



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

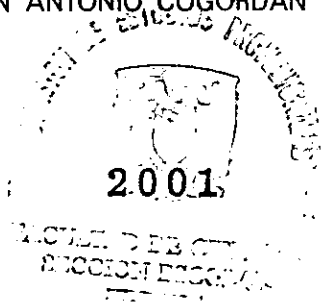
METODOS DE FISICA MOLECULAR APLICADOS A LA PREDICCION DE ACTIVIDAD BIOLOGICA CASO DE ESTUDIO: COMPUESTOS TRICICLICOS

296558

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
F I S I C O
P R E S E N T A :
MARGARITA MAYORAL VILLA



DR. JUAN ANTONIO COGORDAN RAMIREZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



ASOCIACION NACIONAL
DE QUIMICOS
DE CHILE

M. EN C. ELENA DE OTEYZA DE OTEYZA
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:
"Métodos de Física Molecular Aplicados a la Predicción de Actividad Biológica
Caso de Estudio: Compuestos Tricíclicos"

realizado por MAYORAL VILLA MARGARITA

con número de cuenta 8632376-5 , pasante de la carrera de Física.

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario

DR. JUAN ANTONIO COGORDAN RAMIREZ

Propietario

DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCON

Propietario

DR. IGNACIO LUIS GARZON SOSA

Suplente

DR. ALIPIO GUSTAVO CALLES MARTINEZ

Suplente

DR. RAMIRO GARCIA GARCIA

Consejo Departamental de Física.

DRA. PATRICIA GOLDSTEIN MENACHE
Coordinadora de Licenciatura

Escuela de Física
Universidad de Chile
Santiago

A mis Padres

A mis hijos

Deseo agradecer a todas aquellas personas que me han apoyado para poder realizar la presente tesis.

Agradezco a mi asesor de tesis, el Dr. Juan Antonio Cogordan R. Por haberme permitido la experiencia de haber trabajado junto a él . Esta experiencia, sin duda alguna, ha sido muy fructífera para mí; de ella he aprendido el oficio de hacer investigación.

Agradezco también a los profesores que integran el jurado: Dr. J. Humberto Arce Rincón, Dr. Ignacio L. Garzón Sosa, Dr. Alipio G. Calles Martínez, Dr. Ramiro García García, por la revisión que realizaron del presente trabajo.

En especial agradezco a mis hermanos, Juan y Estela, pues ellos saben mejor que nadie lo difícil que ha sido terminar ésta tesis, así como agradezco a todos mis demás hermanos, Polo, Paty, Leo, etc. Pues de una u otra forma también han estado presentes. Muy especialmente agradezco a Alberto pues él sabe que ésta tesis se ha logrado con un esfuerzo conjunto y que finalmente es un triunfo de los dos. Claro, también agradezco a Rulo pues como mi cuñado me ha ayudado bastante en la elaboración final de la tesis.

Por último y muy especialmente quiero agradecer a mis padres, pues por ellos estoy en éste lugar. Sin ellos nunca hubiera logrado llegar a éste momento en mi vida. Les agradezco todo el apoyo, el cariño y consejos que siempre me han dado, pues todo ello ha contribuido a que ésta tesis se haya hecho una realidad. Gracias Papá. Gracias Mamá. Y por supuesto les agradezco a mis hijos Teresa, Arturo y (¿) todo el cariño que me han dado desde siempre.

Índice General

1	Introducción	1
1.1	Objetivo	1
1.2	Justificación	2
1.3	Organización de la tesis	4
2	Descripción de los Métodos	5
2.1	Método del campo autoconsistente de Hartree-Fock	5
2.1.1	Aproximación de Born-Oppenheimer	7
2.1.2	Aproximación Orbital	11
2.1.3	Ecuaciones de Hartree-Fock	15
2.1.4	Las ecuaciones de Roothaan	27
2.1.5	Bases	42
2.1.6	El procedimiento de Campo Autoconsistente (SCF)	45
2.2	Métodos Semiempíricos	46
2.2.1	Método CNDO	47
2.3	Funcionales de la Densidad	49
2.3.1	El formalismo de los funcionales de la densidad	51
2.3.2	Derivación de las ecuaciones de una sola partícula	54
2.3.3	Aproximación de densidad de espin local (LSD)	59
3	Descripción de los Compuestos	63
3.1	Caracterización	64
3.1.1	Tranquilizantes	64
3.1.2	Sedantes	66
3.1.3	Antidepresores	66
3.2	Descripción de los CTs utilizados	68
3.2.1	Tranquilizantes	68
3.2.2	Antidepresivos/Sedantes	69

3.2.3	Antidepresivos	70
4	Resultados	75
4.1	Conformaciones obtenidas después de la OG	76
4.2	Resultados Semiempíricos (SE-AM1)	77
4.3	Resultados LSD	79
4.4	Resultados RHF	80
5	Discusión	99
5.1	Relación entre las energías HOMO y LUMO	99
5.2	Gráficas de los orbitales HOMO y LUMO	100
5.3	Porcentajes de OA en el HOMO y en el LUMO	101
6	Conclusiones	105

Capítulo 1

Introducción

En éste capítulo, introduciremos brevemente algunos de los conceptos e ideas importantes para el desarrollo de este trabajo de tesis.

1.1 Objetivo

El objetivo de este trabajo de tesis se encuentra enfocado hacia el estudio de métodos de física molecular aplicados al área de la farmacología con la finalidad de desarrollar un criterio teórico que permita la predicción de la actividad biológica (AB) de diferentes fármacos.

Lo anterior se llevó a cabo mediante la aplicación de los métodos: semiempíricos, Funcionales de la Densidad y Hartree-Fock, al análisis de la estructura electrónica de compuestos tricíclicos (CT) con actividad psicotrópica bien conocida. Una aplicación particularmente importante de algunos CTs es el uso de ellos como agentes psicotrópicos, los cuales pueden estimular o deprimir la actividad mental [12].

Estos métodos de física molecular han mostrado dar buenos resultados al aplicarlos en moléculas cuyo número de átomos no exceda los cien. Por otro lado las moléculas utilizadas constan de una estructura básica tricíclica que oscila entre 35 y 36 átomos (considerando los hidrógenos) y una cadena que sale del anillo central, la cual consta de entre 19 y 30 átomos. En total, estamos considerando compuestos de no más de 70 átomos. La estructura tricíclica básica se muestra en la figura 1.1, y será descrita en el capítulo 3.

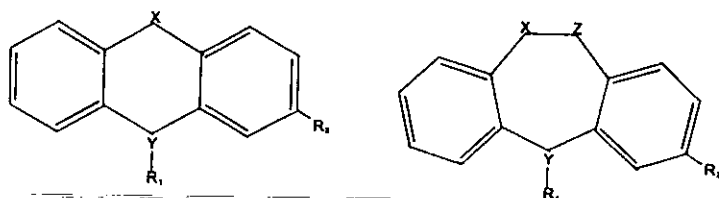


Figura 1.1: Estructura básica de los compuestos tricíclicos.

1.2 Justificación

Tradicionalmente se ha utilizado un método de predicción empírico para el desarrollo de nuevos fármacos con actividades psicotrópicas. Se basa en tres parámetros estructurales: (a) conformación del triciclo básico, (b) tamaño y naturaleza de la cadena atada al anillo central, (c) la presencia de un heteroátomo en el anillo central el cual puede ser de seis ó siete átomos.[14]

De estos tres criterios, el que está directamente relacionado con la AB del CT es el primero: la conformación del triciclo básico. Como se observa en la figura 1.2, en el triciclo básico existen tres ángulos principales α , β , y γ [16].

El ángulo α mide la flexión que existe entre los planos de los anillos, el ángulo β mide la anhelación de el anillo central, y el γ mide la torción en el esqueleto tricíclico.

Este método empírico de predicción, basado en los valores numéricos de estos tres ángulos, ha sido exitosamente aplicado en la investigación y desarrollo de nuevas drogas tricíclicas tranquilizantes, antidepresoras, y/o sedantes [14]. Sin embargo aunque ha tenido éxito en su aplicación, tiene algunos inconvenientes. Primero, para poder predecir la AB del compuesto por medio de éste criterio evidentemente tiene que ser sintetizado y cristalizado. En algunos casos la síntesis puede ser algo difícil, y el proceso de cristalización puede ser problemático. Además aún en el caso en el cual la caracterización de rayos X de la molécula se lleve a cabo, el medir el ángulo γ

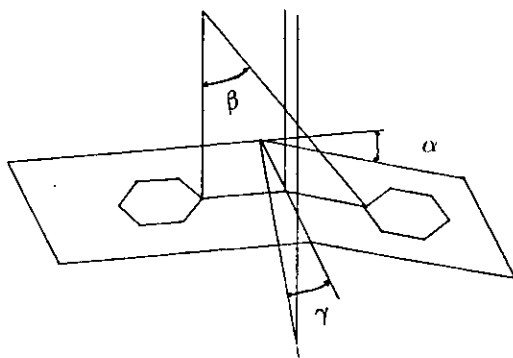


Figura 1.2: Gráfica que ilustra la definición de los tres ángulos empíricos α , β , y γ .

para algunas moléculas con un anillo central altamente distorsionado, puede brindar algunas dificultades y ambigüedades. Debido a las dificultades anteriores, es conveniente tener una alternativa teórica para predecir la AB psicotrópica de los compuestos tricíclicos, y en general, tener una alternativa teórica en el campo de la farmacología.

Por lo que, en el presente trabajo de tesis se aplicaron métodos de física molecular para realizar un estudio de estructura electrónica molecular en algunos compuestos tricíclicos cuya AB está bien establecida experimentalmente.

Ya que se desea obtener un método predictivo, en primer lugar se aplicó un proceso de optimización global de geometría (OG) en cada una de las moléculas seleccionadas utilizando mecánica molecular, y entonces se obtuvieron los cálculos de estructura electrónica molecular sobre éstas conformaciones óptimas aplicando el método semiempírico con la parametrización AM1 (SE-AM1), el segundo método utilizado fué el perteneciente a la Teoría de los Funcionales de la Densidad dentro de la Aproximación Local de Densidad de Espin (LSD por sus siglas en inglés) y por último se utilizó el método convencional de Hartree-Fock Restringido (RHF por sus siglas en inglés).

Para poder obtener una caracterización manejable y simple de los cálculos, se estudió solamente la información contenida en el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y la información del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) para cada una de las moléculas. Considerando únicamente las

energías y la composición de los orbitales atómicos (OAs) de éstos orbitales moleculares (OMs). Con ésta información fué posible obtener un criterio para predecir la posible AB de un compuesto tricíclico.

El método de predicción de AB propuesto se ha aplicado exitosamente en *N* - [(*p* - bromo) carboxyphen]dibenz[*d, f*]-azepine, el cual es un nuevo compuesto tricíclico con actividad sedante/antidepresiva [21]. La AB predicha de ésta forma, estuvo en total acuerdo con la determinada experimentalmente.

1.3 Organización de la tesis

En el segundo capítulo, se da una descripción de los métodos de física molecular que se aplicaron, i.e., del método de Campo Autoconsistente de Hartree-Fock, de los métodos Semiempíricos, y de la teoría de los Funcionales de la Densidad dentro de la cual se encuentra el modo LSD utilizado. En el tercer capítulo se describe la conformación geométrica y la AB de cada uno de los compuestos utilizados, así como se mencionan algunas características de su sitio activo y las dificultades que éste acarrea. En el cuarto capítulo se reportan las estructuras resultantes de los cálculos electrónicos junto con las propiedades físicas relevantes para el análisis y la caracterización. En el quinto capítulo se realiza una discusión de los resultados, y se elabora un modelo teórico de caracterización separando cada uno de los métodos. Finalmente en el sexto capítulo se dan las conclusiones. Los resultados que se presentan en éste trabajo, ya han sido publicados [4].

Capítulo 2

Descripción de los Métodos

Los métodos de Física Molecular utilizados para la predicción de la AB de los CT son tres: el método *ab initio* de Hartree-Fock, [7] los métodos Semiempíricos de Orbitales Moleculares (MO por sus siglas en inglés) [25] y [27] y el método de Aproximación de Densidad Local de Espín (LSD por sus siglas en inglés) [20] el cual pertenece a la teoría de los Funcionales de la Densidad.

Los dos primeros se desarrollan en el marco de la Teoría de los Orbitales Moleculares, mientras que el tercero es un método alternativo que utiliza un funcional de densidad electrónica, i.e., se utiliza la densidad electrónica en lugar de la función de onda de muchos cuerpos como la cantidad fundamental de una aproximación de mecánica cuántica.

En este capítulo, se describen en detalle, los principios de los cálculos *ab initio* Hartree-Fock, el método semiempírico y la teoría de los Funcionales de la Densidad.

2.1 Método del campo autoconsistente de Hartree-Fock

El método aproximado más importante para resolver la ecuación de Schrödinger para sistemas de más de un electrón y, en general, para problemas atómicos, moleculares, y de sólidos, es el *método del campo autoconsistente* (SCF por sus siglas en inglés). La aproximación de Hartree-Fock es importante no sólo por ella misma, si no por que es la base de otras aproximaciones, las cuales incluyen otros efectos de interés en el campo de la Física Molecular y del

Estado Sólido. En esta sección introducimos primero las ideas básicas de la aproximación de Hartree-Fock, de tal forma que desarrollamos el material necesario para enseguida desarrollar las ideas de la aproximación de la teoría de Campo Autoconsistente. Una forma de resolver la ecuación de Schrödinger para moléculas, es haciendo muchas aproximaciones. La implementación de mecánica cuántica más comúnmente usada en física molecular es la Teoría de Orbitales Moleculares (MO). Las aproximaciones que definen ésta teoría son las que se listan enseguida:

- Se considera un hamiltoniano que no depende explícitamente del tiempo.

El operador Hamiltoniano no depende explícitamente del tiempo, de tal forma que la función de onda corresponde a un estado estacionario y así mismo es una función únicamente de coordenadas espaciales.

- En una primera aproximación el Hamiltoniano es no-relativista.
Se asume que los electrones tienen la misma masa independientemente de la velocidad a la que se desplazan.
- Aproximación de Born-Oppenheimer.
Se obtiene una función de onda electrónica en el campo de núcleos fijos. El operador Hamiltoniano llega a ser entonces

$$H_{elec} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (2.1)$$

La solución de las ecuaciones electrónicas nos da el potencial que gobierna el movimiento nuclear.

- Aproximación Orbital.

La función de onda es representada como una combinación lineal de orbitales, cada una dependiente de las coordenadas de un sólo electrón. Los orbitales se ensamblan en lo que se llama un determinante de Slater, el cual matemáticamente preserva las características físicas del sistema. Un determinante de Slater corresponde a una configuración electrónica, i.e., una ocupación posible de los orbitales. Normalmente los orbitales se llenan de acuerdo al principio de Aufbau. Los orbitales desocupados son llamados orbitales virtuales.

- Aproximación de la Combinación lineal de Orbitales Atómicos (LCAO por sus siglas en inglés).

Los orbitales moleculares son descritos por:

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_{\mu} \text{ donde } i = 1, 2, \dots, K \quad (2.2)$$

donde ϕ_{μ} son orbitales atómicos (AO's, por sus siglas en inglés), también llamados funciones base, centrados en cada uno de los átomos constituyentes de la molécula, y $C_{\mu i}$ es el coeficiente de la función base μ -ésima en el i -ésimo MO. Se hace una aproximación adicional, al permitir que el conjunto de bases sea finito.

Con estas aproximaciones, la determinación de la energía y de la función de onda de un sistema molecular se reduce a resolver la ecuación de Hartree-Fock de campo autoconsistente (SCF).

2.1.1 Aproximación de Born-Oppenheimer

En esta sección formularemos el problema electrónico, es decir, el problema de describir el movimiento de electrones en el campo de cargas puntuales nucleares fijas. Comenzamos con la ecuación de Schrödinger no relativista independiente del tiempo e introducimos la aproximación de Born-Oppenheimer, para después discutir un enunciado general del principio de exclusión de Pauli llamado el *principio de antisimetría*.

El interés principal en ésta sección es encontrar soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger no relativista independiente del tiempo

$$H |\Phi\rangle = \varepsilon |\Phi\rangle \quad (2.3)$$

donde H es el operador Hamiltoniano para un sistema de núcleos y electrones descrito por los vectores posición \mathbf{R}_A y \mathbf{r}_i , respectivamente.

En unidades atómicas, el Hamiltoniano para N electrones y M núcleos es.

$$\begin{aligned}
 H = & - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \\
 & + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (2.4)
 \end{aligned}$$

La distancia entre el i -ésimo electrón y el A -ésimo núcleo es $r_{iA} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|$; la distancia entre el i -ésimo electrón y el j -ésimo electrón es $r_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$, y la distancia entre el A -ésimo núcleo y el B -ésimo núcleo es $R_{AB} = |\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|$.

En la ecuación anterior, M_A es la distancia del núcleo A a un electrón, y Z_A es el número atómico del núcleo A . Los operadores Laplaceano ∇_i^2 y ∇_A^2 involucran diferenciaciones con respecto a las coordenadas del i -ésimo electrón y el A -ésimo núcleo. El primer término en la ec. (2.4) es el operador para la energía cinética de los electrones; el segundo término es el operador de energía cinética de los núcleos; el tercer término representa la atracción coulombiana entre electrones y núcleos; los cuarto y quinto términos representan la repulsión entre electrones y entre núcleos, respectivamente. Ya que los núcleos son mucho más pesados que los electrones, ellos se mueven más lentamente. Entonces, para una buena aproximación, podemos considerar los electrones en una molécula moviéndose en el campo producido por núcleos fijos. Dentro de ésta aproximación, el segundo término de la ec. (2.4), la energía cinética de los núcleos, puede ser despreciado y el último término de (2.4), la repulsión entre los núcleos, puede ser considerado constante. Alguna constante sumada a un operador sólo se agrega a los eigenvalores de el operador y no tiene efecto en las eigenfunciones del operador. Los términos restantes en (2.4) forman el Hamiltoniano que describe el movimiento de N electrones en el campo de M cargas puntuales, y se le llama Hamiltoniano electrónico,

$$H_{elec} = - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (2.5)$$

La solución de la ecuación de Schrödinger que involucra al Hamiltoniano electrónico,

$$H_{elec} \Phi_{elec} = \varepsilon_{elec} \Phi_{elec} \quad (2.6)$$

es la función de onda electrónica,

$$\Phi_{elec} = \Phi_{elec}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) \quad (2.7)$$

la cual describe el movimiento de los electrones y depende *explícitamente* de las coordenadas electrónicas pero a su vez depende *paramétricamente* de las coordenadas nucleares, por lo que la energía electrónica es,

$$\varepsilon_{elec} = \varepsilon_{elec}(\{\mathbf{R}_A\}). \quad (2.8)$$

Por una dependencia paramétrica queremos decir que, para diferentes arreglos de los núcleos, la Φ_{elec} es una función diferente de las coordenadas electrónicas. Sin embargo las coordenadas nucleares no aparecen explícitamente en Φ_{elec} . La energía total para los núcleos fijos debe incluir también la repulsión nuclear constante.

$$\varepsilon_{tot} = \varepsilon_{elec} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (2.9)$$

Las ecuaciones (2.5) a (2.9) constituyen el problema electrónico de interés. Si resolvemos el problema electrónico, consecuentemente es posible resolver el problema de los núcleos bajo la misma suposición que la usada en el problema electrónico. Como los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos, podemos aproximar la ec. (2.4), reemplazando las coordenadas electrónicas por sus valores promedio, promediados sobre las funciones de onda electrónicas. Esto genera entonces un Hamiltoniano nuclear para el movimiento de los núcleos en el campo promedio de los electrones,

$$\begin{aligned} H_{nucl} &= - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \left\langle - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \right\rangle \\ &+ \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \\ &= - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \varepsilon_{elec}(\{\mathbf{R}_A\}) + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \\ &= - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \varepsilon_{tot}(\{\mathbf{R}_A\}). \end{aligned} \quad (2.10)$$

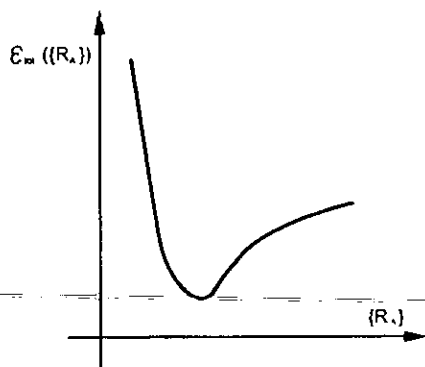


Figura 2.1: Ilustración de una superficie potencial de una molécula diatómica.

La energía total $\varepsilon_{tot}(\{\mathbf{R}_A\})$ da un potencial para el movimiento nuclear. Esta función constituye una superficie de energía potencial como se muestra esquemáticamente en la fig (2.1).

Entonces los núcleos en la aproximación de Born Oppenheimer se mueven en una superficie de energía potencial obtenida resolviendo el problema electrónico. Las soluciones para una ecuación de Schrödinger nuclear,

$$H_{nuc} \Phi_{nuc} = \varepsilon \Phi_{nuc} \quad (2.11)$$

describen las vibraciones, rotaciones y translaciones de la molécula,

$$\Phi_{nuc} = \Phi_{nuc}(\{\mathbf{R}_A\}) \quad (2.12)$$

y ε , la cual es la aproximación de Born-Oppenheimer para la energía total de (2.3), incluye la energía electrónica, vibracional, rotacional y translacional. La correspondiente aproximación para la función de onda total de (2.3) es.

$$\Phi(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) = \Phi_{elec}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) \Phi_{nuc}(\{\mathbf{R}_A\}). \quad (2.13)$$

A partir de aquí vamos a considerar sólo los Hamiltonianos electrónicos y las funciones de onda electrónicas.

2.1.2 Aproximación Orbital

El Hamiltoniano electrónico en la ec. (2.5) depende sólo de las coordenadas espaciales de los electrones. Para describir completamente un electrón es necesario, sin embargo, especificar su *espín*. Haciendo ésto dentro del contexto de la teoría no relativista introducimos dos funciones de espín $\alpha(\omega)$ y $\beta(\omega)$, correspondientes al espín arriba y espín abajo, respectivamente. Estas son funciones de una variable de espín ω no especificada; a partir del punto de vista operacional necesitamos sólo especificar que las dos funciones de espín son completas y ortonormales.

En éste formalismo un electrón es descrito no sólo por las tres coordenadas espaciales \mathbf{r} sino también por una coordenada de espín ω . Denotamos estas cuatro coordenadas colectivamente por \mathbf{x} ,

$$\mathbf{x} = \{\mathbf{r}, \omega\} \quad (2.14)$$

La función de onda para un sistema de N -electrones es entonces una función de $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N$. Esto es, $\Phi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$.

Ya que el operador Hamiltoniano no hace referencia al espín, simplemente hacemos depender a la función de onda del espín. Sin embargo se obtiene una teoría satisfactoria si hacemos el siguiente requerimiento adicional a la función de onda: *Una función de onda de muchos electrones debe ser antisimétrica con respecto a el intercambio de la coordenada \mathbf{x} (tanto espacial como de espín) de algunos dos electrones,*

$$\Phi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_N) = -\Phi(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_j, \dots, \mathbf{x}_i, \dots, \mathbf{x}_N) \quad (2.15)$$

Este requerimiento, algunas veces llamado el *principio de antisimetría*, es un enunciado muy general del *principio de exclusión de Pauli*. Entonces la función de onda exacta no solamente tiene que satisfacer la ecuación de Schrödinger, sino que también tiene que ser antisimétrica en el sentido de la ec. (2.15). Como veremos el requerimiento de antisimetría es fácilmente reforzado utilizando los determinantes de Slater.

Determinantes de Slater

Antes de discutir las funciones de onda para muchos electrones, es necesario discutir la función de onda para un sólo electrón.

Definimos un *orbital* como una función de onda para una sola partícula, un electrón. Ya que nos interesa la estructura electrónica molecular, usaremos los *orbitales moleculares* para las funciones de onda de los electrones en una molécula. Un *orbital espacial* $\psi_i(\mathbf{r})$, es una función del vector posición \mathbf{r} y describe la distribución espacial de un electrón tal que $|\psi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$ es la probabilidad de encontrar el electrón en el elemento de volumen $d\mathbf{r}$ alrededor de \mathbf{r} . Usualmente se asume que los orbitales moleculares espaciales forman un conjunto ortonormal.

Si el conjunto de orbitales espaciales $\{\psi_i\}$ fuera completo, entonces una función arbitraria $f(\mathbf{r})$ podría ser expandida exactamente como

$$f(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{\infty} a_i \psi_i(\mathbf{r}) \quad (2.16)$$

donde los a_i son coeficientes constantes. En general, el conjunto tendría que ser infinito para estar completo; sin embargo, en la práctica nunca dispondremos de un conjunto completo, sino solamente de un conjunto finito $\{\psi_i \mid i = 1, 2, \dots, K\}$ de los K orbitales. Este conjunto finito solamente genera una cierta región del espacio completo, pero podemos, sin embargo, describir resultados "exactos" dentro del subespacio generado por el conjunto finito de orbitales.

Para describir completamente a un electrón, como ya vimos, necesitamos especificar su espín. Un conjunto completo para describir un electrón consiste de las dos funciones ortonormales $\alpha(\omega)$ y $\beta(\omega)$, i.e., espín arriba (\uparrow) y espín abajo (\downarrow). La función de onda para un electrón que describe tanto su distribución espacial como su espín es un *espín orbital*, $\chi(\mathbf{x})$, donde \mathbf{x} indica tanto la coordenada espacial como la de espín ec. (2.14). A partir de cada orbital espacial, $\psi(\mathbf{r})$, se pueden formar dos diferentes espines orbitales -uno que corresponda al espín arriba y el otro al espín abajo- multiplicando los orbitales espaciales por la función de espín α o β , respectivamente, i.e.,

$$\chi(\mathbf{x}) = \psi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \quad (2.17)$$

o

$$\chi(\mathbf{x}) = \psi(\mathbf{r})\beta(\omega) \quad (2.18)$$

dado un conjunto de K orbitales espaciales $\{\psi_i \mid i = 1, 2, \dots, K\}$, uno puede entonces formar un conjunto de $2K$ espín orbitales $\{\chi_i \mid i = 1, 2, \dots, 2K\}$ como

$$\begin{aligned}\chi_{2i-1}(\mathbf{x}) &= \psi_i(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \chi_{2i}(\mathbf{x}) &= \psi_i(\mathbf{r})\beta(\omega) \text{ donde } i = 1, 2, \dots, K\end{aligned}\quad (2.19)$$

Si las funciones espaciales son ortonormales, entonces lo son los espín orbitales.

Ahora bien los determinantes de Slater nos ofrecen una forma de obtener funciones de onda correctamente antisimetrizadas.

Si consideramos un sistema simple que contenga electrones que no interactúan, tendríamos un Hamiltoniano de la forma

$$H = \sum_{i=1}^N h(i) \quad (2.20)$$

donde $h(i)$ es el operador que describe las energías cinética y potencial de el i -ésimo electrón y que puede incluir alternativamente los efectos de la repulsión electrón-electrón de forma promediada.

Ya que H es una suma de Hamiltonianos de un electrón, entonces una función de onda la cual es un simple producto de funciones de onda de espín orbitales para cada electrón

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \chi_i(\mathbf{x}_1)\chi_j(\mathbf{x}_2)\cdots\chi_k(\mathbf{x}_N) \quad (2.21)$$

es una eigenfunción de H ,

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.22)$$

con eigenvalor E , el cual es justo la suma de las energías de cada uno de los espín orbitales que aparecen en Ψ . En ésta función de onda el electrón-uno es descrito por el espín orbital χ_i , el electrón-dos es descrito por el espín orbital χ_j , etc.

Sin embargo Ψ no satisface el principio de antisimetría. Si ahora consideramos el caso de dos electrones, los cuales ocupan los espín orbitales χ_i y χ_j , colocando al electrón-uno en χ_i y al electrón-dos en χ_j , tendríamos el siguiente función de onda

$$\Psi_{12}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \chi_i(\mathbf{x}_1)\chi_j(\mathbf{x}_2) \quad (2.23)$$

Por otro lado, si intercambiamos los electrones en los espín orbitales, i.e., si ponemos al electrón-uno en χ_j , y al electrón-dos en χ_i , tenemos

$$\Psi_{21}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \chi_i(\mathbf{x}_2) \chi_j(\mathbf{x}_1) \quad (2.24)$$

Cada uno de éstas Ψ , claramente distingue entre electrones; sin embargo, podemos obtener una función de onda la cual no lo haga, y que satisfaga el requerimiento del principio de antisimetría tomando la combinación lineal apropiada de éstas dos Ψ ,

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = 2^{-\frac{1}{2}} (\chi_i(\mathbf{x}_1) \chi_j(\mathbf{x}_2) - \chi_j(\mathbf{x}_1) \chi_i(\mathbf{x}_2)) \quad (2.25)$$

El factor $2^{-\frac{1}{2}}$ es un factor de normalización. El signo menos nos asegura que $\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$ es antisimétrica con respecto al intercambio de las coordenadas de los electrones uno y dos. Y es claro que

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = -\Psi(\mathbf{x}_2, \mathbf{x}_1) \quad (2.26)$$

de la forma de la ecuación (2.25), es evidente que la función de onda se anula si ambos electrones ocupan el mismo espín orbital (i.e. si $i = j$). Y entonces el requerimiento de antisimetría inmediatamente cae en el enunciado usual del llamado principio de exclusión de Pauli en el cual no más de un electrón puede ocupar un espín orbital.

La función de onda antisimétrica de la ecuación (2.25) puede ser reescrita como un determinante

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = 2^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) \end{vmatrix} \quad (2.27)$$

y éste es el llamado *determinante de Slater*. Para un sistema de N electrones la generalización de la ec. (2.27) es

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad (2.28)$$

En donde el factor $(N!)^{-\frac{1}{2}}$ es un factor de normalización. Este determinante de Slater tiene N electrones ocupando N espín orbitales ($\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k$) sin especificar cuál electrón está en cada uno de los orbitales. Nótese que los renglones de un determinante de Slater de N electrones están etiquetados por los electrones: primer renglón (\mathbf{x}_1), segundo renglón (\mathbf{x}_2), etc., y

las columnas están etiquetadas por los espín orbitales: primer columna (χ_i), segunda columna (χ_j), etc. El intercambiar las coordenadas de dos electrones corresponde a intercambiar dos renglones del determinante de Slater, lo cual cambia el signo del determinante. Por lo que los determinantes de Slater imponen el requerimiento del principio de antisimetría. Si tenemos dos electrones ocupando el mismo espín orbital, ésto corresponde a tener dos columnas del determinante iguales, lo cual hace el determinante cero. Por lo que no más de un electrón puede ocupar un espín orbital (principio de exclusión de Pauli). Es conveniente introducir una notación corta para un determinante de Slater normalizado, la cual incluye la constante de normalización y sólo muestra los elementos de la diagonal del determinante,

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = |\chi_i(\mathbf{x}_1) \chi_j(\mathbf{x}_2) \cdots \chi_k(\mathbf{x}_N)| \quad (2.29)$$

Si convenimos en escribir siempre las etiquetas de los electrones en el orden $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N$, entonces la ec. (2.29) puede ser reducida

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = |\chi_i \chi_j \cdots \chi_k| \quad (2.30)$$

Ya que el intercambio de dos columnas cambia el signo del determinante, el orden de los espín orbitales en la ec. (2.30) es importante. En la notación utilizada la propiedad de antisimetría de los determinantes de Slater es

$$|\cdots \chi_m \cdots \chi_n \cdots| = -|\cdots \chi_n \cdots \chi_m \cdots| \quad (2.31)$$

por lo cual un determinante de Slater está completamente especificado por los espín orbitales que lo forman (i.e., los espín orbitales que están ocupados). Los determinantes de Slater formados a partir de espín orbitales ortonormales están normalizados. Los determinantes de Slater de N electrones que tienen diferentes espín orbitales ortonormales ocupados son ortogonales.

2.1.3 Ecuaciones de Hartree-Fock

En esta sección se derivan las ecuaciones de Hartree-Fock en su forma general de espín orbitales, i.e., obtenemos la ecuación de eigenvalores minimizando la expresión de la energía para un determinante único de Slater. La derivación no asume nada acerca de los espín orbitales.

Variación Funcional

Aquí discutimos un enfoque importante para encontrar soluciones aproximadas a el problema de eigenvalores

$$H|\Phi\rangle = E|\Phi\rangle \quad (2.32)$$

Estamos interesados en encontrar soluciones aproximadas a las ecuaciones de eigenvalores por que la ecuación de Schrödinger no puede resolverse exactamente, excepto en los casos más simples. Sin embargo el siguiente teorema es aplicable a cualquier problema de eigenvalores.

Teorema 2.1. *Dada una función de onda normalizada $|\tilde{\Phi}\rangle$ que satisface las condiciones de frontera apropiadas (usualmente el requerimiento es que la función de onda se anule en el infinito), entonces el valor esperado del Hamiltoniano es una cota superior a la energía exacta del estado base. Esto es, si*

$$\langle \tilde{\Phi} | \tilde{\Phi} \rangle = 1 \quad (2.33)$$

entonces

$$\langle \tilde{\Phi} | H | \tilde{\Phi} \rangle \geq E_0 \quad (2.34)$$

la igualdad se obtiene sólo cuando $|\tilde{\Phi}\rangle$ es idéntico a $|\Phi_0\rangle$.

El principio variacional para el estado base nos dice que la energía de una función de onda aproximada es siempre demasiado alta. Entonces una medida de la calidad de la función de onda es la energía: A más baja energía, la función de onda es mejor. Esta es la base del método variacional en el cual tomamos una función de prueba normalizada $|\tilde{\Phi}\rangle$, la cual depende de ciertos parámetros y variamos estos parámetros hasta que el valor esperado $\langle \tilde{\Phi} | H | \tilde{\Phi} \rangle$ alcanza un mínimo. Este valor mínimo de $\langle \tilde{\Phi} | H | \tilde{\Phi} \rangle$ es entonces la variación estimada de la energía del estado base exacta.

Dada alguna función de prueba $\tilde{\Phi}$, el valor esperado $E[\tilde{\Phi}]$ de el operador Hamiltoniano H es un número dado por

$$E[\tilde{\Phi}] = \langle \tilde{\Phi} | H | \tilde{\Phi} \rangle \quad (2.35)$$

decimos que $E[\tilde{\Phi}]$ es un funcional de $\tilde{\Phi}$ ya que su valor depende de la forma de una función, i.e., la función $\tilde{\Phi}$, y no de sólo una variable independiente. Supongamos que variamos $\tilde{\Phi}$ en una proporción arbitraria pequeña, cambiando los parámetros sobre los cuales depende $\tilde{\Phi}$, por ejemplo. Esto es:

$$\tilde{\Phi} \rightarrow \tilde{\Phi} + \delta\tilde{\Phi} \quad (2.36)$$

la energía entonces llega a ser

$$\begin{aligned} E[\tilde{\Phi} + \delta\tilde{\Phi}] &= \langle \tilde{\Phi} + \delta\tilde{\Phi} | H | \tilde{\Phi} + \delta\tilde{\Phi} \rangle \\ &= E[\tilde{\Phi}] + \left\{ \langle \delta\tilde{\Phi} | H | \tilde{\Phi} \rangle + \langle \tilde{\Phi} | H | \delta\tilde{\Phi} \rangle \right\} + \dots \\ &= E[\tilde{\Phi}] + \delta E + \dots \end{aligned} \quad (2.37)$$

donde δE , la cual es la llamada la primera variación en E , incluye todos los términos que son lineales, i.e., primer-orden, en la variación $\delta\tilde{\Phi}$. En el método variacional estamos buscando aquella $\tilde{\Phi}$ para la cual $E[\tilde{\Phi}]$ es un mínimo. En otras palabras, deseamos encontrar aquella $\tilde{\Phi}$ para la cual la primer variación en $E[\tilde{\Phi}]$ es cero, i.e.,

$$\delta E = 0 \quad (2.38)$$

esta condición sólomente asegura que E es *estacionario* con respecto a alguna variación en $\tilde{\Phi}$.

Minimización de la energía de un determinante de Slater

Dado que la función de onda, como ya vimos, puede ser expresada como un determinante de Slater $|\Psi_0\rangle = |\chi_1\chi_2 \cdots \chi_a\chi_b \cdots \chi_N\rangle$, la energía $E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle$ es un funcional de los espín orbitales $\{\chi_a\}$. Para derivar las ecuaciones de Hartree-Fock necesitamos minimizar $E_0[\{\chi_a\}]$ con respecto a los espín orbitales, sujetos a la constricción que los espín orbitales son ortonormales,

$$\int dx_1 \chi_a^*(1) \chi_b(1) = [a | b] = \delta_{ab} \quad (2.39)$$

Esto es, las constricciones son de la forma

$$[a | b] - \delta_{ab} = 0 \quad (2.40)$$

por tanto consideramos el funcional $L[\{\chi_a\}]$ de los espín orbitales

$$L[\{\chi_a\}] = E_0[\{\chi_a\}] - \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N \epsilon_{ba} ([a | b] - \delta_{ab}) \quad (2.41)$$

donde E_0 es el valor esperado de el determinante $|\Psi_0\rangle$,

$$E_0[\{\chi_a\}] = \sum_{a=1}^N [a | h | a] + \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N [aa | bb] - [ab | ba] \quad (2.42)$$

y la ϵ_{ba} constituye un conjunto de multiplicadores de Lagrange. Ya que L es real y $[a | b] = [b | a]^*$, los multiplicadores de Lagrange deben ser elementos de una matriz Hermitiana

$$\epsilon_{ba} = \epsilon_{ab}^* \quad (2.43)$$

La minimización de E_0 , sujeta a las constricciones, es entonces obtenida minimizando L . Por lo tanto variamos los espín orbitales en una cantidad arbitraria infinitesimal, i.e.,

$$\chi_a \rightarrow \chi_a + \delta\chi_a \quad (2.44)$$

y se determina la primer variación en L igual a cero,

$$\delta L = \delta E_0 - \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N \epsilon_{ba} \delta [a | b] = 0 \quad (2.45)$$

Se sigue directamente de la ecuación (2.40) ya que la variación en una constante (δ_{ab}) es cero. Ahora

$$\delta [a | b] = [\delta\chi_a | \chi_b] + [\chi_a | \delta\chi_b] \quad (2.46)$$

y

$$\begin{aligned}
\delta E_0 &= \sum_{a=1}^N [\delta\chi_a | h | \chi_a] + [\chi_a | h | \delta\chi_a] \\
&+ \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N [\delta\chi_a \chi_a | \chi_b \chi_b] + [\chi_a \delta\chi_a | \chi_b \chi_b] \\
&+ [\chi_a \chi_a | \delta\chi_b \chi_b] + [\chi_a \chi_a | \chi_b \delta\chi_b] \\
&- \frac{1}{2} \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N [\delta\chi_a \chi_b | \chi_b \chi_a] + [\chi_a \delta\chi_b | \chi_b \chi_a] \\
&+ [\chi_a \chi_b | \delta\chi_b \chi_a] + [\chi_a \chi_b | \chi_b \delta\chi_a]
\end{aligned} \tag{2.47}$$

también

$$\begin{aligned}
\sum_{ab} \varepsilon_{ba} ([\delta\chi_a | \chi_b] + [\chi_a | \delta\chi_b]) &= \sum_{ab} \varepsilon_{ba} [\delta\chi_a | \chi_b] + \sum_{ab} \varepsilon_{ba} [\chi_b | \delta\chi_a] \\
&= \sum_{ab} \varepsilon_{ba} [\delta\chi_a | \chi_b] + \sum_{ab} \varepsilon_{ba}^* [\delta\chi_a | \chi_b]^* \\
&= \sum_{ab} \varepsilon_{ba} [\delta\chi_a | \chi_b] + \text{complejo conjugado}
\end{aligned} \tag{2.48}$$

Y la primer variación en L de (2.45) llega a ser

$$\begin{aligned}
\delta L &= \sum_{a=1}^N [\delta\chi_a | h | \chi_a] + \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N [\delta\chi_a \chi_a | \chi_b \chi_b] - [\delta\chi_a \chi_b | \chi_b \chi_a] \\
&- \sum_{a=1}^N \sum_{b=1}^N \varepsilon_{ba} [\delta\chi_a | \chi_b] + \text{complejo conjugado} \\
&= 0
\end{aligned} \tag{2.49}$$

Definimos entonces al *operador de Coulomb* y al *operador de intercambio* respectivamente

$$J_b(1) \chi_a(1) = \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_b(2) \right] \chi_a(1) \quad (2.50)$$

y

$$K_b(1) \chi_a(1) = \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_a(2) \right] \chi_b(1) \quad (2.51)$$

En donde el operador de Coulomb representa el potencial local promedio en x_1 debido a un electrón en χ_b . El término de intercambio surge a partir de la naturaleza antisimétrica de un determinante, y no tiene una interpretación clásica simple como el término coulombiano. Entonces podemos escribir el resultado anterior de la forma

$$\delta L = \sum_{a=1}^N \int dx_1 \delta \chi_a^*(1) \left[h(1) \chi_a(1) + \sum_{b=1}^N (J_b(1) - K_b(1)) \chi_a(1) - \sum_{b=1}^N \varepsilon_{ba} \chi_b(1) \right] + \text{complejo conjugado} = 0 \quad (2.52)$$

ya que $\delta \chi_a^*(1)$ es arbitrario, debería ser que la cantidad entre corchetes sea cero para todo a . Por lo que,

$$\left[h(1) + \sum_{b=1}^N J_b(1) - K_b(1) \right] \chi_a(1) = \sum_{b=1}^N \varepsilon_{ba} \chi_b(1) \quad \text{donde } a = 1, 2, \dots, N \quad (2.53)$$

Definiendo ahora el *operador de Fock* como:

$$f(1) = h(1) + \sum_{b=1}^N J_b(1) - K_b(1) \quad (2.54)$$

Entonces la ecuación de espín orbitales toma la forma

$$f |\chi_a\rangle = \sum_{b=1}^N \varepsilon_{ba} |\chi_b\rangle \quad (2.55)$$

o, lo que es lo mismo

$$f |\chi_a\rangle = \varepsilon_{ba} |\chi_b\rangle \quad (2.56)$$

La cual es la llamada ecuación de *Hartree-Fock*.

Cualquier determinante único de la función de onda $|\Psi_0\rangle$ formado a partir de un conjunto de espín orbitales $\{\chi_a\}$ retiene un cierto grado de flexibilidad en los espín orbitales; los espín orbitales pueden ser mezclados entre ellos mismos sin cambiar el valor esperado $E_0 = \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle$.

Resumiendo:

Para propósitos del presente desarrollo, podemos adecuar la teoría de Hartree-Fock, con la teoría de un solo determinante, estamos entonces interesados en encontrar un conjunto de espín orbitales $\{\chi_a\}$ tal que el único determinante formado a partir de estos espín orbitales

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1 \chi_2 \cdots \chi_a \chi_b \cdots \chi_N\rangle \quad (2.57)$$

sea la mejor aproximación posible para el estado base de el sistema de N electrones descrito por un Hamiltoniano electrónico H . De acuerdo con el principio variacional, los mejores espín orbitales son aquellos los cuales minimizan la energía electrónica

$$\begin{aligned} E_0 &= \langle \Psi_0 | H | \Psi_0 \rangle = \sum_a \langle a | h | a \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab | | ab \rangle \\ &= \sum_a \langle a | h | a \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ab} [aa | bb] - [ab | ba] \end{aligned} \quad (2.58)$$

Entonces variando sistemáticamente los espín orbitales $\{\chi_a\}$, constriniéndolos sólomente a extender aquellos que permanezcan ortonormales,

$$\langle \chi_a | \chi_b \rangle = \delta_{ab} \quad (2.59)$$

hasta que la energía E_0 sea un mínimo, obtendremos una ecuación que define a los mejores espín orbitales, aquellos que minimizan E_0 . Esta ecuación es la ecuación integrodiferencial de Hartree-Fock

$$\begin{aligned} h(1) \chi_a(1) + \sum_{b \neq a} \left[\int dx_2 |\chi_b(2)|^2 r_{12}^{-1} \right] \chi_a(1) - \\ \sum_{b \neq a} \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) \chi_a(2) r_{12}^{-1} \right] \chi_b(1) = \epsilon_a \chi_a(1) \end{aligned} \quad (2.60)$$

donde

$$h(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{1A}} \quad (2.61)$$

es la energía cinética y potencial debida a la atracción del núcleo, de un sólo electrón escogido para ser el electrón-uno. La energía orbital de el espín orbital χ_a es ε_a .

El operador de Fock

Como habíamos mencionado definimos un *operador de Fock* f como

$$f(1) = h(1) + \sum_b J_b(1) - K_b(1) \quad (2.62)$$

de tal forma que las ecuaciones de Hartree-Fock llegan a ser

$$f|\chi_a\rangle = \varepsilon_a |\chi_a\rangle \quad (2.63)$$

Esta es la forma usual de las ecuaciones de Hartree-Fock. El operador de Fock $f(1)$ es la suma del *operador nuclear-Hamiltoniano* $h(1)$ y un operador potencial de un-electrón efectivo llamado el *potencial de Hartree-Fock* $v^{HF}(1)$

$$v^{HF}(1) = \sum_b J_b(1) - K_b(1) \quad (2.64)$$

esto es,

$$f(1) = \bar{h}(1) + v^{HF}(1) \quad (2.65)$$

algunas veces es conveniente escribir el potencial de intercambio en términos de un operador P_{12} , el cual, operando por la derecha intercambia al electrón 1 y al electrón 2. Entonces

$$\begin{aligned} K_b(1) \chi_a(1) &= \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_a(2) \right] \chi_b(1) \\ &= \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} P_{12} \chi_b(2) \right] \chi_a(1) \end{aligned} \quad (2.66)$$

el operador de Fock queda escrito, usando P_{12} , como

$$\begin{aligned}
 f(1) &= h(1) + v^{HF}(1) \\
 &= h(1) + \sum_b \int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} (1 - P_{12}) \chi_b(2) \quad (2.67)
 \end{aligned}$$

La ecuación de Hartree-Fock

$$f|\chi_a\rangle = \varepsilon_a |\chi_a\rangle \quad (2.68)$$

es una ecuación de eigenvalores con los espín orbitales como eigenfunciones y la energía de los espín orbitales como eigenvalores. Las soluciones exactas de esta ecuación integrodiferencial corresponden a los espín orbitales "exactos" de Hartree-Fock. En la práctica sólo es posible resolver las ecuaciones de Hartree-Fock exactamente para átomos. Normalmente se introduce un conjunto de funciones base para expansión de los espín orbitales y se resuelve un conjunto de ecuaciones matriciales. Conforme uno se aproxima al límite de Hartree-Fock, los espín orbitales que se obtienen se aproximan a los espín orbitales exactos de Hartree-Fock.

Mientras que la ecuación (2.68) está escrita como una ecuación lineal de eigenvalores, podría ser mejor escribirla como una ecuación de pseudo-eigenvalores. Ya que el operador de Fock tiene una dependencia funcional, a través de los operadores de Coulomb y de intercambio sobre las soluciones $\{\chi_a\}$ de la ecuación de pseudo-eigenvalores. Entonces las ecuaciones de Hartree-Fock, son realmente ecuaciones no lineales por lo que necesitarán ser resueltas por procedimientos iterativos.

Las ecuaciones canónicas de Hartree-Fock

Antes de obtener la forma canónica de las ecuaciones de Hartree-Fock, necesitamos considerar las transformaciones unitarias de los espín orbitales mezclados entre ellos.

Consideremos un nuevo conjunto de espín orbitales $\{\chi'_a\}$ que son obtenidos a partir de un conjunto anterior $\{\chi_a\}$ utilizando una transformación unitaria,

$$\chi'_a = \sum_b \chi_b U_{ba} \quad (2.69)$$

que preserve la propiedad de ortonormalidad.

Definamos una matriz cuadrada \mathbf{A}

$$A = \begin{pmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \cdots & \chi_a(1) & \cdots & \chi_N(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \cdots & \chi_a(2) & \cdots & \chi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \cdots & \chi_a(N) & \cdots & \chi_N(N) \end{pmatrix} \quad (2.70)$$

tal que la función de onda $|\Psi_0\rangle$ es justamente el determinante normalizado de ésta matriz

$$|\Psi_0\rangle = (N!)^{-\frac{1}{2}} \det(A) \quad (2.71)$$

usando la definición (2.69) para los orbitales transformados y las reglas para la multiplicación ordinaria, llega a ser claro que la matriz A' la cual corresponde a A pero contiene los espín orbitales transformados es

$$A' = \begin{pmatrix} \chi'_1(1) & \chi'_2(1) & \cdots & \chi'_N(1) \\ \chi'_1(2) & \chi'_2(2) & \cdots & \chi'_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi'_1(N) & \chi'_2(N) & \cdots & \chi'_N(N) \end{pmatrix} \quad (2.72)$$

entonces el determinante de los espín orbitales transformados está relacionado con el determinante de los espín orbitales originales por

$$|\Psi'_0\rangle = \det(U) |\Psi_0\rangle \quad (2.73)$$

pero, por las propiedades de U tenemos

$$\det(U) = e^{i\phi} \quad (2.74)$$

y el determinante transformado $|\Psi'_0\rangle$ de la ecuación (2.73) puede al menos diferir del determinante original $|\Psi_0\rangle$ por un factor de fase. Si U es una matriz real, entonces este factor de fase es justamente ± 1 . Ya que alguna propiedad observable depende de $|\Psi|^2$, para todos los propósitos, la función de onda original en términos de los espín orbitales $\{\chi_a\}$ y la función de onda transformada en términos de los espín orbitales $\{\chi'_a\}$ son idénticas. Para un determinante único de la función de onda, algún valor esperado es por lo tanto invariante a una transformación unitaria arbitraria de los espín orbitales. Entonces los espín orbitales que hacen a la energía total estacionaria no son únicos, y no pueden dar un significado físico particular a un conjunto de espín orbitales.

Podemos utilizar la invariancia de un determinante único para una transformación unitaria de los espín orbitales para simplificar la ec. (2.55) y ponerla en la forma de una ecuación de eigenvalores para un conjunto particular de espín orbitales. Primero, sin embargo, necesitamos determinar el efecto de la transformación unitaria anterior sobre el operador de Fock f y los multiplicadores de Lagrange ϵ_{ab} . Las únicas partes del operador de Fock que dependen de los espín orbitales son los términos de Coulomb y de intercambio. La suma transformada del operador de Coulomb es

$$\begin{aligned} \sum_a J'_a(1) &= \sum_a \int dx_2 \chi'_a(2) r_{12}^{-1} \chi'_a(2) \\ &= \sum_{bc} \left[\sum_a U_{ba}^* U_{ca} \right] \int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_c(2) \end{aligned} \quad (2.75)$$

de tal forma que

$$\sum_a J'_a(1) = \sum_b \int dx_2 \chi_b^*(2) r_{12}^{-1} \chi_b(2) = \sum_b J_b(1) \quad (2.76)$$

Por lo que la suma de los operadores de Coulomb es invariante bajo transformaciones unitarias de los espín orbitales. De una forma idéntica es fácil mostrar que la suma de los operadores de intercambio, y entonces el operador de Fock mismo, es invariante bajo una transformación unitaria arbitraria de los espín orbitales, i.e.,

$$f'(1) = f(1) \quad (2.77)$$

Ahora necesitamos determinar el efecto de la transformación unitaria sobre los multiplicadores de Lagrange ϵ_{ba} . Multiplicando la ecuación (2.55) por $\langle \chi_c |$ se muestra que los multiplicadores de Lagrange son elementos de la matriz del operador de Fock

$$\langle \chi_c | f | \chi_a \rangle = \sum_b^N \epsilon_{ba} \langle \chi_c | \chi_b \rangle = \epsilon_{ca} \quad (2.78)$$

por lo que

$$\begin{aligned}
 \varepsilon'_{ca} &= \int dx_1 \chi'_a{}^*(1) f(1) \chi'_b(1) \\
 &= \sum_{cd} U_{ca}^* U_{db} \int dx_1 \chi_c^*(1) f(1) \chi_d(1) \\
 &= \sum_{cd} U_{ca}^* \varepsilon_{cd} U_{db}
 \end{aligned} \tag{2.79}$$

o en forma matricial

$$\varepsilon' = \mathbf{U}^\dagger \varepsilon \mathbf{U} \tag{2.80}$$

A partir de la ecuación (2.43), sabemos que ε es una matriz Hermitiana. Por lo que siempre es posible, encontrar una matriz unitaria \mathbf{U} tal que la transformación (2.80) diagonalice ε . No conocemos cómo encontrar tal matriz, sólomente sabemos que esa matriz existe y es única. Debe entonces existir un conjunto de espín orbitales $\{\chi'_a\}$ para los cuales la matriz de los multiplicadores de Lagrange es diagonal.

$$f |\chi'_a\rangle = \varepsilon'_a |\chi'_a\rangle \tag{2.81}$$

El único conjunto de espín orbitales $\{\chi'_a\}$ obtenido a partir de una solución de esta ecuación de eigenvalores es el llamado conjunto de *espines orbitales canónicos*. Suprimiendo las primas y escribiendo las ecuaciones de Hartree-Fock como

$$f |\chi_a\rangle = \varepsilon_a |\chi_a\rangle \tag{2.82}$$

Los espín orbitales canónicos, los cuales son solución de ésta ecuación, generalmente serán deslocalizados y forman una base para una representación irreducible de el grupo puntual de la molécula, i.e., tendrán ciertas propiedades de simetría características de la simetría de la molécula o, equivalentemente del operador de Fock. Una vez que los espín orbitales canónicos han sido obtenidos sería posible obtener un número infinito de conjuntos equivalentes por medio de una transformación unitaria de el conjunto canónico. En particular, existen varios criterios para escoger una transformación unitaria de tal forma que el conjunto transformado de espín orbitales esté en algún sentido localizado, de acuerdo a nuestro sentido intuitivo de los enlaces químicos.

2.1.4 Las ecuaciones de Roothaan

Hemos discutido las ecuaciones de Hartree-Fock en términos de un conjunto general de espín orbitales $\{\chi_i\}$. Ahora vamos a considerar el actual cálculo de las funciones de onda de Hartree-Fock, y debemos ser más específicos acerca de la forma de los espín orbitales.

Existen dos tipos de espín orbitales: los *espín orbitales restringidos*, los cuales son considerados como que tienen la misma función espacial para las funciones de espín α (espín arriba) y β (espín abajo); y los *espín orbitales no restringidos*, los cuales tienen funciones espaciales diferentes para los espines α y β . En ésta sección estamos interesados en los procedimientos para calcular las funciones de onda restringidas de Hartree-Fock y, específicamente, consideramos aquí sólo los cálculos de *capa cerrada*. Un determinante en el cual cada uno de los orbitales espaciales está doblemente ocupado es llamado un determinante de capa cerrada (ver fig.2.4). Nuestros estados moleculares están entonces restringidos a tener sólo un número par de N electrones, con todos los electrones apareados tales que $n = N/2$ orbitales espaciales están doblemente ocupados. En esencia esto reduce la discusión a estados base de capa cerrada.

Hartree-Fock Restringido

Un conjunto de espín orbitales restringido tiene la forma

$$\chi_i(\mathbf{x}) = \begin{matrix} \psi_j(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \psi_j(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{matrix} \quad (2.83)$$

y la capa cerrada del estado base restringido es

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_1\chi_2\cdots\chi_{N-1}\chi_N\rangle = |\psi_1\bar{\psi}_1\cdots\psi_a\bar{\psi}_a\cdots\psi_{N/2}\bar{\psi}_{N/2}\rangle \quad (2.84)$$

queremos convertir la ecuación general de Hartree-Fock de espín orbital $f(1)\chi_i(1) = \varepsilon_i\chi_i(1)$ a una ecuación de eigenvalores espaciales en donde cada uno de los orbitales moleculares espaciales ocupado $\{\psi_a \mid a = 1, 2, \dots, N/2\}$ está doblemente ocupado. El procedimiento para convertir de espín orbitales a orbitales espaciales consiste en integrar las funciones de espín. Aplicando esto a la ecuación de Hartree-Fock

$$f(\mathbf{x}_1)\chi_i(\mathbf{x}_1) = \varepsilon_i\chi_i(\mathbf{x}_1) \quad (2.85)$$

los espín orbitales $\chi_i(x_1)$ tendrán tanto la función de espín α como la β . Trabajando con α ,

$$f(\mathbf{x}_1)\psi_j(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1) = \varepsilon_j\psi_j(\mathbf{r}_1)\alpha(\omega_1) \quad (2.86)$$

donde ε_j , la energía del orbital espacial ψ_j , es idéntica a ε_i , la energía del espín orbital χ_i . Multiplicando sobre la izquierda por $\alpha^*(\omega_1)$ e integrando sobre el espín obtenemos

$$\left[\int d\omega_1 \alpha^*(\omega_1) f(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_1) \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) = \varepsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1) \quad (2.87)$$

necesitamos evaluar el lado izquierdo de la ec. (2.87). Escribiendo el operador de Fock del espín orbital como

$$f(\mathbf{x}_1) = h(\mathbf{r}_1) + \sum_c^N \int d\mathbf{x}_2 \chi_c^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} (1 - P_{12}) \chi_c(\mathbf{x}_2) \quad (2.88)$$

de tal forma que la ec. (2.87) llega a ser

$$\begin{aligned} & \left[\int d\omega_1 \alpha^*(\omega_1) f(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_1) \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) = \left[\int d\omega_1 \alpha^*(\omega_1) h(\mathbf{r}_1) \alpha(\omega_1) \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) \\ & + \left[\sum_c \int d\omega_1 d\mathbf{x}_2 \alpha^*(\omega_1) \chi_c^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} (1 - P_{12}) \chi_c(\mathbf{x}_2) \alpha(\omega_1) \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) = \varepsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1) \end{aligned} \quad (2.89)$$

Si hacemos que $f(\mathbf{r}_1)$ sea el operador de Fock de capa cerrada

$$f(\mathbf{r}_1) = \int d\omega_1 \alpha^*(\omega_1) f(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_1) \quad (2.90)$$

entonces

$$\begin{aligned}
 f(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
 &+ \sum_c \int d\omega_1 d\mathbf{x}_2 \alpha^*(\omega_1) \chi_c^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_c(\mathbf{x}_2) \alpha(\omega_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
 &- \sum_c \int d\omega_1 d\mathbf{x}_2 \alpha^*(\omega_1) \chi_c^*(\mathbf{x}_2) r_{12}^{-1} \chi_c(\mathbf{x}_1) \alpha(\omega_2) \psi_j(\mathbf{r}_2) \\
 &= \epsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1)
 \end{aligned} \tag{2.91}$$

en donde hemos realizado la integración sobre $d\omega_1$ en la expresión que involucra $h(\mathbf{r}_1)$ y usa P_{12} para generar el término explícito de intercambio. Si tenemos una capa cerrada, la suma sobre los espines orbitales ocupados incluye una suma igual sobre aquellos con la función de espín α y aquellos con la función de espín β

$$\sum_c^N \rightarrow \sum_c^{N/2} + \sum_{\bar{c}}^{N/2} \tag{2.92}$$

y por tanto

$$\begin{aligned}
 f(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
 &+ \sum_c^{N/2} \int d\omega_1 d\omega_2 d\mathbf{r}_2 \alpha^*(\omega_1) \psi_c^*(\mathbf{r}_2) \alpha^*(\omega_2) r_{12}^{-1} \psi_c(\mathbf{r}_2) \alpha(\omega_2) \alpha(\omega_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
 &+ \sum_c^{N/2} \int d\omega_1 d\omega_2 d\mathbf{r}_2 \alpha^*(\omega_1) \psi_c^*(\mathbf{r}_2) \beta^*(\omega_2) r_{12}^{-1} \psi_c(\mathbf{r}_2) \beta(\omega_2) \alpha(\omega_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
 &- \sum_c^{N/2} \int d\omega_1 d\omega_2 d\mathbf{r}_2 \alpha^*(\omega_1) \psi_c^*(\mathbf{r}_2) \alpha^*(\omega_2) r_{12}^{-1} \psi_c(\mathbf{r}_1) \alpha(\omega_1) \alpha(\omega_2) \psi_j(\mathbf{r}_2) \\
 &- \sum_c^{N/2} \int d\omega_1 d\omega_2 d\mathbf{r}_2 \alpha^*(\omega_1) \psi_c^*(\mathbf{r}_2) \beta^*(\omega_2) r_{12}^{-1} \psi_c(\mathbf{r}_1) \beta(\omega_1) \alpha(\omega_2) \psi_j(\mathbf{r}_2) \\
 &= \epsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1)
 \end{aligned} \tag{2.93}$$

Podemos ahora realizar las integraciones sobre $d\omega_1$ y $d\omega_2$. El último término de la ec. (2.93) desaparece a causa de la ortogonalidad del espín.

Esto refleja el hecho de que sólo existe una interacción de intercambio entre electrones de espín paralelo. Los dos términos de Coulomb son iguales, entonces se obtiene

$$\begin{aligned}
 f(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_1) + \left[2 \sum_c^{N/2} \int d\mathbf{r}_2 \psi_c^*(\mathbf{r}_2) r_{12}^{-1} \psi_c(\mathbf{r}_2) \right] \psi_j(\mathbf{r}_1) \\
 &\quad - \left[\sum_c^{N/2} \int d\mathbf{r}_2 \psi_c^*(\mathbf{r}_2) r_{12}^{-1} \psi_j(\mathbf{r}_2) \right] \psi_c(\mathbf{r}_1) \\
 &= \varepsilon_j \psi_j(\mathbf{r}_1)
 \end{aligned} \tag{2.94}$$

El operador de Fock de capa cerrada tiene entonces la forma

$$f(\mathbf{r}_1) = h(\mathbf{r}_1) + \sum_c^{N/2} \int d\mathbf{r}_2 \psi_c^*(\mathbf{r}_2) (2 - P_{12}) r_{12}^{-1} \psi_c(\mathbf{r}_2) \tag{2.95}$$

o, equivalentemente,

$$f(1) = h(1) + \sum_a^{N/2} 2J_a(1) - K_a(1) \tag{2.96}$$

donde los operadores de Coulomb y de intercambio de capa cerrada están definidos como

$$J_a(1) = \int d\mathbf{r}_2 \psi_a^*(2) r_{12}^{-1} \psi_a(2) \tag{2.97}$$

$$K_a(1) \psi_i(1) = \left[\int d\mathbf{r}_2 \psi_a^*(2) r_{12}^{-1} \psi_i(2) \right] \psi_a(1) \tag{2.98}$$

estas ecuaciones son análogas a las obtenidas para los espín orbitales, excepto por el factor 2 en el operador de Coulomb. La suma en la ec. (2.95) es, sobre los $N/2$ orbitales ocupados $\{\psi_a\}$. La ecuación de Hartree-Fock espacial de capa cerrada, o Hartree-Fock restringido (RHF por sus siglas en inglés) es entonces

$$f(1) \psi_j(1) = \varepsilon_j \psi_j(1) \tag{2.99}$$

Roothaan

Ahora que hemos eliminado el espín, los cálculos de orbitales moleculares llegan a ser equivalentes al problema de resolver la ecuación espacial integro-diferencial

$$f(\mathbf{r}_1) \psi_i(\mathbf{r}_1) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}_1) \quad (2.100)$$

La contribución de Roothaan fue mostrar cómo, introduciendo un conjunto de funciones espaciales base conocidas, la ecuación diferencial podía ser convertida en un conjunto de ecuaciones algebraicas y resueltas por medio de técnicas matriciales comunes.

Por lo tanto introducimos un conjunto de K funciones base conocidas $\{\phi_\mu(r) \mid \mu = 1, 2, \dots, K\}$ y expandemos a los orbitales moleculares desconocidos en la expansión lineal

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_\mu \quad \text{donde } i = 1, 2, \dots, K \quad (2.101)$$

A ésta expansión lineal se le conoce como *combinación lineal de orbitales atómicos*, (LCAO por sus siglas en inglés). Si el conjunto $\{\phi_\mu\}$ fuera completo, sería una expansión exacta, y se podría usar algún conjunto completo $\{\phi_\mu\}$. Desafortunadamente, existe una restricción práctica computacional, para un conjunto finito de K funciones base. Es importante escoger una base que provea, tan rápido como sea posible, una expansión razonablemente precisa para los orbitales moleculares exactos $\{\psi_i\}$, particularmente, para aquellos orbitales moleculares $\{\psi_a\}$ los cuales están ocupados en $|\Psi_0\rangle$ y determinan la energía del estado base E_0 . Necesitamos sólo asumir que $\{\phi_\mu\}$ es un conjunto de funciones conocidas. Como el conjunto base llega a ser más y más completo, la expansión (2.101) nos lleva a representaciones más y más precisas de los orbitales moleculares "exactos", i.e., los orbitales moleculares convergen a aquellos de la ec. (2.100), que son las verdaderas eigenfunciones del operador de Fock. Para algún conjunto de bases finito obtendremos orbitales moleculares a partir de la expansión truncada (2.101), los cuales son exactos sólo en el espacio expandido por las funciones base $\{\phi_\mu\}$.

De la ecuación (2.101), el problema de calcular los orbitales moleculares de Hartree-Fock se reduce al problema de calcular el conjunto de coeficientes

expandidos $C_{\mu i}$. Podemos obtener una ecuación matricial para los $C_{\mu i}$ sustituyendo la expansión lineal (2.101) en la ecuación de Hartree-Fock (2.100). Usando el índice ν , nos da

$$f(1) \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \phi_{\nu}(1) \quad (2.102)$$

multiplicando por $\phi_{\mu}^*(1)$ por la izquierda e integrando, convertimos la ecuación integro-diferencial en una ecuación matricial,

$$\sum_{\nu} C_{\nu i} \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) f(1) \phi_{\nu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\nu} C_{\nu i} \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) \quad (2.103)$$

Definimos ahora:

1. La *matriz de traslape* S tiene los elementos

$$S_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}(1) \quad (2.104)$$

y es una matriz Hermitiana de $K \times K$ (usualmente real y simétrica). Las funciones base $\{\phi_{\mu}\}$, asumidas como normalizadas y linealmente independientes, en general no son ortogonales una con otra y, entonces se traslapan con una magnitud $0 \leq |S_{\mu\nu}| \leq 1$, i.e., los elementos de la diagonal de S son unitarios y los elementos de la diagonal contraria son números menores que la unidad. El signo de los elementos de la diagonal contraria depende del signo relativo de las dos funciones base, su orientación relativa y su separación espacial. Si dos elementos de la diagonal contraria se aproximan a la unidad (en magnitud) i.e., aproximan el traslape completo, entonces las dos funciones base se aproximan a la dependencia lineal. Ya que la matriz de traslape es Hermitiana, puede ser diagonalizada a una matriz unitaria. Los eigenvalores de la matriz de traslape son números necesariamente positivos y, entonces la matriz de traslape, es llamada como una matriz positiva definida. La dependencia lineal en el conjunto de bases está asociada con eigenvalores de la matriz de traslape que se aproximan a cero. La matriz de traslape es algunas veces llamada matriz métrica.

2. La matriz de Fock F tiene los elementos

$$F_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) f(1) \phi_\nu(1) \quad (2.105)$$

la cual también es una matriz Hermitiana (usualmente real y simétrica). El operador de Fock $f(1)$ es un operador de un electrón, y algún conjunto de funciones de un electrón define una representación matricial de este operador. Hemos discutido previamente elementos matriciales del operador de Fock con espines orbitales. La matriz de Fock F es la representación matricial del operador de Fock con el conjunto de funciones base $\{\phi_\mu\}$.

Con estas definiciones de F y S podemos escribir la ecuación integral de Hartree-Fock (2.103) como

$$\sum_\nu F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \epsilon \sum_\nu S_{\mu\nu} C_{\nu i}, \text{ donde } i = 1, 2, \dots, K \quad (2.106)$$

estas son las *ecuaciones de Roothaan*, las cuales pueden ser escritas de una forma más compacta como sólo la ecuación matricial

$$FC = SC\epsilon \quad (2.107)$$

donde C es una matriz cuadrada de $K \times K$ formada por los coeficientes expandidos $C_{\mu i}$

$$C = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} & \cdots & C_{1K} \\ C_{21} & C_{22} & \cdots & C_{2K} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_{K1} & C_{K2} & \cdots & C_{KK} \end{pmatrix} \quad (2.108)$$

y ϵ es una matriz diagonal de las energías orbitales ϵ_i ,

$$\epsilon = \begin{pmatrix} \epsilon_1 & & & \\ & \epsilon_2 & & 0 \\ & & \ddots & \\ 0 & & & \epsilon_K \end{pmatrix} \quad (2.109)$$

Nótese de la forma (2.101) y (2.108) que las columnas de C son las que describen los orbitales moleculares, i.e., los coeficientes que describen ψ_i están

en la primer columna de \mathbf{C} , aquellos que describen a ψ_2 están en la segunda columna de \mathbf{C} , etc.

En este punto el problema de determinar los orbitales moleculares de Hartree-Fock $\{\psi_i\}$ y las energías orbitales ε_i involucra la solución de la ecuación matricial $\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon$. Sin embargo, para proceder necesitamos una expresión explícita para la matriz de Fock. Para esto es necesario primero introducir el concepto de una *matriz de densidad*.

La densidad de carga

Si tenemos un electrón descrito por la función de onda espacial $\psi_a(\mathbf{r})$, entonces la probabilidad de encontrar éste electrón en el elemento de volumen $d\mathbf{r}$ en un punto \mathbf{r} es $|\psi_a(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$. La probabilidad de la función de distribución (densidad de carga) es $|\psi_a(\mathbf{r})|^2$. Si tenemos una molécula de capa cerrada descrita por un sólo determinante de función de onda con cada uno de los orbitales moleculares ocupados ψ_a conteniendo dos electrones, entonces la densidad de carga total es justo

$$\rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_a^{N/2} |\psi_a(\mathbf{r})|^2 \quad (2.110)$$

tal que $\rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$ es la probabilidad de encontrar un electrón (algún electrón) en $d\mathbf{r}$ en \mathbf{r} . La integral de ésta densidad de carga es justo el número total de electrones,

$$\int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) = 2 \sum_a^{N/2} \int d\mathbf{r} |\psi_a(\mathbf{r})|^2 = 2 \sum_a^{N/2} 1 = N \quad (2.111)$$

Para un solo determinante, estas ecuaciones muestran que la densidad de carga total es justo una suma de las densidades de carga para cada uno de los electrones.

Insertando la expansión molecular orbital (2.101) en la expresión (2.110) para la densidad de carga,

$$\begin{aligned}
\rho(\mathbf{r}) &= 2 \sum_a^{N/2} \psi_a^*(\mathbf{r}) \psi_a(\mathbf{r}) \\
&= 2 \sum_a^{N/2} \sum_\nu C_{\nu a}^* \phi_\nu^*(\mathbf{r}) \sum_\mu C_{\mu a} \phi_\mu(\mathbf{r}) \\
&= \sum_{\mu\nu} \left[2 \sum_a^{N/2} C_{\nu a} C_{\mu a}^* \right] \phi_\mu(\mathbf{r}) \phi_\nu^*(\mathbf{r}) \\
&= \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \phi_\mu(\mathbf{r}) \phi_\nu^*(\mathbf{r}) \tag{2.112}
\end{aligned}$$

en donde hemos definido una *matriz de densidad*

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_a^{N/2} C_{\mu a} C_{\nu a}^* \tag{2.113}$$

A partir de (2.112), dado un conjunto de funciones base conocido $\{\phi_\mu\}$, la matriz \mathbf{P} especifica completamente la densidad de carga $\rho(\mathbf{r})$. Esta está directamente relacionada con los coeficientes de expansión \mathbf{C} por (2.113), y podemos caracterizar los resultados de los cálculos de capa cerrada de Hartree-Fock tanto por los $C_{\mu i}$ como por los $P_{\mu\nu}$.

El operador de Fock en términos de la matriz de densidad está expresado como

$$\begin{aligned}
f(\mathbf{r}_1) &= h(\mathbf{r}_1) + v^{HF}(\mathbf{r}_1) \\
&= h(\mathbf{r}_1) + \frac{1}{2} \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[\int d\mathbf{r}_2 \phi_\sigma^*(\mathbf{r}_2) (2 - P_{12}) r_{12}^{-1} \phi_\lambda(\mathbf{r}_2) \right] \tag{2.114}
\end{aligned}$$

Podemos utilizar esta expresión para indicar de forma intuitiva como opera Hartree-Fock. Primero planteamos una matriz de densidad \mathbf{P} , i.e., proponemos la densidad de carga $\rho(\mathbf{r})$ describiendo las posiciones de los electrones. Utilizamos entonces esta densidad de carga para calcular un potencial efectivo de un electrón $v^{HF}(\mathbf{r}_1)$ para los electrones de acuerdo con

(2.114). Entonces tenemos un Hamiltoniano efectivo de un electrón (el operador de Fock), y podemos resolver una ecuación parecida a la ecuación de Schrödinger de un electrón para determinar los estados $\{\psi_i\}$ de un electrón en el potencial efectivo. Los nuevos estados de un electrón (orbitales moleculares ψ_i) pueden entonces ser usados para obtener una mejor aproximación para la densidad, usando (2.110), por ejemplo. Con esta nueva densidad de carga podemos calcular un nuevo potencial de Hartree-Fock y repetir el procedimiento hasta que el potencial de Hartree-Fock (y, consecuentemente, un campo electrostático efectivo) no tenga más cambios, i.e., hasta que el campo producido por una densidad de carga particular sea consistente con el campo a partir del cual se está calculando ésta densidad de carga (usando la ec. (2.114)). Esto es por lo que las ecuaciones de Hartree-Fock son comúnmente llamadas las ecuaciones de *campo autoconsistente* (SCF por sus siglas en inglés).

Expresión para la matriz de Fock

Para realizar el procedimiento algebraico, necesitamos una expresión explícita para la matriz de Fock F .

La matriz de Fock F es la representación matricial de el operador de Fock

$$f(1) = h(1) + \sum_a^{N/2} 2J_a(1) - K_a(1) \quad (2.115)$$

en las bases $\{\phi_\mu\}$, i.e.,

$$\begin{aligned} F_{\mu\nu} &= \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) f(1) \phi_\nu(1) \\ &= \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) h(1) \phi_\nu(1) + \sum_a^{N/2} \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) [2J_a(1) - K_a(1)] \phi_\nu(1) \\ &= H_{\mu\nu}^{nuc} + \sum_a^{N/2} 2(\mu\nu | aa) - (\mu a | a\nu) \end{aligned} \quad (2.116)$$

en donde hemos definido una matriz Hamiltoniana nuclear

$$H_{\mu\nu}^{nuc} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) h(1) \phi_\nu(1) \quad (2.117)$$

Los elementos de la matriz Hamiltoniana nuclear son integrales que involucran el operador de un electrón $h(1)$, describiendo la energía cinética y la atracción nuclear de un electrón, i.e.,

$$h(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} \quad (2.118)$$

Calculando los elementos de la matriz Hamiltoniana nuclear éstos involucran las integrales de energía cinética

$$T_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) \left[-\frac{1}{2}\nabla_1^2 \right] \phi_\nu(1) \quad (2.119)$$

y las integrales de atracción nuclear

$$V_{\mu\nu}^{nuct} = \int d\mathbf{r}_1 \phi_\mu^*(1) \left[-\sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} \right] \phi_\nu(1) \quad (2.120)$$

donde

$$H_{\mu\nu}^{nuct} = T_{\mu\nu} + V_{\mu\nu}^{nuct} \quad (2.121)$$

Dado un conjunto de bases particular $\{\phi_\mu\}$, las integrales de \mathbf{T} y \mathbf{V}^{nuct} necesitan ser evaluadas y formada la matriz del Hamiltoniano nuclear. La matriz del Hamiltoniano nuclear, a diferencia de la matriz de Fock completa, necesita sólomente ser evaluada una vez que ésta permanece constante durante el cálculo iterativo.

Para regresar a la expresión (2.116) de la matriz de Fock, se inserta la expansión lineal para los orbitales moleculares (2.101) dentro de los términos de dos electrones para dar

$$\begin{aligned} F_{\mu\nu} &= H_{\mu\nu}^{nuct} + \sum_a^{N/2} \sum_{\lambda\sigma} C_{\lambda a} C_{\sigma a}^* [2(\mu\nu | \sigma\lambda) - (\mu\lambda | \sigma\nu)] \\ &= H_{\mu\nu}^{nuct} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu | \sigma\lambda) - \frac{1}{2}(\mu\lambda | \sigma\nu) \right] \\ &= H_{\mu\nu}^{nuct} + G_{\mu\nu} \end{aligned} \quad (2.122)$$

donde $G_{\mu\nu}$ es la parte de la matriz de Fock de dos electrones. Esta es la expresión final para la matriz de Fock. Contiene una parte de un electrón

H^{nuc} la cual es fija, dado el conjunto de bases, y una parte G de dos electrones la cual depende de la matriz de densidad P y un conjunto de integrales de dos electrones

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1) r_{12}^{-1} \phi_\lambda^*(2) \phi_\sigma(2) \quad (2.123)$$

Ya que la matriz de Fock depende de la matriz de densidad

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}(P) \quad (2.124)$$

o, equivalentemente, de los coeficientes de expansión

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}(C) \quad (2.125)$$

las ecuaciones de Roothaan son no-líneales, i.e.,

$$\mathbf{F}(C) \mathbf{C} = \mathbf{S} \mathbf{C} \epsilon \quad (2.126)$$

y necesitarán ser resueltas de manera iterativa. Antes de considerar cómo proceder en la iteración, necesitamos discutir la solución de la ecuación matricial

$$\mathbf{F} \mathbf{C} = \mathbf{S} \mathbf{C} \epsilon \quad (2.127)$$

en cada paso de la iteración. Si \mathbf{S} fuera la matriz unitaria (i.e., si tenemos un conjunto de bases ortonormal), entonces tendríamos

$$\mathbf{F} \mathbf{C} = \mathbf{C} \epsilon \quad (2.128)$$

y las ecuaciones de Roothaan tendrían justo la forma de la matriz usual del problema de eigenvalores, y podríamos encontrar los eigenvectores \mathbf{C} y los eigenvalores ϵ diagonalizando \mathbf{F} . A causa de que las bases son no ortonormales, necesitamos reformular el problema de eigenvalores $\mathbf{F} \mathbf{C} = \mathbf{S} \mathbf{C} \epsilon$.

Ortogonalización de la base

Los conjuntos de bases que son usados en cálculos moleculares son conjuntos no ortonormales. Las funciones base son normalizadas, pero no son ortogonales una con otra. Esto da lugar a la matriz de traslape en las ecuaciones de

Roothaan. Para poner las ecuaciones de Roothaan en la forma de un problema usual de matriz de eigenvalores, necesitamos considerar procedimientos para la ortogonalización de las funciones base.

Si tenemos un conjunto de funciones $\{\phi_\mu\}$ que son no ortogonales, i.e.,

$$\int d\mathbf{r} \phi_\mu^*(\mathbf{r}) \phi_\nu(\mathbf{r}) = S_{\mu\nu} \quad (2.129)$$

entonces siempre será posible encontrar una transformación matricial (no unitaria) tal que un conjunto transformado de funciones $\{\phi'_\mu\}$ dado por

$$\phi'_\mu = \sum_\nu X_{\nu\mu} \phi_\nu, \text{ donde } \mu = 1, 2, \dots, K \quad (2.130)$$

Nos de un conjunto ortonormal, i.e.,

$$\int d\mathbf{r} \phi'_\mu{}^*(\mathbf{r}) \phi'_\nu(\mathbf{r}) = \delta_{\mu\nu} \quad (2.131)$$

Para derivar las propiedades de \mathbf{X} , sustituimos la transformación (2.130) en (2.131) para obtener

$$\begin{aligned} \int d\mathbf{r} \phi'_\mu{}^*(\mathbf{r}) \phi'_\nu(\mathbf{r}) &= \int d\mathbf{r} \left[\sum_\lambda X_{\lambda\mu}^* \phi_\lambda^*(\mathbf{r}) \right] \left[\sum_\sigma X_{\sigma\nu} \phi_\sigma(\mathbf{r}) \right] \\ &= \sum_\lambda \sum_\sigma X_{\lambda\mu}^* \int d\mathbf{r} \phi_\lambda^*(\mathbf{r}) \phi_\sigma(\mathbf{r}) X_{\sigma\nu} \\ &= \sum_\lambda \sum_\sigma X_{\lambda\mu}^* S_{\lambda\sigma} X_{\sigma\nu} = \delta_{\mu\nu} \end{aligned} \quad (2.132)$$

Esta última ecuación puede ser escrita como la ecuación matricial

$$\mathbf{X}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{X} = \mathbf{1} \quad (2.133)$$

y define la relación que la matriz \mathbf{X} debería satisfacer si los orbitales transformados son para formar un conjunto ortonormal. Como se muestra después, \mathbf{X} debe ser no singular, i.e., debería poseer una inversa \mathbf{X}^{-1} . Ahora procederemos a mostrar cómo obtener una transformación matricial de \mathbf{X} . Ya que \mathbf{S} es Hermitiana puede ser diagonalizada por una matriz unitaria \mathbf{U} ,

$$\mathbf{U}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{U} = \mathbf{s} \quad (2.134)$$

donde s es una matriz diagonal de los eigenvalores de S .

Existen dos formas de ortogonalizar el conjunto base $\{\phi_\mu\}$, vamos a utilizar la llamada ortogonalización canónica. Esta utiliza la transformación matricial

$$\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{s}^{-\frac{1}{2}} \quad (2.135)$$

esto es, las columnas de la matriz unitaria U están divididas por las raíces cuadradas de los eigenvalores correspondientes

$$X_{ij} = \frac{U_{ij}}{s_j^{\frac{1}{2}}} \quad (2.136)$$

sustituyendo ésta definición de \mathbf{X} en (2.133) nos da

$$\mathbf{X}^t \mathbf{S} \mathbf{X} = (\mathbf{U}\mathbf{s}^{-\frac{1}{2}})^t \mathbf{S} \mathbf{U}\mathbf{s}^{-\frac{1}{2}} = \mathbf{s}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{U}^t \mathbf{S} \mathbf{U} \mathbf{s}^{-\frac{1}{2}} = \mathbf{s}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{s} \mathbf{s}^{-\frac{1}{2}} = \mathbf{1} \quad (2.137)$$

mostrando que $\mathbf{X} = \mathbf{U}\mathbf{s}^{-\frac{1}{2}}$ es también una matriz de transformación ortogonal. Aparece a partir de (2.136), que éste procedimiento de ortogonalización tendrá dificultades si existe una dependencia lineal en el conjunto base, i.e., si alguno de los eigenvalores s_i se aproxima a cero. Sin embargo podemos evadir este problema con la ortogonalización canónica. En la matriz del problema de eigenvalores (2.134), podemos ordenar los eigenvalores de alguna forma en la matriz diagonal s , y de ésta forma ordenamos las columnas de U . Suponiendo que ordenamos los eigenvalores positivos s_i en el orden $s_1 > s_2 > s_3 > \dots$. Y a partir de una inspección decidimos que último m de ellos es demasiado pequeño y nos dará problemas numéricos. Podemos entonces usar como una transformación matricial, la matriz truncada $\tilde{\mathbf{X}}$.

$$\tilde{\mathbf{X}} = \begin{pmatrix} U_{1,1}/s_1^{1/2} & U_{1,2}/s_2^{1/2} & \dots & U_{1,k-m}/s_{k-m}^{1/2} \\ U_{2,1}/s_1^{1/2} & U_{2,2}/s_2^{1/2} & \dots & U_{2,k-m}/s_{k-m}^{1/2} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ U_{k,1}/s_1^{1/2} & U_{k,2}/s_2^{1/2} & \dots & U_{k,k-m}/s_{k-m}^{1/2} \end{pmatrix} \quad (2.138)$$

en donde hemos eliminado la última columna m de \mathbf{X} para obtener la matriz $\tilde{\mathbf{X}}$ de $K \times (K - m)$. Con ésta matriz de transformación truncada obtenemos sólo $K - m$ funciones base ortonormales transformadas

$$\phi'_\mu = \sum_{\nu=1}^K \tilde{X}_{\mu\nu} \phi_\nu \text{ donde } \mu = 1, 2, \dots, K - m \quad (2.139)$$

Esta generaría exactamente la misma región de espacio que el conjunto original, si los eigenvalores eliminados hubieran sido exactamente cero.

Una forma de lidiar con el problema de un conjunto de bases no ortonormales sería entonces ortogonalizar las funciones $\{\phi_\mu\}$ para obtener las funciones base transformadas $\{\phi'_\mu\}$ y trabajar con éstas funciones ortonormales. Esto eliminaría la matriz de traslape S a partir de las ecuaciones de Roothaan, las cuales pueden entonces ser resueltas diagonalizando la matriz de Fock. Sin embargo, esto significaría que tendríamos que calcular todas las integrales de dos electrones utilizando los nuevos orbitales o, transformar todas las integrales anteriores $(\mu\nu | \lambda\sigma)$ para obtener $(\mu'\nu' | \lambda'\sigma')$. En la práctica esto consume mucho tiempo de máquina, y podemos resolver el mismo problema de una forma más eficiente. Consideramos una nueva matriz de coeficientes C' relacionada con la vieja matriz de coeficientes C por

$$C' = X^{-1}C \text{ o } C = XC' \quad (2.140)$$

en donde hemos asumido que X posee un inverso. Este será el caso si hemos eliminado dependencias lineales. Substituyendo $C = XC'$ en las ecuaciones de Roothaan obtenemos

$$FXC' = SXC'\epsilon \quad (2.141)$$

Multiplicando por la izquierda por X^\dagger obtenemos

$$(X^\dagger FX)C' = (X^\dagger SX)C'\epsilon \quad (2.142)$$

si definimos una nueva matriz F' por

$$F' = X^\dagger FX \quad (2.143)$$

y usamos (2.133), entonces

$$F'C' = C'\epsilon \quad (2.144)$$

Estas son las ecuaciones de Roothaan transformadas, las cuales pueden ser resueltas para C' diagonalizando F' . Dado C' , entonces C puede ser obtenido a partir de (2.140). Por tanto, dada F , podemos usar (2.143), (2.144), y

(2.140) para resolver las ecuaciones de Roothaan $FC = SC\varepsilon$ para C y ε . Las matrices primadas intermedias son la matriz de Fock y los coeficientes expandidos en la base ortogonalizada, i.e.,

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^K C'_{\mu i} \phi'_\mu \quad \text{donde } i = 1, 2, \dots, K \quad (2.145)$$

$$F'_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r}_1 \phi'_\mu^*(1) f(1) \phi'_\nu(1) \quad (2.146)$$

2.1.5 Bases

Los siguientes conjuntos de bases han sido introducidos por Pople y colaboradores y son extensamente utilizados en muchos cálculos moleculares. El proposito en esta sección es definir explícitamente los conjuntos de bases STO-3G, 4-31G, 6-31G*, y 6-31G**, pues estos son los más comúnmente utilizados en cálculos moleculares, así como introduciremos alguna notación y algunos mecanismos para definir y escoger un conjunto de bases apropiado. En particular primero presentamos un tratamiento general de contracción.

Funciones Gaussianas Contraídas

Existen dos consideraciones principales que se deben considerar al escoger una base. La primera es que deseamos usar las funciones más eficientes y la más aproximadas posibles, en el sentido de que la expansión

$$\psi = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \phi_\mu \quad (2.147)$$

requiera los menos términos posibles para una representación aproximada de los orbitales moleculares ψ_i . A partir de ésta consideración, las funciones de Slater son mejores que las funciones Gaussianas. La segunda consideración para escoger el conjunto de bases es la velocidad de la evaluación integral de dos electrones. Aquí las funciones Gaussianas tienen la ventaja. Usando un conjunto de bases de *funciones Gaussianas contraídas*, podemos tener ventajas. En este procedimiento se deja que cada una de las funciones base sea una combinación lineal fija (contracción) de funciones Gaussianas (primitivas). Antes de un cálculo, se escogen los exponentes de las funciones primitivas y los coeficientes de contracción de tal forma que las funciones

base queden con las cualidades que deseamos. Las funciones base contraídas deben ser escogidas para aproximar las funciones de Slater, los orbitales atómicos de Hartree-Fock, o algún otro conjunto de funciones deseado. Las integrales consideradas en tales conjuntos de bases se reducen a sumas de integrales que involucran a las funciones Gaussianas primitivas. Aún cuando pueda necesitarse calcular muchas integrales primitivas para cada una de las integrales de las funciones base, las integrales de las funciones base serán calculadas rápidamente ya que el método para calcular las integrales primitivas es muy rápido.

Para evitar confusiones, usamos el símbolo g para una función Gaussiana normalizada. Entonces una contracción tiene la forma

$$\phi_{\mu}^{CGF}(\mathbf{r} - \mathbf{R}_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} g_p(\alpha_{p\mu}, \mathbf{r} - \mathbf{R}_p) \quad (2.148)$$

donde $\alpha_{p\mu}$ y $d_{p\mu}$ son los exponentes y los coeficientes de contracción y L es la longitud de la contracción.

Conjuntos de Bases Mínimos: STO-3G

Un conjunto de bases mínimo es uno que no gasta mucho tiempo de cálculo, el cual puede ser usado para cálculos en moléculas no muy grandes. Es mínimo en el sentido de que tiene el menor número de funciones por átomo requeridas para describir los orbitales atómicos ocupados de éste átomo. No es muy aproximado, ya que usualmente se consideran las funciones $1s$, $2s$ y $2p$. i.e., son cinco funciones, por ejemplo, las que constituyen el conjunto de bases mínimo para el Li y el Be, aunque los orbitales $2p$ no estén ocupados en éstos átomos. Las capas $2sp$, $3sp$, $4sp$, $3d$,... son consideradas juntas. Los conjuntos de bases mínimas entonces consisten de una función para el H y el He, 5 funciones para los átomos del Li al Ne, nueve funciones para los átomos del Na al Ar, ..., etc. Ya que el conjunto de bases mínimo es bastante pequeño, no puede dar resultados cuantitativamente muy aproximados. Sin embargo contiene la información esencial de los enlaces químicos, y podemos obtener más información a partir de los resultados.

Como el número de funciones en un conjunto de bases mínimo es muy pequeño, es importante que estas funciones sean de la forma más óptima. Por lo que se prefiere utilizar funciones tipo Slater o funciones que describan mejor la forma de los orbitales atómicos deseados.

Conjunto de Bases Doble Zeta: 4-31G

Un conjunto de bases mínimo tiene su flexibilidad variacional particularmente limitada si los exponentes no son optimizados. El primer paso para mejorar el conjunto de bases mínimo consiste en utilizar dos funciones para cada una de las funciones de base mínimas es decir, un conjunto de bases doble-zeta. Los mejores exponentes orbitales de las dos funciones están comúnmente ligeramente arriba y ligeramente abajo de los exponentes óptimos de los conjuntos de bases mínimos. Esto permite una expansión efectiva o una "contracción" de las funciones base para una variación de los parámetros lineales en lugar de los exponentes no lineales. El procedimiento autoconsistente escogerá entre el coeficiente de la componente densa o difusa de acuerdo con el ambiente molecular para definir si el orbital efectivo debe de ser expandido o contraído. A demás se permite un grado extra de anisotropía relativo a las bases STO-3G ya que, por ejemplo, los orbitales p pueden ser de diferente tamaño si consideramos diferentes direcciones.

Conjuntos de Bases Polarizadas: 6-31G* y 6-31G**

El siguiente paso para mejorar el conjunto de bases podría ser ir a triple-zeta, cuadruple-zeta, etc. Si lo hicieramos así en lugar de agregar funciones de un número cuántico angular más grande, el conjunto de bases no estaría balanceado. En el límite de un gran número de funciones únicamente s y p , encontraríamos por ejemplo que la geometría de equilibrio del amonio, llegaría a ser planar. El siguiente paso después de las bases doble-zeta usualmente involucra el agregar *funciones de polarización*, i.e., agregar funciones del tipo d a los átomos que van del Li al F y funciones del tipo p al H. Estas funciones son llamadas de polarización, ya que, por ejemplo, para el H, la función de onda exacta para un átomo aislado es justamente el orbital $1s$. Si el átomo de H es colocado en un campo eléctrico uniforme, la nube electrónica es atraída en la dirección del campo eléctrico y la distribución de carga alrededor del núcleo llega a ser antisimétrica, por lo que es polarizada. El orden de solución más bajo a éste problema es una mezcla de el orbital original $1s$ y una función tipo p , i.e., la solución puede ser considerada como un orbital híbrido. Un átomo de hidrógeno en una molécula experimenta un campo eléctrico similar, aunque no uniforme, obtenido a partir de su ambiente no simétrico. Agregando las funciones de polarización, i.e., funciones tipo p , al conjunto de bases del H, directamente acomodamos éste efecto.

De una forma similar las funciones tipo d , se utilizan como funciones de polarización para los átomos que van del Li al F. Los conjuntos de bases $6 - 31G^*$ y $6 - 31G^{**}$, reproducen al conjunto de bases 4-31G con funciones base del tipo d agregadas a los átomos pesados (*) o funciones base tipo d agregadas a los átomos pesados y funciones tipo p agregadas al H (**). Ha sido empíricamente determinado que agregar funciones de polarización a los átomos pesados es más importante que agregar funciones de polarización al hidrógeno. La jerarquía en las bases es entonces: STO-3G, 4-31G, $6 - 31G^*$, y $6 - 31G^{**}$.

2.1.6 El procedimiento de Campo Autoconsistente (SCF)

Estamos ahora en posición de describir el procedimiento actual de cálculo para obtener funciones de onda de Hartree-Fock de capa cerrada restringida para moléculas, i.e., funciones de onda $|\Psi_0\rangle$.

El procedimiento SCF es el siguiente:

1. Especificamos una molécula (un conjunto de coordenadas nucleares $\{\mathbf{R}_A\}$, números atómicos $\{Z_A\}$, número de electrones N) y un conjunto de bases $\{\phi_\mu\}$.
2. Calculamos todas las integrales moleculares requeridas, $S_{\mu\nu}$, $H_{\mu\nu}^{nuc}$, y $(\mu\nu | \lambda\sigma)$.
3. Diagonalizamos la matriz de traslape S y obtenemos una matriz de transformación X .
4. Obtenemos una prueba de la matriz de densidad P .
5. Calculamos la matriz G de la ec. (2.122) a partir de la matriz de densidad P y las integrales de dos electrones $(\mu\nu | \lambda\sigma)$.
6. Sumamos G al Hamiltoniano nuclear de la matriz de Fock $F = H^{core} + G$.
7. Calculamos la matriz transformada de Fock $F' = X^1 F X$.
8. Diagonalizamos F' para obtener C' y ϵ .
9. Calculamos $C = X C'$.

10. Se forma una nueva matriz de densidad P a partir de C usando la ecuación (2.113).
11. Determinamos si el procedimiento ha concluido, i.e., se determina si la nueva matriz de densidad del paso (10) es la misma que la matriz de densidad anterior con un criterio específico. Si el procedimiento no ha convergido, se regresa al paso (5) con la nueva matriz de densidad.
12. Si el procedimiento ha convergido, entonces usamos la solución resultante, representada por C, P, F , etc., para calcular los valores esperados y otras cantidades de interés.

Dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer, lo que hemos hecho en el proceso anterior es determinar una función de onda electrónica $|\Psi_0\rangle$ (y por lo tanto una energía electrónica E_0) para una colección de N electrones en el campo de un conjunto de M cargas puntuales (el núcleo M con cargas Z_A). Sumando la repulsión nuclear-nuclear clásica a la energía electrónica tendremos una energía total como función de un conjunto de coordenadas nucleares $\{\mathbf{R}_A\}$. Repitiendo el cálculo para diferentes coordenadas nucleares podemos entonces explorar la superficie de energía potencial para el movimiento nuclear. Un cálculo común es encontrar el conjunto $\{\mathbf{R}_A\}$ el cual minimiza esta energía total; Este es un cálculo de la geometría de equilibrio de una molécula. El procedimiento es válido para una colección de cargas puntuales. En particular, los cálculos de una "super molécula", los cuales usan un conjunto de cargas nucleares representativo de más de una molécula, son comunes para explorar, por ejemplo fuerzas intermoleculares.

Habiendo escogido un conjunto de coordenadas nucleares, el cálculo para una capa-cerrada restringida de una función de onda de un solo determinante está entonces completamente especificada por un conjunto de funciones base $\{\phi_\mu\}$.

2.2 Métodos Semiempíricos

Podemos dividir los cálculos de mecánica cuántica molecular en dos clases: métodos *ab initio* y métodos *semiempíricos*. En esta sección analizaremos a los métodos semiempíricos, los cuales, ocupan un lugar intermedio entre los métodos *ab initio* y los de mecánica molecular.

Los métodos *ab initio* de alto nivel tienen una exactitud comparable con los experimentos, en cuanto se refiere a calores de formación y son al menos tan aproximados como los experimentos para la determinación de geometrías moleculares. Ellos son lo suficientemente versátiles como para permitir calcular estados de transición y estados excitados. El problema del trabajo de alto nivel *ab initio* es el alto costo computacional que se requiere.

Por otro lado los métodos semiempíricos, usan parámetros determinados experimentalmente; como los métodos *ab initio*, ellos utilizan básicamente Mecánica Cuántica, con la diferencia de que utilizan muchas aproximaciones en el sentido semiempírico. Esto permite a los métodos semiempíricos evitar la necesidad de evaluar el gran número de términos usados en el trabajo *ab initio*.

Los cálculos semiempíricos emplean generalmente un hamiltoniano más sencillo que el hamiltoniano molecular correcto e incorporan a los cálculos datos experimentales o parámetros que se puedan ajustar de manera que encajen con los datos experimentales. Por el contrario, los métodos *ab initio* emplean el hamiltoniano correcto para el sistema e intentan encontrar una solución sin emplear datos experimentales. Un cálculo de Hartree-Fock, es por tanto un cálculo *ab initio*.

Las teorías de orbitales moleculares semiempíricas se clasifican en dos categorías: las que emplean un Hamiltoniano que es la suma de términos de un sólo electrón y las que emplean un hamiltoniano que incluye términos de repulsión de dos electrones, además de los términos de un electrón. El método de Hückel es una teoría de un sólo electrón, mientras que el método de Pariser-Parr-Pople es una teoría de dos electrones. El método de orbitales moleculares semiempírico más importante de un electrón para moléculas no planas es la teoría de Hückel extendida.

2.2.1 Método CNDO

Uno de los primeros métodos tri-dimensionales semiempíricos de campo autoconsistente fué el llamado *Complete Neglected of Differential Overlap*, ó método CNDO. El método CNDO ignora la mayoría de las integrales usadas en los cálculos *ab initio* y aproxima por simples expresiones, aquellas integrales que fueron conservadas. Muchos términos son derivados de datos experimentales.

Aproximaciones usadas en el método CNDO

1. Todas las integrales de traslape que involucran diferentes orbitales atómicos se hacen cero. Esto reduce la ecuación secular de

$$|\mathbf{F} - \mathbf{E}\mathbf{S}| = 0 \quad (2.149)$$

a

$$|\mathbf{F} - \mathbf{E}| = 0 \quad (2.150)$$

Aquí \mathbf{F} , la matriz de Fock, es una suma de las contribuciones de uno y dos electrones

$$\mathbf{F} = \mathbf{H} + \mathbf{G} \quad (2.151)$$

\mathbf{E} es la energía de los niveles y \mathbf{S} es la matriz de traslape.

2. Las nubes de carga se alcanzan a partir de ignorar los diferentes orbitales atómicos, ϕ_μ . Esto elimina la mayoría de las integrales multicentradas de dos electrones ya que

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \delta(\mu, \nu) \delta(\lambda, \sigma) (\mu\nu | \lambda\sigma) \quad (2.152)$$

donde

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1) r_{12}^{-1} \phi_\lambda^*(2) \phi_\sigma(2) \quad (2.153)$$

y $\delta(\mu, \nu) = 1$ si μ es igual a ν , si no es cero.

3. Todas las integrales de dos electrones con dos centros entre un par de átomos pertenecen a un mismo conjunto, i.e.,

$$(\mu\nu | \lambda\sigma) = \psi_{AB} \quad (2.154)$$

donde ψ_{AB} es una función de los átomos A y B y de la distancia interatómica R_{AB} únicamente.

Los métodos semiempíricos que comúnmente son usados en sistemas orgánicos, como lo serían los fármacos que estamos estudiando son MNDO (*Modified neglect of diatomic overlap*), AM1 (*Austin model 1*) y PM3, por representar adecuadamente sus propiedades moleculares ya que sus parámetros son ajustados con datos de experimentos en moléculas de éste tipo.

2.3 Funcionales de la Densidad

Una aproximación diferente a Hartree-Fock, comenzó a desarrollarse paralelamente.

En sus inicios, Thomas (1927) y Fermi (1928), propusieron un esquema basado en la densidad de electrones en el sistema, $\rho(r)$. El esquema de Thomas-Fermi asume que los movimientos de los electrones son incorrelacionados y que la energía cinética correspondiente puede ser descrita por una aproximación local basada en los resultados para electrones libres, $[\rho(r)]^{5/3}$. El potencial del sistema puede ser determinado resolviendo el potencial Coulombiano y el requerimiento de el potencial químico constante se obtiene a partir de la ecuación de Thomas-Fermi para $\rho(r)$. Sin embargo, esta ecuación sólo tiene un éxito limitado en describir sistemas reales, este es un prototipo para las siguientes teorías de Funcionales de la Densidad las cuales están enfocadas en la densidad, i.e., en la cantidad

$$\rho(r) = N \int dr_2 \cdots \int dr_N \Psi^*(r_1, r_2, \dots, r_N) \times \Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \quad (2.155)$$

las cuales pueden ser más fáciles de describir que los detalles de la función de onda Ψ . El método de Thomas-Fermi también da un modelo bien definido cuyas propiedades matemáticas han recibido mucha atención.

Poco después del trabajo original, Dirac (1930) propuso que los efectos de intercambio fueran incluidos incorporando un término derivado de la energía de la densidad de intercambio en un sistema homogéneo. El uso de un potencial de intercambio aproximado sumado al término de Hartree en la ec.

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{\text{nuc}} + \phi_i \right] \psi_i(r) = \epsilon_i \psi_i(r) \quad (2.156)$$

fue sugerido por Slater (1951) y por Gáspár (1954). Gáspár adoptó la aproximación de Dirac a la energía de intercambio y derivó un potencial de

intercambio ligeramente diferente utilizando una aproximación variacional. El encontró que las soluciones de las ecuaciones resultantes para el ion de Cu^+ reproducían las eigenfunciones y los eigenvalores de Hartree-Fock bastante bien. Esta fué una demostración interesante de que una aproximación basada en resultados para un sistema homogéneo podría dar una descripción satisfactoria aún si la densidad está bastante lejos de ser uniforme. Slater utilizó un argumento simple dimensional para mostrar que el potencial de intercambio en un sistema de densidad variable podía ser aproximado por un término con una dependencia local $\sim [\rho(r)]^{-1/3}$ sobre la densidad. Es frecuente no notar que esta dependencia en la densidad sea una consecuencia de el concepto de "intercambio" o de los "agujeros de Fermi", i.e., la región cercana a un electrón que es prohibida para electrones del mismo espín, y no de el potencial de intercambio en un sistema homogéneo.

Todo el trabajo mencionado anteriormente ha sido esencial en el desarrollo de la teoría moderna de funcionales de la densidad. Como una aproximación al potencial de intercambio no local completo, la aproximación simple de la densidad local (DL) ha provisto las bases para mucho del trabajo en la estructura electrónica de sólidos desde 1950. El cálculo de estructuras de banda electrónicas y cantidades relacionadas con ellas es, por supuesto, uno de los éxitos de la física moderna de materia condensada. La experiencia obtenida al resolver ecuaciones del tipo de la ecuación de Schrödinger con potenciales efectivos locales y el avance en métodos numéricos y computacionales durante los pasados 40 años ha sido decisivo para obtener cálculos de funcionales de la densidad.

La demostración de que las propiedades del estado base, particularmente la energía total E de un sistema de partículas interactuantes, podría estar relacionado de manera rigurosa con la distribución de la densidad fué dada por Hohenberg y Kohn (1964). La prueba que ellos dieron fué simplificada y extendida por Levy (1979). El formalismo es, en principio, exacto, y la ecuación de Thomas-Fermi puede ser derivada a partir de éste como una aproximación. Su aplicación a la energía total del sistema interactuante resulta en un principio mínima, y la determinación de la energía del estado base puede ser encontrada por la solución de las ecuaciones para una sola partícula (Kohn y Sham, 1965). En la práctica los cálculos de la energía total requieren aproximaciones para la energía de correlación e intercambio E_{xc} . Kohn y Sham mostraron que la aproximación de DL

$$E_{xc}^{DL} = \int d\tau \rho(\tau) \varepsilon_{xc}[\rho(\tau)], \quad (2.157)$$

podía ser aplicada en el caso límite de una densidad levemente variable. Aquí $\varepsilon_{xc}[\rho]$ es la energía de correlación e intercambio por partícula de un gas de electrones homogéneo con densidad ρ . La contribución de intercambio ε_x tiene la misma forma que la dada por Gáspár, y existe una variedad de aproximaciones para el término de correlación ε_c .

Los casos límite anotados anteriormente no están realizados en átomos, moléculas o sólidos, y Kohn y Sham (1965) comentan que "no esperamos una descripción aproximada de el enlace químico con la aproximación DL". Por lo que no es de sorprender que haya pasado una década para que se hicieran los primeros intentos en probar la habilidad de la aproximación para describir los enlaces entre átomos. Es de notar que estos intentos mostraron que la aproximación DL podía reproducir muchas cantidades medibles de forma satisfactoria. En particular, las geometrías del estado base, las frecuencias vibracionales y de fonones y los momentos de la densidad son generalmente reproducidos bastante bien. En los últimos 20 años, el formalismo de funcionales de la densidad ha llegado a ser la base de la mayoría de los parámetros libres de cálculos en sistemas extendidos y ha encontrado una aplicación creciente en moléculas y agregados.

La necesidad práctica de aproximar E_{xc} nos da una diferencia esencial entre la densidad funcional y las aproximaciones de interacción de configuraciones (IC). Mientras que el método IC busca una solución numérica exacta de la ecuación de Schrödinger, la cual daría soluciones exactas para la mayoría de las cantidades de interés, una solución exacta de las ecuaciones de funcionales de la densidad puede solamente reflejar aproximaciones para E_{xc} . Es necesario poner particular atención en tales aproximaciones y las posibilidades de avanzar en ellas. El papel central jugado por la densidad electrónica en ésta teoría significa que es necesario tener una idea clara de su naturaleza.

2.3.1 El formalismo de los funcionales de la densidad

En ésta sección se muestra que las propiedades del estado base de un sistema pueden ser expresadas como funcionales de la densidad electrónica del estado base: i.e., ellas quedan determinadas únicamente por un conocimiento de la densidad. La energía total puede ser expresada en términos de tal funcional, y $E[\rho]$ satisface el principio variacional.

Los teoremas básicos de el formalismo de los funcionales de la densidad fueron derivados por Hohenberg y Kohn (1964). Extendiendo un argumento para fermiones independientes (Percus, 1978), Levy (1979) obtienen una derivación más simple y más general, la cual se describe a continuación. Considerando N electrones moviéndose en un potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$, i.e., el Hamiltoniano es

$$H = T + V_{ee} + \sum_{i=1}^N V_{ext}(\mathbf{r}_i), \quad (2.158)$$

donde T y V_{ee} son los operadores de interacción cinético y de electrón-electrón, respectivamente. Para todas las densidades " N -representables" $\rho(\mathbf{r})$, i.e., aquellas las cuales pueden ser obtenidas a partir de alguna función de onda antisimétrica, $\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$, Levy definió el funcional

$$F[\rho] = \min_{\psi \rightarrow \rho} \langle \psi | T + V_{ee} | \psi \rangle, \quad (2.159)$$

donde el mínimo es tomado sobre todas las ψ que dan la densidad ρ . $F[\rho]$ es universal en el sentido de que no se refiere a un sistema específico ni al potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$. Si denotamos E_{GS} , ψ_{GS} , y $\rho_{GS}(\mathbf{r})$ a la energía, la función de onda, y la densidad del estado base respectivamente, entonces los dos teoremas básicos de la teoría de los funcionales de la densidad son

$$E[\rho] \equiv \int d\mathbf{r} V_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) + F[\rho] \geq E_{GS} \quad (2.160)$$

para todas las N -representables $\rho(\mathbf{r})$, y

$$\int d\mathbf{r} v_{ext}(\mathbf{r}) \rho_{GS}(\mathbf{r}) + F[\rho_{GS}] = E_{GS} \quad (2.161)$$

Para probar el principio variacional (2.204) introducimos la notación $\psi_{min}^\rho(\mathbf{r})$ para una función de onda que minimiza (2.203), de tal forma que

$$F[\rho] = \langle \psi_{min}^\rho | T + V_{ee} | \psi_{min}^\rho \rangle \quad (2.162)$$

escribiendo $V = \sum_i V_{ext}(\mathbf{r}_i)$, tenemos

$$\int d\mathbf{r} V_{ext}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) + F[\rho] = \langle \psi_{min}^\rho | V + T + V_{ee} | \psi_{min}^\rho \rangle \geq E_{GS} \quad (2.163)$$

de acuerdo con la propiedad mínima de el estado base. Esto prueba la desigualdad (2.204). Utilizando la propiedad mínima una vez más, encontramos

$$E_{GS} = \langle \psi_{GS} | V + T + V_{ee} | \psi_{GS} \rangle \leq \langle \psi_{\min}^{\rho_{GS}} | V + T + V_{ee} | \psi_{\min}^{\rho_{GS}} \rangle. \quad (2.164)$$

Substrayendo la interacción con el potencial externo obtenemos

$$\langle \psi_{GS} | T + V_{ee} | \psi_{GS} \rangle \leq \langle \psi_{\min}^{\rho_{GS}} | T + V_{ee} | \psi_{\min}^{\rho_{GS}} \rangle \quad (2.165)$$

Por el otro lado, la definición de $\psi_{\min}^{\rho_{GS}}$ nos da la relación contraria entre los dos lados de (2.209). Esto es posible sólo si

$$\langle \psi_{GS} | T + V_{ee} | \psi_{GS} \rangle = \langle \psi_{\min}^{\rho_{GS}} | T + V_{ee} | \psi_{\min}^{\rho_{GS}} \rangle \quad (2.166)$$

entonces tenemos

$$\begin{aligned} E_{GS} &= \int dr V_{ext}(r) \rho_{GS}(r) + \langle \psi_{GS} | T + V_{ee} | \psi_{GS} \rangle \\ &= \int dr V_{ext}(r) \rho_{GS}(r) + \langle \psi_{\min}^{\rho_{GS}} | T + V_{ee} | \psi_{\min}^{\rho_{GS}} \rangle \\ &= \int dr V_{ext}(r) \rho_{GS}(r) + F[\rho_{GS}] \end{aligned} \quad (2.167)$$

Esto completa la prueba de los teoremas básicos. También se sigue un resultado importante de la ec (2.210). Si el estado base no es degenerado, $\psi_{\min}^{\rho_{GS}} = \psi_{GS}$. Si el estado base es degenerado, $\psi_{\min}^{\rho_{GS}}$ es igual a uno de las funciones de onda del estado base, y las otras pueden también ser obtenidas. La densidad de carga del estado base determina entonces las funciones de onda del estado base, para las cuales todas las propiedades del estado base pueden ser calculadas. Estas propiedades son por lo tanto funcionales de la densidad. Este teorema es la justificación formal para trabajar con la densidad en lugar de la función de onda.

Estos teoremas proveen un método general para calcular las propiedades del estado base. Si se puede encontrar una aproximación para $F[\rho]$, necesitamos minimizar $E[\rho]$ en (2.204) para el potencial de interés $V_{ext}(r)$. Esto nos da las correspondientes aproximaciones para E_{GS} y $\rho_{GS}(r)$. Si también tenemos una aproximación para el funcional $X[\rho]$ que describa alguna propiedad X del estado base, el mismo procedimiento nos da la aproximación para X .

2.3.2 Derivación de las ecuaciones de una sola partícula

Descripción exacta de una sola partícula para un sistema de muchas partículas

La tarea de encontrar buenas aproximaciones para la energía funcional es simplificada grandemente usando una separación diferente introducida por Kohn y Sham (1965),

$$E[\rho] = T_0[\rho] + \int dr \rho(r) \left[V_{ext}(r) + \frac{1}{2} \Phi(r) \right] + E_{xc}[\rho]; \quad (2.168)$$

T_0 es la energía cinética que un sistema con densidad ρ tendría si no existiera interacción electrón-electrón, Φ es el potencial clásico de Coulomb para electrones, y E_{xc} puede ser vista como una definición de la energía de correlación de intercambio. Sin embargo T_0 es diferente de la verdadera energía cinética T , ésta es de magnitud comparable y es tratada *exactamente* en ésta aproximación. En la ec. (2.212) todos los términos menos la energía de correlación de intercambio pueden ser evaluados exactamente, de tal forma que la aproximación para E_{xc} juega un papel central en la siguiente discusión.

El principio variacional aplicado a (2.212) nos da

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(r)} = \frac{\delta T_0}{\delta \rho(r)} + V_{ext}(r) + \Phi(r) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} = \mu, \quad (2.169)$$

donde μ es el multiplicador de Lagrange asociado con el requerimiento de el número de partículas constante. Si consideramos esto con la ecuación correspondiente para un sistema con un potencial efectivo $V(r)$ pero sin interacciones electrón-electrón,

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho(r)} = \frac{\delta T_0}{\delta \rho(r)} + V(r) = \mu, \quad (2.170)$$

de donde

$$V(r) = V_{ext} + \Phi(r) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)} \quad (2.171)$$

La solución de (2.215) puede ser encontrada simplemente resolviendo la ecuación de Schrödinger para partículas no interactuantes.

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + V(\mathbf{r}) \right] \psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon_i \psi_i(\mathbf{r}), \quad (2.172)$$

dando

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.173)$$

Es necesario satisfacer la condición (2.215), y puede ser obtenida por medio de un proceso autoconsistente.

La solución de éste sistema de ecuaciones nos da la energía y la densidad de el estado más bajo y todas las cantidades derivables de él. El formalismo también ha sido generalizado a el estado más bajo con un conjunto dado de numeros cuánticos (Gunnarsson y Lundqvist, 1976). En lugar de buscar éstas cantidades para determinar la función de onda del sistema de electrones interactuantes, el método de funcionales de la densidad reduce el problema exactamente a la solución de una ecuación para una sola partícula de la forma de Hartree. En contraste con el potencial de Hartree-Fock,

$$V_{HF}\psi(\mathbf{r}) = \int d\mathbf{r}' V_{HF}(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \psi(\mathbf{r}'), \quad (2.174)$$

el potencial efectivo $V(\mathbf{r})$ es local. Con una aproximación local para E_{XC} , las ecuaciones no presentan más complicaciones numéricas que la solución de las ecuaciones de Hartree. Para ilustrar la ventaja de la separación de la energía de Kohn y Sham, se muestra en la fig.(2.5) las contribuciones de los electrones de valencia para la energía total del átomo de Mg . La energía cinética de valencia $T_{0,v}$, la interacción electrostática entre el núcleo y los electrones de valencia E_{cv} , y la interacción electrostática entre los electrones de valencia E_{vv} son todos tratados exactamente. Sólomente la energía de intercambio E_x y la contribución pequeña de la correlación requieren de una aproximación.

Energía de correlación e intercambio E_{xc}

Las ventajas numéricas de la aproximación descrita son muy grandes. Existen métodos eficientes para resolver ecuaciones de Schrödinger para una sola partícula con un potencial efectivo local, y no existe restricción para sistemas

pequeños. Hemos notado sin embargo, que la energía de correlación e intercambio E_{xc} está definida como la diferencia entre la energía exacta y otras contribuciones que pueden ser evaluadas de forma numérica exactamente. En la práctica es necesario hacer aproximaciones para este término. Para dar una perspectiva de tales aproximaciones, examinaremos E_{xc} en detalle.

La simplificación crucial en el esquema de los funcionales de la densidad es la relación entre el sistema interactuante, cuya energía y densidad buscamos, y el sistema ficticio no interactuante para el cual resolvemos las ecuaciones (2.216) y (2.217). Esto puede ser estudiado considerando la interacción $\lambda/|r-r'|$ y variando λ de 0 (sistema no interactuante) a 1 (sistema físico). Esto es hecho en la presencia de un potencial externo V_λ (Harris y Jones, 1974), tal que el estado base del Hamiltoniano

$$H_\lambda = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ext}(r) + V_\lambda + \lambda V_{ee} \quad (2.175)$$

tenga densidad $\rho(r)$ para toda λ . La energía de correlación e intercambio de el sistema interactuante puede entonces ser expresada exactamente en términos de una integral sobre la constante de acoplamiento λ (Langreth y Perdew, 1975; Gunnarsson y Lundqvist, 1976; Harris, 1984a),

$$E_{xc} = \frac{1}{2} \int dr \rho(r) \int dr' \frac{1}{|r-r'|} \rho_{xc}(r, r'), \quad (2.176)$$

con

$$\rho_{xc}(r, r') \equiv \rho(r') \int_0^1 d\lambda [g(r, r', \lambda) - 1] \quad (2.177)$$

La función $g(r, r', \lambda)$ es la función de correlación par de el sistema con densidad $\rho(r)$ y la interacción Coulombiana λV_{ee} . El término del agujero de correlación e intercambio ρ_{xc} describe el efecto de las repulsiones interelectrónicas, i.e., el hecho de que un electrón esté presente en el punto r reduce la probabilidad de encontrar uno en r' . La energía de correlación e intercambio puede entonces ser vista como la energía resultante de la interacción entre un electrón y su agujero de correlación e intercambio.

Tres observaciones podrían hacerse en este punto. Primero, ya que $g(r, r')$ tiende a la unidad cuando $|r-r'| \rightarrow \infty$, la separación anterior entre las energías electrostática y de correlación e intercambio puede ser vista como una separación aproximada de la consecuencia de efectos de largo y corto alcance, respectivamente, de la interacción Coulombiana. Podemos entonces

esperar que la energía total interactuante será menos sensible a cambios en la densidad, ya que la parte de largo alcance puede ser calculada exactamente.

La segunda observación (Gunnarsson y Lundqvist, 1976) se obtiene de la naturaleza isotrópica de la interacción Coulombiana V_{ee} y tiene importantes consecuencias. Un cambio de variable $R \equiv r' - r$ en la ecuación (2.220) nos da

$$E_{xc} = \frac{1}{2} \int d\tau \rho(\tau) \int_0^\infty dR R^2 \frac{1}{R} \int d\Omega \rho_{xc}(\tau, R) \quad (2.178)$$

La ecuación (2.222) muestra que la energía de correlación e intercambio depende sólo de el promedio esférico de $\rho_{xc}(\tau, R)$, de tal forma que las aproximaciones para E_{xc} pueden dar un valor exacto aún si la descripción de la parte no esférica de ρ_{xc} es bastante inexacta. Tercero, a partir de la definición de la función de correlación par, existe una regla de suma que requiere que el agujero de correlación e intercambio contenga un electrón, i.e., para toda r ,

$$\int dr' \rho_{xc}(r, r' - r) = -1 \quad (2.179)$$

esto significa que podemos considerar a $-\rho_{xc}(r, r' - r)$ como un factor de peso normalizado y puede definir localmente el radio del agujero de correlación e intercambio,

$$\left\langle \frac{1}{R} \right\rangle_r = - \int dr \frac{\rho_{xc}(r, R)}{|R|} \quad (2.180)$$

lo que nos lleva a

$$E_{xc} = -\frac{1}{2} \int d\tau \rho(\tau) \left\langle \frac{1}{R} \right\rangle_r \quad (2.181)$$

mostrando que la regla de la suma (2.223) se satisface, la energía de correlación e intercambio depende solo débilmente de los detalles de ρ_{xc} (Gunnarsson y Lundqvist, 1976). De hecho, podemos decir que es determinada por el primer momento de una función cuyo segundo momento conocemos exactamente.

Extensión a sistemas más generales

La derivación de las ecuaciones para una sola partícula pueden ser generalizadas directamente a sistemas de espín, para temperaturas finitas, y para potenciales externos más complicados. Estos casos fueron revisados por Rajagopal (1980) y por Kohn y Vashishta (1983), y restringimos la discusión a un resumen de las analogías con las cantidades anteriores.

La extensión a sistemas de espín requiere la consideración de los índices de espín α y β de los operadores de un electrón $\psi_\alpha(r)$ y $\psi_\beta(r)$. En el caso más general esto requiere reemplazar V_{ext} por un potencial dependiente de los espines $V_{ext}^{\alpha\beta}(r)$ y la densidad de carga $\rho(r)$ por la matriz de densidad

$$\rho_{\alpha\beta}(r) = \langle \Psi | \psi_\beta^\dagger(r) \psi_\alpha(r) | \Psi \rangle \quad (2.182)$$

Todas las propiedades del estado base son funcionales de la matriz de densidad $\rho_{\alpha\beta}$, y E es estacionario con respecto a las variaciones en $\rho_{\alpha\beta}$, dando

$$\sum_\alpha \int d\tau \rho_{\alpha\alpha} = N \quad (2.183)$$

La aplicación del principio variacional requiere que $\rho_{\alpha\beta}$ sea N representable, lo cual es garantía para todos los no negativos y diferenciables $\rho_{\alpha\beta}$ que satisfacen la ec. (2.227). El potencial efectivo dependiente del espín en las ecuaciones de una sola partícula es

$$V_{xc}^{\alpha\beta} = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho_{\alpha\beta}(r)}, \quad (2.184)$$

y la analogía de la ecuación exacta para E_{xc} [ecs. (2.220) y (2.221)] es

$$E_{xc} = \frac{1}{2} \sum_{\alpha\beta} \int d\tau \rho_\alpha(r) \times \int d\tau' \frac{\rho_\beta(r')}{|r-r'|} \int_0^1 d\lambda [g_{\alpha\beta}(r, r'; \lambda) - 1] \quad (2.185)$$

Para definir las ecuaciones análogas a la ec. (2.216), podemos considerar un sistema ficticio de partículas no interactuantes con energía cinética T_0 y entropía S_0 , ambas pueden ser calculadas de una forma directa. La ecuación de una sola partícula tiene un potencial de la misma forma que las ecuaciones (2.228) y (2.229), pero con E_{xc} reemplazada por la contribución de energía libre de correlación e intercambio.

Los sistemas dependientes del espín a temperaturas finitas pueden ser discutidos combinando los argumentos anteriores. Una teoría de funcionales de la densidad dependiente del espín para sistemas electrónicos en campos magnéticos fuertes arbitrarios ha sido descrita por Vignale y Rasolt (1988).

2.3.3 Aproximación de densidad de espín local (LSD)

En la sección anterior hemos visto que la energía total de un sistema de electrones intreactuantes en un campo externo arbitrario puede ser determinada, en principio, por la solución de ecuaciones de una sola partícula tipo Hartree. El único término que no puede ser determinado exactamente es la energía de correlación e intercambio E_{xc} . Derivando una ecuación exacta para E_{xc} , hemos mostrado que es insensible a muchos de los detalles de las interacciones en el sistema. Sin embargo, esto no significa que E_{xc} pueda ser expresada simplemente y aproximarla en términos de la densidad.

El formalismo de los funcionales de la densidad muestra que es posible, en principio, determinar la energía total usando un funcional que dependa de la densidad únicamente y no de las densidades de espín. La tarea de encontrar una buena aproximación a la energía de correlación e intercambio es, sin embargo, simplificada grandemente si el funcional es expresado en términos de las densidades de espín. Este es el camino más simple para satisfacer el requerimiento (regla de Hund) de que un estado con un gran espín tiende a ser favorecido energéticamente. La importancia de incluir ésta dependencia de espín en funcionales aproximados fué observada por la energía cohesiva de los metales alcalinos.

La aproximación usada más frecuentemente en cálculos de energía total es la aproximación de densidad de espín local (LSD por sus siglas en inglés),

$$E_{xc}^{LSD} = \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}[\rho_{\uparrow}(\mathbf{r}), \rho_{\downarrow}(\mathbf{r})], \quad (2.186)$$

donde $\varepsilon_{xc}[\rho_{\uparrow}, \rho_{\downarrow}]$ es la energía de correlación e intercambio por partícula de un gas de electrones homogéneo de espín polarizado con densidades de espín arriba y densidades de espín abajo ρ_{\uparrow} y ρ_{\downarrow} , respectivamente.

También es usada frecuentemente la aproximación X_{α} , la cual es obtenida si ε_{xc} en la ec. (2.230) es reemplazada por la energía de intercambio por electrón y multiplicada por $\frac{3\alpha}{2}$, i.e.,

$$E_x^{X_\alpha} = -\frac{3}{2}\alpha C \int dr \left\{ [\rho_\uparrow(r)]^{4/3} + [\rho_\downarrow(r)]^{4/3} \right\} \quad (2.187)$$

donde $C = 3(3/4\pi)^{1/3}$. El parámetro α tiene orígenes históricos (Slater, 1974), pero la dependencia de la diferencia de energía para un átomo dado o molécula con α es débil para valores de la energía de intercambio cercanos a $\frac{2}{3}$. Sin embargo una parametrización de gas electrónico diferente da diferencias de energía bastante similares, y las diferencias de energía de X_α dependen sólo débilmente de α , existen diferencias sistemáticas entre los dos conjuntos de cálculos.

Resumiendo:

La teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés) es una teoría formalmente exacta basada en la densidad de carga del sistema.

La ecuación de Schrödinger es reemplazada por un conjunto de N ecuaciones monoeléctricas de la forma:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V(\mathbf{r})\right)\psi_i(\mathbf{r}) = \epsilon\psi_i(\mathbf{r}), \quad (2.188)$$

donde $\psi_i(\mathbf{r})$ es una función de onda monoeléctrica. Éstas funciones monoeléctricas contienen un potencial $V(\mathbf{R})$ producido por todos los iones y electrones. La teoría de funcionales de la densidad incluye todas las partes de la interacción electrónica (el potencial de Hartree):

$$V_H(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}', \quad (2.189)$$

donde ρ es la densidad de carga de todos los electrones, un potencial relacionado a los efectos de intercambio y correlación $V_{IC}(\mathbf{r})$, y el potencial externo debido a los iones.

Hohenberg y Kohn originalmente desarrollaron la teoría de DFT para el estado basal de un sistema de fermiones sin espín. En un sistema de ese tipo, la densidad está dada por:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int |\psi(\mathbf{R})|^2 d\mathbf{R} \quad (2.190)$$

Donde \mathbf{R} es un vector que corresponde a todas las coordenadas electrónicas:

$$\mathbf{R} = (\mathbf{r}, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N). \quad (2.191)$$

Se puede demostrar que el estado basal del sistema es un funcional de la densidad $E[\rho(\mathbf{r})]$, y que si la energía correspondiente a las interacciones electrón-ión es excluida, el resto es una función universal de la densidad $F[\rho(\mathbf{r})]$.

Las ecuaciones de Kohn y Sham

Kohn y Sham propusieron un método basado en el teorema de Hohenberg-Kohn que permite minimizar el funcional $E[\rho(\mathbf{r})]$ variando $\rho(\mathbf{r})$ a lo largo de todas las densidades que contengan N electrones. Esta restricción se logra por medio del multiplicador de Lagrange μ , que es escogido de manera que $\int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N$, es decir,

$$\frac{\delta}{\delta \rho(\mathbf{r})} \left[E[\rho(\mathbf{r})] - \mu \int \rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \right] = 0 \rightarrow \frac{\delta E[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \mu. \quad (2.192)$$

Kohn y Sham escogieron separar a $F[\rho(\mathbf{r})]$ en tres partes, de manera que $E[\rho(\mathbf{r})]$ se convierte en :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{IC}[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r})V_{ext}(\mathbf{r})d\mathbf{r}, \quad (2.193)$$

donde $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ es definido como el operador de energía cinética de un gas de electrones *que no interactúa* con densidad $\rho(\mathbf{r})$,

$$T_s[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int \psi_i^*(\mathbf{r})\psi_i(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (2.194)$$

La ecuación también puede ser vista como una definición de el *funcional de la energía de intercambio y correlación* $E_{IC}[\rho(\mathbf{r})]$. Podemos reescribir a la ecuación en términos de un potencial efectivo, $V_{ef}(\mathbf{r})$ de la siguiente manera:

$$\frac{\delta T_s[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} + V_{ef}(\mathbf{r}) = \mu, \quad (2.195)$$

donde:

$$V_{ef}(\mathbf{r}) = V_{ext}(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + V_{IC}(\mathbf{r}), \quad (2.196)$$

y

$$V_{XC}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{IC}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})}. \quad (2.197)$$

Para encontrar la energía del estado basal y la densidad electrónica, basta resolver las ecuaciones de un electrón:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V_{ef}(\mathbf{r}) - \epsilon_i\right)\psi_i(\mathbf{r}) = 0, \quad (2.198)$$

y la densidad se construye de acuerdo a:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.199)$$

Al resolver las ecuaciones autoconsistentemente, se encuentra la solución al problema de funcionales de la densidad.

Existen varias formas funcionales para el intercambio y correlación. Entre ellas, la aproximación de densidad local (LDA, por sus siglas en inglés), en la que el funcional de IC se aproxima a una simple función de la densidad en cualquier posición \mathbf{r} .

Capítulo 3

Descripción de los Compuestos

Los agentes farmacológicos con actividad psicotrópica son modificadores selectivos de el sistema nervioso central y son usados para tratar desordenes psiquiátricos. Son también llamados agentes psicoterapéuticos, psicoactivos, o psicotrópicos e incluyen aquellos fármacos que deprimen o estimulan selectivamente la actividad mental. Estas drogas que afectan el cerebro han dado paso a una parte de la farmacología denominada psicofarmacología.

Se han desarrollado muchas teorías para explicar la patología química de los desordenes mentales y emocionales, pero ninguna de ellas tiene una aceptación general. Una de las teorías los realciona con las aminas del cerebro, las cuales coordinan y regulan los fenómenos bioquímicos, fisiológicos, psicológicos y clínicos.

Se sabe que los sitios de acción de éstas drogas están localizados en el hipotálamo, en el tronco cerebral, y probablemente en otras partes subcorticales de el cerebro, las cuales están involucradas con la coordinación y el comportamiento emocional.

Los agentes psicofarmacológicos más utilizados están divididos en las siguientes clases: ansiolíticos sedantes, antipsicóticos (neurolepticos), antidepresores, psicodislépticos (alucinógenos), y antagonistas de la serotonina.

Los veinte compuestos con los que se trabajó tienen una actividad biológica (AB) bien establecida experimentalmente, y se pueden dividir en tres grupos: tranquilizantes, antidepresores/sedantes, y antidepresores. De éstos veinte compuestos hemos elegido ocho para presentar los resultados y realizar el análisis.

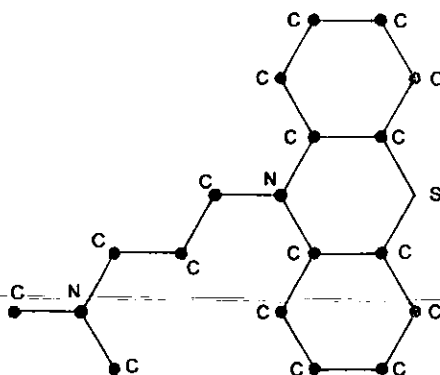


Figura 3.1: Características estructurales propias de los tranquilizantes potentes.

3.1 Caracterización

3.1.1 Tranquilizantes

Conocidos también como antipsicóticos, y formalmente llamados tranquilizantes mayores, o neurolépticos no sólo producen calma en muchos pacientes psiquiátricos si no también revela los síntomas de su enfermedad. Sin embargo, no deprimen centros vitales.

Pueden ser divididos en las siguientes clases: derivados de la fenotiazina; y los derivados del tioxanteno.

De acuerdo con Janssen, todos los neurolépticos potentes presentan dos características estructurales en común, las cuales él considera esenciales para su alta actividad neuroléptica.

1. Una cadena de tres átomos de carbón enlazados al anillo central por medio del nitrógeno, y que además contiene un átomo más de carbón, de nitrógeno, ó de oxígeno figura 3.1
2. Un anillo central, formado por seis átomos fig. 3.1

A causa de éstas dos características, actúan a nivel molecular por medio del mismo mecanismo.

A partir de estudios sobre la relación entre la estructura y la AB se ha concluido que en los derivados de la fenotiazina y todos los demás compuestos

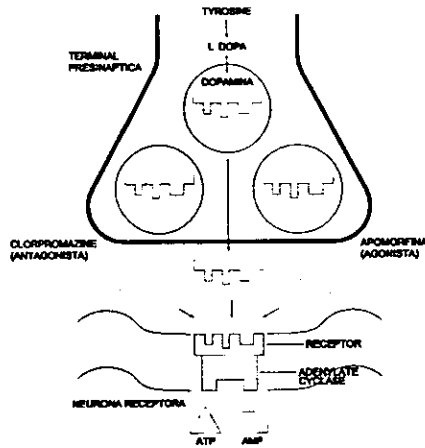


Figura 3.2: Receptores para la dopamina.

tricíclicos los parámetros estructurales relacionados con la alta potencia antipsicótica son los siguientes: (a) un sistema de anillos tricíclicos con un anillo central formado de seis o siete átomos; (b) una cadena de tres átomos entre el anillo central y el grupo amino terminal; y (c) un átomo o grupo atractivo a los electrones en la posición del anillo central, uniendo a éste con la cadena [24].

Se cree que la mayoría de los agentes antipsicóticos actúan como antagonistas del receptor dopamina, esto es, bloqueando el enlace de la dopamina con alguno de sus sitios receptores.

La mayoría de los investigadores postulan que existen dos receptores para la dopamina: D-1 y D-2 fig.3.2.

El receptor D-1 está ligado a la sensibilidad de la dopamina adenyl, y el D-2 no está ligado a ésta enzima. Los derivados de la fenotiazina muestran una mayor afinidad a los receptores D-2 en comparación con la que muestran hacia los receptores D-1. Por otro lado, los derivados del tioxanteno tienen afinidades comparables hacia los receptores D-1 y D-2.

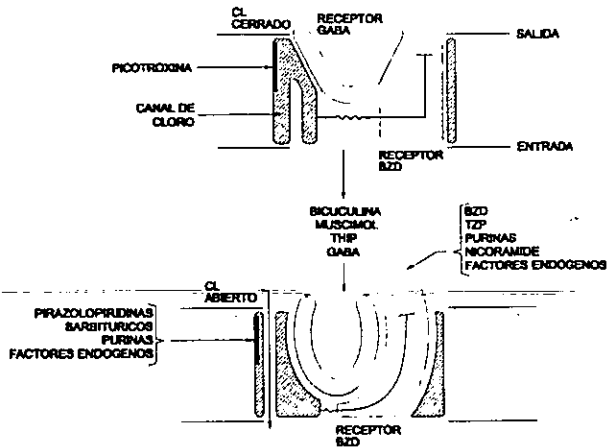


Figura 3.3: Modelo estocástico de un receptor GABA-benzodiazepina.

3.1.2 Sedantes

Son formalmente llamados tranquilizantes menores y también conocidos como agentes anti ansiedad, ansiolíticos y tensiolíticos, son usados para controlar la neurosis y el estrés.

De acuerdo con su estructura química pueden ser divididos en tres clases: benzodiazepinas, propanediol carbamatos, y otros compuestos.

Mecanismo de acción

Todavía no se entiende totalmente cómo actúan los sedantes. De acuerdo con Möhler y Richards (1983), el receptor de la benzodiazepina está considerado como parte de un complejo supramolecular, el cual consiste de membranas formadas por proteínas ligadas, tal como el receptor GABA fig.3.3

3.1.3 Antidepresores

Los antidepresores son aquellos agentes utilizados para el restablecimiento mental de pacientes con depresión a causa de un estatus bioquímico y/o psicológico desconocido. Son usados especialmente en depresión y en síntomas depresivos y, con una extensión, en el tratamiento de fases depresivas de

algunos tipos de esquizofrenia.

La mayoría de las clases de antidepresores son compuestos tricíclicos, estos fueron formalmente llamados tymolepticos ya que se creía que eran depresores o estimulantes del timo, el cual controlaría los sentimientos y acciones afectivas o emotivas. Estos compuestos tricíclicos son químicamente similares a la fenotiazina y su actividad antidepresiva también está relacionada con su estructura, dependiendo esencialmente del núcleo del triciclo, la cadena en su estructura molecular y la naturaleza del grupo básico. Sin embargo, existen ciertas diferencias entre los antidepresores tricíclicos, las fenotiazinas y los tioxantenos:

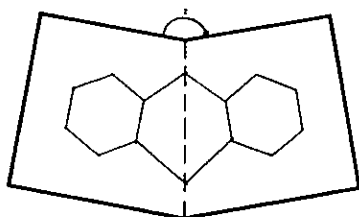


Figura 3.4: Gráfica que muestra el ángulo formado por el anillo central en los antidepresores.

1. El anillo central de un sistema tricíclico de antidepresores está usualmente constituido por siete u ocho átomos, los cuales se unen en una conformación más plegada que en el caso de las fenotiazinas y los tioxantenos.
2. El sistema tricíclico se sale más de un plano que en el caso de los anillos de las fenotiazinas y los tioxantenos. fig.3.4
3. Aunque la cadena en los antidepresores está usualmente compuesta por tres átomos de carbón , como en los neurolépticos, en algunos casos se presentan antidepresores con sólo dos átomos de carbón.
4. El grupo amino en los antidepresores es generalmente secundario, no terciario como en los tranquilizantes.

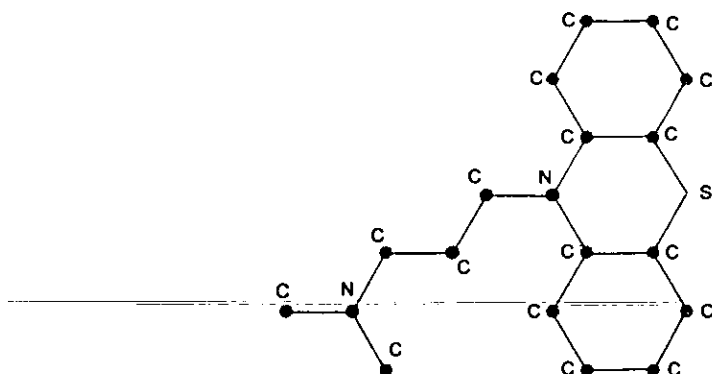


Figura 3.5: Configuración estructural del compuesto No. 1 : Promazina.

Mecanismo de acción

El exacto mecanismo de acción de los antidepresores es desconocido aún. Muchas teorías han tratado de explicarlo.

Existe evidencia de que en el mecanismo de acción de los antidepresores, se adaptan cambios en los receptores de histamina y de opio.

3.2 Descripción de los CTs utilizados

Como ya se había mencionado, de las veinte moléculas con las que se trabajó, se escogieron ocho las cuales se pueden dividir de acuerdo con su AB en tres grupos: tranquilizantes, antidepresores/sedantes y antidepresores.

Enseguida se da una descripción de cada uno de los compuestos, agrupándolos de acuerdo a su AB.

3.2.1 Tranquilizantes

Promazina [Compuesto No.1 (C1)]

Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_2S$, derivado de la fenotiazina, como se puede observar en la figura , el anillo central está formado de seis átomos.

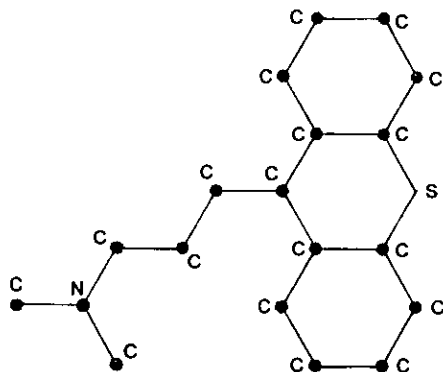


Figura 3.6: Configuración estructural del compuesto No.2 : Cloroprotixena.

Cloroprotixena [Compuesto No.2 (C2)]

Fórmula molecular: $C_{18}H_{18}NSCl$ es un derivado del tioxanteno y estructuralmente está relacionado con los derivados de la fenotiazina. Su anillo central, como puede observarse en la figura, también consta de seis átomos.

Cloropromazina [Compuesto No.3 (C3)]

Fórmula molecular: $C_{17}H_{19}ClN_2S$ también es un derivado del phenothiazine, y al igual que los otros dos su anillo central consta de seis átomos. El átomo de Cl en el anillo central, aumenta la potencia en la AB a comparación del C1 [?].

3.2.2 Antidepresivos/Sedantes

Dibenzapin [Compuesto No.4 (C4)]

Fórmula molecular: $C_{18}H_{21}N_3O$, este compuesto muestra una actividad antidepresiva, aunque también se ha manifestado como sedante. Es químicamente similar a la fenotiazina [16].

Amitriptilina [Compuesto No.5 (C5)]

Fórmula molecular: $C_{20}H_{23}N$, este compuesto al igual que el anterior, tiene actividad antidepresiva/sedante, y es químicamente similar a la fenotiazina

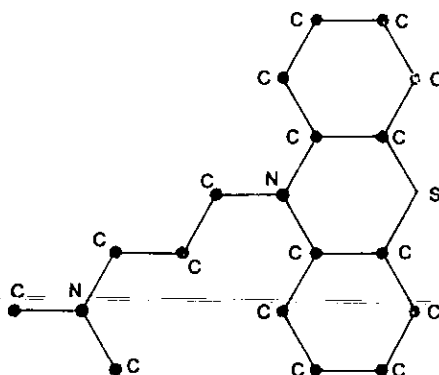


Figura 3.7: Configuración estructural del compuesto No.3: Clorpromazina

[16].

3.2.3 Antidepresivos

Imipramina [compuesto No.6 (C6)]

Fórmula molecular: $C_{19}H_{24}N_2$, químicamente similar a la fenotiazina, tiene una estructura tricíclica flexible, el triciclo cae (como se observa en la figura 3.5) a lo largo de el eje que pasa a través del nitrógeno de la azepina y la mitad de el enlace C-C del etano. Los dos anillos de fenil caen en diferentes planos. A diferencia de los compuestos anteriores, éste no muestra actividad sedante aunada a la antidepresora [18] [17].

Clomipramina [Compuesto No.7 (C7)]

Fórmula molecular: $C_{19}H_{23}ClN_2$, al igual que el anterior, es químicamente similar a la fenotiazina, (fig. 3.5) y sólo muestra actividad antidepresiva.

Opipramol [Compuesto No.8 (C8)]

Fórmula molecular: $C_{23}H_{29}N_3O$, este compuesto, a diferencia de los otros antidepresores tiene acciones terapéuticas. Adicionalmente ha probado ser

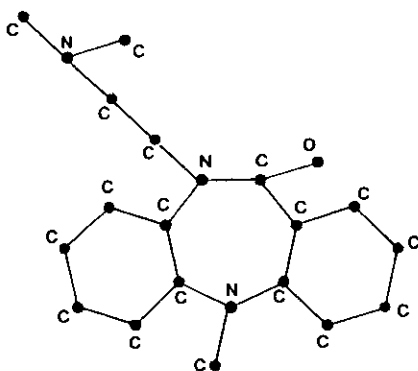


Figura 3.8: Configuración estructural del compuesto No.4 : Dibenzapin.

un potente ligante σ [11] [6] [26].

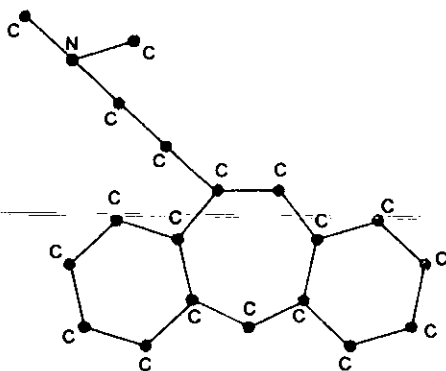


Figura 3.9: Configuración estructural del compuesto No. 5: Amitriptilina.

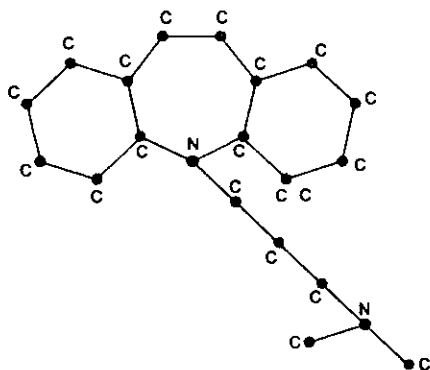


Figura 3.10: Configuración estructural del compuesto No. 6 : Imipramina.

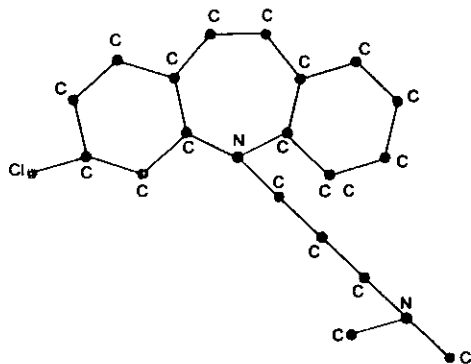


Figura 3.11: Configuración estructural del compuesto No.7: Clomipramina.

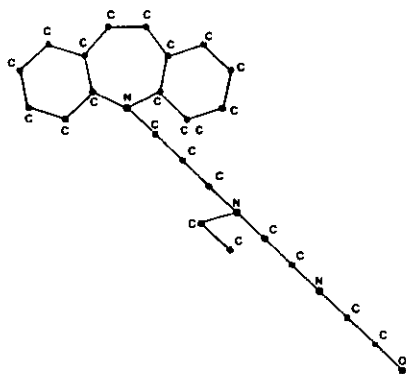


Figura 3.12: Configuración estructural del compuesto No. 8: Opipramol.

Capítulo 4

Resultados

Como ya se había mencionado en la introducción, el objetivo es poder formular un criterio teórico, en base a cálculos de estructura electrónica molecular, que permita predecir la AB de fármacos psicotrópicos tricíclicos, y de esta forma, mostrar la aplicación de la física molecular en los campos de la farmacología e indirectamente de la medicina.

Por lo anterior para poder obtener un criterio predictivo se iniciaron los cálculos, modelando los compuestos para después obtener por medio de mecánica molecular la optimización de la geometría de cada uno de los compuestos y se comparó la conformación molecular final con los datos cristalográficos.

Para cada uno de los compuestos, se procedió de la siguiente forma. Cada molécula fué modelada con Insight [2]; ésta estructura molecular fué modificada a una conformación de mínima energía aplicando mecánica molecular *cuff* implementada en el programa Discover [1]. La conformación obtenida en el paso anterior fué utilizada como estructura inicial en el procedimiento global de optimización de geometría (OG) con el método semiempírico SE-AM1 [23] éste fué implementado en UniChem [5]. Adicionalmente se obtuvo otra OG global con el método LSD, en este caso los conjuntos de bases utilizados tienen calidad doble-zeta para los electrones de valencia con polarización incluida [3] [19]. En éstas corridas se han considerado todos los electrones de cada átomo. Estos cálculos fueron obtenidos con Dgauss [5] [13], para la visualización de los resultados se utilizó como interface gráfica UniChem. Finalmente, la estructura electrónica molecular de cada uno de los compuestos se calculó con los métodos AM1, LSD, y RHF. Los cálculos RHF fueron obtenidos con el conjunto de bases 6-31G [7]. La implementación

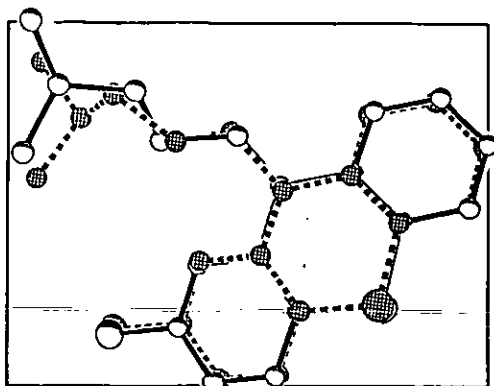


Figura 4.1: Comparación entre las conformaciones teóricas (- - -) y de rayos X (—) para el compuesto No. 3.

computacional utilizada fué Gaussian 92 [9]

4.1 Conformaciones obtenidas después de la OG

En la figura 4.1 se muestra el resultado obtenido para el compuesto No.3 después de la optimización de geometría global comparándolo con su estructura de rayos X [15] [22]. Se puede observar que sólo en el lado de la cadena unida al anillo central no se obtiene una buena comparación entre las dos estructuras. Esto puede deberse a que la Optimización de Geometría se realizó sin contemplar ningún disolvente, es decir, en el vacío, en donde el lado de la cadena puede rotar libremente sin estar sometido a fuerzas debidas al campo cristalino, mientras que para obtener las estructuras de rayos X es necesario tener a los compuestos dentro de un disolvente.

En la figura 4.2 se muestran también los resultados de la optimización de geometría del compuesto No.6, comparándolo de la misma forma que al compuesto 3, con la estructura obtenida de rayos X [15]. Igualmente es importante mencionar que las diferencias existentes entre las dos estructuras dependen de la presencia del disolvente en el momento en que se obtiene la estructura de rayos X, el cual no se considera cuando se realizan los cálculos teóricos, pues estos se realizaron considerando que el compuesto está en el

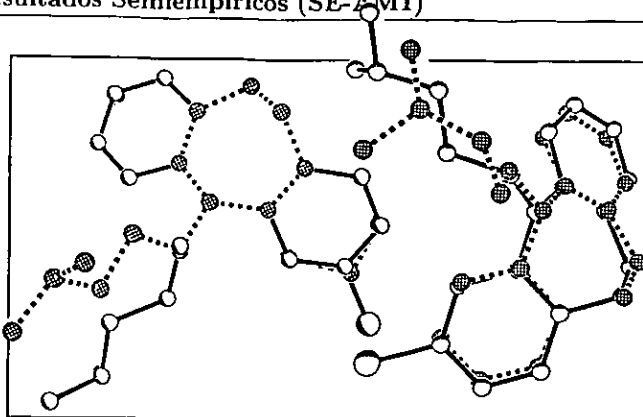


Figura 4.2: Comparación entre las conformaciones teóricas (- - -) y de rayos X (-) para el compuesto No. 6

vacío, sin la intervención de algún campo cristalino anexo.

Para la mayoría de las conformaciones se obtuvo un promedio rms ≈ 0.01 para la estructura tricíclica básica.

Los resultados de la estructura electrónica calculada para cada molécula se presentan a continuación para cada método utilizado.

4.2 Resultados Semiempíricos (SE-AM1)

En la fig. 4.3 se muestran los valores obtenidos con éste método para el HOMO, LUMO y la diferencia entre ellos. Es posible observar un patrón de comportamiento para cada uno de los tres grupos de AB considerados. Para los tranquilizantes podemos observar valores de energía similares. Las energías HOMO y LUMO del C2 son menores que las de los C1 y C3. Esto es debido a la sustitución del C1 en la posición 2 del anillo del phenothiazin. También, la diferencia de energía es mayor para el C2 que para C1 y C3.

Los antidepresores tricíclicos C6 y C7 tienen energías LUMO positivas. Las energías HOMO son más profundas que las de los tranquilizantes. Estas dos características pueden indicar una baja probabilidad de un mecanismo de transferencia de carga entre estos compuestos y su sitio receptor. El C8 muestra una energía LUMO negativa, a diferencia de los otros dos antidepresores. Se sabe que la imipramina y otros triciclos antidepresores son

comparablemente potentes con el [3H]OP y en los sitios de enlace asociados a la serotonina y la norepinephrina. El C8 es significativamente más débil a los sitios de la serotonina y norepinephrina [10] que al sitio [3H]OP [8].

Sin embargo el mecanismo de acción de estos compuestos antidepresores no ha sido completamente determinado.

Los compuestos tricíclicos con AB ambivalente son los C4 y C5. El compuesto C4 comparte la mayoría de las características con los sedantes mientras que el C5 lo hace con los antidepresores.

Existe alguna evidencia de que los antidepresores tricíclicos pueden tener también una acción sedante debido a la interacción de estas drogas con H_1 y receptores muscarínicos. También, juegan un papel importante en la AB de éstos compuestos los cambios de adaptación de los receptores de histamina y de opio [14]. En las figuras 4.4 y 4.5 se reportan las gráficas del HOMO y LUMO. Estas han sido calculadas con la aproximación AM1. Los compuestos C1, C2, y C3 tienen características similares para ambos OMs. En C2 el primer átomo de C en el sustituyente tiene una contribución para ambos OMs. Este es obtenido a partir de los orbitales atómicos (OAs) p_y y p_z con una aproximación del $\sim 4\%$ y $\sim 13\%$ para el HOMO y LUMO respectivamente. Estas son comparables a las contribuciones de los átomos de C en la estructura tricíclica. El OA p_z en el átomo de S tiene la contribución más importante con 39, 47 y 41% para los compuestos C1, C2, y C3, respectivamente. En la estructura tricíclica básica el HOMO y LUMO del C2 no son tan simétricos como aquellos de los C1 y C3. En los compuestos C4 y C5 los átomos en la cadena tienen una contribución para el HOMO. El HOMO y el LUMO en los compuestos C4 y C5 no son simétricos en la estructura tricíclica. Los OAs p_y y p_z de el primer átomo de C en la cadena, contribuyen a su LUMO con $\sim 4\%$ y $\sim 10\%$ respectivamente.

El HOMO y LUMO de los antidepresores C6 y C7 tienen características similares. Estos OMs no muestran simetría en la estructura tricíclica. Los OAs p_x , p_y , y p_z de el N en el anillo central en C6 tienen una contribución para el HOMO de $\sim 18\%$, $\sim 7\%$, y $\sim 12\%$, respectivamente. Los OAs p_y y p_z de éste N central en el C7 contribuye con el HOMO en $\sim 26\%$ y $\sim 17\%$, respectivamente. El LUMO de C6 y C7 está principalmente formado por OAs p_z en un anillo lateral. Los OAs de los átomos de C, en frente del átomo de N, en el anillo central no contribuyen ni al HOMO ni al LUMO de los C6 y C7.

El compuesto C8 muestra una estructura diferente de HOMO y LUMO a los otros antidepresivos. Ambos OMs son simétricos en la estructura

tricíclica. Los OAs de todos los átomos de C en el anillo central son importantes para la formación de éstos dos OMs. Los OAs de los átomos del sustituyente enlazado al N central tiene una contribución despreciable a éstos OMs.

En las figuras 4.6 y 4.7 se muestran los porcentajes de cada tipo de OAs con los que contribuyen al HOMO y al LUMO de cada compuesto. Es posible observar que compuestos con AB similar tienen un comportamiento similar en su composición de OM.

4.3 Resultados LSD

En la figura 4.8 se muestran las energías calculadas para el HOMO y LUMO de cada compuesto. Estas energías fueron obtenidas con el método LSD. Observamos que para los tranquilizantes, el C2 tiene la diferencia de energía menor, pero sus energías de HOMO y LUMO son menores que aquellas de C1 y C3, los cuales tienen la misma AB. La diferencia de energía del C3 es mayor que la del C1 pero sus energías de LUMO tienen valores similares. Debe recordarse que los compuestos C1 y C3 tienen afinidad por el mismo sitio activo D2, pero el C3 es más potente que el C1. El compuesto C4 tiene la menor diferencia de energía y la energía de LUMO más profunda. El compuesto C5 tiene energías similares a las de los antidepresores C6 y C7.

Los antidepresores C6 y C7 tienen energías de OMs similares. Ellos muestran las diferencias de energía más grandes y las energías de LUMO más altas de todos los compuestos. El compuesto C8 tiene energías de HOMO y LUMO más profundas y diferencias de energía más cortas que las de los antidepresores puros C6 y C7.

Las gráficas de HOMO y LUMO calculadas con LSD se muestran en las figura 4.9 y 4.10, respectivamente. Se puede notar que la cadena parece tener una contribución menos importante en el HOMO que la que se mostró en los resultados semiempíricos. Esto es notable en los compuestos C2 y C5, donde existe un átomo de C en lugar del átomo de N en el anillo central. En la fig. 4.9 el HOMO para los tranquilizantes C1, C2 y C3 muestra muchas características. Los átomos en la estructura tricíclica del C2 tienen una contribución despreciable a la formación de sus OM. La mayor contribución está dada por los OAs p_y y p_z de el átomo de N en la cadena, con $\sim 29\%$ y $\sim 46\%$, respectivamente. Para C1 y C3, los cuales comparten los mismos sitios receptores, podemos notar que los OAs de los átomos en el anillo central

contribuyen al HOMO. Sin embargo, para C3 la mayor de las contribuciones son de $\sim 20\%$ y $\sim 41\%$, las cuales provienen de los OAs p_x y p_z de el átomo de N en el sustituyente.

El HOMO del compuesto ambivalente C4 es formado con los OAs de los átomos de la estructura tricíclica. Las mayores contribuciones son de $\sim 10\%$, $\sim 6\%$, y $\sim 16\%$ de los OAs p_x , p_y , y p_z de el N central. Son importantes las contribuciones de $\sim 5\%$ y $\sim 21\%$ de los OAs p_x y p_y provenientes del N en el anillo central. El OA p_y del N de la cadena muestra una contribución de $\sim 57\%$ en la formación del HOMO en el compuesto C5.

Para los antidepresores C6, C7, y C8 notamos que los átomos en el sustituyente contribuyen a la formación del HOMO. El OA p_y de el N en la cadena contribuye con $\sim 22\%$, donde también el OA p_x de el N en el anillo central contribuye con $\sim 43\%$ en la formación de este OM. El HOMO del compuesto C6 muestra una contribución de los átomos de la cadena. Sin embargo, la mayor contribución es obtenida de los OAs p_x , p_y , y p_z de el átomo de N en el anillo central, con $\sim 29\%$, $\sim 8\%$, y $\sim 16\%$, respectivamente.

Las gráficas para el LUMO de los ocho compuestos están reportadas en la fig. 4.10. Podemos notar que la contribución de los OAs en el sustituyente es despreciable. La única excepción es el compuesto C5, donde los OAs p_y y p_z de un átomo de C en la cadena contribuyen con $\sim 20\%$ y $\sim 7\%$, respectivamente. Para todos los otros compuestos el LUMO está formado por una mezcla de los OAs de los átomos que muestran una estructura molecular.

En las figuras 4.11 y 4.12 se reporta la suma de los porcentajes de los OAs calculados por tipo de orbital.

4.4 Resultados RHF

En la fig. 4.13 se muestran las energías calculadas para el HOMO y el LUMO. Se puede notar que para los tranquilizantes C1, C2, y C3 la energía E_{L-H} es similar. Las energías de C1 y C3 se asemejan una a la otra. Para el compuesto C3 el HOMO y LUMO tienen una energía más baja que en el compuesto C1. El compuesto C2 con afinidad a un sitio distinto, tiene las energías más bajas de los tranquilizantes.

Para los compuestos ambivalentes en la fig. 4.13 se nota que el C4 tiene valores de energía que asemeja a los tranquilizantes. El compuesto C5 tiene características energéticas cercanas a los antidepresores C6 y C7, aunque su diferencia de energía es menor que la de los otros dos.

Los antidepresores C6 y C7 en la fig. 4.13 muestran valores de energía similares. Mientras que para el compuesto C8 la energía calculada para el LUMO es la menor de la figura y su diferencia de energía es más chica que la de los antidepresores C6 y C7.

En las figuras 4.14 y 4.15 se muestran las gráficas del HOMO y el LUMO para cada compuesto obtenidas con RHF. Se puede notar un comportamiento similar al mostrado en las gráficas obtenidas con métodos semiempíricos.

En las figuras 4.16 y 4.17 se reporta la contribución total de cada tipo de OA para la formación del HOMO y el LUMO. Observamos que los compuestos C1 y C3 tienen una contribución similar de OA para ambos OMs. La mayor contribución para el HOMO en C1 es proveniente de los orbitales p_z del S con $\sim 33\%$ seguidos con $\sim 21\%$ de los orbitales p_z del N en el anillo central. En el C3 los mismos OAs de los mismos átomos contribuyen con $\sim 34\%$ y $\sim 20\%$ respectivamente. El LUMO de C1 y C3 está formado por los orbitales p_z de muchos átomos de C en la estructura tricíclica básica; es interesante observar que para C3, 12 átomos contribuyen mientras que en C1 solamente ocho átomos son los que contribuyen. En el compuesto C2 la mayor de las contribuciones para el HOMO proviene de los OAs p_x , p_y , y p_z de el átomo de S, con $\sim 14\%$ de cada tipo de OA. El LUMO de C2 está formado por una mezcla de OAs de diferentes átomos predominantemente en la estructura tricíclica básica. Se observa que la contribución de OAs proviene del átomo de S con $\sim 5\%$ y dos átomos de H en la cadena con $\sim 2\%$ y $\sim 1\%$ cada uno.

El HOMO en los compuestos ambivalentes C4 y C5 de la fig. 4.14 están formados por una mezcla de OAs. En el C4 el HOMO es dominado por los OAs p_z ; la mayor contribución es obtenida de los OAs p_z de el N en el anillo central con $\sim 32\%$. Para el HOMO del compuesto C5 la contribución más grande se debe a los OAs p_z ; y la mayor de ellas proviene de los OAs p_z del átomo de C en la cadena con $\sim 33\%$ y es seguido con $\sim 22\%$ de los OAs p_z de el átomo de C del anillo central en donde se enlaza el sustituyente. Los LUMOs de los compuestos C4 y C5 tienen aproximadamente la misma distribución de OA. En el compuesto C5 existe una contribución de OAs de los átomos de la cadena.

Para los antidepresores C6 y C7 en las figuras 4.16 y 4.17 el HOMO y el LUMO muestran aproximadamente la misma distribución de OAs. El HOMO en los compuestos C6 y C7 está dominado por los orbitales p_z de el átomo de N en el anillo central, con $\sim 50\%$ y $\sim 45\%$ para cada compuesto respectivo. El LUMO de cada uno de los compuestos está formado por OAs

de átomos en la estructura básica tricíclica.

La composición de los OAs HOMO y LUMO muestran en las figuras 4.16 y 4.17 que el antidespresor C8 es diferente que para los OMs de los compuestos C6 y C7. En el compuesto C8 el HOMO y LUMO tienen una gran contribución proveniente de los OAs p_z de los átomos de C en la estructura tricíclica básica. En éste caso la contribución de cada átomo es aproximadamente igual.

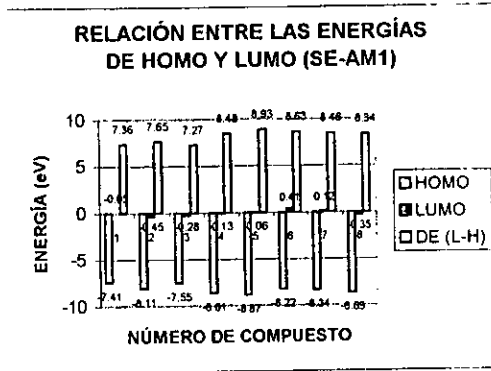


Figura 4.3: Energías obtenidas con el método SE-AM1. Los valores de las energías están en eV.

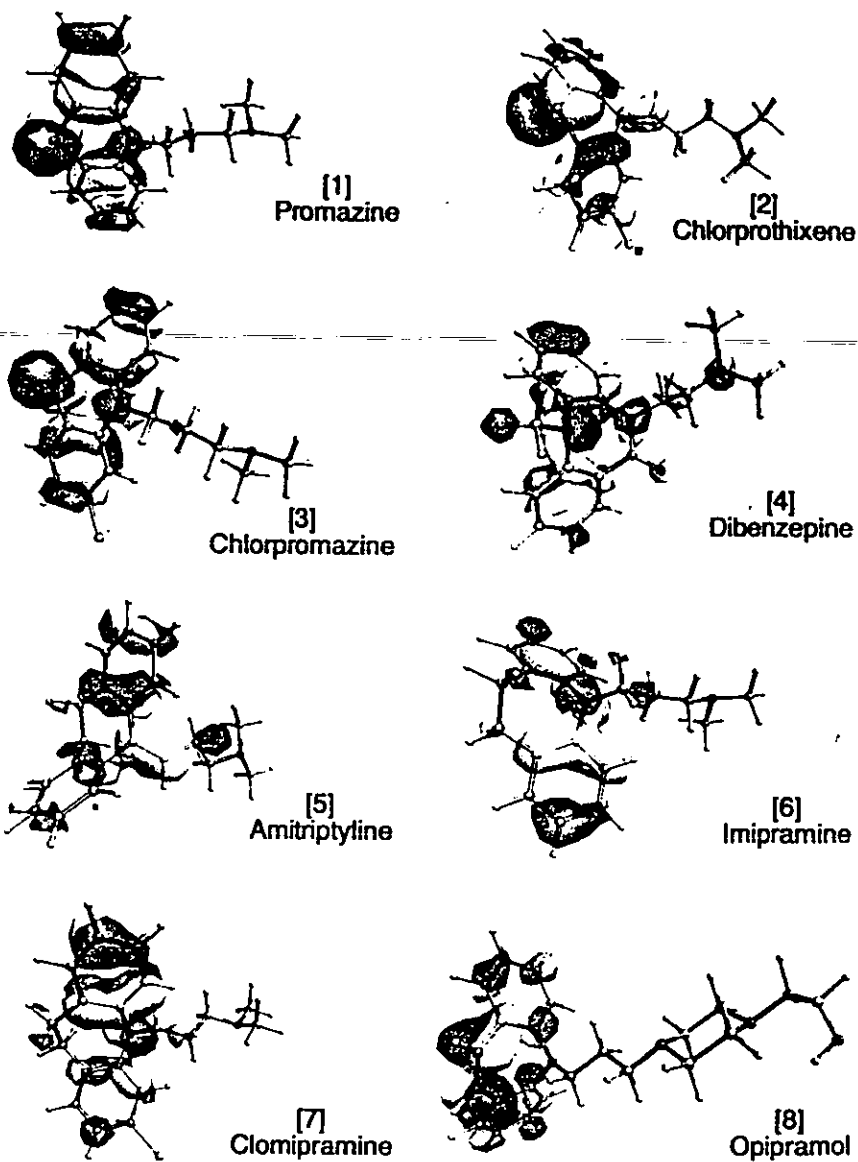


Figura 4.4: Gráficas de los orbitales HOMO calculadas con el método SE-AM1.

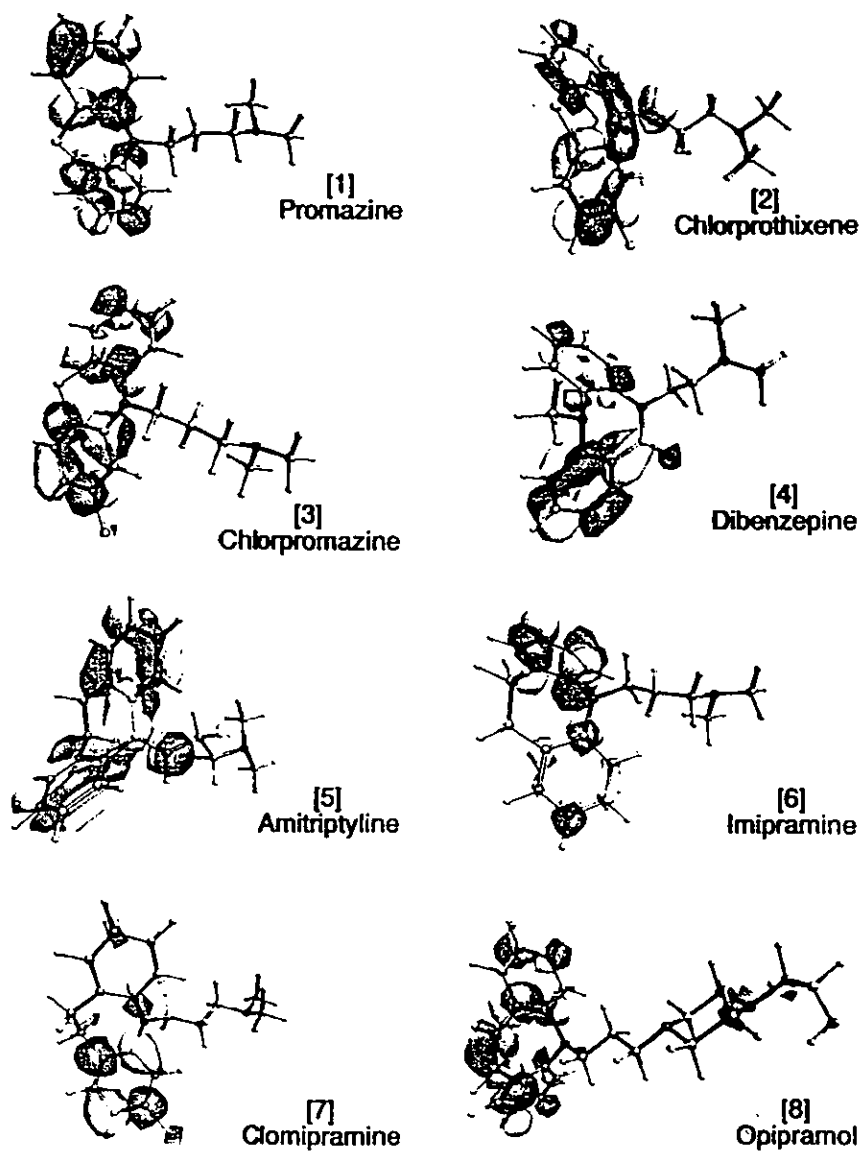


Figura 4.5: Gráficas de los orbitales LUMO calculadas con el método SE-AM1.

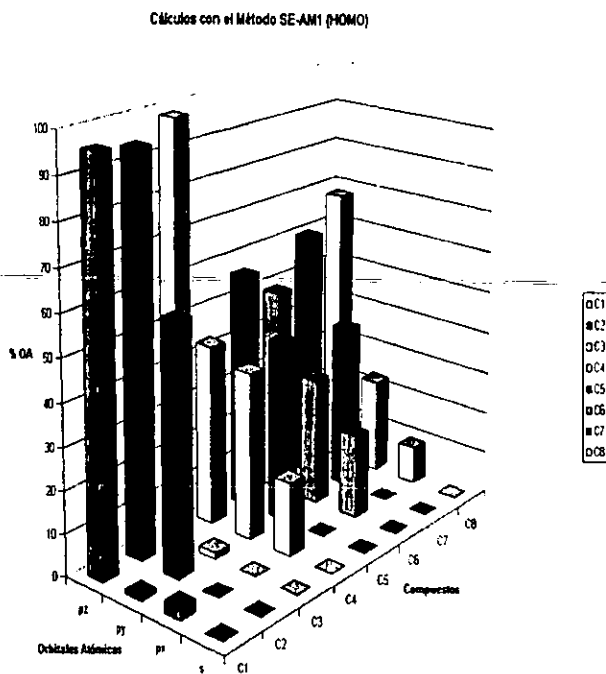


Figura 4.6: Gráfica comparativa de los porcentajes de OA en el HOMO de cada uno de los compuestos calculados con el método SE-AM1.

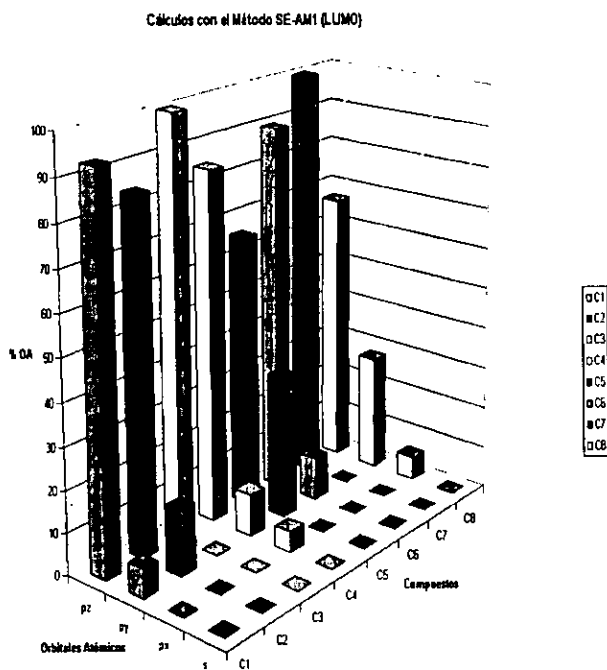


Figura 4.7: Gráfica comparativa de los porcentajes de OA en el LUMO calculados con el método SE-AM1.

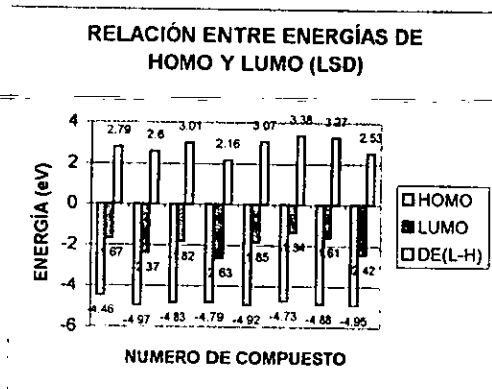


Figura 4.8: Energías obtenidas con el método LSD. Los valores de las energías están en eV.

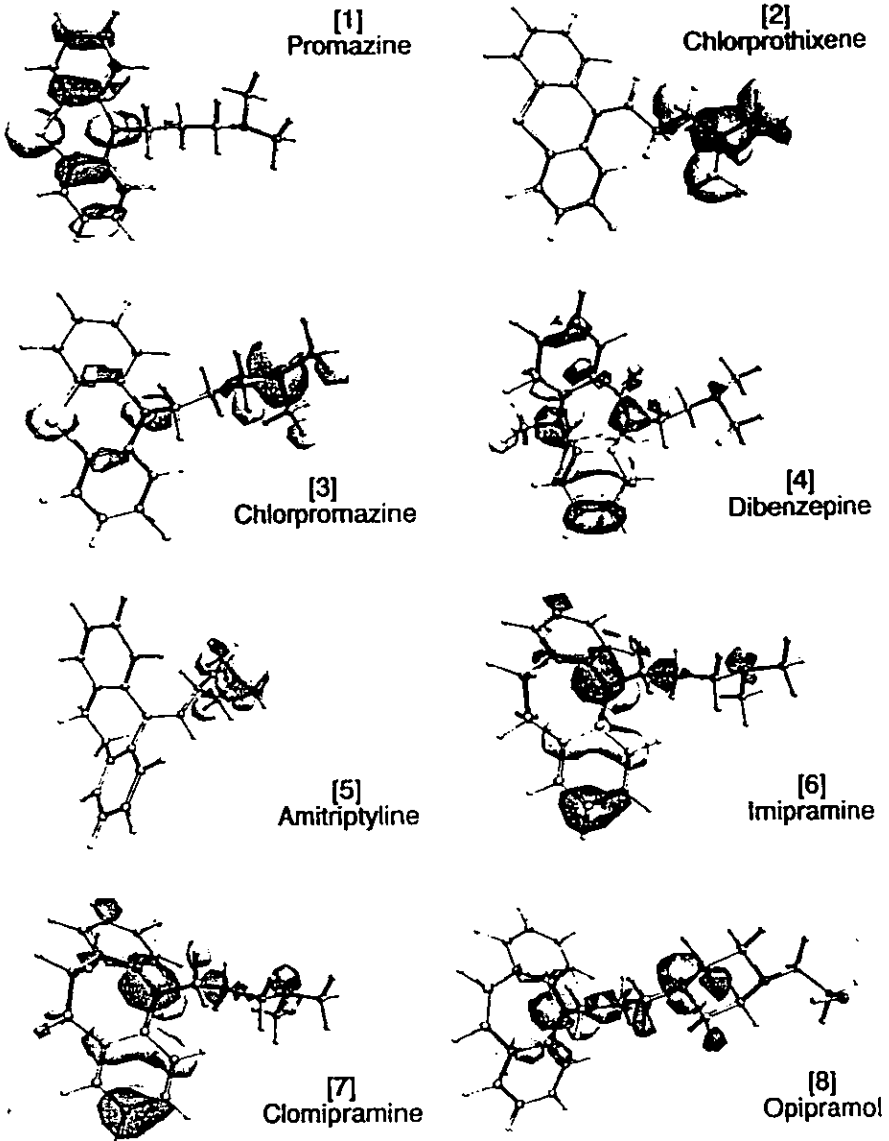


Figura 4.9: Gráficas de los orbitales HOMO calculadas con el método LSD.

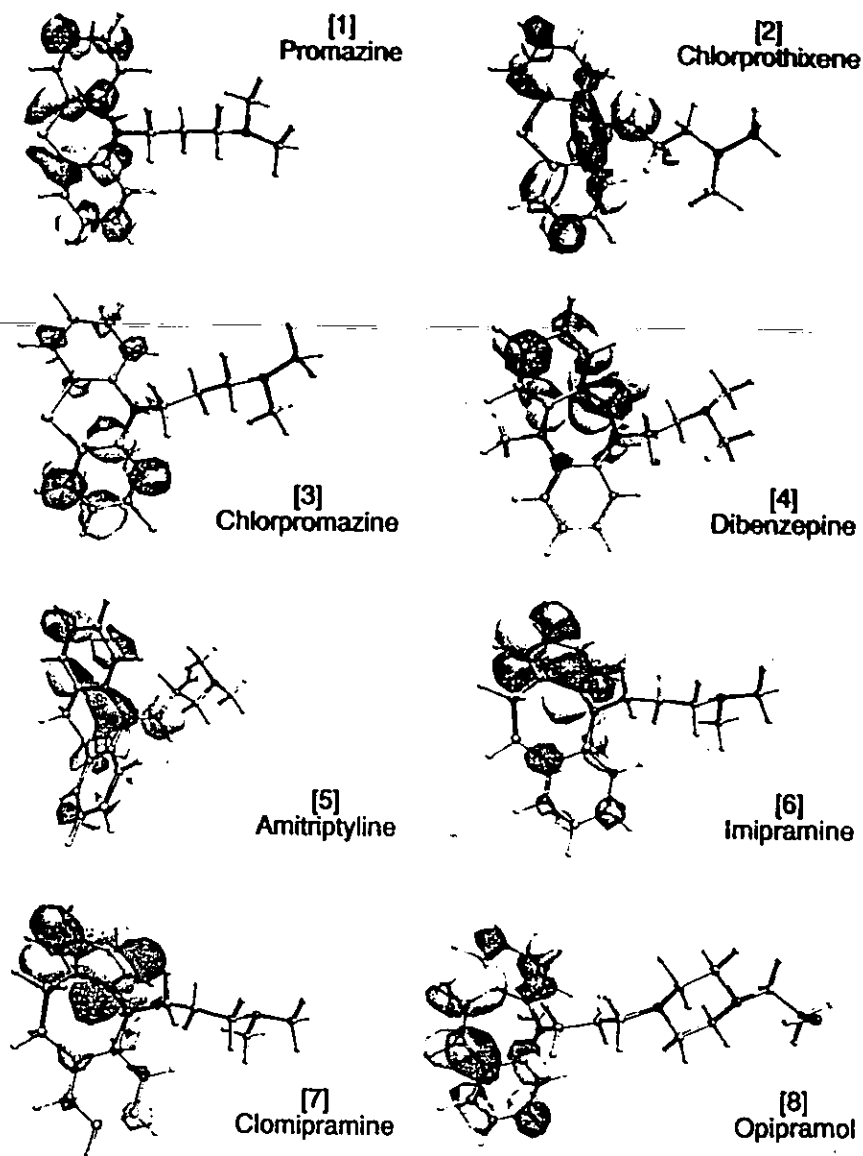


Figura 4.10: Gráficas de los orbitales LUMO calculadas con el método LSD.

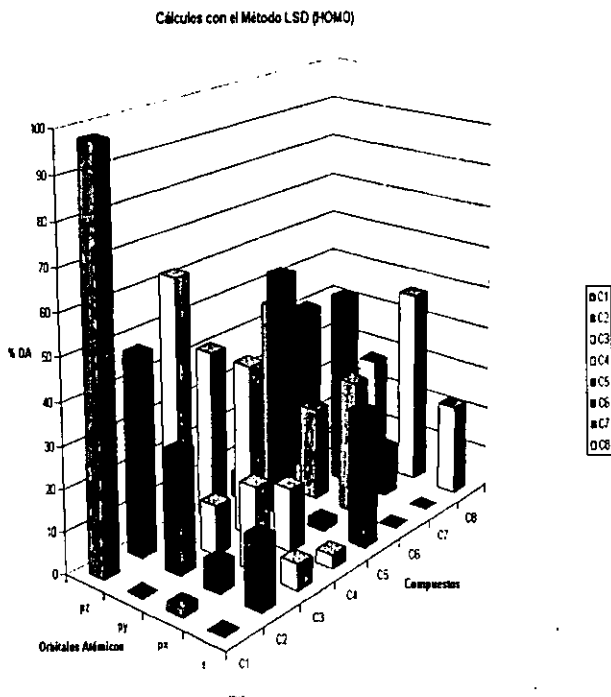


Figura 4.11: Gráfica comparativa de los porcentajes de OA en el HOMO de cada uno de los compuestos calculados con el método LSD.

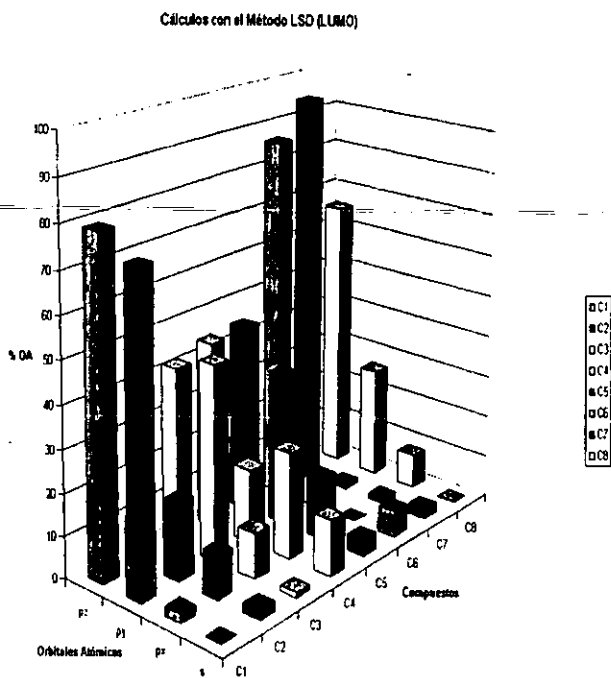


Figura 4.12: Gráfica comparativa de los porcentajes de OA en el LUMO calculados con el método LSD.

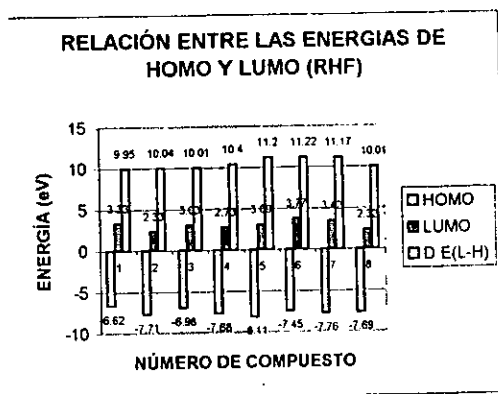


Figura 4.13: Energías obtenidas con el método RHF. Los valores de las energías están en eV.

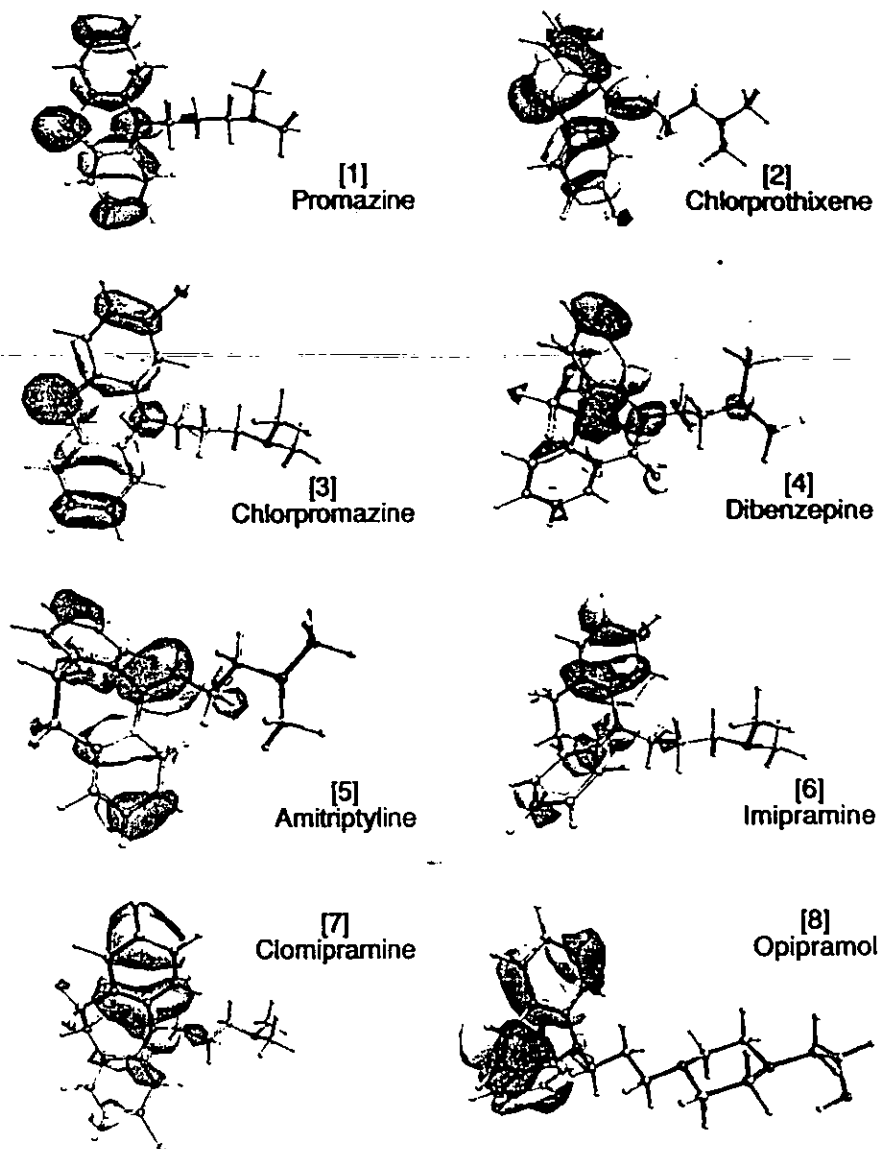


Figura 4.14: Gráficas de los orbitales HOMO calculadas con el método RHF.

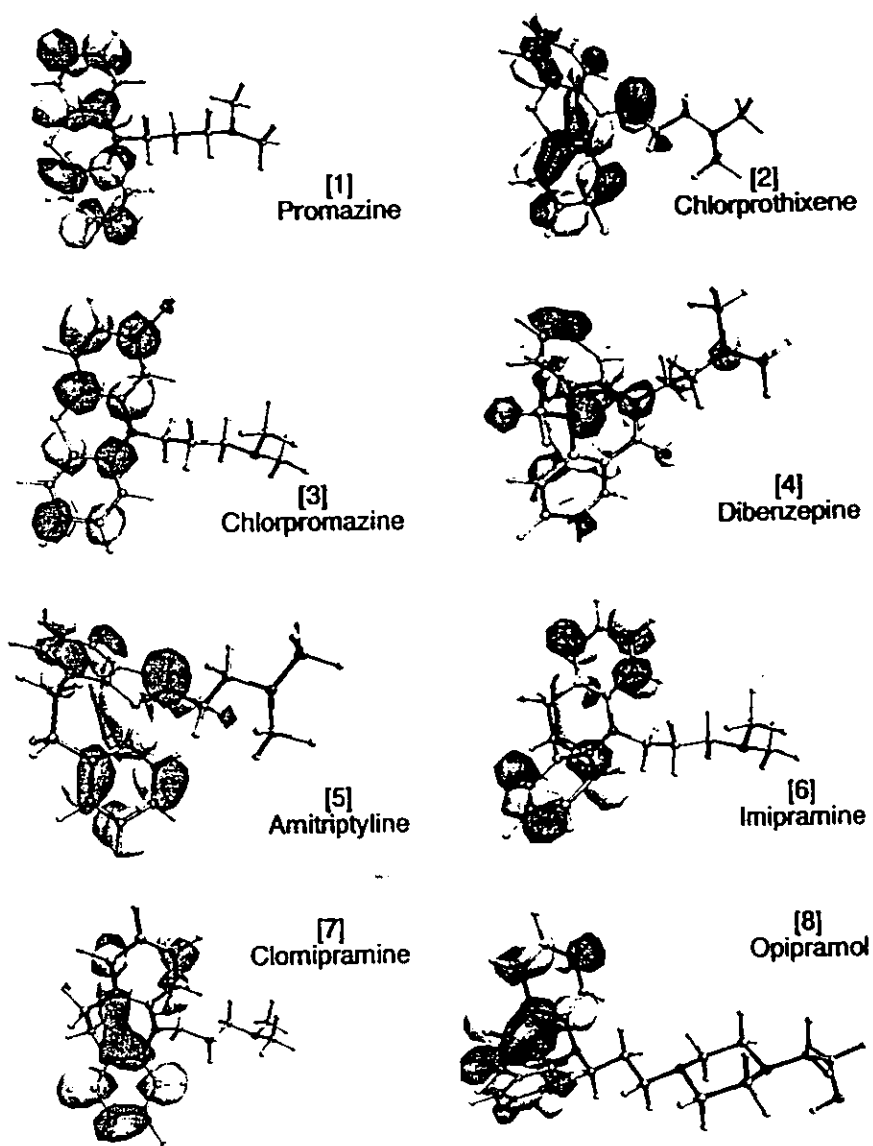


Figura 4.15: Gráficas de los orbitales LUMO calculadas con el método RHF.

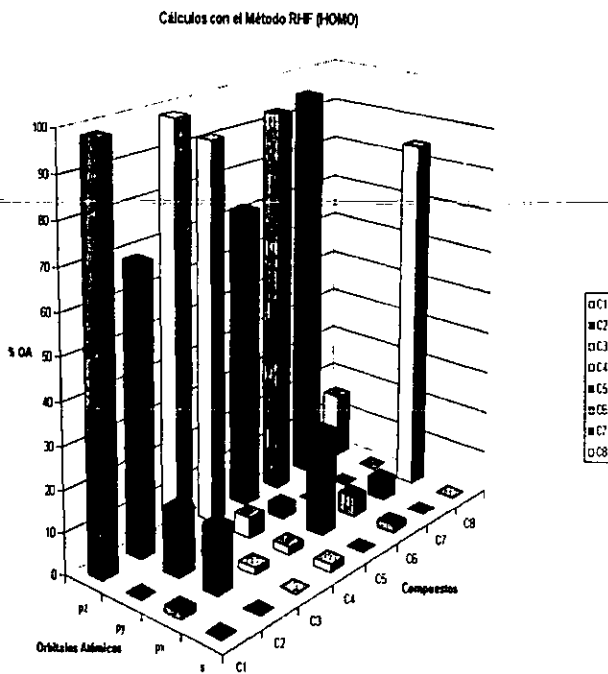


Figura 4.16: Gráfica comparativa de los porcentajes de OA en el HOMO de cada uno de los compuestos calculados con el método RHF.

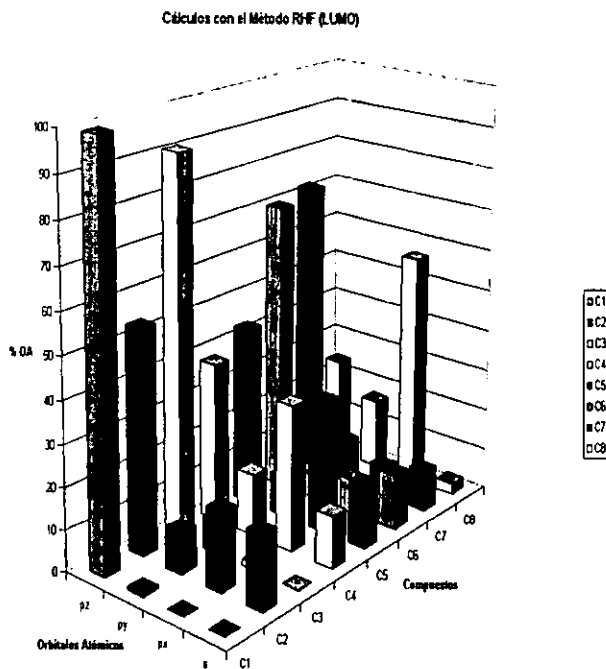


Figura 4.17: Gráfica comparativa de los porcentajes de OA en el LUMO calculados con el método RHF.

Capítulo 5

Discusión

A partir de los resultados presentados en la sección anterior, se puede observar que cada método por sí mismo ofrece la posibilidad de establecer un patrón de acuerdo a la AB de cada grupo de compuestos.

5.1 Relación entre las energías HOMO y LUMO

Los tres métodos teóricos utilizados nos dan cualitativamente el mismo comportamiento para cada grupo de AB.

- Método SE-AM1

En la gráfica que muestra los resultados de la relación entre las energías HOMO y LUMO se puede ver que los tranquilizantes tienen una ΔE_{L-H} más pequeña que los antidepresores puros, mientras que los compuestos que muestran una doble actividad tienen una ΔE_{L-H} mayor que los otros dos tipos de compuestos, siendo el compuesto C5 el que alcanza una mayor diferencia de energía HOMO-LUMO.

Por otro lado, los LUMOs son más profundos en energía para los tranquilizantes que para los antidepresores puros.

Así mismo, las energías HOMO para los antidepresores son comparables ó más profundas que para los tranquilizantes.

Los compuestos que muestran una doble actividad, presentan energías LUMO muy cercanas a cero.

- Método LSD

En el caso de la gráfica correspondiente a los resultados con el método LSD, nuevamente observamos que los tranquilizantes son los compuestos cuya ΔE_{L-H} es menor que la que muestran los antidepresores puros, a excepción del compuesto C8, el cual presenta una diferencia de energía menor que la de los tranquilizantes. Así mismo podemos observar que las energías LUMO son más profundas para los tranquilizantes que para los antidepresores puros, a excepción nuevamente del compuesto C8, el cual muestra una energía LUMO más profunda que las de los tranquilizantes.

- Método RHF

Para el caso de las energías encontradas por medio del método RHF, observamos que los antidepresores obtienen una ΔE_{L-H} mayor que las encontradas para los tranquilizantes. Las energías LUMO son menores para los tranquilizantes que para los antidepresores, a excepción del compuesto C8, el cual muestra una energía LUMO menor que las de los tranquilizantes.

Las energías HOMO son más profundas en el caso de los antidepresores que en el caso de los tranquilizantes, a excepción de la encontrada para el compuesto C2, la cual es más profunda que las de los antidepresores.

5.2 Gráficas de los orbitales HOMO y LUMO

A partir de las gráficas del HOMO y el LUMO podemos concluir que la actividad química de éstos compuestos será dominada por los átomos pertenecientes a la estructura tricíclica. La única excepción son los compuestos C2 y C5 los cuales tienen un sustituyente enlazado a el átomo de C en el anillo central. En éstos casos los átomos electronegativos en la cadena contribuyen a la formación del HOMO y del LUMO, forzando al sustituyente a jugar un papel químico definitivo a través de las interacciones electrónicas en la formación de los enlaces de hidrógeno. La contribución para el HOMO y el LUMO proveniente de los orbitales atómicos del N en el anillo central es notable. Y, en general, la importancia de éstos anillos centrales es común para todos los compuestos calculados. Esta es una característica estructural común para la acción de las drogas en el sistema nervioso central.

Se ha observado que para los compuestos cuya cadena está enlazada al N en el anillo central, los OAs de los átomos en la cadena tienen una contribución menor para la formación de los OMs, en contraste con aquellos compuestos en los cuales el sustituyente está atado a el átomo de C en el anillo central. En estos casos los átomos electronegativos en la cadena tienen una contribución más grande para los OMs.

5.3 Porcentajes de OA en el HOMO y en el LUMO

Como ya hemos mencionado entre los compuestos de cada grupo podemos observar algunas diferencias en su composición de OAs.

- Método SE-AMI

Observando las gráficas comparativas de los porcentajes de OA en el HOMO, encontramos que para los tranquilizantes el OA que más contribuye es el Pz, mientras que los OAs Px y S no contribuyen, existe una pequeña contribución de los Pys, a excepción del compuesto C2, en el cual se presenta una contribución considerablemente grande del OA Py.

Los antidepresivos muestran una contribución menor que la de los tranquilizantes en el orbital Pz, además de que existe una contribución distribuida equitativamente en los OAs Py y Px, sin embargo también muestran una contribución nula del OA S.

En el caso del LUMO encontramos para todos los compuestos una contribución muy alta del OA Pz, y una contribución nula del orbital S

- Método LSD

En el caso de los resultados obtenidos con el método LSD, observamos en el caso del HOMO que para los tranquilizantes el OA que más contribuye es el Pz, Mientras que tenemos una baja, aunque no nula. contribución de los orbitales Px y S. Los antidepresores muestran una contribución del orbital Pz menor que la de los tranquilizantes, sin embargo tenemos una distribución uniforme entre los otros orbitales,

a excepción del orbital S que llega a tener en algunos casos una contribución nula.

En el caso del LUMO podemos observar que la contribución más alta del orbital Pz, en este caso es para los antidepresores, dejando a los otros orbitales con una contribución casi nula. Mientras que para los tranquilizantes aunque tenemos una contribución alta del orbital Pz, se muestra también contribución de los orbitales Py y Px.

- Método RHF

Para el HOMO se observa casi para todos los compuestos una contribución muy alta del orbital Pz, a excepción del compuesto C8, el cual muestra su mayor contribución dada por el orbital Px, la mayoría tienen una contribución casi nula por parte de los orbitales Py y S así como una contribución muy pequeña por parte del orbital Px.

Para el LUMO, tenemos que en los tranquilizantes encontramos la mayor contribución por parte del orbital Pz, y una contribución casi nula por parte de los orbitales Px y S, a excepción del compuesto C2, el cual muestra una contribución de OAs distribuyéndose entre Pz, Py, Px e inclusive S. En el caso de los antidepresores, también se encuentra que la contribución de OAs esta distribuida sobre Pz, Py, Px, y S, siendo casi siempre mayor en Pz, sin embargo, el compuesto C8, tiene una contribución mayor en Px.

Observando las gráficas comparativas de los porcentajes de OAs en el HOMO, podemos encontrar en los tres métodos que la contribución más importante para los compuestos C1, C2, y C3 es la dada por los orbitales Pz. Mientras que las contribuciones de menor importancia para estos compuestos, son las dadas por los orbitales S, éstos tres compuestos como ya lo hemos mencionado, pertenecen al grupo de los tranquilizantes.

Ahora bien, para los compuestos C6, C7 y C8 podemos observar que los porcentajes de OAs en el HOMO no nos dan información concluyente, sin embargo los porcentajes de OAs en el LUMO nos pueden dar información de la contribución más importante, que en este caso, nos la da nuevamente el orbital Pz. A excepción del método SE-AM1, podemos observar en los resultados de los otros dos métodos que la contribución más importante de los OAs, en este caso viene dada por el Pz en el LUMO.

Entre los compuestos de cada grupo podemos observar algunas diferencias en sus valores energéticos de los OM y en su composición de OAs. Esto

puede contribuir a explicar algunas características en su AB. De hecho, mencionamos que el C3 es obtenido a partir de C1 por una sustitución de C1. Los resultados con los tres métodos aplicados muestran que las energías de HOMO y LUMO en el C3 son más profundas que en el C1. Esto puede indicar que la sustitución del átomo electronegativo hace al compuesto un mejor aceptor de electrones. Debería también mencionarse que el compuesto C3 es alrededor de diez veces más potente que el compuesto C1. Otra característica experimental notable a remarcar es la similitud entre el C1 y el C3 compartiendo la gran afinidad por el sitio receptor D2 en lugar del D1. Esto puede reflejarse en su similitud en la contribución de OAs para el LUMO. En contraste, el compuesto C2 difiere de los compuestos C1 y C3. Los tres métodos que se usaron muestran que el HOMO y el LUMO para el compuesto C2 son más profundos que en C1 y C3. Este comportamiento de las energías, aunado a las diferentes conformaciones de OM de el compuesto C2 puede ayudarnos a explicar el por qué éste tiene una afinidad igual por ambos sitios receptores de la dopamina.

Los antidepresores C6 y C7 tienen características energéticas similares al igual que composiciones semejantes del HOMO y el LUMO, esto puede ser apreciado en los tres métodos utilizados. Se puede notar que entre los antidepresores, el compuesto C6 muestra tener las energías más altas de HOMO y LUMO dentro de cada uno de los tres métodos. Adicionalmente es remarcable el que la diferencia de energías ΔE_{L-H} sea muy grande para el compuesto C6, la cual es la mayor para los métodos LSD y HF. Estas consideraciones energéticas pueden ayudarnos a explicar la actividad sedante que muestra la inipramina.

Los compuestos C4 y C5 tienen AB combinada. Observamos que el HOMO es más alto en C4 que en C5, mientras que el LUMO es más profundo en C4 que en C5. Las contribuciones de OA para el LUMO en C4 y C5 tienen porcentajes similares y la diferencia ΔE_{L-H} es mas pequeña en C4 que en C5. Se observa que el compuesto C5 tiene características energéticas más cercanas a C6 y C7 que a C4.

Con los métodos utilizados, el compuesto C8 tiene valores energéticos de HOMO y LUMO similares a los de C4. Los porcentajes de las contribuciones de OA para el LUMO de C4 y C8 se asemejan una a la otra. Estas dos últimas observaciones son aproximadas para los cálculos SE-AM1, LSD, y HF. El compuesto C8 muestra energías HOMO y LUMO y porcentajes de contribuciones de OA diferentes a todos los otros compuestos tricíclicos con AB antidepresora. Estos dos compuestos comparten características con

Capítulo 6

Conclusiones

Hemos aplicado tres de los métodos más utilizados al estudio de la estructura molecular de los compuestos tricíclicos con actividades biológicas tranquilizantes, antidepresoras y sedantes-antidepresoras.

Se aplicó un procedimiento para obtener la optimización global de la geometría, comparándose satisfactoriamente las geometrías obtenidas con las que se han determinado experimentalmente.

Se han analizado las energías HOMO y LUMO calculadas con los tres métodos junto con sus porcentajes de OAs, lo cual muestra algunas características cualitativas para los métodos SE-AM1, LSD y RHF.

Estas características comunes se han relacionado con algunas propiedades de interés de los compuestos determinadas experimentalmente.

Para cada uno de los métodos teóricos que se han utilizado, es posible establecer un patrón de acuerdo con la AB de cada grupo de compuestos analizado.

Cualitativamente los resultados son diferentes, si se compara entre los métodos. Los cálculos con SE-AM1, han dado energías orbitales razonables, para poder distinguir entre los dos grupos principales de compuestos con los que se ha trabajado.

Los resultados de RHF nos dan un conjunto de características bastante bueno, para poder distinguir entre los grupos de compuestos con diferente actividad biológica que se estudiaron. Sin embargo para obtener energías que sean comparables con los resultados experimentales sería necesario utilizar conjuntos de bases más grandes y obtener un método post-HF el cual pueda incluir explícitamente la correlación electrónica [7]. Para LSD es muy difícil encontrar un significado físico de las energías de los orbitales [20].

Los tres métodos teóricos que se han aplicado muestran características similares en cuanto a sus energías HOMO y LUMO y sus conformaciones de OA.

Con éste tipo de estudios realizados en el presente trabajo se pretende contribuir al entendimiento de la acción de este tipo de compuestos.

Así como también puede inferirse de manera indirecta algunas de las formas de interacción con los sitios receptores.

Bibliografía

- [1] *Discover 2.9.5 is a program commercially available from Biosynn/MSI, Co., San Diego, CA.*
- [2] *Insight 2.3.0 is a program commercially available from Biosynn/MSI, Co., San Diego, CA.*
- [3] J. Andzelm, E. Radzio, and D. R. Salahub. *J. Comp. Chem.*, 6:520, 1985.
- [4] J. A. Cogordan, M. Mayoral, E. Angeles, and R. Martínez. *The International Journal of Quantum Chemistry*, 71 No. 5, 1999.
- [5] Dgauss. *As implemented in UniChem2.3.* Commercially available from Cray Research Inc., Eagan, MN.
- [6] S.A. Doggrell and G.Ñ. Woodruff. *Br. J. Pharmacol*, 59:403, 1977.
- [7] Dyckstra C. E., Augspurger J. D., Kirtman B., and Malik D. J. *In Reviews in Computational Chemistry Vol. 1.* Lipkowitz VCH, 1990.
- [8] Schomis E. and Hepp J. M. *In Progress in Catecholamine Researche, Part. A*, pages 149–153, 1988.
- [9] M. J.; et al. Frisch. *Gaussian 92, Revision F.* Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA., 1992.
- [10] D'Amato R. J., Largent B. L., Snowman A. M., and Snyder S. H. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 242:364, 1987.
- [11] Morris J.B. and Becke A.T. *Arch. Gen. Psychiatry*. 30:667, 1974.

- [12] Howitz J.P., Massova I., Wiese T.E., Besler B. H., and Corbett T.H. *J. Med. Chem.*, 37:781, 1994.
- [13] Labanouski J. K. and Andzelm J. W. *Density Functional Methods in Chemistry*. Springer: New York, 1991.
- [14] A. Kordkovas. *Essentials of Medicinal Chemistry*. Wiley, 1988.
- [15] Post M. L., Kennard O., and Horn A.S. *Acta Crystallogr. Sect. B*, 31:1008, 1975.
- [16] Wilhelm M. and Khun R. *Adv. Theor. Cl Res.*, 3(6):317, 1970.
- [17] S. Massa, Artico M., May A., Corelli F., Botta M., Tafi A., Pantaleoni G. C., Giorgi R., Coppolino M. F., Cagnotto A., and Skorupska M. *J. Med. Chem.*, 35:4533, 1992.
- [18] S. L. A. M. Munro. *Pharm Thesis, Victorian College of Pharmacy*. 1985.
- [19] Godbout N., Salahub D. R., Andzelm J., and Wimmer E. *Can. J. Chem.*, 70:560, 1992.
- [20] W. Parr, R. C.; Yang. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press: New York, 1989.
- [21] Martínez R., Espinosa R. C., Toscano R. A., Cogordan J. A., Arellano M. del R., Angeles E., Posada M. E., Maya B., and Martínez L. *J. Heterocyclic Chem.*, 33:715, 1996.
- [22] J. P. Reboul, Cristau B., Soyfer J. C., and Estiene. *J. Acta Cryst. B*, 36:2683, 1980.
- [23] Dewar M. J. S., Zebisch E. G., Healy E. F., and Stewart J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 107:3902, 1985.
- [24] B. A. Soltz, Corey J. Y., and Larsen D. W. *J. Phys. Chem*, 83:2162, 1979.
- [25] J. J. P. Stewart. *In Reviews in Computational Chemistry Vol.1*. Lipkowitz, K. B., 1990.

-
- [26] Nakaki T., Roth B. L., Chuans P.M., and Costa E. *J. Neurochem.*, 45:920, 1985.
- [27] M. C. Zerner. *In Reviews in Computational Chemistry Vol.2.* Lipkowitz, 1991.