



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**ANÁLISIS DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA EN MECANISMOS  
TAUTOMÉRICOS CETO-ENÓLICO, AMIDA-IMINOL Y  
AMINA-IMINA**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. EN C. LUIS ROLANDO MEJÍA MAZARIEGOS



TUTOR: DR. J. JESÚS HERNÁNDEZ TRUJILLO

2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## Agradecimientos

Este trabajo no se hubiera realizado sin la generosa colaboración de varias personas e instituciones a quienes deseo agradecer:

- ▷ A mi tutor, Dr. J. Jesús Hernández Trujillo, por su completo compromiso profesional con mi proyecto de doctorado y su dedicación con mi formación profesional.
- ▷ A los miembros de mi comité tutorial, Dr. Gabriel Eduardo Cuevas Gonzáles Bravo y Dr. Rubén Santamaría, por sus valiosos comentarios y sugerencias en cada reunión tutorial.
- ▷ A los miembros del jurado de mi examen de grado, Dr. Anatoly Yatsimirsky, Dr. José Andrés Cedillo Ortiz, Dr. Luis Emilio Orgaz Baque, Dr. Gabriel Eduardo Cuevas Gonzáles Bravo y Dr. Rodolfo Gómez Balderas, por su lectura y discusión sobre mi tesis, cuyas sugerencias ayudaron a mejorarla.
- ▷ A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la UNAM, DGTIC-UNAM, por proporcionar recursos de supercómputo.
- ▷ A la Dirección General de Estudios de Posgrado de la UNAM, DGEP-UNAM, por su apoyo económico a través de una beca de doctorado.
- ▷ Al proyecto PAPIIT (IN101306) por proporcionar fondos económicos que permitieron incrementar y mejorar la infraestructura con la cual se desarrolló este trabajo.

Este trabajo se realizó en el Departamento de Física y Química Teórica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los resultados más importantes se presentaron en la VI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica, en el congreso “5th European Charge Density Meeting” y en el artículo presentado en el apéndice B.

*A mis padres, Luis y Rosalía, a mi esposa Karla, a mi hermano  
Manuel, a mis hermanas Miriam, Rosa y Sandra.*

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>8</b>
1.1. Tautomerismo y prototropismo . . . . .	8
1.2. Importancia del prototropismo. . . . .	9
1.2.1. Malonaldehído . . . . .	9
1.2.2. Formamida . . . . .	10
1.2.3. Bases del ácido desoxirribonucleico . . . . .	11
1.3. Descripción del proyecto de tesis . . . . .	14
1.4. Objetivos . . . . .	17
<b>2. Aspectos Teóricos</b>	<b>20</b>
2.1. Mecanismo en química . . . . .	20
2.2. Teoría de perturbaciones . . . . .	21
2.2.1. Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset. . . . .	25
2.3. Superficie de energía potencial . . . . .	28
2.3.1. Aproximación de Born y Oppenheimer y aproximación adiabática . . . . .	28
2.3.2. Propiedades geométricas de la superficie de energía potencial . . . . .	31
2.3.3. Trayectoria del campo gradiente de la superficie de energía potencial . . . . .	32
2.3.4. Coordenadas internas y coordenada de reacción . . . . .	35
2.3.5. Teorema de Hellman-Feynman y fuerza de reacción . . . . .	38
2.4. Teoría cuántica de átomos en moléculas . . . . .	39
2.4.1. Densidad electrónica . . . . .	40
2.4.2. Topología de la densidad electrónica . . . . .	40
2.4.3. Átomo en una molécula . . . . .	43
2.4.4. Propiedades de los átomos en las moléculas . . . . .	43

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	5
2.4.5. Laplaciano de la densidad electrónica y el enlace químico . . . . .	46
2.5. Deslocalización electrónica . . . . .	47
2.6. Cambio de la estructura molecular a lo largo de la reacción . . . . .	53
2.6.1. Sistemas dinámicos . . . . .	53
2.6.2. Teoría de catástrofes y sistemas dinámicos . . . . .	55
2.6.3. Catástrofes . . . . .	57
2.6.4. Teoría de catástrofes y densidad electrónica . . . . .	58
<b>3. Métodos Computacionales</b>	<b>64</b>
3.1. Cálculos ab initio . . . . .	64
3.2. Cálculo de la densidad electrónica y evolución estructural . . . . .	65
3.3. Cálculo de algunos datos termodinámicos y cinéticos . . . . .	65
<b>4. Resultados y Discusión</b>	<b>66</b>
4.1. Superficie de energía potencial de los equilibrios tautoméricos . . . . .	66
4.1.1. Migración prototrópica intramolecular . . . . .	66
4.1.2. Migración prototrópica en bases aisladas y monohidratadas del ADN . . . . .	70
4.2. Cambios geométricos a lo largo de la reacción . . . . .	83
4.3. Cambios estructurales a lo largo de la reacción . . . . .	86
4.4. Descriptores de la densidad electrónica y caracterización de enlace . . . . .	90
4.4.1. Densidad electrónica . . . . .	91
4.4.2. Laplaciano de la densidad electrónica y densidad de energía electrónica . . . . .	96
4.4.3. Índice de deslocalización electrónica . . . . .	100
4.4.4. Variación de cargas y energías atómicas a lo largo de la reacción . . . . .	105
4.4.5. Fuerza de reacción . . . . .	107
<b>5. Conclusiones</b>	<b>111</b>
<b>Trabajo Futuro</b>	<b>113</b>
<b>Glosario</b>	<b>123</b>
<b>Apéndice A. Datos cinéticos</b>	<b>125</b>
<b>Apéndice B. Artículo publicado</b>	<b>127</b>

## Resumen

Se analizó la superficie de energía potencial y la densidad electrónica molecular a lo largo de la reacción en un conjunto de veinte reacciones prototrópicas que presentan tautomería ceto-enol, amida-iminol y amina-imina. Esto se realizó con el método de Møller-Pleset truncado a segundo orden. El análisis de algunos descriptores de la densidad electrónica se hizo en el contexto de la teoría cuántica de átomos en moléculas.

De acuerdo a las tendencias de las propiedades atómicas y moleculares analizadas, las reacciones estudiadas se clasificaron en: migraciones prototrópicas intramoleculares, migraciones prototrópicas asistidas por agua y doble migración prototrópica intermolecular. Las diferencias energéticas entre estos grupos se explicaron en términos de la estabilidad estructural, criterio basado en la teoría de catástrofes: las dobles migraciones intermoleculares prototrópicas y las asistidas por agua son las más favorecidas energética y cinéticamente debido a que no presentan catástrofes durante la reacción. Más aún, las diferencias de las barreras energéticas entre las dobles migraciones se explicaron en términos de la sincronicidad de formación y ruptura de los enlaces: la menor barrera energética corresponde a aquellas reacciones que presentan procesos asincrónicos.

Se analizó el prototropismo en las bases canónicas del ADN, adenina, timina, guanina, y citosina, (A, T, G y C), aisladas y monohidratadas, para generar las bases no canónicas A\*, T\*, G\* y C\*, así como en los pares A-T y G\*-T. Se encontró que la doble migración en  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  es desfavorable, y no involucra un estado de transición. Por otro lado, la reacción  $G \rightleftharpoons G^*$  es isoenergética, y puede generar, en presencia de T, el par G\*-T, el cual genera por doble migración el par G-T\*,  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ . Esta última reacción es favorable energética y cinéticamente, y de esta manera se podría inducir mutación en el ADN.



## Abstract

We analyzed the potential energy surfaces and the electron density for a set of twenty prototropic reactions with keto-enol, amide-iminol, and amine-imine tautomerism. This was done with perturbation theory truncated to second order. Several electron density descriptors were analyzed in the context of the quantum theory of atoms in molecules.

According to the observed trends, the reactions were classified as: intramolecular, water assisted and intermolecular double prototropic migration. The energies differences between these groups were explained in terms of structural stability, based on catastrophe theory: the intermolecular double and water assisted migrations are the most energetic and kinetically favored because they do not present catastrophes along the reactions. Moreover, the differences between the energetic barriers, for the intermolecular double migration, were explained in terms of the synchronicity of bond formation and bond breaking processes: the lower barriers correspond to those that have asynchronous processes.

The prototropism of canonic adenine, (A), thymine (T), guanine, (G), and cytosine, (C), aisolated or monohydrated to yield the non-canonical tautomers, (A\*, T\*, G\* and C\*), was analyzed, as well as the prototropism in the pairs A-T and G\*-T. It was found that the double proton migration in  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  is unfavorable and does not involve a transition state. In addition, the reaction  $G \rightleftharpoons G^*$  is isoenergetic, with a small rate constant, but can generate, in the presence of T, the pair G\*-T and by double migration the pair G-T\*. The latter reaction is energetic and kinetically favorable and could induce mutations in DNA.

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Tautomerismo y prototropismo

La tautomería, un caso especial del isomerismo estructural, se refiere a la coexistencia de dos o más isómeros que se interconvierten debido a la migración de un átomo o grupo de átomos que se desplazan de una hacia otra parte de la misma molécula, o de otra molécula que es parte de un sistema formado por dos o más moléculas como ocurre en la migración intermolecular<sup>a</sup>. El tautomerismo puede clasificarse en función de la especie que migra. El *cationotrópico* ocurre cuando se desplaza un catión y el *anionotrópico* ocurre cuando migra un anión [1–3]. Si se desplaza un átomo de hidrógeno, a este proceso se conoce como *tautomerismo prototrópico*, *TP*, o simplemente *prototropismo*. El *TP* obedece el equilibrio general,  $H - D - Y = A \rightleftharpoons D = Y - A - H$  donde  $D$  y  $A$  son el átomo donador y aceptor del hidrógeno,  $H$ , respectivamente, y  $Y$  es un átomo o un grupo conjugado, es decir un grupo  $-(\text{CH}=\text{CH})_n\text{-CH-}$ , siendo  $n$  un número entero. En general  $A$ ,  $D$  y  $Y$  pueden ser C, N, O, o S. El prototropismo se clasifica en términos de los grupos funcionales que participan en él [1, 3], por ejemplo, si de la migración del  $H$  se forma un grupo  $-\text{OH}$  a partir de un grupo ceto, la tautomería se conoce como ceto-enol. La migración se clasifica también en términos del número de átomos involucrados en el desplazamiento del  $H$ , si  $Y$  es un átomo se dice que es un corrimiento 1,3 o una triada y se especifica con el par de números 1, 3; si  $Y$  consiste en dos átomos, corresponde a un desplazamiento 1, 4 o una tetraada; en general si  $Y$  está formado de  $n - 2$  átomos, entonces se dice que ocurre una migración 1,  $n$  del hidrógeno. Muchas de estas tautomerías son conocidas desde 1854 [4] y otras se han descubierto recientemente [5–8].

---

<sup>a</sup>Existe otro tipo de tautomerismo, el *tautomerismo de valencia*, en el cual no hay migración sino solamente formación y ruptura de enlaces [1–3], este tipo de tautomerismo no lo trataremos en este trabajo.

## 1.2. Importancia del prototropismo.

El tautomerismo prototrópico se presenta en diversos sistemas interviniendo en reacciones químicas complejas [1,9,10], por lo que resulta difícil racionalizar la reactividad y los mecanismos de reacción si no se toma en cuenta la estructura de los posibles tautómeros de los reactivos e intermediarios [10]. El prototropismo también participa en procesos fundamentales de la bioquímica [1,9,11], por ejemplo, ayuda a entender algunas interacciones de moléculas activas con proteínas, enzimas y con receptores específicos; asimismo, forma parte de pasos básicos en los procesos de la visión [1,9,11]. El *TP* también está presente en la estructura de los ácidos nucleicos y posiblemente participa en la mutación espontánea del ácido desoxirribonucleico, ADN [1,9,11–15]. Más aún, gracias a su versatilidad se ha creado un mundo de materiales nuevos, como dispositivos electrónicos [16], materiales ópticos [17,18], etc.

La presencia del prototropismo en los procesos moleculares se debe en parte al tamaño del átomo del *H* y a la formación de *enlaces de hidrógeno*, *EH*, ya sea de forma intramolecular o intermolecular. El enlace de hidrógeno aumenta la posibilidad de la migración del *H*, induciendo con ello una mayor diversidad en el mundo molecular. Básicamente existen dos mecanismos de desplazamiento del *H*: la *migración prototrópica intramolecular*, *MPI*, y *migración prototrópica intermolecular*. Debido a que muchos procesos tautoméricos ocurren en agua, y éstos a su vez pueden formar *EH*, existe también la posibilidad de una *migración prototrópica asistida por agua*, *MPAA*. Estos mecanismos han recibido atención considerable dada la importancia mencionada anteriormente.

Debido al tamaño y complejidad de los sistemas bioquímicos, muchas moléculas pequeñas que presentan prototropismo sirven como modelos para analizar ciertas regiones de interés de sistemas mayores. Damos a continuación algunos ejemplos de dichas moléculas.

### 1.2.1. Malonaldehído

El malonaldehído, MA, presenta migración prototrópica intramolecular y ha sido estudiado extensamente debido a que no solamente es considerado como una reacción prototipo de las migraciones intramoleculares, sino además, porque se encuentra en procesos biológicos [11,19]. Por ejemplo, se sabe que el MA es un producto de la oxidación degradativa de los lípidos o peroxidación lipídica, el cual reacciona con las bases del ácido desoxirribonucleico, ADN, formando

aductos<sup>b</sup> e induciendo mutación en él [20].

### 1.2.2. Formamida

Otra molécula que ha sido estudiada ampliamente es la formamida, F. Esta molécula se utiliza frecuentemente para modelar el enlace peptídico [21], Figura 1.1. Un campo donde la formamida

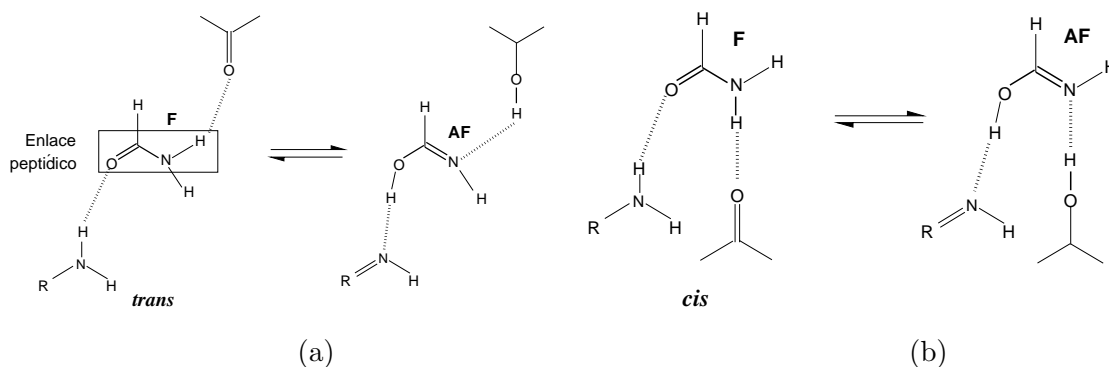


Figura 1.1: Modelo basado en la formamida para el enlace peptídico. Formamida en conformación (a) *trans* y (b) *cis* con respecto al oxígeno e hidrógeno que forma el EH [21].

juega un papel importante es en la química prebiótica [22, 23]. Se ha propuesto a la F como la precursora de varios compuestos bioquímicos, entre ellos las bases del ácido desoxirribonucleico, y del ácido ribonucleico, ARN. Saladino y colaboradores [24] obtuvieron adenina, citosina y otras purinas calentando la formamida entre 100°C y 160°C en presencia de ciertos catalizadores como carbonato de calcio, caolinita, zeolita, óxido de aluminio y sílica. Más interesante aún es el hecho de que las purinas se obtienen con el sólo calentamiento de la F. La Figura 1.2 muestra una propuesta de la ruta de síntesis de la adenina a partir de la formamida [23–25]. Tal mecanismo no se ha corroborado aún, pese al trabajo considerable realizado sobre dicha síntesis, pero se espera la participación del tautomerismo de la formamida en la formación de la adenina. Por último, vale la pena señalar que la formamida es una molécula muy reactiva y es precursora de varios productos naturales, los cuales se generan con calentamiento y catalizadores, por lo que se considera que su papel para generar otras moléculas orgánicas en el mundo prebiótico fue fundamental [23–25].

<sup>b</sup>Los aductos son el resultado de las bases nucleótidas que han reaccionado con otros compuestos formando enlaces covalentes.

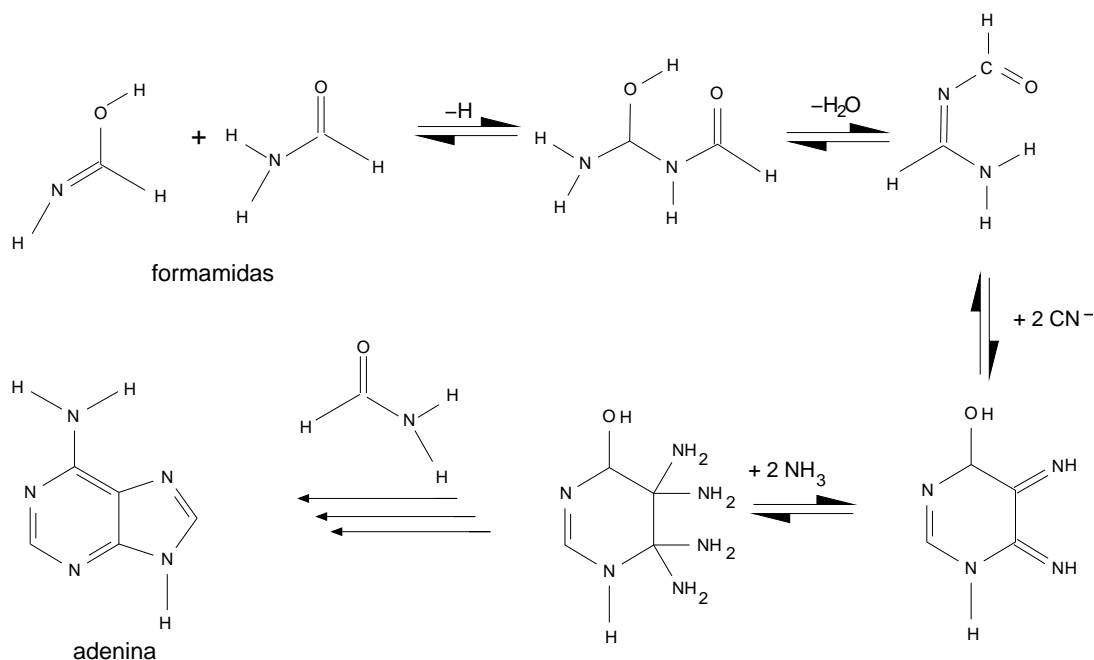


Figura 1.2: Pasos propuestos para la síntesis de la adenina a partir de la formamida [23–25].

### 1.2.3. Bases del ácido desoxirribonucleico

El prototropismo en las bases del ADN y ARN es de los hechos más mencionados en la literatura química y biológica. Desde la postulación de la doble hélice como la estructura del ácido desoxirribonucleico por Watson y Crick [26] se ha considerado el papel que puede desempeñar el tautomerismo prototrópico en las bases, B, pirimidínicas y purínicas del ADN. En esa propuesta sugirieron que la mutación y fidelidad de la replicación del ADN depende del prototropismo que puede ocurrir en las bases<sup>c</sup>. La presencia de más de un átomo de H que puede presentar una migración 1,3 de uno hacia otro heteroátomo en las bases da lugar a varios tautómeros. Sin embargo, en el ADN las bases están principalmente en una sola forma, la canónica, es decir, la que forma una pareja de Watson-Crick. Para explicar cierta tasa de mutación espontánea en el ADN se ha sugerido la posible existencia de bases no canónicas [9, 12–15, 27–30, 33], B\*, que podrían afectar la fidelidad del ADN [29]. Estos tautómeros pueden ser producidos por migraciones prototrópicas intramoleculares, asistidas por agua o intermoleculares [14, 28, 33]; por ello se especulan dos rutas prototrópicas que pueden dar origen a las bases no canónicas desde las bases canónicas. La mutación del ADN por estos mecanismos se conoce como *mutación puntual espontánea* del ADN [27, 32, 33].

<sup>c</sup>Desde el punto de vista de la biología molecular y de la genética, las mutaciones son los cambios en la secuencia de las bases del ADN, ya sea por medio de sustituciones, eliminaciones o adiciones de las bases del ADN [76].

La primera ruta fue puntualizada por Löwdin [12, 13], quien sugirió que los tautómeros no canónicos pueden ser producidos en los pares de bases por una doble migración prototrópica a través del efecto túnel que experimentan los átomos de hidrógeno enlazados covalentemente a una de las bases y a la otra por un enlace de hidrógeno [12, 13, 30–32]. Por ejemplo, si el par guanina-citosina, G-C, sufre una doble migración prototrópica intramolecular se genera el par no canónico G\*-C\*, paso 1, Figura 1.3. La replicación posterior del ADN involucra una transposición de las bases que podría generar alteraciones en el código genético [12, 13, 31, 32].

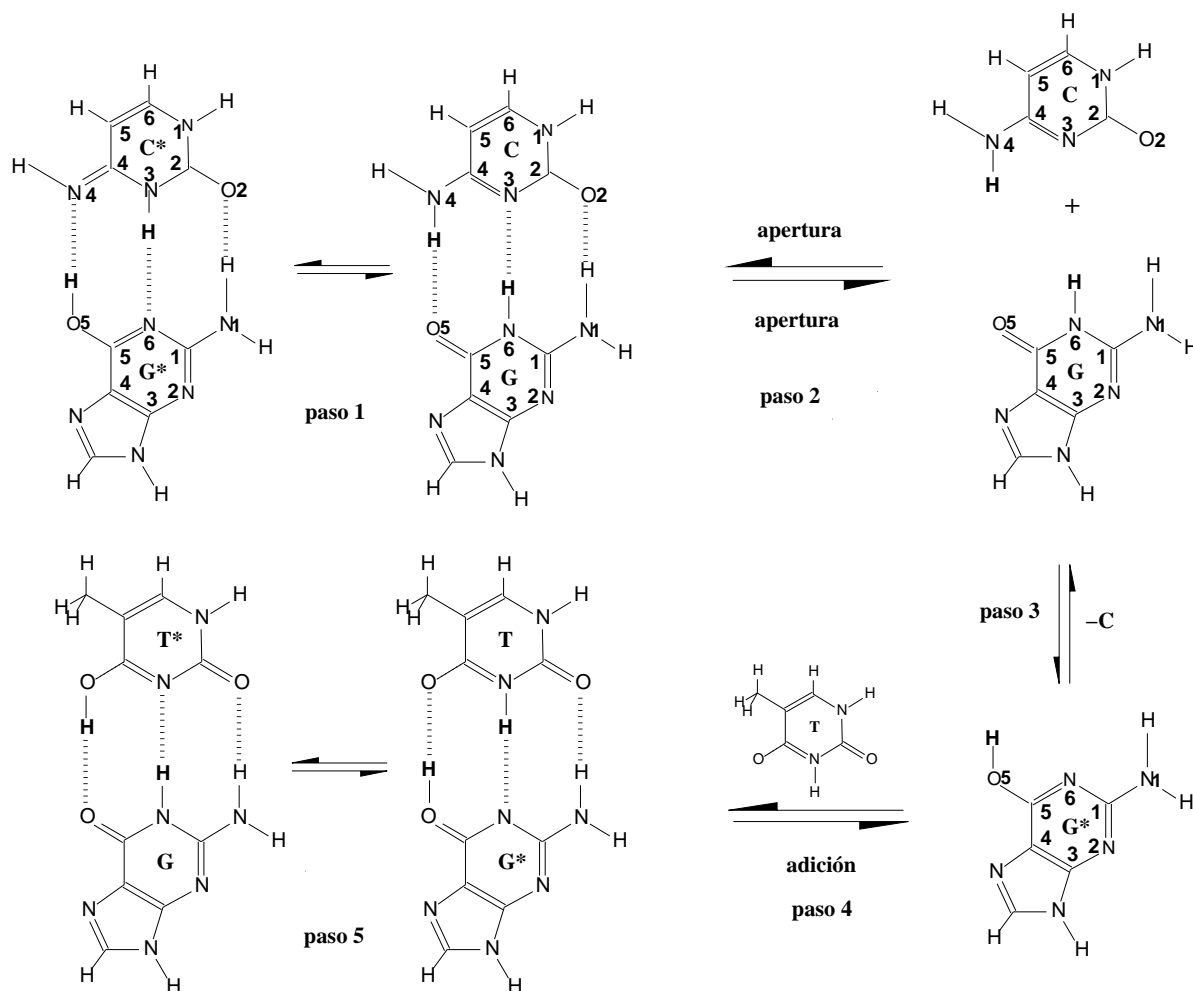


Figura 1.3: Rutas propuestas para la formación de tautómeros no canónicos para el caso de G\*, T\*, y C\* [12–15].

La otra ruta de producción de tautómeros no canónicos fue propuesta por Topal *et. al.* [14, 15, 28], quienes proponen que tal mecanismo ocurre en la replicación del ADN, cuando las bases del ADN están separadas, como se esquematiza simplificada para el par citosina-guanina, paso 2 de la Figura 1.3. Cuando la molécula de guanina se encuentra en esta situación, además de la

posibilidad de una migración intramolecular, paso 3 de la Figura 1.3, también puede ocurrir una migración asistida por agua, en el sitio en donde ocurre la migración prototrópica, involucrando los átomos C5, O5, N6 y el H de la guanina [34], Figura 1.7 d. En todos los casos, los tautómeros no canónicos se unen a bases canónicas correspondientes al otro miembro del par canónico, paso 4, Figura 1.3, generando así un par no canónico o no Watson-Crick, y por lo tanto modificando al ADN. Este par no canónico, G\*-T, puede a su vez experimentar una doble migración prototrópica, paso 5, Figura 1.3, para generar G-T\*, y este par en una siguiente apertura, genera un tautómero no canónico correspondiente a otro par de Watson-Crick; en nuestro ejemplo la timina no canónica, T\*.

La descripción anterior de la migración del H en el par C-G indica que es posible la formación de tautómeros no canónicos en el ADN por tres vías: (1) a través de una doble migración prototrópica intermolecular en un par Watson-Crick, paso 1 Figura 1.3, (2) por migración intramolecular o asistida por agua, paso 3 Figura 1.3, y (3) a través de una doble migración prototrópica en un par no canónico, paso 5 Figura 1.3. Estos mecanismos nunca han sido experimentalmente confirmados, aunque existen trabajos teóricos y experimentales [35–37] para elucidar el papel del tautomerismo en las bases del ADN [27–33]. De todos los tautómeros que pueden tener las bases del ADN [27–34, 38, 40, 43–50, 52–57, 62, 64–70, 72], sólo dos de ellos tienen significado en el ADN: el tautómero canónico y el no canónico que puede participar en la mutación. Los otros tautómeros de la base no pueden participar en la mutación debido a que al aparearse con una base canónica no pueden formar el patrón de enlaces de hidrógeno necesario para mantener la estructura de hélice doble del ADN.

Se ha estimado experimentalmente que las frecuencias espontáneas de mutación de un determinado gen en algunas hongos, bacterias e insectos es de alrededor de  $10^{-6}$  por generación [75,76]. Con base en esto se ha calculado la probabilidad en alrededor de  $10^{-9}$  a  $10^{-11}$  por pares de bases por ciclo de replicación de que un determinado residuo nucleótido se copie incorrectamente [74–76], lo cual corresponde a una alta exactitud de replicación. Esta exactitud no puede explicarse solamente a partir de las diferencias energéticas entre los pares de bases. La diferencia de energía de formación entre un par libre de Watson-Crick (A-T y C-G) y un par libre diferente a éstos, por ejemplo A-C\* y G-T\*, cae en el intervalo de 1 a 6 kcal/mol, lo cual equivale de 100 a 1000 veces la diferencia de la energía de unión entre los pares de bases correctos e incorrectos. Por otro lado, las diferencias energéticas entre el tautómero canónico y no canónico de las bases implican abundancias relativas no-canónica canónica, B\* : B, de alrededor 1 a 1000. Con estos números

se esperaría que la frecuencia de la mutación espontánea fuera muchos órdenes de magnitud más de lo observado. Sin embargo, esto no ocurre debido a que en la replicación del ADN existen mecanismos que corrigen los apareamientos incorrectos de las bases; corrección que realizan las ADN polimerasas [76].

El tautomerismo en el malonaldehído, la formamida y en las bases del ADN son casos que muestran la importancia del prototropismo. Por ello se han realizado varios estudios experimentales y teóricos dirigidos a comprender el mecanismo subyacente a este equilibrio, para una revisión de estos trabajos consultar las referencias [1,3]. Por el lado experimental se ha explorado el TP principalmente con técnicas espectroscópicas [1,3,73], las cuales han permitido obtener constantes de tautomerización. De manera indirecta se han obtenido algunos parámetros termodinámicos a través de las constantes de tautomerización [1,3]. Sin embargo, existen muchas limitaciones experimentales, principalmente cuando el equilibrio es muy rápido [1], por lo que los métodos de la química cuántica son una buena alternativa para el análisis de estos mecanismos [9].

### 1.3. Descripción del proyecto de tesis

Debido a la importancia del prototropismo y con la finalidad de contribuir a su entendimiento se aplicaron métodos de la química cuántica a tres conjuntos representativos de reacciones prototrópicas. La primera parte del proyecto consistió en calcular la superficie de energía potencial con el propósito de obtener información energética y geométrica de las reacciones. La segunda parte se basó en el análisis de la evolución de la estabilidad estructural, así como en el cambio del tipo de interacciones que participan en la reacción en términos de la densidad electrónica, en el contexto de la teoría cuántica de átomos en moléculas [77]. Una tercera parte consistió en el estudio de la variación, en el transcurso de la reacción, de ciertas propiedades atómicas, como carga y energía atómicas, entre otras. En la cuarta parte se analizó la variación, a lo largo de la reacción, de la deslocalización electrónica entre pares de átomos, basada en la densidad de pares. Por último, se indagó la conexión entre las fuerzas de reacción y el tipo de mecanismo. Estos análisis nos permitieron caracterizar y racionalizar ciertas tendencias generales de estas reacciones.

Los conjuntos de reacciones analizados fueron:

1. a) Migración prototrópica intramolecular: en el cianuro de hidrógeno,  $\text{HCN} \rightleftharpoons \text{CNH}$ ; en el malonaldehído, MA; en la formamida, F, para generar ácido formamídico, AF,



$F \rightleftharpoons AF$ ; y en la formamidina,  $FD$ , Figura 1.4.

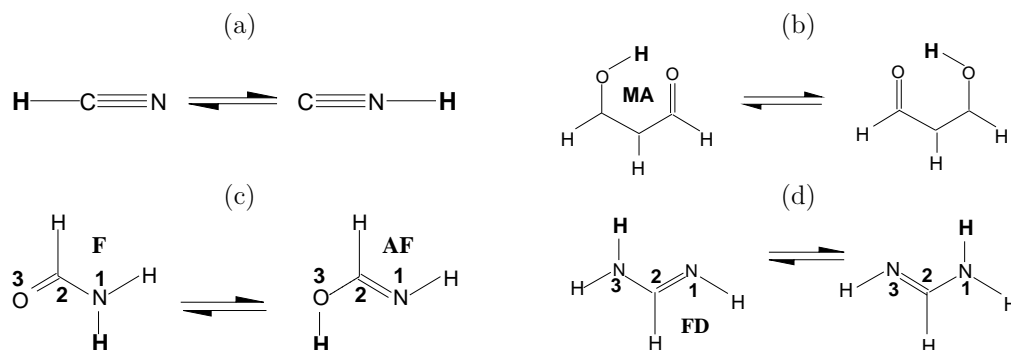


Figura 1.4: Equilibrios prototrópicos intramoleculares. (a) Cianuro de hidrógeno, (b) malonaldehído, (c) formamida, y (d) formamidina.

b) Migración prototrópica intramolecular en las cuatro bases del ADN, B, para generar bases no canónicas,  $B^*$ ,  $B \rightleftharpoons B^*$ , Figura 1.5; y en la 2-hidroxipiridina, 2-HP, para generar la 2-piridona, 2-P,  $2\text{-HP} \rightleftharpoons 2\text{-P}$ , Figura 1.6 (a).

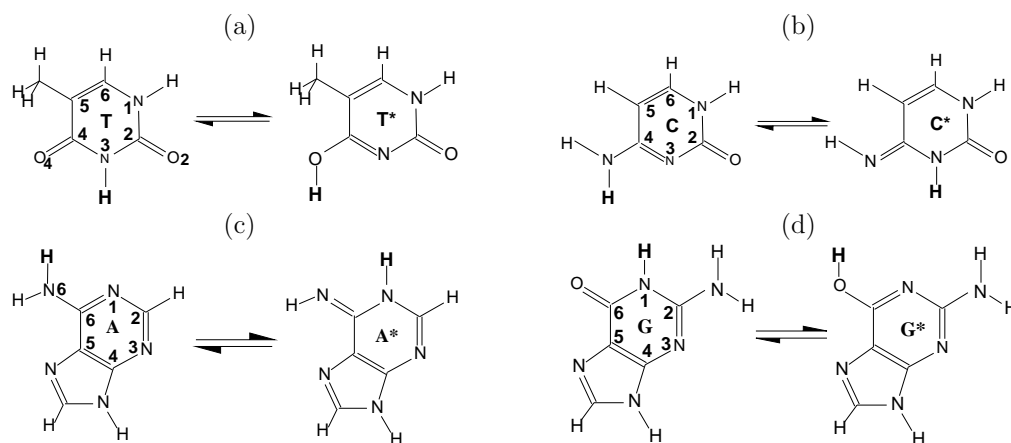


Figura 1.5: Equilibrios prototrópicos en las cuatro bases del ADN. (a) Timina, (b) citosina, (c) adenina y (d) guanina.

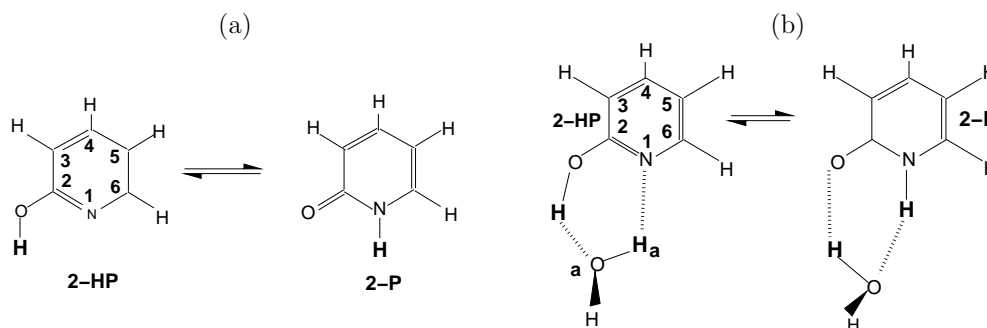


Figura 1.6: Equilibrios prototrópicos en la (a) 2-hidroxipiridina, y (b) 2-hidroxipiridina monohidratada.

2. Migración prototrópica asistida por agua en la 2-hidroxipiridina,  $2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{-P}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , Figura 1.6 (b) y en las cuatro bases del ADN,  $\text{B}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{B}^*\cdot\text{H}_2\text{O}$ , Figura 1.7.

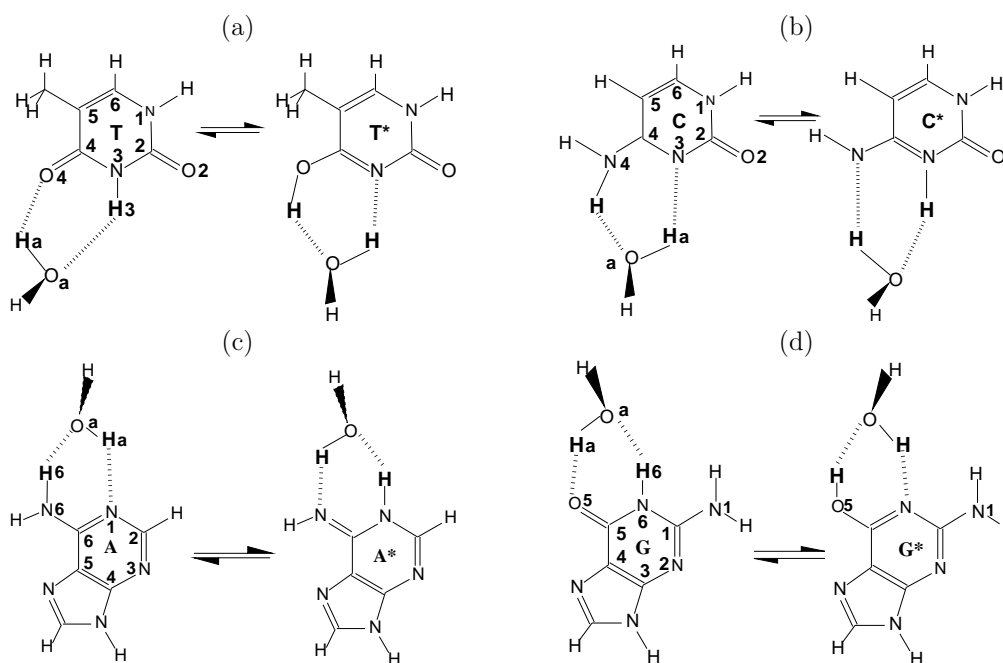


Figura 1.7: Equilibrios tautoméricos de las bases monohidratadas del ADN. (a) Timina monohidratada, (b) citosina monohidratada, (c) adenina monohidratada, y (d) guanina monohidratada.

3. Doble migración prototrópica intermolecular en los pares adenina-timina,  $\text{A}\cdot\text{T} \rightleftharpoons \text{A}^*\cdot\text{T}^*$ , y guanina-timina,  $\text{G}^*\cdot\text{T} \rightleftharpoons \text{G}\cdot\text{T}^*$ ; en el dímero de la 2-hidroxipiridina,  $\text{di-2-HP} \rightleftharpoons \text{di-2-P}$ ; en el dímero de la formamida,  $\text{di-F} \rightleftharpoons \text{di-AF}$ ; en el dímero de la formamidina,  $\text{di-FD} \rightleftharpoons \text{di-FD}$ , y en el par formamida-formamidina,  $\text{F}\cdot\text{FD} \rightleftharpoons \text{AF}\cdot\text{FD}$ , Figura 1.8.

Estos conjuntos de reacciones se seleccionaron para analizar algunos mecanismos prototrópicos representativos comúnmente propuestos en la literatura.

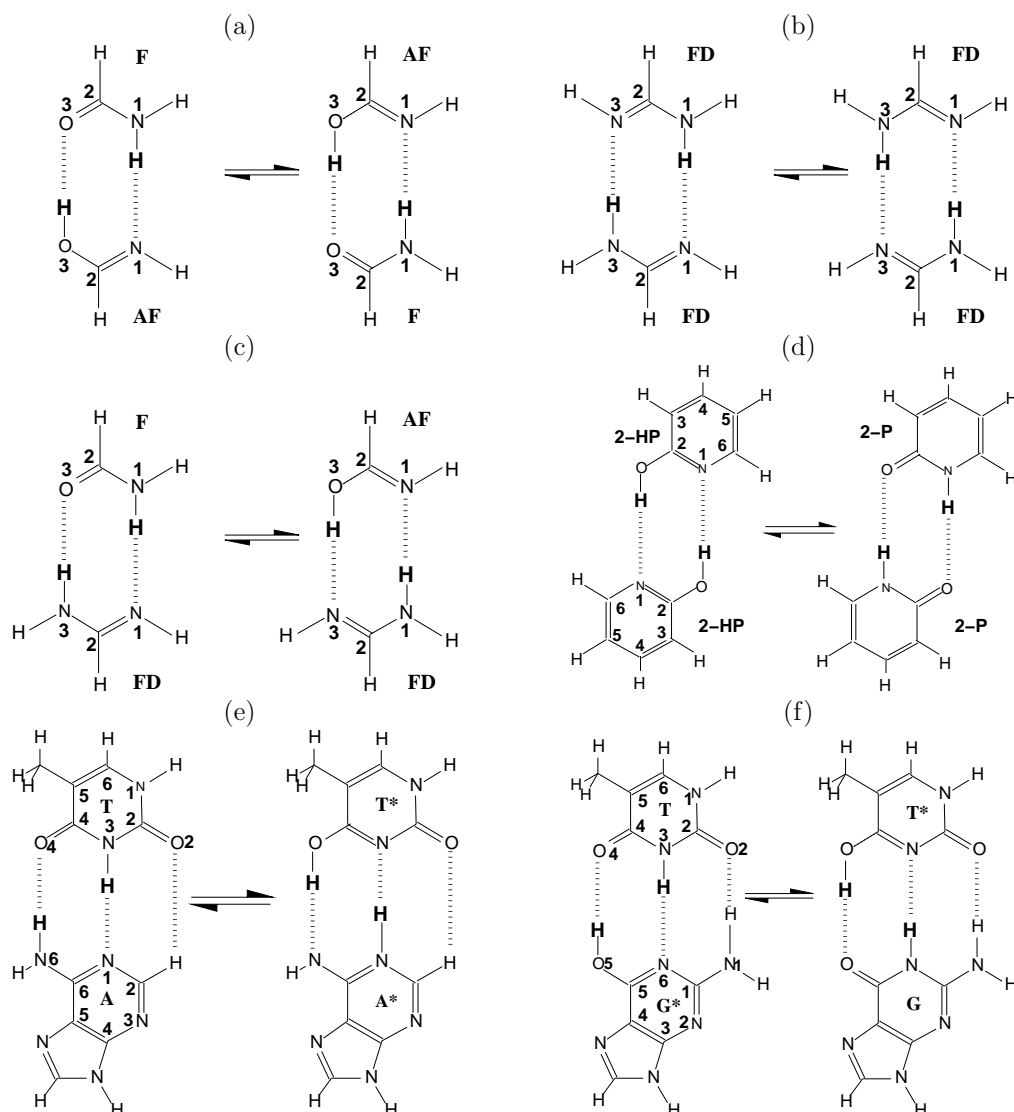


Figura 1.8: Equilibrios tautoméricos en los dímeros: (a) formamida-ácido formamídico (b) formamidina-formamidina, (c) formamida-formamidina, (d) 2-hidroxipiridina, (e) adenina-timina, y (f) timina-guanina.

## 1.4. Objetivos

En este trabajo se aborda el análisis de las propiedades energéticas, electrónicas y estructurales, con métodos y conceptos basados en la química cuántica, de los siguientes mecanismos: (1) *migración prototrópica intramolecular*, *MPI*; (2) *migración prototrópica asistida por agua*, *MPAA*; y (3) *doble migración prototrópica intermolecular*, *DMPI*. El objetivo principal de la tesis es caracterizar y racionalizar las diferencias energéticas, electrónicas y de estabilidad es-

tructural de las reacciones mencionadas anteriormente. La integración e interrelación de estos aspectos nos dan un panorama más amplio del entendimiento de los mecanismos de las migraciones prototrópicas.

Para lograr el objetivo general se plantean varios objetivos particulares. En primer lugar se buscarán los puntos estacionarios sobre la superficie de energía potencial y se calculará la trayectoria que une los productos y reactivos, pasando por el estado de transición, con el fin de determinar las propiedades energéticas y geométricas a lo largo de la reacción.

La trayectoria que sigue una reacción depende de los factores geométricos y electrónicos que se afectan mutuamente. Por lo tanto, nuestro segundo objetivo particular es determinar las propiedades electrónicas en varios puntos de la superficie de energía potencial de tal forma que se tenga una perspectiva global de la relación mutua entre las propiedades geométricas y electrónicas.

Para determinar en qué etapa de la reacción ocurre la formación y ruptura de los enlaces se utilizará la densidad electrónica y algunos de sus descriptores, así como un índice de deslocalización electrónica basado en la densidad de pares de electrones. Este análisis se efectúa en el contexto de la teoría cuántica de átomos en moléculas, puesto que esta metodología ha mostrado ser útil para el estudio de mecanismos de reacción [77]. De esta forma abordamos otro de nuestros objetivos, la descripción global del cambio electrónico de algunos mecanismos prototrópicos en términos de la semántica química, tales como enlace, estructura molecular, carga atómica, mecanismo asincrónico, entre otros.

Las rutas de reacción pueden presentar estabilidad energética y estructural<sup>d</sup>. Los métodos basados en la química cuántica nos indican directamente las regiones o puntos de estabilidad energética, pero no nos señalan la estabilidad estructural, es decir, no nos indican en qué etapa de la reacción ocurren los cambios abruptos de la conectividad entre los átomos de las moléculas, o si estos cambios no existen a lo largo de la reacción. Por tal razón, es necesario emplear otra técnica matemática no convencional para este análisis. La herramienta apropiada es la teoría de las catástrofes; esta nos permite indagar la estabilidad estructural a través del sistema gradiente de la densidad electrónica, y de esta manera relacionar los cambios estructurales con los energéticos.

Pese a la gran cantidad de trabajos realizados sobre el tautomerismo prototrópico, nuestro

---

<sup>d</sup>En este trabajo hacemos la diferencia entre geometría y estructura molecular. La geometría se refiere a la colección de coordenadas que determinan las posiciones nucleares en el espacio, mientras que la estructura indica la conectividad entre los núcleos, de tal forma que una estructura molecular puede tener más de una geometría. De la misma manera, un conjunto de moléculas diferentes pueden tener la misma geometría pero no la misma estructura molecular.

entendimiento sobre el *mecanismo* de la migración del hidrógeno es incompleto. Esto se debe, en parte, a que la mayoría de los estudios sobre el prototropismo se enfocan principalmente en los aspectos energéticos, geométricos y sobre algunas propiedades electrónicas de los estados estacionarios. Los trabajos teóricos dedicados al análisis de dichas propiedades durante el transcurso de la migración son escasos.

Los análisis sobre los mecanismos prototrópicos estudiados en este trabajo nos proporcionan un visión más amplia para entender la interrelación energética con la electrónica a lo largo de la reacción. Además, nos permite clasificar los mecanismos en términos de la estabilidad estructural, la cual refleja el cambio energético. Con este conjunto de pasos se pretende aumentar nuestro entendimiento y predicción sobre las migraciones prototrópicas.

## Capítulo 2

# Aspectos Teóricos

### 2.1. Mecanismo en química

El establecimiento experimental o teórico de un posible mecanismo de reacción es de fundamental interés en la química. En el ámbito de la química cuántica, un mecanismo de reacción está descrito por la superficie de energía potencial, de ahí que algunos autores aseguran que tal superficie debe subyacer a todas las interpretaciones mecanísticas en química [78]. Sin embargo, la construcción de la superficie de energía potencial conlleva un alto costo computacional, y en otros casos, cuando los sistemas son muy grandes, es prácticamente imposible. En la mayoría de los casos no es necesaria la exploración completa de la superficie, sino de sus propiedades extremas y el cambio de estas a lo largo de la reacción.

De aquí surgen conceptos importantes para el análisis de las reacciones químicas, uno de ellos es la ruta de energía mínima o ruta de reacción. Esta última conecta dos mínimos en la superficie de energía potencial, a través de un máximo, con el menor cambio posible de energía. De esta forma el concepto de ruta de reacción nos permite analizar el cambio energético a lo largo de una reacción en términos de la configuración molecular.

Pese a que la exploración de la superficie de energía potencial nos proporciona información sobre el aspecto energético de la reacción, no es posible de manera directa obtener información sobre el rearrreglo electrónico y la evolución estructural que ocurren a lo largo de la transformación química. Por ello es necesario utilizar conceptos basados en la función de onda o la densidad electrónica para describir el aspecto electrónico en términos de la semántica química. Existen varias aproximaciones para llevar a cabo tal descripción. Una manera natural de hacerlo es a través de la topología de la densidad electrónica y de la densidad de pares. La topología de la

densidad electrónica nos permite detectar cambios abruptos de la densidad y por consiguiente analizar la evolución de la estructura molecular a lo largo de la reacción. Además, los descriptores de la densidad electrónica basados en la teoría cuántica de átomos en moléculas nos permiten caracterizar las interacciones en la molécula y saber cómo cambian estas durante la reacción.

Tanto la energía potencial como la densidad electrónica son campos escalares, por lo que pueden analizarse convenientemente en el marco de los sistemas dinámicos y la teoría de las catástrofes. Más adelante veremos que tanto el conjunto de trayectorias del gradiente de la energía potencial, como el conjunto de trayectorias del gradiente de la densidad electrónica, forman sistemas dinámicos gradiente, por lo que podemos utilizar la teoría de los sistemas dinámicos para indagar sobre la estabilidad de estos sistemas. Si en alguna región del espacio de configuración el sistema gradiente es estructuralmente inestable, entonces podemos localizar y caracterizar los puntos inestables a través de la teoría de las catástrofes en términos de las coordenadas locales de la molécula [119]. Estos análisis nos permiten hallar las tendencias generales y particulares de los mecanismos de reacción que involucran migraciones prototrópicas.

En los párrafos siguientes se exponen los conceptos y definiciones que mencionamos anteriormente y que fueron utilizados para la descripción y racionalización de los mecanismos prototrópicos abordados en este trabajo.

## 2.2. Teoría de perturbaciones

La teoría de perturbaciones [79,80] es uno de los métodos más usados para la exploración de la estructura electrónica molecular [79,81]. La idea central de la teoría de perturbaciones es atacar la ecuación de Schrödinger, dividiendo el hamiltoniano,  $\hat{H}$ , en dos partes. Una parte es de referencia  $\hat{H}^0$ , para la cual ya se conoce exactamente o aproximadamente su solución,  $\hat{H}^0\Psi^{(0)} = E^{(0)}\Psi^{(0)}$ , donde  $\Psi^{(0)}$  y  $E^{(0)}$  es la función de onda y la energía del sistema no perturbado, respectivamente; el superíndice  $^{(0)}$  se reserva para este sistema. La otra parte del hamiltoniano es la perturbativa,  $\hat{H}'$ , siempre y cuando  $\hat{H}'$  corresponda a un cambio pequeño comparado con  $\hat{H}^0$ . El hamiltoniano perturbado,  $\hat{H}$ , viene dado por

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{H}' \quad (2.1)$$

La teoría de perturbaciones permite relacionar las funciones y los valores propios del sistema perturbado con el no perturbado. Para ello se introduce un parámetro  $\mathbf{p}$ , el cual cuantifica de manera continua la perturbación, desde el sistema sin perturbar, para la cual  $\mathbf{p}$  es igual a 0, hasta

el sistema perturbado donde  $\mathbf{p}$  es igual a 1. Tomando en cuenta esto, escribimos

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \mathbf{p}\hat{H}' \quad (2.2)$$

Ahora analizamos el efecto de la perturbación sólo sobre sistemas no degenerados<sup>a</sup>. Sea  $\Psi$  la función de onda perturbada, entonces la aplicación de  $\hat{H}$  sobre  $\Psi$ , vía la ecuación 2.2, queda

$$\hat{H}\Psi = (\hat{H}^0 + \mathbf{p}\hat{H}')\Psi = E\Psi \quad (2.3)$$

Debido a que  $\hat{H}$  depende de  $\mathbf{p}$ , las funciones de onda y la energía también dependen de  $\mathbf{p}$ , es decir,  $\Psi = \Psi(\mathbf{p}, \mathbf{x})$ , donde  $\mathbf{x}$  denota las coordenadas del sistema, y  $E = E(\mathbf{p})$ . Podemos escribir la serie de Taylor de  $\Psi(\mathbf{p}, \mathbf{x})$  y  $E(\mathbf{p})$  en potencias de  $\mathbf{p}$  con el fin de conectar los términos de la energía y función de onda conocidas con las desconocidas; tales series son

$$\Psi = \Psi\Big|_{\mathbf{p}=0} + \mathbf{p}\frac{\partial\Psi}{\partial\mathbf{p}}\Big|_{\mathbf{p}=0} + \frac{\mathbf{p}^2}{2!}\frac{\partial^2\Psi}{\partial\mathbf{p}^2}\Big|_{\mathbf{p}=0} + \frac{\mathbf{p}^3}{3!}\frac{\partial^3\Psi}{\partial\mathbf{p}^3}\Big|_{\mathbf{p}=0} + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} \frac{\partial^k\Psi}{\partial\mathbf{p}^k}\Big|_{\mathbf{p}=0} \quad (2.4)$$

$$E = E\Big|_{\mathbf{p}=0} + \mathbf{p}\frac{dE}{d\mathbf{p}}\Big|_{\mathbf{p}=0} + \frac{\mathbf{p}^2}{2!}\frac{d^2E}{d\mathbf{p}^2}\Big|_{\mathbf{p}=0} + \frac{\mathbf{p}^3}{3!}\frac{d^3E}{d\mathbf{p}^3}\Big|_{\mathbf{p}=0} + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} \frac{d^kE}{d\mathbf{p}^k}\Big|_{\mathbf{p}=0} \quad (2.5)$$

Como se mencionó antes, cuando  $\mathbf{p}$  tiende a cero,  $\Psi$  tiende a  $\Psi^{(0)}$ , es decir,  $\Psi|_{\mathbf{p}=0} = \Psi^{(0)}$ , y  $E$  tiende a  $E^{(0)}$  o  $E|_{\mathbf{p}=0} = E^{(0)}$ . Por comodidad se introduce la siguiente abreviatura

$$\Psi^{(k)} = \frac{1}{k!} \frac{\partial^k\Psi}{\partial\mathbf{p}^k}\Big|_{\mathbf{p}=0}, \quad E^{(k)} = \frac{1}{k!} \frac{d^kE}{d\mathbf{p}^k}\Big|_{\mathbf{p}=0}, \quad k = 1, 2, \dots \quad (2.6)$$

Con esta nomenclatura las ecuaciones 2.4 y 2.5 se convierten en

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \mathbf{p}\Psi^{(1)} + \mathbf{p}^2\Psi^{(2)} + \mathbf{p}^3\Psi^{(3)} + \dots \quad (2.7)$$

$$E = E^{(0)} + \mathbf{p}E^{(1)} + \mathbf{p}^2E^{(2)} + \mathbf{p}^3E^{(3)} + \dots \quad (2.8)$$

Los términos con superíndice  $k$  son las correcciones de orden  $k$  para la función de onda y de la energía. El hamiltoniano perturbado en términos de la serie es

$$\begin{aligned} & (\hat{H}^0 + \mathbf{p}\hat{H}')|\Psi^{(0)} + \mathbf{p}\Psi^{(1)} + \mathbf{p}^2\Psi^{(2)} + \mathbf{p}^3\Psi^{(3)} + \dots\rangle = \\ & (E^{(0)} + \mathbf{p}E^{(1)} + \mathbf{p}^2E^{(2)} + \mathbf{p}^3E^{(3)} + \dots)|\Psi^{(0)} + \mathbf{p}\Psi^{(1)} + \mathbf{p}^2\Psi^{(2)} + \mathbf{p}^3\Psi^{(3)} + \dots\rangle \end{aligned} \quad (2.9)$$

---

<sup>a</sup>Por lo que la teoría de perturbaciones con esta restricción se conoce como teoría de perturbaciones para sistemas no degenerados.



Agrupando términos con potencias similares de  $\mathbf{p}$ , desde 0 hasta 2, tenemos

$$\hat{H}^0|\Psi^{(0)}\rangle = E^{(0)}|\Psi^{(0)}\rangle \quad (2.10)$$

$$\hat{H}^0|\Psi^{(1)}\rangle + \hat{H}'|\Psi^{(0)}\rangle = E^{(0)}|\Psi^{(1)}\rangle + E^{(1)}|\Psi^{(0)}\rangle \quad (2.11)$$

$$\hat{H}^0|\Psi^{(2)}\rangle + \hat{H}'|\Psi^{(1)}\rangle = E^{(0)}|\Psi^{(2)}\rangle + E^{(1)}|\Psi^{(1)}\rangle + E^{(2)}|\Psi^{(0)}\rangle \quad (2.12)$$

La ecuación 2.10 es la solución para el hamiltoniano no perturbado. La ecuación 2.11 incluye la corrección de primer orden, tanto para la función de onda como para la energía. Puesto que nuestro objetivo es determinar las correcciones hasta orden  $k$ , para proseguir definimos la normalización intermedia como

$$\langle\Psi|\Psi^{(0)}\rangle = 1 \quad (2.13)$$

Sustituyendo la ecuación 2.7 en la ecuación 2.13 y tomando en cuenta la normalización de  $\Psi^{(0)}$ ,  $\langle\Psi^{(0)}|\Psi^{(0)}\rangle = 1$ , se sigue que

$$\langle\Psi^{(n)}|\Psi^{(0)}\rangle = \delta_{n0} \quad (2.14)$$

Multiplicamos las ecuaciones 2.11 y 2.12 por  $\Psi^{(0)}$  e integramos. En el caso de la ecuación 2.11 tenemos

$$\langle\Psi^{(0)}|\hat{H}^0|\Psi^{(1)}\rangle + \langle\Psi^{(0)}|\hat{H}'|\Psi^{(0)}\rangle = E^{(0)}\langle\Psi^{(0)}|\Psi^{(1)}\rangle + E^{(1)}\langle\Psi^{(0)}|\Psi^{(0)}\rangle \quad (2.15)$$

Usando la hermiticidad del hamiltoniano  $\hat{H}^0$ ,  $\langle\Psi^{(0)}|\hat{H}^0|\Psi^{(1)}\rangle = \langle\Psi^{(1)}|\hat{H}^0|\Psi^{(0)}\rangle^*$  y las ecuaciones 2.10 y 2.14, podemos simplificar la ecuación 2.15 a

$$\langle\Psi^{(0)}|\hat{H}'|\Psi^{(0)}\rangle = E^{(1)} \quad (2.16)$$

la cual corresponde al conocido resultado de la corrección de primer orden a la energía y es el promedio de la perturbación  $\hat{H}'$  sobre las función de onda sin perturbar.

Para hacer la corrección de primer orden de la función de onda, la función  $\Psi^{(1)}$  se desarrolla como una combinación lineal del conjunto ortogonal completo de las funciones propias sin perturbar,  $\Psi_i^{(0)}$ , correspondientes al operador  $\hat{H}^0$

$$\Psi^{(1)} = \sum_i c_i \Psi_i^{(0)} \quad (2.17)$$

Para determinar los coeficientes,  $c_i$ , en la ecuación 2.17, reemplazamos  $\Psi^{(0)}$  por  $\Psi_i^{(0)}$  en la ecuación 2.11, lo multiplicamos por  $\Psi_j^{(0)}$  e integramos para obtener

$$\langle\Psi_j^{(0)}|\hat{H}^0|\Psi^{(1)}\rangle + \langle\Psi_j^{(0)}|\hat{H}'|\Psi_i^{(0)}\rangle = E_i^{(0)}\langle\Psi_j^{(0)}|\Psi^{(1)}\rangle + E^{(1)}\langle\Psi_j^{(0)}|\Psi_i^{(0)}\rangle \quad (2.18)$$

donde  $E_i^{(0)}$  es la energía sin perturbar en el estado  $i$ . Reemplazando la ecuación 2.17 en la ecuación 2.18 obtenemos

$$\left\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}^0 | \sum_i c_i \Psi_i^{(0)} \right\rangle + \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_i^{(0)} \rangle = E_i^{(0)} \left\langle \Psi_j^{(0)} | \sum_i c_i \Psi_i^{(0)} \right\rangle + E^{(1)} \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi_i^{(0)} \rangle \quad (2.19)$$

Utilizando la ortonormalidad de las funciones propias no perturbadas,  $\langle \Psi_j^{(0)} | \Psi_i^{(0)} \rangle = \delta_{ji}$ , la ecuación 2.19 se simplifica a

$$c_j E_j^{(0)} + \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_i^{(0)} \rangle = c_j E_i^{(0)} \quad (2.20)$$

puesto que el nivel  $E_j^{(0)}$  no está degenerado,  $E_j^{(0)} \neq E_i^{(0)}$ , se obtiene

$$c_j = \frac{\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_i^{(0)} \rangle}{E_i^{(0)} - E_j^{(0)}} \quad (2.21)$$

la cual nos permite calcular todos los coeficientes  $c_j$  de la ecuación 2.17, a excepción del coeficiente  $c_i$  correspondiente a  $\Psi_i^{(0)}$ .

Para la corrección de segundo orden de la energía reemplazamos  $\Psi^{(0)}$  por  $\Psi_j^{(0)}$  en la ecuación 2.12, lo multiplicamos por  $\Psi_j^{(0)*}$  e integramos

$$\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}^0 | \Psi^{(2)} \rangle + \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(1)} \rangle = E_j^{(0)} \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi^{(2)} \rangle + E^{(1)} \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi^{(1)} \rangle + E^{(2)} \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi_j^{(0)} \rangle \quad (2.22)$$

Para simplificar esta ecuación usamos que  $\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}^0 | \Psi^{(2)} \rangle = E_j^{(0)} \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi^{(2)} \rangle$ , debido a la hermiticidad de  $\hat{H}^0$ , y  $\langle \Psi_j^{(0)} | \Psi_j^{(0)} \rangle = 1$ ; con ello se llega a

$$E^{(2)} = \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(1)} \rangle - E^{(1)} \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi^{(1)} \rangle$$

Al reemplazar la ecuación 2.17 en esta última ecuación nos queda

$$E^{(2)} = \sum_{j \neq i} c_j \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_i^{(0)} \rangle - E^{(1)} \sum_{j \neq i} c_j \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi_i^{(0)} \rangle \quad (2.23)$$

En esta ecuación la suma  $\sum_{j \neq i} c_j \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi_i^{(0)} \rangle$  es cero debido a la ortonormalidad de las funciones  $\Psi_j^{(0)}$ . Usando además la expresión 2.17 para los coeficientes  $c_j$ , en términos de las funciones propias no perturbadas y la hermiticidad de  $H'$ , llegamos a la corrección de segundo orden de la energía

$$E^{(2)} = \sum_{j \neq i} \frac{|\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_i^{(0)} \rangle|^2}{E_i^{(0)} - E_j^{(0)}} \quad (2.24)$$

### 2.2.1. Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset.

Møller y Plesset propusieron utilizar la función de onda Hartree-Fock como la función de orden cero, y la suma de los operadores monoeléctricos de Fock como hamiltoniano de orden cero en la teoría de perturbaciones desarrollada en la sección anterior [79–82]. Esta aproximación se conoce como teoría de perturbaciones Møller-Plesset y se utiliza el acrónimo TPMP $n$  o simplemente MP $n$ , donde  $n$  es el orden a la cual la serie es truncada. En ocasiones se puede considerar la función de onda Hartree-Fock como un buen punto de partida, puesto que proporciona energías y algunas propiedades moleculares con precisión suficiente para el análisis de tendencias generales y de propiedades cualitativas.

Como se mencionó, la aproximación Møller-Plesset toma a  $\hat{H}^0$  como la suma de los operadores monoeléctricos de Fock,  $\hat{f}(\mathbf{x}_1)$ . El operador de Fock satisface la ecuación  $\hat{f}(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \epsilon_i\chi_i(\mathbf{x}_1)$ , donde  $\chi_i(\mathbf{x}_1)$  es la función espín orbital,  $\mathbf{x}_1$  las coordenadas espaciales y de espín del electrón 1 y  $\epsilon_i$  corresponde a la energía del espín orbital  $i$ . En unidades atómicas el operador de Fock se escribe como

$$\hat{f}(\mathbf{x}_j) = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_\alpha}{r_{j\alpha}} + \hat{V}^{HF}(\mathbf{x}_j) \quad (2.25)$$

donde  $M$  es el número de núcleos,  $N$  el número de electrones,  $r_{j\alpha}$  es la distancia del  $j$ -ésimo electrón al núcleo  $\alpha$  y  $\hat{V}^{HF}(\mathbf{x}_j)$  es el operador del potencial de Hartree-Fock, el cual se define, usando  $j = 1$ , como

$$\hat{V}^{HF}(\mathbf{x}_1)\chi_n(\mathbf{x}_1) = \sum_{i=1}^N \underbrace{\int \frac{\chi_i^*(\mathbf{x}_2)\chi_i(\mathbf{x}_2)}{r_{12}} d\mathbf{x}_2 \chi_n(\mathbf{x}_1)}_{\hat{J}_i(\mathbf{x}_1)\chi_n(\mathbf{x}_1)} - \sum_{i=1}^{N/2} \underbrace{\int \frac{\chi_n^*(\mathbf{x}_2)\chi_i(\mathbf{x}_2)}{r_{12}} d\mathbf{x}_2 \chi_i(\mathbf{x}_1)}_{K_i(\mathbf{x}_1)\chi_n(\mathbf{x}_1)} \quad (2.26)$$

El primer término del lado derecho de la ecuación 2.26 corresponde al operador monoeléctrico de Coulomb,  $\hat{J}_i$ , y el segundo término al operador monoeléctrico de intercambio,  $\hat{K}_i$ , para capas cerradas. La función de onda Hartree-Fock,  $\Psi_{HF}$ , es un determinante de Slater, formado por un conjunto espín orbitales ortonormales,  $\{\chi_k\}$ , con energías  $\{\epsilon_k\}$ . Los  $N$  espín orbitales con las energías más bajas se conocen como espín orbitales ocupados y el determinante de Slater que se forma a través de estos orbitales es la función de onda Hartree-Fock del estado basal,  $\Psi_{HF}^{(0)}$ . El hamiltoniano Hartree-Fock corresponde a la suma de los operadores de Fock

$$\hat{H}_{HF}^0 = \sum_{i=1}^N \hat{f}(\mathbf{x}_i) \quad (2.27)$$

y su valor propio,  $E_{HF}^{(0)}$ , corresponde a la suma de las energías de orbitales ocupados

$$\hat{H}_{HF}^{(0)} \Psi_{HF}^{(0)} = \sum_{i=1}^N \hat{f}(\mathbf{x}_i) \Psi_{HF}^{(0)} = \sum_{i=1}^N \epsilon_i \Psi_{HF}^{(0)} = E_{HF}^{(0)} \Psi_{HF}^{(0)} \quad (2.28)$$

Ahora determinamos la corrección a primer orden de la energía,  $E^{(1)}$ , a partir de la energía de la función de onda y del hamiltoniano Hartree-Fock. Para ello determinamos el operador  $\hat{H}'$ , el cual viene dado por  $\hat{H}' = \hat{H} - \hat{H}^0$ . En el esquema de Born-Oppenheimer,  $\hat{H}$  es el hamiltoniano electrónico, que se escribe como

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^{N-1} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.29)$$

donde  $N$  es el número de electrones. Reemplazando la ecuación 2.25 en la ecuación 2.27 tenemos para  $\hat{H}^0$

$$\hat{H}^0 = \sum_{i=1}^N \hat{f}(\mathbf{x}_i) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} + \sum_{i=1}^N \hat{V}^{HF}(\mathbf{x}_i) \quad (2.30)$$

Restando de la ecuación 2.29 la ecuación 2.30, obtenemos para  $\hat{H}'$

$$\hat{H}' = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^{N-1} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^N \hat{V}^{HF}(\mathbf{x}_i) \quad (2.31)$$

El hamiltoniano perturbativo  $\hat{H}'$ , es la diferencia entre las repulsiones electrónicas y el promedio interelectrónico de Hartree-Fock. La energía de orden cero viene dada por  $E^{(0)} = \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}^0 | \Psi^{(0)} \rangle$  y la corrección a primer orden de la energía es  $E^{(1)} = \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(0)} \rangle$ , sumando ambos términos

$$\begin{aligned} E^{(0)} + E^{(1)} &= \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle + \langle \Psi^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(0)} \rangle \\ &= \langle \Psi_{HF}^{(0)} | \hat{H}^{(0)} | \Psi_{HF}^{(0)} \rangle + \langle \Psi_{HF}^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_{HF}^{(0)} \rangle \\ &= \langle \Psi_{HF}^{(0)} | \hat{H}^{(0)} + \hat{H}' | \Psi_{HF}^{(0)} \rangle = \langle \Psi_{HF}^{(0)} | \hat{H} | \Psi_{HF}^{(0)} \rangle \\ &= E^{HF} \end{aligned} \quad (2.32)$$

En la segunda línea de la ecuación 2.32 se ha cambiado  $\Psi^{(0)}$  por la función de onda Hartree-Fock,  $\Psi_{HF}^{(0)}$ , puesto que corresponde a la función de onda de orden cero en MP. Se observa que la energía corregida a primer orden con Møller-Plesset,  $E \approx E^{(0)} + E^{(1)}$ , es la energía Hartree-Fock,  $E^{HF}$ .

Ahora evaluaremos el término de la corrección a segundo orden de la energía en MP. Usaremos el conjunto de todas las posibles funciones y valores propios de los estados excitados del operador  $\hat{H}^0$ . La función de onda puede escribirse como una suma de determinantes de Slater, es decir

$$\Psi = a \Psi_{HF}^{(0)} + \sum_{i=1}^N \sum_{r=1}^N a_i^r \Psi_i^r + \sum_{i<j}^N \sum_{r<s}^N a_{ij}^{rs} \Psi_{ij}^{rs} + \dots \quad (2.33)$$

donde  $\Psi_{HF}^{(0)}$  es la configuración de referencia, mientras que la primera doble suma corresponde a todas las excitaciones de un sólo electrón desde un orbital ocupado  $i$  a uno desocupado  $r$ , y la segunda doble suma corresponde a todas las posibles dobles excitaciones, y así sucesivamente.

Ahora desarrollamos el numerador de la ecuación 2.24

$$\begin{aligned}
 \sum_j \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(0)} \rangle &= \sum_j \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H} - \hat{H}^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \\
 &= \sum_j \left[ \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H} | \Psi^{(0)} \rangle - \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \right] \\
 &= \sum_j \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H} | \Psi^{(0)} \rangle - \sum_{i=1} \epsilon_i \langle \Psi_j^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle \\
 &= \sum_j \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H} | \Psi^{(0)} \rangle
 \end{aligned} \tag{2.34}$$

Al pasar de la línea 2 a la 3 se ha tomado en cuenta la ortogonalidad del determinante de Slater basal con los excitados. Por otro lado, la regla de Condon-Slater indica que la evaluación de  $\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H} | \Psi_0^{(0)} \rangle$  sólo involucra excitaciones simples y dobles cuando  $\Psi_j^{(0)}$  es un determinante de Slater de capa cerrada, el cual es nuestro caso. Más aún, el teorema de Brillouin<sup>b</sup> indica que las integrales que involucran al estado basal y determinantes de excitaciones simples son cero, por lo tanto, las integrales restantes en  $\langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H} | \Psi_0^{(0)} \rangle$  sólo incluyen excitaciones dobles, es decir

$$\sum_j \langle \Psi_j^{(0)} | \hat{H}' | \Psi^{(0)} \rangle = \sum_i^{N-1} \sum_{j>i}^N \sum_a^\infty \sum_{b>a}^\infty [(ij|ab) - (ia|jb)] \tag{2.35}$$

donde  $N$  es el número de electrones, y  $(ij|ab)$  y  $(ia|jb)$  son integrales bielectrónicas y están definidas por

$$(ij|ab) = \int \int \frac{\Psi_i^*(1) \Psi_j^*(2) \Psi_a(1) \Psi_b(2)}{r_{12}} d\mathbf{r}(1) d\mathbf{r}(2) \tag{2.36}$$

De tal forma que la expresión para la corrección de la energía a segundo orden es

$$E^{(2)} = \sum_i^{N-1} \sum_{j>i}^N \sum_a^\infty \sum_{b>a}^\infty \frac{[(ij|ab) - (ia|jb)]^2}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \tag{2.37}$$

donde  $\epsilon_i$ ,  $\epsilon_j$ ,  $\epsilon_a$  y  $\epsilon_b$  son las energías orbitales de  $i$ ,  $j$ ,  $a$  y  $b$  ésimos espín orbital, respectivamente. La suma  $E^{(0)} + E^{(1)} + E^{(2)}$  define la energía MP2.

Los cálculos MP2 son razonablemente rápidos debido a que la ecuación 2.37 puede ser eficientemente evaluada. El escalamiento del método MP2 es de  $N^5$ , donde  $N$  es el número de funciones base [82]. Además, MP2 y órdenes superiores son consistentes en tamaño, la cual es particularmente una característica deseable. La teoría de perturbaciones funciona mejor cuando

<sup>b</sup>Un determinante monoexcitado no interacciona directamente con el determinante de referencia HF [81].

la perturbación es pequeña debido a que se espera que las expansiones de Taylor converjan o que converjan más rápidamente.

Para el caso particular de MP2, la perturbación viene dada por la Ecuación 2.31 y corresponde a la diferencia de energía entre la repulsión electrón-electrón y el promedio interelectrónico de HF, y es una de las mayores contribuciones a la energía de correlación. Debido a que sólo se corrige la energía hasta segundo orden no hay razón para esperar que un cálculo MP2 dé un valor para la energía de correlación cercano al de la energía de correlación total, sin embargo, con bases como las DZP (doble zeta más polarización), los cálculos MP2 en moléculas de capa cerrada normalmente dan hasta un 95 % de la energía de la correlación. Debido a que MP no es variacional, es posible que la energía total sea menor de lo que indica el límite variacional [82].

### 2.3. Superficie de energía potencial

La noción de superficie de energía potencial es una consecuencia de la separación del movimiento nuclear y electrónico conocida como aproximación de Born-Oppenheimer [83] y posteriormente modificada a la aproximación adiabática. Este es uno de los conceptos más importantes de la química teórica, puesto que sobre ella descansa el concepto de estructura molecular, al menos desde el punto de vista teórico. Tal importancia se ve reflejada en el gran número de publicaciones que describen diferentes aspectos de la morfología de la superficie de la energía potencial [88]. En esta sección presentamos brevemente el concepto y la definición de la superficie de energía potencial, ya que es parte esencial en el desarrollo de esta tesis.

#### 2.3.1. Aproximación de Born y Oppenheimer y aproximación adiabática

Un sistema molecular puede considerarse como un sistema coulombico de  $M$  núcleos, con cargas nucleares  $Z_1, Z_2, \dots, Z_M$ , y  $N$  electrones. Debido a la diferencia de masa entre los núcleos y electrones es posible proponer una separación de los movimientos nucleares y electrónicos a través de la teoría de perturbaciones. Uno de los parámetros perturbativos posible es  $\kappa = (m_e/\mathcal{M})$ , donde  $m_e$  es la masa del electrón y  $\mathcal{M}$  la masa media nuclear de la molécula,  $\mathcal{M} = \frac{\sum_{i=1}^M m_M}{M}$ , siendo  $M$  el número de núcleos de la molécula. Con este parámetro, el hamiltoniano total es  $\hat{H} = \hat{H}^0 + \kappa^4 \hat{T}_M$ , donde  $\hat{H}^0$  es el hamiltoniano suponiendo fijos los núcleos, y  $\hat{T}_M$  es el operador de la energía cinética de los núcleos. También son posibles otras aproximaciones sin basarse en la diferencia de la masa del electrón y núcleo [89, 90], dando esencialmente idénticos resultados a la

aproximación de Born y Oppenheimer [84]. Puesto que se obtiene el mismo resultado con una o con otra técnica, en esta sección presentamos un resumen de la separación de Born y Oppenheimer basado en la idea original.

Si no hay fuerzas externas actuando sobre el sistema molecular, entonces el operador hamiltoniano,  $\hat{H}$ , puede escribirse como

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1+i}^N \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{\alpha=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_\alpha}{R_{i\alpha}} - \sum_{\alpha=1}^M \frac{1}{2m_M} \nabla_\alpha^2 + \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta=\alpha+1}^M \frac{Z_\alpha Z_\beta}{R_{\alpha\beta}} \quad (2.38)$$

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne} + \hat{T}_n + \hat{V}_{nn} \quad (2.39)$$

donde  $\hat{T}_e$  y  $\hat{V}_{ee}$  son los operadores de energía cinética y energía potencial electrónica,  $\hat{V}_{ne}$ , es el operador de energía potencial electrón-núcleo, y  $\hat{T}_n$  y  $\hat{V}_{nn}$  son los operadores de energía cinética nuclear y energía potencial nuclear de repulsión. Cada operador, en este orden, corresponde a los términos del lado derecho de la ecuación 2.38.

El operador hamiltoniano se puede escribir con referencia al centro de la masa molecular<sup>c</sup> como

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{H}_e + \hat{H}_{mp} + \hat{V}_{nn} \quad (2.40)$$

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad \text{y} \quad \hat{H}_{mp} = -\frac{1}{2m_t} \sum_{i,j=1}^N \nabla_i \cdot \nabla_j \quad (2.41)$$

donde  $\hat{H}_e$  es el *hamiltoniano electrónico*, y es invariante bajo cualquier rotación o traslación del sistema de coordenadas, no contiene la energía cinética nuclear pero depende de las coordenadas nucleares,  $\mathbf{R}$ , debido a la distancia electrón núcleo,  $R_{i\alpha}$ .  $\hat{H}_{mp}$  es el *hamiltoniano de polarización de masa o Hughes-Eckart* y  $m_{tot}$  es la masa total de los núcleos del sistema molecular. La ecuación de Schrödinger electrónica es

$$\hat{H}_e(\mathbf{R})\psi_J(\mathbf{R},\mathbf{r}) = E_J(\mathbf{R})\psi_J(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad (2.42)$$

donde  $\mathbf{r}$  son las coordenadas electrónicas y  $J$  una configuración electrónica. Si suponemos que la función de onda completa puede separarse en una parte que depende sólo de las coordenadas nucleares,  $\Phi_{nJ}(\mathbf{R})$ , y en otra que depende de ambas coordenadas, nucleares y electrónicas,  $\psi_J(\mathbf{R},\mathbf{r})$ , entonces, la expansión y normalización vienen dadas por

$$\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) = \sum_{J=1} \Phi_{nJ}(\mathbf{R})\psi_J(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad \text{y} \quad \langle \Phi_{nJ}(\mathbf{R})\psi_J(\mathbf{R},\mathbf{r}) | \Phi_{nJ}(\mathbf{R})\psi_J(\mathbf{R},\mathbf{r}) \rangle = 1 \quad (2.43)$$

<sup>c</sup>Se escribe el hamiltoniano con referencia al centro de masas para eliminar la coordenada de traslación.

donde la intergración se realiza sobre las coordenadas de los electrones. Utilizando esta función de onda con el hamiltoniano con referencia al centro de masa, ecuación 2.40, se tiene

$$(\hat{T}_n + \hat{H}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{H}_{mp}) \sum_{J=1} \Phi_{nJ}(\mathbf{R}) \psi_J(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = E_t \sum_{J=1} \Phi_{nJ}(\mathbf{R}) \psi_J(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad (2.44)$$

donde  $E_t$  es la energía total del sistema. Por comodidad reemplazaremos  $\Phi_{nJ}(\mathbf{R})$  por  $\Phi_{nJ}$  y  $\psi_J(\mathbf{R}, \mathbf{r})$  por  $\psi_J$ . Desarrollamos la ecuación 2.45, reemplazando el operador  $\hat{T}_n$  por  $-\sum_{\alpha}^M \frac{\nabla_{\alpha}^2}{2m_{\alpha}}$  para obtener

$$\begin{aligned} (-\sum_{\alpha}^M \frac{\nabla_{\alpha}^2}{2m_{\alpha}} + \hat{H}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{H}_{mp}) \sum_{J=1} \Phi_{nJ} \psi_J &= E_t \sum_{J=1} \Phi_{nJ} \psi_J \quad (a) \\ \sum_{J=1} \left[ -\sum_{\alpha}^M \frac{1}{2m_{\alpha}} \left( \Phi_{nJ} (\nabla_{\alpha}^2 \psi_J) + 2(\nabla_{\alpha} \Phi_{nJ})(\nabla_{\alpha} \psi_J) + \Phi_{nJ} \nabla_{\alpha}^2 \psi_J \right) + \right. \\ &\left. \Phi_{nJ} E_J \psi_J + \psi_J \hat{V}_{nn} \Phi_{nJ} + \Phi_{nJ} \hat{H}_{mp} \psi_{nJ} \right] = E_t \sum_{J=1} \Phi_{nJ} \psi_J \quad (b) \end{aligned} \quad (2.45)$$

Puesto que  $\hat{H}_e$  y  $\hat{H}_{mp}$  sólo actúan sobre la función de onda electrónica, y  $\psi_J(\mathbf{R}, \mathbf{r})$  es la solución exacta de la ecuación de Schrödinger electrónica, multiplicamos por la izquierda la ecuación 2.45 (b) por el conjugado de la función de onda del estado electrónico  $K$ ,  $\psi_K^*(\mathbf{R}, \mathbf{r})$ , e integramos sobre todas las coordenadas electrónicas; con ello llegamos a

$$\begin{aligned} -\sum_{\alpha}^M \frac{1}{2m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 \Phi_{nK} + E_K \Phi_{nK} + V_{nn} \Phi_{nK} + \\ \sum_{J=1} \left[ -\sum_{\alpha}^M \frac{1}{m_{\alpha}} \left( 2\langle \psi_K | \nabla_{\alpha} | \psi_J \rangle (\nabla_{\alpha} \Phi_{nJ}) + \langle \psi_K | \nabla_{\alpha}^2 | \psi_{nJ} \rangle \psi_J \right) + \langle \psi_{nJ} | \hat{H}_{mp} | \psi_{nJ} \rangle \Phi_{nJ} \right] = E_t \Phi_{nK} \end{aligned} \quad (2.46)$$

La función de onda electrónica ha sido eliminada de los tres primeros términos, mientras que los términos en la sumatoria contienen diferentes estados electrónicos acoplados. Los dos primeros términos de la sumatoria son el primero y segundo *elementos de acoplamiento no adiabáticos*, respectivamente, mientras que el último término corresponde a la polarización de masa. En la aproximación *adiabática*, la forma de la función de onda total es restringida a una superficie electrónica, de tal forma que en la ecuación 2.46 todos los elementos acoplados se desvanecen, excepto uno,  $J = K$ . Además, los elementos diagonales acoplados de primer orden son igual a cero, de tal forma que la ecuación 2.46 se reduce a

$$\left[ -\sum_{\alpha}^M \frac{\nabla_{\alpha}^2}{2m_{\alpha}} + E_K + V_{nn} - \langle \psi_K | \sum_{\alpha}^M \frac{\nabla_{\alpha}^2}{2m_{\alpha}} | \psi_K \rangle + \langle \psi_K | \hat{H}_{mp} | \psi_K \rangle \right] \Phi_{nK} = E_t \Phi_{nK} \quad (2.47)$$

Despreciando el término de polarización de masa e introduciendo el operador de energía cinética tenemos

$$\left[ \hat{T}_n + E_K(\mathbf{R}) + V_{nn}(\mathbf{R}) - \langle \Psi_K | \sum_{\alpha}^M \frac{\nabla_{\alpha}^2}{2m_{\alpha}} | \psi_K \rangle \right] \Phi_{nK} = E_t \Phi_{nK} \quad (2.48)$$



la cual puede escribirse como

$$\left[ \hat{T}_n + E_K(\mathbf{R}) + V_{nn}(\mathbf{R}) - D(\mathbf{R}) \right] \Phi_{nK}(\mathbf{R}) = E_t \Phi_{nK}(\mathbf{R}) \quad (2.49)$$

El término  $D(\mathbf{R})$  es conocido como la *corrección diagonal*, y es muy pequeño comparado con  $E_K(\mathbf{R})$ , tal como la razón entre las masas electrónica y nuclear.  $D(\mathbf{R})$  tiene una variación suave con respecto a  $\mathbf{R}$ , y la forma de la función de la energía está determinada exclusivamente por  $E_K(\mathbf{R})$ . En la aproximación de *Born-Oppenheimer*, BO, la corrección diagonal es despreciada y la ecuación que resulta toma la forma usual de la ecuación de Schrödinger nuclear

$$\left[ \hat{T}_n + E_K(\mathbf{R}) + V_{nn}(\mathbf{R}) \right] \Psi_K(\mathbf{R}) = E_t \Psi_K(\mathbf{R}) \quad (2.50)$$

En el contexto de BO, la función  $E_K$  es la función *de energía potencial* la cual es una solución de la ecuación electrónica de Schrödinger, ecuación 2.42, y la superficie que la describe, en un estado electrónico parametrizada con las posiciones nucleares, se conoce como *superficie de energía potencial*, SEP,  $E(\mathbf{R})$ . Esta superficie es independiente de las masas nucleares (es la misma para moléculas isotópicas), pero no para la aproximación adiabática, donde la corrección diagonal y la polarización de masa dependen de las masas nucleares, ecuación 2.41.

### 2.3.2. Propiedades geométricas de la superficie de energía potencial

Las propiedades extremales de la función  $E(\mathbf{R})$  se asocian con los cambios energéticos de las reacciones químicas. Debido a tal importancia, en esta sección analizaremos las propiedades de la función  $E(\mathbf{R})$ , y en la siguiente nos detendremos en el detalle de la trayectoria que conecta dichos puntos extremales. Una molécula compuesta de  $N$  átomos tiene un espacio conformacional  $3N$  dimensional,  $\mathbf{R} = (\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_N) \in \mathfrak{R}^{3N}$ , donde  $\mathbf{R}_i$  es el vector de posición del núcleo del átomo  $i$  en el espacio tridimensional. La energía potencial del sistema,  $E(\mathbf{R})$ , es la función definida sobre el espacio  $3N$  dimensional,  $E(\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_N)$ . Si al sistema formado por los  $N$  átomos se le eliminan los grados de libertad asociados a la rotación y traslación, el espacio configuracional [85] molecular es  $3N - 6$  ó  $3N - 5$  dimensional, que corresponden a una molécula no lineal y a una lineal, respectivamente. Los puntos  $\mathbf{R}_o$  para las cuales se cumple la relación siguiente

$$\nabla E(\mathbf{R}_o) = 0 \quad (2.51)$$

se conocen como puntos críticos de la SEP, mientras que los puntos que no cumplen son puntos regulares. El carácter extremal de los puntos críticos puede caracterizarse a través de la matriz

de las segundas derivadas o hessiano,  $\mathbb{H}$ , de  $E(\mathbf{R})$  evaluada en los puntos  $\mathbf{R}_o$

$$(\mathbb{H}_{ij})_{\mathbf{R}_o} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial X_i \partial X_j} \right)_{\mathbf{R}_o}, \quad i, j = 1, 2, 3, \dots, N \quad (2.52)$$

donde  $\frac{\partial^2 E}{\partial X_i \partial X_j}$  y  $X_i$  y  $X_j$  son las componentes de la segunda derivada de la función  $E(\mathbf{R}_o)$  con respecto a las variables cartesianas,  $X_i$  y  $X_j$ .

El *rango* de la matriz  $\mathbb{H}$ ,  $\text{rango } \mathbb{H}(\mathbf{R}_o)$ , se define como el número de valores propios no nulos y todos los *puntos críticos no degenerados* son aquellos para los cuales su rango es  $3N - 6$ , esto significa que la matriz hessiana tiene en cada punto del espacio real seis valores propios nulos, asociadas a seis coordenadas, tres de ellas corresponden a la traslación y las otras a la rotación. Los puntos críticos no degenerados son clasificados de acuerdo a su *índice*,  $I$ , y es el número de valores propios negativos de la hessiana. También se clasifican en términos de su *firma*, definida como: *firma*  $\mathbb{H} = m - n$ , donde  $m$  es el número de valores propios positivos y  $n$  el número de valores propios negativos de la matriz  $\mathbb{H}$ . Un punto crítico con índice cero,  $I = 0$ , es un mínimo sobre la superficie de energía potencial, un punto crítico con  $I = 1$  se conoce como silla de primer orden, un punto crítico con  $I = 2$  es una silla de segundo orden, etc. Un punto con  $I = 3N - 6$  es un máximo local o global.

En términos de un sistema molecular, la configuración geométrica estable de una molécula corresponde a un punto mínimo sobre la superficie de la energía potencial. La configuración geométrica molecular localizada en un punto crítico cuya hessiana tiene un  $I = 1$  es el estado de transición de la reacción. Los puntos críticos de mayor rango ( $I > 1$ ) son menos frecuentes en química, sin embargo, tienen un significado importante en los mecanismos de reacción [86, 87].

### 2.3.3. Trayectoria del campo gradiente de la superficie de energía potencial

Las trayectorias del gradiente de la SEP son las soluciones de las ecuaciones clásicas de movimiento de los átomos que forman el sistema, suponiendo que los átomos se desplazan con velocidad infinitesimal desde un punto de silla de primer orden,  $I = 0$ , hasta un mínimo de la SEP [88]. Para un átomo  $\alpha$ , con masa  $m_\alpha$ , que se desplaza con una fuerza  $F_\alpha$ , la ecuación de movimiento es

$$F_\alpha = m_\alpha \frac{d^2 X_i}{dt^2} = - \frac{\partial E(\mathbf{R})}{\partial X_i} \quad i = 1, 2, \dots, 3N \quad (2.53)$$

donde  $X_i$  es una coordenada cartesiana y  $E(\mathbf{R})$  es la energía potencial. Si se escribe una ecuación similar para los restantes átomos, se obtiene un conjunto de  $3N$  ecuaciones que corresponden a movimientos acoplados. Para desacoplarlos es necesario utilizar las coordenadas ponderadas

por la masa,  $\mathbf{q}_i = m_i^{1/2} X_i$ . Por lo que si se escriben las ecuaciones clásicas de movimiento en términos de las coordenadas ponderadas por la masa y parametrizadas por la longitud de arco,  $s = (\sum_i \mathbf{q}_i)^{1/2}$ , se demuestra que las soluciones corresponden a las trayectorias  $\vec{\mathbf{q}}(s)$  que satisfacen la siguiente ecuación diferencial [84, 88]

$$\frac{d\vec{\mathbf{q}}(s)}{ds} = \nabla E(s) \quad (2.54)$$

donde  $\nabla E(s)$  es el vector gradiente de la energía potencial parametrizado por la longitud de arco.

### 2.3.3.1. Análisis clásico de modos normales de vibración y coordenada de reacción

Podemos expresar la ecuación 2.54 en términos de los modos normales del estado de transición y de esta manera determinar cuál es el modo normal asociado a la trayectoria de reacción. Si usamos las coordenadas de desplazamiento ponderadas por la masa,  $q$ , para el cálculo de la frecuencia en los estados estacionarios de la SEP,  $E = E(q_1, q_2, \dots, q_{3N})$ , entonces alrededor de un punto estacionario,  $E_0$ , la expansión de  $E$  en series de Taylor viene dada por

$$E = E_0 + \sum_{i=1}^{3N} \left( \frac{\partial E}{\partial q_i} \right)_0 q_i + \frac{1}{2!} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0 q_i q_j + \frac{1}{3!} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} \sum_{k=1}^{3N} \left( \frac{\partial^3 E}{\partial q_i \partial q_j \partial q_k} \right)_0 q_i q_j q_k + \dots \quad (2.55)$$

En un punto estacionario se cumple que  $\left( \frac{\partial E}{\partial q_i} \right)_0 = 0$  con  $i = 1, 2, \dots, 3N$ . Además, si despreciamos, en una primera aproximación, los términos de orden superior a los cuadráticos en el desarrollo 2.55, obtenemos para la energía potencial

$$E = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0 q_i q_j \quad (2.56)$$

usando la definición  $u_{ij} = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial q_i \partial q_j} \right)_0$ , con la propiedad  $u_{ij} = u_{ji}$ , llegamos a

$$E = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} \sum_{j=1}^{3N} u_{ij} q_i q_j \quad (2.57)$$

Los factores  $u_{ij}$  son las constantes de fuerzas armónicas para las coordenadas de desplazamiento ponderadas por la masa. Por otro lado, la derivada del potencial con respecto a  $q_k$  nos da:

$$\frac{\partial E}{\partial q_k} = \sum_{j=1}^{3N} u_{kj} q_j \quad (2.58)$$

Ahora sustituiremos esta última expresión en las ecuaciones de movimiento  $\frac{d^2 q_i}{dt^2} = -\frac{\partial E(q_i)}{\partial q_i}$  con  $i = 1, 2, \dots, 3N$  para obtener las soluciones de las trayectorias del gradiente en términos de

las nuevas coordenadas, véase la sección 2.3.3.1, lo cual nos conduce a

$$\frac{d^2 q_k}{dt^2} + \sum_{j=1}^{3N} u_{kj} q_j = 0 \quad j = 1, 2, \dots, 3N \quad (2.59)$$

Las ecuaciones 2.59 forman un sistema de ecuaciones diferenciales acopladas, lo que complica su solución, y en primera instancia se puede desacoplar realizando un cambio de variables. Para ello supondremos que las coordenadas  $q_i$  están relacionadas linealmente con otro conjunto de coordenadas, las coordenadas normales,  $Q_k$ , es decir

$$q_i = \sum_{k=1}^{3N} l_{ki} Q_k \quad i = 1, 2, \dots, 3N \quad (2.60)$$

$$\mathbf{q} = \mathbf{LQ} \quad (2.61)$$

donde  $\mathbf{q}$  es el vector columna que contiene las coordenadas de desplazamiento,  $q_k$ ,  $\mathbf{Q}$  es el vector columna que contiene las nuevas coordenadas  $Q_i$ , y  $\mathbf{L}$  es la matriz de coeficientes,  $l_{ki}$ . En esta terminología,  $E$ , ecuación 2.56, queda como

$$E = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{q}} \mathbf{U} \mathbf{q} \quad (2.62)$$

donde  $\tilde{\mathbf{q}}$  es la transpuesta de  $\mathbf{q}$  y  $\mathbf{U}$  es la matriz cuadrada de las constantes de fuerza  $u_{ij}$ . Sustituyendo la ecuación 2.61 en 2.62 se tiene

$$E(\mathbf{Q}) = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{q}} \mathbf{U} \mathbf{q} = \frac{1}{2} \widetilde{\mathbf{LQ}} \mathbf{U} \mathbf{LQ} = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{Q}} \tilde{\mathbf{L}} \mathbf{U} \mathbf{LQ} \quad (2.63)$$

Para diagonalizar  $\mathbf{U}$  podemos elegir  $\mathbf{L}$  como la matriz de vectores propios de  $\mathbf{U}$ , es decir  $\mathbf{UL} = \mathbf{LM}$ , donde  $\mathbf{M}$  es la matriz diagonal que contiene los valores propios  $m_k$ ,  $\mathbf{L}^{-1} \mathbf{UL} = \mathbf{L}^{-1} \mathbf{LM} = \mathbf{IM}$ , e  $\mathbf{I}$  es la matriz unidad. Puesto que la matriz  $\mathbf{U}$  es real y simétrica, su matriz de vectores propios  $\mathbf{L}$  es ortogonal, es decir  $\tilde{\mathbf{L}} = \mathbf{L}^{-1}$ , de tal manera que podemos escribir  $\tilde{\mathbf{L}} \mathbf{UL} = \mathbf{M}$ . Usando esta última expresión tenemos para el potencial

$$E(\mathbf{Q}) = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{Q}} \mathbf{M} \mathbf{Q} \quad (2.64)$$

Desarrollando el producto matricial y tomando en cuenta que  $\mathbf{M}$  es diagonal, tenemos

$$E(\mathbf{Q}) = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{3N} m_k Q_k^2 \quad (2.65)$$

Por otro lado, la energía cinética,  $T$ , en términos de las coordenadas ponderadas por la masa, puede escribirse como  $T = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{q}} \dot{\mathbf{q}}$ . De 2.61 tenemos  $\dot{\mathbf{q}} = \mathbf{L} \dot{\mathbf{Q}}$ , puesto que los elementos de  $\mathbf{L}$  son

constantes. La sustitución en  $T = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{q}} \dot{\mathbf{q}}$  nos conduce a  $T = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{Q}} \dot{\mathbf{Q}}$ , de modo que

$$T = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{3N} Q_k^2 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{3N} \left( \frac{dQ_k}{dt} \right)^2 \quad (2.66)$$

Usando  $\mathbf{L}^{-1} \mathbf{q} = \mathbf{L}^{-1} \mathbf{L} \mathbf{Q} = \mathbf{Q}$  y  $\mathbf{L}^{-1} = \tilde{\mathbf{L}}$  llegamos a  $\mathbf{Q} = \tilde{\mathbf{L}} \mathbf{q}$ , y de aquí vemos que

$$\frac{d^2 q_k}{dt^2} = \sum_{i=1}^{3N} l_{ki} \frac{d^2 Q_i}{dt^2} \quad (2.67)$$

Y para el potencial tenemos:  $\frac{\partial E(\mathbf{Q})}{\partial q_k} = \sum_{i=1}^{3N} \frac{\partial E}{\partial Q_i} \frac{\partial Q_i}{\partial q_k} = \sum_{i=1}^{3N} \frac{\partial E}{\partial Q_i} l_{ki}$ , donde hemos usado la ecuación 2.60; de modo que las ecuaciones del movimiento en términos de los modos normales resultan ser

$$\sum_{i=1}^{3N} l_{ki} \left( \frac{d^2 Q_i}{dt^2} + \frac{\partial E(\mathbf{Q})}{\partial Q_i} \right) = 0 \quad i = 1, \dots, 3N \quad (2.68)$$

Puesto que los coeficientes  $l_{ki}$  son en general diferentes de cero, la suma se anula sólo cuando los factores que multiplican a dichos coeficientes se anulan, es decir

$$\frac{d^2 Q_i}{dt^2} + \frac{\partial E(\mathbf{Q})}{\partial Q_i} = 0 \quad i = 1, \dots, 3N \quad (2.69)$$

Estas ecuaciones están completamente desacopladas. A las coordenadas  $Q_i$  también se les conoce como *coordenadas normales de vibración*.

La ecuación 2.69 es similar a la ecuación 2.54 y por lo tanto también puede escribirse como [88]

$$\frac{dQ_i(s)}{ds} = - \frac{\partial E(s)}{\partial Q_i} \quad (2.70)$$

donde  $s$  es la longitud de arco en términos de las coordenadas normales,  $s = \left[ \sum_{j=1}^{3N} Q_j^2 \right]^{\frac{1}{2}}$ . De la expresión anterior puede enunciarse la siguiente

**DEFINICIÓN 1** *Una solución del sistema 2.70, que parte de un estado de transición, con  $I=1$ , hacia los mínimos, tanto en la dirección del vector asociado al valor propio negativo de la hessiana como en la dirección contraria a este vector, forma la coordenada intrínseca de reacción, CIR, [86].*

Al modo normal asociado a la CIR lo representamos con la letra  $\mathcal{R}$ .

### 2.3.4. Coordenadas internas y coordenada de reacción

El análisis de la CIR también se puede realizar en función de las *coordenadas internas* de la molécula, las cuales pueden ser las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros

[91]. Denotaremos a las coordenadas internas como  $\gamma_1, \gamma_1, \dots, \gamma_n$ , y a las coordenadas *internas de desplazamiento*,  $R_i$ , definidas como:  $R_i = \gamma_i - \gamma_{i,\circ}$ , donde  $\gamma_{i,\circ}$  es la coordenada en el punto estacionario. La serie de Taylor del potencial alrededor de un punto estacionario en función de las coordenadas  $R_i$  es

$$E = E_\circ + \sum_{i=1}^n \left( \frac{\partial E}{\partial R_i} \right)_\circ R_i + \frac{1}{2!} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \left( \frac{\partial^2 E}{\partial R_i \partial R_j} \right)_\circ R_i R_j + \frac{1}{3!} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \sum_{k=1}^n \left( \frac{\partial^3 E}{\partial R_i \partial R_j \partial R_k} \right)_\circ R_i R_j R_k + \dots \quad (2.71)$$

donde  $E_\circ$  es el valor de la energía potencial en el punto estacionario y  $\left( \frac{\partial^2 E}{\partial R_i \partial R_j} \right)_\circ = f_{ij}$  son las constantes de fuerza en términos de las coordenadas internas. En el punto estacionario se cumple que  $\left( \frac{\partial E}{\partial R_i} \right)_\circ = 0$  con  $i = 1, 2, \dots, n$ . Si despreciamos los términos de orden superior a los cuadráticos en el desarrollo 2.71, obtenemos para la energía potencial

$$E = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n f_{ij} R_i R_j \quad (2.72)$$

cuya expresión matricial es

$$E(\mathbf{R}) = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{R}} \mathbf{F} \mathbf{R} \quad (2.73)$$

donde  $\mathbf{R}$  es el vector columna de las coordenadas internas y  $\mathbf{F}$  es la matriz cuadrada de constantes de fuerzas internas. Para desacoplar el sistema suponemos que las  $\mathbf{R}$  pueden expresarse como una combinación lineal de las coordenadas cartesianas ponderadas por la masa

$$R_i = \sum_{j=1}^n D_{ij} q_j \quad i = 1, \dots, n \quad (2.74)$$

o matricialmente

$$\mathbf{R} = \mathbf{D} \mathbf{q} \quad (2.75)$$

donde  $\mathbf{D}$  es una matriz de  $n$  filas por  $3N$  columnas.  $\mathbf{q}$  y  $\mathbf{Q}$  están relacionadas entre sí mediante  $\mathbf{q} = \mathbf{L} \mathbf{Q}$ , ecuación 2.61. Sustituyendo esta expresión en la ecuación 2.75 tenemos

$$\mathbf{R} = \mathbf{D} \mathbf{q} = \mathbf{D} \mathbf{L} \mathbf{Q} = \mathcal{L} \mathbf{Q} \quad (2.76)$$

donde hemos introducido la matriz  $\mathcal{L} = \mathbf{D} \mathbf{L}$  que relaciona directamente las coordenadas internas con las coordenadas normales. En términos de esta matriz la energía potencial alrededor del punto estacionario queda de la siguiente forma:

$$E(\mathbf{R}) = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{R}} \mathbf{F} \mathbf{R} = \frac{1}{2} (\tilde{\mathcal{L}} \mathbf{Q}) \mathbf{F} \mathcal{L} \mathbf{Q} = \frac{1}{2} \tilde{\mathbf{Q}} \tilde{\mathcal{L}} \mathbf{F} \mathcal{L} \mathbf{Q} \quad (2.77)$$

La comparación de la ecuación 2.77 con  $E(\mathbf{Q}) = \frac{1}{2}\tilde{\mathbf{Q}}\mathbf{M}\mathbf{Q}$ , ecuación 2.64, nos conduce a

$$\tilde{\mathcal{L}}\mathbf{F}\mathcal{L} = \mathbf{M} \quad (2.78)$$

La ecuación 2.78 puede escribirse como  $\mathcal{L}\tilde{\mathcal{L}}\mathbf{F}\mathcal{L} = \mathcal{L}\mathbf{M}$ . El producto  $\mathcal{L}\tilde{\mathcal{L}}$  es la matriz  $\mathbf{G}$  o *matriz de energía cinética*, puesto que diagonaliza la parte cinética del hamiltoniano, por lo que  $\mathcal{L}\tilde{\mathcal{L}}\mathbf{F}\mathcal{L} = \mathcal{L}\mathbf{M}$  se reduce a

$$\mathbf{G}\mathbf{F}\mathcal{L} = \mathcal{L}\mathbf{M} \quad (2.79)$$

Esta es la ecuación matricial de los valores propios del producto matricial  $\mathbf{G}\mathbf{F}$ , cuyos valores propios son las constantes de fuerza  $\mathbf{m}_k$  y sus vectores propios son los vectores columna de la matriz  $\mathcal{L}$ , que proporciona los coeficientes que relacionan las coordenadas internas con las normales.

Este método nos permite evaluar los valores propios de los modos normales en términos de los constantes de fuerza de las coordenadas internas. Para ello se debe calcular la matriz  $\mathbf{G}$ , la cual depende de las características estructurales de la molécula. Se han desarrollado métodos sistemáticos para determinarla y existen tablas que proporcionan sus elementos para diferentes tipos de moléculas. Para una molécula triatómica ABC, por ejemplo el HCN, la matriz  $\mathbf{G} = \tilde{\mathcal{L}}\mathcal{L} = \tilde{\mathbf{L}}\tilde{\mathbf{D}}\mathbf{L}$  para la configuración dada en la Figura 2.1 es [91,92]

$$\mathbf{G} = \begin{pmatrix} \frac{1}{m_A} + \frac{1}{m_B} & \frac{\cos\theta_e}{m_B} & -\frac{\sin\theta_e}{m_B r_{2,e}} \\ \frac{\cos\theta_e}{m_B} & \frac{1}{m_C} + \frac{1}{m_B} & -\frac{\sin\theta_e}{m_B r_{1,e}} \\ -\frac{\sin\theta_e}{m_B r_{2,e}} & -\frac{\sin\theta_e}{m_B r_{1,e}} & \frac{1}{m_A r_{1,e}^2} + \frac{1}{m_C r_{2,e}^2} + \frac{1}{m_B} \left( \frac{1}{r_{1,e}^2} + \frac{1}{r_{2,e}^2} - \frac{2\cos\theta_e}{r_{1,e} r_{2,e}} \right) \end{pmatrix} \quad (2.80)$$

donde  $m_A$ ,  $m_B$  y  $m_C$  son las masas de los átomos A, B y C, respectivamente, y el subíndice  $e$  se refiere al valor de la variable en la posición de equilibrio.

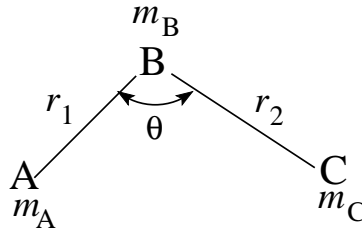


Figura 2.1: Coordenadas internas para una molécula triatómica ABC.

La multiplicación de esta matriz por la matriz de las constantes de fuerza,  $\mathbf{F}$ , nos da la matriz  $\mathbf{G}\mathbf{F}$ . Los valores propios,  $\mathbf{m}_i$ , de la matriz  $\mathbf{G}\mathbf{F}$  se obtiene resolviendo su determinante secular, los cuales resultan ser una combinación complicada de los coordenadas internas, y por lo tanto, también de la CIR. Más adelante analizaremos la CIR del HCN desde esta perspectiva.

### 2.3.5. Teorema de Hellman-Feynman y fuerza de reacción

El teorema de Hellmann-Feynman establece que la derivada de la energía de un estado estacionario,  $E$ , con respecto a un parámetro<sup>d</sup>,  $\sigma$ , es el valor esperado de la derivada del hamiltoniano con respecto a  $\sigma$ , es decir

$$\frac{\partial E(\sigma)}{\partial \sigma} = \frac{\langle \Psi | \frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \sigma} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = \left\langle \frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \sigma} \right\rangle \quad (2.81)$$

En el contexto de la aproximación de Born-Oppenheimer el hamiltoniano electrónico,  $\hat{H}_e$ , viene dado por la ecuación 2.41. Si consideramos a  $\mathbf{R}_\alpha$  como la coordenada cartesiana de un núcleo  $\alpha$  con carga  $Z_\alpha$ ,  $\mathbf{R}_\alpha = X_\alpha \mathbf{i} + Y_\alpha \mathbf{j} + Z_\alpha \mathbf{k}$ , y  $\mathbf{r}_i$  la coordenada cartesiana de posición del electrón  $i$ , y escribimos  $\hat{H}_e$  en función de estas coordenadas, entonces su derivada con respecto a  $\mathbf{R}_\alpha$  es

$$\left\langle \frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \mathbf{R}_\alpha} \right\rangle = \left\langle \sum_{i=1}^N \frac{Z_\alpha (\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i)}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|^3} - \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta (\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta)}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta|^3} \right\rangle = -\nabla_\alpha E(\mathbf{R}) \quad (2.82)$$

donde  $\nabla_\alpha = \frac{\partial}{\partial X_\alpha} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial Y_\alpha} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial Z_\alpha} \mathbf{k}$ . Podemos vincular  $-\nabla_\alpha E(\mathbf{R})$  con la fuerza que experimenta el átomo  $\alpha$ ,  $\mathbf{F}_\alpha$ , vía la definición clásica,  $\mathbf{F}_\alpha = -\nabla_\alpha E(\mathbf{R})$ , por lo que puede escribirse

$$\frac{\langle \Psi | \frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \mathbf{R}_\alpha} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = -\nabla_\alpha E(\mathbf{R}) = \mathbf{F}_\alpha \quad (2.83)$$

El operador  $\frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \mathbf{R}_\alpha}$ , cuando actúa sobre la función de onda, da el valor esperado de la fuerza electrostática que experimenta un núcleo debido a la presencia de los electrones y otros núcleos en el sistema, como se sigue de la ecuación 2.83, por lo que equivale al operador de fuerza  $\hat{\mathbf{F}}_\alpha$ , es decir

$$\frac{\langle \Psi | \hat{\mathbf{F}}_\alpha | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} = \mathbf{F}_\alpha \quad (2.84)$$

Este resultado se conoce como el *teorema electrostático de Hellmann-Feynman*. Si reemplazamos  $\frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \mathbf{R}_\alpha}$  en la ecuación 2.83, utilizando la función de onda electrónica,  $\psi_{el}$ , e integramos sobre todas las coordenadas electrónicas excepto una, llegamos a

$$\mathbf{F}_\alpha = -Z_\alpha \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \frac{\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}|^3} + Z_\alpha \sum_{\beta > \alpha} Z_\beta \frac{\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta|^3} \quad (2.85)$$

donde  $\rho(\mathbf{r})$  es la densidad electrónica, definida más adelante, ecuación 2.91. Esta expresión corresponde al teorema electrostático en términos de la densidad electrónica [93].

<sup>d</sup>Del cual depende tanto el hamiltoniano,  $\hat{H}_e(\sigma)$ , como la función de onda,  $\Psi(\sigma)$ .



Si consideramos la coordenada intrínseca de reacción,  $\mathcal{R}$ , como el parámetro  $\sigma$ , entonces tenemos que

$$F_{\mathcal{R}} = \left\langle \frac{\partial \hat{H}_e}{\partial \mathcal{R}} \right\rangle = -\frac{\partial E(\mathbf{R})}{\partial \mathcal{R}} \quad (2.86)$$

En ocasiones  $F_{\mathcal{R}}$  se conoce como *fuerza de reacción* [176]. Puesto que la coordenada de reacción es una combinación de las coordenadas nucleares, se tiene que:

$$F_{\mathcal{R}} = -\frac{\partial E(\mathbf{R})}{\partial \mathcal{R}} = -\sum_{\alpha}^n \frac{\partial E(\mathbf{R})}{\partial \mathbf{R}_{\alpha}} \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_{\alpha}}{\partial \mathcal{R}} = \sum_{\alpha}^n \mathbf{F}_{\alpha} \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_{\alpha}}{\partial \mathcal{R}} \quad (2.87)$$

donde  $\mathbf{F}_{\alpha}$  es la fuerza que experimenta el núcleo  $\alpha$  y  $\frac{\partial \mathbf{R}_{\alpha}}{\partial \mathcal{R}}$  es la variación de la coordenada nuclear  $\alpha$  con respecto a la coordenada de reacción. Debido al producto interno en la ecuación 2.87 la fuerza de reacción es un escalar.

Por ejemplo, para una molécula diatómica  $\mathcal{R}$  es la distancia entre ambos núcleos,  $r$ . Aplicando la ecuación 2.87 tenemos

$$\begin{aligned} F_{\mathcal{R}} &= \sum_{\alpha=1}^2 \mathbf{F}_{\alpha} \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_{\alpha}}{\partial r} \\ &= \mathbf{F}_1 \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_1}{\partial r} + \mathbf{F}_2 \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_2}{\partial r} = \mathbf{F}_1 \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_1}{\partial r} - \mathbf{F}_1 \cdot \frac{\partial \mathbf{R}_2}{\partial r} \\ &= \mathbf{F}_1 \cdot \left( \frac{\partial \mathbf{R}_2}{\partial r} - \frac{\partial \mathbf{R}_1}{\partial r} \right) = \mathbf{F}_1 \cdot \left( \frac{\partial (\mathbf{R}_2 - \mathbf{R}_1)}{\partial r} \right) \\ &= \mathbf{F}_1 \cdot \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial r} = \mathbf{F}_1 \cdot \frac{\partial (r\hat{\mathbf{r}})}{\partial r} = \mathbf{F}_1 \cdot \hat{\mathbf{r}} = F_1 \cos(0) = F_1 \end{aligned} \quad (2.88)$$

en la línea dos hemos tomado en cuenta que  $\mathbf{F}_1 = -\mathbf{F}_2$ , puesto que la fuerza que experimenta el átomo 2 tiene la misma magnitud que la del átomo 1 pero en dirección contraria, y el ángulo entre  $\mathbf{F}_1$  y  $\hat{\mathbf{r}}$  es cero.

## 2.4. Teoría cuántica de átomos en moléculas

Debido a que ni el enlace químico ni la estructura molecular son observables, desde el punto de vista de la mecánica cuántica no es posible una definición única de ellos. Por tal razón se han desarrollado diferentes aproximaciones para describir el enlace químico y la estructura molecular, entre ellas las de Löwdin [94], Wilson [95] y Woolley [96]. Sin embargo, todas tienen un elemento de arbitrariedad, de aquí que el problema de la definición del enlace químico y estructura molecular permanece abierto [97–99]. Una alternativa para definir la estructura molecular y enlace químico proviene de la topología de la densidad electrónica [77] en el contexto de la teoría cuántica de átomos en moléculas. Pese a que esta teoría tiene ciertos elementos arbitrarios [101, 102], los modelos clásicos de enlace y estructura están contenidos en ella [103].

### 2.4.1. Densidad electrónica

En la interpretación probabilística de la mecánica cuántica, para un sistema monoeléctrico, la probabilidad de encontrar al electrón,  $P(\mathbf{x})$ , en  $d\mathbf{x}$ , es

$$P(\mathbf{x})d\mathbf{x} = |\Psi(\mathbf{x})|^2 d\mathbf{x} = |\phi(\mathbf{r})\alpha(\omega)|^2 d\mathbf{x} = |\phi(\mathbf{r})|^2 |\alpha(\omega)|^2 d\mathbf{r}d\omega \quad (2.89)$$

donde  $\Psi(\mathbf{x})$  es la función de onda asociada al electrón, con una componente espacial  $\phi(\mathbf{r})$  y otra espinorial  $\alpha(\omega)$ , y  $d\mathbf{x}$  es un elemento diferencial de las coordenadas espaciales y de espín,  $d\mathbf{r}d\omega$ .

Si integramos la parte espinorial en la ecuación 2.89, entonces la probabilidad de encontrar un electrón en  $d\mathbf{r}$  es

$$P(\mathbf{r})d\mathbf{r} = d\mathbf{r} \int |\phi(\mathbf{r})|^2 |\alpha(\omega)|^2 d\omega = |\phi(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r} \quad (2.90)$$

La función  $|\phi(\mathbf{r})|^2$  es entonces la función de densidad de probabilidad espacial del electrón,  $\rho(\mathbf{r})$ .

Para un sistema de  $N$  electrones con una función de onda electrónica  $\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$ , la probabilidad de encontrar el electrón 1 en  $d\mathbf{x}_1$ , independientemente de la posición de los demás electrones es

$$\left[ \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_2, \dots, d\mathbf{x}_N \right]$$

y la probabilidad de encontrar cualquiera de los  $N$  electrones en  $d\mathbf{x}_1$  es  $N$  veces esta integral debido a la indistinguibilidad de ellos. Por lo que la densidad de probabilidad o *densidad electrónica*,  $\rho(\mathbf{r})$ , en  $d\mathbf{r}$  es

$$\rho(\mathbf{r}) = N \underbrace{\int \dots \int}_{(N-1)} \underbrace{\int \dots \int}_{N\text{-espines}} |\Psi(\mathbf{r}_1\omega_1, \mathbf{r}_2\omega_2, \dots, \mathbf{r}_N\omega_N)|^2 d\omega_1 d\omega_2 \dots d\omega_N d\mathbf{r}_2, d\mathbf{r}_3, \dots, d\mathbf{r}_N \quad (2.91)$$

La densidad electrónica puede obtenerse experimentalmente o teóricamente<sup>e</sup>.

### 2.4.2. Topología de la densidad electrónica

La densidad electrónica es un campo escalar y la acción del operador nabla sobre ella genera el gradiente de la densidad electrónica,  $\nabla\rho(\mathbf{r})$ , el cual es un campo vectorial. Las trayectorias del gradiente de la densidad electrónica satisfacen la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{d\mathbf{r}(l)}{dl} = \nabla\rho(\mathbf{r}(l)) \quad (2.92)$$

---

<sup>e</sup>El operador asociado a la densidad electrónica es  $\hat{\rho}(\mathbf{r}) = \sum_i^N \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)$ , donde  $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)$  es la función delta de Dirac en la representación de posición y  $\mathbf{r}_i$  es la posición de la partícula  $i$  [104].

cuya solución puede escribirse en términos de las curvas  $\mathbf{r}(l)$  parametrizadas por  $l$

$$\mathbf{r}(l) = \mathbf{r}(l_0) + \int_{l_0}^l \nabla \rho(\mathbf{r}(l)) dl \quad (2.93)$$

Los puntos  $\mathbf{r}_c$  en donde  $\nabla \rho(\mathbf{r}_c) = \mathbf{0}$  son los puntos críticos de la densidad electrónica. Estos puntos nos permiten distinguir y clasificar las trayectorias del gradiente. Clasificaremos los puntos críticos vía la matriz hessiana de  $\rho(\mathbf{r})$ , evaluada en  $\mathbf{r}_c$ ,  $\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c)]$ , definida como

$$[\mathbb{H}\rho(\mathbf{r}_c)]_{ij} = \left( \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial x_i \partial x_j} \right) \Big|_{\mathbf{r}_c}, \quad i, j = 1, 2, 3 \quad (2.94)$$

Puesto que  $\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c)]$  es simétrica y real puede diagonalizarse mediante una transformación unitaria

$$\mathbf{U}^t \mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c)] \mathbf{U} = \mathbf{\Lambda} \quad (2.95)$$

donde  $\mathbf{U}$  es la matriz de vectores propios y  $\mathbf{\Lambda}$  la matriz de valores propios de  $\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c)]$ . Debido a que la matriz hessiana es simétrica, sus valores propios  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  son reales y corresponden a las curvaturas de la densidad electrónica con respecto a los ejes principales. La magnitud y signo de los valores propios caracterizan unívocamente a los puntos críticos a través de la pareja  $(\omega, \sigma)$ , donde  $\omega$  es el *rango* y es el número de valores propios no nulos, mientras que  $\sigma$  es la *firma*, y corresponde a la diferencia entre el número de curvaturas positivas y negativas. Otra propiedad importante de los puntos críticos es su *índice*,  $I$ , definido como el número de valores propios positivos de la matriz hessiana. Los puntos con una hessiana que tiene una  $\lambda = 0$  se conocen como *puntos críticos degenerados*, mientras que para el caso contrario son *puntos críticos no degenerados*. Estos últimos se relacionan con los elementos de la estructura molecular. En la Tabla 2.1 se nombran y describen brevemente.

El número de los diferentes tipos de puntos críticos está relacionado a través del teorema de *Poincaré-Hopf*, el cual establece que si la variedad<sup>f</sup>  $M$  que contiene a los puntos críticos es compacta y  $\rho(\mathbf{r})$  sólo tiene puntos críticos no degenerados, entonces la siguiente igualdad se cumple

$$\sum (-1)^{I[\rho(\mathbf{r}_c)]} = \chi(M) \quad (2.96)$$

---

<sup>f</sup>De manera poco rigurosa matemáticamente se puede decir que una variedad es un espacio topológico que localmente tiene propiedades similares a un espacio euclídeo y que una variedad diferenciable es una variedad  $M$  con similitudes al espacio euclídeo que permiten la existencia de la derivación parcial, y en consecuencia se verifican las propiedades del cálculo diferencial sobre  $M$  [105]. Una variedad compacta es una variedad que se puede dividir en una colección,  $\mathcal{A}$ , finita de subconjuntos  $\mathcal{X}$  tal que la unión de estos subconjuntos es la variedad. Si los subconjuntos son disjuntos, entonces  $\mathcal{A}$  es una partición de la variedad compacta [105].

Tabla 2.1: Clasificación de los puntos críticos de la densidad electrónica

$(\omega, \sigma)$	$I[\rho(\mathbf{r}_c)]$	Descripción	Nombre
(3,-3)	0	Todas las curvaturas son negativas y $\rho(\mathbf{r}_c)$ es un máximo local <sup>a</sup> .	punto crítico nuclear, pcN.
(3,-1)	1	Dos curvaturas son negativas, por lo que $\rho(\mathbf{r}_c)$ es un máximo en el plano generado por los dos vectores propios asociados a las $\lambda$ negativas y es un mínimo en la dirección perpendicular a este plano.	punto crítico de enlace, pcE.
(3,+1)	2	Dos curvaturas son positivas, por lo que $\rho(\mathbf{r}_c)$ es un mínimo en el plano generado por los dos vectores propios asociados a las $\lambda$ positivas y es un máximo en la dirección perpendicular a este plano.	punto crítico de anillo, pcA.
(3,+3)	3	Todas las curvaturas son positivas, por lo que $\rho(\mathbf{r}_c)$ es un mínimo local.	punto crítico de caja, pcC.

<sup>a</sup>Debido a que el hamiltoniano coulombico considera a los núcleos atómicos como cargas puntuales, la densidad electrónica presenta una cúspide en las posiciones nucleares y  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  es discontinua en tales posiciones, sin embargo, este no es un problema ya que los núcleos son extremos de  $\rho(\mathbf{r})$  [113]. Algunas moléculas presentan puntos (3,-3) que no corresponden a los núcleos, en tal caso se dice que son puntos críticos no nucleares [114, 115].

Donde  $I[\rho(\mathbf{r}_c)]$  es el índice de cada punto crítico de la densidad electrónica, por lo que la suma involucra todos los puntos críticos de  $\rho(\mathbf{r})$ , y  $\chi(M)$  es la *característica de Euler* de  $M$ . Los puntos críticos de la densidad electrónica están en una variedad inmersa en  $\mathfrak{R}^3$ , y  $\chi(M)$  de esta variedad es 1 debido a que es homeomorfa a un disco<sup>g</sup> en  $\mathfrak{R}^2$ . De manera que si  $\rho(\mathbf{r})$  tiene  $n$ ,  $b$ ,  $r$  y  $c$  puntos críticos nucleares, de enlace, de anillo y de caja, con  $I = 0$ ,  $I = 1$ ,  $I = 2$  e  $I = 3$ , respectivamente, entonces la suma dada por la ecuación 2.96 es

$$\sum (-1)^{I[\rho(\mathbf{r}_c)]} = \sum_1^n (-1)^0 + \sum_1^b (-1)^1 + \sum_1^r (-1)^2 + \sum_1^c (-1)^3 = n - b + r - c = 1 \quad (2.97)$$

La tetrada  $(n, b, r, c)$  es característica de cada molécula.

<sup>g</sup>Una demostración se encuentra en Massey [105].

### 2.4.3. Átomo en una molécula

Las trayectorias del gradiente de la  $\rho(\mathbf{r})$  particionan el espacio real  $\mathbb{R}^3$  en subespacios mutuamente disjuntos. Estas subregiones están separadas por una superficie formada por un conjunto de trayectorias del gradiente que cumple la *condición de cero flujo*,  $S(\Omega, \mathbf{r})$ .

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \quad \forall \mathbf{r} \in S(\Omega, \mathbf{r}) \quad (2.98)$$

En esta expresión  $\mathbf{n}(\mathbf{r})$  es el vector unitario normal a la superficie  $S(\Omega, \mathbf{r})$  en cualquier punto definido por el vector  $\mathbf{r}$ , y  $\Omega$  es un subconjunto abierto en el dominio real que contiene un punto crítico nuclear y está delimitado por  $S(\Omega, \mathbf{r})$ . En la *teoría cuántica de átomos en moléculas*, TCAEM, la región  $\Omega$  se conoce como *cuenca* o *átomo topológico* y  $S(\Omega, \mathbf{r})$  se conoce como *superficie interatómica*.

### 2.4.4. Propiedades de los átomos en las moléculas

Los átomos topológicos o regiones  $\Omega$  cumplen con todos los postulados de la mecánica cuántica [77]. La condición de cero flujo para un átomo en una molécula conduce a una definición variacional de las propiedades que tiene cada subsistema  $\Omega^h$ . Además, en una molécula el valor esperado de un operador monoeléctrico permite obtener un valor atómico a través del operador  $\hat{A}$ , donde  $\hat{A}$  es la suma de operadores de una partícula,  $\hat{A} = \sum \hat{a}$ , cuyo valor esperado está dado por

$$A(\Omega) = \langle \hat{A} \rangle_{\Omega} = \frac{N}{2} \int_{\Omega} [\psi_{el}^*(\mathbf{r}) \hat{a} \psi_{el}(\mathbf{r}) + (\hat{a} \psi_{el}(\mathbf{r}))^* \psi_{el}(\mathbf{r})] d\tau' = \int_{\Omega} \rho_A(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.99)$$

donde  $\tau'$  es el elemento de volumen de las coordenadas espaciales y de espín, exceptuando las coordenadas de un electrón, y  $\rho_A(\mathbf{r})$  es la densidad del operador definido como

$$\rho_A(\mathbf{r}) = \int [\psi_{el}^*(\mathbf{r}) \hat{a} \psi_{el}(\mathbf{r}) + (\hat{a} \psi_{el}(\mathbf{r}))^* \psi_{el}(\mathbf{r})] d\tau' \quad (2.100)$$

Por ejemplo, si  $\hat{A} = \hat{I}$ , donde  $\hat{I}$  es el operador identidad, entonces  $\rho_I(\mathbf{r})$  se reduce a la densidad electrónica y su integración en una región  $\Omega$  nos proporciona el número promedio de los electrones que se encuentran dentro de un átomo, de tal forma que la carga atómica,  $q(\Omega)$ , viene dada por

$$q(\Omega) = eZ_{\Omega} - e \int_{\Omega} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.101)$$

---

<sup>h</sup>Esto significa que al admitir la condición dada por la ecuación 2.98 las propiedades del subsistema  $\Omega$  son descritas por una ecuación equivalente a la ecuación de Schrödinger, cumpliéndose todos los postulados de la mecánica cuántica en este subsistema.

Es de esperar que la suma de las cargas de los átomos en una molécula sea la carga molecular. En general, la suma de los valores atómicos escalares corresponde al valor esperado de la molécula:

$$\langle \hat{A} \rangle = \sum_i A(\Omega_i).$$

Para el caso del vector momento dipolar atómico,  $\boldsymbol{\mu}(\Omega)$ , la densidad del operador es  $\mathbf{r}_\Omega = \mathbf{r} - \mathbf{R}_\Omega$ , donde  $\mathbf{r}$  corresponde a las coordenadas electrónicas y  $\mathbf{R}_\Omega$  al vector de posición nuclear del átomo  $\Omega$ . La contribución atómica al momento dipolar de una molécula es

$$\boldsymbol{\mu}(\Omega) = -e \int_{\Omega} \mathbf{r}_\Omega \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.102)$$

mientras que el momento dipolar total de la molécula,  $\boldsymbol{\mu}$ , resulta ser

$$\boldsymbol{\mu} = \sum_{\Omega} q(\Omega) \mathbf{R}_\Omega + \sum_{\Omega} \boldsymbol{\mu}(\Omega) \quad (2.103)$$

El primer sumatorio de esta ecuación corresponde al momento dipolar debido a la transferencia de carga entre los átomos y el segundo sumatorio corresponde al momento dipolar atómico.

Para las propiedades bielectrónicas se debe usar la densidad de pares<sup>1</sup> en lugar de la densidad electrónica. Por ejemplo, el potencial repulsivo electrón electrón,  $V_{ee}$ , adopta la siguiente expresión

$$V_{ee} = \int_{\Omega} \int_{\Omega} r_{12}^{-1} \rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.104)$$

donde el  $r_{12}$  es la distancia electrón electrón y  $\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$  es la densidad de pares [77].

Para la energía cinética no hay una expresión única, sin embargo, las diferentes expresiones para ella son equivalentes, por lo que presentamos dos definiciones equivalentes. La aplicación de  $\frac{1}{4}\nabla^2$  sobre la densidad de probabilidad electrónica de una partícula,  $\psi_{el}^*(\mathbf{r})\psi_{el}(\mathbf{r})$ , nos conduce a la siguiente identidad

$$\frac{1}{4}\nabla^2 \left( \psi_{el}^*(\mathbf{r})\psi_{el}(\mathbf{r}) \right) = \left( \frac{1}{4}\nabla^2 \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \right) \psi_{el}(\mathbf{r}) + \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \left( \frac{1}{4}\nabla^2 \psi_{el}(\mathbf{r}) \right) + \frac{1}{2} \left( \nabla \psi_{el}(\mathbf{r}) \cdot \nabla \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \right) \quad (2.105)$$

si ahora consideramos un sistema de  $N$  electrones, acomodando términos y sumando llegamos a

$$-\frac{1}{4} \sum_{i=1}^N \left[ \psi_{el}(\mathbf{r}) \nabla_i^2 \psi_{el}^*(\mathbf{r}) + \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \nabla_i^2 \psi_{el}(\mathbf{r}) \right] = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i \psi_{el}(\mathbf{r}) \cdot \nabla_i \psi_{el}^*(\mathbf{r}) - \frac{1}{4} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 \left( \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \psi_{el}(\mathbf{r}) \right) \quad (2.106)$$

La integración de la ecuación 2.106 sobre todo el espacio, menos las coordenadas espaciales de un electrón, resulta

$$-\frac{N}{4} \int \left( \psi_{el}(\mathbf{r}) \nabla^2 \psi_{el}^*(\mathbf{r}) + \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \nabla^2 \psi_{el}(\mathbf{r}) \right) d\tau' = \frac{N}{2} \int \left( \nabla \psi_{el}(\mathbf{r}) \cdot \nabla \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \right) d\tau' - \frac{N}{4} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \quad (2.107)$$

<sup>1</sup>La densidad de pares de electrones se define en la sección 2.5.

si además se integra en una región atómica,  $\Omega$ , resulta

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} K(\mathbf{r}) d\mathbf{r} &= \int_{\Omega} G(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - \frac{1}{4} \int_{\Omega} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \\ &= \int_{\Omega} G(\mathbf{r}) d\mathbf{r} - \frac{1}{4} \int_{\Omega} \nabla \rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) dS(\Omega, \mathbf{r}) \end{aligned} \quad (2.108)$$

donde se ha utilizado el teorema de la divergencia de Gauss y  $K(\mathbf{r})$  y  $G(\mathbf{r})$  son dos expresiones para la energía cinética electrónica, definidas como

$$K(\mathbf{r}) = -\frac{N}{4} \int (\psi_{el}(\mathbf{r}) \nabla^2 \psi_{el}^*(\mathbf{r}) + \psi_{el}^*(\mathbf{r}) \nabla^2 \psi_{el}(\mathbf{r})) d\tau' \quad \text{y} \quad G(\mathbf{r}) = \frac{N}{2} \int (\nabla \psi_{el}(\mathbf{r}) \cdot \nabla \psi_{el}^*(\mathbf{r})) d\tau'$$

Para cualquier subsistema cuyas fronteras satisfagan la condición de cero flujo se cumple

$$0 = \frac{1}{4} \int_{\Omega} \nabla \rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) dS(\Omega, \mathbf{r}) = - \int_{\Omega} L(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.109)$$

donde  $L(\mathbf{r})$  es  $-\frac{1}{4} \nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ . Bajo esta condición la energía cinética atómica,  $T(\Omega)$ , queda bien definida por

$$\int_{\Omega} K(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = 2 \int_{\Omega} G(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = T(\Omega) \quad (2.110)$$

Con el establecimiento del valor esperado para la energía cinética atómica se puede determinar el valor esperado de la energía total atómica a través del teorema virial, el cual involucra la densidad de energía potencial,  $V(\mathbf{r})$ , definida como [106]

$$V(\mathbf{r}) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha} \rho(\mathbf{r})}{\mathbf{r} - \mathbf{R}} + \int \frac{\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{\mathbf{r} - \mathbf{r}_1} d\mathbf{r} - V_{nn} \quad (2.111)$$

donde  $\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$  es la densidad de pares y  $V_{nn}$  es la repulsión nuclear. Con esta definición se cumple la siguiente relación

$$-L(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r}) \quad (2.112)$$

La integración de la ecuación 2.112 para una átomo  $\Omega$  nos lleva a

$$- \int_{\Omega} L(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = 2 \int_{\Omega} G(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \int_{\Omega} V(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = 2T(\Omega) + V(\Omega) = 0 \quad (2.113)$$

y con la relación  $E(\Omega) = T(\Omega) + V(\Omega)$ , donde  $E(\Omega)$  es la energía atómica total, tenemos

$$E(\Omega) = T(\Omega) - 2T(\Omega) = -T(\Omega) \quad (2.114)$$

Así, la suma de las energías de todos los átomos de la molécula es igual a la energía molecular.

### 2.4.5. Laplaciano de la densidad electrónica y el enlace químico

El laplaciano de la densidad electrónica,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , contiene información importante para la clasificación de las interacciones entre los átomos en una molécula. Enseguida presentamos tres relaciones donde está involucrado directamente  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , las cuales nos ayudarán a caracterizar tales interacciones

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = 2G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r}) \quad (2.115)$$

$$\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (2.116)$$

$$\frac{1}{10}\tau^2\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = \rho_{pr}(\mathbf{r}_a) - \rho(\mathbf{r}_a) + O(\tau^4) \quad (2.117)$$

La ecuación 2.115 es equivalente a la ecuación 2.112, y se observa que  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  está conectado directamente con las densidades de energía cinética,  $G(\mathbf{r})$ , y potencial,  $V(\mathbf{r})$ , en cada punto del sistema. Además,  $G(\mathbf{r})$  siempre es positivo, mientras que  $V(\mathbf{r})$  siempre es negativo [77], de aquí que el laplaciano de la densidad electrónica nos indicará cuál de las dos contribuciones a la energía total está en exceso respecto a lo que establece el teorema virial. La segunda relación, ecuación 2.116, establece que  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  es la traza de la matriz hessiana de la densidad electrónica, la cual es invariante bajo cualquier transformación unitaria. La ecuación 2.117 establece que  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , en un punto  $\mathbf{r}$  que está localizado en una esfera abierta de radio infinitesimal  $\tau$ , es la diferencia entre la densidad electrónica promedio de cada punto en la esfera,  $\rho_{pr}(\mathbf{r}_a)$ , y la densidad electrónica en el punto  $\rho(\mathbf{r}_a)$  [107]. Esta relación involucra otros términos superiores a segundo orden,  $O(\tau^4)$ , que generalmente se desprecian. En otras palabras, si  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  es negativo, entonces la densidad electrónica en  $\mathbf{r}_a$  es mayor que el promedio en la vecindad y se dice que está localmente concentrada. Cuando  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  es positivo, entonces la densidad electrónica en  $\mathbf{r}_a$  es menor que el promedio, y se dice que no está localmente concentrada.

En un punto crítico (3,-1) hay dos valores propios negativos,  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ . Los vectores propios de estos valores generan un plano tangente a la superficie interatómica que es perpendicular a la trayectoria de enlace que corresponde al vector propio asociado a  $\lambda_3$ , la cual es positiva. Apoyándonos en las relaciones 2.115, 2.116 y 2.117 tenemos las siguientes situaciones:

(a) Si  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$  entonces  $2G(\mathbf{r}) < |V(\mathbf{r})|$ . Esto indica que la densidad de energía potencial domina sobre la densidad de energía cinética, lo que implica que existe una acumulación de electrones en el punto crítico. Además, cuando  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$  se cumple que:  $\lambda_1 + \lambda_2 < -\lambda_3$ , y como  $\lambda_3 > 0$ , se obtiene  $|\lambda_1| + |\lambda_2| > |\lambda_3|$ . Es decir, que la curvatura de  $\rho(\mathbf{r})$  es mayor en magnitud en el plano tangente a la superficie interatómica, o que la densidad está principalmente acumulada en el



plano perpendicular a la trayectoria de enlace. En otras palabras, ambos átomos comparten más electrones. Estas características son típicas de la interacción entre átomos de capa abierta, tales como los enlaces covalentes, y se les conoce como *interacciones de capa abierta o capa compartida, ICA*.

(b) Por otro lado, en las interacciones donde  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ , contrario al caso del inciso (a), la densidad electrónica no está acumulada localmente en el punto crítico y se conocen como *interacciones de capa cerrada, ICC*, y típicamente se presentan en los enlaces de hidrógeno, en las interacciones iónicas y de van der Waals.

Existen algunas interacciones que no siguen esta tendencia general. En tales casos el valor positivo del laplaciano no implica que la interacción sea de capa cerrada, ya que en sus puntos críticos de enlace hay una alta densidad electrónica. Esta es la razón por la cual Cremer y Kraka [108] sugieren usar el valor de la densidad de energía electrónica local,  $H(\mathbf{r})$ , definida por

$$H(\mathbf{r}) = V(\mathbf{r}) + G(\mathbf{r}) \quad (2.118)$$

como criterio adicional para caracterizar las interacciones de capa abierta. Varios resultados muestran que en una interacción de capa abierta  $H(\mathbf{r})$  en el punto crítico,  $H_b$ , siempre es negativa; una revisión de esto se encuentra en [109].

Por lo que bajo el criterio de Cremer y Kraka, para que una interacción sea considerada una *ICA* el laplaciano y la densidad de energía electrónica deben ser negativas en el punto crítico de enlace, mientras que bajo el criterio estándar basta con que el laplaciano sea negativo solamente. Por el otro lado, hay dos posibilidades para que una interacción sea considerada una *ICC*, ya que puede ser  $H_b > 0$  o  $H_b < 0$ , con  $\nabla^2\rho_b > 0$  para ambos casos. Cuando una interacción presenta  $\nabla^2\rho_b > 0$  y  $H_b < 0$ , se especula que es una interacción intermedia entre las *ICA* y *ICC* y convencionalmente se dice que es un enlace parcialmente covalente, un ejemplo de ello es el enlace de hidrógeno fuerte.

## 2.5. Deslocalización electrónica

La densidad electrónica porta la información de los enlaces que se forman en una molécula pero no nos indica de manera directa cómo y cuál es la naturaleza de estos enlaces, para ello es necesario desarrollar descriptores basados en la densidad electrónica que caractericen tales enlaces. Ya mencionamos algunos de ellos en la sección anterior. Otro descriptor de las interacciones está basado en la densidad de pares, el cual pasamos a discutir.

Para un sistema de  $N$  electrones la probabilidad de encontrar de manera simultánea a un electrón descrito por la coordenada espacial y espinorial  $\mathbf{x}_1$  y otro con la coordenada  $\mathbf{x}_2$ , independientemente de la posición y del espín de los otros electrones está dado por

$$\int \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_3 \dots d\mathbf{x}_N$$

y la probabilidad de encontrar cualquiera de las  $N(N-1)$  parejas de electrones es  $N(N-1)$  veces la integral anterior; a este producto se le conoce como la *densidad de pares*,  $\rho_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$ , y está dada por

$$\rho_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = N(N-1) \int \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_3 \dots d\mathbf{x}_N \quad (2.119)$$

Si se integra la densidad de pares, ecuación 2.119, respecto a las variables de espín obtenemos la densidad de pares bajo cualquier combinación de espín

$$\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \int \int \rho(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) d\omega_1 d\omega_2 \quad (2.120)$$

La ecuación 2.120 esta normalizada al número de parejas que se pueden formar en el sistema con  $N$  electrones

$$\int \int \rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = N(N-1) \quad (2.121)$$

Si los electrones fueran partículas no correlacionadas la densidad electrónica de pares se obtendría directamente a partir de la densidad electrónica de un electrón en  $\mathbf{r}_1$ ,  $\rho(\mathbf{r}_1)$ , y de la densidad electrónica de otro electrón en  $\mathbf{r}_2$ ,  $\rho(\mathbf{r}_2)$ , a través de la siguiente relación

$$\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{N-1}{N} \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) \quad (2.122)$$

Sin embargo, la densidad de pares se ve afectada por el intercambio de espín y la correlación coulombica, por ello se suele introducir el *factor de intercambio y correlación*,  $f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ ; la densidad de pares se escribe entonces como

$$\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) [1 + f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)] \quad (2.123)$$

Para el análisis de los efectos de intercambio y correlación es útil introducir la densidad de pares condicionada,  $\rho_2(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)$ , la cual cuantifica la densidad de probabilidad de encontrar un electrón localizado en  $\mathbf{r}_2$  dado que un electrón ya está localizado en  $\mathbf{r}_1$  (o electrón de referencia), es decir,

$$\rho_2(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) = \frac{\rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{\rho(\mathbf{r}_1)} = \rho(\mathbf{r}_2) [1 + f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)] \quad (2.124)$$

La integración de esta densidad de probabilidad sobre todo el espacio es  $N - 1$ . La diferencia entre ambas densidades, condicionada y no condicionada, nos proporciona una nueva función conocida como *agujero de intercambio y correlación*,  $h_{xc}$ ,

$$h_{xc}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) = \rho_2(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) - \rho(\mathbf{r}_2) = \rho(\mathbf{r}_2)f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \quad (2.125)$$

Esta función tiene dos propiedades importantes que resaltan en su nombre

$$\int h_{xc}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_2 = -1 \quad (a); \quad \text{y} \quad h_{xc}(\mathbf{r}_2 \rightarrow \mathbf{r}_1|\mathbf{r}_1) = -\rho(\mathbf{r}_1) \quad (b) \quad (2.126)$$

La primera indica que el agujero de intercambio y correlación excluye exactamente a un electrón en el espacio que lo contiene, mientras que la segunda propiedad, es un proceso límite que garantiza la eliminación completa de la densidad electrónica cuando otros electrones del mismo espín tienden a ocupar las mismas coordenadas espaciales del electrón de referencia. Si multiplicamos la ecuación 2.126 (a) por  $\rho(\mathbf{r})$  e integramos vemos que  $h_{xc}$  está normalizado al negativo del número de electrones

$$\int \rho(\mathbf{r}_1)h_{xc}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_1d\mathbf{r}_2 = \int \int \rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)f_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_1d\mathbf{r}_2 = -N \quad (2.127)$$

donde hemos utilizado la ecuación 2.125. El agujero de intercambio y correlación se puede dividir convenientemente entre los efectos de correlación debido a los electrones del mismo espín, *agujero de Fermi*,  $h_F(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)$ , y los efectos de correlación debido a la interacción electrostática entre los electrones, independientemente del espín, *agujero de Coulomb*,  $h_C(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)$ ,

$$h_{xc}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) = h_{xc}^{\omega,\omega}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) + h_{xc}^{\omega,\omega'}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) = h_F(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) + h_C(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) \quad (2.128)$$

donde  $\omega = \alpha, \beta$  y  $\omega' = \alpha, \beta$ , [100].

Así como la densidad electrónica es la suma de las densidades de electrones con espines  $\alpha$  y  $\beta$ , es posible separar la densidad de pares en las cuatro contribuciones siguientes [100]:

$$\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho_2^{\alpha,\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + \rho_2^{\alpha,\beta}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + \rho_2^{\beta,\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) + \rho_2^{\beta,\beta}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \quad (2.129)$$

cada término del lado derecho tiene una interpretación física directa. El primero,  $\rho_2^{\alpha,\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ , es la densidad de probabilidad de encontrar dos electrones con espín  $\alpha$  localizados en  $\mathbf{r}_1$  y  $\mathbf{r}_2$ . El siguiente término corresponde a la densidad de probabilidad de encontrar dos electrones con espines  $\alpha$  y  $\beta$  localizados en  $\mathbf{r}_1$  y  $\mathbf{r}_2$ , respectivamente. Los restantes términos tiene una interpretación

similar. La densidad de pares condicionada, ecuación 2.130, puede escribirse en función de estas contribuciones

$$\rho_2^{\alpha,\alpha}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) = \frac{\rho_2^{\alpha,\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{\rho^\alpha(\mathbf{r}_1)} = \rho^\alpha(\mathbf{r}_2) + \rho^\alpha(\mathbf{r}_2) f_{xc}^{\alpha,\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \rho^\alpha(\mathbf{r}_2) + h_F^{\alpha,\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \quad (2.130)$$

Con expresiones similares para  $\rho_2^{\beta,\beta}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)$ ,  $\rho_2^{\alpha,\beta}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)$ , y  $\rho_2^{\beta,\alpha}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1)$ .

Por otro lado, la correlación de Fermi, al igual que el agujero de intercambio y correlación, ecuación 2.126, integran a -1, y excluye la densidad electrónica debido a la existencia de otros electrones con las misma coordenadas espinoriales. El agujero de Fermi determina la diferencia entre la densidad de pares correlacionada y no correlacionada por el mismo espín. Esta diferencia es una medida de cuánta densidad electrónica se excluye de  $\mathbf{r}_2$  debido al esparcimiento de la densidad del mismo espín localizada en  $\mathbf{r}_1$  y equivale a la cantidad de la densidad electrónica que contribuye a la densidad de pares. De aquí se sigue que la localización completa del agujero de Fermi en una región espacial equivale a la localización de la densidad electrónica en esa región y la exclusión completa de esa región de la densidad electrónica del mismo espín; el mismo comportamiento presenta el agujero de Fermi de espín opuesto. Siguiendo estas ideas Bader y colaboradores propusieron cuantificar la localización y deslocalización electrónica, integrando el agujero de intercambio y correlación ponderado por la densidad electrónica del electrón de referencia,  $\mathbf{r}_1$ , en las regiones que ocupan dos átomos topológicos,  $\Omega$  y  $\Omega'$ ,

$$\begin{aligned} \int_{\Omega \cup \Omega'} \int_{\Omega \cup \Omega'} \rho^\omega(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega,\omega'}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 &= \int_{\Omega} \int_{\Omega} \rho^\omega(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega,\omega}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \\ &\int_{\Omega} \int_{\Omega'} \rho^\omega(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega,\omega'}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \\ &\int_{\Omega'} \int_{\Omega} \rho^\omega(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega,\omega'}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \\ &\int_{\Omega'} \int_{\Omega'} \rho^\omega(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega,\omega}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \end{aligned} \quad (2.131)$$

los términos del lado derecho se simbolizan como,  $F(\Omega, \Omega)$ ,  $F(\Omega, \Omega')$ ,  $F(\Omega', \Omega)$  y  $F(\Omega', \Omega')$  y corresponden a los agujeros de Fermi localizados en  $\Omega$ ,  $\Omega \cup \Omega'$ ,  $\Omega' \cup \Omega'$  y  $\Omega'$ , respectivamente. Por simetría se tiene que  $F(\Omega, \Omega') = F(\Omega', \Omega)$ . Un caso límite ocurre cuando los electrones están localizados completamente en el átomo topológico, entonces el primer y cuarto término corresponden a  $-N(\Omega)$  y  $-N(\Omega')$ , la población electrónica con espín  $\omega$ , respectivamente. De estas propiedades, Bader y colaboradores [110] definieron el *índice de localización electrónica*,  $\lambda(\Omega)$ , como

$$\lambda(\Omega) = - \int_{\Omega} \int_{\Omega} \rho^\omega(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega,\omega}(\mathbf{r}_2|\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = |F(\Omega, \Omega)| \quad (2.132)$$

Los términos restantes de la ecuación 2.132 se refieren a la densidad electrónica que no está localizados ni en  $\Omega$  ni en  $\Omega'$ , lo cual significa que está deslocalizada, por lo que permite definir un

índice de deslocalización electrónica entre pares de átomos,  $\delta(\Omega, \Omega')$ , de la siguiente manera [110]:

$$\delta(\Omega, \Omega') = -2 \int_{\Omega} \int_{\Omega'} \rho^{\omega}(\mathbf{r}_1) h_{xc}^{\omega, \omega}(\mathbf{r}_2 | \mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = 2|F(\Omega, \Omega')| \quad (2.133)$$

Ambos índices están relacionados con la varianza de la población en la región  $\Omega$ ,  $\sigma^2(\bar{N}, \Omega)$ , la cual representa la incertidumbre de la población  $N(\Omega)$  y está dada por:

$$\sigma^2(\bar{N}, \Omega) = \overline{N^2}(\Omega) - \bar{N}(\Omega)^2 \quad (2.134)$$

donde  $\bar{N}(\Omega)^2$  corresponde al cuadrado del promedio de la población. La varianza está relacionada con los índices [77] de la siguiente manera:

$$\sigma^2(\bar{N}, \Omega) = \bar{N}(\Omega) + \lambda(\Omega) \quad \text{y} \quad \sigma^2(\bar{N}, \Omega) = \frac{1}{2} \sum_{\Omega \neq \Omega'} \delta(\Omega, \Omega') \quad (2.135)$$

El índice de deslocalización electrónica puede generalizarse a sistemas que tienen más de dos átomos. Puesto que una partición molecular es disjunta, la unión por pares de regiones da directamente el número de electrones deslocalizados en esa región compuesta. De aquí que si el sistema molecular está formado por  $m$  regiones, entonces el índice de deslocalización total es la suma de la combinación por pares de todas las regiones, la suma de las  $[m(m-1)/2]$  parejas, y el número total de electrones en la molécula,  $N$ , se obtiene de

$$\sum_{\Omega} \left( \lambda(\Omega) + \frac{1}{2} \sum_{\Omega \neq \Omega'} \delta(\Omega, \Omega') \right) = N \quad (2.136)$$

Las ecuaciones 2.132 y 2.133 son completamente generales y pueden ser utilizadas con cualquier nivel de teoría conociendo la densidad y la densidad de pares. Por ejemplo, la densidad de pares a nivel de Hartree-Fock y en términos de los espín orbitales,  $\phi_i$ , puede ser representado en función de la densidad de primer orden

$$\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \begin{vmatrix} \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_1) & \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) \\ \rho(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_1) & \rho(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_2) \end{vmatrix} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_i(\mathbf{r}_1) \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \phi_j(\mathbf{r}_2) - \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_i(\mathbf{r}_2) \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \phi_j(\mathbf{r}_1) \quad (2.137)$$

donde la suma corre sobre todos los espín orbitales ocupados. El cálculo de  $h^{\alpha\alpha}$  se obtiene dividiendo la densidad de pares de electrones con espín  $\alpha$  entre  $\rho^{\alpha}(\mathbf{r}_1)$ , como se desprende de la ecuación 2.130

$$h^{\alpha\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{\rho_2^{\alpha\alpha}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{\rho^{\alpha}(\mathbf{r}_1)} = \frac{\sum_i \sum_j \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_i(\mathbf{r}_2) \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \phi_j(\mathbf{r}_1)}{\rho^{\alpha}(\mathbf{r}_1)} \quad (2.138)$$

con una expresión similar para  $h^{\beta\beta}$ . El valor de  $F^\alpha(\Omega, \Omega)$  puede obtenerse a través de la siguiente expresión

$$F^\alpha(\Omega, \Omega) = \int_{\Omega} \int_{\Omega} \sum_i \sum_j \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_i(\mathbf{r}_2) \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \phi_j(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = - \sum_{i,j} S_{i,j}^2(\Omega) \quad (2.139)$$

donde  $S_{i,j}(\Omega)$  es la integral de traslape de los orbitales reales  $i$  y  $j$  en la región  $\Omega$ . Por analogía para  $F^\alpha(\Omega, \Omega')$  tenemos

$$F^\alpha(\Omega, \Omega') = \int_{\Omega} \int_{\Omega'} \sum_i \sum_j \phi_i^*(\mathbf{r}_1) \phi_i(\mathbf{r}_2) \phi_j^*(\mathbf{r}_2) \phi_j(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = - \sum_{i,j} S_{i,j}(\Omega) S_{i,j}(\Omega') \quad (2.140)$$

Además,  $F(\Omega, \Omega)$  y  $F(\Omega, \Omega')$  resultan ser

$$F(\Omega, \Omega) = F^\alpha(\Omega, \Omega) + F^\beta(\Omega, \Omega) = - \sum_{i,j} S_{i,j}^2(\Omega) - \sum_{i,j} S_{i,j}^2(\Omega) = - \sum_{i,j} S_{i,j}^2(\Omega) \quad (2.141)$$

$$\begin{aligned} F(\Omega, \Omega') &= F^\alpha(\Omega, \Omega') + F^\beta(\Omega, \Omega') \\ &= - \sum_{i,j} S_{i,j}(\Omega) S_{i,j}(\Omega') - \sum_{i,j} S_{i,j}(\Omega) S_{i,j}(\Omega') = - \sum_{i,j} S_{i,j}(\Omega) S_{i,j}(\Omega') \end{aligned} \quad (2.142)$$

y de aquí que, en la aproximación Hartree-Fock, el índice de localización y el índice de deslocalización quedan de la siguiente manera

$$\lambda(\Omega) = |F(\Omega, \Omega)| = - \sum_{i,j} S_{i,j}^2(\Omega) \quad \text{y} \quad \delta(\Omega, \Omega') = 2|F(\Omega, \Omega')| = -2 \sum_{i,j} S_{i,j}(\Omega) S_{i,j}(\Omega') \quad (2.143)$$

Cuando se incluye correlación electrónica los índices de localización y deslocalización pueden aproximarse y expresarse en términos de los orbitales moleculares naturales. Esto se logra a través de una transformación unitaria sobre los espín orbitales. Tal transformación permite calcular aproximadamente la densidad de pares y bajo este esquema los índices mencionados son calculados a través de las siguientes ecuaciones [111]

$$\lambda(\Omega) = - \sum_{l,m} n_l^{1/2} n_m^{1/2} S_{l,m}^2(\Omega) \quad \text{y} \quad \delta(\Omega, \Omega') = -2 \sum_{l,m} n_l^{1/2} n_m^{1/2} S_{l,m}(\Omega) S_{l,m}(\Omega') \quad (2.144)$$

donde  $S_{l,m}(\Omega)$  y  $S_{l,m}(\Omega')$  son las integrales de traslape de los orbitales naturales  $l$  y  $m$ , y  $n_l$  y  $n_m$  corresponden al número de ocupación de los orbitales.

## 2.6. Cambio de la estructura molecular a lo largo de la reacción

### 2.6.1. Sistemas dinámicos

La información dinámica de un sistema o su evolución en términos de uno o varios parámetros puede condensarse en su *espacio de fase*,  $\mathfrak{S}$ , debido a que las coordenadas de cada punto de este espacio contienen información sobre el estado completo del sistema. Consideremos un sistema autónomo<sup>j</sup> descrito por un conjunto de ecuaciones diferenciales

$$\frac{d\mathbf{y}}{dl} = \mathbf{y}' = \mathbf{f}(\mathbf{y}, l) \quad (2.145)$$

donde  $\mathbf{f}$  es un campo vectorial definido sobre una *variedad*  $M$ ,  $\mathbf{y}$  es un conjunto de variables que caracterizan al sistema, y  $l$  es un parámetro. Si  $\mathbf{f}$  es diferenciable, el sistema de ecuaciones diferenciales, ecuación 2.145, tiene una solución única,  $\mathbf{y}$ , la cual corresponde a la trayectoria o línea de flujo,  $\phi(l)$ , que satisface las siguiente condición inicial:  $\phi(l_0) = \phi_0$ . Las soluciones de los sistemas autónomos son convenientemente representados en el espacio de fase, esto se debe a que cada punto del espacio de fase esta representado por un vector que pertenece al campo vectorial  $\mathbf{f}(\mathbf{y})$ , y este campo es independiente de  $l$ . De tal forma que para cada función  $\phi(l)$  que satisface el sistema de ecuaciones diferenciales se tiene el siguiente conjunto de puntos:  $(\phi(l), \phi'(l))$ , que pertenecen al espacio de fase, y la curva  $l \rightarrow (\phi(l), \phi'(l))$  corresponde a la evolución del sistema en  $l$ . Si  $(\phi(0), \phi'(0))$  representa el estado del sistema en  $l = 0$ , entonces para  $l > 0$  podemos escribir  $\Phi((\phi(0), \phi'(0)), l)$ , lo que nos permite establecer la siguiente relación:  $\Phi((\phi(0), \phi'(0)), l) = (\phi(l), \phi'(l)) = \Phi_l$ , la cual corresponde al mapeo  $\Phi : \mathfrak{R}^n \times \mathfrak{R} \rightarrow \mathfrak{R}^n$ . El mapeo  $\Phi$  tiene dos propiedades importantes:

1. La existencia de la aplicación identidad. Si  $(\phi(l), \phi'(l)) \in \mathfrak{S}$ , entonces

$$\Phi_0 = \Phi((\phi(l), \phi'(l)), 0) = (\phi(0), \phi'(0))$$

Lo que indica que cuando se varía el parámetro  $l$  en 0 unidades el sistema no cambia.

2. La existencia de composición de aplicaciones. Si  $(\phi(l), \phi'(l)) \in \mathfrak{S}$  y  $r$  es una constante, entonces

$$\Phi_l \circ \Phi_r = \Phi(((\phi(r), \phi'(r)), l) = (\phi(0), \phi'(0), l + r) = \Phi_{l+r}$$

---

<sup>j</sup>Un sistema autónomo no depende explícitamente del tiempo.

donde  $\circ$  indica la composición del mapeo. Lo anterior indica que si  $\phi(l)$  es una solución del sistema se verifica que para una constante  $r$ ,  $\phi(l+r)$  también es una solución, de aquí que los sistemas autónomos son invariantes bajo traslación de variables independientes.

3. La existencia de función inversa. Si  $(\phi(l), \phi'(l)) \in \mathfrak{S}$ , entonces

$$\Phi_{-l} = \Phi(\phi(0), \phi'(0), -l)$$

Las propiedades del mapeo  $\Phi$  nos motiva definir un sistema dinámico:

**DEFINICIÓN 2** *Un sistema dinámico en  $\mathfrak{R}^n$  es una función continua y diferenciable  $\Phi : \mathfrak{R} \times \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^n$  que satisface las tres propiedades anteriores [118].*

Un caso particular de la definición anterior es el de sistema dinámico gradiente. En este caso el campo vectorial  $\mathbf{f}$  es el resultado de la acción del operador  $\nabla$  sobre un campo escalar. Si consideramos a  $\rho(\mathbf{r})$  como el campo escalar, entonces  $\mathbf{f}$  resulta ser  $\nabla\rho(\mathbf{r})$ . De aquí tenemos la

**DEFINICIÓN 3** *El sistema*

$$\frac{d\mathbf{r}(l)}{dl} = \nabla\rho(\mathbf{r}(l)) \quad (2.146)$$

*es un sistema dinámico gradiente, SDG, en  $\mathfrak{R}^n$ , donde  $\rho(\mathbf{r}(l))$  es el campo escalar del SDG, y  $l$  un parámetro.*

La integración de la ecuación 2.146 con un conjunto de condiciones iniciales da una solución única  $r(l)$ , la cual es una trayectoria que pertenece a la variedad solución. Cualquier trayectoria inicia o finaliza en el infinito o en los puntos donde  $\nabla\rho(\mathbf{r}(l)) = 0$ . Estos puntos son los puntos críticos que describimos en la sección 2.4.2. Se conocen como los conjuntos límites  $\alpha$ -límite y  $\omega$ -límite de un punto  $p$  de un SDG a los puntos  $\lim_{l \rightarrow -\infty} \nabla(\mathbf{r}(l))$  y  $\lim_{l \rightarrow +\infty} \nabla(\mathbf{r}(l))$ , respectivamente. Las trayectorias del gradiente de la densidad electrónica inician desde el infinito o en un punto crítico diferente a un pcN y terminan en un pcN, por lo que los puntos críticos nucleares se conocen como atractores, por ejemplo, el carbono, C, el nitrógeno, N, y oxígeno, O, en la Figura 4. Las trayectorias del gradiente que inician en los pcE y finalizan en un pcN se llaman trayectorias de enlace, Figura 4.

Con estos elementos podemos enunciar una definición de grafo molecular, el cual juega un papel importante para el análisis de las reacciones.

**DEFINICIÓN 4** *El conjunto de trayectorias que conectan los puntos críticos y los puntos críticos del sistema dinámico gradiente de la densidad electrónica forman el llamado grafo molecular, GM, Figura 2.2.*



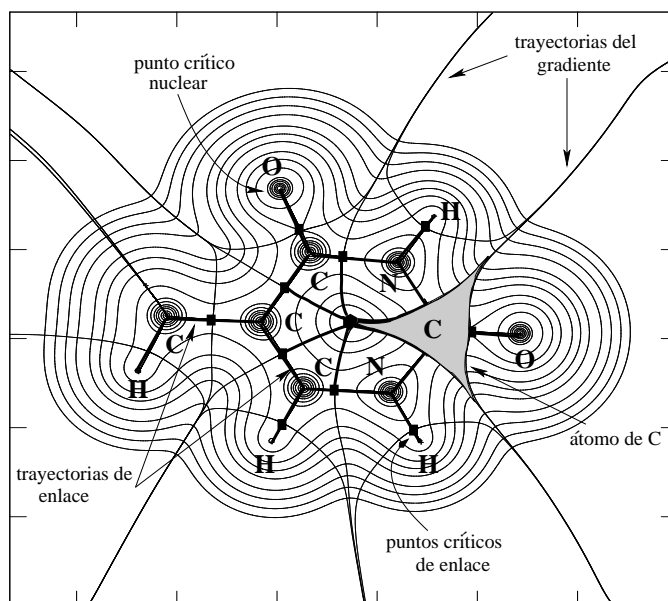


Figura 2.2: Contornos de la densidad electrónica de la timina en el plano molecular, líneas sólidas delgadas. Trayectorias del gradiente de la densidad electrónica que separan los átomos, líneas perpendiculares a los contornos de la densidad electrónica. Trayectorias de enlace que conectan los puntos críticos, líneas sólidas. Puntos críticos nucleares, indicados con el símbolo del elemento; puntos críticos de enlace, cuadros negros; puntos críticos de anillo, hexágono sólido. El grafo molecular corresponde a las líneas sólidas y puntos críticos. Se remarca un átomo de N en gris.

### 2.6.2. Teoría de catástrofes y sistemas dinámicos

En la sección anterior vimos que el conjunto formado por las trayectorias del gradiente de la densidad electrónica es un sistema dinámico gradiente. Una cuestión de mucho interés es la información sobre la estabilidad de dicho sistema, es decir, si cambios infinitesimales en  $M$  conllevan a un cambio en el número y tipo de puntos críticos de  $\rho(\mathbf{r})$ . Un método usual para la investigación de la estabilidad de los SDG es la *teoría de catástrofes*, la cual estudia cualitativamente las soluciones de las ecuaciones diferenciales en términos del número de parámetros que éstas contienen. En el caso particular del SDG formado por las trayectorias del gradiente de la densidad electrónica, la teoría de catástrofes nos ayuda a entender en qué puntos de la ruta de reacción ocurren cambios súbitos de la estructura molecular. Esto se ve reflejado en el cambio del grafo molecular, puesto que él contiene toda la información de la solución del sistema dinámico gradiente de la densidad electrónica.

### 2.6.2.1. Estabilidad estructural, puntos críticos degenerados y transversalidad

El análisis de la estabilidad estructural implica el conocimiento de la evolución de la estructura molecular a lo largo de la reacción. Cuando el  $GM$  es invariante a lo largo de la reacción no presenta inestabilidad estructural. Por el contrario, si hay un cambio del  $GM$  durante la reacción, entonces existen regiones de inestabilidad estructural. Para la última situación, la transformación de la estructura molecular ocurre cuando en el SDG hay un cambio del número y tipo de puntos críticos. Hay dos posibles formas por la cual ocurre el cambio de los puntos críticos. La primera forma ocurre a través de la formación de puntos críticos degenerados, y la segunda a través de la existencia de intersecciones no transversas, las cuales se discuten a continuación.

**Puntos críticos hiperbólicos y degenerados.** La teoría de catástrofes estudia la estabilidad de un sistema dinámico gradiente a través de las propiedades de los puntos críticos del campo escalar,  $\rho(\mathbf{r})$ , en términos de los cambios infinitesimales de  $\mathbf{c}_i$  que lo parametrizan. Éstos se conocen como *parámetros de control* y forman el *espacio control*,  $W$ , cuya dimensión es igual al número de elementos que contiene.

Los puntos críticos de  $\rho(\mathbf{r})$  se analizan a través del comportamiento de su matriz hessiana,  $\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c)]$ . Si el determinante de esta matriz no es cero,  $\det|\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c)]| \neq 0$ , se dice que el punto crítico es hiperbólico o de Morse y se conoce como punto no hiperbólico o degenerado cuando el determinante es cero. Si consideramos que  $\mathbf{p}(\mathbf{c}_i)$  es una función que perturba a la densidad electrónica en el punto crítico no degenerado,  $\rho(\mathbf{r}_c) + \mathbf{p}(\mathbf{c}_i)$ , y si el determinante del hessiano de esta nueva función, evaluada en el punto crítico, no es igual a cero,  $\det|\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c) + \mathbf{p}(\mathbf{c}_i)]| \neq 0$ , entonces decimos que los puntos críticos  $\mathbf{r}_c$  y  $(\mathbf{r}_c + \mathbf{c}_i)$  son equivalentes. Se dice que  $\rho(\mathbf{r}_c)$  es *estructuralmente estable* si para un cambio infinitesimal de  $\mathbf{c}_i$ , y suave para  $\mathbf{p}(\mathbf{c}_i)$ , los puntos críticos de  $\rho(\mathbf{r}_c)$  y  $\rho(\mathbf{r}_c) + \mathbf{p}(\mathbf{c}_i)$  siguen siendo del mismo tipo, en caso contrario  $\rho(\mathbf{r}_c)$  es *estructuralmente inestable*.

**Transversalidad.** La transversalidad de dos espacios afines o variedades está relacionada con la estabilidad estructural, como se verá más adelante.

Dos espacios vectoriales  $U$  y  $V$  en  $\mathfrak{R}^n$  son *transversos* si ellos pertenecen a un subespacio cuya dimensión es la más pequeña posible. Si la dimensión de  $U$  es  $s$ ,  $\dim U = s$  y la de  $V$  es  $t$ ,  $\dim V = t$ , entonces la dimensión mínima es  $\max(0, s + t - n)$ . Por ejemplo, dos planos en  $\mathfrak{R}^3$  son transversos si se intersectan en una línea, ya que  $\max(0, s + t - n) = \max(0, 2 + 2 - 3) = 1$ .

Damos el concepto de transversalidad para un espacio afín puesto que nos servirá para la definición de transversalidad en las variedades. Un espacio afín en  $\mathfrak{R}^n$  es un subespacio vectorial en  $\mathfrak{R}^n$  desplazado del origen, es decir, es el conjunto:  $X = V + a = \{v + a | v \in V\}$ , donde  $a$  es

un elemento fijo de  $\mathfrak{R}^n$  y  $V$  es un espacio vectorial; la dimensión de  $X$  es la misma que la de  $V$ . Dos variedades afines  $X$  y  $Y$  con dimensiones  $s$  y  $t$ , respectivamente, son transversas si no se intersectan,  $X \cap Y = 0$ , o si se intersectan la suma de sus dimensiones es mayor o igual que el espacio que las contiene,  $s + t \geq n$ . La dimensión de  $X \cap Y$  es  $s + t - n$ .

Ahora generalizamos el concepto de transversalidad a las variedades. Se dice que las variedades  $M$  y  $N$  inmersas en  $\mathfrak{R}^n$  son transversas (a) si no se intersectan,  $M \cap N = 0$ , o (b) si se intersectan, entonces los planos tangentes de  $M$  y  $N$ ,  $T_pM$  y  $T_pN$ , en el espacio afín se intersectan transversalmente. En la Figura 2.3 (a) se presenta un ejemplo para una intersección transversa, puesto que los planos tangentes  $T_pM$  y  $T_pN$  se intersectan transversalmente, mientras que en la Figura 2.3 (b) los planos tangentes  $T_pM$  y  $T_pN$  no se intersectan transversalmente.

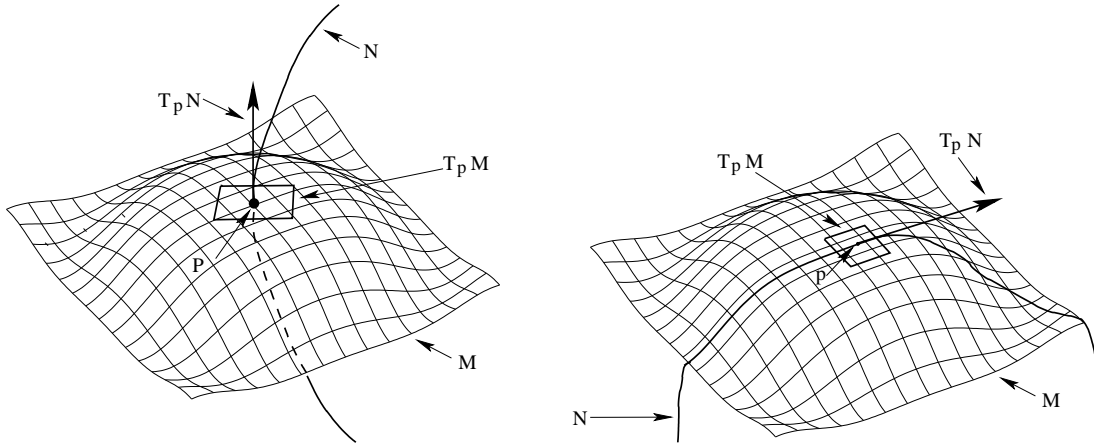


Figura 2.3: (a) Esquema de dos variedades  $M$  y  $N$  con sus respectivos planos tangentes  $T_pM$  y  $T_pN$  en el punto  $p$ . En (a) las variedades son transversas, puesto que  $T_pM$  y  $T_pN$  son transversas. En (b)  $T_pM$  y  $T_pN$  no son transversas, por lo que  $M$  y  $N$  no se intersectan transversalmente. Para ambos casos se dice que  $M$  es la variedad estable y  $N$  la variedad inestable.

### 2.6.3. Catástrofes

La teoría de catástrofes estudia la estabilidad de un SDG a través de la estabilidad estructural de sus puntos críticos. Si uno de los parámetros de control toma el valor  $\mathbf{c}_i^*$  para el cual  $\det[\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c, \mathbf{c}_i)]] = 0$  se dice que el sistema está en un *punto de bifurcación*. El conjunto de  $\mathbf{c}_i$  para los cuales  $\det[\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r}_c, \mathbf{c}_i)]] \neq 0$  define el *dominio de estabilidad* de ese punto crítico. Si ni el número ni el tipo de puntos críticos se modifica cuando hay cambios en los  $\mathbf{c}_i$  en un intervalo del espacio control, entonces el SDG está localizado en un *dominio de estabilidad estructural*. El teorema de Thom [112] establece que en la vecindad de  $\rho(x, \mathbf{c}_i^*)$ , donde  $x$  es una componente del

vector  $\mathbf{r}$ , el potencial puede escribirse como

$$\rho(x, \mathbf{c}_i) \doteq \rho_o(x_{1,o}, \dots, x_{m,o}; c_\alpha) + \sum_{i=m+1}^n \lambda_i(c_i) x_i^2 \quad (2.147)$$

el símbolo  $\doteq$  indica que la igualdad se cumple sólo si ha ocurrido un cambio suave en los parámetros de control. En la ecuación 2.147,  $\rho_o(x_{1,o}, \dots, x_{m,o}, c_\alpha)$  corresponde al *despliegue universal* o simplemente *despliegue* de la singularidad, y en general es un polinomio de tercer grado o mayor que depende de  $m$  variables, donde  $m$  es el número de valores propios nulos de la matriz hessiana y se conoce como *corrango* y las lambdas corresponden a los  $n - m$  valores propios no nulos de la matriz hessiana. El despliegue contiene toda la información de cómo  $\rho(\mathbf{r}, \mathbf{c}_i)$  puede modificarse cuando ocurre un cambio en algunos de los parámetros de control. Thom dio una clasificación del despliegue, y por lo tanto de las catástrofes, en términos del corrango y de la dimensión del espacio control, conocido también como *codimensión*. La clasificación, hasta dimensión 3, se muestra en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Nomenclatura de Thom para las catástrofes elementales

nombre	co- dimensión	co- rrango	despliegue universal	
			germen <sup>a</sup>	perturbación
pliegue	1	1	$x^3$	$+ux$
cúspide	2	1	$x^4$	$+ux^2 + vx$
cola de milano	3	1	$x^5$	$+ux^3 + vx^2 + wx$
umbílico hiperbólico	3	2	$x^3 + y^3$	$+uxy + vx + wy$
umbílico elíptico	3	2	$x^3 - xy^2$	$+u(x^2 + y^2) + vx + wy$

<sup>a</sup>Un germen es el conjunto de todas las funciones que son localmente equivalentes. Por ejemplo,  $x^3$  es el germen de la familia de funciones  $f(x) = x^3 + ux$ , para  $0 < u \ll 1$ , puesto que todas se comportan similarmente a  $x^3$  en  $x = 0$ .

#### 2.6.4. Teoría de catástrofes y densidad electrónica

El análisis de la topología de la densidad electrónica, vía la teoría de las catástrofes elementales, ha sido discutida por varios autores [77, 114, 116, 117]. Esta teoría también ha sido utilizada para el análisis de la estabilidad del SDG de las trayectorias del gradiente de la función de localización electrónica [117] para entender la formación y ruptura de enlaces en reacciones químicas. En este trabajo usamos la teoría de catástrofes para analizar la estabilidad estructural molecular a través de las propiedades extremales de la densidad electrónica en el contexto de la *TCAEM*.

El análisis de la estabilidad estructural implica el conocimiento de la evolución de la estructura molecular a lo largo de la reacción, la cual está resumida en el  $GM$ . Cuando éste es invariante a lo largo de la reacción entonces no se presenta inestabilidad estructural. Por el contrario, si hay un cambio del  $GM$  durante la reacción, entonces existen regiones de inestabilidad estructural. Para la última situación la transformación de la estructura molecular ocurre cuando en el SDG hay un cambio del número y tipo de puntos críticos y hay dos formas en que ocurre este cambio. La primera forma es a través de puntos críticos degenerados y la segunda es debido a la intersección no transversal de las variedades estables e inestables de los puntos críticos, la cual analizaremos más adelante. Por último, cabe mencionar que la interacción entre dos átomos es indicada por la existencia del pcE entre ellos el cual depende de las posiciones nucleares, por lo que es conveniente considerar el conjunto de las posiciones nucleares,  $\mathbf{R}_\alpha$ , como los elementos del espacio control.

Con el comentario anterior y basados en el teorema de Palis y Smale [118] sobre la estabilidad estructural de los sistemas dinámicos, la estabilidad de SDG asociada a la densidad electrónica puede enunciarse de la siguiente manera:

**DEFINICIÓN 5** *Una configuración molecular  $\mathbf{R}$  de  $N$  átomos en el espacio de configuración molecular,  $\mathbf{R} \in \mathfrak{R}^{3N}$ , es estructuralmente estable si  $\rho(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  tiene un número finito de puntos críticos tal que: (a) cada punto crítico es no degenerado, y (b) las variedades estable e inestable de cualquier par de puntos críticos se intersectan transversalmente [119], Figura 2.3.*

En el marco de la TCAEM cada cambio de dominio de estabilidad se asocia a un mecanismo estructural. Existen dos posibles mecanismos, el de bifurcación y de conflicto, y las catástrofes que ocurren en ambos mecanismos se dicen que son *catástrofes estructurales*.

**Mecanismo de bifurcación.** Este mecanismo ocurre cuando un punto crítico degenerado de rango menor de tres se forma en  $\rho(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ . El prototipo de este mecanismo es la migración de un átomo de una hacia otra parte de la misma molécula, que conlleva la formación de un anillo, parte superior de la Figura 2.4, por lo que nos basaremos en este proceso para ejemplificar esta bifurcación.

Esta catástrofe ocurre cuando  $\rho(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  se comporta localmente como  $\rho(x) = x^3 + ux$  en un punto crítico donde  $x$  corresponde a una variable espacial,  $x^3$  es el germen,  $ux$  es la perturbación, y  $u$  es una función de los elementos del espacio control. El valor de  $u$  determina la región donde ocurre la catástrofe, la cual es de codimensión 1, con  $\lambda = 0$  y cor rango 1, Tabla 2.2. La variedad de la catástrofe,  $M_C$ , definida como  $M_C = \{(\mathbf{r}, \mathbf{R}) : \nabla\rho(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = 0\}$  es una parábola en el espacio

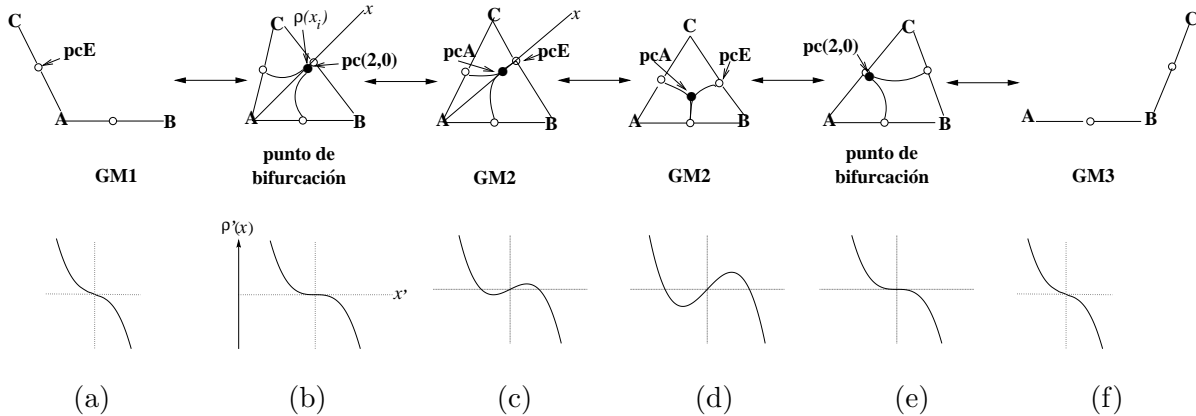


Figura 2.4: Diagrama estructural para un mecanismo de bifurcación en una molécula triatómica C-A-B. Parte superior: migración del átomo C hacia B y los respectivos dominios de estabilidad, representados por los grafos moleculares GM1, GM2 y GM3, y los puntos de bifurcación o puntos críticos degenerados (2, 0),  $pc(2,0)$ . Parte inferior: en (a) perfil del comportamiento de la densidad electrónica a lo largo de una línea que parte de A y pasa entre B y C; en (b)-(e) perfiles del comportamiento de la densidad electrónica a lo largo del eje que pasa por A y el  $pcE(C-B)$ , el eje  $x$ , relativo al valor del punto de inflexión,  $x_i$ ;  $\rho'(x) = \rho(x) - \rho(x_i)$ , y  $x' = x - x_i$ .

control y corresponde a la solución de  $\frac{d\rho(x)}{dx} = 3x^2 + u = 0$ ; en esencia, la superficie formada por los puntos críticos de la densidad electrónica. Mientras que el conjunto catástrofe o de bifurcación,  $\Sigma$ , definido como  $\Sigma = \{(\mathbf{r}, \mathbf{X}) \in M_C : \det|\mathbb{H}[\rho(\mathbf{r})]| = 0\}$ , es un único punto, donde  $u = 0$ , es decir, un punto crítico degenerado.

En la Figura 2.4 presentamos un conjunto de pasos que esquematizan la transición estructural de la isomerización de C-B-A a A-B-C. La molécula parte de una región de estabilidad estructural, GM1, hacia otra que contiene un punto crítico de anillo, GM2, para llegar al producto, GM3, pasando por dos bifurcaciones. En la Figura 2.4 (a) el grafo molecular es estructuralmente estable, tiene dos puntos críticos de enlace,  $pcE(A-B)$  y  $pcE(B-C)$ , que no cambian a otro tipo de punto crítico al variar infinitesimalmente cualquiera de los núcleos. La Figura 2.4 (b) representa un estadio donde el acercamiento de C al átomo B genera un punto crítico degenerado (2, 0) entre ambos átomos y corresponde al punto de bifurcación. La densidad en el punto crítico degenerado,  $\rho'(x)$ , se comporta localmente como  $\rho'(x') = x'^3 + ux' = x'^3$ , con  $u = 0$ , donde  $\rho'(x')$  es la densidad relativa a la densidad en el punto de inflexión,  $x_i$ ,  $\rho'(x') = \rho(x) - \rho(x_i)$  y  $x' = x - x_i$ , Figura 2.4 (b), parte inferior. Este punto crítico es sensible a las perturbaciones y es inestable estructuralmente, por lo que la estructura molecular también es inestable estructuralmente, no cumple el inciso (a) de la Definición 5. Cuando  $u$  es diferente de cero entonces:

(1) Si  $u$  es negativo se bifurcará en dos puntos críticos, un pcA y un pcE, dando origen al GM2, el cual es estable estructuralmente, Figura 2.4 (c) y (d), donde un acercamiento de C a B no conlleva a nuevos puntos críticos, por lo que los GM son isomorfos y corresponden al mismo dominio de estabilidad estructural.

(2) Si  $u$  es positivo el punto crítico degenerado se desvanecerá y generará el GM1, el cual también es estable estructuralmente, como se comentó. Este proceso también ocurre entre los átomos C y A, Figura 2.4(e).

Otra forma de comprender la emergencia de los puntos críticos degenerados es a través del análisis gráfico de los valores propios de la Hessiana de los puntos críticos involucrados, Figura 2.5 (a). En ella se representan los vectores propios asociados a los puntos críticos. El pcA tiene una curvatura negativa  $\lambda_1 < 0$  y dos curvaturas positivas,  $\lambda_2 > 0$  y  $\lambda_3 > 0$ , mientras que un pcE tiene dos curvaturas negativas,  $\lambda'_1 < 0$  y  $\lambda'_2 < 0$ , y una curvatura positiva,  $\lambda'_3 > 0$ . A medida que se acercan los puntos críticos las curvaturas de signo opuesto se aniquilan, en este caso  $\lambda_3$  y  $\lambda'_2$ . Las curvaturas que sobreviven son aquellas que resultan de la superposición de  $\lambda_1$  y  $\lambda'_1$ , y de la superposición de  $\lambda_2$  y de  $\lambda'_3$ , Figura 2.5 (a).

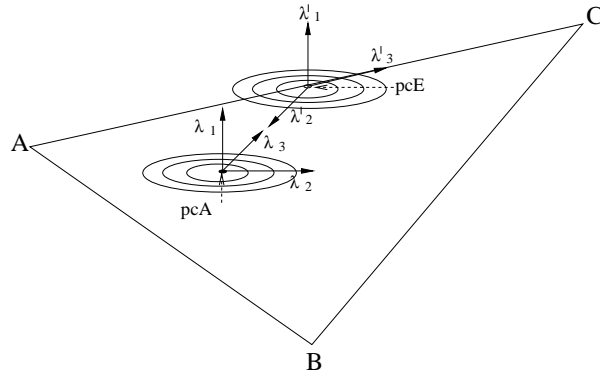


Figura 2.5: Esquema del análisis de curvaturas para los puntos críticos implicados en el mecanismo de bifurcación.

**Mecanismo de conflicto.** Otra forma de pasar de un dominio de estabilidad estructural a otro es a través de una catástrofe umbílica elíptica, la cual identifica al mecanismo de conflicto.

El comportamiento local de la densidad electrónica que presenta una catástrofe umbílica elíptica, Tabla 2.2, viene dado por

$$\rho(x, y; u, v, w) = x^3 - 3xy^2 + u(x^2 + y^2) + vx + wy \quad (2.148)$$

El germen de esta función es  $x^3 - 3xy^2$ , Figura 2.6 (a), y la parte perturbativa es  $u(x^2 + y^2) + vx + wy$ , donde  $u$ ,  $v$  y  $w$  son elementos del espacio control y pueden ser coordenadas de posiciones

atómicas, coordenadas locales de la molécula o una combinación de estas. Esta catástrofe es de corrago 2 ( $\lambda_1 = \lambda_2 = 0$ ), y codimensión 3,  $(u, v, w)$ , Figura 2.6 (b).

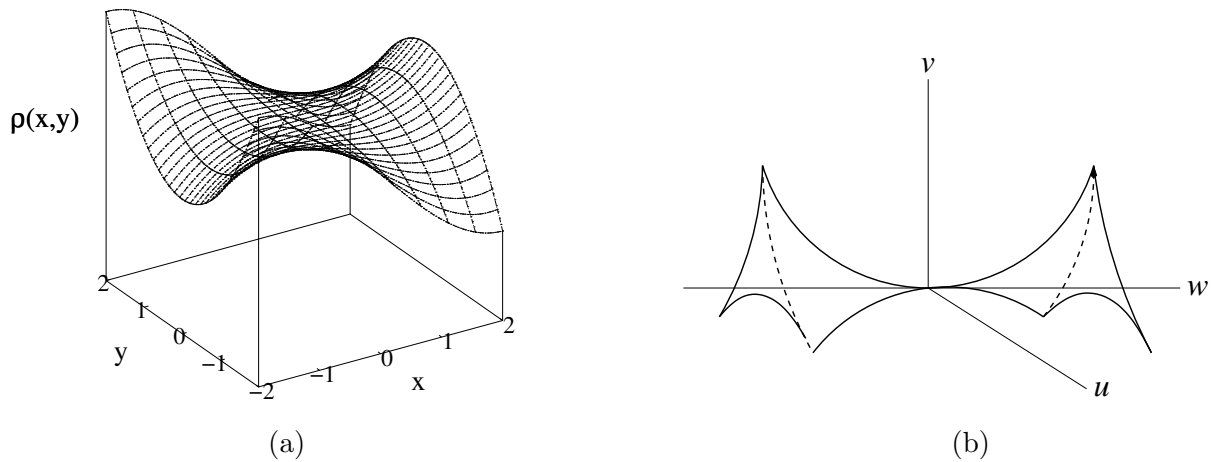


Figura 2.6: Diagramas correspondientes a la catástrofe umbílica elíptica. (a) Germen de la catástrofe. (b) Cuspoide correspondiente al conjunto catástrofe en el espacio control.

La variedad catástrofe es:

$$M_C = \left\{ (x, y, u, v, w) : \frac{\partial \rho}{\partial x} = 3x^2 - 3y^2 + 2ux + v = 0; \quad \frac{\partial \rho}{\partial y} = -6xy + 2uy + w = 0 \right\} \quad (2.149)$$

y el determinante de la Hessiana de la ecuación 2.148, es:  $\det|\mathbb{H}(\rho(x, y; u, v, w))| = 4[u^2 - ((3x)^2 + (3y)^2)]$ , por lo que el conjunto catástrofe es:

$$\Sigma = \left\{ (x, y, u, v, w) : \begin{array}{l} \frac{\partial \rho}{\partial x} = 3x^2 - 3y^2 + 2ux + v = 0; \quad \frac{\partial \rho}{\partial y} = -6xy + 2uy + w = 0 \\ (3x)^2 + (3y)^2 = u^2 \end{array} \right\} \quad (2.150)$$

Se pueden escribir  $x$  y  $y$  en coordenadas polares de la siguiente manera:  $x = (u/3)\text{sen}(v)$ ,  $x^2 + y^2 = (u/3)^2$  y  $x = (u/3)\text{cos}(v)$ . La parametrización del conjunto catástrofe con estas bases y su proyección en el espacio control es una cuspoide, Figura 2.6 (b).

La función 2.148 contiene a la catástrofe de pliegue si hacemos que  $u = y = 0$ . Ejemplificamos este mecanismo a través de la isomerización de la molécula C-B-A, Figura 2.7. Se observa que la reacción parte de un dominio de estabilidad estructural, GM1, hacia otro, GM2, pasando por una región de inestabilidad estructural, el punto de conflicto, Figura 2.7 (b). La densidad en el pcE entre el átomo C y el pcE(A-B) se comporta según la ecuación 2.148, Figura 2.7 (b). El GM de la Figura 2.7 (b) es una estructura inestable e involucra la formación de un pcE que vincula el átomo C con el pcE(A-B). Una modificación infinitesimal de las posiciones nucleares puede llevar a que se una a A, Figura 2.7 (a), o que la estructura evolucione hacia el GM2, Figura 2.7 (c); en ambos casos cambia el tipo de puntos críticos al pasar del punto de conflicto a GM1 y GM2.



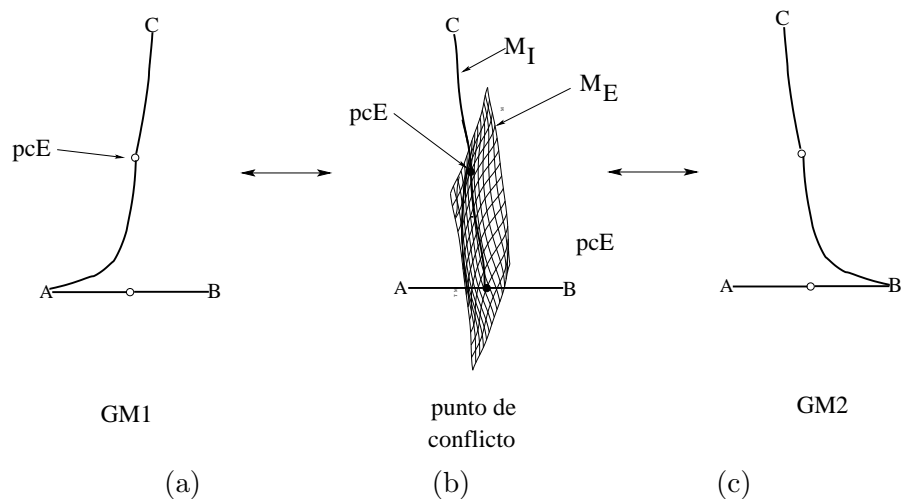


Figura 2.7: Diagrama estructural para un mecanismo de conflicto en una molécula triatómica C-A-B. Migración del átomo C hacia B y los respectivos dominios de estabilidad representados por los grafos moleculares GM1, GM2 y el punto de conflicto. Compárese con la Figura 2.3 (b).

El punto crítico formado en esta catástrofe no es degenerado, pero es inestable estructuralmente, esto se debe a que la variedad inestable de este  $pcE$ ,  $M_I$ , se intersecta de forma no transversa con la variedad estable del  $pcE(A-B)$ ,  $M_E$ , no cumpliendo el teorema de estabilidad estructural, según la definición 5.

## Capítulo 3

# Métodos Computacionales

### 3.1. Cálculos ab initio

Para todas las reacciones de las Figuras 1.4 a 1.8 se determinaron los puntos estacionarios en la superficie de energía potencial, SEP, el reactivo, el producto y el estado de transición,  $ET^\ddagger$ . Se calculó la hessiana para los estados estacionarios y se verificó la existencia de frecuencias imaginarias para los estados de transición y la ausencia de éstas en productos y reactivos. Se calculó la coordenada intrínseca de reacción que conecta los tautómeros, pasando por el estado de transición. Para esto se utilizó el método de Gonzalez y Schlegel [121], con un paso menor o igual a 0.05 bohr (unidad de masa atómica)<sup>1/2</sup>, a excepción de la reacción A-T  $\rightleftharpoons$  A\*-T\*, para la cual se varió la distancia N3(T)-H3 en 0.02 Å, Figura 1.8 (e), y se optimizaron los otros parámetros geométricos. Se determinaron puntos simples para cada paso sobre la coordenada intrínseca de reacción. Se calculó la energía de interacción,  $\Delta E_{int}$ , entre los tautómeros y el agua, debido a la formación de los tautómeros monohidratados, y entre los monómeros, debido a la formación de los dímeros. Se realizó la corrección del error de superposición debido al conjunto base, *ESCB*, para la energía de interacción con el método de contrapeso [122].

Todos los cálculos fueron realizados con la teoría de perturbaciones truncada a segundo orden, *MP2*, y con la base orbital 6-311++G(d,p). Los cálculos se hicieron con los paquetes computacionales GAMESS [123] y Gaussian03 [124].

Se calculó la fuerza de reacción,  $F_{\mathcal{R}}$ , a partir del perfil energético, ajustando la curva de energía potencial a un polinomio de cuarto orden con el método de Savitzky-Golay [125], implementado en Origin [126], posteriormente se derivó el polinomio con respecto a la coordenada de reacción para la obtener la fuerza de reacción.

### 3.2. Cálculo de la densidad electrónica y evolución estructural

Se calculó la densidad electrónica y algunos de sus descriptores a lo largo de la reacción, en el contexto de la teoría cuántica de átomos en moléculas. Para el análisis de la estabilidad estructural se calculó el grafo molecular para una sucesión de pasos a lo largo de la reacción y se determinaron los puntos catástrofes para las reacciones que lo presentan. La evolución de los enlaces que se forman o se rompen a lo largo de la reacción se analizó a través de la densidad electrónica, en el punto crítico de enlace, y sus propiedades en ese punto crítico, como el Laplaciano de  $\rho_b$ ,  $\nabla^2\rho_b$ , la densidad de energía cinética, la densidad de energía potencial y la densidad de energía total,  $G_b$ ,  $V_b$  y  $H_b$ , respectivamente. También se calcularon la carga atómica,  $q(\Omega)$ , la energía atómica total,  $E(\Omega)$ , el momento dipolar atómico, entre otras, y se hicieron correlaciones entre estas propiedades con propiedades energéticas de las reacciones. Se calculó el índice de deslocalización electrónica entre pares de átomos,  $\Omega_1$  y  $\Omega_2$ ,  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$ , para el análisis del orden de enlace. Estos cálculos se realizaron con los programas AIM2000 [127] y AIMAll [128].

### 3.3. Cálculo de algunos datos termodinámicos y cinéticos

Se determinaron algunos parámetros termodinámicos para las reacciones, como el cambio de la entalpía de reacción,  $\Delta_r\bar{H}^\circ$ , el cambio de la entropía de reacción,  $\Delta_r\bar{S}^\circ$ , el cambio de la energía de Gibbs de la reacción,  $\Delta_r\bar{G}^\circ$  y la energía de Gibbs de activación,  $\Delta_r\bar{G}^{\circ\dagger}$ . Con estos datos se determinó la constante de equilibrio de la reacción,  $K$ , así como la constante de velocidad de la reacción,  $k$ , a través la teoría del estado de transición [129]. Para determinar la constante de velocidad para la reacciones unimoleculares con la teoría del estado de transición se asume que la redistribución de la energía en todos los modos normales activos es rápida, de tal manera que se mantiene la distribución de equilibrio en el complejo activado, lo que equivale al límite de alta presión de la teoría de Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus [11, 130]. El cálculo de las propiedades termodinámicas se realizó bajo la aproximación del gas ideal, asumiendo que los grados de libertad de las funciones de partición electrónica, vibracional y rotacional pueden ser separables, y pueden tratarse clásicamente, es decir, que los niveles energéticos rotacionales de la molécula se comportan como los de un rotor rígido, y las energías vibracionales como las de un oscilador armónico. Se calculó el efecto túnel a través del coeficiente de transmisión utilizando la aproximación de Wigner [82].

## Capítulo 4

# Resultados y Discusión

Este capítulo se divide en cuatro secciones. En la primera se presentan perfiles energéticos, energías de tautomerización, barreras energéticas, energías de interacción y momentos dipolares. En la segunda sección se analizan los cambios estructurales a lo largo de cada reacción, en especial nos enfocamos en las coordenadas locales que tienen mayor participación en la coordenada intrínseca de reacción. En la tercera sección se presenta el análisis topológico de la densidad electrónica y el cambio de algunos de sus descriptores durante la reacción. Utilizamos la variación de estos descriptores para analizar el avance de formación y ruptura de enlace y para determinar la estabilidad estructural molecular en el transcurso de la reacción. En la última sección conectamos los puntos catástrofes que presentan la evolución estructural con las fuerzas químicas a lo largo de la reacción. Estos análisis nos permiten cerrar el capítulo con la caracterización de los mecanismos prototrópicos.

### 4.1. Superficie de energía potencial de los equilibrios tautoméricos

#### 4.1.1. Migración prototrópica intramolecular

En esta sección presentamos el resultado energético de seis equilibrios que involucran migración prototrópica intramolecular, los cuales se esquematizan en las Figuras 1.4 y 1.6. En la Figura 4.1 se muestran los perfiles energéticos de estas reacciones. Además, en la Tabla 4.1 se muestran las energías de tautomerización y las barreras energéticas de estas reacciones, y están escritas de tal forma que de izquierda a derecha son endoergónicas [129], es decir, el reactivo es favorecido energéticamente. Algunos aspectos de estos equilibrios han sido estudiados experimental y teóricamente, como se mencionó en la introducción de este trabajo. La razón de su estudio se debe principalmente a que son reacciones prototipo que permiten aislar y entender características

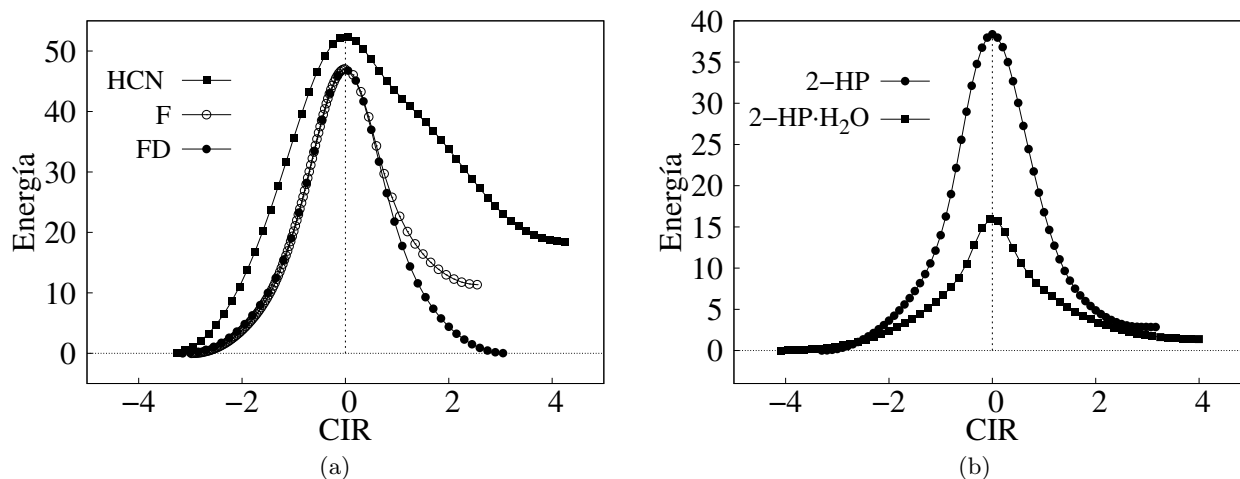


Figura 4.1: Perfiles energéticos para los equilibrios: (a) cianuro de hidrógeno,  $\text{HCN} \rightleftharpoons \text{CNH}$ ; formamida,  $\text{F} \rightleftharpoons \text{AF}$ , y formamidina,  $\text{FD} \rightleftharpoons \text{FD}$ . (b) 2-hidroxipiridina,  $2\text{-HP} \rightleftharpoons 2\text{-P}$ , y 2-hidroxipiridina monohidratada,  $2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{-P}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Para estos perfiles energéticos, y para los siguientes, la energía está dada en kcal/mol y no contienen la corrección de energía de vibración de punto cero. Las unidades de la coordenada de reacción son bohr·(unidad de masa atómica)<sup>1/2</sup>.

específicas de las reacciones prototrópicas. Un resumen de algunos aspectos energéticos, geométricos, estructurales y electrónicos de este conjunto de reacciones se encuentra en las referencias [1–3]. En la literatura se reportan algunos valores experimentales o calculados con un nivel de teoría mayor al utilizado en este trabajo. En las tablas de resultados que aquí se presentan, Tablas 4.1, 4.3, 4.4 y 4.7, bajo la columna reportado, los proporcionamos con el fin de contrastarlos con los resultados obtenidos con el nivel de teoría empleada en este trabajo. El tautomerismo prototrópico ha sido analizado ampliamente de manera experimental principalmente en fase condensada [73], y desafortunadamente hay escasez de datos experimentales en fase gaseosa, lo que hace difícil un análisis detallado de los resultados obtenidos con métodos de la química cuántica. Sin embargo, la comparación de los pocos resultados experimentales existentes con los obtenidos en este trabajo os dan una percepción de los resultados obtenidos con MP2 y la base orbital 6-311++g(d,p), bajo la aproximación mencionada en la sección 3.3. En general, este nivel de teoría y los otros niveles de teoría mencionados proporcionan valores de energía de tautomerización bastante cercanos a los experimentales y a los calculados con un nivel de teoría mayor y con una base orbital más grande, por ejemplo, QCISD(T)//cc-pVTZ, CCSDT/aug-cc-pVTZ, entre otros, ver Tabla 4.1.

En los perfiles energéticos y en la tabla de energías vemos que todos los equilibrios presentan una barrera energética muy grande, por arriba de 35 kcal/mol, por lo que cinéticamente<sup>a</sup> no son favorables, con excepción del malonaldehído, el cual presenta una barrera energética con un orden

<sup>a</sup>En el apéndice A presentamos los datos cinéticos para las reacciones analizadas en este trabajo.

Tabla 4.1: Energías de tautomerización,  $\Delta E_T$ , y barreras energéticas,  $\Delta E^\ddagger$ , en kcal/mol, con corrección de la energía de vibración de punto cero, EVPC, para los sistemas mostrados en las Figuras 1.4 y 1.6.

Equilibrio	$\Delta E_T$		$\Delta E^\ddagger$	
	Calculado	Reportado <sup>a</sup>	Calculado	Reportado <sup>a</sup>
$\text{HCN} \rightleftharpoons \text{CNH}$	18.5	$14.8 \pm 2.0^b$	49.5	48.9 <sup>c</sup>
$\text{MA} \rightleftharpoons \text{MA}$	0.0		3.1	4-6.8 <sup>d</sup> , 3.8 <sup>e</sup>
$\text{F} \rightleftharpoons \text{AF}$	12.2	10.4 <sup>f</sup>	43.9	
$\text{FD} \rightleftharpoons \text{FD}$	0.0		43.2	
$2\text{-HP} \rightleftharpoons 2\text{-P}$	3.3	0.77 <sup>g</sup>	35.0	$\approx 45^h$
$2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{-P}\cdot\text{H}_2\text{O}$	1.7		12.1	

<sup>a</sup>Los datos en esta columna se refieren a valores reportados por otros autores, los cuales fueron obtenidos experimental o teóricamente. <sup>b</sup>Experimental en fase gaseosa [132]. <sup>c</sup>Calculado con QCISD(T)/cc-pVTZ [133]. <sup>d</sup>Este es un intervalo determinado experimentalmente con espectroscopia de microondas [134]. <sup>e</sup>Valor calculado con CCSD(T)/aug-cc-pVTZ [170]. <sup>f</sup>Calculado con QCISD(T)/TZV(2df,2pd) [54]. <sup>g</sup>Experimental en fase gas [136]. <sup>h</sup>Inferido experimentalmente en fase gas [135].

de magnitud menor. La primera reacción corresponde al tautomerismo del cianuro de hidrógeno,  $\text{HCN} \rightleftharpoons \text{CNH}$ , Figura 1.4 (a). Pese a que la energía de tautomerización es grande, 18.5 kcal/mol, estas dos especies se han detectado experimentalmente con métodos espectroscópicos [137]. Ambos tautómeros tienen un momento dipolar grande y similar, alrededor de 3 D, lo que facilita la observación de las especies en el medio interestelar, en el cual se ha encontrado anómalamente una mayor proporción de CNH que de HCN [137].

La segunda reacción corresponde a la tautomería ceto-enólica del malonaldehído,  $\text{MA} \rightleftharpoons \text{MA}$ , Figura 1.4 (b). Como se mencionó, esta reacción tiene una barrera energética muy baja, 3.1 kcal/mol<sup>b</sup>. La explicación usual se basa en la distancia pequeña que existe entre el donador y aceptor del hidrógeno, sin embargo, esto también puede explicarse desde el punto de vista de la estabilidad estructural el cual analizaremos en la sección 4.3.

El siguiente equilibrio corresponde al sistema tautomérico amida-iminol que ocurre entre la formamida y ácido formamídico,  $\text{F} \rightleftharpoons \text{AF}$ , Figura 1.4 (c). Esta reacción tiene una energía de tautomerización de 12.2 kcal/mol y una barrera energética grande, por lo que el tautómero en su forma amida es el que prevalece independientemente si la reacción ocurre en fase líquida o

<sup>b</sup>Para el MA, MP2 reproduce bien la barrera energética calculada con CCSD(T)/aug-cc-pVTZ y el momento dipolar experimental, Tabla 4.2.

Tabla 4.2: Momentos dipolares,  $\mu$ , en Debye, D, para los equilibrios correspondientes a las Figuras 1.4 y 1.6.

Equilibrio	$\mu$ (Reactivo)		$\mu$ (Producto)	
	calc.	exp.	calc.	exp.
$\text{HCN} \rightleftharpoons \text{CNH}$	3.00	2.985188 <sup>a</sup>	3.31	3.05±0.15 <sup>a</sup>
$\text{MA} \rightleftharpoons \text{MA}$	2.69	2.597 <sup>b</sup>	–	–
$\text{F} \rightleftharpoons \text{AF}$	3.88	3.73±0.007 <sup>c</sup>	1.19	–
$\text{FD} \rightleftharpoons \text{FD}$	2.68	–	–	–
$2\text{-HP} \rightleftharpoons 2\text{-P}$	1.58	1.39 <sup>d</sup>	4.28	4.26 <sup>e</sup>
$2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{-P}\cdot\text{H}_2\text{O}$	3.1	–	2.7	–

<sup>a</sup>Experimental en fase gaseosa [138], otro valor experimental reportado es 2.98 D. [139].

<sup>b</sup>Experimental en fase gaseosa [140]. <sup>c</sup>Experimental en fase gaseosa [138]. <sup>d</sup>Experimental en fase gaseosa [136]. <sup>e</sup>Experimental en fase gaseosa [141]. <sup>f</sup>Experimental en fase gaseosa [54].

gaseosa [1]. Por otro lado, la formamidina, FD, experimenta tautomería amina-imina, y bajo condiciones estándar es inestable, de ahí que no se ha podido aislar para analizarla experimentalmente; además, para esta reacción la barrera energética es muy grande y similar a la de la formamida, Tabla 4.1.

El sistema 2-hidroxi piridina/2-piridona,  $2\text{-HP} \rightleftharpoons 2\text{P}$ , Figura 1.6 (a), es estudiado aquí porque se considera frecuentemente como prototipo de la tautomería ceto-enólica en sistemas aromáticos [1–3]. Esta tautomería es común en procesos biológicos, por ello la 2-HP, su dímero y la 2-HP hidratada, sirven para modelar algunos de estos procesos, como la migración prototrópica en el ADN [142] y grupos peptídicos [143]. De los resultados se observa que la energía de tautomerización de la 2-HP en su estado gaseoso es pequeña, 3.3 kcal/mol; los tautómeros son casi isoenergéticos y ambos se han determinado experimentalmente [136], siendo la 2-hidroxi piridina la más favorecida energéticamente. MP2 sobreestima  $\Delta E_T$ , los cálculos con QCISD(T)//TZV(2df,2dp) [54] dan un valor de 1.1 kcal/mol, mientras que la teoría de funcionales de la densidad con algunos funcionales fracasa [54,144], puesto que invierte el orden de estabilidad. La barrera energética es de 35 kcal/mol<sup>c</sup>, por lo que cinéticamente este mecanismo de migración es poco favorecido.

Por otro lado, la barrera energética para el tautomerismo de la 2-HP se ve reducida en

<sup>c</sup>Existe una discrepancia muy grande entre los valores teóricos y el experimental, Tabla 4.1, sin embargo, es posible que los teóricos estén más cerca del valor real, puesto que el experimental es inferido con escasos datos experimentales. Además, los momentos dipolares calculados con MP2 son bastante cercanos a los experimentales.

22.9 kcal/mol cuando la migración es asistida por una molécula de agua en el sitio de reacción,  $2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons 2\text{-P}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , Figura 1.6 (b). Asimismo, la energía de tautomerización disminuye hasta en 1.7 kcal/mol, este resultado puede explicarse en términos del momento dipolar y la energía de interacción,  $\Delta E_{int}$ , debido a la monohidratación, es decir, la interacción de los tautómeros con una molécula de agua en el sitio de reacción. El  $\mu$  de la 2-P es más grande que el de la 2-HP, Tabla 4.2, lo cual indica que en un medio polar, como el agua, la 2-P presenta una mayor interacción que la 2-HP. Como es de esperarse, la formación de la  $2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O}$  conlleva una energía de interacción de -8.0 kcal/mol, mientras que la energía de interacción del agua con la 2-P, es de -9.6 kcal/mol<sup>d</sup>. Es de notar que la diferencia de estabilización debido a la monohidratación es de 1.6 kcal/mol a favor de la  $2\text{-P}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , sin embargo, la especie más estable es la  $2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . A medida que se aumenta el número de moléculas de agua la energía de interacción incrementa hasta la energía de solvatación, cuyo valor experimental es de 4.5 kcal/mol [2], en ese límite el tautómero ceto es más estable que el enólico.

#### 4.1.2. Migración prototrópica en bases aisladas y monohidratadas del ADN

En la Figura 4.2 mostramos los perfiles energéticos de la MPI que presentan las bases del ADN, B, para generar bases no canónicas,  $\text{B}^*$ ,  $\text{B} \rightleftharpoons \text{B}^*$ , Figura 1.5. En la Tabla 4.3 mostramos las energías de tautomerización,  $\Delta E_T$ , y las barreras energéticas,  $\Delta E^\ddagger$ .

Tabla 4.3: Energías de tautomerización,  $\Delta E_T$ , y barreras energéticas,  $\Delta E^\ddagger$ , para las bases del ADN, con corrección de vibración de punto cero, EVPC, en kcal/mol.

Equilibrio	$\Delta E_T$		$\Delta E^\ddagger$	
	Calculado	Reportado	Calculado	Reportado
$\text{T} \rightleftharpoons \text{T}^*$	11.4	11.6 <sup>a</sup>	40.8	–
$\text{A} \rightleftharpoons \text{A}^*$	12.6	12.4 <sup>b</sup>	45.7	–
$\text{C} \rightleftharpoons \text{C}^*$	1.9	0.7 <sup>c</sup>	43.1	43.7 <sup>e</sup>
$\text{G} \rightleftharpoons \text{G}^*$	0.1	0.2 <sup>d</sup>	33.6	–

Los niveles de teoría utilizados para comparar son: <sup>a</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ [63], <sup>b</sup>MP2//aug-cc-pVDZ//RI-MP2/TZVPP [62], <sup>c</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ [146], <sup>d</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ [64, 65], <sup>e</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ [34].

La mayoría de las reacciones son endoergónicas [129] de izquierda a derecha. El tautomerismo de la guanina,  $\text{G} \rightleftharpoons \text{G}^*$ , Figura 1.5 (d), es casi isoenergético, y ambos tautómeros se han detectado

<sup>d</sup>Estos valores incluyen el error de superposición de bases, como se mencionó en el capítulo 3.



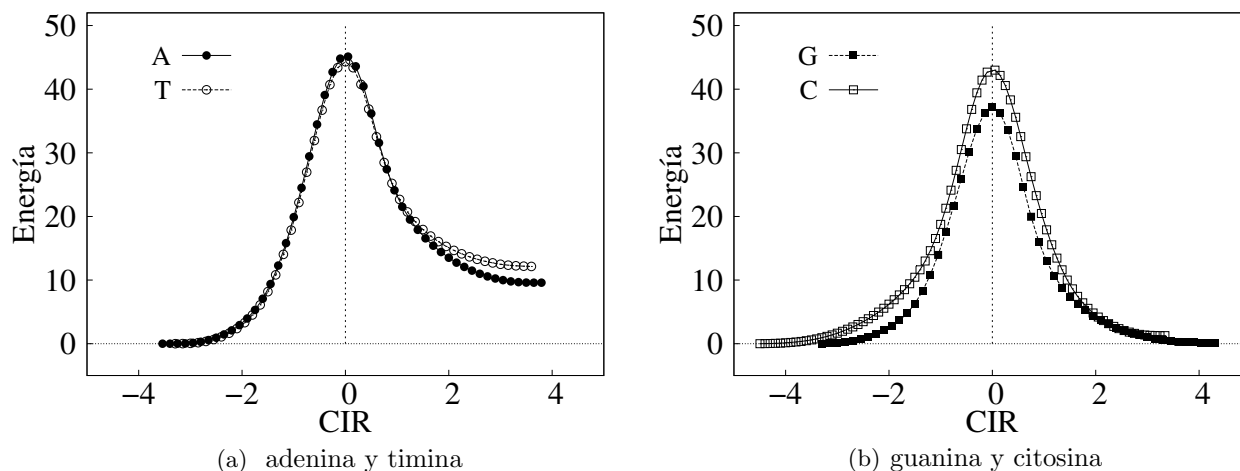


Figura 4.2: Perfiles energéticos de los equilibrios tautoméricos intramoleculares en las bases del ADN. (a) adenina:  $A \rightleftharpoons A^*$ , y timina:  $T \rightleftharpoons T^*$ . (b) guanina:  $G \rightleftharpoons G^*$ , y citosina,  $C \rightleftharpoons C^*$ . Las unidades de la coordenada de reacción son bohr·(unidad de masa atómica)<sup>1/2</sup>. Las ordenadas tienen la misma escala para fines de comparación.

experimentalmente [53, 69, 148]. También el equilibrio de la citosina,  $C \rightleftharpoons C^*$ , Figura 1.5 (b), tiene una  $\Delta E_T$  muy baja, y al igual que en la guanina, los dos tautómeros se han detectado experimentalmente [38]. Las barreras energéticas son muy grandes, por arriba de 30 kcal/mol, por lo que cinéticamente no son favorecidas las migraciones intramoleculares en las bases del ADN, ver Apéndice A. Pese a que los tautómeros canónicos de la guanina y citosina tienen casi la misma estabilidad que sus tautómeros no canónicos, la reacción procede muy lentamente.

En fase gaseosa los tautómeros canónicos son mínimos globales en la superficie de energía potencial [32, 38, 54, 56, 62, 65, 145, 146], excepto para la citosina, donde el tautómero canónico es el segundo más estable después del mínimo global [38, 54, 146]. Este comportamiento se observa con cualquier nivel de teoría (HF y post-HF) con independencia de la base, excepto con la teoría de funcionales de la densidad, que predice como mínimo global de la citosina al tautómero canónico [38].

El tautómero no canónico no siempre es el segundo más estable respecto al mínimo global, existen otros más estables, pero no tienen relevancia biológica. Para el caso de la timina,  $T^*$  es el cuarto tautómero más estable con respecto a T, el cual es un mínimo global, ver Figura 4.3, donde además se muestra la población de los tautómeros a 298.15 K, siguiendo la distribución

de Boltzmann<sup>e</sup>. Experimentalmente se ha detectado en fase gaseosa el tautómero canónico como componente principal [58–60], sin embargo, se ha considerado la posible existencia de hasta un 10 % de los tautómeros enólicos [58], T2, T4, y T5. La tendencia de este comportamiento es similar para las otras bases, A\* es el tercero respecto al canónico [38, 62], siendo el canónico el mínimo global y el único que se ha observado experimentalmente en fase gaseosa [71]. Por otro lado, la C\* es tercero respecto al mínimo global y segundo con respecto al tautómero canónico [38, 146]. Sin embargo, la diferencia energética entre la forma canónica y la enólica es muy pequeña, con CCSD(T)/cc-pVTZ, 0.8 kcal/mol [39]. En general los tres tautómeros están energéticamente muy cercanos entre sí, siendo el más estable el enólico, seguido del canónico y por último el no canónico. Experimentalmente se observa con mayor abundancia el tautómero enólico y en menor proporción el canónico [39, 60, 147]. Por último, el tautómero de la guanina no canónica, G\*, es el segundo más estable respecto al tautómero canónico, el cual también es un mínimo global [38, 148]. Experimentalmente se han observado otros dos tautómeros menos estables de la guanina que el canónico y no canónico [61, 148]. La estabilidad de los tautómeros de las bases descrita anteriormente concuerdan con nuestros resultados que presentamos en esta sección.

Puesto que las reacciones químicas de los sistemas biológicos ocurren mayoritariamente en presencia de agua, es necesaria la inclusión del disolvente en su análisis. Sin embargo, hasta ahora es imposible un cálculo cuántico con el disolvente explícito, por lo que los modelos del disolvente implícito podrían ser una alternativa [149] para cuantificar el efecto del disolvente en el tautomerismo. Desafortunadamente los modelos de esta naturaleza utilizados en este trabajo, como COSMO<sup>f</sup> y PCM<sup>g</sup>, no dan cuenta adecuadamente del efecto del disolvente. Por ejemplo, la barrera energética no cambia cuando se utiliza uno de estos modelos, pero cuando se pone una molécula de agua de forma explícita disminuye la barrera energética hasta en un 60 % como se verá más adelante. Además, la monohidratación fue preferida sobre el uso de un modelo del dieléctrico continuo debido al interés de analizar la evolución de las interacciones involucradas en el tautomerismo. La inclusión de una molécula de agua es una buena aproximación para entender

<sup>e</sup>La población en porcentaje,  $p_i$  %, de los tautómeros se calculó según la ley de distribución de Boltzmann:

$$p_i = \frac{g_i e^{-\Delta G_i / k_B T}}{\sum_i g_i e^{-\Delta G_i / k_B T}}$$

donde  $\Delta G_i$  es la energía libre de Gibbs de la especie  $i$ , calculada bajo la aproximación del gas ideal;  $g_i$  es la degeneración de la especie  $i$ , y  $k_B$  es la constante de Boltzmann.

<sup>f</sup>Acrónimo de Conductor-like Screening Model [149].

<sup>g</sup>Acrónimo de Polarizable Continuum Model [149].

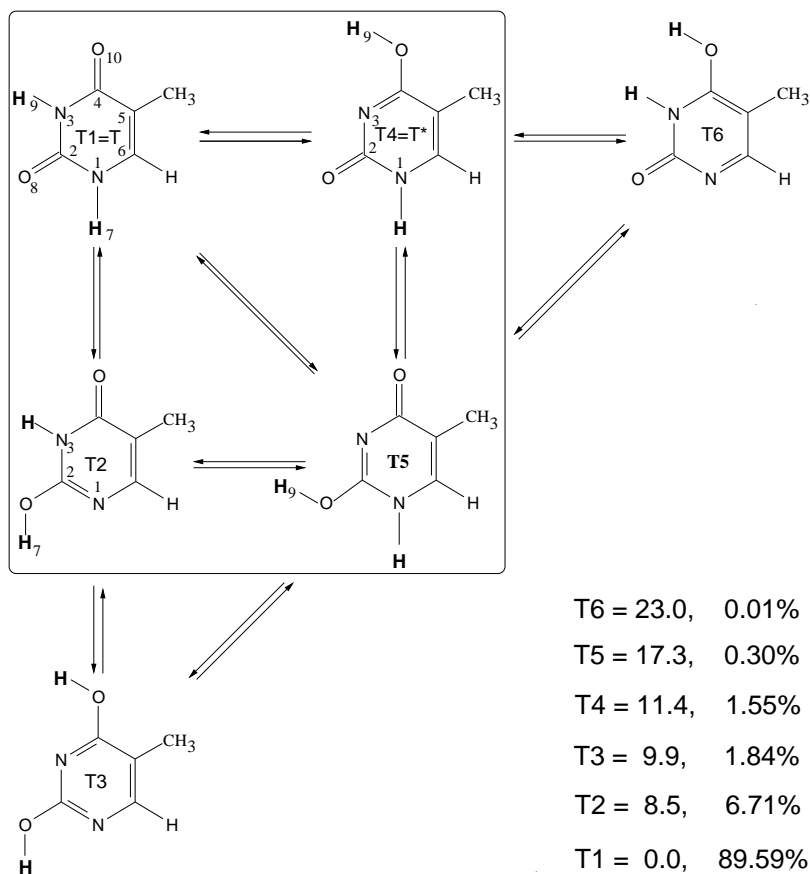


Figura 4.3: Población de los tautómeros más estables de la timina. La diferencia energética, en kcal/mol, de los tautómeros es relativa a T1, el mínimo global. La población de los tautómeros se calculó con la distribución de Boltzmann. Las reacciones en el recuadro son los equilibrios directos con T1, y los átomos de hidrógeno que migran están escritos en negrita. El tautómero T4 corresponde a T\*.

los efectos de la solvatación en las bases de los ácidos nucleicos, puesto que se ha encontrado que sólo un número limitado de moléculas contribuyen a los efectos del disolvente en este tipo de sistemas [56, 57]. Además, la microsolvatación con dos moléculas de agua presenta energías de tautomerización comparables con las energías cuando sólo se usa una molécula de agua en las bases del ADN [38]. Esto se debe a que cuando se agregan más moléculas de agua a la base el carácter aceptor o donador de los heteroátomos [57] disminuye, y por consiguiente la energía de interacción ya no incrementa debido a que las interacciones de los heteroátomos con el H son débiles. Los perfiles energéticos para la migración prototrópica asistida por agua en las bases monohidratadas,  $B \cdot H_2O$ , se muestran en la Figura 4.4, mientras que los valores energéticos relativos los presentamos en la Tabla 4.4.

Las reacciones de las bases monohidratadas del ADN siguen siendo endoenergónicas. Para la timina

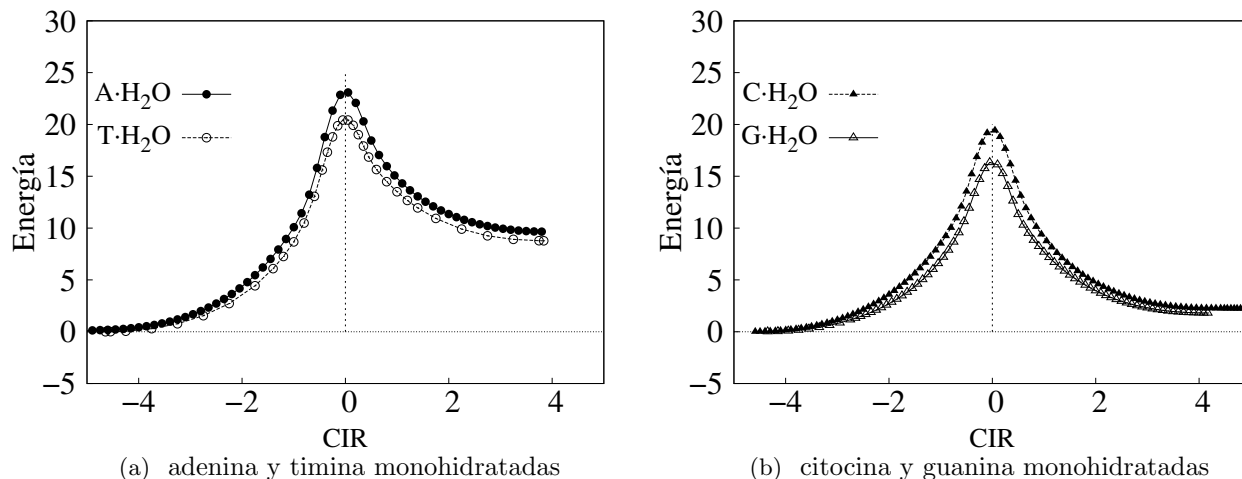


Figura 4.4: Perfiles energéticos de los equilibrios tautoméricos intramoleculares asistidos por agua en el ADN. (a) adenina:  $A \cdot H_2O \rightleftharpoons A^* \cdot H_2O$ , y timina:  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$ . (b) guanina:  $G \cdot H_2O \rightleftharpoons G^* \cdot H_2O$ , y citosina,  $C \cdot H_2O \rightleftharpoons C^* \cdot H_2O$ . Las ordenadas tienen la misma escala para fines de comparación.

Tabla 4.4: Energías de tautomerización,  $\Delta E_T$ , y barreras,  $\Delta E^\ddagger$ , para las bases monohidratadas con corrección de punto cero, en kcal/mol.

Equilibrio	$\Delta E_T$		$\Delta E^\ddagger$	
	Calculado	Reportado	Calculado	Reportado
$T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$	8.6	–	16.8	–
$A \cdot H_2O \rightleftharpoons A^* \cdot H_2O$	9.8	–	18.5	–
$C \cdot H_2O \rightleftharpoons C^* \cdot H_2O$	2.9	1.34 <sup>a</sup>	15.6	19.3 <sup>a</sup>
$G \cdot H_2O \rightleftharpoons G^* \cdot H_2O$	1.7	–	12.2	–

Los niveles de teoría utilizados para comparar son: <sup>a</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ [34].

monohidratada  $\Delta E_T$  disminuye 2.8 kcal/mol, Tabla 4.3 y Tabla 4.4, con respecto a la reacción del tautómero aislado,  $T \rightleftharpoons T^*$ ; este comportamiento lo presenta también la adenina. Por otro lado,  $\Delta E_T$  para la reacción  $G \cdot H_2O \rightleftharpoons G^* \cdot H_2O$  aumenta en 1.6 kcal/mol con respecto a la reacción isoenergética  $G \rightleftharpoons G^*$ , Tabla 4.3; pese a que no se conserva el aspecto isoenergético en la guanina monohidratada,  $\Delta E_T$  sigue siendo muy baja, la menor de todas las reacciones de las bases monohidratadas. Una conducta similar a la guanina lo presenta la citosina,  $\Delta E_T$  para la reacción monohidratada aumenta en 1.0 kcal/mol con respecto a la de la reacción  $C \rightleftharpoons C^*$ , cuyo  $\Delta E_T$  es de sólo 1.9 kcal/mol. El comportamiento energético del tautomerismo de las bases monohidratadas es consecuencia de la magnitud de los momentos dipolares de las bases aisladas: si la base canónica tiene un momento dipolar menor que la base no canónica entonces el  $\Delta E_T$  para

la reacción monohidratada disminuye con respecto a la migración de la base aislada, y de forma inversa,  $\Delta E_T$  aumenta si la base canónica tiene un momento dipolar mayor que la base aislada. La A y T corresponden al primer caso, estas moléculas tienen un  $\mu$  mayor que su respectiva base no canónica, Tabla 4.5; mientras que la C y G tienen un momento dipolar menor que C\* y G\*, respectivamente, y por lo tanto  $\Delta E_T$  disminuye en las reacciones monohidratadas.

Desde luego, este resultado debe estar relacionado con la tendencia que presentan las energías de interacción entre las bases y el agua, Tabla 4.6, ya que un mayor momento dipolar de la base implica una mayor energía de interacción<sup>h</sup>. Lo anterior indica que el incremento o aumento de  $\Delta E_T$  de las bases monohidratadas con respecto a las aisladas debe de estar relacionado con la diferencia del momento dipolar,  $\Delta\mu$ , entre la base no canónica y la canónica. Una gráfica de esta relación se observa en la Figura 4.5, donde también hemos incluido los valores para la tautomerización de la 2-hidroxipiridina para tener un mayor detalle de la tendencia. Esto no significa que la energía de interacción entre el tautómero y el agua proviene solamente de la interacción entre los dipolos permanentes de las moléculas, sino más bien, la energía dipolo dipolo contribuye considerablemente a  $\Delta E_{int}$ .

Tabla 4.5: Momentos dipolares,  $\mu$ , en Debye, para las bases aisladas y monohidratadas del ADN.

Equilibrio	$\mu(\text{B})$		$\mu(\text{B}^*)$		$\Delta\mu$
	Calculado	Reportado	Calculado	Reportado	
$\text{T} \rightleftharpoons \text{T}^*$	4.27	4.13 <sup>a</sup>	5.17	–	0.9
$\text{A} \rightleftharpoons \text{A}^*$	2.84	2.5 <sup>b</sup>	3.85	–	1.01
$\text{C} \rightleftharpoons \text{C}^*$	6.35	6.5 <sup>c</sup>	4.77	–	-1.58
$\text{G} \rightleftharpoons \text{G}^*$	6.24	6.26 <sup>d</sup>	3.11	3.11 <sup>d</sup>	-3.13
$\text{T}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{T}^*\cdot\text{H}_2\text{O}$	3.60	–	4.16	–	0.56
$\text{A}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{A}^*\cdot\text{H}_2\text{O}$	2.78	–	3.11	–	0.33
$\text{C}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{C}^*\cdot\text{H}_2\text{O}$	5.94	–	5.16	–	-0.78
$\text{G}\cdot\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{G}^*\cdot\text{H}_2\text{O}$	4.73	–	3.85	–	-0.88

<sup>a</sup>En dioxano [150]. Otro valor reportado es 3.95 D obtenido también en dioxano [150]. <sup>b</sup>En dioxano [138].

<sup>c</sup>En dioxano [151]. <sup>d</sup>En fase gas [69,148].

Desde el punto de vista de la cinética, Apéndice A, la migración prototrópica se ve favorecida cuando es asistida por agua, Tabla 4.4 y Figura 4.4, puesto que las barreras energéticas disminuyen

<sup>h</sup>La energía de interacción entre dos moléculas debido a los momentos dipolares permanentes es proporcional al producto de los cuadrados de las magnitudes de los momentos dipolares de las moléculas involucradas.

Tabla 4.6: Energía de interacción,  $\Delta E_{int}$ , en kcal/mol, para las bases monohidratadas canónicas y no canónicas del ADN.

B·H <sub>2</sub> O			B*·H <sub>2</sub> O		
Tautómero	Calculado	Reportado	Tautómero	Calculado	Reportado
A·H <sub>2</sub> O	-8.5	–	A*·H <sub>2</sub> O	-11.3	–
T·H <sub>2</sub> O	-5.8	–	T*·H <sub>2</sub> O	-8.6	–
C·H <sub>2</sub> O	-10.0	-11.4 <sup>a</sup>	C*·H <sub>2</sub> O	-8.8	–
G·H <sub>2</sub> O	-10.2	–	G*·H <sub>2</sub> O	-8.7	–

<sup>a</sup>Experimental en vacío [153].

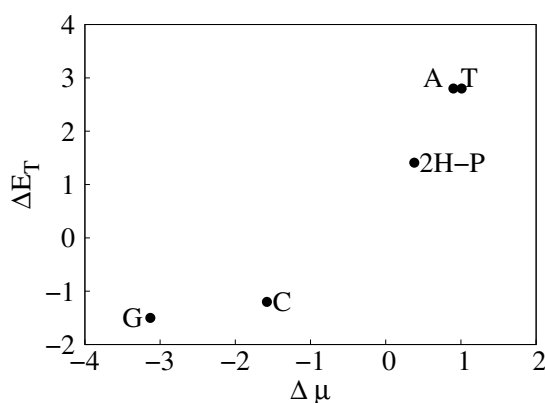


Figura 4.5: Energía de tautomerización contra el cambio del momento dipolar entre las bases aisladas.

drásticamente, más del 60%. Podría pensarse que el incremento del número de moléculas de agua conllevaría a una disminución mayor de la barrera energética, sin embargo, esto no necesariamente ocurre. Por ejemplo, cuando se utilizan dos moléculas de agua en la guanina,  $G \cdot 2H_2O \rightleftharpoons G^* \cdot 2H_2O$ , la barrera energética aumenta de 15.3 a 19.4 kcal/mol a nivel de MP2/6-31G(d) [33]. En esta reacción las moléculas de agua se colocan en el mismo sitio de reacción de tal forma que el equilibrio ocurre a través de una triple migración prototrópica. Para el caso de la citosina, el uso de dos moléculas de agua conlleva a una disminución en la barrera energética de 0.1 kcal/mol, con DFT, B3LYP/6-311+G(2df,2p) [154]. La adición de una molécula más de agua al equilibrio dihidratado aumenta nuevamente la barrera, y la energía de tautomerización también aumenta.

#### 4.1.2.1. Doble migración prototrópica intermolecular

Presentamos los resultados energéticos de seis dímeros que experimentan doble migración prototrópica intermolecular, los cuales se muestran en la Figura 1.8. Este conjunto de reacciones

fue seleccionado para poder extraer información relevante que nos permita deducir el origen de las diferencias entre los mecanismos prototrópicos. En la Figura 4.6 presentamos los perfiles energéticos de estas reacciones y en la Tabla 4.7 se muestran las energías de tautomerización y las barreras energéticas, y en el Apéndice A se presentan las constantes de equilibrio y de velocidad.

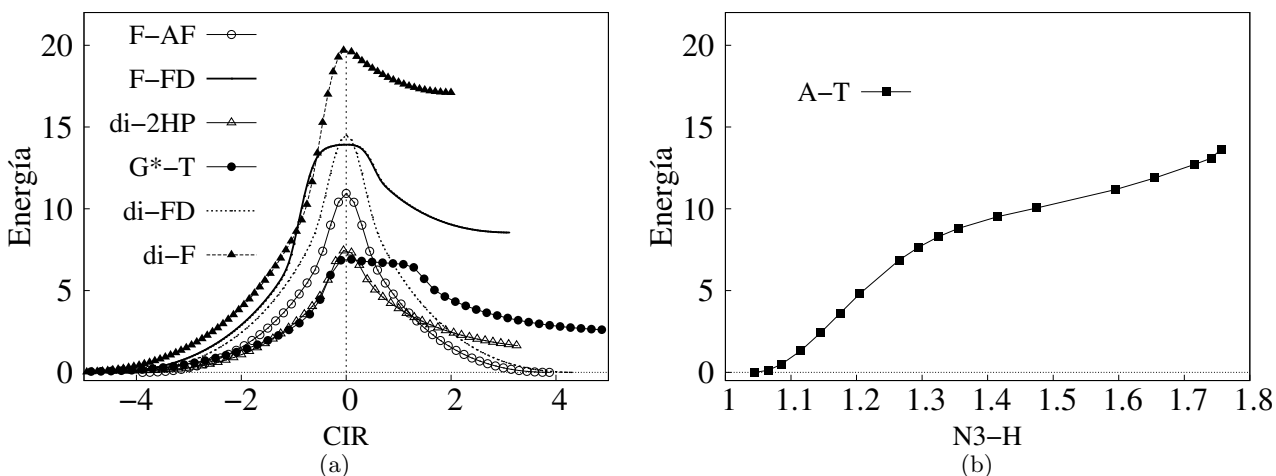


Figura 4.6: Perfiles energéticos para equilibrios tautoméricos en dímeros que presentan DMPI. (a) Dímero de formamida-ácido formamídico,  $F-AF \rightleftharpoons AF-F$ ; dímero de formamida-formamidina,  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$ ; dímero de 2-hidroxipiridina,  $di-2-HP \rightleftharpoons di-2-P$ ; dímero de timina-guanina,  $T-G^* \rightleftharpoons T^*-G$ . dímero de formamida,  $di-F \rightleftharpoons di-AF$ ; (b) Dímero de adenina-timina,  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$ . Las ordenadas tienen la misma escala para fines de comparación.

La tendencia general es que la barrera energética de la DMPI en los dímeros es menor que la que presenta cada uno de los monómeros aislados, incluso menor que para las migraciones prototrópicas asistidas por agua, por lo que el orden de la  $\Delta E^\ddagger$  para estos mecanismos queda de la siguiente manera:  $DMPI < MPAA < MPI$ , y cinéticamente se ven favorecidos en el orden invertido. La  $\Delta E^\ddagger$  disminuye en más de un 50% con respecto al tautomerismo intramolecular de cada monómero. Asimismo, las energías de tautomerización disminuyen como consecuencia de una mayor estabilización del producto debido a los enlaces de hidrógeno en los dímeros, Tabla 4.8.

La primera reacción corresponde a la DMPI en el heterodímero formamida-ácido formamídico, dos tautómeros de la formamida, Figura 1.8 (a). Este dímero presenta dos tipos de tautomerismo, el ceto-enólico y la amina-imina, en los oxígenos O3 y los nitrógenos N1, respectivamente. Esta reacción tiene el mismo sitio reactivo que el par no canónico, G\*-T, Figura 1.8 (f), de aquí la importancia de su análisis. Existe otro dímero de la formamida, el cual está formado por dos

Tabla 4.7: Energías de tautomerización,  $\Delta E_T$ , y barreras energéticas,  $\Delta E^\ddagger$ , con EVPC para las DMPI, correspondientes a la Figura 1.8.

Equilibrio	$\Delta E_T$		$\Delta E^\ddagger$	
	Calculada	Reportada	Calculada	Reportada
F-AF $\rightleftharpoons$ AF-F	0.0	–	6.5	–
di-F $\rightleftharpoons$ di-AF	17.0,17.0	16.8 <sup>a</sup>	15.6,19.0	19.9 <sup>a</sup>
di-FD $\rightleftharpoons$ di-FD	0.00	–	8.7	–
F-FD $\rightleftharpoons$ FA-FD	8.6	8.3 <sup>b</sup>	11.1,13.9	13.0 <sup>b</sup>
di-2HP $\rightleftharpoons$ di-2-P	1.3	2.8 <sup>c</sup>	7.6	11.6 <sup>c</sup>
A-T $\rightleftharpoons$ A*-T*	12.9	–	–	–
G*-T $\rightleftharpoons$ G-T*	2.1	–	3.1	–

En esta tabla incluimos algunas energías sin EVPC (a la derecha del valor de la energía con EVPC) para algunas DMPI, puesto que hay valores reportados en la literatura que no incluyen la EVPC. Los niveles de teoría utilizados para comparar son: <sup>a</sup>MP2/cc-pVQZ [155]. <sup>b</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ [34]. <sup>c</sup>B3LYP/6-311++G(2d,2p) [156].

tautómeros iguales de la formamida, di-F  $\rightleftharpoons$  di-F, Tabla 4.7 segunda fila, en él ocurre la tautomería amida-iminol. Estas reacciones pueden verse como la tautomerización del AF y la F asistida por la formamida, respectivamente; sin embargo, el tipo de tautomerismo influye fuertemente en el aspecto energético de la reacción. La energía de tautomerización es nula para la primera, mientras que para el dímero di-F es grande comparado con el valor promedio que presentan las DMPI. La  $\Delta E^\ddagger$  para la primera reacción, F-AF  $\rightleftharpoons$  AF-F, es alrededor de una tercera parte del de la segunda reacción, di-F  $\rightleftharpoons$  di-AF, lo que nos indica que la autocatálisis de la F se ve más favorecida cuando los tautómeros son diferentes que cuando son similares. Esto se debe en principio al tipo de aceptores y donadores del hidrógeno, como se vera más adelante.

Una cuestión de mucha importancia es el efecto de la energía de vibración de punto cero. Para muchas reacciones que presentan DMPI la barrera energética desaparece cuando se incluye la EVPC, este es el caso de la reacción di-F  $\rightleftharpoons$  di-AF, como se desprende de la Tabla 4.7<sup>i</sup>. La energía de activación para la reacción inversa de este equilibrio es de 2.6 kcal/mol, mientras que la diferencia de la EVPC entre producto y estado de transición es de  $-4.2$  kcal/mol, lo que hace

<sup>i</sup>Una de las razones por la que la barrera energética siempre disminuye cuando se incluye la EVPC se debe a que en el estado de transición el modo normal correspondiente a la coordenada de reacción tiene curvatura negativa y por lo tanto no tiene asociada una energía de vibración de punto cero. La desaparición de la barrera energética depende de la EVPC y de la barrera energética para la reacción inversa del equilibrio.



Tabla 4.8: Energía de interacción,  $\Delta E_{int}$ , para algunos dímeros.

Equilibrio	Reactivos		Productos	
	Calculada	Reportada	Calculada	Reportada
F-AF $\rightleftharpoons$ AF-F	-14.0	–	-14.0	–
di-F $\rightleftharpoons$ di-AF	-13.7	-14.09 <sup>a</sup>	-19.5	–
di-FD $\rightleftharpoons$ di-FD	-13.7	-14.56 <sup>a</sup>	-13.7	-14.56 <sup>a</sup>
F-DF $\rightleftharpoons$ FD-FA	-12.6	-11.6 <sup>b</sup>	-16.9	-19.3 <sup>c</sup>
di-2-HP $\rightleftharpoons$ di-2P	-16.4	–	-20.5	–
A-T $\rightleftharpoons$ A*-T*	-13.4	-13.0 <sup>d</sup>	-28.41	–
G*-T $\rightleftharpoons$ G-T*	-18.05	-16.7 <sup>e</sup>	-28.51	-29.7 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>MP2/aug-cc-pVDZ [157]. <sup>b</sup>CCSD(T)/aug-cc-pVDZ//QCISD/6-31+G(d,p) [158]. <sup>c</sup>MP2/aug-cc-pVDZ [152]. <sup>d</sup>Experimental en el vacío [153]. <sup>e</sup>MP2/6-311++G(d,p)//MP2/6-31(d,p) [49]. <sup>e</sup>MP2/6-311++G(d,p)//MP2/6-31(d,p) [49].

desvanecer el estado de transición.

Comparando los cambios energéticos de las reacciones F-AF  $\rightleftharpoons$  AF-F y G\*-T  $\rightleftharpoons$  G-T\*, vemos que la  $\Delta E^\ddagger$  para la reacción de F-AF es mayor que para la reacción G\*-T, tanto para las reacciones directas como para las inversas, esto se puede entender en términos de la energía de interacción, Tabla 4.8. La energía de interacción de G-T\* básicamente es el doble que el de AF-F, y la barrera energética de la reacción G\*-T  $\rightleftharpoons$  G-T\* es la mitad que la de F-AF  $\rightleftharpoons$  AF-F.

La siguiente reacción corresponde al dímero de la formamidina, Figura 1.8 (b), en la cual la migración de cada hidrógeno produce tautomería amina-imina. Nuevamente, la barrera energética es muy pequeña comparada con la que presenta la MPI en la FD. Puesto que ocurren dos migraciones con el mismo ambiente químico, se puede deducir que la disminución de la barrera energética debido a la autocatálisis es de 35.5 kcal/mol [ $\Delta E^\ddagger(\text{FD}) - \Delta E^\ddagger(\text{di-FD})$ ], es decir, 80 % menor respecto a la MPI en la FD, Tablas 4.1 y 4.7. El efecto de la migración múltiple es muy grande energéticamente.

La cuarta reacción corresponde a la DMPI en el dímero formamida-formamidina, F-FD. En este dímero ocurren tautomerías amida-iminol y amina-imina, a causa de la migración del H entre el N3 y O3 y los dos nitrógenos N1, respectivamente, Figura 1.8 (c). La migración produce el dímero ácido formamídico-formamidina, AF-FD, y puede entenderse como la tautomerización de la F asistida por la FD, F-FD  $\rightleftharpoons$  AF-FD. Estos grupos reactivos y el patrón de los enlaces de hidrógeno están presentes en el par canónico adenina-timina, por lo que algunos investigadores

han utilizado este dímero como modelo para analizar la DMPI en este par [50, 52]. Pese a que la reacción  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$  presenta un estado de transición, la reacción  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  no lo presenta, como se observa en el perfil energético, Figura 4.6 (b), por lo que consideramos que el dímero formamida-formamidina no puede ser un modelo para el análisis de DMPI en el par A-T, sin embargo, se sigue utilizando como lo muestra un artículo reciente [51].

Algunos estudios mencionan la existencia de un estado de transición para la reacción  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  [29, 33, 34, 44–50], sin embargo, la barreras mencionadas son muy pequeñas. Por ejemplo, Noguera *et. al.* [43] reportan un estado de transición para el equilibrio  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  cuya  $\Delta E^\ddagger$  con respecto al tautómero menos estable,  $A^*-T^*$ , es de sólo 0.1 kcal/mol con B3LYP/6-311++g(d,p), valor que está afuera de la precisión que ofrece la metodología. Gorb *et. al.* [27] apelan por un estado de transición para este equilibrio, pero reportan un  $\Delta E^\ddagger$  similar a la energía de tautomerización, la cual es de 12 kcal/mol con respecto a A-T, por lo que no es un estado de transición. Por otro lado, Kryachko [30] ha explorado otra posibilidad diferente a la DMPI debido a que otros autores han mostrado que la formación de  $A^*-T^*$  es energéticamente desfavorable, sin embargo, encuentra que la ruta propuesta, la cual involucra un intermediario y dos estados de transición, es menos favorable aún. En un estudio interesante realizado por Villani [48] se construye la superficie de energía potencial con B3LYP/cc-pVDZ, variando las distancias N3(T)-H3 y N6(A)-H6, Figura 1.8 (f), y concluye que no hay estado de transición. Más aún, la construcción de los perfiles energéticos y la localización del estado de transición en los artículos mencionados lo realizan fijando las distancias entre el aceptor,  $A$ , e hidrógeno,  $R_{A-H}$ , y entre el donador,  $D$ , y el hidrógeno,  $R_{D-H}$ , y optimizando el resto de la molécula en cada paso. Este tipo de cálculos son una forma rápida y conveniente de aproximarse al ET, pero no necesariamente corresponde al punto estacionario sobre la superficie de energía potencial. Esto se debe a que se restringen las dos coordenadas,  $R_{D-H}$  y  $R_{A-H}$ , que son independientes entre sí, pero ambas dependen de la distancia donador-aceptor,  $R_{D-A}$ , y del ángulo que se forma entre la terna  $D$ ,  $H$  y  $A$ , por lo que cuando se libera una de las coordenada  $R_{D-H}$  o  $R_{A-H}$  fijando  $R_{D-A}$  la energía, en general, disminuye. Además, es posible que en un intervalo de la reacción  $R_{D-H}$  o  $R_{A-H}$  no cambien mucho o que su variación no modifique apreciablemente la energía, como sucede con las reacciones que presentan una meseta alrededor del estado de transición en el perfil de energía [40], las cuales son comunes en las DMPI. Por lo tanto, es de esperar que no exista un estado de transición para la reacción  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$ , hecho que corroboramos realizando su búsqueda con diferentes técnicas para localizar estados de transición [131], empleando la teoría de las funcionales de la densidad

con los funcionales B3LYP, PBE y con MP2, con la base orbital 6-311++g(d,p) para todos los cálculos.

Por el otro lado, existe la posibilidad de que se genere  $G^*$ , y en presencia de T se forme el par no canónico  $G^*-T$ . Lo anterior sería una forma de inducir mutación espontánea en el ADN puesto que es parte de la transición del par G-C a A-T [41], Figura 4.7. La secuencia de reacciones de

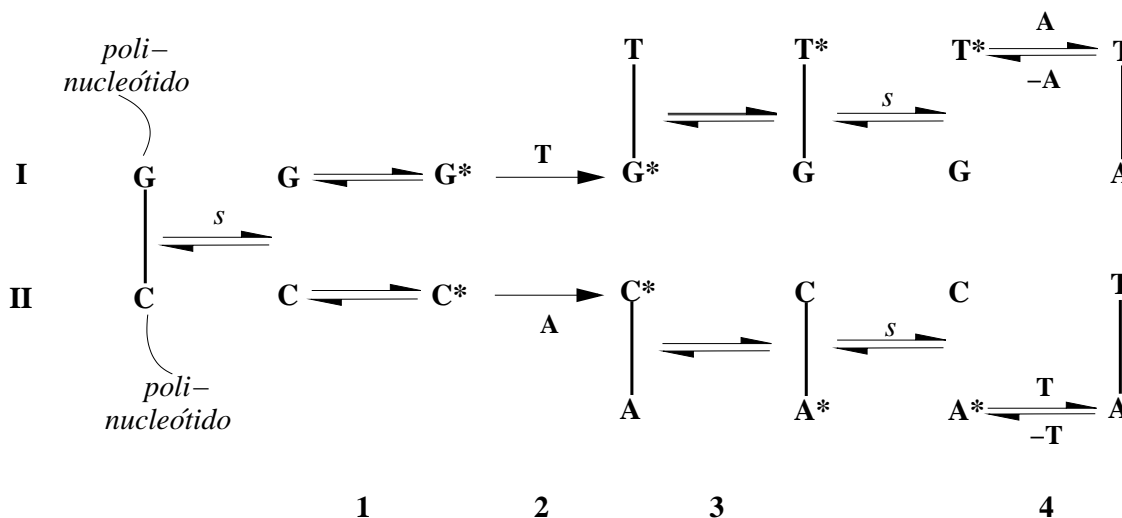


Figura 4.7: Esquema de la transición del par C-G a T-A. Se presentan las reacciones de las dos rutas que generan la transición, ruta I para G y II para C. Las reacciones se nombran con fila y columna, por ejemplo,  $G \rightleftharpoons G^*$  es la reacción I-1.

la transición empieza en una etapa de la síntesis del ADN, donde se separa el par C-G en C y G, etapa  $s$ , Figura 4.7, generando dos rutas para la posible mutación, una para G, ruta I, y otra para C, ruta II. De acuerdo a la ruta I, el siguiente paso es la formación de  $G^*$ , reacción I-1, que en presencia de T, se forma el par  $G^*-T$ , reacción I-2, luego sucede el equilibrio I-3, para generar el par  $T^*-G$ . En una síntesis posterior la apertura del par  $T^*-G$  produce  $T^*$  y este se convierte en T, reacción I-4, y en presencia de A se forma el par T-A. La reacción global es la transición de G-C a A-T [41]. La reacción determinante de la transición del par G-C, ruta I, es  $G \rightleftharpoons G^*$ . Como se mencionó anteriormente, la reacción  $G \rightleftharpoons G^*$  es isoenergética, con  $\Delta E^\ddagger$  muy grande, y una constante de velocidad de  $2.3 \times 10^{-12} s^{-1}$ , Apéndice A. Para el equilibrio  $G^*-T \rightleftharpoons G^*-T$  tanto la barrera energética (3.1 kcal/mol) como la energía de tautomerización (2.1 kcal/mol) son pequeñas y la constante velocidad es de  $5.2 \times 10^{-2} s^{-1}$ . Por lo tanto la reacción  $G \rightleftharpoons G^*$  es la que determina la velocidad de transición; sin embargo, su velocidad de reacción es suficiente para generar una concentración equivalente a la necesaria para producir una tasa de transición que se

observa experimentalmente. Por ejemplo, en *E. Coli* [42], esta constante es de  $(3-9)\times 10^{-10}$ , es decir, una transición en aproximadamente  $1\times 10^{10}$  pares replicados, lo que equivale a una base sustituida en 2000 replications del ADN [74].

Si consideramos la reacciones  $G \rightleftharpoons G^*$ ,  $G^* + T \rightleftharpoons G^*-T$ , y  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ , pasos 1, 2 y 3 de la ruta I, como consecutivas de primer orden y asumimos que en *E. Coli* [42] el tiempo de síntesis del ADN está en el intervalo de 10 a 1000 segundos [32, 42], entonces la concentración<sup>j</sup> de  $G-T^*$ , está en el intervalo de  $2.2\times 10^{-11}$ – $4.6\times 10^{-11}$ , en concordancia con el intervalo experimental. Si se toma en cuenta la monohidratación de G, la concentración de  $G-T^*$  supera el valor experimental, debido a que la constante de velocidad aumenta considerablemente. La existencia de estos pares no canónicos,  $G-T^*$  y  $C-A^*$ , se ha inferido experimentalmente por medio de ensayos directos en el ADN de *Saccharomyces cerevisiae* y en algunas bacterias [159, 160], también se han encontrado durante la transcripción *in vitro* de polideoxipirimidinas de *Escherichia coli* [161], soportando la hipótesis mencionada anteriormente. De la misma manera, existe la posibilidad de que se forme  $C-A^*$  a través de la secuencia de reacciones  $C \rightleftharpoons C^*$  y  $C^*-A \rightleftharpoons C-A^*$ , ruta II Figura 4.7. Para la primera reacción la energía de Gibbs de tautomerización es pequeña, 2.90 kcal/mol, y la constante de velocidad es de  $5.0\times 10^{-20}s^{-1}$ , Apéndice A. La concentración de  $C-A^*$  dependerá del valor de la constante de velocidad de la reacción  $C^*-A \rightleftharpoons C-A^*$ , la cual no fue analizada en este trabajo.

Una característica importante de las DMPI es que hay dos tipos de perfiles energéticos, como se observa en la Figura 4.6 (a). En el primer tipo el estado de transición está localizado en una cima casi plana del perfil y se conoce como reacción tipo meseta [40], las reacciones  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$  y  $G^*-T \rightleftharpoons G-T$  son de esta clase. El otro tipo de reacciones presentan perfiles convencionales y tienen la forma de una parábola invertida. La razón de la diferencia del tipo de perfil entre las reacciones la discutiremos más adelante en términos geométricos y electrónicos.

<sup>j</sup>El conjunto de reacciones consecutivas  $A \rightleftharpoons B \rightarrow X \rightleftharpoons C$  pueden aproximarse a dos reacciones reversibles consecutivas de primer orden  $A \rightleftharpoons B \rightleftharpoons C$ , puesto que para la secuencia  $A \rightleftharpoons B \rightarrow X$  la constante de velocidad,  $k$ , resulta ser

$$k = \frac{k_A k_B}{k_{-A} + k_B}$$

donde  $k_A$ ,  $k_{-A}$  y  $k_B$  son las constantes de velocidad de la reacción de A a B, la inversa de esta reacción, B a A, y de B a X, respectivamente [162]. Si  $k_B \gg k_{-A}$  la ecuación anterior se reduce a  $k \approx k_A$ . El cálculo de la concentración del producto en términos del reactivo para dos reacciones consecutivas reversibles de primer orden,  $A \rightleftharpoons B \rightleftharpoons C$ , viene dada por

$$[C] = \left( \frac{e^{-at}}{a(a-b)} - \frac{e^{-bt}}{b(a-b)} + \frac{1}{ab} \right) k_A k_B [A]_o$$

donde  $a = k_A + k_{-A}$ ,  $b = k_B + k_{-B}$  y  $k_{-B}$  es la constante de velocidad de la reacción de B a C,  $[C]$  es la concentración del producto en el tiempo  $t$ , y  $[A]_o$  es la concentración inicial de A [162].

La 2-hidroxipiridina se dimeriza e isomeriza para producir el dímero de la 2-piridona, di-2-P, a través de una doble tautomerización ceto-enólica, el cual es menos favorecido energéticamente que el dímero de la 2-HP, di-2-HP, Tabla 4.7. El comportamiento de la barrera energética es similar a las de las bases del ADN y presentan el siguiente orden:  $\Delta E^\ddagger(2\text{-HP}) > \Delta E^\ddagger(2\text{-HP}\cdot\text{H}_2\text{O}) > \Delta E^\ddagger(\text{di-2HP})$ .

## 4.2. Cambios geométricos a lo largo de la reacción

En este apartado discutiremos los cambios geométricos que ocurren en el tautomerismo. Puesto que algunas aspectos energéticos de las reacciones químicas las visualizamos mejor a través de cambios geométricos que ocurren en la reacción, sería deseable que pudiéramos escribir el perfil energético de la reacción en términos de las coordenadas internas de las moléculas involucradas. En principio este análisis se puede realizar. Como se mostró en la sección 2.3.3.1, la superficie de energía potencial y la coordenada intrínseca de reacción pueden escribirse en términos de las coordenadas internas. Para ello se debe construir la matriz  $\mathbf{G}$  de la molécula, la cual nos proporciona la transformación de coordenadas, aunque es una tarea complicada para las moléculas poliatómicas. Un ejemplo de esta matriz está dado por la ecuación 2.80 y corresponde a una asignación de coordenadas locales para una molécula triatómica como el HCN. Desafortunadamente el modo normal asociado a la CIR resulta ser una combinación complicada de las  $3N - 6$  coordenadas internas. Por ejemplo, para el HCN es posible seleccionar tres coordenadas internas, que estén

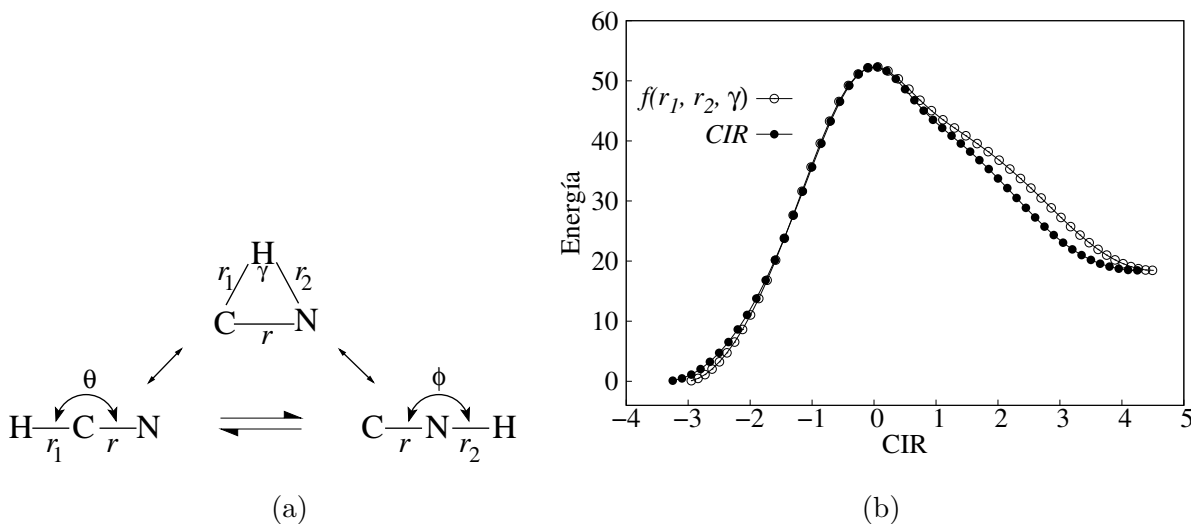


Figura 4.8: (a) Coordenadas internas del HCN. (b) Perfiles energéticos en función de coordenadas internas para el HCN.

directamente relacionados con la matriz  $\mathbf{GF}$  y por lo tanto con el vector asociado de la *CIR* del ET del HCN, y escribir una ecuación aproximada de la coordenada intrínseca de reacción. Así, si se eligen las coordenadas internas  $r$ ,  $r_1$ ,  $r_2$  y  $\gamma$ , Figura 4.8 (a), se tiene la siguiente función<sup>k</sup>:

$$f(r_1, r_2, \gamma) = 0.65r_1 - 0.440r_2 - 0.113 \underbrace{(r_1^2 + r_2^2 - 2r_1r_2\cos\gamma)^{1/2}}_r + 0.435\gamma - 0.426 \underbrace{r_2\sin\gamma/r}_{\sin\theta} \quad (4.1)$$

la cual reproduce el perfil energético de la reacción, Figura 4.8 (b). De esta relación vemos que las contribuciones positivas a la energía son la distancia C-H (donador-hidrógeno),  $r_1$ , y el ángulo C-H-N,  $\gamma$ . Mientras que las contribuciones negativas a la energía son las distancias C-N (donador-aceptor),  $r$ , que corresponde al término  $(r_1^2 + r_2^2 - 2r_1r_2\cos\gamma)^{1/2}$  en la Ecuación 4.1; la distancia N-H, (hidrógeno-aceptor),  $r_2$ , y el ángulo H-C-N,  $\theta$ , equivalente al término  $\sin^{-1}(r_2\sin\gamma/r)$  en la Ecuación 4.1.

Análisis similares al realizado con el HCN para construir la *CIR*, en otras reacciones prototrópicas, nos permite concluir que ciertas combinaciones de las coordenadas internas puras no reproducen la *CIR*, es necesario introducir algunas combinaciones de términos entre ellos, que se pueden identificar con otra coordenada interna y que además permite ver directamente cómo cambia tal coordenada. Con estas observaciones pasamos a analizar las coordenadas locales que más varían en las reacciones prototrópicas.

Encontramos que, en general, la superficie de energía potencial de las migraciones prototrópicas depende fuertemente de la distancia entre el átomo donador y átomo aceptor del hidrógeno,  $R_{D-A}$ . La variación  $R_{D-A}$  a lo largo de la reacción para algunas migraciones representativas de cada grupo se muestra en la Figura 4.9.

En la mayoría de los casos  $R_{D-A}$  decrece inicialmente hasta un valle en la vecindad del ET y después incrementa aproximadamente con la misma razón de cambio como lo hace inicialmente, de tal forma que el cambio es casi simétrico con respecto al ET, este hecho también se ha reportado para la DMPI en el dímero del ácido fórmico [163]. La distancia  $D - A$  caracteriza al tipo de migración: las migraciones intramoleculares presentan una  $R_{D-A}$  menor que las DMPI, mientras que en las MPAA esta distancia es intermedia. También el ángulo  $D - H - A$ ,  $\theta_{D-H-A}$ , y su variación a lo largo de la reacción juegan un papel importante; en la Figura 4.10 se observa su comportamiento para reacciones representativas de los grupos. Como es de esperarse, la variación de  $\theta_{D-H-A}$  muestra que en las migraciones intramoleculares los átomos  $D$ ,  $H$  y  $A$  se alejan mucho

<sup>k</sup>En esta función los coeficientes de las coordenadas internas están normalizados a 1, es decir:  $(\sum_i a_i^2)^{\frac{1}{2}} = 1$  donde  $a_i$  es el coeficiente de la  $i$ -ésima coordenada interna.

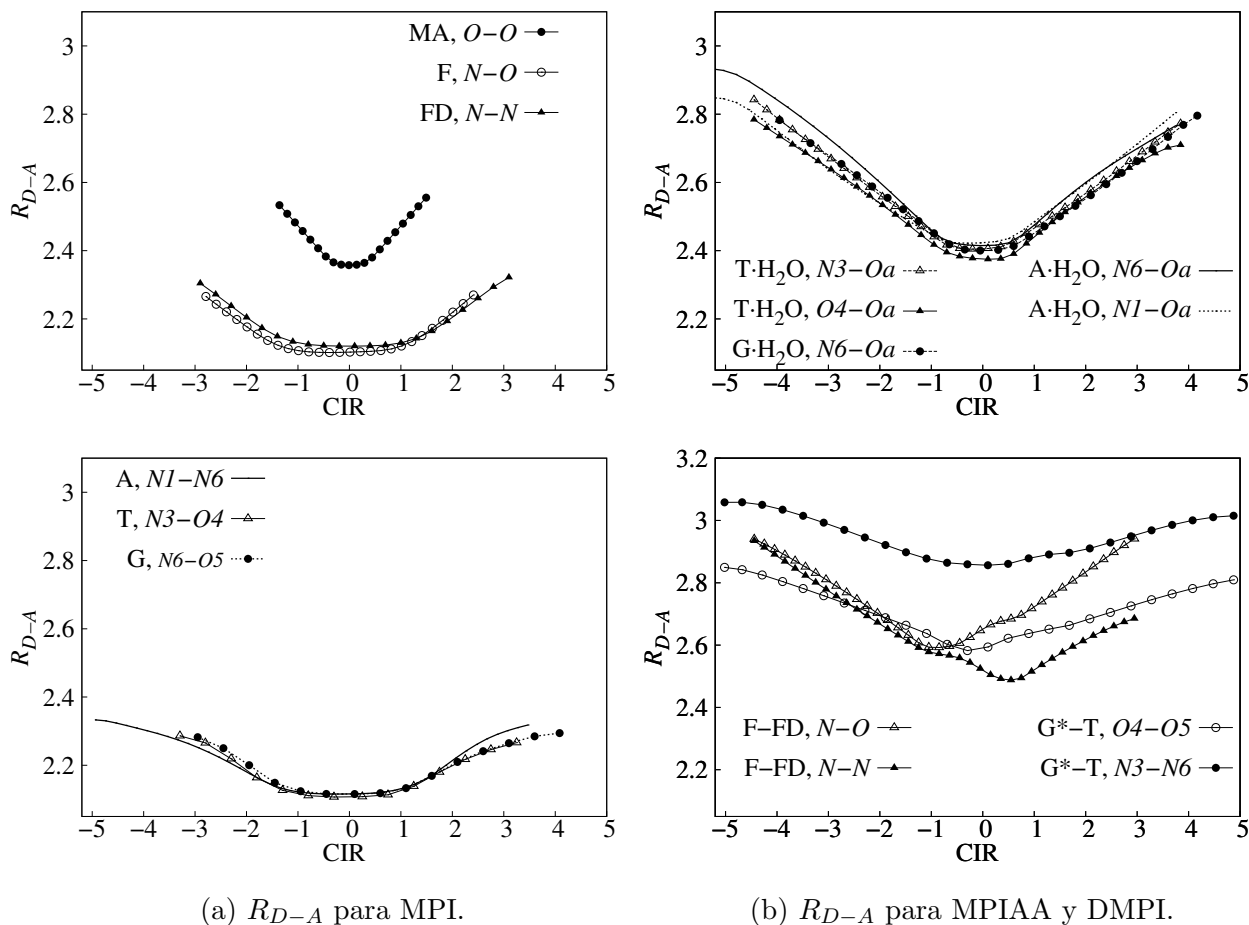


Figura 4.9: Variación de la distancia entre el átomo donador y el átomo aceptor de hidrógeno a lo largo de la reacción. Las ordenadas tienen la misma escala para fines de comparación.

de la linealidad, mientras que en las DMPI el ángulo entre estos átomos casi permanece constante, permitiendo que los enlaces de hidrógeno sean más fuertes. Una característica importante de las DMPI tipo meseta es que en las vecindades del ET el H es colineal con  $D$  y  $A$  y está muy cerca de alguno de los dos, y un movimiento hacia el donador o aceptor no conlleva un mayor cambio energético, siendo este comportamiento el que da origen a la meseta.

El comportamiento del ángulo en las migraciones asistidas por agua es intermedio entre las migraciones intramoleculares y las DMPI. El mayor cambio de estas propiedades geométricas ocurre alrededor del ET.

El malonaldehído es una excepción con una particularidad importante: presenta una distancia  $D - A$  mayor que en una MPI y un ángulo  $D - H - A$  menor que en una DMPI. En otras palabras, estas propiedades geométricas se comportan como si se tratara de una MPAA. Estas características geométricas permiten que la migración del hidrógeno en el malonaldehído mantenga

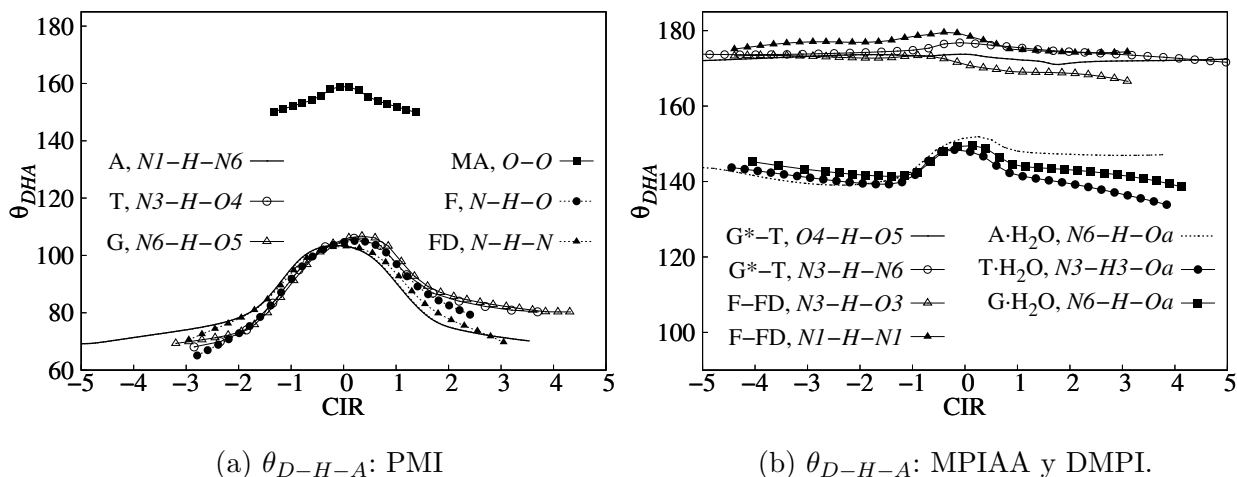


Figura 4.10: Variación de  $\theta_{D-H-A}$  en el transcurso de la reacción para algunas migraciones prototrópicas.

ga durante toda la reacción un enlace de hidrógeno ya sea con el donador o con el aceptor, como se constatará más adelante con el análisis de la densidad electrónica.

### 4.3. Cambios estructurales a lo largo de la reacción

Como se comentó en la sección 2.4.2, las propiedades topológicas de  $\rho(\mathbf{r})$  proveen una definición de la estructura molecular, Definición 4. El grafo molecular porta la información de la conectividad entre átomos y nos permite ver si la topología de  $\rho(\mathbf{r})$  se conserva durante una transformación química; en otras palabras, nos permite analizar la estabilidad estructural a lo largo de la reacción. En términos de la estabilidad estructural las migraciones prototrópicas pueden dividirse en dos conjuntos, dependiendo si las reacciones presentan o no catástrofes.

Para el primer conjunto se preserva la topología de la densidad electrónica a lo largo de la reacción, y por lo tanto el grafo molecular. A este grupo corresponden las MPAA y las DMPI, así como las migraciones prototrópicas intramoleculares que ocurren a través de enlaces de hidrógeno. En la Figura 4.11 presentamos los grafos moleculares de los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial para el equilibrio  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$ , representativa de una MPAA, y en la Figura 4.12 se muestran los grafos moleculares para la migración  $G^* \cdot T \rightleftharpoons G \cdot T^*$ , representativa de una DMPI.

La secuencia de grafos moleculares para los equilibrios muestra que se preserva el número y tipo de puntos críticos a lo largo de la reacción, es decir, todos ellos son estructuralmente estables, ya que no presentan puntos catástrofes. Esta característica estructural es de suma importancia:



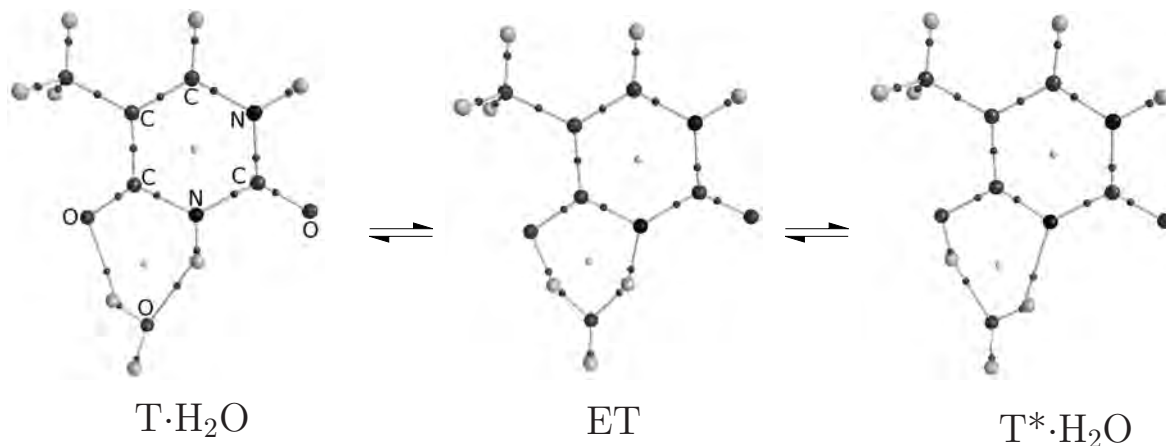


Figura 4.11: Evolución de los grafos moleculares a lo largo de la reacción  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$ . Las esferas grises oscuras y claras denotan los puntos críticos de enlace y de anillo, respectivamente. Los átomos están indicados con el símbolo atómico, y las esferas grises grandes indican los átomos de H.

la ausencia de ruptura y formación de enlaces<sup>1</sup> a lo largo de la reacción conlleva a un cambio energético menor comparado con aquellas reacciones que involucran emergencia y ruptura de enlaces.

El comportamiento estructural de las MPAA y DMPI contrasta fuertemente con las MPI; estas últimas pasan por estructuras topológicamente inestables, es decir, a través de puntos catástrofes. Los casos notables son las migraciones intramoleculares internas que ocurren a través de un enlace por puente de hidrógeno intramolecular, siendo el ejemplo clásico la migración prototrópica en el malonaldehído, Figura 4.13. Como se observa en los grafos moleculares que representan la tautomerización del MA, no hay formación ni ruptura de enlace; esto se debe a que el MA presenta un enlace de hidrógeno intramolecular que se va haciendo más fuerte a medida que avanza la reacción, debido que el donador y aceptor se acercan entre sí, hasta llegar a una mínima distancia y un máximo ángulo  $D-H-A$  en el ET, Figuras 4.9 (a) y 4.10 (a). Esto trae consigo una disminución de la barrera energética (3.1 kcal/mol), comparada con las barreras que presentan las MPI sin enlace de hidrógeno intramolecular. Podría pensarse que esto es un resultado artificial de la simetría del MA, sin embargo, la formamidina, Figura 1.4 (d), tiene la misma simetría en el ET,  $C_{2v}$ , y a pesar de ello su tautomerización no ocurre a través de enlaces de hidrógeno, de ahí que la energía de activación sea muy grande (43.2 kcal/mol). Estos resultados apoyan la hipótesis de la participación del malonaldehído y de otras moléculas con las mismas características estructurales del enlace de hidrógeno en los procesos enzimáticos [11, 19].

<sup>1</sup>O equivalentemente puntos críticos de enlace.

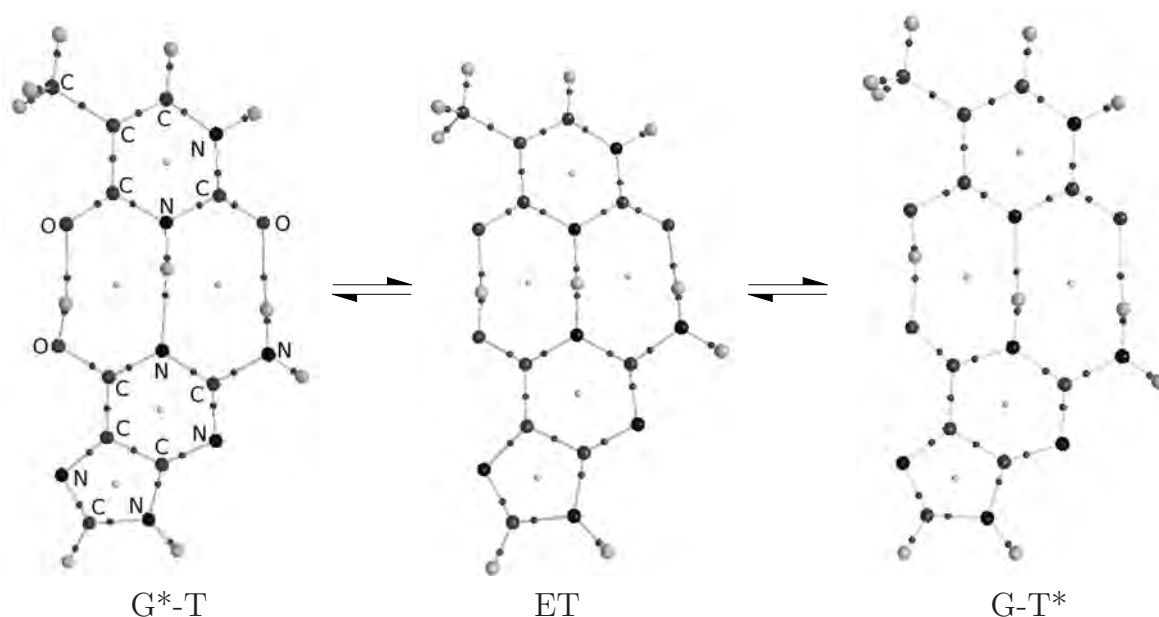


Figura 4.12: Evolución de los grafos moleculares a lo largo de la reacción  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ . El código es el mismo que el de la Figura 4.11.

Tal hipótesis se conoce como *enlace de hidrógeno de barrera baja*. La idea que subyace es la barrera energética baja en la migración del hidrógeno en sistemas como  $O-H \cdots O$  y  $O-H \cdots N$ . Esto se debe a la distancia corta oxígeno-oxígeno,  $d_{O-O}$ , u oxígeno-hidrógeno. Para el primer sistema, cuando la  $d_{O-O}$  disminuye desde 2.8 Å, el cual corresponde a un enlace de hidrógeno convencional, hasta 2.55 Å, el hidrógeno es libre de moverse entre los dos átomos y se forma el enlace de hidrógeno de barrera baja. En los procesos enzimáticos este tipo de enlace disminuye la barrera hasta en 20 kcal/mol [164]. Un ejemplo de este proceso ocurre en las proteasas de la serina, en donde un grupo carbonilo del sustrato forma dos puentes de hidrógeno de barrera baja con la enzima.

Regresando a la clasificación de las migraciones prototrópicas, en el segundo grupo se presenta inestabilidad estructural o catástrofe a lo largo de la reacción, a este conjunto pertenecen las MPI y se clasifican a su vez en dos grupos. En el primero, las reacciones pasan por dos catástrofes de pliegue y por ello se dice que siguen un mecanismo de bifurcación<sup>m</sup>. Para el segundo grupo, las reacciones pasan por una catástrofe umbílica elíptica y siguen un mecanismo de conflicto, sección 2.6.4.

<sup>m</sup>La definición de mecanismo de bifurcación sólo incluye una catástrofe de pliegue. Sin embargo, incluimos la existencia de las dos catástrofes de pliegue en la definición de mecanismo de bifurcación para que abarque toda la reacción química.

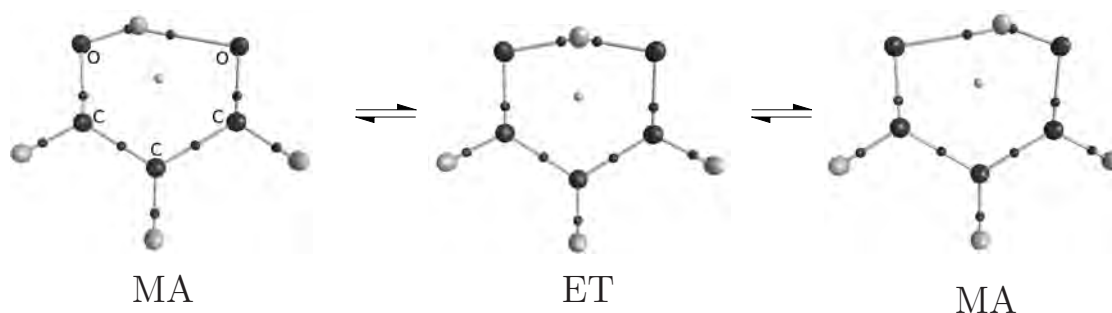


Figura 4.13: Evolución de los grafos moleculares a lo largo de la tautomerización del MA. El código es el mismo que el de la Figura 4.11.

El primer mecanismo de cambio estructural en las MPI puede analizarse comparando directamente los grafos moleculares de la migración en la timina, Figura 4.14, con los esquemas de la Figura 2.4. Esta reacción es representativa de los mecanismos de bifurcación, los cuales involucran tres estructuras estables y dos inestables. Las estructuras estables son la T, el ET y la T\*. La primera estructura inestable ocurre entre la T y el ET, donde el acercamiento del H al N da origen a un punto crítico degenerado, (2,0), el cual se bifurca en dos: un punto crítico de anillo y uno de enlace; este último da origen al enlace N3-H. A medida que progresa la reacción el hidrógeno se acerca más al nitrógeno hasta llegar a ser estructuralmente estable, pero no energéticamente, es decir el ET. El mayor acercamiento del hidrógeno hacia el nitrógeno conlleva a que el pcA se acerque más al pcE(H-O), de tal forma que en el segundo punto catástrofe ocurre el desvanecimiento del enlace O-H, debido a la fusión del pcA y el pcE(H-O). Después de este punto, el hidrógeno sigue su movimiento hacia el N hasta generar la estructura estable T\*.

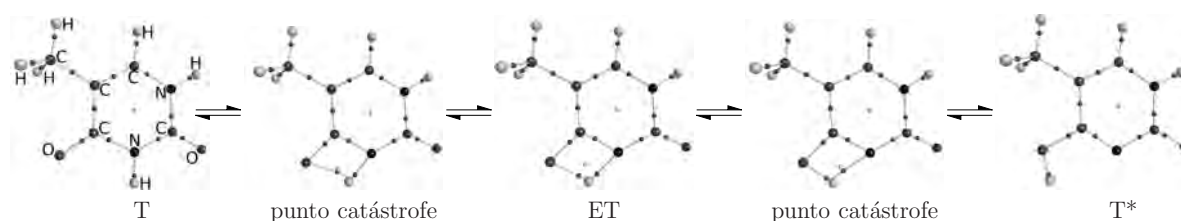


Figura 4.14: Evolución de los grafos moleculares a lo largo de la tautomerización de la timina.

El mecanismo de conflicto lo analizaremos comparando los grafos moleculares de la tautomerización del HCN, Figura 4.15, con los esquemas presentados en la Figura 2.7.

La migración del H en el HCN no ocurre a través de puntos degenerados (2,0), sino a través

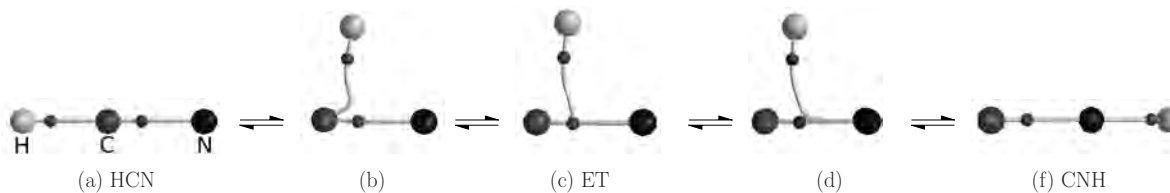


Figura 4.15: Evolución de los grafos moleculares a lo largo de la tautomerización del HCN. El código es el mismo que el de la Figura 4.11

de una estructura de conflicto, que en este caso coincide con el ET, Figura 4.15 (c). En esta estructura el N y C compiten por el H. Un cambio infinitesimal de la posición del H hace que se enlace al N o al C, pero no a ambos átomos, Figura 4.15 (b) y (d), posteriormente evolucionan hacia alguna de las dos estructuras estables: HNC y CNH, Figura 4.15 (a) y (f), respectivamente. El ET es estructuralmente inestable y corresponde a la intersección no transversa entre la variedad inestable del punto crítico de enlace que conecta el H y el  $pcE(C-N)$ , o trayectoria de enlace, con la variedad estable del  $pcE(C-N)$  o superficie interatómica, Figura 2.7 b, con A = carbono, B = nitrógeno y C = hidrógeno, respectivamente.

A modo de resumen, de las nueve MPI analizadas en este trabajo sólo el tautomerismo del MA no presenta catástrofes. La isomerización del HCN presenta una catástrofe umbílica elíptica, por lo que el tautomerismo ocurre a través de un mecanismo de conflicto. El resto de las MPI presentan una catástrofe de pliegue por lo que ocurren a través de un mecanismo de bifurcación. Las DMPI y la MPAA no presentan catástrofes y son energéticamente las más favorables comparadas con las MPI.

#### 4.4. Descriptores de la densidad electrónica y caracterización de enlace

Los puntos críticos de la  $\rho(\mathbf{r})$  dictan la conectividad entre los átomos de la molécula, sin embargo, no contienen toda la información física de la interacción entre ellos, por lo que es necesario complementar dicha información a través de propiedades del campo escalar,  $\rho(\mathbf{r})$ , de las propiedades atómicas y de la densidad de pares. El análisis de cuáles átomos y enlaces participan directamente en la tautomerización, así como la evolución de los enlaces a lo largo de la reacción, nos permite saber en qué parte de la reacción ocurren los mayores cambios electrónicos. Este conocimiento nos ayuda a entender y explicar otras propiedades no electrónicas que varían en la reacción.

El conocimiento que nos da la densidad electrónica en el punto crítico de enlace puede usarse para caracterizar parcialmente la interacción entre los átomos involucrados en el tautomerismo, sección 2.4.1. Aparte del valor de la densidad electrónica en el pcE, otras propiedades útiles para la caracterización de los enlaces son el Laplaciano de la densidad electrónica, las densidades de energía cinética y potencial, sección 2.4.5. Una manera de obtener la información complementaria de las interacciones en un sistema es a través de la densidad de pares, vía el índice de deslocalización electrónica, sección 4.4.3. Estos tres grupos de propiedades los analizaremos por separado en las siguientes subsecciones.

#### 4.4.1. Densidad electrónica

Las Figuras 4.16 y 4.17 contienen las gráficas que muestran la variación de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace,  $\rho_b$ , involucrados en la reacción. Las reacciones que se presentan en las gráficas son representativas de cada grupo de migración: MPI, MPAA y DMPI. La tendencia general del decaimiento de  $\rho_b$  para la ruptura de enlace, o el aumento de  $\rho_b$  para

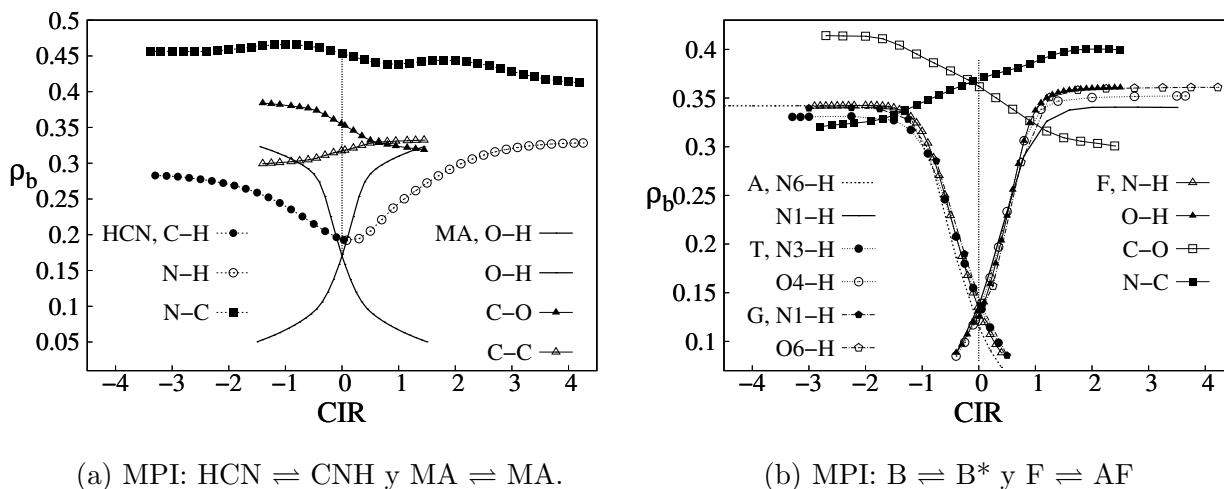


Figura 4.16: Densidad electrónica en el punto crítico de enlace,  $\rho_b$ , a lo largo de la reacción para algunos equilibrios. Las ordenadas tienen la misma escala para fines de comparación.

la formación de enlace, en el transcurso de la reacción coincide con lo esperado. Por ejemplo, la densidad en el punto crítico de enlace donador-hidrógeno,  $\rho_b(D-H)$ , disminuye con el progreso de la reacción, desde un valor entre  $0.30-0.35 e/\text{\AA}^3$  hasta uno entre  $0.05-0.10 e/\text{\AA}^3$ ; este último valor depende de si el mecanismo pasa o no por una catástrofe.

Para el caso de las MPI con catástrofes,  $\rho_b$  del  $\rho_b(D-H)$  disminuye desde un valor ca-

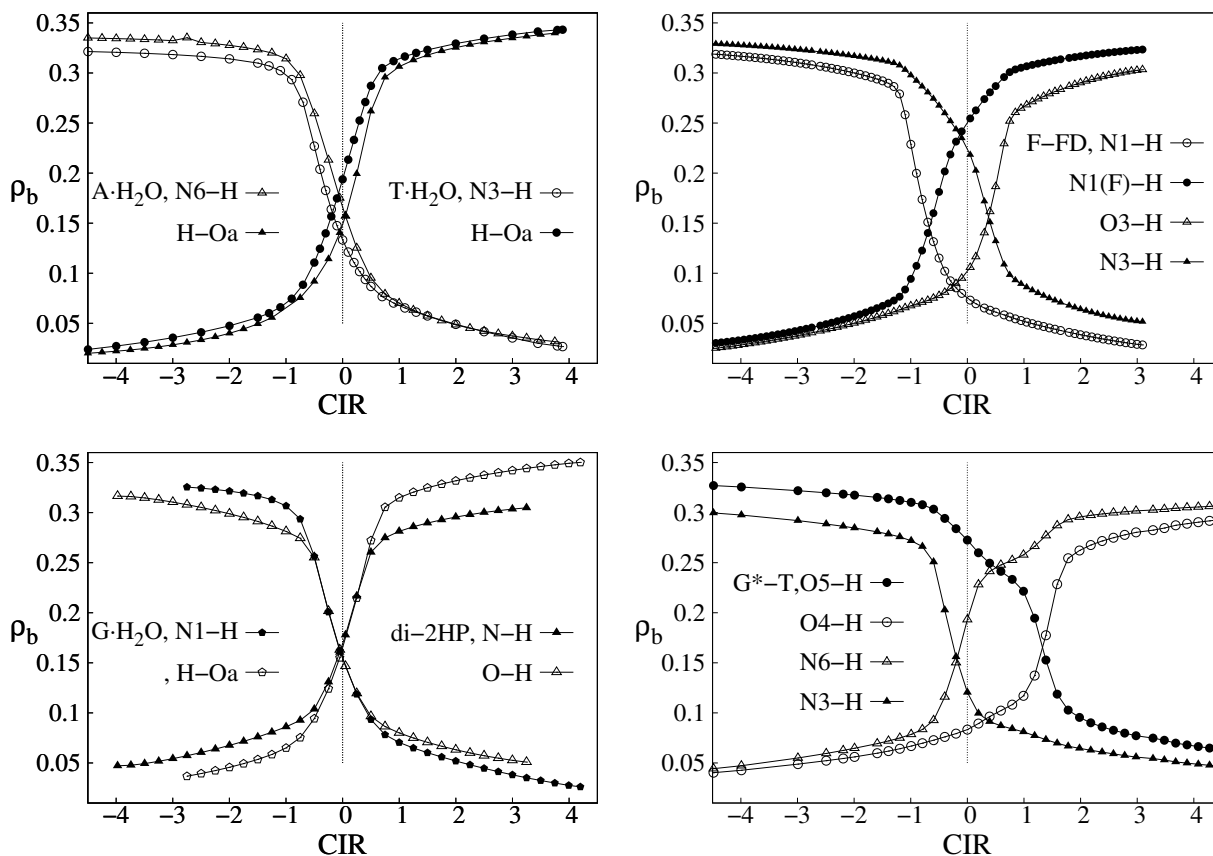
racterístico de un enlace covalente<sup>n</sup> hasta un valor menor dictado por el mecanismo estructural. En el de conflicto, el valor de  $\rho_b$  en el punto crítico de enlace donador-hidrógeno es muy grande inmediatamente antes de desvanecerse el enlace. Por ejemplo, en la isomerización del HCN, Figura 4.16 (a), el valor  $\rho_b$  para el enlace C-H es de  $0.20 e/\text{Å}^3$  inmediatamente antes de la catástrofe. Para el caso del mecanismo de bifurcación, el pcE desaparece con un valor de  $\rho_b$  aproximado a  $0.1 e/\text{Å}^3$ , Figura 4.16 (b). Para ambos mecanismos el valor de la densidad inmediatamente antes de desaparecer el enlace está por arriba de  $\rho_b$  correspondiente a un enlace de hidrógeno. Este comportamiento contrasta fuertemente con la MPI que sucede en el MA, donde pese a que  $\rho_b$  del pcE(O-H) disminuye a un valor menor que para el pcE(C-H) del HCN, Figura 4.16 (a), en ningún momento se desvanece el punto crítico. El mecanismo sucede a través de un enlace de hidrógeno<sup>n</sup>, por lo que no hay cambios súbitos en la densidad electrónica y la topología de  $\rho(\mathbf{r})$  no cambia durante la reacción.  $\rho_b$  para el punto crítico de enlace aceptor-hidrógeno, pcE(H - A), se comporta de forma complementaria a la  $\rho_b$  de un punto crítico de enlace donador-hidrógeno: pcE(H - A) emerge inmediatamente después de un punto catástrofe y aumenta hasta tener un valor típico de un enlace covalente.

Para las MPAA y las DMPI el valor de  $\rho_b$ , del pcE(D - H), cambia desde uno correspondiente al de un enlace covalente hacia otro típico de un EH, mientras que  $\rho_b$  para el enlace A - H lo hace de manera opuesta: de un EH a un covalente, Figura 4.17. La densidad del pcE entre el donador y el carbono, D-C, aumenta a lo largo de la reacción, y  $\rho_b$  para el enlace entre el aceptor y el carbono disminuye en la misma cantidad. Este resultado puede verse en la formamida, Figura 4.16 (b), y es el patrón de comportamiento que presentan ambos enlaces en los sistemas analizados. Puesto que el cambio neto de  $\rho_b$  para cualquier tautomerización es similar para ambos enlaces, alrededor de  $0.1 e/\text{Å}^3$ , podemos suponer que esta variación indica un cambio de orden de enlace<sup>o</sup>. El cambio neto de  $\rho_b$  para los enlaces donador-carbono adyacente, D-C, y carbono adyacente-aceptor, C-A, se ha visto en datos experimentales y teóricos [166], por lo que si consideramos esta diferencia de  $\rho_b$  como criterio para establecer un orden de enlace, recuperamos un ingrediente esencial de la definición clásica del tautomerismo: la migración del H conlleva un cambio de orden de enlace en

<sup>n</sup>En los sistemas analizados encontramos que el valor de  $\rho_b$  para los enlaces covalentes cae entre  $0.30-0.35 e/\text{Å}^3$ , y para los enlaces de hidrógeno está entre  $0.02-0.04 e/\text{Å}^3$ . Estos resultados coinciden con los reportados en la literatura [165, 166].

<sup>n</sup>Acompañado de un corta distancia O-O y de una linealidad en la terna O-H-O.

<sup>o</sup>Este concepto lo discutiremos mas adelante, sin embargo, con orden de enlace nos referimos a la noción de la multiplicidad de enlace y su relación directa con la densidad electrónica en el punto crítico de enlace.



(a)  $B \cdot H_2O \rightleftharpoons B^* \cdot H_2O$  y  $di-2HP \cdot H_2O \rightleftharpoons di-2P$ . (b)  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$  y  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ .

Figura 4.17: Densidad electrónica en el punto crítico de enlace,  $\rho_b$ , a lo largo de la reacción para: (a) mecanismos sincrónicos en bases monohidratadas y di-2HP y (b) mecanismos asincrónicos en DMPI con perfil tipo meseta.

la dirección opuesta hacia donde migra el HP. Este aspecto se tratará más adelante en el contexto del índice de deslocalización electrónica.

Lo más notable del análisis de  $\rho_b$ , y de algunos de sus descriptores, es que nos revela la secuencia de formación y ruptura de los enlaces y la evolución del tipo de enlace a lo largo de la reacción, es decir, nos indica el carácter sincrónico o asincrónico del proceso.

En las migraciones intramoleculares el valor de  $\rho_b$  del pcE(D-H) disminuye con el progreso de la reacción hasta cambiar a un punto crítico degenerado, el cual ocurre en el ET o inmediatamente después del ET, en aproximadamente 0.5 unidades de la CIR, Figura 4.16. Por otro lado, en el ET o en su cercanía, el punto crítico del enlace-aceptor hidrógeno emerge, y  $\rho_b$  incrementa hasta tomar un valor típico de un enlace covalente en el producto, Figura 4.16. En ambos casos los valores

<sup>P</sup>Esta particularidad marca la diferencia entre tautomerismo y las reacciones ácido base.

de la  $\rho_b$  son muy similares en el ET. Por ejemplo,  $\rho_b$  para el enlace H–N en la isomerización del HCN, Figura 4.16 (a), disminuye hasta un valor de aproximadamente  $0.2 \text{ e}/\text{\AA}^3$  en el ET; con ese mismo valor de  $\rho_b$  emerge el pcE(H–C) e incrementa hasta uno característico de un enlace covalente polar en el producto, NCH. En otras palabras, la ruptura y formación de los enlaces ocurren uno seguido del otro, de forma asincrónica. En las otras migraciones intramoleculares, como en la bases del ADN, Figura 4.16 (b), la formación del enlace  $A - H$  inicia un poco antes de que la ruptura del enlace  $D - H$  sea completa, de tal forma que  $\rho_b$  toma un valor muy similar para ambos enlaces en el ET, por esta razón este proceso es asincrónico. Lo anterior indica que en el ET el hidrógeno interactúa con la misma magnitud tanto con  $D$  como con  $A$ . Puesto que  $\rho_b$  para pcE( $D - H$ ) y pcE( $A - H$ ) son iguales, antes o después lo hace de forma completamente diferente y abrupta.

En las MPAA el cambio que experimentan los enlaces inicia simultáneamente: el valor  $\rho_b$  para el enlace  $D - H$  disminuye con la misma razón de cambio con lo que incrementa para el enlace  $A - H$ , y toma prácticamente el mismo valor para ambos enlaces en el ET, Figuras 4.17 (a). El cambio de un enlace de hidrógeno a un enlace covalente y de uno covalente a un EH es un proceso sincrónico, puesto que el  $D - H$  evoluciona desde un enlace covalente a un enlace de hidrógeno y el enlace  $A - H$  lo hace de forma inversa.

En las dobles migraciones prototrópicas intermoleculares el cambio del tipo de enlace de las interacciones involucradas puede ocurrir de forma asincrónica o sincrónica, dependiendo del tipo de perfil energético que presenta la reacción. Los procesos asincrónicos toman lugar en las reacciones que presentan un perfil energético tipo meseta y los sincrónicos ocurren en las reacciones con perfil parabólico invertido. En los procesos asincrónicos  $\rho_b$ , para los dos enlaces involucrados, toma el mismo valor ya sea antes o después del ET<sup>9</sup>. Encontramos que las migraciones en los equilibrios  $F\text{-}FD \rightleftharpoons AF\text{-}FD$  y  $G^*\text{-}T \rightleftharpoons G\text{-}T^*$  ocurren de manera asincrónica, Figura 4.17 (b). En el sistema  $F\text{-}FD$  la migración del H en la región N1-H-N1, Figura 1.8 (c), es asincrónico previo, mientras que la migración del H en la región N3-H-O3 ocurre a través de un proceso asincrónico tardío. Para el equilibrio  $G^*\text{-}T \rightleftharpoons G\text{-}T^*$ , la migración del H en la región N3-H-N6 es asincrónico previo, y en la región O5-H-O4 es asincrónico tardío. Para estos dos mecanismos el carácter asincrónico tiene una correlación con el ancho de la meseta del perfil: entre más extensa es la meseta más asincrónico es el proceso. Este es el motivo por el que la reacción  $G^*\text{-}T \rightleftharpoons G\text{-}T^*$

<sup>9</sup>Proponemos llamarle asincrónico previo cuando el par de enlaces involucrados presentan el mismo valor de  $\rho_b$  antes del ET, y asincrónico tardío cuando el par de enlaces presentan el mismo valor de  $\rho_b$  después del ET.



tiene un carácter más asincrónico que el equilibrio  $F\text{-FD} \rightleftharpoons AF\text{-FD}$ . Esta generalización explica por qué las DMPI con perfil energético sin meseta son completamente sincrónicos. Los dímeros analizados que presentan mecanismo sincrónico son el di-2HP, Figura 4.17 (a), di-FD y F-AF.

Este resultado revela un aspecto importante del tautomerismo: en los procesos asincrónicos con DMPI el H en el ET no interacciona con la misma intensidad con el  $D$  y el  $A$ , puesto que  $\rho_b$  para los enlaces  $D-H$  y  $A-H$  no tiene el mismo valor. Por ello, como veremos en la siguiente sección, para estas reacciones el ET es un zwitterión, en contraste con los procesos sincrónicos con perfil energético tipo parabólico invertido.

Hasta aquí solamente hemos analizado la variación de  $\rho_b$  en función de la  $CIR$ . Un análisis similar, usando como variables la distancia donador-hidrógeno o aceptor-hidrógeno, también manifiesta una tendencia general, a saber,  $\rho_b$  decae exponencialmente en función de  $R_{D-H}$  o  $R_{A-H}$ , como se observa en la Figura 4.18.

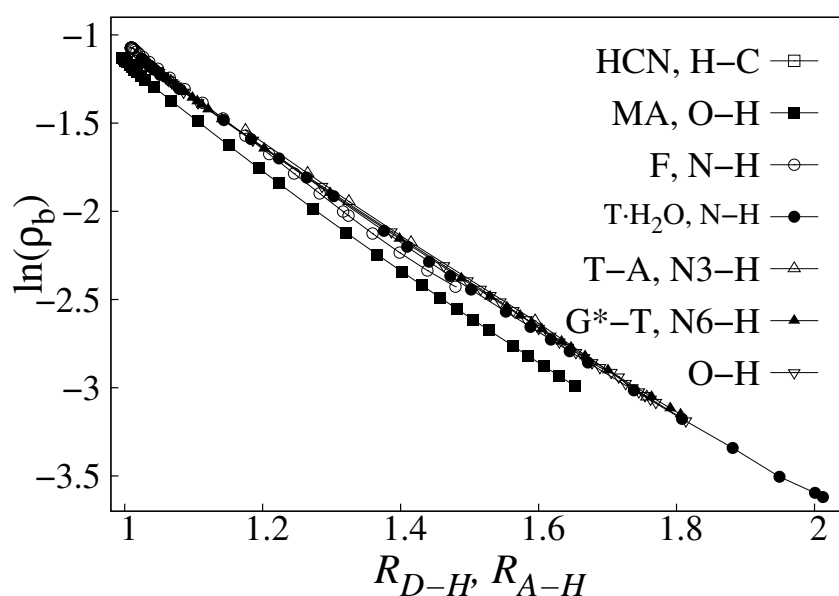


Figura 4.18:  $\ln(\rho_b)$  en función de la distancia donador-hidrógeno,  $R_{D-H}$  o aceptor-hidrógeno,  $R_{A-H}$ . Las reacciones prototrópicas mostradas se seleccionaron para cubrir todos los tipos de mecanismos tautoméricos.

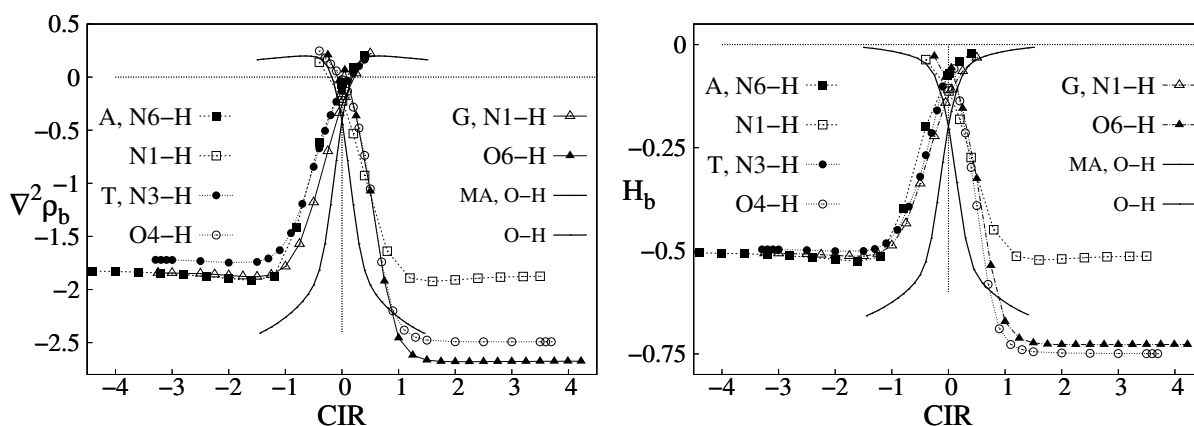
Esta figura muestra varios aspectos relevantes de las migraciones. La ventana de variación de  $\rho_b$  y  $R_{D-H}$  o  $R_{A-H}$  va de 0.001 a  $0.35 e/\text{\AA}^3$ , y de 0.98 a 2.1  $\text{\AA}$ , respectivamente, lo que indica que la variación del enlace efectivamente ocurre de un EH a uno covalente. Los resultados concuerdan bien con los parámetros geométricos y electrónicos para estos tipos de enlace. Ambos parámetros tienen una relación exponencial, como se puede apreciar en la Figura 4.18, en la cual se grafica

el logaritmo natural de  $\rho_b$ ,  $\ln(\rho_b)$ , contra la distancia  $R_{D-H}$  o  $R_{A-H}$ . Se hicieron correlaciones lineales entre  $\rho_b$  del  $\text{pcE}(D-H)$  y  $R_{D-H}$ , y entre  $\ln(\rho_b)$  del  $\text{pcE}(A-H)$  y  $R_{A-H}$  para el o los H que migran. Para todas las reacciones los coeficientes de correlación lineal,  $r^2$ , están por arriba de 0.99. Se han reportado resultados similares entre  $\ln(\rho_b)$  y  $R_{D-H}$ , tanto con datos experimentales como con datos teóricos, involucrando sólo geometrías en equilibrio [167–169].

Este análisis nos muestra que la relación exponencial entre  $\rho_b$  y  $R_{D-H}$  y  $R_{A-H}$  se cumple para todas las geometrías a lo largo la reacción, por lo que la relación entre  $\rho_b$  y  $R_{D-H}$  para los puntos estacionarios es un caso particular de esta tendencia general. Además, nos explica por qué la barrera energética en las MPAA, en las DMPI y en el MA es menor que en las MPI: en las primeras,  $R_{D-H}$  y  $R_{A-H}$  son más cortas que en las MPI, por lo que en el ET el H interacciona tanto con el donador como con el aceptor de manera más intensa que en las MPI. Para las MPI en el ET, o se desvanece una interacción, como es el caso del HCN, o no se forma un EH, como en las bases del ADN, en donde las distancias  $R_{D-H}$  y  $R_{A-H}$  aumentan y el ángulo  $A-H-D$  disminuye.

#### 4.4.2. Laplaciano de la densidad electrónica y densidad de energía electrónica

La evolución de  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$  a lo largo de la tautomerización para los enlaces  $D-H$  y  $H\cdots A$  se muestran en las Figuras 4.19 y 4.21. Las gráficas corresponden a las mismas reacciones que se presentaron en el análisis de la densidad electrónica. Estas propiedades presentan tendencias



(a)  $\text{MA} \rightleftharpoons \text{MA}$  y  $\text{B} \rightleftharpoons \text{B}^*$

(b)  $\text{MA} \rightleftharpoons \text{MA}$  y  $\text{B} \rightleftharpoons \text{B}^*$ .

Figura 4.19: Laplaciano de la densidad electrónica y densidad de energía electrónica en el punto crítico de enlace a lo largo de la migración prototrópica intramolecular.

generales en cada tipo de migración y se resumen en la Tabla 4.9 sólo para el enlace  $D-H$ , puesto que  $H\cdots A$  se comporta de forma complementaria.

Tabla 4.9: Valores de  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$  para el enlace  $D-H$  a lo largo de la migración.

Migración	Reactivo	ET	Producto
MPI	$(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b \approx 0, H_b < 0)$ <i>ICA</i>	
MPAA	$(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b > 0, H_b > 0)$ <i>ICC</i>
DMPI	[a] $(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b > 0, H_b > 0)$ <i>ICC</i>
	[b] $(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ <i>ICA</i>	$(\nabla^2\rho_b > 0, H_b < 0)$ <i>ICC</i>

En las MPI el enlace  $D-H$  evoluciona de una interacción de capa abierta, *ICA* ( $\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$ , a una interacción de capa cerrada, *ICC* ( $\nabla^2\rho_b, H_b) > 0$ , inmediatamente antes del punto catástrofe, ya que en este punto crítico el enlace se desvanece. Desde el punto de vista de la nomenclatura convencional, el enlace  $D-H$  cambia de un enlace covalente a uno no covalente. Por el otro lado, el enlace  $D \cdots H$  cambia de una *ICC* a una *ICA*. Los enlaces donador-carbono y carbono-aceptor permanecen como interacciones de capa abierta a lo largo de la reacción. En las MPI sin catástrofes, como en el malonaldehído, la interacción  $D-H$  cambia de una capa abierta o covalente ( $\nabla^2\rho_b, H_b) < 0$  a una de capa cerrada ( $\nabla^2\rho_b > 0, H_b < 0$ ). Sin embargo, como  $H_b < 0$ , ésta puede también considerarse como intermedia entre las interacciones cerrada y abierta, o convencionalmente, un enlace parcialmente covalente.

En las MPAA ambas interacciones  $D-H$  se transforman de *ICA* o enlaces covalentes a una *ICC* o EH, sin embargo, existe una diferencia entre los valores de  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$ . Por ejemplo, para el equilibrio  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$ , las migraciones ocurren en las regiones  $N3-H3 \cdots Oa$  y  $Oa-Ha \cdots O4$ , Figura 1.7 (a). Los enlaces  $N3-H3$  y  $Oa-Ha$  se transforman a  $N3 \cdots H3$  y  $Oa \cdots Ha$ , respectivamente, pero  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$  son menores para  $Oa \cdots Ha$  que para  $N3 \cdots H3$ , Figura 4.20. Esto se debe parcialmente a que el donador y aceptor del hidrógeno son del mismo elemento en la terna  $Oa-Ha \cdots O4$ , dándole un carácter más covalente a estos enlaces que a  $N3 \cdots H3$ . Además, la distancia entre  $Oa-Ha$  es menor que la distancia  $N3-H3$  debido al carácter más electronegativo del oxígeno.

En las DMPI cada enlace  $D-H$  cambia de una *ICA* a *ICC*. Sin embargo, existen dos casos que merecen un comentario. En la primera situación, Tabla 4.9 fila [a], ambos descriptores para el

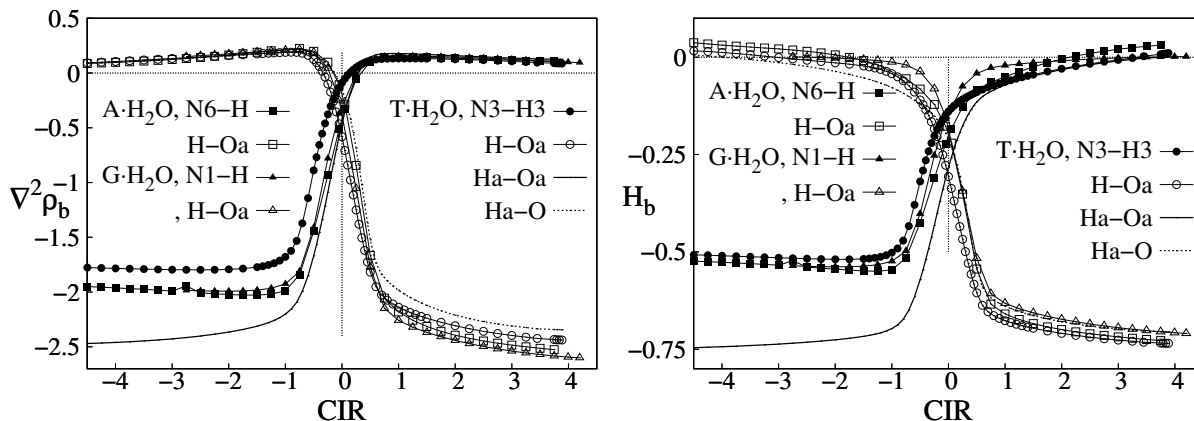


Figura 4.20: Laplaciano de la densidad electrónica y densidad de energía electrónica en el punto crítico de enlace a lo largo de las MPAA.

enlace  $D-H$ ,  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$  cambian de signo al pasar de reactivos a productos. Mientras que para el segundo caso, Tabla 4.9 fila [b], sólo cambia de signo  $\nabla^2\rho_b$ , por lo que al igual que en el caso del MA, el enlace  $D\cdots H$  en el producto es intermedio entre una  $ICA$  y una  $ICC$  o parcialmente covalente, ( $\nabla^2\rho_b > 0$ ,  $H_b < 0$ ). El signo de  $H_b$  no cambia debido a que la densidad electrónica sigue siendo alta en el punto crítico de enlace pero ya no está concentrada como en una  $ICA$ . El primer caso de estas situaciones ocurre en la reacción  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$ , en los dímeros de la  $FD$  y de la  $F$ , Figura 4.21, donde el valor de  $\rho_b$  para el enlace  $A\cdots H$  es menor a  $0.05 e/\text{\AA}^3$ , Figura 4.16 (b). El segundo caso se presenta en el equilibrio  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  y en el dímero de la 2-HP, Figura 4.21, y en estas reacciones, el valor de  $A\cdots H$  en el producto es mayor a  $0.05 e/\text{\AA}^3$ , Figura 4.16 (b).

Lo más importante de este análisis es que podemos obtener información de la estructura electrónica del estado de transición examinando el estado evolutivo en el ET de las interacciones que participan directamente en la reacción. En las Figuras 4.19 y 4.21 observamos que existe una tendencia general para cada grupo de reacciones en el estado de transición:

(a) En las MPI ocurren dos situaciones que dependen de si la reacción pasa o no por una catástrofe. En la primera,  $\nabla^2\rho_b$  de los enlaces  $D-H$  y  $A-H$ , en el estado de transición, tiene un valor negativo muy pequeño, cercano a cero, y  $H_b$  es aproximadamente  $-0.1$  ua, siendo estas interacciones de capa abierta o enlaces covalentes. Esta tendencia abarca todos los mecanismos que presentan algún tipo de catástrofe. En la segunda situación, reacciones sin catástrofes, representado por el MA,  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$  para los enlaces  $D-H$  y  $A-H$  en el ET tiene valores negativos muy grandes, Figura 4.19, por lo que los enlaces son también covalentes. De esto se puede decir

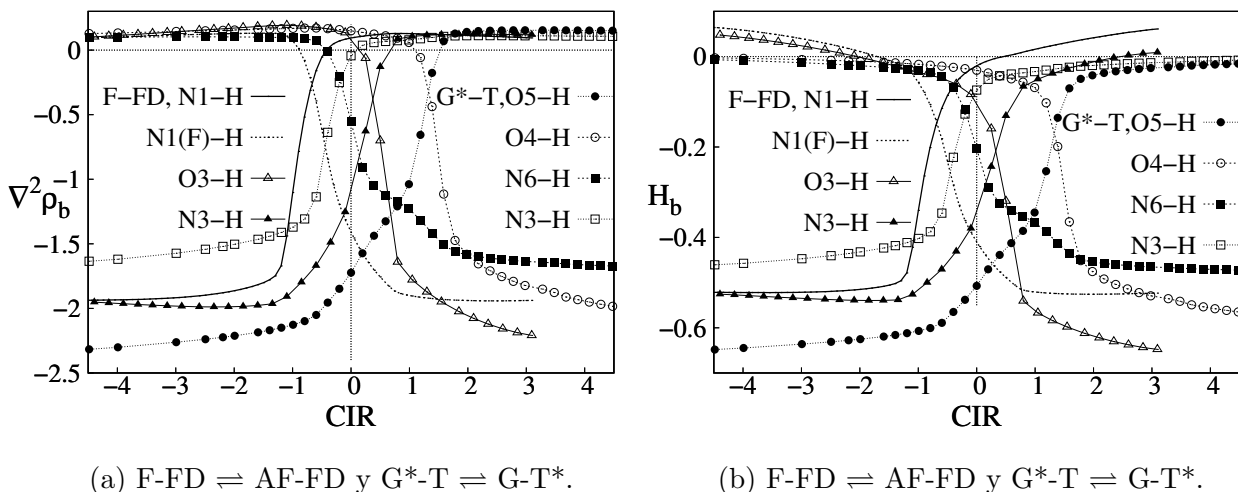


Figura 4.21: Laplaciano de la densidad electrónica,  $\nabla^2\rho_b$ , y densidad de energía electrónica en el punto crítico de enlace,  $H_b$ , a lo largo de la reacción para algunas DMPI.

que los ET de las MPI sin catástrofes tienen un mayor carácter covalente que aquellas que presentan catástrofes. Los valores y signos  $\nabla^2\rho_b$  y  $H_b$  reflejan el carácter sincrónico del proceso e indican que en el ET el hidrógeno que migra presenta la misma magnitud y tipo de interacción con el donador y aceptor.

(b) En el ET de todas las migraciones asistidas por agua los valores de  $\nabla^2\rho_b$  y de  $H_b$  en los puntos críticos de los enlaces  $D-H$  y  $A-H$  están alrededor de  $-0.25e/\text{\AA}^5$  y  $-0.2 \text{ ua}/\text{\AA}^3$ , respectivamente, siendo  $ICA$  o enlaces covalentes.

(c) En las DMPI también se dan dos situaciones distintas que reflejan el carácter sincrónico y asincrónico del proceso. Para los asincrónicos tardíos el enlace  $D-H$ , en el ET, es una  $ICC$  pero con  $H_b < 0$ , por lo que se puede considerar que es un enlace parcialmente covalente, mientras que el enlace  $A-H$  es una  $ICA$ . La situación se invierte para los procesos asincrónicos previos: el enlace  $D-H$  es covalente y el enlace  $A-H$  es parcialmente covalente. Las DMPI asincrónicas se comportan como las MPAA, donde los enlaces  $D-H$  y  $A-H$  son  $ICA$ . En las DMPI asincrónicas en general ocurren paralelamente los procesos asincrónicos previos y tardíos, y cada uno conlleva a un enlace parcialmente covalente en el ET, por lo que además éste, en las DMPI asincrónicas, presenta un carácter menos covalente que en las DMPI sincrónicas.

Del análisis anterior podemos concluir que los enlaces  $D-H$  y  $A-H$  en los estados de transición son o covalentes o parcialmente covalentes y la barrera energética del ET está determinada por su carácter covalente. En las DMPI el estado de transición presenta la menor barrera que las en las MPI porque los enlaces asincrónicos previos ya tienen el carácter covalente y los enlaces

asincrónicos tardíos retienen su carácter covalente. En el otro extremo, los estados de transición en las MPI con catástrofes son los más inestables debido a que las interacciones del H con el aceptor apenas se forman y con el donador están cerca de romperse.

Resulta más impresionante encontrar que el ET de las MPI con enlaces de hidrógeno internos es de los menos inestables de todas las reacciones estudiadas puesto que involucra enlaces covalentes y parcialmente covalentes. Por ejemplo, el enlace  $O-H$  en el MA cambia de un enlace covalente a un enlace de hidrógeno intramolecular corto, EHIC [170]. En el estado de transición los dos enlaces  $O-H$  son covalentes<sup>r</sup> ( $\nabla^2\rho_b, H_b$ ) < 0, y resulta una barrera energética muy pequeña. Esto puede interpretarse en función de la geometría. Las distancias  $R_{D-H}$  y  $R_{A-H}$  varían poco a lo largo de la reacción como una consecuencia de la disminución de la distancia  $O-O$  en el estado de transición<sup>s</sup>, véanse las Figuras 4.16 y 4.18. Y debido a que la densidad electrónica decae exponencialmente con respecto a la distancia, la disminución de ésta en el pcE para el enlace  $O-H$  es pequeña y en  $O\cdots H$  aumenta poco, de tal forma que los valores de  $\rho_b$ , se igualan en el ET.

La migración del H en el HCN contrasta fuertemente con la migración en el MA desde el punto de vista energético y estructural. Para el caso del HCN, la reacción pasa por una catástrofe que coincide con el estado de transición, por lo que éste, además de ser inestable energéticamente, también lo es estructuralmente. Esto se debe a que la interacción del H con el aceptor y con el donador es parcialmente covalente, por lo que su barrera energética es de las más altas de las migraciones analizadas. El ET del MA es inestable sólo energéticamente ya que no pasa por ninguna catástrofe, esto se ve reflejado en los 46 kcal/mol de diferencia entre ambos estados de transición.

#### 4.4.3. Índice de deslocalización electrónica

La densidad de probabilidad de localizar espacialmente pares de electrones es determinada a través de densidad electrónica de pares y sobre esta densidad se definió el índice de deslocalización electrónica entre dos átomos topológicos,  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$ , en una molécula, sección 2.5. Este índice propone contabilizar el número de electrones compartidos por dos átomos,  $\Omega_1$  y  $\Omega_2$ , y puede asociarse directamente con el enlace químico y su multiplicidad u orden de enlace. En el

<sup>r</sup>Algunos autores les llaman a estos enlaces, enlaces de hidrógeno cortos fuertes [170].

<sup>s</sup>Las distancias  $O-H$ ,  $H\cdots O$  y  $O-O$  en el MA son 0.992 Å, 1.689 Å y 2.587 Å, respectivamente. Los valores experimentales para estas distancias son 0.969 Å, 1.68 Å, y 2.553 Å, respectivamente [140]. Nuestros resultados muestran una buena concordancia con los experimentales.

lenguaje químico, el orden de enlace,  $n$ , es el número de pares de electrones compartidos entre dos átomos [171], este concepto ha resultado muy útil para la caracterización cuantitativa de las interacciones atómicas y para la interpretación de la estructura molecular; de ahí el interés de vincular  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  con el orden de enlace. En TCAEM se ha utilizado la  $\rho_b$  para establecer el orden de enlace, vía la siguiente ecuación:  $n = \exp[A(\rho_b - B)]$ , donde  $A$  y  $B$  son constantes que dependen de la naturaleza de los átomos enlazados [171]. Debido a la fuerte correlación que existe entre  $\rho_b$  y  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$ , ambas propiedades pueden utilizarse para construir una escala de orden de enlace, como lo propusieron Matta y Hernández-Trujillo [172, 173], a través de la siguiente ecuación:  $\delta(\Omega, \Omega') = \exp[A(\rho_b - B)]$ , en donde  $A$  y  $B$  son constantes que se obtienen de manera no arbitraria correlacionando datos de  $\rho_b$  y  $\delta(\Omega, \Omega')$  de los átomos involucrados. Este procedimiento ha sido exitoso en situaciones donde se involucran geometrías en estado estacionario [106, 171]. No obstante, para el caso de las migraciones prototrópicas analizadas no existe una relación exponencial entre  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  y  $\rho_b$  de los enlaces de hidrógeno a lo largo de la reacción, por lo que no se puede utilizar la definición propuesta [172, 173] para conocer el cambio de orden de enlace de  $D - H$  y  $H - A$  en la tautomerización.

Sin embargo, la disminución del valor de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  para un enlace en una tautomerización siempre conlleva al incremento en el mismo valor de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  para el enlace adyacente que participa en la reacción. Por ejemplo, la disminución del valor de  $\delta(C_1, C_2)$  en la tautomerización del MA es similar al incremento del valor de  $\delta(C, O)$ , como se observa en la Figura 4.22. Este comportamiento abre la posibilidad de elaborar criterios numéricos para esquematizar la multiplicidad de los enlaces involucrados en la tautomerización.

Para ello analizamos los valores de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  para un conjunto de moléculas de referencia, entre ellos el etileno, la formamida, la formamidina y el agua, puesto que incluyen los grupos funcionales involucrados en las reacciones analizadas. Encontramos que para ICC o enlaces no covalentes y parcialmente covalentes, los valores de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  son menores a  $0.43 e$ . Por ejemplo, en la tautomerización del dímero de la formamida-formamidina, di-F-FD  $\rightleftharpoons$  di-AF-FD, los enlaces  $O3 - H$  de la F y  $N1 - H$  de la FD, tienen valores de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  menores a  $0.43 e$ ,  $0.08 e$  y  $0.10 e$ , respectivamente. En el ET todos los enlaces que involucran a los hidrógenos que migran caen en el intervalo de  $0.20 e$  a  $0.42 e$ , mientras que en el producto, el enlace  $N3 - H$  del AF y  $N1 - H$  de la FD, tienen valores de  $0.13 e$  y  $0.10 e$  respectivamente, todos menores a  $0.43 e$ . Estas interacciones corresponden a los enlaces de hidrógeno y están representados con líneas punteadas en la Figura 4.23.

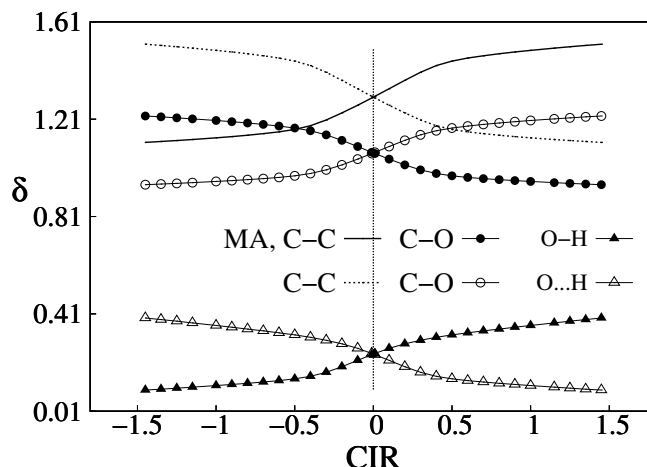


Figura 4.22:  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  a lo largo de la reacción para los pares de átomos involucrados en la tautomerización del MA.

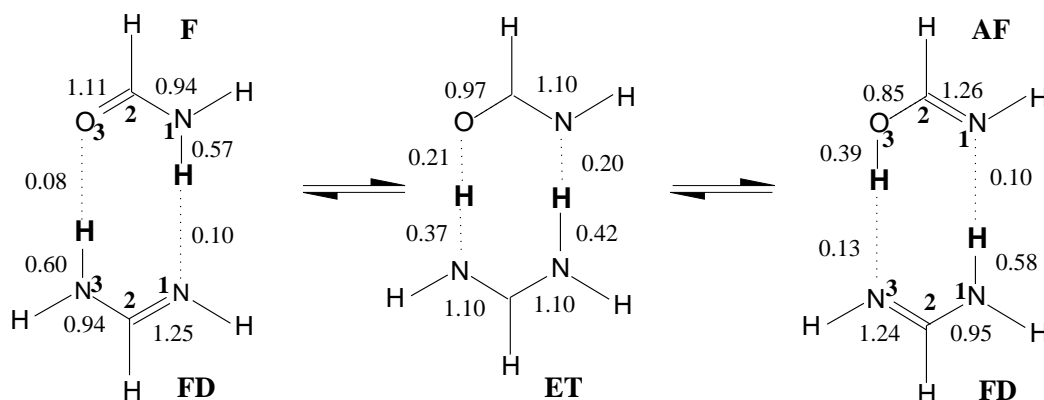


Figura 4.23: Índice de deslocalización electrónica para pares de átomos  $\Omega_1$  y  $\Omega_2$  involucrados en la reacción di-F-FD  $\rightleftharpoons$  di-AF-FD.

Para fines de comparación damos los valores de  $\delta(H, O_A)^t$  para el enlace de hidrógeno, el cual es de  $0.07 e$  en el dímero del agua, y de  $0.094 e$  en el MA, este último corresponde a un EH intramolecular fuerte<sup>u</sup>.

Para las ICA o enlaces covalentes, encontramos que  $0.39 e < \delta(\Omega_1, \Omega_2) < 1.11 e$ , y los denotamos con líneas sólidas en la Figura 4.23. Para el equilibrio di-F-FD  $\rightleftharpoons$  di-AF-FD, los enlaces que caen en este intervalo son  $N3-H$  y  $N1-H$  en el reactivo y  $O3-H$  y  $N1-H$  en el producto. Nótese que los enlaces  $C-O$ ,  $C-N$  del ET casi coinciden con el límite superior

<sup>t</sup>Este enlace corresponde al EH en la terna  $O_a - H \cdots O_A$ . Además, este cálculo se realizó con el mismo nivel de teoría que los sistemas analizados.

<sup>u</sup>Existen varios intervalos propuestos para clasificar los enlaces de hidrógeno fuertes en términos de la energía, nosotros admitimos para este enlace el intervalo entre 15 y 40 kcal/mol [174].



de este intervalo. El valor de  $0.39 e$  corresponde a  $\delta(O, H)$  del tautómero iminol de la formamida aislada, y  $1.11 e$  corresponde al promedio de  $\delta(C, N)=0.94 e$  y  $\delta(C, N)=1.26 e$  del tautómero amida de la formamida aislada. Este promedio obedece a que los valores de  $\delta(\Omega, \Omega')$  para los enlaces se intercambian durante la reacción. Por ejemplo,  $\delta(C, N3)$  de la FD en el reactivo tiene prácticamente el mismo valor que  $\delta(C, N1)$  en el producto. Lo mismo sucede para los enlaces  $C-O$  y  $C-N$  de la F. Los enlaces covalentes que comparten más electrones,  $\delta(\Omega_1, \Omega_2) > 1.02 e$ , son representados con doble línea en la Figura 4.23. Para el equilibrio di-F-FD  $\rightleftharpoons$  di-AF-FD, los enlaces con esta particularidad son  $C2-O3$  de F y  $C2-N1$  de FD en los reactivos y  $N1-C2$  en los productos. La adopción de estos valores de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  nos permite dibujar las estructuras convencionales y seguir gráficamente la variación del orden de enlace a lo largo de la tautomería.

El análisis de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  a lo largo de las reacciones prototrópicas refleja un patrón general del cambio del número de electrones entre pares de átomos involucrados en el tautomerismo, independientemente del mecanismo de la reacción. Así, para todas las reacciones, los índices de deslocalización electrónica para los pares de átomos carbono-donador y carbono-aceptor,  $\delta(C, D)$  y  $\delta(C, A)$ , invierten sus valores al pasar de reactivo a producto. Con igual tendencia,  $\delta(D, H)$  toma el valor de  $\delta(H, A)$  al pasar a producto, y  $\delta(H, A)$  lo hace a la inversa. Sorprendentemente, en el ET  $\delta(C, D)$  y  $\delta(C, A)$  tienen un valor correspondiente al promedio aritmético del producto y reactivo, lo cual ocurre en todas las reacciones: MPI, MPAA y DMPI. Los que marcan la diferencia en el ET son los valores de  $\delta(D, H)$  y  $\delta(A, H)$ , y al mismo tiempo explican la desigualdad en las barreras energéticas.

Por ejemplo, en el tautomerismo intramolecular de la timina, Figura 4.24 (a),  $\delta(C4, O4)$  cambia de  $1.12$  a  $0.78 e$ , y  $\delta(C4, N3)$  cambia de  $0.78$  a  $1.13 e$ ; en el ET ambos tienen el valor de  $0.94 e$ , que es cercano al promedio de  $1.12$  y  $0.78$ . Esta tendencia se mantiene en el tautomerismo de la timina asistida por agua y en la doble migración en el dímero G\*-T, Figuras 4.24 (b) y (c), respectivamente. Por otro lado, mientras el valor de  $\delta(D, H)$  cambia de  $0.00$  a  $0.78e$ ,  $\delta(A, H)$  lo hace de forma inversa al cambiar de  $0.68$  a  $0.0 e$ . En el ET los índices toman valores promedios entre los valores de los respectivos índices en los productos y reactivos.

En el estado de transición de la MPAA,  $\delta(O4, H)$  y  $\delta(N3, H)$  tienen valores similares ( $0.25 e$ ), mientras que el índice de deslocalización del oxígeno del agua,  $O_a$ , y el hidrógeno,  $\delta(O_a, H)$ , es de  $0.31 e$ , sin embargo, la diferencia de los valores de los índices no es lo que refleja el carácter sincrónico del proceso. En el estado de transición de G\*-T,  $\delta(O4, H)$  y  $\delta(N3, H)$  tienen valores de  $0.21 e$  y  $0.18 e$ , mientras que el valor de  $\delta(O5, H)$  y de  $\delta(N6, H)$  es  $0.31 e$  y  $0.43 e$ , respectivamente.

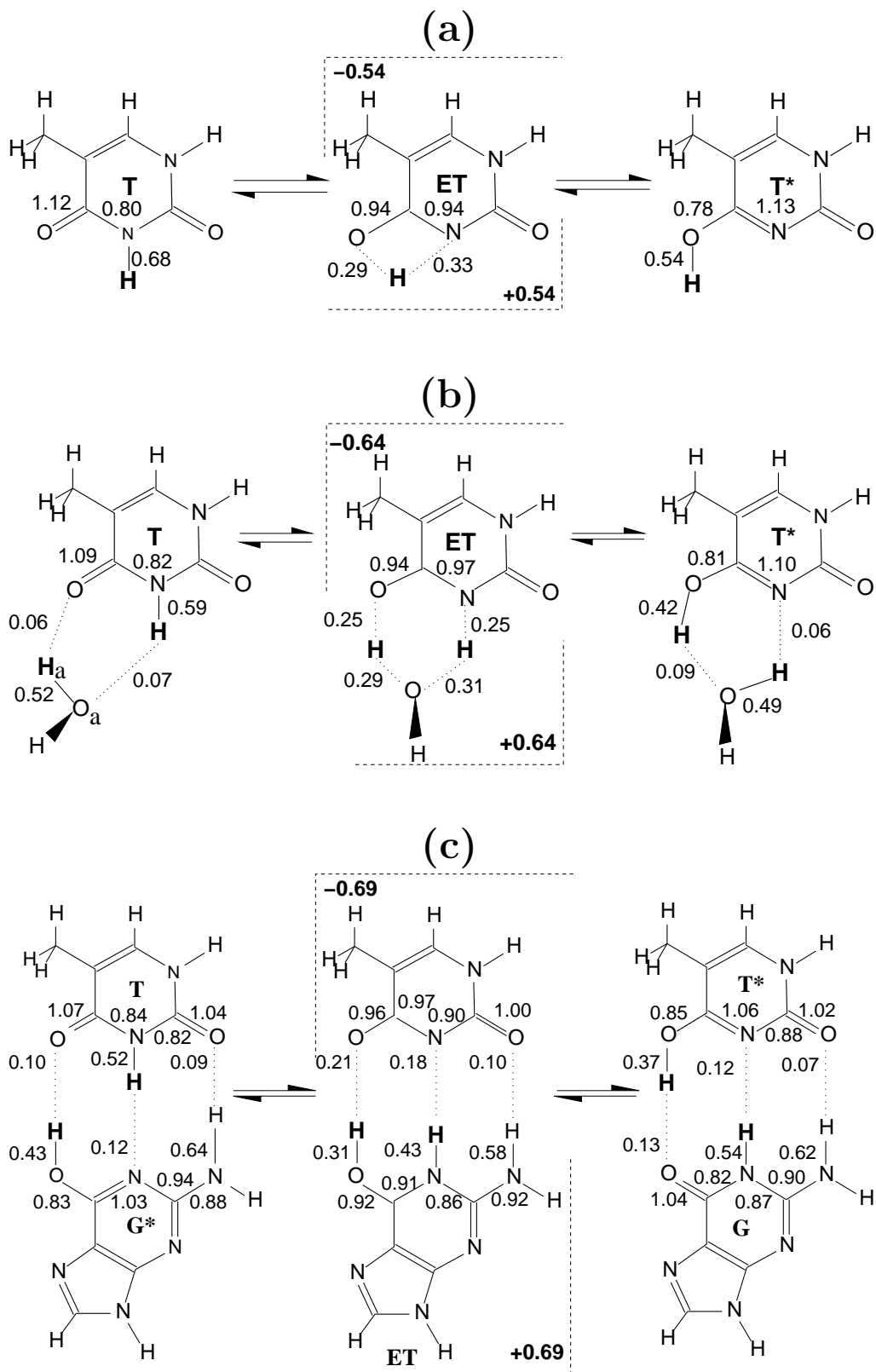


Figura 4.24: Índice de deslocalización electrónica para pares de átomos  $\Omega_1$  y  $\Omega_2$  involucrados en los equilibrios (a)  $T \rightleftharpoons T^*$ , (b)  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$  y (c)  $G^* \cdot T \rightleftharpoons G \cdot T^*$ .

Estos números indican que en el ET un H de la T ya emigró, mientras que el H de la G aún no lo hace; ello es un reflejo del carácter altamente asincrónico de la doble migración en el par G\*-T.

A modo de resumen, los patrones de los valores de  $\delta(\Omega_1, \Omega_2)$  encontrados en los sistemas analizados nos permiten concluir que en la migración prototrópica ocurre concomitantemente un arreglo electrónico a través de los enlaces que participan en la tautomerización. Podemos decir que el enlace entre el donador y el carbono adyacente a él,  $C - D$ , cambia de un enlace doble a uno simple y el enlace entre el aceptor y el carbono adyacente a él,  $A - C$ , lo hace de forma inversa y se cumple en todas las reacciones. En las MPAA el enlace  $O_a \cdots H$  cambia de un enlace de hidrógeno a un enlace simple, y el enlace  $H_a \cdots A$  lo hace de forma contraria. Los enlaces  $D - H$  cambian de un enlace simple a un enlace de hidrógeno en las MPPA y DMPI, mientras que en las MPI se desvancen y los enlaces  $A - H$  lo hacen de manera inversa a los enlaces  $D - H$ .

#### 4.4.4. Variación de cargas y energías atómicas a lo largo de la reacción

La Figura 4.25 muestra la variación, en el transcurso de la reacción, de la carga y la energía atómica del hidrógeno que migra,  $q(H)$  y  $E(H)$ , para varias reacciones prototrópicas intramoleculares. En estas migraciones el H pierde electrones:  $q(H)$  incrementa cuando migra de un donador menos electronegativo a un aceptor más electronegativo. El cambio neto es muy pequeño cuando el donador y aceptor son del mismo elemento, como ocurre en la adenina, Figura 4.25 (a).

Hay una buena correlación entre la carga y la energía del H: un aumento de  $q(H)$  conlleva un aumento de la energía, como se desprende de la Figura 4.25 (b). Para la mayoría de las reacciones intramoleculares, en el estado de transición  $E(H)$  es un máximo, Figura 4.25 (b), por lo que es muy probable que el cambio de la carga del H contribuya fuertemente a la energía del ET. Lo anterior lo podemos contemplar contrastando dos casos extremos en las MPI: en el MA los cambios de  $q(H)$  y  $\Delta E^\ddagger$  son los menores de todas las reacciones analizadas, mientras que en el HCN estos cambios son los mayores; las demás reacciones caen en el intervalo de estos dos casos.

En las MPAA y las DMPI cada H que migra cambia de carga y por lo tanto de energía, Figura 4.26, sin embargo, este cambio es muy pequeño para los H que migran de un donador hacia un aceptor del mismo elemento. Por ejemplo, en las MPAA los H del agua en la timina y la guanina monohidratadas cambian su carga en  $0.04 e$  y  $0.03 e$ , respectivamente, debido a que migran de uno a otro oxígeno. El mismo comportamiento tiene el H5 que migra de O a O y el H3 que migra de N a N en el tautomerismo del par G\*-T: el primero cambia  $0.014 e$  y el segundo  $0.012 e$ . Estos cambios de carga contrastan fuertemente cuando el H migra de nitrógeno a oxígeno, puesto que

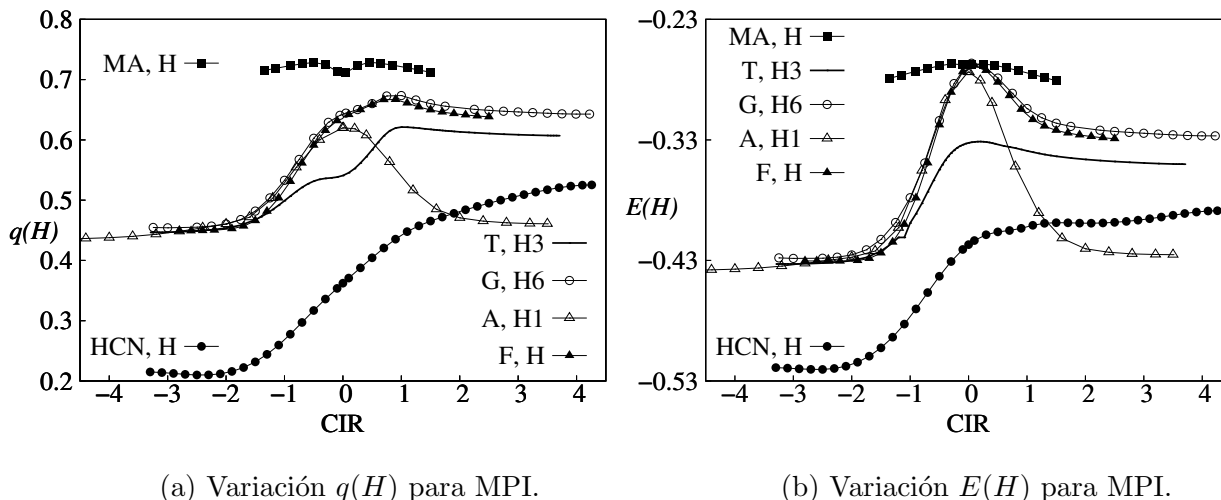


Figura 4.25: (a) Carga atómica,  $q(H)$ , y (b) energía atómica,  $E(H)$ , para el H que migra intramolecularmente. La carga y la energía están dadas en unidades atómicas.

los H tienden a tener un cambio mayor de carga, como se puede observar en la Figura 4.26 (a). Este comportamiento es de esperarse debido a la diferencia de electronegatividad entre donador y aceptor.

Pese a que ambos H cambian de carga, el cambio neto del proceso de la doble migración es un aumento de  $q(H)$  en el tautómero menos estable, con una desestabilización concomitante debida a la relación entre la carga y la energía atómicas. La tendencia descrita anteriormente da origen a una relación lineal entre el cambio de la energía atómica del H y el cambio en su carga,  $q(H)$ ,  $\Delta E(H) = 0.5156\Delta q(H) + 0.00017$ , con un coeficiente de correlación lineal de  $R^2 = 0.986$ , Figura 4.27.

Es importante mencionar que las propiedades atómicas también reflejan el carácter asincrónico de las reacciones. Las cargas del donador y aceptor en las DMPI, como sucede en los equilibrios  $G-T^* \rightleftharpoons T-G^*$  y  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$ , cambian muy poco antes o después del ET. Por ejemplo,  $q(O)$  para los oxígenos de la terna  $O-H-O$  en  $G-T^* \rightleftharpoons T-G^*$  permanecen prácticamente constantes después del ET; este mismo comportamiento presentan  $q(O)$  y  $q(N)$  de la terna  $N-H-O$  en la  $F-FD \rightleftharpoons AF-FD$ . Además, el H migra cerca del ET sin cambiar su carga, y por lo tanto la energía cambia poco, como se puede ver en Figura 4.26 (b) para el H5, permitiendo que el perfil energético tenga una meseta cerca del ET.

Para terminar esta sección, comentamos que el análisis del patrón de cargas en el reactivo, en el ET y en el producto nos revela que en general sólo hay polarización de carga (migración neta de carga) en el ET, el cual ocurre en la región de reacción. Por ejemplo, en el ET de la migración

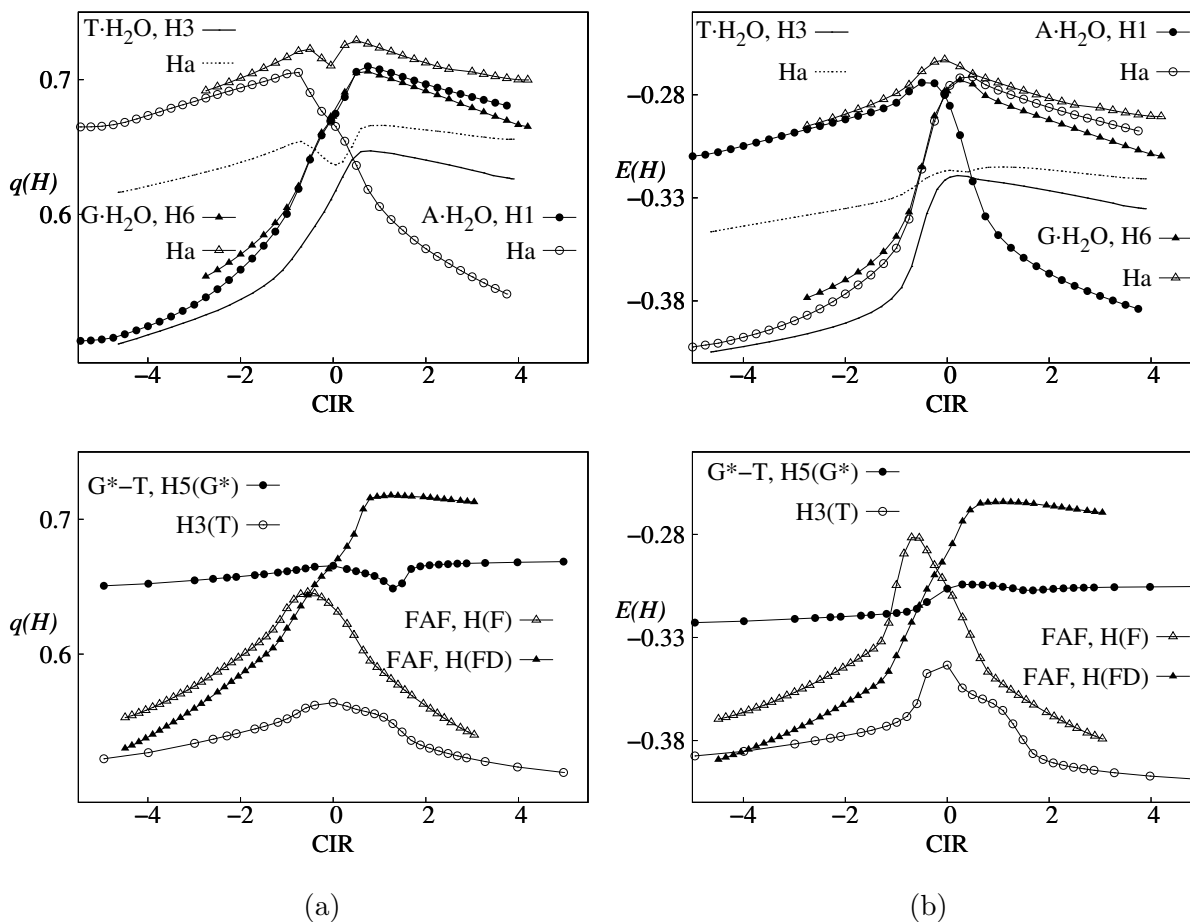


Figura 4.26: (a) Carga atómica,  $q(H)$ , y (b) energía atómica,  $E(H)$ , para los H que migran en las tautomerizaciones asistidas por agua y en las DMPI.

asistida por agua, esta se protona generando dos regiones: el agua protonada, y el tautómero desprotonado, Figura 4.24 (b). Para el caso de los dímeros, en el ET la polarización de la carga es mayor, y en general el tautómero que contiene el grupo  $N - C - N$  sufre la protonación, mientras que el otro monómero se desprotona. Así, en el caso del equilibrio  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ , la timina se desprotona y G se protona, generando un zwitterión en el estado de transición, Figura 4.24.

#### 4.4.5. Fuerza de reacción

Existen diferentes aproximaciones para entender las reacciones químicas, dos de ellas son en términos energéticos y la de las fuerzas químicas [175]. Esta última aproximación ha sido menos explorada puesto que se considera solamente como un gradiente de la energía, sin embargo, las fuerzas en química proveen la información desde otro punto de vista a la energética, como se comenta enseguida.

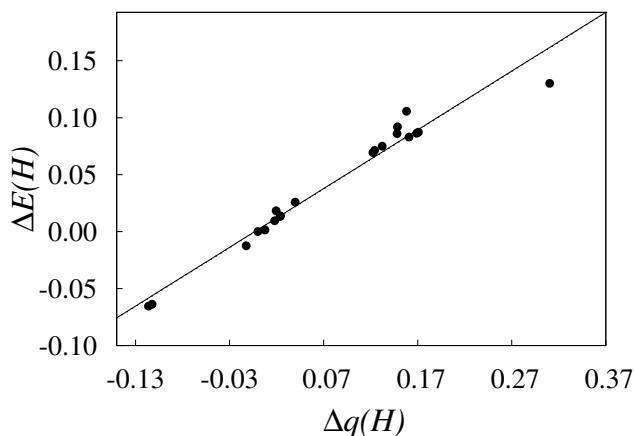


Figura 4.27: Cambio de la energía atómica,  $\Delta E(H)$ , contra el cambio de la carga atómica,  $\Delta q(H)$ , en la tautomerización para los hidrógenos que migran. La energía está en hartrees y la carga en unidades de carga elemental.

La fuerza de Hellmann-Feynman,  $F_{HF}$ , sección 2.3.5, cuantifica la interacción electrostática que un núcleo experimenta debido a la presencia de los otros núcleos (repulsión) y a la densidad electrónica (atracción). La  $F_{HF}$  depende de la densidad electrónica, Ecuación 2.85, por lo que debe existir una relación directa entre los máximos y mínimos de la fuerza que sienten los núcleos y la topología de  $\rho(\mathbf{r})$ . Además, debido a que el movimiento de los núcleos dicta la topología de la densidad electrónica, se espera que exista relación entre las propiedades extremales de la fuerza (máximos y mínimos) y las catástrofes que ocurren a lo largo de la reacción.

Desafortunadamente las funciones de onda que se obtienen en los cálculos en química cuántica usualmente no cumplen con el teorema de Hellmann-Feynman [80] por lo que se ha desarrollado muy poco trabajo en esta área. Pese a ello, dicho teorema puede aplicarse para introducir el concepto de fuerza de reacción [176],  $F_{\mathcal{R}}$ , sección 2.3.5, definido como el negativo de la primera derivada de la energía potencial,  $F_{\mathcal{R}} = -\frac{\partial E(\mathbf{R})}{\partial \mathcal{R}}$ , donde  $E(\mathbf{R})$  es el potencial a lo largo de la coordenada de reacción,  $\mathcal{R}$ .

Es una característica que la fuerza de reacción durante el transcurso de la reacción presente un mínimo,  $F_{\mathcal{R},min}$ , entre el reactivo y el ET, y un máximo,  $F_{\mathcal{R},max}$ , entre el ET y el producto, los cuales corresponden a los puntos de inflexión<sup>v</sup> de  $E(\mathbf{R})$ , es decir donde  $\frac{\partial^2 E(\mathbf{R})}{\partial \mathcal{R}^2} = -\frac{\partial F_{\mathcal{R}}}{\partial \mathcal{R}} = 0$ .  $F_{\mathcal{R},min}$ ,  $F_{\mathcal{R},max}$  y los tres puntos donde  $F_{\mathcal{R}}$  toma un valor de cero dividen de manera directa el perfil de la fuerza de reacción en cuatro regiones [176], Figura 4.28.

<sup>v</sup>Si  $E(\mathbf{R})$  presenta más de un punto de inflexión entre el reactivo y ET o entre el producto y ET, entonces  $F_{\mathcal{R}}$  tendrá más de un mínimo y un máximo, sin embargo, este tipo de reacciones son escasas [176].

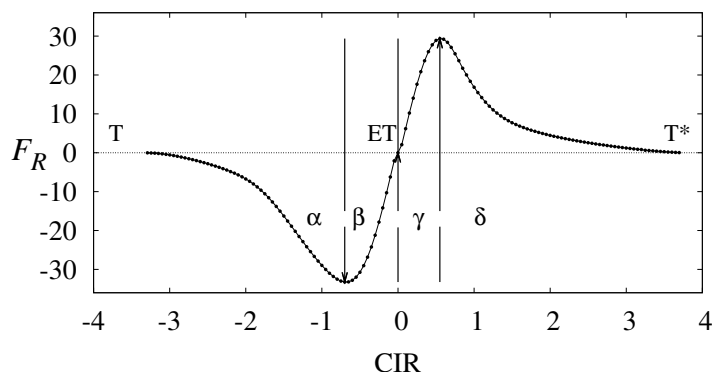


Figura 4.28: Perfil de  $F_{\mathcal{R}}$  y sus cuatro regiones para la tautomerización de T a T\*.

La primera región, con  $F_{\mathcal{R}}$  negativa y siempre en disminución, comprende desde el reactivo ( $F_{\mathcal{R}}=0$ ) hasta  $F_{\mathcal{R},min}$  y se le conoce como región  $\alpha$ . La segunda zona, con  $F_{\mathcal{R}}$  creciente, comprende desde el mínimo de  $F_{\mathcal{R}}$  hasta el estado de transición, y se conoce como región  $\beta$ . La tercera región esta demarcada por el ET y el máximo de  $F_{\mathcal{R}}$ , y se le llama región  $\gamma$ . La última zona está entre el máximo de  $F_{\mathcal{R}}$  y el producto, y es la región  $\delta$ . El área bajo la curva de  $F_{\mathcal{R}}$  corresponde al trabajo de la reacción,  $W_{\mathcal{R}}$ , definido como  $W_{\mathcal{R}} = \int F_{\mathcal{R}} d\mathcal{R}$ .

Los perfiles de la fuerza de reacción para algunas MPI y MPAA se muestran en la Figura 4.29 (a), mientras que en la Figura 4.29 (b) se muestran para algunas DMPI. Se observa una diferencia

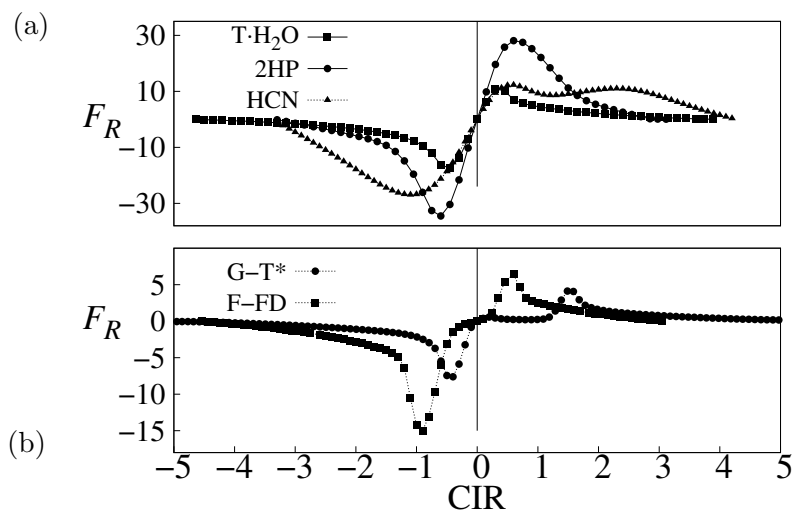


Figura 4.29: Perfiles de fuerza de reacción para algunas (a) MPI y MPAA y (b) DMPI.

cualitativa y cuantitativa de los perfiles de fuerzas entre las MPI, MPAA y las DMPI, la cual refleja el sincronismo de la formación y ruptura de los enlaces. En la región  $\alpha$  las reacciones necesitan energía para activarse, de ahí que el trabajo es negativo, es decir se le debe dar energía

al sistema. La fuerza en estas zonas es mayor para las MPI que para las DMPI; esto es una consecuencia de la mayor barrera energética en las primeras. En la zona  $\delta$  la reacción disipa energía para relajarse por lo que el trabajo es positivo, es decir el sistema disipa energía.

Para las MPI y las MPAA el máximo y el mínimo de la  $F_{\mathcal{R}}$ , Figura 4.29 (a), delimitan la región de mayor cambio de las propiedades energéticas, electrónicas, geométricas y estructurales, las cuales ocurren en las regiones  $\beta$  y  $\gamma$ . La mayor variación de la densidad electrónica y de sus descriptores, así como de las propiedades atómicas, ocurren en estas regiones. En esta zona ocurre la formación y ruptura de enlaces, como también el cambio del tipo de enlace. Como consecuencia de lo anterior, en estas zonas de las MPI se presentan las catástrofes, que por claridad no las mostramos en la Figura 4.29 (a).

Para las DMPI asincrónicas, por ejemplo para G-T\*,  $F_{\mathcal{R},min}$  y  $F_{\mathcal{R},max}$  están alejados del ET, Figura 4.29 (b), mientras que para las DMPI sincrónicas, por ejemplo F-FD, estos extremos están cerca del ET, Figura 4.29 (b). El valor de  $F_{\mathcal{R}}$  alrededor del ET es muy pequeño, Figura 4.29 (b), y al inicio y final de la reacción hay un intervalo cuyo valor también es muy pequeño, lo que sugiere la poca variación de la superficie de energía potencial en estas regiones. Este resultado es el esperado puesto que las DMPI analizadas presentan un perfil energético tipo meseta, donde es claro que no hay cambio considerable del potencial energético, lo que hace que la fuerza de reacción sea cero. Puesto que las regiones  $\beta$  y  $\gamma$  son más anchas en las DMPI asincrónicas que en las MPI, en estas reacciones los cambios geométricos y electrónicos ocurren más alejados del ET y de forma menos abrupta, mientras que el ancho de las regiones  $\beta$  y  $\gamma$  para las DMPI sincrónicas son similares a las MPI. En general, entre más separados estén los procesos asincrónicos en una reacción, más ancha es la zona donde ocurren los cambios mencionados. Por ejemplo, en la reacción  $G-T^* \rightleftharpoons T-G^*$  los enlaces asincrónicos previos y tardíos están muy alejados entre sí, aproximadamente 2.5 unidades de la CIR, Figura 4.16; la meseta del perfil energético también cubre aproximadamente 2.5 unidades de la CIR, Figura 4.6. Las reacciones asincrónicas con perfil energético tipo parabólico invertido pueden verse como un caso especial de las reacciones asincrónicas con perfil tipo meseta, donde los procesos asincrónicos previos y tardíos coinciden en el estado de transición, por lo que los cambios abruptos ocurren alrededor de él, como en la DMPI en el dímero de la 2-HP y en las MPAA de las bases del ADN.



## Capítulo 5

# Conclusiones

En este trabajo se realizó el análisis de la migración prototrópica desde el punto de vista de la superficie de energía potencial y del sistema dinámico del campo vectorial gradiente de la densidad electrónica, en conjunción con la teoría cuántica de átomos en moléculas. La aplicación de algunos conceptos basados en estos esquemas nos permitieron llegar a las siguientes conclusiones: las propiedades energéticas y electrónicas en las migraciones prototrópicas presentan tendencias generales en los grupos de reacciones que tienen el mismo tipo de migración, ya sea intramolecular, asistida por agua o doble migración intermolecular. Por esta razón resulta lógico clasificar las reacciones basados en esta característica migratoria más que en los grupos funcionales involucrados en las reacciones ceto-enol, amida-iminol y amina-imina.

Desde el punto de vista energético, las reacciones que presentan menor barrera energética son aquellas que experimentan doble migración prototrópica intermolecular y las que presentan migración intramolecular a través de un enlace de hidrógeno. Las reacciones con mayor barrera energética son las migraciones prototrópicas intramoleculares. Las migraciones asistidas por agua están entre estos dos grupos.

La diferencia energética entre los grupos mencionados se debe esencialmente a la estabilidad estructural a lo largo de la migración. Esto nos permite clasificar las migraciones prototrópicas en dos grupos disjuntos. En el primero, las reacciones no presentan inestabilidad estructural, a este grupo pertenecen las DMPI, las MPAA y las MPI con enlaces de hidrógeno intramolecular. En el segundo grupo, las reacciones ocurren a través de inestabilidad estructural, a este pertenecen las MPI. En las reacciones del segundo grupo, las menos favorables energéticamente, ocurren cambios abruptos en la densidad electrónica y en las propiedades que dependen de ella, lo que conlleva la formación y ruptura de enlaces, reflejando el cambio de la topología de la densidad electrónica y por consiguiente la existencia de puntos catástrofes, en contraste con las reacciones

del primer grupo, las cuales no presentan estos cambios abruptos y son las energéticamente menos desfavorables.

La diferencia energética entre las reacciones del primer grupo mencionado anteriormente se explica a través del cambio de las interacciones que participan en la migración. Las barreras energéticas menores en las DMPI se deben al carácter asincrónico de los procesos que involucran los enlaces en la migración. En un proceso asincrónico la formación y ruptura de enlaces, o el cambio hacia un nuevo tipo de enlace, no ocurren simultáneamente. En las reacciones con DMPI hay dos procesos asincrónicos: el enlace donador-hidrógeno cambia a covalente antes o después del ET, por lo que en él ambos enlaces tienen carácter covalente, mientras que en las reacciones asincrónicas por lo menos un enlace es de tipo no covalente. La naturaleza asincrónica se refleja en el cambio de la densidad electrónica y en algunos de sus descriptores, así como en el índice de deslocalización electrónica y en la fuerza de reacción. Más aún, las DMPI que tienen un carácter más asincrónico presentan una menor barrera energética. Los cambios suaves de los descriptores electrónicos en las DMPI con mayor carácter asincrónico explican por qué estas reacciones generalmente presentan un perfil tipo meseta.

Del análisis de las propiedades atómicas del hidrógeno se observa que su energía incrementa cuando pasa del tautómero más estable al menos estable; además, existe una relación directa con su carga: en los tautómeros menos estables el H tiene menor población electrónica.

El análisis de los aspectos mencionados anteriormente de la migración prototrópica en las bases del ADN nos permite concluir que se puede obtener timina no canónica, T\*, dentro del par no canónico G-T\* a través de una DMPI en el par G\*-T, puesto que esta reacción tiene una barrera energética y una energía de tautomerización pequeñas, por lo que la probabilidad de su formación es grande (1:11 con respecto a G\*-T, Apéndice A), y de esta manera se induce la formación de pares no canónicos en el ADN durante la replicación. El par G\*-T se podría formar debido al carácter isoenergético del equilibrio  $G \rightleftharpoons G^*$ , el cual tiene una barrera energética grande y una constante de velocidad pequeña, pero suficiente para producir la tasa de mutación que cae en el intervalo a la observada experimentalmente. Este resultado contribuye al entendimiento del papel que puede jugar el tautomerismo prototrópico en la dinámica de las bases del ADN, y fue publicado en la revista *Chemical Physics Letters* [177].

# Trabajo Futuro

1. Realizar el análisis de la topología de la densidad electrónica en más reacciones prototrópicas y en sistemas más grandes para corroborar si se cumplen las tendencias observadas en las reacciones analizadas en este trabajo.
2. Realizar análisis similares a los pares A-T y T-G\* para los dímeros C-G y A-C\* para corroborar si es viable la formación de A\* vía la DMPI del par A-C\*, y de esta manera sugerir si todas las bases no canónicas podrían participar en la mutación puntual del ADN.
3. Introducir el efecto del disolvente y el análisis cinético, incluyendo el efecto túnel, con modelos más realistas, para verificar la hipótesis de la mutación puntual de forma más rigurosa en las bases del ADN.

# Bibliografía

- [1] E. D. Raczyńska, W. Kosińska, B. Ośmiałowski, R. Gawinecki, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3561.
- [2] B. Stanovik, M. Tisler, A. R. Katritzky, O. V. Denisko, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 91, 1.
- [3] J. Elguero, A. Katritzky, O. Denisko, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 76, 1.
- [4] Th. Zincke, H. Thelen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 3026.
- [5] I. Alkorta, J. Elguero, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4127.
- [6] A. G. Filimoshkin et. al., *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, 40, 494.
- [7] M. V. Zlokazov et. al., *Russ. Chem. Bull.*, **2004**, 53, 547.
- [8] J. Kereselidze, et. al., *Russ. Chem. Rev.*, **2002**, 71, 993.
- [9] J. Kwiatkowski. et. al., *Adv. Quantum Chem.*, **1986**, 18, 85.
- [10] A. R. Katritzky, et. al., *Heterocycles*, **1991**, 32, 329.
- [11] J. P. Hynes, et. al. Ed., *Hydrogen-Transfer Reactions*, John Wiley, Weinheim, Germany, **2007**.
- [12] P-O. Löwdin, *Rev. Mod. Phys.*, **1963**, 35, 724.
- [13] P-O. Löwdin, *Adv. Quantum Chem.*, **1965**, 2, 213.
- [14] M. D. Topal and J. R. Fresco, *Nature*, **1976**, 263, 285.
- [15] M. D. Topal and J. R. Fresco, *Nature*, **1976**, 263, 289.
- [16] T. Sugawara, I. Takasu, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1999**, 32, 219.
- [17] H. Yamada, T. Okujima, N. Ono, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 17, 123.
- [18] M. J. Gunter, *Struct. Bond.*, **2006**, 121, 289.
- [19] W. W. Cleland, P. A. Frey, J. A. Gerlt, *J. Bio. Chem.*, **1998**, 273, 25529.

- [20] L. J. Marnett, *Mutat. Res*, **1999**, 224, 83.
- [21] M. Albrecht, C. A. Rice, M. Suhm, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, 7530.
- [22] L. E. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Bio.*, **2004**, 39, 99.
- [23] R. Saladino, C. Crestini, G. Costanzo, E. Di Mauro, *On the prebiotic synthesis of nucleobases, nucleotides, oligonucleotides, pre-RNA and pre-DNA molecules*, En P. Walde Ed., *Topics in Current Chemistry*, "Prebiotic Chemistry", vol. 259, Springer-Verlag, Germany, **2005**.
- [24] R. Saladino, *et. al.*, *Bioorganic Med. Chem.*, **2001**, 9, 1249.
- [25] R. Saladino, *et. al. Res. Microbio.*, **2009**, 160, 441.
- [26] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature*, **1953**, 171, 737.
- [27] L. Gorb, Y. Podolyan, P. Dziekonski, W. A. Sokolski, J. Leszczynski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10119.
- [28] L. Gorb, Y. Podolyan, J. Leszczynski, *Int. J. Mol. Sci.*, **2003**, 4, 410.
- [29] J. Bertran, L. Blancafort, M. Noguera, M. Sodupe in *Computational Studies of RNA and DNA*, J. Šponer, F. Lankaš eds. Springer **2006**, 411.
- [30] E. Kryachko, *Int. J. Quantum Chem.*, **2002**, 90, 910.
- [31] L.-Y. Fu, G.-Z. Wang, B.-G. Ma, H.-Y Zhang, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2011**, 409, 367.
- [32] O.O. Brovarets, I.M. Kolomiets, D.M. Hovorun, *Elementary Molecular Mechanisms of the Spontaneous Point Mutations in DNA: A Novel Quantum-Chemical Insight into the Classical Understanding*, En Tada Tomofumi, Ed., *Quantum Chemistry - Molecules for Innovations*, InTech, Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia, **2012**.
- [33] L. Gorb, Y. Podolyan, J. Leszczynski, W. Siebrand, A. Fernández-Ramos, Z. Smerdarchina *Biopolymers (Nucleic Acid Sciences)*, **2002**, 61, 77.
- [34] Y. Podolyan, L. Gorb, J. Leszczynski, *Int. J. Mol. Sci.*, **2003**, 4, 410.
- [35] V. H. Harris, *et. al.*, *J. Mol. Bio.*, **2003**, 326, 1389.
- [36] V. H. Harris, C. L. Smith, W. J. Cummins, A. L. Hamilton, D. P. Hornby, D. M. Williams *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 2070.
- [37] P. Strazewsk, *Nucleic Acids Res.*, **1988**, 16, 9377.
- [38] S. M. Bachrach. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley and Sons, New Jersey, **2007**.

- [39] G. Fogarasi, *Chem. Phys.*, **2008**, 349, 204.
- [40] S. Schweiger, G. Rauhut, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 9668.
- [41] J. W. Drake, *Molecular Bases of Mutations*. Holden Day, San Francisco, USA, **1970**.
- [42] R. G. Fowler, G. E. Dengen, E. C. Cox, *Molec. Gen. Gene.*, **1974**, 133, 179.
- [43] M. Noguera, M. Sodupe, J. Bertrán, *Theor. Chem. Acc.*, **2004**, 112, 318.
- [44] Y. Podolyan, M. J. Nowak, L. Lapinski, J. Leszczynski, *J. Mol. Struct.*, **2005**, 744-747, 19.
- [45] M. Noguera, J. Bertrán and M. Sodupe, *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 4817.
- [46] A. Padermoshoke, Y. Katsumoto, R. Masaki, M. Aida, *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, 457, 232.
- [47] N. Kurita, V. I. Danilov, V. M. Anisimov, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 404, 164.
- [48] G. Villani, *Chem. Phys.*, **2007**, 336, 143.
- [49] V. I. Danilov, V. M. Anisimov, N. Kurita and D. Hovorun, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 412, 285.
- [50] J. Bertrán, A. Oliva, L. Rodríguez-Santiago, M. Sodupe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8159.
- [51] Kiso Park, Yangsoo Kim, Kyung Hyun Kim, Yongho Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, 32, 3634.
- [52] A. Pérez, M. E. Tuckerman, H. P. Hjalmarson, O. A. von Lilienfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11510.
- [53] E. Nir, J. P. Imhof, K. Kleiner, M. S. d. Vries, *J. Chem. Phys.*, **2001**, 115, 4604.
- [54] M. Piacenza, S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **2004**, 25, 25, 83.
- [55] J. Šponer, P. Hobza en *Encyclopedia of Computational Chemistry*, P. v. R. Schleyer, *et. al.* Ed., John Wiley, Chichester, UK, 1, 777, **1998**
- [56] P. Hobza, M. Kabeláč, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, 9, 903.
- [57] H. Wincel, *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.*, **2009**, 20, 1900.
- [58] N. Vogt, L. S. Khaikin, O. E. Grikin, A. N. Rykov, J. Vogt, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, 7662.
- [59] J. C. López, M. I. Peña, M. E. Sanz and J. L. Alonso. *J. Chem. Phys.*, **2007**, 126, 191103.
- [60] W. Caminati, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 2.
- [61] J. L. Alonso, I. Peña, J. C. López, V. Vaquero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6141.

- [62] M. Hanus, M. Kabeláč, J. Rejnek, F. Ryjáček, and P. Hobza, *J. Phys. Chem. B.*, **2004**, 108, 2087.
- [63] K. Mazurkiewicz, R. A. Bachorz, M. Gutowski, J. Rak, *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, 110, 24696.
- [64] M. Haranczyk, M. Gutowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 699.
- [65] M. Hanus, F. Ryjáček, M. Kabeláč, T. Kubar, T. Bogdan, S. Trygubenko, P. Hobza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 7678.
- [66] S. A. Trygubenko, T. Bogdan, M. Rueda, M. Orozco, F. J. Luque, J. Šponer, P. Slavíček, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, 4, 4192.
- [67] P. Hobza, J. Šponer, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3247.
- [68] M. K. Shukla, J. Leszczynski, *J. Comput. Chem.*, **2004**, 25, 768.
- [69] M. K. Shukla, J. Leszczynski, Ed., *Radiation Induced Molecular Phenomena in Nucleic Acids*, Springer, Berlin, **2008**.
- [70] P. Ü. Cirvir, *J. Mol. Struc. (Theochem)*, **2000**, 532, 157.
- [71] P. Colarusso, K. Zhang, B. Guo, P. F. Bernath, *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, 269, 39.
- [72] S. D. Wetmore, R. Boyd, L. A. Erikson, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 322, 129.
- [73] P. E. Allegretti, M. M. Schiavoni, E. A. Castro, J. J. P. Furlong, *World Journal Chemistry*, **2007**, 2, 25.
- [74] S. M. Rosenberg, *Curr. Biol.*, **2010**, 20, R810.
- [75] F. A. Kondrashov, A. S. Kondrashov, *Phil. Trans. R. Soc. B*, **2009**, 365, 1169.
- [76] C. K. Mathews, K. E. van Holde, K. G. Ahern, *Biochemistry*, Third Edition. Benjamin/Cummings Publishing Company, United States of America, **2002**.
- [77] R. F. W. Bader. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*. Clarendon Oxford Press. **1990**.
- [78] H. Maskill, Editor, *The Investigation of Organic Reactions and Their Mechanisms*. Blackwell Publishing, Singapore, **2006**.
- [79] T. Helgaker, P. Jørgensen, J. Olsen, *Molecular Electronic Structure Theory*, John Wiley & Sons, England, **2000**.
- [80] I. N. Levine, *Quantum Chemistry*, 6th Edition, Person Prentice Hall, New Jersey, **2009**.
- [81] A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure*, Dover, C. Publications: United States of America, **1996**.

- [82] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry. Theories and Models*, Second Edition, John Wiley & Sons, England, **2004**.
- [83] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys. Leipzig*, **1927**, 64, 457.
- [84] P. G. Mezey, *Potential Energy Hypersurfaces*, Elsevier Science Publishers, Netherlands, **1987**.
- [85] D. T. Greenwood, *Classical Dynamics*, Dover, New York, **1997**.
- [86] W. Quapp, *J. Mol. Struct.*, **2004**, 695-696, 95.
- [87] D. H. Ess, S. E. Wheeler, R. G. Iafe, L. Xu, N. Celebi-Ölcüm, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 7592.
- [88] R. M. Minyaev, *J. Struc. Chem.*, **1992**, 32, 559.
- [89] P. Kozłowski, L. Adamowicz, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2007.
- [90] H. Essen, *Int. J. Quantum. Chem.*, **1977**, 12, 721.
- [91] E. B. Wilson Jr., J. C. Decius, P. C. Cross, *Molecular Vibrations. The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra*, Dover Publications, **1980**.
- [92] A. Requena, J. Zuñiga, *Espectroscopía* Pearson Educación, España, **2004**.
- [93] J. Fernández-Rico, R. López, I. Ema, G. Ramírez, *Theor. Chem. Account*, **2007**, 118, 709.
- [94] P-O.Löwdin en *Molecules in physics, Chemistry and Biology II*, Ed. J. Maruani, Kluwer, Dordrecht, **1988**, 3.
- [95] E. B. Wilson, *Int. J. Quantum. Chem. Sym.*, **1979**, 13, 5.
- [96] R. G. Woolley, *Adv. in Phys.*, **1976**, 25, 27.
- [97] R. G. Woolley and B. T. Sutcliffe en *Fundamental World of Quantum Chemistry*, 200, E. J. Brädas and E. S. Kryachko eds. Kluwer Academic Publishers, **2003**, 1, 21.
- [98] P. Cassam-Chenaï. *J. Math. Chem.*, **1998**, 23, 61.
- [99] R. G. Woolley, *J. Math. Chem.*, **1998**, 23, 3.
- [100] R. WcWeeny, *Methods of Molecular Quantum Mechanics*, Second edition, Academic Press, Great Britain, **1992**.
- [101] P. Cassam-Chenaï, *Theo. Chem. Acc.*, **2001**, 105, 213.
- [102] L. Della Site, *IMA J. App. Math.*, **2002**, 67, 411.



- [103] R. F. W. Bader, *J. Phys. Chem. A.*, **2010**, 114, 7431.
- [104] R. F. W. Bader, P. F. Zou, *Chem. Phys. Lett.*, **1992**, 191, 54.
- [105] W. S. Massey, *Algebraic Topology: An Introduction*. Springer, Berlin, **1977**.
- [106] *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*. C. F. Matta, R. J. Boyd, Ed., Wiley-VCH, Weinheim. **2007**.
- [107] J. C. Maxwell, *A Treatise on Electricity and Magnetism*, Vol, 1, pág., 29. Macmillan and Co. London, **1873**.
- [108] D. Cremer, E. Kraka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 627.
- [109] I. S. Bushmarinov, K. A. Lyssenko, M. Y. Antipin, *Russ. Chem. Rev.*, **2009**, 78, 283.
- [110] R.F.W. Bader, A. Streitwieser, A. Neuhaus, K. E. Laiding, P. Speers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4959.
- [111] Y-G. Wang, N. H. Werstiuk, *J. Comput. Chem.*, **2003**, 24, 379.
- [112] R. Thom. *Structural Stability and Morphogenesis: An Outline of a General Theory of Models*, Benjamin, Reading, **1972**.
- [113] R.F.W. Bader, *Theo. Chem. Acc.*, **2001**, 105, 276.
- [114] J. Cioslowski, *J. Chem. Phys.*, **1990**, 94, 5496.
- [115] D. R. Alcoba, L. Iain, A. Torre, R. C. Boichichio, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 407, 379.
- [116] K. Collard, G. Hall, *Int. J. Quantum. Chem.* , **1977**, XII, 623.
- [117] K. Krokidis, V. Goncalves, A. Savin, B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 5065.
- [118] J. Palis, S. Smale, *Proc. AMS Symp., Pure Math.*, **1970**, 14, 223.
- [119] R. F. W. Bader, T. T. Nguyen-Dang. Y. Tal, *Pep. Prog. Phys.*, **1981**, 44, 1981.
- [120] P. Poston, I. N. Stewart, *Catastrophe Theory and Its Applications*, Dover, New York, **1996**.
- [121] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 2154.
- [122] N. R. Kestner, J. E. Cambariza, *Rev. in Comput. Chem.*, **1984**, 13, 99.
- [123] M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Jensen, S.Koseki, N.Matsunaga, K.A. Nguyen, S.J. Su, T.L. Windus, M. Dupuis, J.A. Montgomery, *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1343.

- [124] M. J. Frisch, *et. al.*, *Gaussian 03, Rev. D.01*, **2004**.
- [125] M. Bromba, H. Zleger. *Anal. Chem.*, **1981**, 53, 1583.
- [126] *Origin 8.5 SR (OriginLab, Northampton, MA)*, **2007/12**.
- [127] F. Biegler-Köning, J. Schönbohmer *Update of the AIM2000-Program for atoms in molecules*. **2002**.
- [128] T. A. Keith. AIMAll97 Package D1 for windows (*aim@tkgristmill.com*), **2007**.
- [129] A. Fernández-Ramos, J. A. Miller, S. J. Klippenstein, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4518.
- [130] Y. Guo, D. L. Thompson, W. H. Miller, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 10308.
- [131] H. B. Schlegel, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, DOI: 10.1002/wcms.34.
- [132] C. F. Pau, W. J. Hehre, *J. Phys. Chem.*, **1982**, 86, 321.
- [133] A. E. DePrince III, D. A. Mazziotti, *J. Phys. Chem. A*. **2008**, 112, 16158.
- [134] S. L. Baughcum, Z. Smith, E. B. Wilson, R. W. Duerst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2260.
- [135] Q.-S. Li, W.-H. Fang, J.-G. Yu, *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, 109, 3983.
- [136] L.D. Haterley, R.D. Brown, P.D. Godfrey, A.P. Pierlot, W. Caminati, D. Damiani, S. Melandri, L.B. Favero *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 46.
- [137] D. Mazzuca, T. Marino, N. Russo, M. Toscano, *Astrophysical J.*, **1998**, 486, 862.
- [138] *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 90th Edition, D. R. Lide Ed., New York, **2010**.
- [139] *Lange's Handbook of Chemistry*, 16th Edition, J. G. Speight, Editor. **2005**, New York.
- [140] S. L. Baughcum, R. W. Duerst, W. F. Rowe, Z. Smith, E. B. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6296.
- [141] D. R. Borst, J. R. Roscioli, D. W. Pratt, *J. Phys. Chem. A.*, **2002**, 106, 4022.
- [142] M. Meuwly, A. Müller, S. Leutwyler, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2003**, 5, 2363.
- [143] A. Maris, P. Ottaviani, W. Caminati, *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, 360, 155.
- [144] I. Alkorta, J. Elguero, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1515.
- [145] J. Rejneck, M. Hanus, M. Kabeláč, F. Ryjáček, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7, 2006.

- [146] R. Kobayashi, *J. Phys. Chem. A.*, **1998**, 102, 10813.
- [147] R. D. Brown, P. D. Geofrey, D. McNaughton, A. P. Pierlot. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1989**, 37, 2330.
- [148] M. Y. Choi, R. E. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7328.
- [149] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2999.
- [150] C. Párkányi, C. Boniface, J-J.Aaron, M. D. Gaye, L. von Szentpály, R. Ghosh, K. RanghuVeer, *Struc. Chem.*, **1992**, 3, 277.
- [151] I. Kulakowska, M. Geller, B. Lesyng, K. Bolewska, K. L. Wierzchowski, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1975**, 407, 420.
- [152] A. Smaga, J. Sadlej, *Comput. Theoret. Chem.*, **2012**, online, <http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2012.07.006>
- [153] T. van Mourick, D. M. Benoit, S. L. Price, D. C. Clary, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2, 1281.
- [154] T. Hirota, S. Yamamoto, H. Mikami, M. Ohishi, *J. Mol. Struct. THEOCHEM.*, **2007**, 811, 161.
- [155] J. C. Hargis, E. Vöhringer-Martinez, H. L. Woodcock, A. Toro-Labbe, H. F. Schaefer III, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, 2650.
- [156] A. Fu, H. Li, D. Du, Z. Zhou, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 1468.
- [157] J. Šponer, P. Hobza, *J. Phys. Chem. A.*, **2000**, 104, 4592.
- [158] Y. Podolyan, L. Gorb, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A.*, **2002**, 106, 12103.
- [159] E. Alani, *Mol. Cell. Biol.*, **1996**, 16, 5604.
- [160] R. R. Iyer, A. Pluciennik, V. Burdett, P. L. Modrich, *Chem. Rev.*, **2006**, 160, 302.
- [161] V. Paetkau, M. B. Coulter, W. F. Flintoff, A. R. Morgan, *J. Mol. Bio.*, **1972**, 71, 293.
- [162] L. Arnaut, S. Formosinho, H. Burrows, *Chemical Kinetics. From Molecular Structure to Chemical Reactivity*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, **2007**, pág. 93.
- [163] B. Saritha, M. Durga Prasad, *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, 2802.
- [164] M. García-Viloca, A. González-Lafont and J. M. Lluch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 1081.
- [165] T. Steiner *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 48.
- [166] U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 9747.

- [167] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, 285, 170.
- [168] T.-H. Tang, E. Deretey, S. J. K. Jensen, I. G. Scizmadia, *Eur. Phys. J. D*, **2006**, 37, 217.
- [169] A. Costales, M. A. Blanco, A. M. Pendás, P. Mori-Sánchez, V. Luaña, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 2794.
- [170] J. C. Hargis, F. A. Evangelista, J. B. Ingels, H. F. Schaefer III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 1741.
- [171] C. L. Firme, O. A. C. Antunes, P. M. Esteves, *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, 468, 129.
- [172] C. F. Matta, J. Hernández-Trujillo, *J. Phys. Chem. A.*, **2003**, 107, 7496.
- [173] C. F. Matta, J. Hernández-Trujillo, *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, 109, 10798.
- [174] S. Grabowski, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C.*, **2006**, 102, 131.
- [175] B. M. Debb, *Rev. Mod. Phys.*, **1973**, 45, 22.
- [176] A. Toro-Labbé. *J. Phys. Chem. A.*, **1999**, 103, 4398.
- [177] L. Mejía-Mazariegos, J. Hernández-Trujillo. *Chem. Phys. Lett.*, **2009**, 482, 24.

# Glosario

- *A*: Aceptor de hidrógeno
- *ADN*: ácido desoxirribonucleico
- *ARN*: ácido ribonucleico
- *B*: bases canónicas del ácido desoxirribonucleico
- *B\**: bases no canónicas del ácido desoxirribonucleico
- *BO*: Born-Oppenheimer
- *CIR*: coordenada intrínseca de reacción
- *D*: donador de hidrógeno
- *DMPI*: Doble migración prototrópica intermolecular
- *DS*: determinante de Slater
- *EH*: enlace de hidrógeno
- *ET*: estado de transición
- *FD*: formamidina
- *F*: formamida
- $H_b$ : densidad de energía electrónica total en el punto crítico de enlace
- *I*: índice de la matriz Hessiana
- *ICA*: interacciones de capa abierta

- *ICC*: interacciones de capa compartida
- *M*: variedad
- *MA*: malonaldehído
- *MPAA*: migración prototrópica asistida por agua
- *MPI*: migración prototrópica intramolecular
- *MP2*: Møller-Plesset truncada a segundo orden
- *pcA*: punto crítico de anillo
- *pcC*: punto crítico de caja
- *pcE*: punto crítico de enlace
- *pcN*: punto crítico nuclear
- *SEP*: superficie de energía potencial
- *S*: superficie interatómica
- *TP*: tautomerismo prototrópico
- *TCAEM*: teoría cuántica de átomos en moléculas
- $\Delta E^\ddagger$ : barrera energética de la reacción
- $\Delta E_T$ : energía de tautomerización
- $\Delta E_{int}$ : energía de interacción
- $\rho_b$ : densidad electrónica en el punto crítico de enlace
- $\nabla^2 \rho_b$ : Laplaciano de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace

# Apéndice A. Datos cinéticos

Equilibrio	$\Delta G_T^\circ$	$\Delta G_T^{\circ\dagger}$	$K$	$\kappa$	$k$	$P_i$
HCN $\rightleftharpoons$ CNH	18.4	49.4	$3.1 \times 10^{-14}$	2.55	$1.12 \times 10^{-37}$	$9.98 \times 10^{-9}$
MA $\rightleftharpoons$ MA	0.0	0.8	1.0	2.44	$1.6 \times 10^{12}$	$5.0 \times 10^{-1}$
F $\rightleftharpoons$ AF	13.0	44.7	$3.0 \times 10^{-10}$	4.63	$3.2 \times 10^{-30}$	$2.3 \times 10^{-6}$
FD $\rightleftharpoons$ FD	0.0	43.2	1.0	4.69	$1.2 \times 10^{-19}$	$5.0 \times 10^{-1}$
2-HP $\rightleftharpoons$ 2-P	3.7	35.4	$2.1 \times 10^{-3}$	4.34	$1.5 \times 10^{-16}$	$2.5 \times 10^{-2}$
2-HP·H <sub>2</sub> O $\rightleftharpoons$ 2-P·H <sub>2</sub> O	1.9	12.3	$4.3 \times 10^{-2}$	3.44	$2.7 \times 10^2$	$1.3 \times 10^{-1}$
T $\rightleftharpoons$ T*	10.3	39.7	$2.7 \times 10^{-8}$	4.4	$1.2 \times 10^{-24}$	$3.3 \times 10^{-5}$
A $\rightleftharpoons$ A*	12.6	45.7	$5.9 \times 10^{-10}$	4.39	$1.2 \times 10^{-30}$	$3.4 \times 10^{-6}$
C $\rightleftharpoons$ C*	2.9	40.9	$7.5 \times 10^{-3}$	4.46	$5.0 \times 10^{-20}$	$5.2 \times 10^{-2}$
G $\rightleftharpoons$ G*	0.1	33.3	1.0	4.31	$2.3 \times 10^{-12}$	$5.0 \times 10^{-1}$
T·H <sub>2</sub> O $\rightleftharpoons$ T*·H <sub>2</sub> O	8.9	17.0	$3.2 \times 10^{-7}$	3.25	$6.6 \times 10^{-7}$	$1.4 \times 10^{-4}$
A·H <sub>2</sub> O $\rightleftharpoons$ A*·H <sub>2</sub> O	10.0	18.7	$4.8 \times 10^{-8}$	3.37	$5.6 \times 10^{-9}$	$4.7 \times 10^{-5}$
C·H <sub>2</sub> O $\rightleftharpoons$ C*·H <sub>2</sub> O	2.9	15.6	$7.5 \times 10^{-3}$	3.65	$1.6 \times 10^{-1}$	$5.2 \times 10^{-2}$
G·H <sub>2</sub> O $\rightleftharpoons$ G*·H <sub>2</sub> O	1.6	12.1	$6.6 \times 10^{-2}$	3.43	$5.2 \times 10^2$	$1.7 \times 10^{-1}$
F-AF $\rightleftharpoons$ AF-F	0.0	6.5	1.0	3.09	$1.0 \times 10^8$	$5.0 \times 10^{-1}$
di-F $\rightleftharpoons$ di-AF	13.8	12.4	$7.0 \times 10^{-11}$	2.38	$3.4 \times 10^{-7}$	$9.7 \times 10^{-7}$
di-FD $\rightleftharpoons$ di-FD	0.0	8.7	1.0	3.39	$2.6 \times 10^6$	$5.0 \times 10^{-1}$
F-FD $\rightleftharpoons$ FA-FD	9.2	11.6	$1.9 \times 10^{-7}$	1.09	$3.5 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-4}$
di-2HP $\rightleftharpoons$ di-2-P	0.7	2.1	$3.1 \times 10^{-1}$	2.48	$5.4 \times 10^{10}$	$3.3 \times 10^{-1}$
A-T $\rightleftharpoons$ A*-T*	12.8	31.4	$3.9 \times 10^{-10}$	1.00	$2.2 \times 10^{-20}$	$2.7 \times 10^{-6}$
G*-T $\rightleftharpoons$ G-T*	2.3	2.6	$2.0 \times 10^{-2}$	1.03	$1.5 \times 10^9$	$9.1 \times 10^{-2}$

Datos cinéticos para las migraciones prototrópicas. La energía de Gibbs estándar, de tautomerización,  $\Delta G_T^\circ$ , y la de activación,  $\Delta G_T^{\circ\dagger}$ , están dadas en kcal/mol. La constante de equilibrio,

$K$ , se calculó con la teoría del estado de transición a través de la formula:  $K = e^{-(\Delta G_T^\circ/RT)}$ . El coeficiente de transmisión,  $\kappa$ , se determinó a través de la aproximación de Wigner, dado por:  $\kappa = 1 + \frac{1}{24} \left[ \frac{h \text{Im}(\nu^\ddagger)}{k_B T} \right]^2$ , donde  $h$  es la constante de Planck,  $\text{Im}(\nu^\ddagger)$  corresponde a la magnitud de la parte imaginaria de la frecuencia,  $k_B$  es la constante de Boltzmann y  $T$  la temperatura. La constante de la velocidad de reacción,  $k$ , se calculó en el contexto de la teoría del estado de transición, suponiendo una cinética de primer orden y tomando en cuenta el efecto túnel a través del coeficiente de transmisión. La ecuación para el cálculo de  $k$ , en  $s^{-1}$ , viene dada por:  $k = \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-(\Delta G^\ddagger/RT)}$ . La probabilidad de formación del tautómero producto,  $P_i$ , se calculó con la distribución de Boltzmann tomando como población sólo los tautómeros reactivo y producto [82, 129].



## Apéndice B. Artículo publicado

Chemical Physics Letters 482 (2009) 24–29



Contents lists available at ScienceDirect

## Chemical Physics Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cplett](http://www.elsevier.com/locate/cplett)

## Electron density analysis of tautomeric mechanisms of adenine, thymine and guanine and the pairs of thymine with adenine or guanine

Luis Mejía-Mazariegos, Jesús Hernández-Trujillo \*

Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 04510, Mexico

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 July 2009

In final form 18 September 2009

Available online 23 September 2009

## ABSTRACT

The prototropism in canonic adenine (A), thymine (T) and guanine (G), isolated or monohydrated, to yield the non-canonical tautomers  $A^+$ ,  $T^-$  or  $G^+$  was analyzed using theoretical methods along the potential energy surface. The  $A-T \rightleftharpoons A^+-T^-$  and  $G^+-T \rightleftharpoons G-T^-$  equilibria were also studied. Whereas formation of  $A^+-T^-$  is an unfavorable process without transition state, formation of  $G-T^-$  involves a transition state and a +2.1 kcal/mol tautomerization energy. Several electron density descriptors were analyzed along the reaction mechanisms. The atomic interactions clearly indicate the synchronous nature of tautomerization of isolated or monohydrated bases and an asynchronous mechanism to form the  $G-T^-$  mispair.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The role of prototropic tautomerism of nucleic acid bases on the spontaneous point mutations of DNA was suggested by Watson and Crick [1]. This led to the pioneering work of Löwdin [2] who proposed a model to explain the rare pairing of nucleic acid bases in terms of their acid-base properties. Further investigation of this phenomenon has been carried out by a number of authors [3–7]. It has been suggested that spontaneous point mutations could involve the production of non-canonical forms of the nucleic acid bases by either intermolecular proton transfer between the moieties in the pairs [2] or intramolecularly in the corresponding bases during DNA replication [3,6]. Although these mechanisms have not been directly confirmed, there are experimental studies devoted to the elucidation of the role of tautomerism on base pairing in DNA [8–10].

Nucleic acid bases have been studied experimentally in the gas phase using spectroscopic techniques [11–15]. There are also theoretical reports with emphasis on the energetic and structural characteristics of their stable tautomers isolated, microsolvated or in aqueous solution [7,16–21], and for a number of base pairs [7,22–26].

In the case of thymine, T, the tautomeric equilibria with its non-canonical form, either isolated or microsolvated as shown in Fig. 1a and b, have been investigated and the occurrence of the non-canonical tautomer,  $T^-$ , has been considered too low to produce any DNA mutation. Nevertheless, the possibility of a double proton migration in its Watson–Crick pair with adenine, A, to yield the rare pair  $A^+-T^-$ , Fig. 1e, has been studied [6,27]. In addition, the

participation of guanine, G, in the rare pair  $G-T^-$ , Fig. 1f, can be a possible source of mutations in DNA.

The origin of the interactions in the mispairs of nucleic acid bases has been analyzed using a variety of theoretical tools [25–31]. Two examples are the symmetry adapted perturbation theory and NBO analysis of the interaction energy of a number of A–T base pairs [25], and the correlations found by Parthasarathi et al. [29] between the interaction energies of some base pairs and the electron density at the hydrogen bond critical points. However, those studies do not include the potential energy surface, PES, for the  $G^+-T \rightleftharpoons G-T^-$  equilibrium, necessary for the assessment of the possible point mutation mechanism of T.

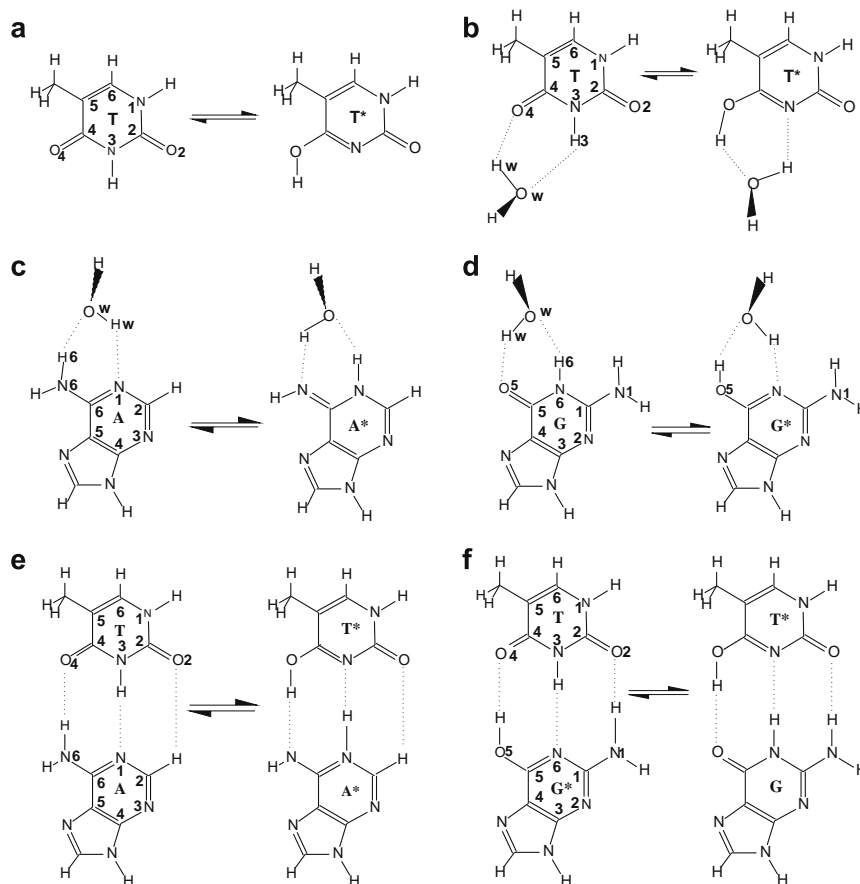
Several reports on other type of systems have illustrated the usefulness of a study of the evolution of the charge density parallel to the exploration of the PES for the understanding of the electronic counterpart of a reaction mechanism [32–35]. The present Letter considers the nature of the interactions in selected tautomeric equilibria of nucleic acid bases (A, T, G) and the erroneous pairing of T with either A or G, as shown in Fig. 1, along the PES for the proton migrations involved using the tools of the quantum theory of atoms in molecules, QTAIM [36,37]. In particular, the synchronous or asynchronous nature of the tautomerization mechanisms, frequently invoked for these type of processes, is analyzed in terms of the topological structural changes, the evolution of the electron density and the electron delocalization between the quantum topological atoms during the course of the reactions.

## 2. Computational methods

The geometries of A, G, and their non-canonical tautomers  $A^+$  and  $G^+$ , and of the molecules of Fig. 1, were optimized at the MP2/6-311++G(d,p) level. The transition states, TS, for the tautomerization of the isolated and monohydrated bases and for the

\* Corresponding author. Fax: +52 55 5622 3776x107.

E-mail address: [jesus.hernandez@correo.unam.mx](mailto:jesus.hernandez@correo.unam.mx) (J. Hernández-Trujillo).



**Fig. 1.** Selected tautomeric equilibria of A, T and G and their non-canonical forms. (a)  $T \rightleftharpoons T^*$ , (b)  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$ , (c)  $A \cdot H_2O \rightleftharpoons A^* \cdot H_2O$ , (d)  $G \cdot H_2O \rightleftharpoons G^* \cdot H_2O$ , (e)  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$ , and (f)  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ .

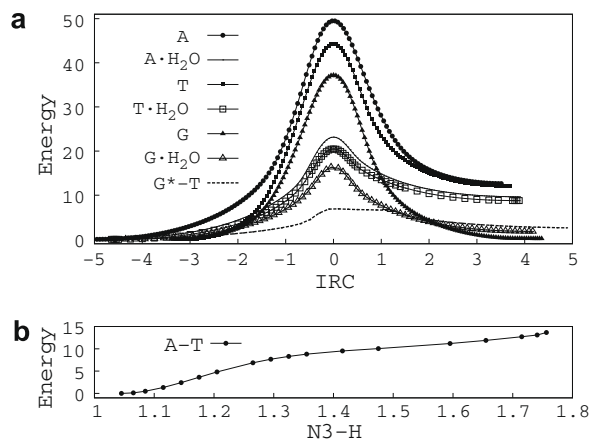
$G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  equilibrium were characterized. The intrinsic reaction coordinate, IRC, was obtained in each case and the nature of the stationary points was confirmed by means of a vibrational analysis. A number of constrained geometry optimizations for the double proton migration in the  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  equilibrium were carried out for a set of values of the distance between the atoms N3 and H of T optimizing all the other geometrical parameters. In addition, the evolution of the electron density and of properties of the quantum topological atoms defined in the QTAIM was analyzed along the tautomerization processes using the correlated wavefunctions.

The calculations were carried out with the GAMESS [38] and GAUSSIAN 03 [39] quantum chemistry codes. The electron density analysis was performed with the AIMALL program [40] and the molecular graphs visualized with AIM2000 [41].

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Potential energy surfaces of tautomerization equilibria

The IRC for the equilibria of canonical A, T and G, with the corresponding non-canonical tautomers either isolated or monohydrated, and for the  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  tautomerism are shown in Fig. 2a. In addition, their tautomerization energies,  $E_T$ , and energy barriers,  $E^\ddagger$ , are given in Table 1. In particular, the finding that both G and  $G^*$  are very close in energy agrees with the experimental



**Fig. 2.** (a) Mechanism of intramolecular proton migration to yield the corresponding non-canonical forms of the nucleic acid bases A, T and G isolated or microsolvated with one water molecule; the IRC for the  $G^*-T$  mispair is also shown. (b) Energy profile for the  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  equilibrium as a function of the  $N3-H$  distance of T. Energies are given in kcal/mol, IRC values in  $\text{au}(\text{amu})^{1/2}$  and  $R_{N3-H}$  in Å.

detection [15] of both tautomers. Microsolvation was preferred over the use of a continuous dielectric model because of the

**Table 1**  
 Zero-point corrected tautomerization energies and energy barriers (in kcal/mol) for prototropic equilibria.

Equilibrium	$E_T$	$E^\ddagger$
$A \rightleftharpoons A^*$	12.6	45.7
$T \rightleftharpoons T^*$	11.4	40.8
$G \rightleftharpoons G^*$	0.1	33.6
$A \cdot H_2O \rightleftharpoons A^* \cdot H_2O$	9.8	18.5
$T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$	8.6	16.8
$G \cdot H_2O \rightleftharpoons G^* \cdot H_2O$	1.7	12.2
$A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$	12.9	-
$G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$	2.1	3.1

interest on tracing the nature of the interactions involved along the tautomeric equilibria. The inclusion of a single water molecule is taken as an approximation to the first solvation layer of the nucleic acid bases because only a small number of solvent molecules has been proved to be necessary [18]. Moreover, microsolvation with two water molecules yields tautomerization energies comparable to those when only one water molecule is included [17]. According to Fig. 2a and Table 1, the effect of microsolvation is to drastically reduce the energy barrier of tautomerization, although the canonical forms  $A \cdot H_2O$  and  $T \cdot H_2O$  are still favored, whereas the isoenergism of G and  $G^*$  is almost preserved in  $G \cdot H_2O$  and  $G^* \cdot H_2O$ . Fig. 2a also shows that the double proton migration in the  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  equilibrium has a small energy barrier (see Table 1) in a process for which the TS lies on a flat portion of the PES.

The energy profile of the  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  double proton migration is shown in Fig. 2b and associated energy values are given in Table 1. Separate studies [6,27,42] have reported the existence of one TS for the  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  tautomerism but in some cases with a barrier as small as 0.1 kcal/mol which lies within the numerical error normally accepted for a theoretical calculation. The results of the present investigation indicate that the formation of the  $A^*-T^*$  pair is not a favorable process and that it does not involve a TS. In comparison, the formation of the  $G-T^*$  mispair involves a TS with a modest energy barrier and a positive yet small tautomerization energy. This finding and the consideration that the tautomerism of  $G \cdot H_2O$  has small  $E_T$  and  $E^\ddagger$  values support the possibility that, in the presence of T, the  $G-T^*$  rare pair can be formed.

Fig. 3 shows the evolution of the distance  $R_{D-A}$  between the hydrogen donor, D, and acceptor, A, atoms along the reactions of Table 1. In all cases,  $R_{D-A}$  first decreases to a plateau in the neighborhood of the TS and later increases to reach a value similar to the one at the beginning of the reactions. In addition, the evolution of the D-H-A angle,  $\theta_{DHA}$ , shows that whereas in the isolated bases the arrangement of these atoms is far from the linearity required for a hydrogen bonded interaction during all the process, the nucleic acid base pairs virtually satisfy such condition. Fig. 3 also shows that the microsolvated systems are in an intermediate situation. In addition, the largest changes of  $\theta_{DHA}$  take place in the vicinity of the TS for all systems, with the isolated bases showing the most pronounced variations.

### 3.2. Structural changes along the reaction mechanism

The topological properties of the electron density,  $\rho(\mathbf{r})$ , provide a useful definition of molecular structure [36]. Accordingly, a molecular graph or molecular structure is given by the set of critical points of  $\rho(\mathbf{r})$  plus the gradient paths connecting them for a given nuclear configuration. In particular, those trajectories that begin at a bond critical point, bcp, and link a pair of nuclei provide a means for detecting pairwise interactions in a molecule. During a chemical transformation, a change in molecular structure can take place because of the changes  $\rho(\mathbf{r})$  undergoes. This is illustrated in the case of the  $T \rightleftharpoons T^*$

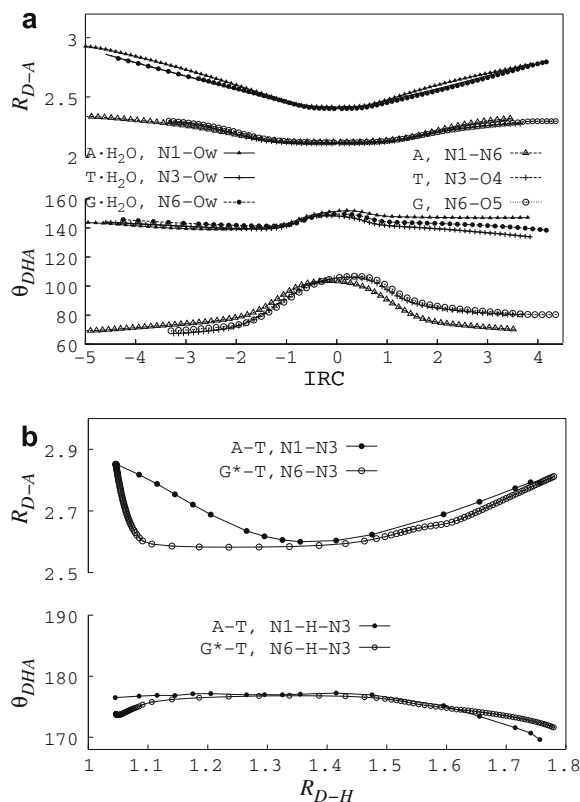
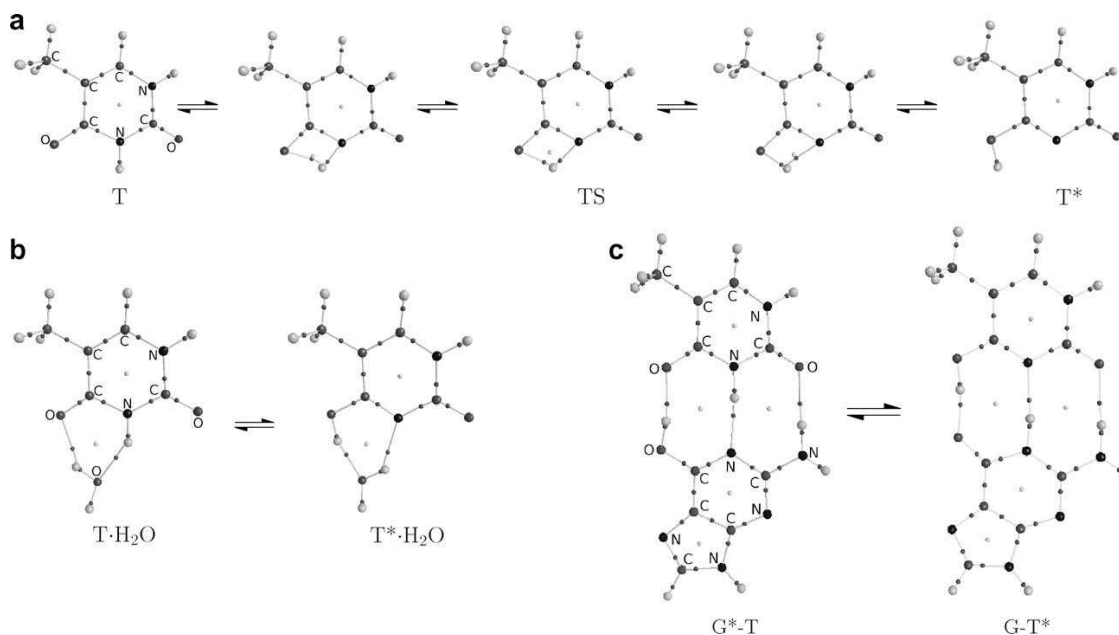


Fig. 3. Distance between the hydrogen donor and acceptor atoms and donor-hydrogen-acceptor angle (a) along the IRC of the tautomerization reactions of A, T and G isolated or monohydrated, and (b) as a function of the donor-hydrogen distance for the equilibria  $A-T \rightleftharpoons A^*-T^*$  and  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$ . Angles are given in degrees; distances and IRC are as in Fig. 2.

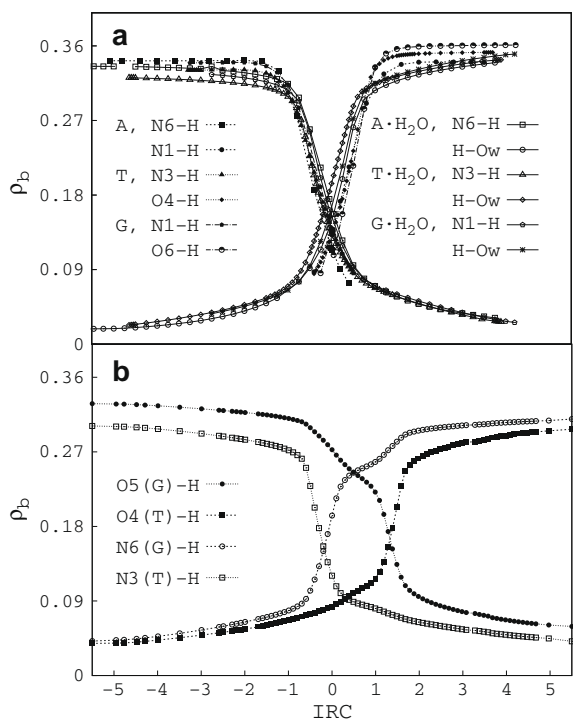
equilibrium, Fig. 4a, which involves three structurally stable molecular graphs and two catastrophe points. The process comprises the emergence of the H-O4 bond, the structurally stable TS, and finally the breaking of the N3-H bond. Such structural evolution has to be contrasted with the tautomerizations mediated by a water molecule and the double proton migrations in the base pairs which occur without any change of molecular structure, as shown in Fig. 4b and c for the  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$  and  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  equilibria, respectively. The preservation of the topology of  $\rho(\mathbf{r})$  for these processes can be related to the lower energy barriers they involve compared to the high value for the formation of isolated  $T^*$ . A similar conclusion can be reached for the remaining equilibria of this work: whereas the tautomerism of the isolated bases involves the synchronous making and breaking of chemical bonds, the water assisted and the double proton transfer processes keep the same molecular graph.

### 3.3. Electron density descriptors

Even though the connectivity among critical points of  $\rho(\mathbf{r})$  dictated by the molecular graph has a physical origin, this indicator is not enough to characterize the atomic interactions in a molecule. Complementary tools for this task are the values of the scalar fields associated to  $\rho(\mathbf{r})$ , the properties of the atoms in a molecule, and the information contained in the pair density. Of these, the electron density at the bcp,  $\rho_b$ , can be used to characterize the interactions between atoms sharing a bond path along the PES. Fig. 5a shows for the nucleic acid bases isolated or monohydrated that  $\rho_b$



**Fig. 4.** Evolution of molecular graphs along selected reaction mechanisms of T. The dark and light gray spheres denote the bond and ring critical points, respectively. The large light gray spheres denote the H atoms and the nature of the heavy atoms, shown as large dark gray spheres, is also indicated.

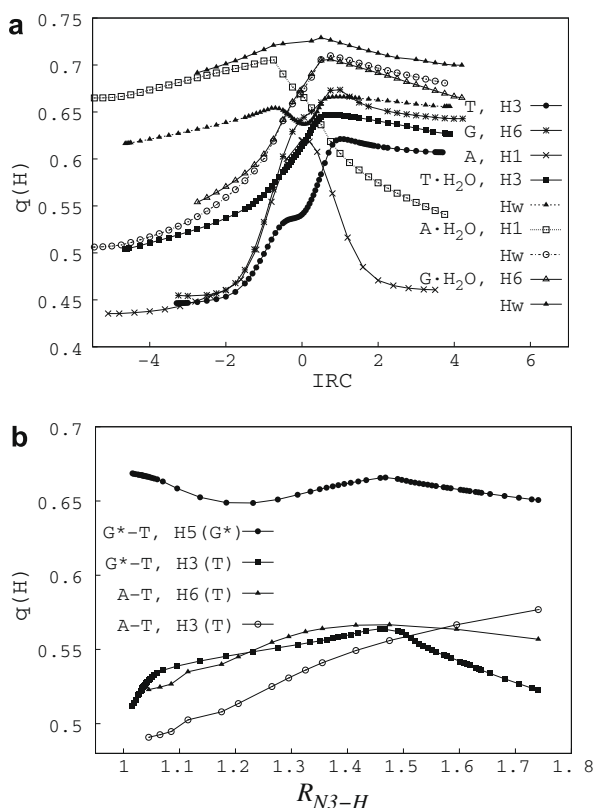


**Fig. 5.** Electron density at the hydrogen bond critical point along the PES (a) for the tautomerization equilibria of A, T and G isolated or microhydrated with one water molecule, and (b) for the  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  equilibrium.

decreases as the D–H distance increases along the IRC, while it increases for the H–A bond during the reactions. Notice also that the largest changes of  $\rho_b$  take place in the vicinity of the TS despite that

$R_{D-A}$  remains nearly constant at that stage of the reaction, Fig. 3a, even for the water assisted tautomerizations where the molecular structure persists along the IRC. This indicates an abrupt change of the interactions of the migrating proton with the atoms D and A. Moreover,  $\rho_b$  at the TS for the D–H interaction differs from the value for H–A only in the second decimal for these systems. For example, in the case of the  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$  tautomerism, the values of  $\rho_b$  are 0.133 and 0.153 for the N3–H and O4–Hw bonds, respectively. These features of  $\rho_b$  along the IRC mirror the synchronous nature of the processes of Fig. 5a. In the case of the  $G^*-T \rightleftharpoons G-T^*$  tautomerism, Fig. 5b shows that the  $\rho_b$  values for the N–H bonds involved in the H transfer from N3(T) to N6(G) display the same behavior: at the TS, both values are very close to each other. In contrast, those for the O5(G)–H and O4(T)–H bonds differ more at the TS, 0.272 and 0.083, respectively, because the sudden change in  $\rho_b$  takes place beyond this point on the IRC. Therefore, Fig. 5b shows graphically the non-synchronous nature of this double proton transfer in terms of  $\rho_b$  because the hydrogen bonds involving one of the migrating protons undergo substantial changes at a point on the IRC far removed from the TS. Other properties of  $\rho(\mathbf{r})$  at the bcp (not shown in Fig. 5) such as its Laplacian,  $\nabla^2 \rho_b$ , and electronic energy density,  $H_b$ , also follow a similar behavior to that of  $\rho_b$  for the systems of Fig. 5 and provide insight on the nature of the interactions [43] along the reaction mechanism: the D–H bond evolves from covalent ( $\nabla^2 \rho_b, H_b < 0$ ) to non-covalent ( $\nabla^2 \rho_b, H_b > 0$ ) and viceversa for the H–A bond.

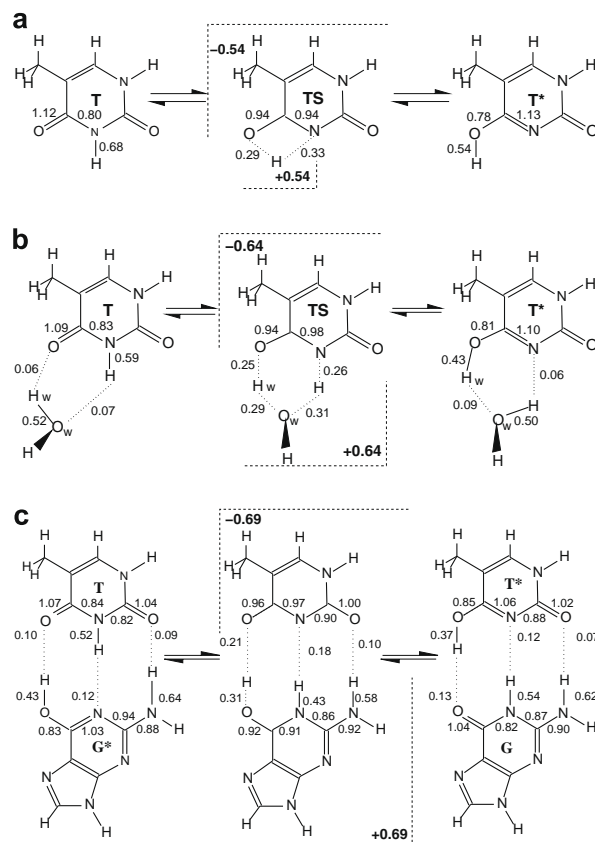
Fig. 6 shows the atomic charge of the migrating proton,  $q(H)$ , for the processes of Table 1. For example, in the  $T \rightleftharpoons T^*$  equilibrium  $q(H)$  increases from 0.446 to 0.607 e because of the larger electronegativity of oxygen compared to nitrogen with an accompanying H energy increase of 52 kcal/mol. Such increase is a consequence of a change in the kinetic and potential energy contributions to the atomic value that yield a net proton destabilization. In the case of  $T \cdot H_2O$ , the charge of the proton initially covalently bonded to N3 is 0.504 e and increases to 0.626 e for the enolic form  $T^* \cdot H_2O$ ; in this case, the electron density loss provokes a proton destabilization of 43 kcal/mol which is smaller than that for the

28 *L. Mejía-Mazariegos, J. Hernández-Trujillo / Chemical Physics Letters 482 (2009) 24–29*


**Fig. 6.** Atomic charge of the migrating H atoms (a) along the PES for tautomerization equilibria of A, T and G isolated or microhydrated with one water molecule, and (b) for the  $A-T \rightleftharpoons A^--T^-$  and  $G-T \rightleftharpoons G^--T^-$  energy profiles. Atomic charges are given in au.

tautomerization of isolated T. Note also that, in the same process, Ow and O4 of the keto form  $T \cdot H_2O$  are the donor and acceptor atoms of Hw, Fig. 1b, but their roles are reversed once the enolic form  $T^*$  is achieved; being Hw bonded to oxygen atoms during all the process, its atomic charge undergoes a small change. In the case of isolated A, a pronounced increase in  $q(H)$  is observed for the migration of H from N6 to N1 with the final and initial values being very close to each other. For the water assisted process of A, the charge of the proton initially bonded to N6 decreases when approaching Ow and that of Hw increases when moving toward N1. Another observation for the systems of Fig. 6a is that the largest change in  $q(H)$  takes place in the vicinity of the TS. The net behavior of  $q(H)$  for all the systems, those of Fig. 6b included, is an increase from the canonical to the non-canonical tautomer with a concomitant destabilization; in the case of the water assisted processes and the double proton migrations, the sum of atomic charges of the two migrating protons also shows a decrease of electron population (i.e., an atomic charge increase) and destabilization. In addition, there is a quantitative relation between the change in atomic energy of H with the change in  $q(H)$  with a positive linear correlation coefficient  $R^2 = 0.9921$ .

Electron delocalization provides useful information on the chemical bonding of a molecular system and can be characterized in terms of the properties of the Fermi Hole density [44]. The following approximation to the delocalization index between two topological atoms  $A$  and  $B$  in a molecule measures the number of electrons shared between them [45]:



**Fig. 7.** Electron delocalization indices between selected pairs of bonded atoms of reactants, TS and products for the equilibria (a)  $T \rightleftharpoons T^*$ , (b)  $T \cdot H_2O \rightleftharpoons T^* \cdot H_2O$  and (c)  $T-G^* \rightleftharpoons G-T^-$ . A bond order between atoms A and B is graphically denoted by the following convention. Dashed lines for closed shell interactions:  $\delta(A, B) < 0.4e$ ; single bonds:  $0.4e \leq \delta(A, B) < 1.02e$ ; and double bonds:  $\delta(A, B) \geq 1.02e$ . The value  $1.02e$  is the average of  $\delta(C, N) = 0.88e$  and  $\delta(C, O) = 1.16e$  for the keto tautomer of formamide. The net charges of the deprotonated T and the remaining fragment at the TS are also displayed in bold characters. The atomic labels are given in Fig. 1.

$$\delta(A, B) = -2 \sum_{ij} \eta_i^{1/2} \eta_j^{1/2} S_{ij}(A) S_{ij}(B) \quad (1)$$

with  $\eta_i$  and  $\eta_j$  being the populations of natural orbitals  $i$  and  $j$ , and  $S_{ij}(A)$  and  $S_{ij}(B)$  their overlap integrals over the basins of atoms  $A$  and  $B$ , respectively. The delocalization index has been successfully used as a bond order measure. For example, the  $\delta(C, C')$  values between the C atoms in ethane and ethylene at the MP2/6-311++G(d,p) level of calculation are 0.87 and 1.54 e, respectively. These values are smaller than those obtained using the HF/6-311++G(d,p) approximation at the MP2 optimized geometry (0.99 and 1.89 e for ethane and ethylene) as a consequence of the inclusion of Coulomb repulsion in the correlated method [46]. Formamide is another interesting example because it contains some of the functional groups relevant to this work. In the case of its keto form, the values of  $\delta(C, N)$  and  $\delta(C, O)$  at the MP2/6-311++G(d,p) level are 0.88 and 1.16 e, which are usually assigned as a single and a double bond, respectively. In a similar manner, for the enolic tautomer the values  $\delta(C, N) = 1.32 e$  and  $\delta(C, O) = 0.79 e$  indicate that the bond order is reversed due to tautomerization.

Fig. 7 shows  $\delta(A, B)$  for those atoms sharing a bond path that change the most during tautomerization. These values indicate the evolution of the bond order along the equilibria displayed, passing through an intermediate situation at the TS. The small



$\delta(A,B)$  values for non-covalently bonded atoms are typical for closed shell interactions and are indicated by dashed lines. For comparison, the intermolecular hydrogen bond in the water dimer has a  $\delta(O,H) = 0.07$  e at the same level of calculation as the systems under study. In addition, the assignment of single and double bonds in the case of shared interactions is made by a comparison of their delocalization indices with those for formamide discussed before. For example, Fig. 7a shows that  $\delta(C4,O4)$  for T changes from 1.12 to 0.94 e at the TS and finally to 0.78 e in  $T^*$ , this later value being in keeping with the enolic form of this non-canonical nucleic acid base. The same analysis for this C–O bond in  $T \cdot H_2O$  and  $G^* - T$  shows a similar evolution from the keto to the enolic tautomer  $T^*$ . In addition, the delocalization indices also account for the evolution of guanine from iminol to amide in the  $G^* - T \rightleftharpoons G - T^*$  equilibrium because the O5–C5 and C5–N6 delocalization indices of the guanine fragment change from 0.83 and 1.03 e in the  $G^* - T$  pair to 1.04 and 0.82 e in  $G - T^*$ , respectively.

It is also interesting to analyze the charge of the molecular fragments most affected by the prototropism for the equilibria of Fig. 7. At the TS, the ring structure involving the migrating hydrogen atoms is selected to split the systems into two fragments defined according to the delocalization index using as a criterion the smallest values between bonded atoms in that region. In the three examples, this choice renders the deprotonated form of T as one of fragments and the remaining atoms make up the second one. It can be seen that there is a charge separation suggesting a zwitterionic nature for each TS which is more important for the  $G^* - T \rightleftharpoons G - T^*$  equilibrium, although neither of these are stable species and evolve to reactants or products. For comparison, the charges of the water molecules in the stable complexes  $T \cdot H_2O$  and  $T^* \cdot H_2O$  are only  $-0.005$  and  $+0.005$  e, respectively. In a similar manner, in the  $G^* - T$  and  $G - T^*$  mispairs there is also a marginal charge transfer towards G and  $G^*$  in each case.

#### 4. Conclusions

The energetic analysis of the nucleic acid bases A, T and G reveals that monohydration reduces the energy barrier for the equilibria with their non-canonical tautomers  $A^*$ ,  $T^*$  and  $G^*$ , respectively. Whereas the unfavorable  $A - T \rightleftharpoons A^* - T^*$  equilibrium does not involve a transition state, the tautomerism  $G^* - T \rightleftharpoons G - T^*$  does have a low energy transition state and a small tautomerization energy. As the monohydrated tautomers G and  $G^*$  are nearly isoenergetic with a small energy barrier, these results support the possibility that in the presence of T the rare  $G - T^*$  pair to be formed. The nature of the interactions that drive these processes can be examined from the evolution of the charge distribution along the reactions. The values of  $\rho(\mathbf{r})$  at the bond critical points of the migrating protons show that the tautomerization of the isolated or monohydrated bases are synchronous processes, and that the formation of the  $G - T^*$  mispair takes place in an asynchronous manner. In all cases, the migrating H atoms are less stable in the non-canonical tautomers.

#### Acknowledgement

The authors thank professors Gabriel Cuevas and Rubén Santamaría for their suggestions. DGSCA-UNAM is acknowledged for

supercomputing resources, and projects DGAPA-UNAM (IN101306) and CONACYT-México (50093Q) for financial support. L.M.-M. thanks DGEP-UNAM for financial support.

#### References

- [1] J.D. Watson, F.H.C. Crick, *Nature* 171 (1953) 737.
- [2] P.-O. Löwdin, *Rev. Mod. Phys.* 35 (1963) 724.
- [3] M.D. Topal, J.R. Fresco, *Nature* 263 (1976) 285.
- [4] J. Bertrán, A. Oliva, L. Rodríguez-Santiago, M. Sodupe, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 8159.
- [5] L. Gorb, Y. Podolyan, J. Leszczynski, W. Siebrand, A. Fernández-Ramos, Z. Smedarchina, *Biopolymers* 61 (2001) 77.
- [6] L. Gorb, Y. Podolyan, P. Dziekonski, W.A. Sokalski, J. Leszczynski, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 10119.
- [7] Y. Podolyan, L. Gorb, J. Leszczynski, *Int. J. Mol. Sci.* 4 (2003) 410.
- [8] V.H. Harris et al., *J. Mol. Biol.* 326 (2003) 1389.
- [9] V.H. Harris, C.L. Smith, W.J. Cummins, A.L. Hamilton, D.P. Hornby, D.M. Williams, *Org. Biomol. Chem.* 1 (2003) 2070.
- [10] P. Strazewski, *Nucleic Acids Res.* 16 (1988) 9377.
- [11] P. Colarusso, K.Q. Zhang, B.J. Guo, P.F. Bernath, *Chem. Phys. Lett.* 269 (1997) 39.
- [12] O. Plekan et al., *Chem. Phys.* 347 (2008) 360.
- [13] J.C. López, M.I. Peña, M.E. Sanz, J.L. Alonso, *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 191103.
- [14] P. Thureau, B. Ancian, S. Viel, A. Thevand, *Chem. Commun.* (2006) 1884.
- [15] E. Nir, J. Ch, P. Imhof, K. Kleinermanns, M.S.d. Vries, *J. Chem. Phys.* 115 (2001) 4604.
- [16] R. Santamaría, E. Charro, A. Zacarías, M. Castro, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 511.
- [17] S.M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New Jersey, 2007.
- [18] M. Kabeláč, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 9 (2007) 903.
- [19] M. Hanus, M. Kabeláč, J. Rejnek, F. Ryjáček, P. Hobza, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 2087.
- [20] M. Shukla, J. Leszczynski, *J. Comput. Chem.* 25 (2004) 768.
- [21] O.V. Shishkin, L. Gorb, P. Hobza, J. Leszczynski, *Int. J. Quantum Chem.* 80 (2000) 1116.
- [22] M. Noguera, M. Sodupe, J. Bertrán, *Theor. Chem. Acc.* 112 (2004) 318.
- [23] M. Noguera, J. Bertrán, M. Sodupe, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 4817.
- [24] A. Padermshoke, Y. Katsumoto, R. Masaki, M. Aida, *Chem. Phys. Lett.* 457 (2008) 232.
- [25] J. Ran, P. Hobza, *J. Phys. Chem. B* 113 (2009) 2933.
- [26] V.I. Danilov, V.M. Anisimov, C. Kurita, D. Hovorun, *Chem. Phys. Lett.* 412 (2005) 285.
- [27] G. Villani, *Chem. Phys.* 316 (2005) 1.
- [28] M.J. González Moa, R.A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 5361.
- [29] R. Parthasarathi, R. Amutha, V. Subramanian, B.U. Nair, T. Ramasami, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 3817.
- [30] A. Mohajeri, F.F. Nobandegani, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 281.
- [31] P. Deepa, P. Kolandaivel, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 25 (2008) 733.
- [32] C. Gatti, M. Barzaghi, L. Bonati, D. Pitea, *Quantum Chemistry: Basic Aspects, Actual Trends, Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, vol. 62, Elsevier, Amsterdam, 1989.
- [33] J. Hernández-Trujillo, R.F.W. Bader, *J. Phys. Chem. A* 104 (2000) 1779.
- [34] J.P. Salinas-Olvera, R.M. Gómez, F. Cortés-Guzmán, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 2906.
- [35] M. García-Revilla, J. Hernández-Trujillo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 11 (2009) 8425.
- [36] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, International Series of Monographs, Oxford University Press, New York, 1994.
- [37] C.F. Matta, R.J. Boyd (Eds.), *The Quantum Theory of Atoms in Molecules. From Solid State to DNA and Drug Design*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [38] M.W. Schmidt et al., *J. Comput. Chem.* 14 (1993) 1347.
- [39] M.J. Frisch et al., *GAUSSIAN 03*, 2004.
- [40] T.A. Keith, Aimall, (version 08.11.06), 2008. <<http://aim.tkgristmill.com>>.
- [41] F. Biegler-König, J. Schönbohm, *J. Comput. Chem.* 23 (2002) 1489.
- [42] M. Noguera, M. Sodupe, J. Bertrán, *Theor. Chem. Acc.* 118 (2007) 113.
- [43] S.J. Grabowski, W.A. Sokalski, E. Dyguda, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 6444.
- [44] R.F.W. Bader, A. Streitwieser, A. Neuhaus, K.E. Laidig, P. Speers, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 4959.
- [45] Y.G. Wang, N.H. Werstuijk, *J. Comput. Chem.* 24 (2003) 379.
- [46] X. Fradera, M.A. Austen, R.F.W. Bader, *J. Phys. Chem. A* 103 (1998) 304.