de ahí que podemos relacionar la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ con la función orbital

$$\phi \sim \rho^{1/2}(\mathbf{r})$$

Para construir el funcional de Weizsacker T_W determinaremos el valor esperado E_k del operador estándar de energía cinética $T_k = -\frac{1}{2}\nabla^2$:

$$E_k = \int_0^\infty \psi^*(\mathbf{r}) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2\right) \psi(\mathbf{r}) d^3r$$

lo cual se traduce en términos del orbital en

$$E_k = -\frac{1}{2} \int_0^\infty \phi^*(\mathbf{r}) \nabla^2\phi(\mathbf{r}) d^3r \quad (\text{B.2})$$

empleando la *primer identidad de Green* [119]:

$$\int_0^\infty [\phi^*(\mathbf{r})\nabla^2\phi(\mathbf{r}) + \nabla\phi^*(\mathbf{r}) \cdot \nabla\phi(\mathbf{r})] d^3r = \int_0^\infty \phi^*(\mathbf{r})\hat{n} \cdot \nabla\phi(\mathbf{r}) d^2r$$

podemos reescribir (B.2) como:

$$E_k = \frac{1}{2} \int_0^\infty \nabla \phi^*(\mathbf{r}) \cdot \nabla \phi(\mathbf{r}) d^3r - \frac{1}{2} \int_0^\infty \phi^*(\mathbf{r}) \hat{n} \cdot \nabla \phi(\mathbf{r}) d^2r \quad (\text{B.3})$$

La integral de superficie

$$I_s = \int_0^\infty \psi^*(\mathbf{r}) \hat{n} \cdot \nabla \psi(\mathbf{r}) d^2r$$

en la ecuación (B.3) representa el flujo a través de la superficie. Como los límites de integración van desde cero a infinito, al integrar sobre toda la superficie el flujo total es cero. Entonces (B.3) queda como:

$$E_k = \frac{1}{2} \int_0^\infty \nabla \phi^*(\mathbf{r}) \cdot \nabla \phi(\mathbf{r}) d^3r \quad (\text{B.4})$$

y por lo tanto, también podemos obtener E_k en términos de $\rho(\mathbf{r})$, esto es, escribir E_k como un funcional:

$$E_k = \frac{1}{2} \int_0^\infty \nabla(\rho^{1/2}(\mathbf{r})) \cdot \nabla(\rho^{1/2}(\mathbf{r})) d^3r = \frac{1}{8} \int_0^\infty \frac{\nabla \rho(\mathbf{r}) \cdot \nabla \rho(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} d^3r$$

la energía E_k es el funcional de Weizsacker al cual nos referiremos como $T_W[\rho(\mathbf{r})]$ [57]:

$$T_W[\rho(\mathbf{r})] = E_k = \frac{1}{8} \int_0^\infty \frac{\nabla \rho(\mathbf{r}) \cdot \nabla \rho(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} d^3r \quad (\text{B.5})$$

Retomando el tema principal de este apéndice, vamos a calcular la energía total del átomo de helio considerando la misma densidad electrónica que empleamos en el apéndice A, pero ahora empleando $T_W[\rho(\mathbf{r})]$, para comparar los valores de la energía total obtenidos con diferentes funcionales para la energía cinética: $T_{TF}[\rho(\mathbf{r})]$ y $T_W[\rho(\mathbf{r})]$. De esta manera podemos ilustrar la importancia de la forma del funcional al tratar de resolver un problema con una densidad en común.

La densidad electrónica escogida es:

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{\alpha^3}{4\pi} \exp(-\alpha r) \quad (\text{B.6})$$

Sustituyendo (B.6) en (B.5), el funcional de Weizsacker queda como:

$$T_W = \frac{\alpha^5}{8(4\pi)} \int_0^\infty \exp(-\alpha r) r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi = \frac{\alpha^5}{8} \int_0^\infty r^2 \exp(-\alpha r) dr$$

B. DFT aplicada a He atómico: funcionales de Weizsacker y Dirac

$$T_W = \frac{\alpha^2}{4} \quad (\text{B.7})$$

EL funcional de energía total del sistema es:

$$E_{WD}[\rho(\mathbf{r})] = \int_0^\infty \rho(\mathbf{r}) v(r) d^3r + T_W[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_x[\rho(\mathbf{r})]$$

$E_{WD}[\rho(\mathbf{r})]$ es el funcional de energía total de Weizsacker (por la forma del funcional de energía cinética $T_W[\rho(\mathbf{r})]$) y de Dirac (por la forma del funcional de energía de intercambio $E_x[\rho(\mathbf{r})]$ que usaremos, ecuación 2.17). Nótese que en este funcional no se toma en cuenta la energía de correlación, ya que no contiene término alguno que describa esta contribución a la energía total. Sin embargo, para el caso particular del He atómico el empleo del funcional $E_{WD}[\rho(\mathbf{r})]$ es viable, ya que en este sistema no hay energía de correlación, no así para sistemas con un número mayor de electrones.

Para obtener el valor de la energía $E_{WD}[\rho(\mathbf{r})]$ vamos a emplear los resultados obtenidos en el apéndice A, pero introduciendo el valor de T_W (dado en la ecuación B.7) en lugar de T_{TF} en la energía E_{WD} :

$$E_{WD}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) v(r) d^3r + \frac{1}{8} \int \frac{\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \nabla\rho(\mathbf{r})}{\rho(\mathbf{r})} d^3r + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d^3r d^3r' - C_x \int \rho(\mathbf{r})^{4/3} d^3r$$

$$E_{WD} = -2 \alpha + 0.25 \alpha^2 + \frac{5}{8} \alpha - 0.2681 \alpha$$

$$E_{WD} = -1.6431 \alpha + 0.25 \alpha^2 \quad (\text{B.8})$$

ahora derivamos (B.8) con respecto al parámetro α , para encontrar el valor de α que minimiza a la energía

$$-1.6431 + 0.5 \alpha = 0 \quad \Rightarrow \quad \alpha = 3.2862 \quad (\text{B.9})$$

Al sustituir (B.9) en (B.8), el valor de la energía es $E_{WD}[\rho] = -2.6998 \text{ u.a.}$, resultado diferente al valor obtenido por el método Hartree-Fock $E_{HF} = -2.8615 \text{ u.a.}$ [120], y al de la energía exacta -2.9037 u.a.

La discrepancia entre el resultado obtenido usando el funcional de Weizsacker y el valor de la energía del apéndice A usando el funcional de Thomas-Fermi señala la importancia de escoger el funcional de energía según las características de nuestro sistema.

Apéndice C

*DFT aplicada a He atómico:
funcionales de Weizsacker y
Hartree-Fock*



En los apéndices A y B analizamos el átomo de helio desde el punto de vista de DFT, usando diferentes funcionales para expresar la energía cinética en función de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, y en ambos casos usamos el funcional de Dirac para la energía de intercambio. Al comparar los resultados obtenidos en los dos apéndices anteriores entre sí, vemos claramente la diferencia que existe al trabajar con uno u otro funcional, aún cuando se trate de la misma densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. En este apéndice, de nueva cuenta vamos a emplear el funcional de Weizsacker para la energía cinética porque para helio resulta ser más exacto que el funcional Thomas-Fermi, pero el funcional de energía de intercambio empleado será el de Hartree-Fock (HF). La densidad electrónica a emplear de nueva cuenta será:

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{\alpha^3}{4\pi} \exp(-\alpha r) \quad (\text{C.1})$$

Sin mucho detalle vamos a describir la construcción del funcional de la energía de intercambio de Hartree-Fock (que denotaremos como E_x^{HF}). Como primer paso, vamos a definir la función γ_1 en términos de los orbitales,

$$\gamma_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \phi^*(\mathbf{r}_1) \phi(\mathbf{r}_2) \quad (\text{C.2})$$

y por la relación existente entre la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y el orbital ϕ descrita en el apéndice B, podemos escribir la siguiente ecuación:

$$\rho(\mathbf{r}) = \gamma_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)|_{\mathbf{r}_1 = \mathbf{r}_2 = \mathbf{r}} = |\phi(\mathbf{r})|^2 \quad (\text{C.3})$$

Por su parte, el funcional E_x^{HF} está definido como:

$$E_x^{HF} = -k_x^{HF} \int \frac{\gamma_1(\mathbf{r}'_2, \mathbf{r}_1) \gamma_1(\mathbf{r}'_1, \mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \Big|_{\mathbf{r}'_1 = \mathbf{r}_1; \mathbf{r}'_2 = \mathbf{r}_2} d^3 r_1 d^3 r_2 \quad (\text{C.4})$$

donde k_x^{HF} es una constante de normalización que toma en cuenta las interacciones por pares. Sustituyendo (C.2) en (C.4), tenemos

$$E_x^{HF} = -k_x^{HF} \int \frac{\phi^*(\mathbf{r}'_2) \phi(\mathbf{r}_1) \phi^*(\mathbf{r}'_1) \phi(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \Big|_{\mathbf{r}'_1 = \mathbf{r}_1; \mathbf{r}'_2 = \mathbf{r}_2} d^3 r_1 d^3 r_2 \quad (\text{C.5})$$

y cuando establecemos las igualdades $\mathbf{r}'_1 = \mathbf{r}_1$ y $\mathbf{r}'_2 = \mathbf{r}_2$ en la ecuación (C.5), podemos escribir el funcional E_x^{HF} en términos de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$.

$$E_x^{HF} = -k_x^{HF} \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3 r_1 d^3 r_2 \quad (\text{C.6})$$

La constante k_x^{HF} vale $1/4$. Nótese que el valor de k_x^{HF} resulta de considerar que la densidad electrónica espacial total muestra degeneración en el espín y $\rho(\mathbf{r})$ puede escribirse como contribuciones de densidades electrónicas con diferente espín:

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho_A(\mathbf{r}) + \rho_B(\mathbf{r})$$

como nuestro sistema se trata solamente de dos electrones de igual distribución electrónica, entonces tenemos

$$\rho_A(\mathbf{r}) = \rho_B(\mathbf{r})$$

y por lo tanto, podemos escribir

$$\rho_A(\mathbf{r}) = \frac{\rho(\mathbf{r})}{2}$$

esta última relación nos permite escribir

$$\rho_A(\mathbf{r}) \rho_B(\mathbf{r}) = \frac{1}{4} \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)$$

Entonces, el funcional de energía de intercambio de Hartree-Fock es:

$$E_x^{HF}[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{1}{4} \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d^3r_1 d^3r_2 \quad (C.7)$$

$E_x^{HF}[\rho(\mathbf{r})]$ es justamente $-1/2$ de la energía de interacción coulombiana $J[\rho(\mathbf{r})]$, lo que nos permite escribir el funcional de energía total $E_{WHF}[\rho(\mathbf{r})]$ como:

$$E_{WHF}[\rho(\mathbf{r})] = \int_0^\infty \rho(\mathbf{r}) v_{ext}(r) d^3r + T_W[\rho(\mathbf{r})] + \left(1 - \frac{1}{2}\right) J[\rho(\mathbf{r})]$$

Vamos a emplear los resultados obtenidos en los apéndices A y B. El término de interacción núcleo-electrón, para la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ descrita por (C.1), tiene un valor de

$$\int_0^\infty \rho(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d^3r = -2\alpha \quad (C.8)$$

como fue calculado en el apéndice A. Sabemos de lo discutido en el apéndice B que el funcional de energía cinética de Weizsacker es:

$$T_W = \frac{\alpha^2}{4} \quad (C.9)$$

y por su parte $J[\rho(\mathbf{r})]$ vale $5\alpha/8$. Resultados que nos permiten reescribir el funcional $E_{WHF}[\rho(\mathbf{r})]$ en términos de α :

$$E_{WHF} = -2\alpha + \frac{\alpha^2}{4} + \frac{1}{2} \frac{5\alpha}{8}$$

$$E_{WHF} = -1.6875\alpha + 0.25\alpha^2 \quad (\text{C.10})$$

Derivando (C.10) con respecto a α e igualando a cero la ecuación resultante, obtendremos el valor de α que minimiza a E_{WHF} ,

$$\frac{\partial E_{WHF}}{\partial \alpha} = 0$$

de donde resulta $-1.6875 + 0.5 \alpha = 0$ y $\alpha = 3.375$. Con este valor para α , la energía Weizsacker-Hartree-Fock E_{WHF} da -2.8476 u.a., mientras que el valor exacto es -2.9037 u.a. [121]. El resultado obtenido en este apéndice es una mejor aproximación que el valor obtenido al emplear los funcionales de energía Thomas-Fermi y Dirac (-2.9411 u.a., apéndice A) y que los funcionales Weizsacker y Dirac (-2.6998 u.a., apéndice B). El funcional de energía total E_{WHF} proporciona una mejor aproximación porque está construido con dos funcionales exactos: el de energía cinética Weizsacker y el de energía de intercambio Hartree-Fock.

En la literatura se encuentra que la energía total del helio atómico es de -2.8615 empleando el método de Hartree-Fock [120], el cual difiere con el nuestro. La diferencia radica en el hecho de usar diferentes densidades electrónicas. En nuestro caso la densidad decae muy rápidamente (en forma exponencial) mientras que su decaimiento debería ser más lento y del tipo $\rho(r \rightarrow \infty) = r^\beta \exp(-\alpha r)$.

Apéndice D

Método Variacional aplicado a He atómico



En los apéndices A - C hemos discutido el problema del helio atómico desde el punto de vista de *DFT*. Para mostrar las ventajas de *DFT*, a continuación vamos a calcular la energía del estado basal del helio atómico empleando el método variacional y usando funciones de onda del tipo hidrogenoide, para comparar este resultado con los obtenidos en los apéndices anteriores.

El hamiltoniano para un sistema de dos electrones es:

$$H = \frac{p_1^2}{2} + \frac{p_2^2}{2} - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} + \frac{1}{r_{12}} \quad (\text{D.1})$$

en esta ecuación Z representa el número atómico del sistema, para el caso del helio $Z = 2$. En la ecuación (D.1) los primeros dos términos corresponden a la energía cinética de los electrones, los siguientes dos términos corresponden a la interacción núcleo-electrón de cada electrón. Por su parte, el último término en (D.1) describe la interacción electrón-electrón.

Proponemos como función de onda del estado base a la función:

$$\psi(1, 2) = \frac{\gamma^3}{\pi} \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} \quad (\text{D.2})$$

donde γ es el parámetro variacional.¹ La función de onda (D.2) ha sido construida como el producto de dos funciones tipo hidrogenoide

¹ La correspondiente densidad electrónica es:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi^*(1, 2) \psi(1, 2) d^3r_2 \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}}$$

$$\rho(\mathbf{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} \left(\frac{\gamma^3}{\pi}\right)^2 \exp\{-2\gamma(r_1 + r_2)\} d^3r_2 \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} = \left(\frac{\gamma^3}{\pi}\right)^2 \exp\{-2\gamma r_1\} \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\{-2\gamma r_2\} d^3r_2$$

Es equivalente abordar la integración sobre la variable r_1 y hacer $r_2 = r$, nosotros hemos escogido integrar sobre r_2 . Dada la naturaleza del sistema, la integral debe resolverse en coordenadas esféricas, por tanto el término d^3r_2 debe ser reescrito como $r_2^2 \sin \theta dr d\theta d\phi$. Después de resolver las contribuciones angulares, la densidad $\rho(\mathbf{r})$ nos queda como

$$\rho(\mathbf{r}) = 4\pi \left(\frac{\gamma^3}{\pi}\right)^2 \exp\{-2\gamma r_1\} \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} \int_{-\infty}^{\infty} r_2^2 \exp\{-2\gamma r_2\} dr_2$$

Para facilitar la integración vamos a reescribir los términos de la ecuación anterior, de tal forma que la solución sea una función Gamma [119], esto es:

D. Método Variacional aplicado a He atómico

$$\psi(i) = \frac{\gamma^{3/2}}{\sqrt{\pi}} \exp(-\gamma r_i) \quad (\text{D.3})$$

Por tratarse del estado basal ($l = 0$), la contribución de la energía cinética en (D.1) puede ser escrita como una función radial dejando al hamiltoniano en la forma:

$$H = -\frac{1}{2r_1^2} \frac{\partial}{\partial r_1} \left(r_1^2 \frac{\partial}{\partial r_1} \right) - \frac{1}{2r_2^2} \frac{\partial}{\partial r_2} \left(r_2^2 \frac{\partial}{\partial r_2} \right) - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} + \frac{1}{r_{12}} \quad (\text{D.4})$$

Ahora vamos a calcular el valor esperado del hamiltoniano (D.4) para obtener la energía del estado basal,

$$E_0 = \int_0^\infty \int_0^\infty \psi^*(1,2) H \psi(1,2) d^3r_1 d^3r_2 \quad (\text{D.5})$$

esto es:

$$E_0 = \int_0^\infty \int_0^\infty \psi^*(1,2) \left\{ -\frac{1}{2r_1^2} \frac{\partial}{\partial r_1} \left(r_1^2 \frac{\partial}{\partial r_1} \right) - \frac{1}{2r_2^2} \frac{\partial}{\partial r_2} \left(r_2^2 \frac{\partial}{\partial r_2} \right) - \frac{Z}{r_1} - \frac{Z}{r_2} + \frac{1}{r_{12}} \right\} \psi(1,2) d^3r_1 d^3r_2 \quad (\text{D.6})$$

Vamos a integrar término a término, para esto definimos las siguientes integrales: I_1 como la integral de la parte radial de r_1 , I_2 como la integral de la parte radial de r_2 ,

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{4\gamma^6}{\pi} \exp\{-2\gamma r_1\} \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} \left[\int_0^\infty r_2^2 \exp\{-2\gamma r_2\} dr_2 + \int_{-\infty}^0 r_2^2 \exp\{-2\gamma r_2\} dr_2 \right]$$

Hasta este punto lo único que hemos hecho es sacar de la integral los términos independientes, resolver las contribuciones angulares y separar en dos el integrando: una integral para la región $r_2 > 0$ y otra para $r_2 < 0$. Ahora, vamos a realizar un cambio de variable en la segunda integral (la que comprende la región $r_2 < 0$), para poder invertir los límites de integración de $(-\infty, 0)$ a $(0, \infty)$, esto es, vamos a cambiar r_2 por $-r_2$ en la segunda integral. Entoces, reescribimos $\rho(\mathbf{r})$ como:

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{4\gamma^6}{\pi} \exp\{-2\gamma r_1\} \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} \left[\int_0^\infty r_2^2 \exp\{-2\gamma r_2\} dr_2 - \int_0^\infty r_2^2 \exp\{-(-2\gamma)r_2\} dr_2 \right]$$

Las dos integrales de la ecuación anterior son funciones Gamma [119]: $\Gamma(z+1)/\alpha^{z+1} = \int_0^\infty x^z \exp(-\alpha x) dx$, por lo tanto, nos limitamos a escribir sus resultados sin mayor detalle.

$$\rho(\mathbf{r}) = \frac{4\gamma^6}{\pi} \left[\frac{\Gamma(3)}{(2\gamma)^3} - \frac{\Gamma(3)}{(-2\gamma)^3} \right] \exp\{-2\gamma r_1\} \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}} = \frac{8\gamma^6}{\pi} \left[\frac{\Gamma(3)}{8\gamma^6} \right] \exp\{-2\gamma r_1\} \Big|_{\mathbf{r}_1=\mathbf{r}}$$

Reduciendo términos semejantes, encontramos que la densidad es $\rho(\mathbf{r}) = 2 (\gamma^3/\pi) \exp(-2\gamma r)$. Nótese que la densidad aquí obtenida tiene la misma forma que la densidad empleada en los apéndices A - C ($\rho(\mathbf{r}) = [\alpha^3/4\pi] \exp\{-\alpha r\}$).

D. Método Variacional aplicado a He atómico

I_3 e I_4 como las integrales de las interacciones núcleo-electrón y como la integral de la interacción electrón-electrón a I_5 . Entonces, I_1 está definida como:

$$I_1 = -\frac{\gamma^6}{2\pi^2} \int_0^\infty \int_0^\infty \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} \frac{1}{r_1^2} \frac{\partial}{\partial r_1} \left(r_1^2 \frac{\partial}{\partial r_1} \right) \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} d^3r_1 d^3r_2 \quad (D.7)$$

Al aplicar las derivadas sobre la función exponencial y agrupar términos semejantes, podemos reescribir (D.7) como:

$$I_1 = -8\gamma^6 \int_0^\infty \int_0^\infty \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} \left(\gamma^2 - \frac{2\gamma}{r_1} \right) \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} r_1^2 r_2^2 dr_1 dr_2$$

$$I_1 = -8\gamma^6 \int_0^\infty \exp[-2\gamma r_2] r_2^2 dr_2 \int_0^\infty \exp[-2\gamma r_1] \left(\gamma^2 - \frac{2\gamma}{r_1} \right) r_1^2 dr_1 \quad (D.8)$$

Las soluciones a estas integrales son las correspondientes funciones Gama [119], entonces tenemos:

$$I_1 = -8\gamma^6 \left[\frac{\Gamma(3)}{(2\gamma)^3} \right] \left[\gamma^2 \frac{\Gamma(3)}{(2\gamma)^3} - 2\gamma \frac{\Gamma(2)}{(-2\gamma)^2} \right] \Rightarrow I_1 = \frac{\gamma^2}{2} \quad (D.9)$$

En lo que corresponde a la integral I_2 , tenemos:

$$I_2 = -\frac{\gamma^6}{2\pi^2} \int_0^\infty \int_0^\infty \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} \frac{1}{r_2^2} \frac{\partial}{\partial r_2} \left(r_2^2 \frac{\partial}{\partial r_2} \right) \exp\{-\gamma (r_1 + r_2)\} d^3r_1 d^3r_2 \quad (D.10)$$

que se resuelve de manera equivalente que para I_1 y da el mismo resultado que esta integral, esto es:

$$I_2 = \frac{\gamma^2}{2} \quad (D.11)$$

Ahora calcularemos el valor de la interacción núcleo-electrón, para cada electrón (integrales I_3 e I_4):

$$I_3 = -Z \left(\frac{\gamma^6}{\pi^2} \right) \int_0^\infty \int_0^\infty \exp[-\gamma (r_1 + r_2)] \frac{1}{r_1} \exp[-\gamma (r_1 + r_2)] r_1^2 r_2^2 dr_1 dr_2 \sin \theta_1 \sin \theta_2 d\theta_1 d\theta_2 d\phi_1 d\phi_2 \quad (D.12)$$

resolviendo la parte angular y separando las integrales nos queda:

$$I_3 = -16 Z \gamma^6 \left\{ \int_0^\infty \exp[-2\gamma r_2] r_2^2 dr_2 \right\} \left\{ \int_0^\infty \exp[-2\gamma r_1] r_1 dr_1 \right\}$$

$$I_3 = -16 Z \gamma^6 \left[\frac{\Gamma(3)}{(2\gamma)^3} \right] \left[\frac{\Gamma(2)}{(2\gamma)^2} \right] \Rightarrow I_3 = -Z \gamma \quad (\text{D.13})$$

Para el término $-Z/r_2$, el valor de la integral I_4 es justamente el mismo que para I_3 , esto es:

$$I_4 = - \int_0^\infty \int_0^\infty \psi^*(1, 2) \frac{Z}{r_2} \psi(1, 2) d^3r_1 d^3r_2 = -Z \gamma \quad (\text{D.14})$$

Ahora, vamos calcular el valor del término de interacción electrón-electrón (integral I_5):

$$I_5 = \int_0^\infty \int_0^\infty \psi^*(1, 2) \frac{1}{r_{12}} \psi(1, 2) d^3r_1 d^3r_2 \quad (\text{D.15})$$

de forma explícita (D.15) es:

$$I_5 = \frac{\gamma^6}{\pi^2} \int_0^\infty \int_0^\infty \exp[-\gamma (r_1 + r_2)] \frac{1}{r_{12}} \exp[-\gamma (r_1 + r_2)]$$

$$r_1^2 r_2^2 dr_1 dr_2 \sin \theta_1 \sin \theta_2 d\theta_1 d\theta_2 d\phi_1 d\phi_2$$

Vamos a expandir el término $1/r_{12}$ en términos del desarrollo multipolar, esto es:

$$\frac{1}{r_{12}} = \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=-k}^k \frac{(k - |m|)!}{(k + |m|)!} \frac{r_{<}^k}{r_{>}^{k+1}} P_k^{|m|}(\cos \theta_1) P_k^{|m|}(\cos \theta_2) \exp[im (\phi_1 - \phi_2)]$$

reescribimos I_5 sustituyendo el valor del desarrollo para $1/r_{12}$:

$$I_5 = \frac{\gamma^6}{\pi^2} \int_0^\infty \int_0^\infty \exp[-\gamma (r_1 + r_2)] \times$$

$$\times \left\{ \sum_{k=0}^{\infty} \sum_{m=-k}^k \frac{(k - |m|)!}{(k + |m|)!} \frac{r_{<}^k}{r_{>}^{k+1}} P_k^{|m|}(\cos \theta_1) P_k^{|m|}(\cos \theta_2) \exp[im (\phi_1 - \phi_2)] \right\} \times$$

$$\times \exp[-\gamma (r_1 + r_2)] r_1^2 r_2^2 dr_1 dr_2 \sin \theta_1 \sin \theta_2 d\theta_1 d\theta_2 d\phi_1 d\phi_2$$

Al igual a como vimos en el apéndice A, sólo sobreviven los términos con $m = l = 0$ y las integrales sobre θ_i y ϕ_i contribuyen en total con $16 \pi^2$, esto es:

$$I_5 = 16 \gamma^6 \int_0^\infty \int_0^\infty \frac{\exp[-2 \gamma (r_1 + r_2)]}{r_>} r_1^2 r_2^2 dr_1 dr_2 \quad (\text{D.16})$$

En el apéndice A, salvo por las constantes, se desarrolló la solución de esta integral (ver ecuaciones A.19 - A.22). Por esto, aquí nos limitaremos a proporcionar solamente su valor:

$$I_5 = \frac{5}{8} \gamma \quad (\text{D.17})$$

Ahora, para obtener E_0 sumamos el valor de todas las integrales:

$$E_0 = \sum_{j=1}^5 I_j = 2 \left(\frac{\gamma^2}{2} \right) - 2(Z \gamma) + \frac{5}{8} \gamma \quad (\text{D.18})$$

Vamos a derivar (D.18) con respecto a γ e igualar la ecuación resultante a cero, para encontrar el valor de γ que minimiza a la energía basal:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E_0[\gamma]}{\partial \gamma} &= 0 \\ 2\gamma + \left(\frac{5}{8} - 2Z \right) &= 0 \Rightarrow \gamma = \frac{27}{16} \end{aligned} \quad (\text{D.19})$$

donde hemos tomado $Z = 2$ por tratarse del helio. El valor de la energía del estado basal nos da $E_0 = -2.8476$ u.a. Lo cual nos proporciona una cota superior para la energía exacta: -2.9037 u.a. [120]. Nótese que el resultado aquí obtenido es justamente igual al valor de la energía calculado con los funcionales Wiezsacker y Hartree-Fock (apéndice C). La coincidencia de estos resultados se da porque en ambos casos la energía cinética ha sido calculada de manera exacta, es decir no empleamos ninguna aproximación para su cálculo y la función de onda corresponde con la densidad usada en el apéndice C donde el funcional de energía total discutido fue Wiezsacker-Hartree-Fock.

La dificultad de emplear el método variacional es que desconocemos la función de onda real del sistema y tenemos que proponer una que deba ser una aproximación a la función de onda real. En este apéndice hicimos todos los cálculos con una función de onda $\psi(1, 2)$ (producto de dos funciones hidrogenoides) que obviamente se trata de una aproximación para el átomo de helio y que nos proporcionó un valor muy aproximado pero no igual a la energía real. Si el sistema consistiera de más partículas que para el caso del helio, nuestra función de onda deberá ser más complicada, y abordar el problema por este método sería aún más difícil.

Apéndice E

Variables técnicas en el cómputo

KS-DFT



Para resolver problemas empleando la versión *Kohn – Sham* (*KS*) de *DFT*, podemos apoyarnos en una variedad de software con diferentes características [123]. Por ejemplo:

- *Amsterdam Density Functional (ADF)*. Es una implementación de *KS – DFT* para cálculos moleculares que utiliza funciones base tipo Slater.
- *Cambridge Serial Total Energy Package (C2-CASTEP)*. *CASTEP* es un módulo de Mecánica Cuántica integrado dentro del paquete *Cerius-2* de modelaje molecular de *MSI* (*Molecular Simulations Incorporated*). *CASTEP* permite hacer cálculos de energía de moléculas y sistemas periódicos, además de sus propiedades, utilizando ondas planas como funciones base.
- *DeFT*. Programa basado en *KS – DFT*. Implementación de Alain St. Amant a partir del programa *deMon* que utiliza funciones de onda gaussianas como base.
- *DGauss*. Programa basado en *KS – DFT* que utiliza funciones gaussianas como base.
- *NWChem*. Es un paquete designado para correrse en paralelo. Sus características incluyen el cálculo de energías moleculares. Emplea gradientes analíticos dentro de la *Teoría de Campo Auto-consistente* de Hartree-Fock y *KS – DFT* en términos de funciones gaussianas.
- *Gaussian*. Es un conjunto de programas de estructura electrónica, que también puede correrse en paralelo. Permite el empleo de diferentes niveles de teoría como *Hartree-Fock*, *Interacción de configuraciones*, *DFT*, etc. Es comercial.

De los paquetes anteriores, *ADF* y *C2-CASTEP* son comerciales, *DeFT* y *NWChem* son gratuitos bajo registro.

La elección de un software en general depende no sólo de su costo económico, sino también de las condiciones de nuestro problema, como veremos más adelante.

A continuación especificaremos las variables físicas necesarias para definir el hamiltoniano *Kohn – Sham*. Luego, discutiremos los parámetros requeridos para alcanzar la convergencia de las soluciones de las ecuaciones *KS*. Finalmente, indicaremos los parámetros que definen el hardware a usar.

VARIABLES FÍSICAS NECESARIAS PARA DEFINIR DE MANERA ÚNICA AL HAMILTONIANO KOHN-SHAM

Para plantear de manera única al hamiltoniano dentro del esquema *KS*, requerimos información sobre las características físicas del sistema. Esta información es siempre necesaria sin importar el software empleado para encontrar la solución de las ecuaciones de Kohn y Sham.

Como trabajaremos con moléculas, nuestros sistemas a resolver estarán formados por dos tipos de partículas, *núcleos y electrones*. Como primera instancia debemos definir la carga nuclear, la cual está dada por el número atómico Z .¹ Lo siguiente es establecer la posición de los núcleos, considerados como puntuales. El tipo y posición de los núcleos determina al potencial nuclear, el cual juega un papel importante sobre la distribución electrónica. También debemos establecer el número total de electrones n , lo que se hace implícitamente al dar la carga total del sistema Q . A partir de Q y Z , el número de electrones n de la molécula es:

$$n = Z - Q$$

Para sistemas neutros lógicamente tenemos $Q = 0$, es decir, el número de protones Z es igual al número de electrones n , pero si hay carencia de un electron entonces $Q = +1$. Para los electrones no requerimos dar sus posiciones relativas, ya que se trata de partículas cuánticas cuya distribución nos la dará la solución de las ecuaciones de Kohn y Sham. En otras palabras, la distribución electrónica es una de las cantidades que deseamos conocer a través del cálculo *KS - DFT*.

Una vez que el tipo, cantidad y posición de las partículas han sido definidos, el siguiente paso para determinar al hamiltoniano es describir sus componentes. En el esquema *KS*, la energía cinética está dada en la forma habitual, esto es, por el operador $-\nabla^2/2$. Al igual que esta componente de la energía, la interacción coulombiana $J[\rho(\mathbf{r})]$ y el término que incluye al potencial nuclear $v_{ext}(\mathbf{r})$ están bien definidos y no hay necesidad de declararlos. Lo restante es definir la forma de los funcionales de intercambio $E_x[\rho(\mathbf{r})]$ y correlación $E_c[\rho(\mathbf{r})]$ que queremos usar. En este sentido, los programas son bastante flexibles, porque podemos escoger estos funcionales a partir de una base de datos. Contando con esta información, se puede construir de manera única el hamiltoniano h de Kohn y Sham.

$$h \phi_i(\mathbf{r}, s) = \left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{ext}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_x[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_c[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \right\} \phi_i(\mathbf{r}, s) = \varepsilon_i \phi_i(\mathbf{r}, s)$$

¹ Z indica el número de protones en el núcleo y así señala de qué elemento químico se trata.

E. Variables técnicas en el cómputo *KS-DFT*

Queda claro que el hamiltoniano *KS* depende de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$. Sin embargo, $\rho(\mathbf{r})$ se calcula a partir de los orbitales moleculares:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n \sum_s |\phi_i(\mathbf{r}, s)|$$

es decir, para determinar $\rho(\mathbf{r})$ requerimos conocer los orbitales $\phi_i(\mathbf{r}, s)$, que son precisamente las soluciones al hamiltoniano que deseamos encontrar. Esto nos conduce a un “círculo vicioso” (ver Figura E.1).

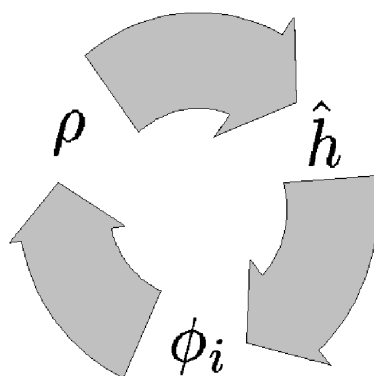


Figura E.1: La densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ determina la forma del hamiltoniano. Las soluciones del hamiltoniano, son los orbitales moleculares $\phi_i(\mathbf{r}, s)$, y a través de estos orbitales obtenemos la densidad electrónica. Estas dependencias, nos llevan a un círculo vicioso.

Por esta situación, es que las ecuaciones de Kohn y Sham deben resolverse de manera *auto - consistente*. La auto-consistencia implica que debemos proponer una densidad electrónica para determinar la forma del hamiltoniano, $\rho(\mathbf{r}) \Rightarrow \hat{h}$. Lo siguiente es encontrar las soluciones de este hamiltoniano. Esto es, determinar los orbitales moleculares que son eigenfunciones del hamiltoniano, $\hat{h} \Rightarrow \{\phi_i(\mathbf{r}, s)\}$. Con estos orbitales moleculares construimos una nueva densidad electrónica y, a partir de ésta comenzamos de nuevo el proceso, tantas veces (iteraciones) como sea necesario, hasta que la densidad electrónica, los orbitales moleculares y la energía del sistema calculados por este método *converjan*. No se debe olvidar que los orbitales moleculares no sólo llevan la información espacial de los electrones, sino también la información sobre su estado de espín. Por lo tanto, para construir los orbitales se debe especificar la multiplicidad (ya sea singulete ó doblete ó triplete, etc.) del sistema.

Parámetros de convergencia

Al resolver las ecuaciones *KS* en forma auto-consistente debemos fijarnos en tres variables: la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, los orbitales moleculares $\{\phi_i(\mathbf{r}, s)\}$ y la energía total del sistema E_T , porque varían de una iteración a otra. Después de un cierto número de iteraciones se espera que cada una de estas variables converja y el proceso iterativo finalice. Se entiende por convergencia el que la diferencia entre las variables de un ciclo a otro esté acotada por una cantidad establecida por el usuario. Por ejemplo, la cota de convergencia que hemos escogido para la energía E_{elec} en nuestros cálculos, es de 1×10^{-5} u.a.

$$E_{elec}^{i-1} - E_{elec}^i < 1 \times 10^{-5}$$

La restricción sobre la convergencia de la densidad electrónica se escribe como [65]:

$$\Delta\rho(\mathbf{r}) = \sqrt{\langle \rho^2(\mathbf{r}) \rangle - \langle \rho(\mathbf{r}) \rangle^2} < 1 \times 10^{-5}$$

Por lo general, los paquetes disponibles para resolver problemas en el esquema *KS – DFT* tienen un valor predeterminado (default) de la cota de convergencia para cada uno de estas variables. El usuario también puede establecer el número máximo de iteraciones. El programa se detendrá al alcanzar lo que suceda primero, ya sean las cotas de convergencia ó el número máximo de iteraciones.

Requerimientos de hardware

Los programas disponibles para resolver problemas en el esquema *KS – DFT* demandan ciertas características mínimas del sistema operativo y del hardware. Así, tenemos que el sistema operativo (*OS*) de las computadoras es la primera condición sobre el uso de los programas. Algunos sistemas operativos son:

- Macintosh Operating System (*Mac – OS*).
- Operating System IBM (*OS/2*). Primer sistema operativo de 32 bits.
- *UNIX*. Sistema operativo *multi-tarea* y *multi-usuario* (comercial). UNIX es un sistema operativo tan eficiente que permite al usuario realizar varias tareas a la vez y, una misma computadora (con este sistema operativo) puede ser empleada por más de un usuario al mismo tiempo.
- *LINUX*. Linux es un sistema operativo libre inspirado en UNIX que es *multi-tarea* y *multi-usuario*.

- *WINDOWS*. Creado por la empresa Microsoft. Al comienzo sólo era un entorno operativo de *MS – DOS*.² Pero desde la versión *WINDOWS 95* a *WINDOWS XP* realmente se trata de un sistema operativo de 32 bits. Se trata de un ambiente gráfico.

El tiempo que tarde el software en resolver las ecuaciones *KS* es directamente proporcional a la capacidad del microprocesador con que cuente la computadora empleada. En el mercado hay microprocesadores de diferentes capacidades y por lo tanto, de diferentes precios. Por ejemplo:

- Microprocesadores Intel: Pentium en todas sus variantes, Celeron, XEON, entre otros.
- Microprocesadores AMD: K5, K6, Athlon, etc.

Otra característica importante del hardware es la capacidad en memoria *RAM* (Random Access Memory). Ésta es el tipo de memoria a la que el software accede más rápidamente, y por ser de tipo temporal, al apagar la computadora, se elimina toda la información guardada en ella. Entre más memoria *RAM* tenga nuestra computadora es mejor para cualquier tarea que queramos realizar.

Al realizar una tarea en una computadora, uno requiere poder conservar la información obtenida. Por eso es conveniente definir un directorio de trabajo que el software interpretará como directorio predeterminado para guardar en éste todos los archivos de “salida” (permanentes y temporales). Este directorio y sus archivos son guardados en la memoria del disco duro (*HD*) de la computadora. Para que el software guarde información en el *HD*, la computadora realiza un sondeo electromagnético de éste, para determinar dónde y cómo guardar la información. Este proceso requiere un poco de tiempo (a veces fracciones de segundo a veces un poco más). La memoria del *HD* es permanente, por eso, entre más capacidad tenga el disco duro de nuestra máquina mayor será la cantidad de información que podrá almacenarse indefinidamente en la computadora.

Dadas estas características de las computadoras, otra opción con la que cuenta el usuario para optimizar el tiempo de cómputo es decidir correr los programas en *serie* (en donde una máquina se encarga de la tarea) o en paralelo (donde diferentes máquinas se reparten la tarea y la resuelven conjuntamente).

Las características mencionadas con anterioridad y el presupuesto económico son los factores que influyen al escoger un software.

² El sistema *DOS*, en el que se basa Windows, fue uno de los sistemas operativos más populares al comienzo de la evolución computacional en el mercado comercial

Ejecución en serie y en paralelo

Ejecutar un programa en serie implica que una única computadora va a realizar todo el proceso. Hay ocasiones en que los procesos computacionales requieren demasiados recursos y es imposible o muy complicado para una sola computadora ejecutar los cálculos (por ejemplo el cómputo de las ecuaciones *KS* de un fragmento de *ADN*). Para estos casos es conveniente emplear varias computadoras a la vez para ejecutar el proceso, esto es, paralelizar el proceso.

Para correr en paralelo se necesita declarar una máquina virtual constituida por un nodo maestro y varios nodos dependientes, cada nodo puede ser un procesador o una máquina completa, según sea el caso, y contar con un ambiente apropiado que permita la integración de todos los recursos y la comunicación entre el nodo maestro y los demás nodos. Este arreglo es conocido como *super-máquina* o *cluster*. Los nodos del cluster son regidos por un procesador maestro que es justamente el procesador de dónde el trabajo debe ser enviado a correr. Este trabajo será “repartido de forma inteligente” por el nodo maestro al resto de los nodos que constituyen el cluster, maximizando así los recursos. Simultáneamente los nodos estarán resolviendo la parte del proceso que les corresponde e intercambiarán información del cómputo entre sí, de tal suerte que el resultado final que el usuario obtiene se presenta integrado (no seccionado) como si hubiera sido obtenido empleando una única computadora.

Entre los ambientes que permiten implementar la ejecución en paralelo, podemos hallar *MPI* (Message Passing Interface) [124], *LAM/MPI* (Local Area Multicomputer) [125], *OPENMPI* que es una implementación gratuita de *MPI* [126] ó *HPMPI* [127]. Este último es una implementación comercial de *MPI* y es utilizado en el cluster *Kan Balam*.³

Nótese que la decisión de correr los procesos en serie o en paralelo, se ve sumamente influenciada por el tamaño del sistema en estudio, los recursos de cómputo disponibles y las características de la paquetería empleada. Ya que podría darse el caso que la paquetería no está diseñada para paralelizar procesos, además, aún cuando ciertos programas permiten la paralelización no necesariamente se está maximizando el uso de los recursos.

Ejemplo de “input” básico

A continuación damos dos archivos de entrada como ejemplos, correspondientes a los

³ Kan Balam es una supercomputadora paralela (sistema HP Cluster Platform 4000), propiedad de la Universidad Nacional Autónoma de México. Esta super máquina tiene una capacidad de procesamiento de 7.113 Teraflops (7.113 billones de operaciones aritméticas por segundo). Cuenta con 1,368 procesadores AMD Opteron de 2.6 GHz, con memoria RAM total de 3,000 Gbytes y un sistema de almacenamiento masivo de 160 Terabytes. Su uso es exclusivo para investigación.

E. Variables técnicas en el cómputo KS-DFT

softwares *NWChem* [65] y *Gaussian 03* [128]. En éstos se especifican las variables necesarias para resolver las ecuaciones de Kohn y Sham. Nótese la declaración de las variables por bloques.

Input del software NWChem

title “dyna de 2 HCN”	<i>título donde se da una breve descripción del cálculo a realizar</i>
start xx	<i>indica que todos los archivos generados iniciarán su nombre con xx más una extensión que definirá el programa</i>
echo	<i>se incluirán los datos del input en el archivo de salida</i>
memory 256 mb	<i>establece 256 megabytes como máximo de memoria RAM a emplear por el programa</i>
charge 0	<i>define la carga total del sistema como cero</i>
geometry units angstroms noautoz H 0.000 0.000 2.6421 C 0.000 0.000 0.5421 N 0.000 0.000 1.6306 N 0.000 5.100 0.5421 0.000 3.000 0.000 C 0.000 4.000 0.5421 0.000 3.000 0.000 H 0.000 4.000 0.6306 0.000 3.000 0.000 end	<i>Se declara la geometría del sistema, en angstroms. El comando “noautoz” le indica al sistema que establezca coordenadas internas para optimizar la geometría. En la primera columna se describen los núcleos, en las siguientes tres columnas se dan las coordenadas (x, y, z) y en las últimas tres se establecen las velocidades (\dot{x}, \dot{y}, \dot{z})</i>
basis H library “DZVP (DFT Orbital)” C library “DZVP (DFT Orbital)” N library “DZVP (DFT Orbital)” end	<i>se declara el tipo de funciones gaussianas que representan al conjunto base de orbitales moleculares</i>

dft	<i>se especifica que el problema se resolverá en el esquema DFT</i>
xc becke88 lyp	<i>señala que el funcional de intercambio será el de Becke (propuesto en 1988) [14] y el de correlación será el propuesto por Lee-Yang-Parr [15]</i>
mult 1	<i>se establece la multiplicidad del sistema igual a 1</i>
iterations 500	<i>se establece el número máximo de iteraciones en el proceso de convergencia</i>
convergence energy $1e - 5$	<i>cota de convergencia para la energía</i>
convergence density $1e - 5$	<i>cota de convergencia para la densidad</i>
grid medium	<i>mallla mediana para la integración numérica del potencial de intercambio y correlación</i>
mulliken	<i>indica que el programa deberá analizar las cargas netas sobre los núcleos</i>
end	<i>se han terminado de declarar las variables DFT</i>
task dft dynamics	<i>indica un proceso dinámico en el esquema DFT</i>

Input del software *Gaussian*

<code>%mem=6MW</code>	Comando que indica la cantidad de memoria dinámica que usará el programa, por default se usan 6 megapalabras (megawords)
<code>%nproc=1</code>	señala el número de procesadores que serán empleados, en este caso es un único procesador
<code>%chk=hola.chk</code>	indica el nombre del <i>checkpoint file</i> , que es el archivo que guarda la información del cómputo
<code>%nosave</code>	comando que le indica al programa que debe borrar todos los archivos secundarios que se generan para realizar el cómputo, pero que no tienen más relevancia (<i>scratch files</i>)
<code># p blyp/6-31G Pop=Full fchk=all nosymm</code>	se declaran los funcionales de intercambio y correlación a emplear, en este caso son <i>Becke</i> – 88 [14] y <i>Lee – Yang – Parr</i> [15], respectivamente. La expresión “6-31G” indica la base atómica, “Pop=Full” significa que se incluirá toda la función de onda en el archivo de salida, “fchk=all” implica que todos los archivos de salida tendrán el formato del archivo <i>checkpoint</i> , mientras que “nosymm” implica que en el cómputo se ignorará la simetría original del sistema
HCN energy	título del trabajo
0,1	indica la carga total, luego la multiplicidad del sistema
H 0.000 0.000 2.6421 C 0.000 0.000 0.5421 N 0.000 0.000 1.6306	declara la geometría del sistema

Apéndice F

*Redistribución de la densidad de
carga: aspectos técnicos*



En la sección 4.5 discutimos la redistribución de la densidad de carga de la citosina por la presencia del azufre. Para realizar el análisis de la redistribución de densidad tuvimos que hacer una serie de consideraciones importantes, por lo tanto, dedicamos este apéndice para señalar los aspectos técnicos.

Ya que las tres estructuras azufradas $S1$, $S2$ y $S3$ presentan deformaciones diferentes (porque en $S1$ el átomo de azufre se enlaza al nitrógeno $N3$, mientras que en $S2$ el azufre se enlaza a los carbonos $C5$ y $C6$ y para el caso $S3$ se enlaza al oxígeno $O8$) es complicado hacerlas empalmar con la citosina y mucho más complicado hacerlas empalmar entre si. Por eso, los empalmes los hicimos por pares: a) citosina vs. $S1$, b) citosina vs. $S2$ y, c) citosina vs. $S3$. En cada caso se han usado como puntos de referencia para el empalme a los átomos $N1$, $N3$ y $C4$.

Después de obtener el empalme, proseguimos al cálculo de las densidades electrónicas para cada estructura. Debemos considerar que cada estructura (inclusive citosina) está contenida en una región delimitada del espacio y debemos escoger una “malla” para mapear los puntos de esta región. Se requiere de la malla, porque el software empleado (*NWChem* para nuestro caso [65], pero en general cualquier otro software escogido trabaja de manera similar) calcula la densidad numéricamente en cada punto de la malla. Entre más fina sea la malla, mayor es la probabilidad de que sus puntos se encuentren sobre los enlaces y los núcleos, o cuando menos muy cercanos a estos, así podremos obtener más datos y realizar otros análisis. El problema de hacer el cálculo de la densidad electrónica con una malla fina es el gasto computacional, lo conveniente es definir una región del espacio mínima pero funcional donde se calculará dicha densidad y tomar la malla más fina posible que nuestros recursos nos permitan.

Nótese que el dividir el análisis de la redistribución de carga de nuestras estructuras por pares es una ventaja, ya que nos da la oportunidad de escoger la forma y el tamaño de nuestra región como más nos convenga para cada caso. Vamos a considerar que nuestras estructuras están contenidas en cajas rectangulares. Para las estructuras $S1$ y $S3$ requerimos que el caja sea de base ancha (recordemos que para las estructuras azufradas a las dimensiones de la citosina hay que agregar el largo de los enlaces del azufre, enlace que se encuentra en el plano molecular para $S1$ y $S3$) y no necesariamente alta, ya que tanto la citosina como $S1$ y $S3$ son prácticamente planas. Por su parte, el $S2$ no requiere que su base sea ancha pero si requiere que el caja sea un poco más alta que para $S1$ y $S3$, ya que a la altura de la citosina hay que agregarle la altura del enlace con el azufre que se encuentra sobre el plano molecular en $S2$. Así, tenemos que la región escogida para $S1$ mide 257.090 \AA^3 , para el caso $S2$ mide 353.760 \AA^3 y para $S3$ mide 258.702 \AA^3 .

Apéndice G

Artículo derivado de la tesis



Structural and electronic changes of cytosine upon addition of atomic sulfur

P. Mollinedo-Rosado, R. Santamaria *

Instituto de Física, UNAM, A.P. 20-364, D.F. 01000, Mexico

Received 10 August 2006; received in revised form 18 October 2006; accepted 19 October 2006
Available online 6 November 2006

Abstract

When sulfur becomes a contaminant it may affect important biophysical and biochemical processes. In this work, we investigate the interaction of cytosine with atomic sulfur. We find two equally probable places where sulfur may link cytosine. The changes in energetics and variations in the vibrational spectra, dipole moment, charge populations and electron density with respect to isolated cytosine are quantified. The computations are performed according to the Kohn–Sham version of density functional theory. We conclude on the possibility that sulfur may locally interfere in the formation of the Watson–Crick pairs and in the stacking of contiguous nucleic acid bases of the *DNA/RNA* helix.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Cytosine; Sulfur contamination; Electronic structure; Vibrational spectrum; Density functional theory

1. Introduction

The nucleic acids *RNA* and *DNA* are the central molecules in the storage and transmission of the genetic information [1]. This has been one of the main reasons to investigate the nucleic acids at the quantum mechanical level [2–6]. The *RNA* and *DNA* are polymers that share some interesting similarities, for instance, it is well known that such polymers have three nucleic acid bases (guanine, adenine and cytosine) in common, being the smallest the cytosine molecule and the largest the guanine molecule [7].

On the other hand, sulfur, as a single species or taking part in a compound, is found in a relatively high abundance in the biosphere. Sulfur is characterized as a very reactive element [8] and it has been used, for instance, in chemical warfare agents [9], where the damage on the *DNA* is significant [10,11]. There is also evidence of sulfur compounds interfering in the biochemical activity and

structural organization of higher plants [12–15] and macroinvertebrates [16], specially located in urban environments. The migration of sulfur compounds is also considered a threat to the ecological equilibrium of marine environments [17]. Taking the reactive nature of sulfur into consideration, one immediately wonders of the possibility that it might strongly interact with the *RNA* and *DNA* chain molecules, and the consequences that such possible interaction brings in the storage and transmission of the genetic information. Since the genetic information is based on the sequence of the nucleic acid bases, the strategic places where sulfur may damage the genetic code are precisely such bases. In this work, we are particularly interested in investigating the structural, electronic and energetic changes of cytosine due to the presence of sulfur in its simplest form, namely, its atomic form. Most of the investigations on sulfured compounds of cytosine have focused in studying thiocytosine [18,19], derivatives of the thiocytosine [20,21] and other compounds of larger molecular weight [22]. The importance of analyzing this system depends on the position that sulfur links the cytosine because, according to the position, the sulfur could prevent the formation

* Corresponding author. Tel.: +52 55 5622 5020; fax: +52 55 5622 5015.
E-mail addresses: pamela@fisica.unam.mx, rso@fisica.unam.mx (R. Santamaria).

of Watson–Crick pairs or the piling of the nucleic acid bases in the *RNA* and *DNA* molecules.

In order to assess the changes of cytosine due to the presence of atomic sulfur, we carry computations and compare with the basic properties of cytosine and sulfur, infinitely separated from each other, assuming both in vacuum, and in their ground-state configurations. In this regard, an *ab initio* method that provides reliable results is required. However, from the computationally point of view, it should be sufficiently flexible to perform all the necessary calculations. The method which meets this requirements is the *Kohn–Sham* version of density functional theory (*KS–DFT*), which is described in the following section.

2. Method

The *KS–DFT* level of theory allows to obtain a variety of molecular properties. These properties like, for example, the energy, are constructed in terms of the electron density and the molecular orbitals. It is with the gaussian basis set *DZVP* (double-zeta valence plus polarization [23]) that the molecular orbitals of the electrons are built. The electron density originates from such molecular orbitals. Then, the coulomb, exchange and correlation potentials are calculated from the electron density. The functionals chosen to construct the exchange and correlation energy are *Becke – 88 (B88)* and *Lee–Yang–Parr (LYP)*, respectively [24,25]. In the *KS–DFT* context an effective potential that rules the behavior of each electron is derived and adopts the general form:

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v_{nuc}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + v_{xc}^{B88-LYP}(\mathbf{r})$$

where $v_{nuc}(\mathbf{r})$ is the nuclear potential, $J[\rho]$ is the coulomb energy term and $v_{xc}(\mathbf{r})$ is the exchange-correlation potential [26]. In the *KS–DFT* scheme we must solve n integro-differential equations of the type:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \right] \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad i = 1, \dots, n$$

where n is the number of electrons of the system and ∇^2 is the kinetic energy operator corresponding to the non-interacting system of electrons. This equation has to be solved iteratively and self-consistently until the convergence in the electron density and energy is achieved. The selected convergence thresholds in both cases are 1×10^{-5} au. Once the molecular orbitals are known, the others quantities like the electron density, potentials, energy, and more, can be calculated. In order to find the geometrical structures with minimum energy we have chosen the *Quasi-Newton* algorithm with linear searches and approximate updates of the Hessian matrix like in Ref. [27]. The computations have been performed in a *PC* cluster using the *NWChem* software package [28].

3. Results

3.1. Method validation

In the literature one finds that the level of theory used here is acceptable to study cytosine, because the theoretical results compare well with experimental data [29–31]. However, our goal is to investigate not isolated cytosine, but cytosine interacting with sulfur. In order to validate the method when these two compounds interact, we have calculated the structures and vibrational spectra of organic molecules containing sulfur such as *2,4-imidazolidinedithione,5,5-dimethyl* and *1,2-epithiopropene* [32]. Our aim is to compare bond lengths, bond angles and their vibrational spectra with other higher-level methods and experimental measurements, whenever possible, to indirectly assess the reliability of the *DFT* method for the special case of cytosine interacting with sulfur.

Table 1 gives, according to the *DFT* method and experimental measurements, the bond lengths and angles of the compound *2,4-imidazolidinedithione,5,5-dimethyl*. Except for the *C–S* bonds (for which the length is overestimated by approximately 0.1 Å) most *DFT* bond lengths are in agreement with the experimental data [32]. The bond angles showing the worst deviations are of the type *CNC*, *NCN* and *CCN*, where the *DFT* deviations are between 5° and 9°. In the case of the *1,2-epithiopropene* compound, the bond lengths and angles compare better with higher-level methods like the *MP2*, *QCISD* and *CCD* (the experimental results are not presented as they substantially deviate from all the theoretical methods) [33]. The largest deviation between the *DFT* and the other methods occurs for bond lengths of the type *C–S*, they are overestimated by 0.06 Å. The angles show fluctuations around 1°.

The computation of the vibrational spectra also constitutes a reasonable test of the method because second derivatives of the energy are calculated, which exhibit the fine behavior of the energy as a function of the nuclear coordinates, rather than a bare number solely. In the low

Table 1
Bond lengths and bond angles of *2,4-imidazolidinedithione,5,5-dimethyl*^a

Bond	Exp.	DFT	Angle	Exp.	DFT
N1–C2	1.419	1.377 (0.042)	N1C2S5	124.0	126.7 (–2.7)
C2–S5	1.564	1.660 (–0.096)	N1C3S9	124.4	125.6 (–1.2)
C3–N1	1.411	1.416 (–0.005)	C2C4C7	109.0	111.0 (–2.0)
C3–S9	1.564	1.671 (–0.106)	C2C4C8	111.4	111.2 (0.2)
C4–C2	1.512	1.556 (–0.044)	C3N1C2	106.1	114.8 (–8.7)
C4–C7	1.539	1.553 (–0.014)	C4N6C3	109.2	114.4 (–5.2)
C4–C8	1.539	1.553 (–0.014)	C4C2N1	112.1	105.7 (6.4)
N6–C4	1.488	1.487 (0.001)	C4C2S5	123.9	127.7 (–3.7)
N6–C3	1.429	1.367 (0.062)	N6C3N1	111.2	104.7 (6.5)
			N6C3S9	124.4	129.8 (–5.4)
			N6C4C2	101.3	100.5 (0.8)
			N6C4C7	112.1	111.2 (0.9)
			N6C4C8	113.8	111.2 (2.6)
			C7C4C8	109.0	111.4 (–2.3)

^a The dimensions are Å and degrees. Numbers in parenthesis represent deviations with respect to the experiment (*Exp*) [32].

frequency region, the frequencies of 1,2-*epithiopropane* are similar to the experimental ones, except for a small shift. For example, two *DFT* peaks of significant intensity appear at 562 and 597 cm^{-1} , whereas the equivalent experimental peaks occur at 600 and 620 cm^{-1} [32]. In the interval from 840 to 1475 cm^{-1} the theoretical and experimental data show a better overlap. The main peaks of this region occur at 849, 890, 985, 1025, 1054, 1155, 1342, 1381, 1449 cm^{-1} and the experimental peaks approximately appear at 880, 900, 1000, 1026, 1050, 1160, 1340, 1380 and 1430 cm^{-1} . At higher frequencies it is observed a greater shift when the theoretical values of 2955, 3043 and 3075 cm^{-1} are compared with the experimental measurements 2850, 3000 and 3080 cm^{-1} . We have a similar situation for the compound 2,4-*imidazolidinedithione,5,5-dimethyl* [32]. The conclusion in this Section is that the level of theory looks appropriate to study the structural and electronic changes of cytosine produced by its interaction with atomic sulfur, except for an overestimation of 0.1 Å in bond lengths of the type C–S.

3.2. Geometrical structures and energetics

After optimizing the system cytosine plus sulfur, several geometries are obtained, they differ by the way sulfur links cytosine. However, our discussion will be only focused on the most energetically stable structures (Fig. 1). We distinguish them with the symbols: S1 for the structure where sulfur stays in the molecular plane and attached to N3, S2 for the structure where sulfur is found out of the plane and attached to the bond C5–C6, and S3 for the structure where sulfur stays in the molecular plane but attached to oxygen. The geometrical characterization of the three compounds are given in Tables 2 and 3.

In the case of the S1 compound, the bonds C2–N3 and N3–C4 appear slightly enlarged by 0.05 Å with respect to the bonds of isolated cytosine. For S2, the C4–C5 and C5–C6 bonds show similar behavior. In contrast, for the S3 compound, only the N1–C2 exhibits the major change by reducing the bond length from 1.450 to 1.388 Å. In the case of angles (Table 3), the angles C5C4N7, N3C4C5 and N1C2O8 of S1 change by 3.5°, –3.1° and 3.0° (a positive number indicates a wider angle with respect to the corresponding angle in cytosine without sulfur, while a negative number means the opposite). For S2, the angles

Table 2
Bond lengths of cytosine and the sulfured systems S1, S2 and S3^a

Bond	Cytosine	S1	S2	S3
N1–C2	1.450	1.415 (–0.035)	1.431 (–0.019)	1.388 (–0.062)
C2–N3	1.386	1.440 (0.054)	1.405 (0.019)	1.348 (–0.038)
N3–C4	1.335	1.387 (0.052)	1.313 (–0.022)	1.346 (0.011)
C4–C5	1.450	1.433 (–0.017)	1.507 (0.057)	1.448 (–0.002)
C5–C6	1.376	1.375 (–0.001)	1.485 (0.109)	1.377 (0.001)
C6–N1	1.369	1.377 (0.009)	1.403 (0.034)	1.369 (0.000)
N7–C4	1.387	1.359 (–0.028)	1.377 (–0.010)	1.378 (–0.009)
O8–C2	1.238	1.227 (–0.011)	1.235 (–0.003)	1.312 (0.074)
H9–N7	1.022	1.038 (0.016)	1.023 (0.001)	1.022 (0.000)
H10–N7	1.020	1.019 (–0.001)	1.020 (0.000)	1.019 (–0.001)
H11–C5	1.092	1.091 (–0.001)	1.096 (0.004)	1.092 (0.000)
H12–C6	1.094	1.092 (–0.002)	1.093 (–0.001)	1.094 (0.000)
H13–N1	1.023	1.022 (–0.001)	1.023 (0.000)	1.063 (0.040)
		1.762 (S–N3)	1.876 (S–C5)	1.836 (S–O8)
			1.970 (S–C6)	

^a The dimensions are Å. Numbers in parenthesis represent deviations with respect to the numbers of isolated cytosine. The last rows show bond lengths between atoms of cytosine and sulfur.

C5C4N7 and N1C6C5 get smaller by 3.2° and 3.0°. For the S3 compound the angle N1C2N3 gets bigger by 6.1°, while the angle N3C2O8 becomes smaller by approximately the same quantity.

The electronic energy (E_{elec}) plus the zero point vibrational energy (E_{zpv}), their sum denoted by E^{Si} (with $i = 1-3$), is given in Table 4. The E^{Si} energies take as a reference point the energy of isolated cytosine plus the energy of isolated sulfur. For example, for the S1 compound we have $E^{S1} = (E_{elec}^{S1} + E_{zpv}^{S1}) - (E_{elec}^{Cyt} + E_{zpv}^{Cyt} + E_{sulfur})$.

The E^{S3} energy indicates that sulfur linked to oxygen in cytosine is less stable than sulfur linked to nitrogen N3 or the carbon bond C5–C6. On the other hand, the difference between the E^{S1} and E^{S2} energies is smaller than the resolution of the method and it is not possible to decide on the most stable structure. By repeating the calculations with an extended basis set like the *TZVP* (triple-zeta valence plus polarization) [23], the difference between the energies E^{S1} and E^{S2} becomes slightly greater. Still, we are unable to decide on the most stable compound from an energetic point of view. Under the consideration of a possible basis-set superposition error the calculations have been repeated taking into consideration the counterpoise correction. Again, the difference between the compounds S1 and S2 is lower than the method resolution. Such a fact points out the

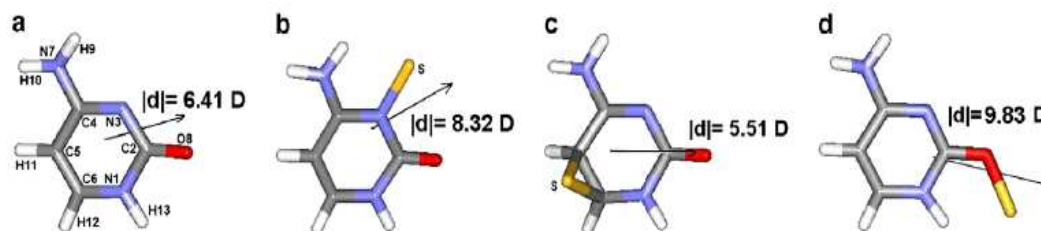


Fig. 1. The most energetically-stable structures of (a) cytosine and compounds (b) S1, (c) S2 and (d) S3. The dipole moment orientations and magnitudes are also shown.

Table 3
Bond angles of cytosine and the sulfured systems S1, S2 and S3^a

Angles	Cytosine	S1	S2	S3
C2N1C6	123.4	125.6 (2.2)	123.8 (0.4)	120.5 (−2.9)
C2N1H13	115.2	113.3 (−1.9)	113.1 (−2.1)	111.2 (−4.0)
C6N1H13	121.4	121.1 (−0.3)	118.6 (−2.8)	128.3 (6.9)
N1C2N3	116.1	114.4 (−1.7)	117.9 (1.8)	122.2 (6.1)
N1C2O8	118.3	121.3 (3.0)	119.0 (0.7)	118.2 (−0.1)
N3C2O8	125.6	124.4 (−1.2)	123.0 (−2.6)	119.5 (−6.1)
C2N3C4	120.2	120.9 (0.7)	120.0 (−0.2)	117.7 (−2.5)
N3C4C5	124.3	121.2 (−3.1)	125.3 (1.0)	122.8 (−1.5)
N3C4N7	116.7	116.2 (−0.5)	118.8 (2.1)	116.8 (0.1)
C5C4N7	119.0	122.5 (3.5)	115.8 (−3.2)	120.4 (1.4)
C4C5C6	116.2	118.9 (2.7)	114.2 (−2.0)	116.9 (0.7)
C4C5H11	122.5	120.1 (−2.4)	115.5 (−7.0)	122.1 (−0.4)
C6C5H11	121.2	121.0 (−0.2)	118.1 (−3.1)	121.0 (−0.2)
N1C6C5	119.8	119.1 (−0.7)	116.8 (−3.0)	119.8 (0.0)
N1C6H12	117.2	117.1 (−0.1)	115.6 (−1.6)	116.7 (−0.5)
C5C6H12	123.0	123.8 (0.8)	119.1 (−3.9)	123.5 (0.5)
C4N7H9	114.6	114.5 (−0.1)	115.7 (1.1)	116.0 (1.4)
C4N7H10	118.3	120.3 (2.0)	119.2 (0.9)	119.2 (0.9)
H9N7H10	116.0	122.0 (6.0)	116.6 (0.6)	116.7 (0.7)
		118.6 (C2N3S)	45.3 (C5SC6)	117.6 (C2O8S)

^a The dimensions are degrees. Numbers in parenthesis represent deviations with respect to the numbers of isolated cytosine. The last row shows bond angles between atoms of cytosine and sulfur.

Table 4
Energies of cytosine interacting with sulfur^a

Energy	Base	Geometry		
		S1	S2	S3
E^{S1}	DZVP	−38.142	−36.857	−21.256
	TZVP	−38.647	−35.132	−21.873
E_{atom}^{S1}	DZVP	−38.882	−38.122	−21.771
E_{def}^{S1}	DZVP	4.231	18.904	7.391

^a Electronic energy plus zero point vibrational energy (E^{S1}), atomization energy (E_{atom}^{S1}) and deformation energy (E_{def}^{S1}), in kcal/mol, for the S1, S2 and S3 compounds.

degeneracy between the S1 and S2 compounds and, in addition, that DZVP is an acceptable basis set. In evaluating the following properties we will use the DZVP basis set for its low computational cost (by using the TZVP basis set the CPU times scale, under the best conditions, by a factor of 1.7 with respect to the times using the DZVP basis set).

Table 4 also shows the atomization energy E_{atom}^{S1} of S1, S2 and S3. They are calculated, for example for S1, in the form $E_{atom}^{S1} = (E_{elec}^{S1} - \sum_{i=1}^{14} E_{elec}^i) - (E_{elec}^{cyt} - \sum_{i=1}^{13} E_{elec}^i)$, where the terms in the second brackets represent the reference point with respect to the atomization energy of cytosine. The purpose of taking such a reference point is to avoid working with large energy values. To our surprise, the energy degeneracy between S1 and S2 persists. On the other hand, the atomization energy of S3 indicates that the binding of atoms is weaker than in the S1 and S2 cases. Table 4 additionally shows deformation energies, defined as the energy of cytosine with the structure it has in the sulfur compound minus the electronic energy of isolated cytosine. For example, for the compound S1 we have $E_{def}^{S1} = E_{elec}^{S1-sulfur} - E_{elec}^{cyt}$. The deformation energy breaks

the degeneracy between S1 and S2. The sulfur linked to the carbon bond C5–C6 leads to a greater deformation in the cytosine structure than in the case the sulfur connects to nitrogen N3 or to oxygen.

3.3. Vibrational spectroscopy

The cytosine plus sulfur compound constitutes a system of 14 atoms, leading to 36 normal modes of vibration. In Fig. 2 the frequencies of the systems S1, S2 and S3 are compared with the frequencies of cytosine. In the S1 case, most peaks are similar to those of cytosine (Fig. 2a). In the low frequency region the peaks with considerable intensity of S1 show the greater shifts with respect to the cytosine peaks. For example, cytosine presents a significant peak at 393 cm^{-1} , whereas the significant peak of S1 appears at 215 cm^{-1} . Such result is attributed to a modified vibration of the amino group produced by the sulfur atom. The peaks in the high frequency region of both compounds approximately match. In the S2 case (Fig. 2b) we find a better coincidence at low and high frequencies between the sulfured system and cytosine. However, most shifts are observed in the intermediate frequency region, specially from 1100 to 1500 cm^{-1} , where sulfur produces a diversity of ring deformations. In the S3 case (Fig. 2c) we find a major shift for the frequency with the largest intensities. In cytosine the frequency with the largest intensity occurs at 1700 , while in S3 it has moved to 1545 cm^{-1} . No vibration mode was found where the sulfur atom was the only performer.

3.4. Atomic population analysis

In order to assess the charge redistribution caused by sulfur bonded to cytosine, we analyze the Mulliken partial populations of cytosine, S1, S2 and S3, because they can give us information of the charge concentration effects on each nucleus (see Table 5).

The atoms of compound S1 presenting the largest charge variations with respect to the cytosine charge values are C2, N3 and C4, which are precisely the closest atoms of cytosine to sulfur. For the S2 compound the atoms are C5 and C6, as expected, while for the S3 compound there is only one atom showing the largest fluctuation, and that is C2, against what it is expected as it is oxygen the atom that is linked to sulfur. In the S1 and S3 cases, sulfur is shown slightly more electronegative than cytosine because a small charge transfer of 0.21 and 0.23 e from cytosine to sulfur is observed, respectively. In the S2 case, sulfur and cytosine are practically neutral, there is essentially no charge transfer (which does not imply that an internal charge redistribution has not taken place in cytosine and in sulfur).

3.5. Dipole moments

We have also calculated the dipole moment d to investigate charge redistributions (see Fig. 1). The cytosine and

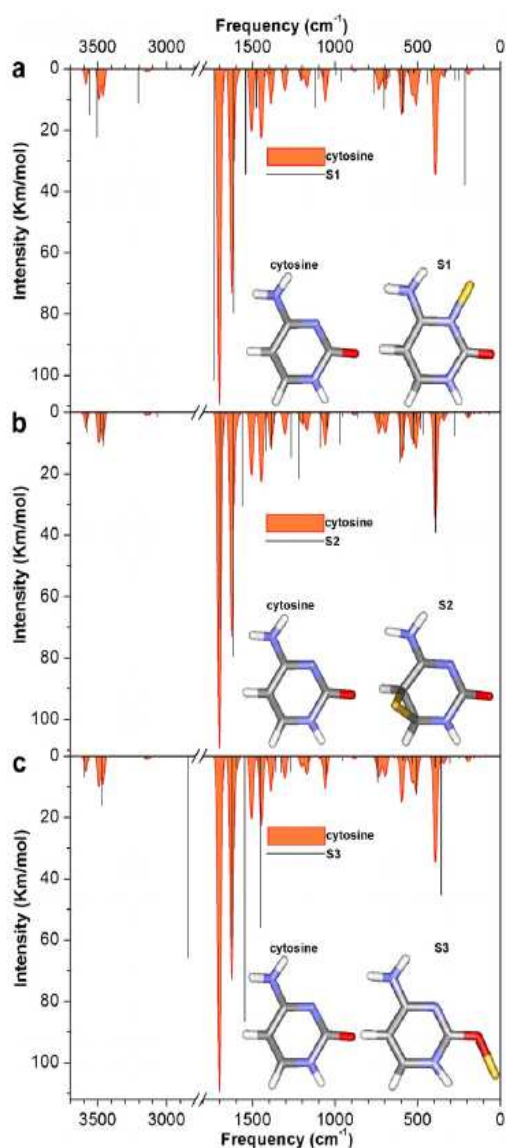


Fig. 2. Intensities versus vibrational frequencies of cytosine and compounds (a) *S1*, (b) *S2* and (c) *S3*. For a better comparison, Gaussian functions were fitted to the cytosine data.

the *S1*, *S2* and *S3* compounds exhibit dipole moments of 6.41 *D* (6.56 *D* in Ref. [29]), 8.32, 5.51 and 9.83 *D*, respectively. The dipole of *S1* points towards the sulfur atom because this last one is more electronegative than cytosine. In cytosine the dipole moment points towards the oxygen. The dipole of *S2* lies outside the molecular plane, but its projection onto the molecular plane is almost parallel to the oxygen bond. The dipole of *S3* practically lies in the molecular plane pointing towards the sulfur atom.

Note that by using the Mulliken population charges it is possible to calculate the dipole moments of the molecules and compare with the dipole moments computed according

Table 5

Atomic partial charges of cytosine and the *S1*, *S2* and *S3* sulfurated systems^a

Atom	Cytosine	<i>S1</i>	<i>S2</i>	<i>S3</i>
<i>N1</i>	0.33	0.33	0.33	0.33
<i>C2</i>	-0.20	-0.32	-0.22	-0.35
<i>N3</i>	0.20	0.34	0.19	0.18
<i>C4</i>	-0.20	-0.35	-0.24	-0.21
<i>C5</i>	0.28	0.24	0.40	0.25
<i>C6</i>	0.11	0.15	0.23	0.11
<i>N7</i>	0.61	0.62	0.60	0.61
<i>O8</i>	0.33	0.30	0.30	0.33
<i>H9</i>	-0.35	-0.35	-0.36	-0.36
<i>H10</i>	-0.34	-0.34	-0.35	-0.35
<i>H11</i>	-0.22	-0.22	-0.28	-0.22
<i>H12</i>	-0.23	-0.24	-0.27	-0.25
<i>H13</i>	-0.34	-0.36	-0.34	-0.32
<i>S14</i>		0.21	0.01	0.23

^a The numbers include the positively-charged nuclei, for instance, the charge of *N1* in cytosine is calculated as the Mulliken charge minus the nuclear charge, this $7.33 - 7.0 = 0.33$.

to the *KS-DFT* method. Then, if we calculate the dipole moment from the Mulliken charges (Table 5) in a purely classical way $\sum_i q_i r_i$, where q_i is the atomic partial charge, and the center of mass is taken as the origin, the dipoles calculated classically for cytosine, *S1*, *S2* and *S3* are, in that order, 6.09, 8.17, 5.18 and 9.50 *D*, which are close to these obtained from the *KS-DFT* computation (6.41, 8.32, 5.51 and 9.83 *D*). Therefore, the Mulliken populations can be considered sufficiently acceptable in our case.

3.6. The electron density

The Mulliken scheme and the dipole moment condense the information of a spatial charge distribution to point charges and a polarization vector. However, the spatial charge distribution is a volumetric quantity, represented by the electron density ρ , that can be analyzed to study local and global charge distributions. This is the reason we calculate the difference between the electron densities of *S1*, *S2* and *S3* with respect to this of cytosine, in other words, we compute $\delta\rho = \rho_{S_i}(\mathbf{r}) - \rho_{\text{Cyt}}(\mathbf{r})$ ($i = 1-3$) at each spatial point. In Fig. 3, $\delta\rho$ is exhibited and projected onto the structure of cytosine, as it is the molecule of reference. In the *S1* case, the regions with greater electron density variation appear along the *C2–O8* bond and *N3* of the amino group. The largest and darker lobe is assigned to the sulfur atom. In the *S2* case, the regions of cytosine affected by the presence of sulfur appear more dispersed and along the bonds *C2–O8*, *H9–N7–H10* and *C5–S14–C6* (Fig. 3c). The largest lobe, as in the *S1* case, is associated to the sulfur atom, but appears out of the molecular plane of cytosine. In the *S3* case, the region with a greater electron density variation appears along the *C2–O8* bond.

4. Conclusions

When sulfur reaches the innermost places of the cell, as the cell nucleus, where abundant *DNA* segments exist,

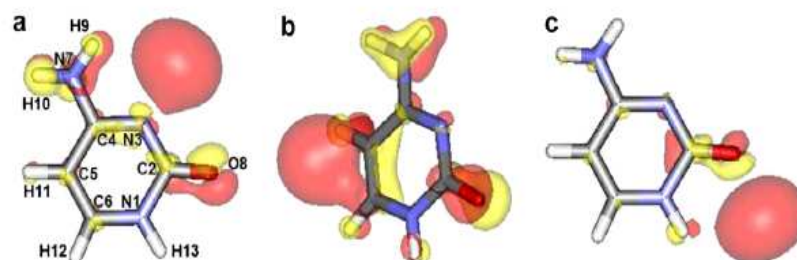


Fig. 3. The difference between the electron density of cytosine and this of compound (a) *S1*, (b) *S2* and (c) *S3* is depicted. The isodensity surface value is $[0.03] \text{ \AA}^{-3}$ for *S1* and *S3* and $[0.04] \text{ \AA}^{-3}$ for *S2*. The regions where $\rho_{Si} > \rho_{Cyt}$ appear darker than the regions where $\rho_{Si} < \rho_{Cyt}$. No distribution is depicted where $\rho_{Si} = \rho_{Cyt}$.

the sulfur shows the ability to link cytosine, altering its geometric and electronic structure. In this work, we have quantified the changes that cytosine suffers due to the presence of sulfur. A stability analysis based on energetics indicates the existence of several positions where sulfur may link cytosine. Only two compounds are shown to be the most stable. The vibrational spectra of the sulfurated cytosines exhibit clear differences, as the presence of sulfur in cytosine produces the appearance of new normal modes and frequency shifts (with respect to isolated cytosine) that strongly depend of the sulfur position in cytosine. The charge distribution of cytosine is also affected by the position of sulfur. According to an analysis within the Mulliken scheme, the centers showing significant variations are the immediate atomic neighbors of sulfur, except for the less stable sulfurated compound. A minimum charge transfer occurs from cytosine to the sulfur atom, specially in the *S2* case. Still, the net charge of cytosine differs between the sulfurated compounds. The Mulliken analysis is an effective tool to visualize charge changes in atomic centers, but renders little information of the spatial charge redistribution of the interacting species. In this regard, the electric dipole moment becomes helpful since it presents different orientations and magnitudes in response to the sulfur position. The sulfur atom affects considerably the electron density. Important charge redistributions are observed like, for instance, along the *C2–O8* bond of cytosine. The structural and electronics changes of cytosine, produced by atomic sulfur, may prevent the formation of Watson–Crick pairs as sulfur can stay in the middle of hydrogen bridges. The piling of nucleic acids in *DNA* or *RNA* helices could be also affected, because sulfur may stay in between contiguous nucleic acid bases. This work should be helpful to understand some of the risks of sulfur contamination and the possible consequences on the *DNA/RNA* chains.

Acknowledgement

The authors want to acknowledge the allotment of *CPU* time in the ultra-f *PC* cluster of *IFUNAM*.

References

- [1] J.D. Watson, N.H. Hopkins, J.W. Roberts, J.A. Steitz, A.M. Weiner, *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin Cummings Publishing Company, Inc, California, 1987, Chapter 9.
- [2] C. Giessner-Pettré, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2 (1984) 233.
- [3] A.O. Colson, B. Besler, D.M. Close, M.D. Sevilla, *J. Phys. Chem.* 96 (1992) 661.
- [4] J. Sponer, P. Hobza, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 3161.
- [5] J. Sponer, J. Lezczynski, P. Hobza, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 14 (1996) 117.
- [6] J. Li, C.J. Gramer, D.G. Truhlar, *Biophys. Chem.* 78 (1999) 147.
- [7] R.L.P. Adams, J.T. Knowler, D.P. Leader, *The Biochemistry of the Nucleic Acids*, Chapman and Hall, London, 1992, Chapter 1–2.
- [8] J.J.R. Frausto-da-Silva, R.J.P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements: The inorganic Chemistry of Life*, Clarendon Press, Oxford, New York, 1991, Chapter 19.
- [9] S. Shahin, C. Cullinace, P.J. Gray, *Chem. Biol. Interact.* 138 (2001) 231.
- [10] P.V. Lakshmana-Rao, R. Vijayaraghavan, A.S. Bhaskar, *Toxicology* 139 (1999) 39.
- [11] S. Michaelson, *Chem. Biol. Interact.* 125 (2000) 1.
- [12] S.S. Malhotra, D. Hocking, *New Phytol.* 76 (1976) 227.
- [13] S.S. Malhotra, *New Phytol.* 76 (1976) 239.
- [14] C. Fidalgo-Hijano, M. Petit-Domínguez, R. García-Giménez, P. Hungria-Sánchez, I. Sancho-García, *Environ. Monit. Assess.* 111 (2005) 75.
- [15] E. Ruth-Balaganskaya, O. Kudrjavtseva, *Environ. Pollut.* 117 (2002) 287.
- [16] H.A. Cárcamo, D. Parkinson, J.W.A. Volney, *Appl. Soil Ecol.* 9 (1998) 459.
- [17] R.W. Macdonald, B. Morton, S.C. Johannessen, *Environ. Rev.* 11 (2003) 103.
- [18] S. Furberg, L.H. Jensen, *Acta Cryst.* B26 (1970) 1260.
- [19] J.S. Kwiatkowski, J. Leszczyński, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 941.
- [20] V. Ravichandran, K.K. Chacko, M.N. Ponnuswamy, J. Trotter, *Acta Cryst.* C41 (1985) 1470.
- [21] H. Rostkowska, M.J. Nowak, L. Lapinski, M. Bretner, T. Kulikowski, A. Les, L. Adamowicz, *Biochim. Biophys. Acta* 1172 (1993) 239.
- [22] B. Žinić, I. Krizmanić, D. Vikić-Topić, M. Žinić, *Croat. Chem. Acta* 72 (1999) 957.
- [23] N. Godbout, D.R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, *Can. J. Chem./Rev. Can. Chim.* 70 (1991) 560.
- [24] A.D. Becke, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098.
- [25] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [26] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* 140 (1965) A1133.
- [27] J. Nocedal, S.J. Wright, *Numerical Optimization*, Springer, New York, 1999, Chapter 8–9.
- [28] R.J. Harrison, et al., High Performance Computational Chemistry Group, NWChem, A Computational Chemistry

- Package for Parallel Computers, Version 4.1. Pacific Northwest National Laboratory (2002), Richland, Washington 99352-0999, USA.
- [29] R. Santamaria, A. Vázquez, *J. Comput. Chem.* 15 (1994) 981.
- [30] R. Santamaria, E. Charro, A. Zacarias, M. Castro, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 511.
- [31] A.L. Gelover-Santiago, D.M. Freymann, R. Santamaria, *Biological Applications of the Quantum Chemistry Theory*, Research Signpost: Trivandrum, 2002, Chapter: Identification of the DNA Nucleic Acid Bases by their Normal Vibration Modes.
- [32] NIST Mass Spec. Data Center, S.E. Stein (director). *NIST Chemistry WebBook: NIST Standard Reference Database Number 69*, National Institute of Standards and Technology: Maryland, 2005, Chapter: Infrared Spectra.
- [33] *NIST Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database*, R.D. Johnson III (Ed.). *NIST Standard Reference Database Number 101*.

Bibliografía

- [1] Alvin Nason. *Biología*. Capítulo 11. Limusa, México, 1978.
- [2] Wikipedia contributors. Dna. <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=DNA&oldid=184856079>, 2008.
- [3] Enrico Clementi and Giorgina Corongiu. A theoretical study on the water structure for nucleic acids bases and base pairs in solution at T=300K. *Journal of Chemical Physics*, 72:3979–3992, 1980.
- [4] Sonali Chakrabarti and Sandip K. Chakrabarti. Can DNA bases be produced during molecular cloud collapse? *Astronomy & Astrophysics*, 354:L6–L8, 2000.
- [5] Marco-Vinicio Vázquez, Ana Martínez, O. Dolgounitcheva, and J. V. Ortiz. De-protonated Cytosine Anions: A Theoretical Prediction of Photoelectron Spectra. *Journal of Physical Chemistry A*, 110:11174–11177, 2006.
- [6] Anastassia Moussatova, Marco-Vinicio Vázquez, Ana Martínez, O. Dolgounitcheva, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, David B. Pedersen, and Benoit Simard. Theoretical Study of the Structure and Bonding of a Metal-DNA Base Complex: Al-Guanine. *Journal of Physical Chemistry A*, 107:9415–9421, 2003.
- [7] David B. Pedersen, Benoit Simard, Ana Martínez, and Anastassia Moussatova. Stabilization of an Unusual Tautomer of Guanine: Photoionization of Al-Guanine and Al-Guanine-(NH₃)_n. *Journal of Physical Chemistry A*, 107:6464–6469, 2003.
- [8] Okezie I. Auroma, Barry Halliwell, Ewa Gajewski, and Miral Dizdaroglu. Damage to the Bases in DNA Induced by Hydrogen Peroxide and Ferric Ion Chelates. *The Journal of Biological Chemistry*, 264:20509–20512, 1989.
- [9] Roger L. P. Adams, John T. Knowler, and David P. Leader. *The Biochemistry of the Nucleic Acids*. Capítulo 3, págs:37–48. 11ma edición, Chapman and Hall, 1992.
- [10] Pierre Galle and Raymond Paulin. *Biofísica: Radiobiología, Radiopatología*. Capítulo 8, pág: 89. Elsevier España, 2003.

BIBLIOGRAFÍA

- [11] Angela Di Serio and María B. Ibañez. Universidad Simón Bolívar, Departamento de Computación y TI. Caracas, Venezuela. Optimización del tiempo de ejecución en problemas de Dinámica Molecular. 30th Conferencia Latinoamericana de Informática. Arequipa, Perú. <http://clei2004.spc.org.pe/es/skin.php?menu=70&source=html/307/index.html>, 27 Septiembre - 1 Octubre 2004.
- [12] Józef S. Kwiatkowski and Jerzy Leszczyński. Molecular Structure and Vibrational IR Spectra of Cytosine and Its Thio and Seleno Analogues by Density Functional Theory and Conventional ab Initio Calculations. *Journal of Physical Chemistry*, 100:941–953, 1996.
- [13] Rubén Santamaría and A. Vázquez. Structural and electronic property changes of the nucleic acid bases upon base pair formation. *Journal of the Computational Chemistry*, 15:981–996, 1994.
- [14] Axel D. Becke. Density-functional exchange approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, 38:3098–3100, 1988.
- [15] Chengteh Lee, Weitao Yang, and Robert G. Parr. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37:785–789, 1988.
- [16] Chengteh Lee and Carlos Sosa. Local density component of the *Lee–Yang–Parr* correlation energy functional. *Journal of Chemical Physics*, 100:9018–9024, 1994.
- [17] João José R. Fraústo da Silva and Robert Joseph Paton Williams. *The Biological Chemistry of the elements*. Clarendon-Press-Oxford. USA., 1991.
- [18] Susan Shahin, Carleen Cullinane, and Peter J. Gray. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by sulphur mustard in keratinocytes. *Chemico-Biological Interactions*, 138:231–245, 2001.
- [19] P. V. Lakshmana-Rao, R. Vijayaraghavan, and A. S. Bhaskar. Sulphur mustard induced DNA damage in mice after dermal and inhalation exposure. *Toxicology*, 139:39–51, 1999.
- [20] Samantha Michaelson. DNA fragmentation pattern induced in thymocytes by sulphur mustard. *Chemico-Biological Interactions*, 125:1–15, 2000.
- [21] S. S. Malhotra and D. Hocking. Biochemical and cytological effects of sulphur dioxide on plant metabolism. *New Phytologist*, 76:227–237, 1976.
- [22] S. S. Malhotra. Effects of sulphur dioxide on biochemical activity and ultrastructural organization of pine needle chloroplasts. *New Phytologist*, 76:239–245, 1976.

BIBLIOGRAFÍA

- [23] C. Fidalgo-Hijano, M. Petit-Domínguez, R. García-Giménez, P. Hungría-Sánchez, and I. Sancho-García. Higher Plants As Bioindicators of Sulphur Dioxide Emissions in Urban Environments. *Environmental Monitoring and Assessment*, 111:75–88, 2005.
- [24] Ekaterina Ruth-Balaganskaya and Olga Kudrjavstseva. Sulphur migration in the soil-plant system contaminated by deposits from nickel industry: a field manipulation. *Environmental Pollution*, 117:287–293, 2002.
- [25] Héctor A. Cárcamo, Dennis Parkinson, and J. W. A. Volney. Effects of sulphur contamination on macroinvertebrates in Canadian pine forests. *Applied Soil Ecology*, 9:459–464, 1998.
- [26] R. W. Macdonald, B. Morton, and S. C. Johannessen. A review of marine environmental contaminant issues in the North Pacific: The dangers and how to identify them. *Environmental Reviews*, 11:103–139, 2003.
- [27] J. Harte, C. Holdren, R. Schneider, and C. Shirley. *Guía de las Sustancias Contaminantes: El libro de los tóxicos de la “A” a la “Z”*. Capítulo: Bióxido de Azufre y sulfatos, págs: 325–329. Grijalbo, México D. F., 1991.
- [28] Freshwater Umbrella, Department for Environment Food and Rural Affairs. Air pollution. http://www.freshwaters.org.uk/air_pollution/, 2008.
- [29] Pontificia Universidad Católica de Chile. Contaminación Atmosférica: Lluvias ácidas. http://www.puc.cl/sw_educ/contam/indice.htm, 2001.
- [30] Quanyka, fine chemicals. Azufre. <http://www.quanyka.com.mx/catalogo/HDSM/Puros/azufre.htm>, 2008.
- [31] Sistema Nacional de Información Ambiental. Gobierno de Chile, Conama. ¿qué daño causa el Dióxido de Azufre al ser humano y al medio ambiente? <http://www.sinia.cl>, 2008.
- [32] Ulf Thewalt and Charles E. Bugg. Effects of Sulfur Substituents on Base Stacking and Hydrogen Bonding. The Crystal Structure of 6-Thioguanosine Monohydrate'. *Journal of the American Chemical Society*, 94:8892–8898, 1972.
- [33] NIST Mass Spec. Data Center. S. E. Stein (director). NIST Chemistry WebBook: NIST Standard Reference Database Number 69, National Institute of Standards and Technology: Maryland. Chapter: Infrared Spectra. <http://webbook.nist.gov/chemistry/>, 2005.
- [34] M. Szczesniack, K. Szczepaniak, J. S. Kwiatkowski, K. KuBulat, and W. B. Person. Matrix Isolation Infrared Studies of Nucleic Acid Constituents. 5. Experimental Matrix-Isolation and Theoretical ab Initio SCF Molecular Orbital Studies

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- of Infrared Spectra of Cytosine Monomers. *Journal of American Chemical Society*, 110:8319–8330, 1988.
- [35] Robert Shapiro and Robert S. Klein. Reactions of Cytosine Derivatives with Acidic Buffer Solutions. II. Studies on Transamination, Deamination, and Deuterium Exchange. *Biochemistry*, 6:3576–3582, 1967.
- [36] Yevgeniy Podolyan, Leonid Gorb, and Jerzy Leszczynski. Ab Initio Study of the Prototropic Tautomerism of Cytosine and Guanine and Their Contribution to Spontaneous Point Mutations. *International Journal of Molecular Sciences*, 4:410–421, 2003.
- [37] Katarina Tomić, Jörg Tatchen, and Christel M. Marian. Quantum Chemical Investigation of the Electronic Spectra of the Keto, Enol, and Keto-Imine Tautomers of Cytosine. *Journal of Physical Chemistry A*, 109:8410–8418, 2005.
- [38] Ken C. Hunter, Lesley R. Rutledge, and Stacey D. Wetmore. The Hydrogen Bonding Properties of Cytosine: A Computational Study of Cytosine Complexed with Hydrogen Fluoride, Water, and Ammonia. *Journal of Physical Chemistry A*, 109:9554–9562, 2005.
- [39] A. K. Chandra, M. T. Nguyen, and Th. Zeegers-Huyskens. Theoretical study of the protonation and deprotonation of cytosine. Implications for the interaction of cytosine with water. *Journal of Molecular Structure*, 519:1–11, 2000.
- [40] Semen A. Trygubenko, Tetyana V. Bogdan, Manuel Rueda, Modesto Orozco, F. Javier Luque, Jiří Šponer, Petr Slavíček, and Pavel Hobza. Correlated ab initio study of nucleic acid bases and their tautomers in the gas phase, in a microhydrated environment and in aqueous solution. Part 1. Cytosine. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4:4192–4203, 2002.
- [41] V. I. Poltev, E. Gonzalez, A. S. Deriabina, L. Lozano, A. Martinez, T. Robinson, L. Gorb, and J. Leszczynski. Molecular mechanics description of cytosine energy and geometry using preliminary ab initio results. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 729:59–64, 2005.
- [42] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology: date of access. Spectral Database for Organic Compounds. http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng.
- [43] Leszek Lapinski, Maciej J. Nowak, Robert Kołos, Józef S. Kwiatkowski, and Jerzy Leszczyński. Spectroscopic identification of 2,4-pyrimidinedithiol; an experimental matrix isolation and ab initio HartreeFock and density functional theory study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 54:685–693, 1998.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- [44] H. Rostkowska, M.J. Nowak, L. Lapinski, M. Bretner, T. Kulikowski, A. Les, and L. Adamowicz. Theoretical and matrix-isolation experimental studies on 2-thiocytosine and 5-fluoro-2-thiocytosine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1172:239–246, 1993.
- [45] J. R. Sambrano, A. R. de Souza, J. J. Queralt, M. Oliva, and J. Andrés. Density functional study of the 5-methylcytosine tautomers. *Chemical Physics*, 264:333–340, 2001.
- [46] J. Schiedt, R. Weinkauff, D. M. Neumark, and E. W. Schlag. Anion spectroscopy of uracil, thymine and the amino-oxo and amino-hydroxy tautomers of cytosine and their water clusters. *Chemical Physics*, 239:511–524, 1998.
- [47] Veena Ravichandran, K. K. Chacko, M. Ponnuswamy, and J. Trotter. Structure of 5-Methyl-2-thiocytosine Hemihydrate. *Acta Crystallographica*, C41:1470–1473, 1985.
- [48] Biserka Žinić, Irena Krizmanić, Dražen Vikić-Topić, and Mladen Žinić. 5-Bromo- and 5-Iodo-N-1-sulfonylated Cytosine Derivatives. Exclusive Formation of Keto-Imino Tautomers. *Croatica Chemica Acta*, 72:957–966, 1999.
- [49] L. H. Thomas. The calculation of atomic fields. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23:542–548, 1927.
- [50] Enrico Fermi. Un metodo statistice per la determinazione di alcune proprieta dell'atomo. *Rend. Accad., Lincei*, 6:602–607, 1927.
- [51] Enrico Fermi. A statistical method for the determination of some atomic properties and the application of this method to the theory of the periodic system of elements. *Z. Phys.*, 48:73–79, 1928.
- [52] Enrico Fermi. Sulla deduzione statistica di alcune proprieta dell'atomo, Applicazione alia teoria del systema periodico degli elementi. *Rend. Accad. Lincei*, 7:342–346, 1928.
- [53] P. A. M. Dirac. Note on exchange phenomena in the Thomas atom. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 26:376–385, 1930.
- [54] Robert G. Parr and Weitao Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Capítulo 6, págs: 105–109. Oxford University Press, New York, 1989.
- [55] Pierre Hohenberg and Walter Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136:B864–B871, 1964.

BIBLIOGRAFÍA

- [56] Mel Levy. Universal variational functionals of electron densities, first-order density matrices, and natural spin-orbitals and solution of the v -representability problem. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(12):6062–6065, 1979.
- [57] C. F. von Weizsacker. Zur theorie der kernmassen. *Z. Physik*, 96:431–458, 1935.
- [58] Walter Kohn and Lu Jeu Sham. Self-consistent Equation Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140(4A):A1133–A1138, 1965.
- [59] Diógenes Campos. *Fundamentos de física atómica y molecular*. Capítulo 8. Facultad de Ciencias, Departamento de Física. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia, 1997.
- [60] Luis de la Peña. *Introducción a la Mecánica Cuántica*. Capítulo 15, pág: 543. 3era Edición, CECSA. México, Federal, 2006.
- [61] Nathalie Godbout, Dennis R. Salahub, Jan Andzelm, and Erich Wimmer. Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation. *Canadian Journal of Chemistry/Can. J. Chem.*, 70:560–571, 1992.
- [62] John C. Slater. Atomic Shielding Constants. *Physical Review*, 36:57–64, 1930.
- [63] Wikipedia contributors. Slater-type orbital. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Slater-type_orbital&oldid=158097540, 2007.
- [64] Paolo Aavalle, Robin K. Harris, Peter B. Karadakov, and Philip J. Wilson. Calculations of magnetic shielding for the tin nucleus in a series of tetra-organotin compounds using density functional theory. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 4:5925–5932, 2002.
- [65] R. J. Harrison, J. A. Nichols, T. P. Straatsma, M. Dupuis, E. J. Bylaska, G. I. Fann, T. L. Windus, E. Apra, W. de Jong, S. Hirata, M. T. Hackler, J. Anchell, D. Bernholdt, P. Borowski, T. Clark, D. Clerc, H. Dachsel, M. Deegan, K. Dyall, D. Elwood, H. Fruchtl, E. Glendening, M. Gutowski, K. Hirao, A. Hess, J. Jaffe, B. Johnson, J. Ju, R. Kendall, R. Kobayashi, R. Kutteh, Z. Lin, R. Littlefield, X. Long, B. Meng, T. Nakajima, J. Nieplocha, S. Niu, M. Rosing, G. Sandrone, M. Stave, H. Taylor, G. Thomas, J. van Lenthe, K. Wolinski, A. Wong, , and Z. Zhang. NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 4.1. Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA. <http://www.emsl.pnl.gov/docs/nwchem>, 2002.
- [66] Attila Szabo and Neil S. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Capítulo 3, págs: 186–188. Dover Publications, INC. Mineola, New York, 1996.

BIBLIOGRAFÍA

- [67] Rubén Santamaría, E. Charro, A. Zacarias, and M. Castro. Vibrational Spectra of Nucleic Acid Bases and Their Watson-Crick Pair Complexes. *Journal of Computational Chemistry*, 20:511–530, 1999.
- [68] Angelica L. Gelover-Santiago, D. M. Freymann, and Rubén Santamaría. *Biological Applications of the Quantum Chemistry Theory*. Research Signpost: Trivandrum, Chapter: Identification of the DNA nucleic acid bases by their normal vibration modes., 2002.
- [69] Helen M. Berman, Wilma K. Olson, David L. Beveridge, John Westbrook, Anke Gelbin, Tamas Demeny, Shu-Hsin Hsieh, A. R. Srinivasan, and Bohdan Schneider. The Nucleic Acid Database: A Comprehensive Relational Database of Three-Dimensional Structures of Nucleic Acids. *Biophysical Journal*, 63:751–759, 1992.
- [70] NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. Chi-Square Goodness-of-Fit Test. <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/>, 2006.
- [71] Wikipedia contributors. Goodness of fit. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Goodness_of_fit&oldid=168465177, 2008.
- [72] The State University of New Jersey. The Nucleic Acid Database Project Rutgers: Parameter files. <http://ndbserver.rutgers.edu/standards/parameter.html>, 2005.
- [73] Jan Florián, Vladimír Baumruk, and Jerzy Leszczyński. IR and Raman Spectra, Tautomeric Stabilities, and Scaled Quantum Mechanical Force Fields of Protonated Cytosine. *Journal of Physical Chemistry*, 100:5578–5589, 1996.
- [74] Wikipedia contributors. Infrared spectroscopy. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Infrared_spectroscopy&oldid=186057619, 2008.
- [75] Manuel Bilbao, Wearcheck Ibérica. Estudio de un lubricante mediante espectroscopia infrarroja. www.wearcheckiberica.es/, 2007.
- [76] Thomas R. Dyke and J. S. Muentzer. Electric dipole moments of low J states of H₂O and D₂O. *Journal of Chemical Physics*, 59:3125–3127, 1973.
- [77] Enrique R. Batista, Sotiris S. Xantheas, and Hannes Jónsson. Molecular multipole moments of water molecules in ice Ih. *Journal of Chemical Physics*, 109:4546–4551, 1998.
- [78] R. D. Brown, F. R. Burden, and G. M. Mohay. The Dipole Moment of Sulphur Dioxide. *Australian Journal of Chemistry*, 22:251–253, 1969.
- [79] Alan Hinchliffe, Humberto J. Soscún Machado, Ahmed Mkadmh, and Fakhr M. Abu-Awwad. On the electronic excited states of sulfur dioxide. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 717:231–234, 2005.

BIBLIOGRAFÍA

- [80] Wikipedia contributors. Potencial químico. http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Potencial_químico&oldid=13047943, 2007.
- [81] Fred Senese. General Chemistry Online Glossary: C. <http://antoine.frostburg.edu/chem/senese/101/glossary.shtml>, 2007.
- [82] Departamento de Química Física Aplicada. Universidad Autónoma de Madrid. Fundamentos de Termodinámica. Tema 3: Espontaneidad y Equilibrio. <http://joule.qfa.uam.es/beta-2.0/temario/tema3/tema3.php>, 2007.
- [83] Jorge Garza, Rubicelia Vargas, Norberto Aquino, and K. D. Sen. Dft reactivity indices in confined many-electron atoms. *Journal of Chemical Sciences*, 117:379–386, 2005.
- [84] Robert G. Parr and Weitao Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Capítulo 5, págs: 87–88, 99–101. Oxford University Press, New York, 1989.
- [85] Robert G. Parr and Weitao Yang. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Capítulo 4, págs: 75–81. Oxford University Press, New York, 1989.
- [86] Wikipedia contributors. Nucleófilo. <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Nucleófilo&oldid=9158091>, 2007.
- [87] Wikipedia contributors. Electrófilo. <http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Electrófilo&oldid=11938124>, 2007.
- [88] M. Virginia Popa. La cuantificación de los sitios activos en las bases de DNA y RNA utilizando las funciones de Fukui condensadas. *Revista Mexicana de Física*, 53:241–253, 2007.
- [89] Renato R. Contreras, Patricio Fuentealba, Marcelo Galván, and Patricia Pérez. A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules. *Chemical Physics Letters*, 304:405–413, 1999.
- [90] L. S. Myers Jr., Mary Lynn Hollis, L. M. Theard, F. C. Peterson, and Aída War-nick. Pulse Radiolysis of Nucleic Acid Constituents and Related Compounds. III. Optical Spectra and Reactivity of Organic Free Radicals Formed by Reaction of Hydroxyl Free Radicals with Pyrimidine Bases. *Journal of the American Chemical Society*, 92:2875–2882, 1970.
- [91] D. K. Hazra and S. Steenken. Pattern of OH Radical Addition to Cytosine and 1-, 3-, 5-, and 6-Substituted Cytosines. Electron Transfer and Dehydration Reactions of the OH Adducts. *Journal of the American Chemical Society*, 105:4380–4386, 1983.

BIBLIOGRAFÍA

- [92] Yan Ju Jia, Yue Yuan Xia, Ming Wen Zhao, Bo Da Huang, and Feng Lia. Theoretical study of the OH reaction with cytosine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 723:123–129, 2005.
- [93] E. Hayon and M. Simic. Addition of Hydroxyl Radicals to Pyrimidine Bases and Electron Transfer Reactions of Intermediates to Quinones. *Journal of the American Chemical Society*, 95:1029–1035, 1973.
- [94] Carlos F. Bunge, José Barrientos, and Annik Vivier Bunge. Roothaan-Hartree-Fock Ground-State atomic wave functions: Slater-type orbital expansions and expectation values for $Z=2-54$. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 53:113–162, 1993.
- [95] Walter Greiner, Ludwig Neise, and Horst Stöcker. *Thermodynamics and Statistical Mechanics*. Capítulo 4, págs: 91–93. Springer–Verlag New York, Inc., 1998.
- [96] Joseph W. Ochterski. Thermochemistry in gaussian. http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo.htm, 2000.
- [97] John David Jackson. *Classical Electrodynamics*. Capítulo 4. 3era edición. John Wiley and Sons, Inc., 1998.
- [98] John David Jackson. *Classical Electrodynamics*. Capítulo 1. 3era edición. John Wiley and Sons, Inc., 1998.
- [99] Ilya G. Kaplan. *Theory of Molecular Interactions*. Capítulo 2. ELSEVIER. Amsterdam, 1986.
- [100] Walter Greiner. *Classical Electrodynamics*. Capítulo 3, págs:84–90. Springer–Verlag New York, Inc., 1998.
- [101] Peter Politzer, Patricia R. Laurence, and Keerthi Jayasuriya. Molecular electrostatic potentials: An effective tool for the elucidation of biochemical phenomena. *Environmental Health Perspectives*, 61:191–202, 1985.
- [102] Rubén Santamaría, Germinal Cocho, L. Corona, and E. González. Molecular electrostatic potentials and mulliken charge populations of DNA mini-sequences. *Chemical Physics*, 227:317–329, 1998.
- [103] Ram Kinkar Roy, Sourav Pal, and Kimihiko Hirao. On non-negativity of Fukui function indices. *Journal of Chemical Physics*, 110:8236–8245, 1999.
- [104] Ram Kinkar Roy, Kimihiko Hirao, and Sourav Pal. On non-negativity of Fukui function indices. II. *Journal of Chemical Physics*, 113:1372–1379, 2000.

BIBLIOGRAFÍA

- [105] Patricio Fuentealba, Patricia Pérez, and Renato Contreras. On the condensed Fukui function. *Journal of Chemical Physics*, 113:2544–2551, 2000.
- [106] Patrick Bultinck, Ramon Carbó-Dorca, and Wilfried Langenaeker. Negative Fukui functions: New insights based on electronegativity equalization. *Journal of Chemical Physics*, 118:4349–4356, 2003.
- [107] Wikipedia contributors. Hydrogen sulfide. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hydrogen_sulfide&oldid=143775940, 2007.
- [108] Pablo A. Denis. The enthalpy of formation of the hso radical revisited. *Chemical Physics Letters*, 402:289–293, 2005.
- [109] Wikipedia contributors. Hydrogen bond. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hydrogen_bond&oldid=147083107, 2007.
- [110] Charles E. Ophardt. Intermolecular forces: Hydrogen bonding. <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/161Ahydrogenbond.html>, 2003.
- [111] Jens Lösel. How to define hydrogen bonds. <http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/projects/loesel/start.htm>, 1996.
- [112] Albert L. Lehninger, David L. Nelson, and Michael M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Capítulo 2, 4ta edición. W. H. Freeman and Co., 2004.
- [113] J. A. Platts, S. T. Howard, and B. R. F. Bracke. Directionality of hydrogen bonds to sulfur and oxygen. *Journal of the American Chemical Society*, 118:2726–2733, 1996.
- [114] P. J. Brucat. The forces between molecules. http://itl.chem.ufl.edu/2045/lectures/lec_g.html, 2000.
- [115] Antonio Vila and Ricardo A. Mosquera. Are the hydrogen bonds involving sulfur bases inverse or anomalous? *International Journal of Quantum Chemistry*, 106:928–934, 2006.
- [116] Anthony Day. The source of stability in proteins: Hydrogen bonds. <http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/projects/day/TDayDiss/HBonds.html>, 1996.
- [117] Division of Chemical Education, Inc. American Chemical Society. Chemical Properties of Sulfur Dioxide. <http://jchemed.chem.wisc.edu/JCESoft/CCA/CCA3/MAIN/SO2PROP/PAGE1.HTM>, 1999.
- [118] Wikipedia contributors. Reducing agent. http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Reducing_agent&oldid=175644232, 2008.

BIBLIOGRAFÍA

- [119] George Brown Arfken. *Mathematical methods for physicists*. Capítulo 7. 3era. edición, Academic Press, Inc., San Diego, California, 1985.
- [120] Y. Tal and Richard F. W. Bader. Studies of the Energy Density Functional Approach. I. Kinetic Energy. *International Journal of Quantum Chemistry: Quantum Chemistry Symposium*, 12:153–168, 1978.
- [121] R. D. Harcourt. Bohr orbit theory revisited. I. Ground-state energies for the helium isoelectronic sequence. *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, 16:2647–2657, 1983.
- [122] John P. Perdew. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical Review B*, 33:8822–8824, 1986.
- [123] Consorci Centre de Supercomputació de Catalunya: CESCA. Aplicaciones (Software Químico). <http://www.cesca.es/es/supercomputacio/que/aplicacions.html>, 2005.
- [124] ANL Mathematics and Computer Science. The Message Passing Interface (MPI) standard. <http://www-unix.mcs.anl.gov/mpi/>.
- [125] Trustees of Indiana University. LAM/MPI parallel computing. <http://www.lam-mpi.org/>.
- [126] The Open MPI Project. Open MPI: Open Source High Performance Computing. <http://www.open-mpi.org/>.
- [127] L.P. Hewlett Packard Development Company. HP Message Passing Interface library (HP-MPI). <http://h21007.www2.hp.com/portal/site/dspp/PAGE.template/page.document?ciid=a308a8ea6ce02110a8ea6ce02110275d6e10RCRD>.
- [128] H. B. Schlegel G. E. Scuseria M. A. Robb J. R. Cheeseman J. A. Montgomery Jr. T. Vreven K. N. Kudin J. C. Burant J. M. Millam S. S. Iyengar J. Tomasi V. Barone B. Mennucci M. Cossi G. Scalmani N. Rega G. A. Petersson H. Nakatsuji M. Hada M. Ehara K. Toyota R. Fukuda J. Hasegawa M. Ishida T. Nakajima Y. Honda O. Kitao H. Nakai M. Klene X. Li J. E. Knox H. P. Hratchian J. B. Cross C. Adamo J. Jaramillo R. Gomperts R. E. Stratmann O. Yazyev A. J. Austin R. Cammi C. Pomelli J. W. Ochterski P. Y. Ayala K. Morokuma G. A. Voth P. Salvador J. J. Dannenberg V. G. Zakrzewski S. Dapprich A. D. Daniels M. C. Strain O. Farkas D. K. Malick A. D. Rabuck K. Raghavachari J. B. Foresman J. V. Ortiz Q. Cui A. G. Baboul S. Clifford J. Cioslowski B. B. Stefanov G. Liu A. Liashenko P. Piskorz I. Komaromi R. L. Martin D. J. Fox T. Keith M. A. Al-Laham C. Y. Peng A. Nanayakkara M. Challacombe P. M. W. Gill B. Johnson W. Chen M. W. Wong C. Gonzalez M. J. Frisch, G. W. Trucks and J. A. Pople. Gaussian 03, revision b.05, gaussian, inc., pittsburgh pa. 2003.