

00524

117



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIO TEÓRICO DEL  
SISTEMA GUANINA-ALUMINIO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A :  
ANASTASSIA MOUSSATOVA**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**MÉXICO, D.F.**

**2003**





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.

manipulador de la información, el usuario puede acceder a la información de forma discontinua.

# PAGINACION

# DISCONTINUA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIO TEÓRICO DEL SISTEMA GUANINA-ALUMINIO**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
PRESENTA  
ANASTASSIIA MOUSSATOVA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Moussatova  
Anastassia  
FECHA: 26.06.03  
FIRMA: [Firma]

MÉXICO, D.F.

2003

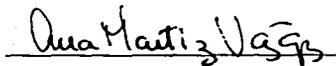
2

## **JURADO ASIGNADO**

**Presidente** Prof. Jorge Manuel Vázquez Ramos  
**Vocal** Prof. Laura María Gasque Silva  
**Secretario** Prof. Ana María Martínez Vázquez  
**1er. Suplente** Prof. Roberto René Salcedo Pintos  
**2º. Suplente** Prof. Jesús Gracia Mora

## **INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES**

**Dra. Ana María Martínez Vázquez**  
(Asesor de tesis)

  
\_\_\_\_\_

**Anastassiiia Moussatova**  
(Sustentante)

  
\_\_\_\_\_

*A mi familia*  
*A Feirry, te extraño*

A

# Agradecimientos

Quiero agradecer a la Dra. Ana María Martínez Vázquez por dirigir pacientemente este trabajo y por su seguridad en mi futuro.

A mis sinodales Dr. Jorge y Dra. Laura por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A Marco Vinicio Vázquez González por su apoyo y toda la ayuda que me ha brindado en el tiempo que nos conocemos.

A Vicente Ortiz por sus enriquecedoras pláticas y consejos.

A David Pedersen y Benoit Simard por su valiosa colaboración que hizo posible este trabajo.

A mi familia por impulsarme siempre adelante.

A mis compañeros de todos los días por su no-desesperación.

A Tsutsic por ser un fiel acompañante de todos los días y facilitar mi existencia.

A Kaldi por el maravilloso descubrimiento de un líquido amargo, café, que "agudiza el espíritu, alegra el corazón y... sana los ojos enfermos".

Agradezco a DGAPA (proyecto IN124602-2) y IIM por proporcionarme la beca de PAPIIT.



**En la naturaleza los híbridos son generalmente estériles,  
pero en la ciencia ocurre a menudo lo contrario.**

*Francis Crick*

# Contenido

<b>Resumen</b>	1
<b>Presentación</b>	2
Bibliografía	5
<b>1 Antecedentes generales</b>	
<b>El ADN: la macromolécula de la vida</b>	6
1.1 Ácidos nucleicos	7
1.2 El tamaño y la composición química del ADN	8
1.3 La doble hélice	12
1.4 Función biológica del ADN	16
1.5 Bases moleculares de la mutación	18
Bibliografía	21
<b>2 Antecedentes particulares</b>	
<b>Estudio de los compuestos metálicos con las bases del ADN</b>	22
2.1 Interacción del ADN con metales: enfoque biológico	23
2.2 Interacción del ADN con metales: enfoque no biológico. Alambres moleculares	24
2.3 Resultados experimentales	26
Bibliografía	28

<b>Objetivos</b>	<b>30</b>
<b>3 Metodología</b>	
<b>Bases teóricas</b>	<b>31</b>
3.1 Principios fundamentales de la mecánica cuántica	32
3.2 Ecuación de Schrödinger	34
3.3 Moléculas	35
3.4 Teoría de Hartree-Fock	37
3.5 Teoría de funcionales de la densidad	42
3.6 Método empleado	49
Bibliografía	50
<b>4 Resultados y discusión</b>	
<b>Estudio del compuesto guanina-Al</b>	<b>52</b>
4.1 Geometría del compuesto guanina-Al	53
4.2 Energías de ionización, teoría contra experimento	61
4.3 Análisis vibracional	68
4.4 Energías de enlace	71
4.5 Efectos electrónicos	72
4.5.1 Análisis de las cargas	72
4.5.2 Análisis de los orbitales moleculares	74
4.6 Consecuencias de la estructura guanina-Al	80
Bibliografía	82
<b>Conclusiones</b>	<b>83</b>
<b>Anexo</b>	<b>86</b>

# Resumen

En este trabajo se investiga la estructura electrónica del compuesto guanina-Al, por medio de la teoría de funcionales de la densidad. El estudio de los compuestos metálicos con las bases nitrogenadas del ácido desoxirribonucleico (ADN) provee de información termodinámica y estructural relevante para analizar la influencia de los metales sobre los procesos biológicos que involucran al ADN. Así mismo, estos compuestos se utilizan para analizar el transporte de carga a través de las cadenas de la macromolécula.

Aquí se determinó la geometría más estable de diversos isómeros guanina-Al, y se compararon los resultados con datos experimentales. La optimización de la geometría se llevó a cabo sin restricciones de simetría, empezando con diferentes geometrías iniciales para localizar los mínimos en la superficie de la energía potencial. Las estructuras de equilibrio se caracterizaron por las energías de enlace, las frecuencias armónicas, las cargas atómicas y los orbitales moleculares. Además, se calcularon las energías de ionización adiabáticas y verticales que concuerdan con los resultados experimentales.

Así se obtuvieron cuatro isómeros guanina-Al estables, que pueden estar presentes en el experimento. Se encontró que la geometría característica contiene puentes entre los átomos de O, Al y N. El enlace entre la guanina y el aluminio presenta carácter iónico y se forma a través de una transferencia de carga. El átomo de Al estabiliza un isómero de la guanina que no había sido observado previamente.

Estos resultados se publicaron en el Journal of Physical Chemistry A bajo el título de "Stabilization of an unusual tautomer of guanine: photoionization of Al-guanine and Al-guanine(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>", la copia del artículo se presenta al final de esta tesis.

# Presentación

En este año se celebran 50 años del descubrimiento, por James Watson y Francis Crick, de la estructura química del ácido desoxirribonucleico (ADN), un descubrimiento que marcó una nueva era en la biología. El trabajo realizado por Watson y Crick fue la culminación de un esfuerzo de muchos científicos que trabajaron desde el siglo XIX para dilucidar el misterio de la herencia a nivel molecular. Haremos un breve recorrido por la historia de la aparición del ADN en la ciencia, y la influencia que ha tenido más allá del ámbito biológico.

En 1868, el químico suizo Friedrich Miescher llevó a cabo un experimento que hoy día se califica como uno de los 10 experimentos más grandes de la historia de la humanidad. Fue el primero en estudiar al ADN, cuando aisló de los núcleos de las células vivas una sustancia ácida, que contenía grandes cantidades de fósforo y no de azufre como las proteínas. Durante mucho tiempo no se supo que esta sustancia ácida constituía el material genético. A pesar de que ya se conocía la composición química de los ácidos nucleicos, se especulaba y se decía que el componente de los cromosomas que formaba los genes y que, por lo tanto, era el responsable de la herencia, eran las proteínas. Este supuesto duró muchos años, y estaba basado en la abundancia de las proteínas en las células (50% del peso celular pertenece a estas moléculas) y en la infinita posibilidad de combinación química de los 20 aminoácidos que las forman, frente a la más limitante combinación de la mezcla de cuatro bases del ADN. Esta creencia llevó a los científicos por el camino equivocado, enfocando todas sus ideas hacia las proteínas y descuidando el estudio de los ácidos nucleicos.

Sin embargo, en 1944, Oswald Avery, Colin McLeod y Maclyn McCarty obtuvieron pruebas experimentales directas de que el ADN, y no las proteínas, era la

molécula responsable de almacenar y expresar la información genética de las células, así como de transmitirla a las generaciones futuras. A partir de entonces surgió la enigmática pregunta: ¿cómo puede servir el ADN de base genética para los procesos de la vida? Se sabía que estas funciones del ADN eran muy complejas y al mismo tiempo, muy ordenadas. Así se creía que la respuesta se obtendría al descubrir su estructura química. Esta suposición fue correcta cuando, finalmente en 1953, Watson y Crick descubren la estructura del ADN.

El trabajo de Watson y Crick no hubiera sido posible sin la valiosa aportación de Rosalind Franklin y Maurice Wilkins. Ellos lograron tomar la famosa fotografía del patrón de difracción de rayos X de la estructura del ADN, que se llama forma B. Nueve años después, en 1962, James Watson, Francis Crick y Maurice Wilkins recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento. Desgraciadamente, Rosalind Franklin no pudo recibir el premio, ya que había muerto en 1958, a la edad de 37 años debido a un cáncer ovárico.

La belleza y la simplicidad de la molécula del ADN han despertado el interés de numerosos científicos dedicados a diferentes áreas de estudio. Este interés no solamente se centra en la función biológica del ADN y su importancia como molécula de la vida. Debido a su única estructura química, se busca la aplicación en otros campos. Con el nacimiento de la nanotecnología, y con la posibilidad de obtener las secuencias del ADN artificialmente, se han tratado de aprovechar esas características únicas, en aplicaciones como la construcción de alambres moleculares que podrían utilizarse en aparatos electrónicos y en la computación molecular (2). Además se ha propuesto el uso del ADN como plantilla en la construcción de los cúmulos metálicos (3). La idea de esto es aprovechar el reconocimiento molecular y las características mecánicas del ADN (4). El ADN es muy atractivo para la nanotecnología por su increíble tamaño, ya que mide dos metros de largo y unos cuantos nanómetros de diámetro.

El interés no biológico en el ADN es precisamente una de las motivaciones de este trabajo. Aquí se estudia un compuesto formado por una sola base, guanina, y un metal, el aluminio. El estudio de una sola base es el inicio para poder entender después

otros compuestos guanina-Al, que podrían formarse a lo largo de la molécula del ADN. Recordemos que el ADN es un enorme polímero y sus unidades se repiten.

El trabajo fue realizado en colaboración con David Pedersen y Benoit Simard del Steacie Institute for Molecular Sciences en Canadá, donde se llevo a cabo la parte experimental. En esta tesis se presenta la parte teórica de la investigación, utilizando los resultados experimentales como referencia.

Así, en el primer capítulo se explica la composición química y la estructura general del ADN, así como sus funciones biológicas y las implicaciones que tienen sus interacciones con algunos metales.

En el segundo capítulo, se analizan las interacciones entre los metales y las bases del ADN. Además, se presenta la formación de los alambres moleculares a partir de la estructura del ADN, para finalmente explicar el experimento previo al estudio teórico y sus resultados. Como se verá más adelante, es mucha la utilidad del estudio teórico en un caso experimental como el que aquí se presenta. El experimento, por sus características, es semejante a una caja negra donde se forman diferentes compuestos pero no se conoce la geometría ni sus enlaces. Así, la cooperación entre experimentales y teóricos enriquece nuestro conocimiento acerca de la interacción de las bases del ADN con los metales.

El capítulo 3 describe las bases teóricas y la metodología utilizada en este trabajo.

En el capítulo 4 se presentan los resultados teóricos y se discuten sus consecuencias. La tesis termina con las conclusiones y una copia del artículo en el que se publicaron estos resultados.

- (1) Klug, W. S., Cummings, M. R. (1999). *Conceptos de genética*; P. Hall, 5ª ed., Madrid, España: cap. 10.
- (2) Berlin, Y. A., Burin, A. L., Ratner, M. A.; (2000). "ADN as a molecular wire." Superlattices and Microstructures, **28**(4): 241.
- (3) Brust, M., (2003) "Assembly and manipulation of gold/biomolecular hybrid nanostructures", presented at the Seventh International Symposium On Applied Bioinorganic Chemistry.
- (4) Braun, E., Eichen, Y., Sivan, U., Ben-Yoseph, G. (1998). "ADN-templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire." Nature **391**: 775.

## **1. Antecedentes generales**

# **El ADN: la macromolécula de la vida**

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es el material genético de casi todos los seres vivos. Dada la importancia y el interés que implica esta molécula, en este capítulo se abordarán los temas relacionados con su estructura y su composición, lo que forma la base química para almacenar, expresar y transmitir la información genética a las futuras generaciones celulares. También se hace una presentación del modelo de la doble hélice del ADN y se mencionan las fuerzas que estabilizan y mantienen unidas a las dos cadenas dentro de la hélice. Después se presenta la función biológica del ADN y los procesos biológicos en los cuales participa, así como la importancia de mutaciones que se describen a nivel molecular. El capítulo concluye haciendo un hincapié sobre las interacciones de los metales con las bases nitrogenadas del ADN.

## 1.1 Ácidos nucleicos

El nombre de ácidos nucleicos proviene de su naturaleza, ya que son sustancias ácidas que se aislaron por primera vez del núcleo de las células. Posteriormente se descubrió que también se encuentran fuera del núcleo. Existen dos clases de ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). El ADN es la molécula que contiene la información genética de prácticamente todos los seres vivos. Existen algunos virus cuyo material genético está en la molécula de ARN.

Los ácidos nucleicos realizan funciones biológicas importantes. El ADN presenta dos: dirigir la replicación durante la división celular, y dirigir la transcripción de las moléculas complementarias del ARN. En cambio, las funciones del ARN son numerosas y más variadas. Algunas de ellas son (1):

- el ARN mensajero (ARNm) especifica la secuencia de los polipéptidos para su síntesis en los ribosomas, es decir, sirve de molde para la síntesis de proteínas
- el ARN de transferencia (ARNt) transporta los aminoácidos durante la síntesis proteica
- el ARN ribosómico (ARNr) tiene una función estructural, ya que constituye dos terceras partes de los ribosomas. Son importantes para la fijación del ARNm a los ribosomas (2)
- algunos ARN se asocian con proteínas específicas para formar ribonucleoproteínas que participan en el procesamiento del ARN y en la arquitectura celular. También se les llama ARN nucleares pequeños (ARNsn) (2)

La diversidad de las funciones y tipos del ARN ha llevado a muchos científicos a especular que el origen de la vida en la Tierra se debe a éste y no al ADN (3). Sin embargo, el objetivo de esta tesis no es la molécula del ARN y en adelante sólo se hará mención al ADN.

## 1.2 El tamaño y la composición química del ADN

Antes de hablar acerca de la estructura química del ADN, vale la pena hacer la reflexión sobre su tamaño. El ADN aislado de las células humanas mide 2 m de largo. El diámetro de la molécula es muy pequeño, sólo  $2 \times 10^{-9}$  m. Esto, comparado con su longitud, es sorprendente. Es decir, cada célula de nuestro cuerpo contiene una molécula más larga que la estatura promedio de un ser humano.

Una célula en promedio mide alrededor de  $10^{-5}$  m. Para que el ADN quede dentro de la célula debe reducir su tamaño de alguna manera. El factor de compactación del ADN es de 10 000 (3).

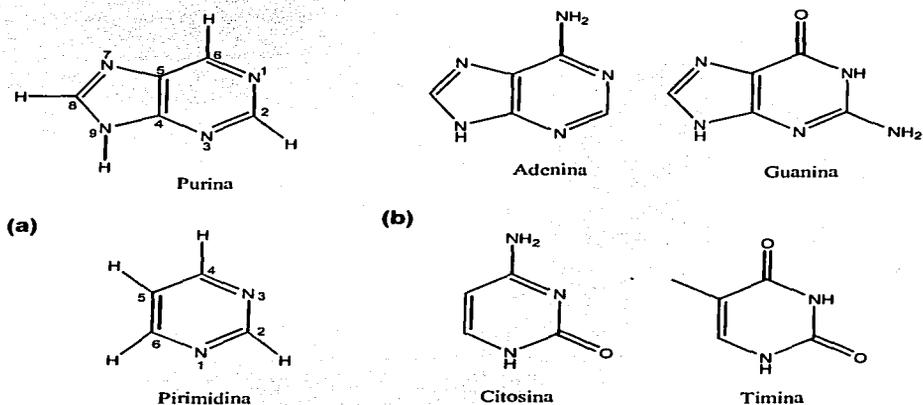
El ADN se compone de unidades monoméricas, llamadas desoxinucleótidos, dispuestas en forma de un polímero. Cada nucleótido está constituido de tres partes: una base nitrogenada, un azúcar y un fosfato.

Las bases nitrogenadas pueden ser de cuatro tipos diferentes, que pertenecen a una clase de compuestos heterocíclicos que contiene nitrógeno, llamadas purinas y pirimidinas (Figura 1.1 (a)). Estas moléculas son aromáticas y planas. Las bases purínicas son adenina (A) y guanina (G) y las pirimidínicas citosina (C) y timina (T) (Figura 1.1 (b)). Así, sólo varían las cuatro bases en cada nucleótido quedando los mismos azúcares y fosfatos a lo largo de la cadena.

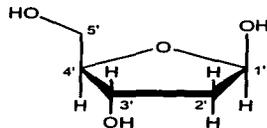
La composición de las bases nitrogenadas del ADN se define por la regla de Chargaff. Esta regla indica que, en el ADN, la cantidad de los residuos de adenina es igual a la de la timina ( $A=T$ ), y la cantidad de los residuos de la guanina es igual a la de la citosina ( $G=C$ ). La regla de Chargaff es cierta salvo algunas excepciones (en ciertos virus), donde existe sólo una cadena de ADN. Esta regla fue descubierta por Erwin Chargaff alrededor de 1940. Además Chargaff encontró que la composición de las bases es característica para cada organismo y no depende de factores como el tejido de dónde se tomó la muestra, la edad del organismo, el estado nutricional y otros factores ambientales.

El azúcar es una pentosa, es decir, un anillo cíclico de cinco miembros, llamado 2-desoxirribosa. La Figura 1.2 muestra la estructura de este azúcar. La desoxirribosa está

ligada al N9 de una purina o al N1 de una pirimidina por medio de un enlace beta N-glicosídico del C1' (Figura 1.4). En el enlace establecido no hay libertad de rotación, de manera que los nucleótidos pueden existir como conforméromos *syn* y *anti* (Figura 1.3). La única manera de interconvertir estos conforméromos es rompiendo el enlace. Así en la naturaleza pueden existir ambos tipos, sin embargo predominan los *anti* y son los que forman la doble cadena del ADN (2).

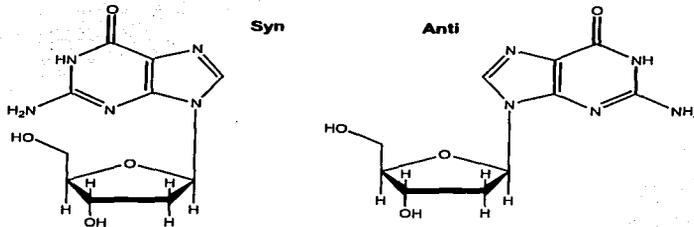


**Figura 1.1** (a) Estructuras químicas de la purina y la pirimidina. La numeración esta dada de acuerdo al sistema internacional. (b) Estructuras de las bases nitrogenadas, que forman parte del ADN.



2'-Desoxirribosa

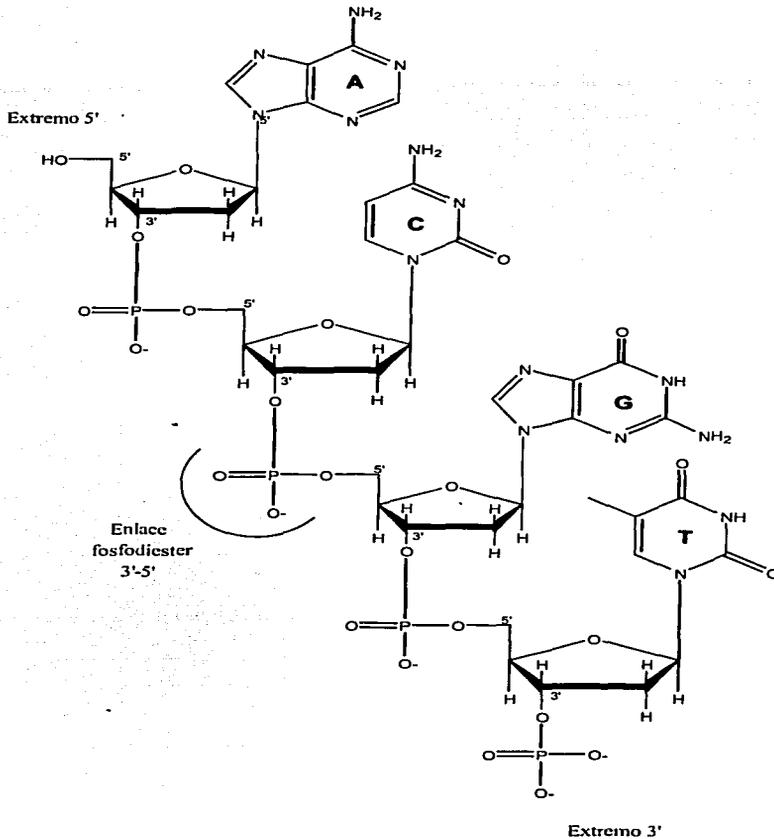
**Figura 1.2** Estructura química del azúcar 2'-desoxirribosa, que forma parte del ADN. Los átomos del azúcar se numeran agregando una comilla, C'.



**Figura 1.3** Los conformémeros syn y anti que forman los nucleósidos. Se observa que existe el impedimento estérico en el conformémero syn, sobre todo cuando se une el grupo fosfato en la posición C5'.

Además, los nucleótidos contienen un grupo fosfato esterificado en los grupos hidroxilo del azúcar. Para formar una cadena del ADN, los nucleótidos se unen a través de los grupos fosfato mediante un enlace fosfodiéster que forma el puente entre las posiciones 3' y 5' del azúcar (Figura 1.4). El compuesto tiene polaridad y dirección: un extremo tiene terminal 5'-hidroxilo o fosfato y el otro 3'-fosfato o hidroxilo. También se observa que el ADN tiene una carga negativa debida a los grupos fosfato (carga de -2). De hecho no existe como un ácido libre, sino como una sal (5).

Como acabamos de ver, existen cuatro tipos diferentes de nucleótidos debido a las distintas bases. La secuencia de los nucleótidos en la cadena del ADN define toda la



**Figura 1.4** Una parte de la molécula del ADN representada con sus cuatro bases: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T), unidas al azúcar 2'-desoxirribosa por medio del enlace *N*-glucosídico. La estructura se mantiene unida por los enlaces fosfodiéster entre los azúcares. La cadena tiene polaridad, es decir dirección, que se representa en la orientación 5' a 3'.

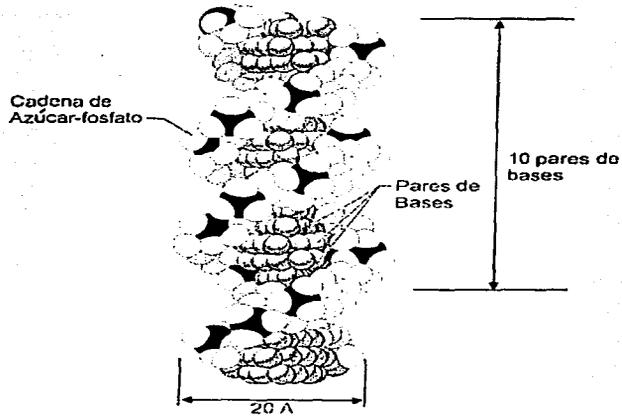
información contenida en la molécula, lo que se conoce como el código genético (6). Por ejemplo, un polinucleótido de 1000 nucleótidos de longitud, puede acomodarse de  $4^{1000}$  formas diferentes, todas distintas entre sí (4). Si pensamos en la longitud del ADN en humanos y en el número de nucleótidos que puede albergar, el número de posibles combinaciones es impresionante. Para que el ADN pueda cumplir con su función de almacenaje de la información genética, es esencial una variación de esta magnitud en la estructura molecular.

### **1.3 La doble hélice**

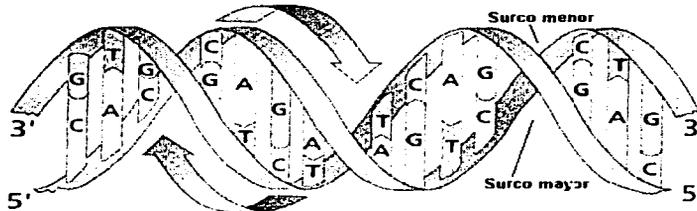
Los componentes del ADN son los fosfatos, los azúcares y las bases nitrogenadas. Los fosfatos y los azúcares son muy solubles en agua, pero las bases nitrogenadas son insolubles en agua y solubles en ácidos débiles (3). Debido a que el ambiente acuoso de las células tiene un pH neutro, las bases nitrogenadas son prácticamente insolubles. Esta observación es muy importante, puesto que el ambiente celular que rodea al ADN es acuoso y neutro. Por lo tanto, el ADN se debe acomodar en una estructura de tal forma que las bases queden al centro protegidas del agua, y los fosfatos y los azúcares queden en contacto con el agua. Esto se logra mediante la estructura de doble hélice descrita por James Watson y Francis Crick (5,6). El modelo de Watson y Crick no solamente describe la estructura del ADN sino también propone un mecanismo molecular de la herencia. La estructura del ADN de la doble hélice se presenta en la Figura 1.5.

Las características principales del modelo de Watson y Crick son las siguientes:

- El ADN consiste de dos cadenas de polinucleótidos enrolladas hacia la derecha, alrededor de un eje central, formando una doble hélice de un diámetro de 20 Å.
- Las dos cadenas son antiparalelas, es decir, la orientación C3'-C5' va en sentidos contrarios, como se muestra en la Figura 1.6.
- Las dos cadenas del ADN se mantienen unidas gracias al enlace de puentes de hidrógeno entre las bases, que forman cada par de bases. El par de bases es plano y perpendicular al eje de la hélice. Solamente se permite apareamiento específico



**Figura 1.5** Representación esquemática de la doble hélice del ADN. El diámetro de la doble hélice es de 20 Å y la vuelta completa contiene 10 pares de bases, lo cual mide 34 Å.



**Figura 1.6** Esquema de las dos cadenas antiparalelas del ADN, es decir que corren en sentidos contrarios.

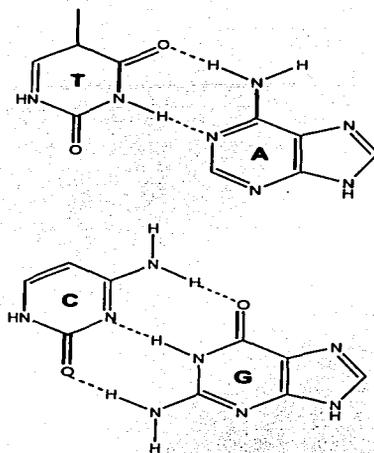
entre las bases (6) como se muestra en la Figura 1.7, lo que se conoce como complementariedad. La complementariedad se discute más adelante.

- La vuelta completa de la hélice contiene 10 pares de bases que están apiladas unas sobre otras con una distancia de 3.4 Å entre ellas. De esta manera, cada vuelta completa del ADN mide 34 Å.
- A lo largo de la molécula se observa un surco mayor y un surco menor (Figura 1.6) que se alternan.

La condición antiparalela de las dos cadenas es muy importante, ya que de no ser así no sería posible la interacción entre las bases nitrogenadas y no se podría construir la doble hélice. La estructura del ADN y el apareamiento de las bases en la cadena de los azúcares y fosfatos, dan lugar al surco mayor y al surco menor. Estos surcos tienen importancia en la unión de las proteínas al ADN, sobre todo las proteínas reguladoras (2). Las proteínas se unen a los átomos de los nucleótidos que quedan expuestos en los surcos de manera específica, sin destruir la doble hélice.

Una de las características más importantes del modelo de Watson y Crick es la complementariedad entre las bases. Solamente es posible la unión entre la adenina y la timina (A-T) y entre la guanina y la citosina (G-C). Como ya se había mencionado, las bases se mantienen juntas mediante enlaces de puente de hidrógeno. En este caso hay un enlace entre los hidrógenos, el nitrógeno y el oxígeno de las bases. En la Figura 1.7 se aprecia que en el par A-T hay dos puentes de hidrógeno mientras que en el par G-C hay tres enlaces de este tipo. Si se hubieran permitido emparejamientos de otro tipo se distorsionarían las dimensiones del ADN. Por el otro lado, la complementariedad de las bases propuesta por Watson y Crick da una explicación a la regla de Chargaff.

La restricción en el apareamiento de las bases provoca que, durante la división de la célula, la secuencia de las bases no cambie libremente al replicarse el ADN. Sin la restricción la idea de un código genético no existiría, debido a que lejos de permanecer una estructura dada, ésta se modificaría de generación en generación. De hecho, pequeños cambios en la secuencia de las bases pueden provocar cambios drásticos en las funciones vitales de las células, llevando hasta la muerte celular en los casos más graves.



**Figura 1.7** Pares de bases de Watson-Crick, timina y adenina (arriba) y citosina y guanina (abajo).

El modelo de Watson y Crick describe una estructura ideal del ADN. Las investigaciones recientes proporcionan datos de que la estructura real varía ligeramente. Así, en cada vuelta completa del ADN hay 10.4 pares de bases en vez de 10, y cada par de bases está girado  $36^\circ$  sobre el eje del ADN en vez de los  $34.6^\circ$  del modelo clásico.

Lo que mantiene a la doble hélice parcialmente unida son los puentes de hidrógeno entre las pares de bases enlazadas. Aunque este enlace es sumamente importante en el ADN, lo cierto es que es muy débil y no puede estabilizar la estructura lo suficiente, aunque sean millones a lo largo de la molécula. La estabilidad de la estructura del ADN se debe a las interacciones hidrofóbicas. Las bases no son solubles en agua y por lo tanto forman la parte central de la doble hélice. Se apilan unas sobre otras de tal manera que el agua queda excluida de la estructura (3).

Las bases nitrogenadas del ADN contienen grupos funcionales oxo- y amino- y además son compuestos aromáticos, lo cual les permite tener tautomerismo ceto-enol y amina-imina. En la Figura 1.8 se presentan estos dos tipos de tautomerismo. En las condiciones fisiológicas únicamente se favorecen las formas amino y ceto, lo cual restringe la estructura del ADN a formar la doble hélice descrita por el modelo de Watson y Crick (6).



**Figura 1.8** Tautomerismo de los grupos funcionales amino- (izquierda) y oxo- (derecha) de las bases nitrogenadas

Los ángulos de rotación y de torsión en la cadena de azúcares y fosfatos están restringidos debido a la interferencia estérica por los grupos. Si la cadena fuera completamente libre de girar, es probable que no existiera la doble hélice estable.

La estructura del ADN también está restringida por cambios conformacionales en los azúcares, como se describió anteriormente. Solamente es posible tener los conformeros *anti* de los azúcares unidos a las bases. Esta condición permite únicamente un arreglo determinado de los grupos en los nucleótidos.

## 1.4 Función biológica del ADN

El ADN es el material genético y tiene varias características importantes, como la replicación, el almacenaje de la información, la expresión de esta formación y la variación por mutación. La estructura misma del ADN y la secuencia de las bases sirve como un almacén de la información genética que está codificada.

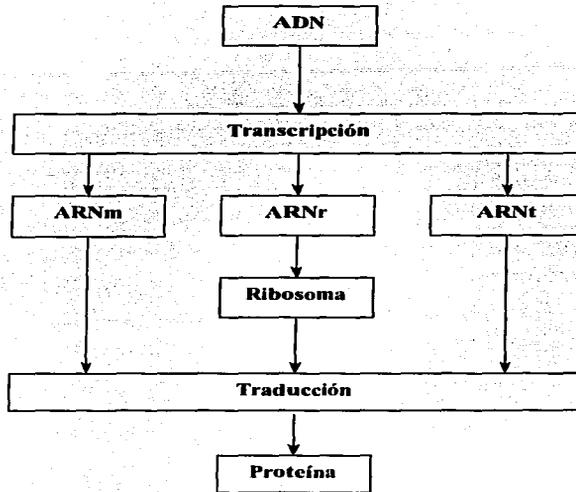
La replicación se refiere al proceso durante el cual el ADN hace una copia de sí mismo para distribuir la información genética hacia sus descendientes. Para que este

proceso sea altamente efectivo y específico, la estructura de la doble hélice es muy conveniente. Watson y Crick también proponen un modelo de la replicación de acuerdo con la estructura del ADN. Este es muy sencillo y consiste en lo siguiente. La molécula del ADN se separa en sus dos cadenas y cada una de ellas sirve como plantilla sobre la cual se sintetiza una cadena nueva y complementaria. De esta forma se obtienen dos moléculas del ADN al mismo tiempo, cada una de las cuales es un híbrido de la cadena vieja y la cadena recién sintetizada.

La secuencia lineal de los nucleótidos se define como un gen, unidad funcional de la herencia. Los productos de la actividad de los genes o de su expresión son las proteínas, que se componen de aminoácidos. Sólo cuatro nucleótidos producen a los 20 aminoácidos, por lo que se necesitará más de un nucleótido para especificar cada aminoácido. En efecto, tres nucleótidos definen a un aminoácido. Esto compone al llamado código genético. En esencia es el mismo código genético para todos los organismos vivos, salvo algunas excepciones. Para que la información contenida en el ADN se transforme en su producto final, es decir una proteína, deben ocurrir varios procesos, que se esquematizan en la Figura 1.9.

El proceso inicial es la transcripción cuyo resultado es la síntesis de los tres tipos del ARN: ARNm, ARNt y ARNr. Primero el ADN produce al ARNm, que puede salir del núcleo hacia los ribosomas donde se producen las proteínas. Allí se lleva a cabo el proceso de traducción en el que participa el ARNt. El ARNt está unido a diferentes aminoácidos y se puede emparejar con la secuencia complementaria del ARNm. El ARNr participa en este proceso ayudando a que el ARNt quede alineado con el ARNm y las series de aminoácidos pueden unirse a través de enlaces químicos.

La mutación es un cambio en la secuencia lineal de los nucleótidos, o, dicho de otra manera, es un error en el almacenaje de la información genética, que se puede reflejar en la expresión de esta información y propagarse por replicación (4). El proceso de mutación es la base de la variabilidad de los organismos vivos y de la evolución. Existen mutaciones espontáneas que se producen en la naturaleza, e inducidas que se producen como resultado de la influencia de cualquier otro factor. Así, las mutaciones pueden interferir con las funciones biológicas de las células, provocando problemas serios.



**Figura 1.9** Esquema del flujo de la información en el interior de las células en el que participan el ADN, el ARN y las proteínas.

Aquí únicamente nos interesan los cambios que afectan de manera directa la estructura del ADN, en especial, aquellos que ocurren debido a la interacción con los metales.

### **1.5 Bases moleculares de la mutación**

El código genético está constituido por tripletes de nucleótidos que especifican un aminoácido. Un cambio en una sola base es suficiente para producir una mutación. Estos cambios pueden ocurrir por sustitución de un nucleótido, en las llamadas mutaciones puntuales. Las mutaciones por sustitución pueden ser de dos tipos: de transición o de transversión. En el primero, se cambia una purina por otra purina o una pirimidina por otra pirimidina. En el segundo, se cambia una purina por una pirimidina. Estas

mutaciones provocan cambios en el significado de la lectura del gen, es decir, el gen se sigue leyendo pero el aminoácido producido será incorrecto.

Otro tipo de mutaciones son la inserción o la delección de uno o más nucleótidos en cualquier lugar del gen. Dado que la lectura de la secuencia de nucleótidos ocurre de tres en tres, el aumento o la disminución de un nucleótido altera todos los tripletes posteriores del gen provocando lo que se conoce como cambios en la fase de lectura.

En la sección anterior hablamos de los cambios tautoméricos que se producen en las bases nitrogenadas. Si la base cambia su forma tautomérica se puede emparejar con una base no complementaria durante la replicación. En la siguiente replicación las bases se separan y ahora pueden unirse a sus bases complementarias. El resultado final de este proceso es que, por una conversión tautomérica momentánea, se introduce un error en la nueva cadena del ADN.

Hay un tipo de mutaciones en el cual se pierde una base nitrogenada de la estructura de la doble hélice del ADN intacta. Usualmente se da en las purinas (guanina y adenina) formando sitios apurínicos. Sin embargo, también es posible la formación de sitios apirimidínicos. Una base se puede perder si se rompe el enlace glucosídico que une la desoxirribosa al anillo de la purina. Esto ocurre espontáneamente debido a la termolabilidad del enlace, pero las células tienen un mecanismo molecular para reparar este tipo de daños.

Las mutaciones se pueden inducir por mutágenos químicos, como son los análogos de bases o agentes alquilantes, entre otros. Los análogos de bases son capaces de sustituir a las purinas o pirimidinas durante la síntesis de los ácidos nucleicos. Los agentes alquilantes ceden grupos alquilo como  $\text{CH}_3$ - ó  $\text{C}_2\text{H}_5$ - a grupos amino o ceto de los nucleótidos. Ambos tipos de mutágenos provocan cambios en el emparejamiento de las bases llevando a las mutaciones llamadas de transición. Los emparejamientos erróneos también pueden ser provocados por radicales de oxígeno como el peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y los superóxidos ( $\text{O}_2^-$ ).

Estas sólo son algunas de las mutaciones que podrían interesarnos durante el análisis de la estructura de la guanina-AI. El interés principal se basa en las interacciones de los metales con las bases nitrogenadas. Aunque los cationes principalmente interactúan con los grupos fosfato, también existen interacciones menores con las

bases. Recientemente se ha reportado la capacidad de los metales para interrumpir los procesos de la replicación y la transcripción estabilizando tautómeros del ADN que no son compatibles con el modelo de Watson-Crick (7,8). La adición de los metales provoca cambios en la acidez de los hidrógenos, lo cual a su vez cambia las energías de tautomerización (7), debido a lo cual es posible la formación de tautómeros raros o menores, que afectan el apareamiento de las bases (8). También se ha visto que los metales participan en la formación de los compuestos de oxígeno reactivos, o que pueden participar oxidando el ADN directamente si están en un estado de oxidación elevado. Sin embargo, la acción mutagénica depende de cada metal en particular (7).

## **Bibliografía**

- (1) Voet, D., Voet, J. G. (1995). *Biochemistry*; J. W. Sons, 2d ed., USA : cap. 28.
- (2) Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W. (1997). *Bioquímica de Harper; Manual Moderno*, 14<sup>a</sup> ed., México D.F., México: cap. 35, 37.
- (3) Calladine, C. R., Drew, H. R. (1997). *Understanding ADN: the molecule & how it works*; Academic Press, 2<sup>nd</sup> ed., San Diego, USA: cap. 1, 2.
- (4) Klug, W. S., Cummings, M. R. (1999). *Conceptos de genética*; P. Hall, 5<sup>a</sup> ed., Madrid, España: cap. 10.
- (5) Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953). "A structure for deoxyribose nucleic acid." Nature **171**: 737.
- (6) Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953). "Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid." Nature **171**: 964.
- (7) Muller, J., Sigel, R. K. O., Lippert, B. (2000). "Heavy metal mutagenicity: insights from bioinorganic model chemistry." J. Inorg. Biochem. **79**(261).
- (8) Sponer, J., Sponer, J. E., Gorb, L., Leszczynski, J., Lippert, B. (1999). "Metal-stabilized rare tautomers and mispairs of ADN bases: N6-metalated adenine and N4-mataleted cytosine, theoretical and experimental views." J. Phys. Chem. A **103**: 11406.

## **2. Antecedentes particulares**

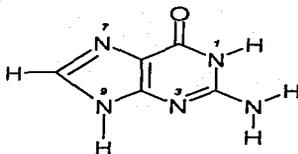
# **Estudio de los compuestos metálicos con las bases del ADN**

El estudio de los compuestos que forman los metales con bases del ADN provee de información termodinámica y estructural relevante para analizar la transferencia de carga a lo largo del ADN, así como la influencia de los metales sobre los procesos biológicos que involucran a esta molécula. El objetivo de este capítulo es presentar información actual sobre las interacciones de bases nitrogenadas con los metales. Primero se da un enfoque biológico y se presenta la influencia de la unión de metales en el daño que se puede provocar al ADN. Después, se discute la idea de la formación de alambres

moleculares con esta molécula. Finalmente se presentan los resultados experimentales en los cuales se basa la investigación teórica de esta tesis.

## 2.1 Interacción del ADN con metales: enfoque biológico

El estudio de los compuestos metálicos con las bases nitrogenadas ayuda a entender las mutaciones producidas por la interacción de metales con el ADN. En estudios previos se ha reportado que los cationes metálicos tienen afinidad por la posición N7 de la guanina (en la Figura 2.1 se muestra la numeración de los átomos de la guanina) y se ha establecido que éste es el mejor sitio de la unión de los metales (1,2). Por ejemplo, el ion  $Zn^{2+}$  se ha encontrado fuertemente unido al sitio N7 en las secuencias de genes en algunos organismos. Los iones  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  y  $Cd^{2+}$  estabilizan la formación de tripletes purina-purina-pirimidina, lo cual sucede posiblemente a través de la unión con el átomo N7. La interacción del metal con este nitrógeno también es importante para estabilizar algunos ADNs y ARNs, incluyendo al ARNt. Además se reporta que la actividad de algunos agentes quimioterapéuticos que contienen metales depende de la unión de estos metales a este sitio. La existencia de las interacciones metal-N7 se ha comprobado por estudios espectroscópicos (2).



**Figura 2.1.** La numeración aceptada para los átomos en la molécula de la guanina.

Los estudios teóricos de las interacciones metal-base nitrogenada se han enfocado a los compuestos donde los cationes metálicos se unen al N7 (2-4). Por esto se conoce muy poco acerca de la unión de los cationes metálicos a otros sitios de la guanina. Principalmente se han estudiado interacciones con cationes divalentes (1-5), pero poco se sabe de la afinidad de los metales neutros y no se han estudiado interacciones con el

aluminio (1-5). Esta tesis se enfoca en las interacciones entre el aluminio y la guanina, Para esto se buscan todos los sitios posibles para la unión del aluminio a la guanina.

## **2.2 Interacción del ADN con metales: enfoque no biológico. Alambres moleculares**

El ADN es una molécula única por las propiedades que le permiten cumplir con las funciones del material genético. Las mismas características han despertado recientemente un interés no biológico hacia esta molécula. En particular, con la aparición de la nanotecnología y la electrónica a nivel molecular se ha explorado la idea de utilizar al ADN como un alambre molecular en los aparatos electrónicos y en la computación molecular (6).

La principal característica que hace al ADN útil para las aplicaciones en la electrónica molecular es la aromaticidad de la doble hélice, debida al apilamiento de las bases que contienen electrones  $\pi$ . La idea consiste en que las bases apiladas dentro de la doble hélice proporcionan una ruta para la migración de la carga. Esta propuesta fue hecha por primera vez en los años sesenta (7). Sin embargo, todavía no está claro si el ADN puede o no transportar cargas eléctricas.

En la mayoría de los experimentos en este campo, un donador o un aceptor se intercala en la estructura del ADN, o se une químicamente a la secuencia de oligonucleótidos conocida. Los centros metálicos formados por la unión de metales con las bases del ADN también pueden funcionar como aceptores y donadores de electrones. Estos compuestos se utilizan para estudiar el transporte de carga a través de las cadenas del ADN (8-13). Sin embargo, el estudio de transporte de carga no solamente tiene importancia para crear los alambres moleculares, también es un factor muy importante en el daño oxidativo y en los procesos de reparación (11,12). Los resultados experimentales sugieren que la base del ADN más fácilmente oxidada es la guanina (11), por lo que es el blanco principal para el daño oxidativo causado por la transferencia de electrones en el ADN.

Se han sugerido varias teorías para el mecanismo de transporte de carga en el ADN. Recientemente se han reportado dos mecanismos muy distintos: vía

superintercambio y vía huecos (6, 14, 15). Se ha demostrado que el único mecanismo factible para el transporte de carga en la secuencia mixta del ADN (aquella que se compone de diferentes pares de bases) es el mecanismo de huecos (6,14). En cambio, en las secuencias que contienen solamente los mismos pares de bases (G-C o A-T) se pueden dar ambos. En el primer mecanismo, las bases en apilamiento  $\pi$  separan a un donador de un aceptor de electrones, a manera de puente (15). De acuerdo con este mecanismo, la transferencia de electrones no depende de la distancia entre el donador y el aceptor. En el segundo mecanismo, se crean túneles de cargas entre las bases del ADN que tienen potencial redox similar, de tal manera que la transferencia de la carga a lo largo del ADN consiste en una serie de pequeños túneles (14). La carga positiva se transporta por el proceso de oxidación entre las bases de guanina (14,16), ya que su potencial redox es el más bajo de todas las bases. La carga negativa es conducida por el proceso de reducción entre las bases de timina o citosina, ya que poseen potenciales redox similares. El rango de los saltos depende de la distancia que existe entre las guaninas vecinas (14). Esto es válido para cualquier tipo de secuencias, ya que en cada par de bases existe una pirimidina y una purina. La transferencia de carga por huecos a través de los oligonucleótidos sintéticos ocurre en un rango de tiempo de picosegundos y microsegundos (13;15).

En el último mecanismo, teóricamente se esperaría que el movimiento de la carga dentro del ADN se viera afectado por los rearrreglos moleculares de las bases (6). Sin embargo, esta posibilidad no se ha investigado con detalle teóricamente. También se espera que la estructura de los orbitales moleculares de las bases afecte directamente al transporte de carga a través del sistema base ADN-metal (17). La cuestión del probable efecto que tendría un rearrreglo molecular en las posiciones de orbitales HOMO en un alambre constituido de G-C, aún no se ha abordado teóricamente (6). Si el efecto es significativo, se esperaría que el desorden introducido por tales rearrreglos se viera reflejado en la eficiencia del transporte de carga.

Para explicar el papel que juegan los metales neutros en la transferencia de carga por la molécula del ADN, es importante estudiar con detalle la estructura electrónica de los compuestos formados por las interacciones de metales con las bases aisladas. Los

estudios de espectros de fotoionización en fase gas de los sistemas ADN-metal proveen información relevante acerca de la estructura electrónica de las bases del ADN y de los efectos que tienen en ella los metales.

### 2.3 Resultados experimentales

El estudio teórico del compuesto guanina-Al presentado en esta tesis se apoya en los resultados experimentales obtenidos por Pedersen y Simard (18). Este experimento se realiza en fase gaseosa, por ablación láser de un polvo comprimido compuesto de aluminio y guanina. Las especies generadas de guanina<sub>m</sub>-Al<sub>n</sub> sufren la expansión adiabática en la primera cámara de vacío. Luego son introducidas en la segunda cámara de vacío dónde se ionizan usando un láser de longitud de onda variable. Para detectar la ionización se utiliza un detector de masas por fotoionización.

La extrapolación de los datos a partir de la fase gas para los sistemas biológicos requiere de un conocimiento de los efectos del disolvente. La importancia del disolvente en estos sistemas se refleja en la gran diferencia que existe entre la estabilidad relativa de las formas tautoméricas de las bases del ADN libres del metal, en un ambiente acuoso y en un ambiente gaseoso (18). Para tener una idea de los efectos del disolvente se realizó un estudio de microsolvatación de guanina-Al con NH<sub>3</sub>. El gas NH<sub>3</sub> (< 0.05%) se introduce en la cámara junto con un gas acarreador (He). En este trabajo no se analiza la interacción entre la guanina-Al y el amoniac, solamente se discute la geometría de los compuestos formados por la unión entre el Al y la guanina. El estudio teórico detallado de las interacciones con NH<sub>3</sub> y los probables efectos que éste puede tener sobre la guanina-Al se investigan en un trabajo posterior de Marco Vinicio Vázquez González (19).

En el experimento se observa que la formación de guanina-Al es el proceso dominante. Esta observación es consistente con el hecho de que la ablación por láser es una técnica útil para introducir aductos metálicos en biomoléculas en fase gas (18). Disminuyendo la longitud de onda del láser de ionización se observa que la intensidad de la señal se reduce y pasa a cero en  $5.6 \pm 0.1$  eV. Así, el valor de  $5.6 \pm 0.1$  eV corresponde a la aparición de la señal y se puede asociar con la energía de ionización del compuesto.

Con la introducción del  $\text{NH}_3$  se observa una disminución de la energía de ionización en el espectro de fotoionización, obteniendo un valor que corresponde a  $4.65 \pm 0.01$  eV.

De esta manera, experimentalmente se obtienen dos isómeros del compuesto guanina-Al, uno que corresponde a la energía de ionización de  $5.6 \pm 0.1$  eV, y el otro, que corresponde a  $4.65 \pm 0.01$  eV. Para conocer la geometría de cada uno de estos isómeros se llevan a cabo los cálculos teóricos, que por medio de la comparación de las energías de ionización teóricas y experimentales, permitirán identificar las estructuras de guanina-Al.

## Bibliografia

- (1) Muller, J., Sigel, R. K. O., Lippert, B. (2000). "Heavy metal mutagenicity: insights from bioinorganic model chemistry." J. Inorg. Biochem. **79**(261).
- (2) Sponer, J., Sabat, M., Gorb, L., Leszczynski, J., Lippert, B., Hobza, P. (2000). "The effect of metal binding to the N7 site of purine nucleotides on their structure, energy, and involvement in base pairing." J. Phys. Chem. B **104**: 7535.
- (3) Sponer, J., Burda, J. V., Sabat, M., Leszczynski, J., Hobza, P. (1998). "Interaction between the guanine-cytosine Watson-Crick ADN base pair and hydrated group IIa ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) and group IIb ( $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ) metal cations." J. Phys. Chem. A **102**: 5951.
- (4) Burda, J. V., Sponer, J., Hobza, P. (1996). "Ab Initio Study of the Interaction of Guanine and Adenine with Various Mono- and Bivalent Metal Cations ( $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ;  $Cu^+$ ,  $Ag^+$ ,  $Au^+$ ;  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ;  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ , and  $Hg^{2+}$ )." J. Phys. Chem. **100**: 7250.
- (5) Sponer, J., Sponer, J. E., Gorb, L., Leszczynski, J., Lippert, B. (1999). "Metal-stabilized rare tautomers and mismatches of ADN bases: N6-metalated adenine and N4-metalated cytosine, theoretical and experimental views." J. Phys. Chem. A **103**: 11406.
- (6) Berlin, Y. A., Burin, A. L., Ratner, M. A.; (2000). "ADN as a molecular wire." Superlattices and Microstructures, **28**(4): 241-252.
- (7) Eley, D. D., Spivey, D. I. (1961). "Semiconductivity of organic substances." Farad. Soc. Trans. **58**: 411.
- (8) Murphy, C. J., Arkin, M. R., Jenkins, Y., Ghatlia, N. D., Bossmann, S. H., Turro, N. J., Barton, J. K. (1993). "Long-range photoinduced electron transfer through a ADN helix." Science **262**: 1025.
- (9) Murphy, C. J., Arkin, M. R., Jenkins, Y., Ghatlia, N. D., Bossmann, S. H., Turro, N. J., Barton, J. K. (1994). "Fast photoinduced electron transfer through ADN intercalation." Proc. Natl. Acad. Sci. USA **91**: 5315.

- (10) Arkin, M. R., Stemp, E. D. A., Holmlin, R. E., Barton, J. K., Hormann, A., Olson, E. J. C., Barbara, P. F. (1996). "Rates of ADN-mediated electron transfer between metallointercalators." Science **273**: 475.
- (11) Hall, D. B., Holmlin, R. E., Barton, J. K. (1996). "Oxidative ADN damage through long-range electron transfer." Nature **382**: 731.
- (12) Kelley, S. O., Holmlin, R. E., Stemp, E. D. A., Barton, J. K. (1997). "Photoinduced electron transfer in ethidium-modified ADN duplexes: dependence on distance and base stacking." J. Am. Chem. Soc. **119**: 9861.
- (13) Stemp, E. D. A., Holmlin, R. E., Barton, J. K. (2000). "Electron transfer between metal complexes bound to ADN: variations in sequence, donor, and metal binding mode." Inorganica Chimica Acta **297**: 88.
- (14) Giese, B., Wessely, S., Spormann, M., Lindemann, U., Meggers, E., Michel-Beyerle, M. E. (1999). "On the mechanism of long-range electron transfer through ADN." Angew. Chem. Int. Ed. **38**: 996.
- (15) Lewis, F. D., Wu, T., Liu, X., Letsinger, R. L., Greenfield, S. R., Miller, S. E., Wasielewski, M. R. (2000). "Dynamics of photoinduced charge separation and charge recombination in synthetic ADN hairpins with stilbenedicarboxamide linkers." J. Am. Chem. Soc. **122**: 2889.
- (16) Huels, M. A., Hahndorf, I., Illenberger, E., Sanche, L. (1998). "Resonant dissociation of ADN bases by subionization electrons." J. Chem. Phys. **108**: 1309.
- (17) Pedersen, D. B., Zgierski, M. Z., Denomme, S., Simard B. (2002). "Photoinduced charge-transfer dehydrogenation in a gas-phase metal-ADN base complex: Al-cytosine." J. Am. Chem. Soc. **124**(23): 6686.
- (18) Pedersen, D. B., Simard B., Martinez A., Moussatova A. (2003). "Stabilization of an unusual tautomer of guanine: photoionization of Al-guanine and Al-guanine(NH<sub>3</sub>)." aceptado a J. Phys. Chem.
- (19) Vázquez González, M. V. (2003). Estudio teórico de la interacción de compuestos de guanina-Al con NH<sub>3</sub>. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, México, D.F., en revisión.

# Objetivos

Se plantean las siguientes preguntas como objetivos de este trabajo:

- ¿Cuál es la geometría que tienen los isómeros de guanina-Al que se obtuvieron experimentalmente?
- ¿Qué tipo de enlace se forma entre el aluminio y la guanina?
- ¿Cómo se relacionan los resultados teóricos con los experimentales?
- ¿Cuáles son las características del sistema guanina-Al, en función de los orbitales moleculares? ¿De dónde sale el electrón durante la ionización? ¿Qué ocurre con la transferencia de carga en este compuesto?

### **3. Metodología**

## **Bases teóricas**

La descripción de la estructura externa de un objeto proporciona información parcial acerca de su naturaleza. Es imprescindible conocer la estructura interna del sistema para aprender más sobre su comportamiento y sus funciones. En este caso hablamos del ADN, una molécula singular en la naturaleza por su complicada estructura química, la cual le permite desarrollar una función única. El hecho de estar construida a partir de unidades repetitivas, que químicamente se comportan de manera semejante a lo largo del ADN, se puede aprovechar para estudiar las propiedades del conjunto. El conocimiento a través del estudio de un sistema compuesto por una molécula de guanina y un átomo neutro del aluminio, se utiliza y extiende a las demás unidades del ADN que tengan unido el aluminio, para así analizar la posibilidad de formar un alambre molecular.

Hoy día es importante estudiar los sistemas químicos con la mecánica cuántica, ya que ésta forma la base sobre la que se construye el modelo de la estructura electrónica de la materia. En este capítulo se describen brevemente los fundamentos de la mecánica cuántica, se analiza el átomo de hidrógeno y se revisa el tratamiento de las moléculas,

para llegar a las dos teorías actuales y a los métodos computacionales. Posteriormente se describe el método y se presenta el análisis del estudio para el sistema guanina-AI que se llevará a cabo en la presente tesis.

### **3. 1 Principios fundamentales de la mecánica cuántica**

Al inicio del siglo diecinueve se describieron tres principios fundamentales que revolucionaron a la física, sobre los cuales se construyó la teoría de la mecánica cuántica: la cuantización de la energía, la dualidad onda-partícula y el principio de incertidumbre.

#### Cuantización de energía

En 1900 Max Planck, para explicar la radiación del cuerpo negro, asumió que la energía de los electrones estaba cuantizada. Esto significa que la energía no es una cantidad continua sino discreta y proporcional a un número entero, múltiplo de la frecuencia, según la ecuación:

$$E = nh\nu \quad (3.1)$$

donde  $E$  es la energía,  $n$  es un número entero y positivo,  $h$  es una constante de proporcionalidad y  $\nu$  es la frecuencia. A la cantidad  $h$  se le llama constante de Planck y es una de las constantes fundamentales de la física. La constante de Planck tiene un valor de. La Ecuación 3.1 también se puede escribir como:

$$\Delta E = h\nu \quad (3.2)$$

En 1905 Einstein utilizó el concepto de la cuantización de la energía para explicar el efecto fotoeléctrico.

### Dualidad onda-partícula

La idea de que el electrón tiene ambos comportamientos, como partícula y como onda, fue propuesta por Louis de Broglie en 1924. El electrón tiene masa y tiene propiedades de onda, como la difracción y la reflexión. Matemáticamente esta afirmación se expresa como:

$$\lambda = \frac{h}{p} \quad (3.3)$$

donde  $\lambda$  es la longitud de onda,  $h$  es la constante de Planck y  $p$  es el momento o cantidad de movimiento. Dado que el momento se puede representar como producto de la masa por la velocidad,  $mv$ , la Ecuación 3.3 predice que la partícula tendrá una longitud de onda tal que:

$$\lambda = \frac{h}{mv} \quad (3.4)$$

### Principio de incertidumbre

Werner Heisenberg demostró que no es posible determinar exactamente y al mismo tiempo la región donde se encuentra el electrón y su momento. Es decir, si queremos localizar a la partícula en el espacio con una precisión  $\Delta x$ , entonces no podremos saber exactamente su momento. Si la precisión del momento es  $\Delta p$  y la precisión en la posición es  $\Delta x$ , entonces el principio de incertidumbre se expresa matemáticamente como:

$$\Delta x \Delta p \geq \frac{h}{4\pi} \quad (3.5)$$

Es importante notar que la incertidumbre no proviene de la técnica de medición experimental ya que es una propiedad intrínseca del sistema.

### 3.2 Ecuación de Schrödinger

La ecuación de Schrödinger es la ecuación fundamental de la mecánica cuántica y se formula de la siguiente manera:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (3.6)$$

Esta es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo. Para la mayoría de los problemas en química no es importante conocer la interacción de los átomos y las moléculas dependiente del tiempo, por lo que se puede utilizar la Ecuación 3.6. El operador  $\hat{H}$  se llama operador Hamiltoniano y se relaciona con la energía electrónica  $E$ . El operador Hamiltoniano tiene la siguiente forma:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + V(\vec{r}) \quad (3.7)$$

donde  $\nabla^2$  es Laplaciano ( $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$ ),  $m$  es la masa,  $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ . El primer término de la ecuación representa a la energía cinética y  $V(\vec{r})$  a la energía potencial.

Al resolver la ecuación de Schrödinger se obtiene la energía,  $E$ , y la función de onda,  $\Psi$ . La función de onda contiene toda la información acerca del sistema. Pueden existir varias soluciones a la ecuación de Schrödinger, que representan diferentes estados estacionarios. La energía más baja de todas corresponde al estado basal. La probabilidad de encontrar al electrón en cierta región del espacio es  $\Psi^2$ . Un orbital es la región del espacio real, que refleja la simetría de la función de onda, y cuyo volumen concentra una probabilidad importante de hallar al electrón.

La ecuación de Schrödinger se resuelve exactamente sólo para el átomo de hidrógeno y se tienen buenas aproximaciones para átomos hidrogenoides (con un solo electrón). Sin embargo, estos no nos sirven en química ya que son casos muy particulares. Además el principal interés está en las moléculas. El problema de más de dos cuerpos

(problema del hidrógeno) ya no tiene solución exacta y se vuelve muy complicado para moléculas grandes. Así aparece la necesidad de tener otros modelos y de desarrollar métodos aproximados.

### 3.3 Moléculas

Cualquier problema de la estructura electrónica de la materia se reduce a la resolución de la ecuación de Schrödinger. Para un sistema atómico o molecular de  $N$  electrones está dado que

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r})$$

donde la función de onda es  $\Psi = \Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)$  y el operador hamiltoniano está compuesto por la energía cinética ( $T$ ) y la potencial ( $V$ ):

$$\hat{H} = \hat{T}_n + \hat{T}_e + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3.8)$$

La energía cinética se compone de la suma de  $\nabla^2$  de todas las partículas en la molécula y la energía potencial de las interacciones entre cada par de partículas cargadas. Esto es, para el operador de la energía cinética de  $N_\alpha$  núcleos con masa  $M_\alpha$ :

$$\hat{T}_n = \sum_{\alpha=1}^{N_\alpha} \left( -\frac{\hbar^2}{2M_\alpha} \nabla_\alpha^2 \right) \quad (3.9)$$

el operador de la energía cinética de  $N$  electrones con masa  $m_e$ ,

$$\hat{T}_e = \sum_{i=1}^N \left( -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 \right) \quad (3.10)$$

el operador de la energía de repulsión núcleo-núcleo con cargas  $Z_\alpha$  y  $Z_\beta$ ,

$$\hat{V}_{nn} = \sum_{\alpha \neq \beta} \frac{1}{2} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{4\pi\epsilon_0 |\vec{R}_\alpha - \vec{R}_\beta|} \quad (3.11)$$

el operador de la energía de atracción núcleo-electrón,

$$\hat{V}_{ne} = \sum_{\alpha=1}^{N_\alpha} \sum_{i=1}^N \left( -\frac{Z_\alpha e^2}{4\pi\epsilon_0 |\vec{R}_\alpha - \vec{r}_i|} \right) \quad (3.12)$$

el operador de la energía de repulsión electrón-electrón,

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i \neq j} \frac{1}{2} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \quad (3.13)$$

El problema se vuelve demasiado complicado ya que por cada núcleo y por cada electrón se tienen tres coordenadas de posición (coordenadas esféricas polares). De esta manera se tienen que tomar en cuenta algunas aproximaciones.

### Aproximación de Born-Oppenheimer

Esta es la primera de las aproximaciones para simplificar la solución de la ecuación de Schrödinger. Se basa en que la masa de los núcleos es mucho más grande que la de los electrones. Por esta razón, se supone que los núcleos se mueven mucho más lentamente respecto a los electrones. De esta manera se puede decir que los núcleos tienen una posición fija, con relación al movimiento de los electrones. La aproximación de Born-Oppenheimer no es válida para algunos problemas, como por ejemplo, la descripción del espectro vibracional, ya que en este caso los núcleos no permanecen fijos.

Con esta aproximación, la Ecuación 3.8 se simplifica como se indica:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3.14)$$

quedando solamente los términos de la energía cinética de los electrones, la atracción núcleo-electrón y la repulsión interelectrónica. Sin embargo, el último término de la Ecuación 3.14 es directamente responsable de la dificultad en resolverla. Si no existiera la parte de repulsión interelectrónica, el operador Hamiltoniano se podría resolver con una suma de operadores Hamiltonianos de muchos átomos hidrogenoides.

Al aproximar la solución de la ecuación de Schrödinger para sistemas complejos, se usan dos teorías importantes: la teoría de Hartree-Fock y la teoría de funcionales de la densidad (TFD). Gracias a la aparición de las computadoras y de los métodos computacionales, se pueden resolver sistemas de muchos átomos usando cualquiera de las dos teorías.

### 3.4 Teoría de Hartree-Fock

La teoría de Hartree-Fock no es el objetivo del presente trabajo, ya que todos los cálculos de estructura electrónica fueron realizados con la teoría de funcionales de la densidad (TFD). Sin embargo, la teoría de Hartree-Fock es una de las teorías fundamentales, por lo que se mencionarán algunos de los puntos más importantes, sin entrar en mucho detalle.

#### Algunos aspectos acerca de las funciones de onda

La densidad de probabilidad de encontrar una partícula en el espacio se representa por  $|\Psi^2|$ . De tal manera, la función de onda debe estar normalizada, es decir, la integral de la densidad de probabilidad en todo el espacio debe ser igual a 1 para asegurar que se puedan encontrar N partículas en algún lugar del espacio. Esto se representa como:

$$\int |\Psi^2| dV = 1 \quad (3.15)$$

La Ecuación 3.15 representa la probabilidad de encontrar a la partícula.

Para los sistemas de muchos electrones, el operador  $\hat{H}$  y la  $\Psi$  depende de las coordenadas de todos los electrones. Así, la  $\Psi$  debe ser antisimétrica, lo que quiere decir que debe cambiar de signo después de un intercambio de coordenadas entre dos partículas idénticas. Esta condición resulta del Principio de exclusión de Pauli: dos electrones no pueden tener los cuatro números cuánticos iguales ( $n$ ,  $l$ ,  $m_l$ , y  $m_s$ ). En términos matemáticos, esto significa que debe satisfacerse la siguiente condición:

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) = -\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n) \quad (3.16)$$

Para escribir matemáticamente una función de onda para un átomo que tenga más de dos electrones es necesario introducir el concepto de espín-orbital.

#### Espín – orbital

El cuarto número cuántico, el espín, representa a la componente  $z$  del momento angular del espín electrónico y puede tomar valores de  $\pm \frac{1}{2}$  (1). El espín se define en términos de dos funciones,  $\alpha$  y  $\beta$ , donde  $\alpha$  tiene un valor de 1 para un espín electrónico hacia arriba y  $\beta$  tiene un valor de 1 para un espín hacia abajo. En la notación de  $\alpha(i)$  y  $\beta(i)$  se asigna un valor  $\alpha$  o  $\beta$  al electrón  $i$ .

El producto de un orbital molecular por el espín electrónico da un espín-orbital, cuyo significado es localizar un electrón con su espín (2). El espín-orbital se incluye como parte de la función de onda.

#### Determinantes de Slater

Es una tarea complicada la de construir las funciones de onda antisimétricas para  $N$  partículas. En los años treinta, Slater introdujo los determinantes para escribir la  $\Psi$  de un átomo con más de un electrón. Los elementos de estos determinantes son los espín-orbitales. Por ejemplo, para el átomo de helio, el determinante se escribe como sigue:

$$\Psi(1,2) = \begin{vmatrix} 1s\alpha(1) & 1s\beta(1) \\ 1s\alpha(2) & 1s\beta(2) \end{vmatrix} \quad (3.17)$$

Aquí cada fila corresponde a un electrón y cada columna corresponde a un espín-orbital. La función  $\Psi(1,2)$  de la Ecuación 3.17 se llama función de onda determinantal. Los determinantes tienen propiedades muy importantes, como son:

- cambian de signo después de un intercambio de columnas o filas.

$$\Psi(1,2) = \begin{vmatrix} 1s\alpha(1) & 1s\beta(1) \\ 1s\alpha(2) & 1s\beta(2) \end{vmatrix} = 1s\alpha(1)1s\beta(2) - 1s\beta(1)1s\alpha(2) = - \begin{vmatrix} 1s\beta(1) & 1s\alpha(1) \\ 1s\beta(2) & 1s\alpha(2) \end{vmatrix} \quad (3.18)$$

- son iguales a cero cuando dos filas o columnas son iguales.

$$\Psi(1,2) = \begin{vmatrix} 1s\alpha(1) & 1s\alpha(1) \\ 1s\alpha(2) & 1s\alpha(2) \end{vmatrix} = 0 \quad (3.19)$$

Así, las funciones de onda determinantes satisfacen el Principio de exclusión de Pauli. Primero, ya son antisimétricas, y segundo, si dos electrones tienen los mismos cuatro números cuánticos ocuparán el mismo espín-orbital y dos filas del determinante serán iguales. En el Ejemplo 3.19 se ve que si dos filas son iguales el determinante vale cero, por lo tanto, no es posible.

La función  $\Psi(1,2)$  de la Ecuación 3.17 no está normalizada. Para generalizar la escritura del determinante de Slater para un sistema de  $N$  electrones se requiere de una constante de normalización, que es  $1/\sqrt{N!}$ . La forma generalizada de escribir la función de onda determinantal para  $N$  electrones es:

$$\Psi(1,2,\dots,N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} u_1(1) & u_2(1) & \dots & u_N(1) \\ u_1(2) & u_2(2) & \dots & u_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_1(N) & u_2(N) & \dots & u_N(N) \end{vmatrix} = 0 \quad (3.20)$$

dónde las  $u$ 's son espín orbitales ortogonales. Así, la función de onda cambia de signo si se intercambian dos electrones (dos filas) y es cero (desaparece) si dos electrones ocupan el mismo espín-orbital (dos columnas idénticas) (1).

### Orbitales moleculares

Los orbitales moleculares se aproximan como combinaciones lineales de los orbitales atómicos. Estos últimos se conocen como funciones base y son predefinidas. La expresión matemática que define el orbital molecular es la siguiente:

$$\phi_i = \sum_{j=1}^N c_{ji} \chi_j \quad (3.21)$$

dónde los coeficientes  $c_{ji}$  se conocen como coeficientes de expansión del orbital molecular y las funciones base son  $\chi_1 \dots \chi_N$ .

### Método del Campo Autoconsistente

Para encontrar la función de onda, se escribe el determinante de Slater de donde sale la siguiente ecuación:

$$\hat{F}_i \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (3.22)$$

dónde  $\hat{F}_i$  es el operador Hamiltoniano efectivo llamado operador de Fock,  $\epsilon_i$  es la energía orbital y la  $\phi_i$  obtenida es el orbital de Hartree-Fock. Dado que para conocer la  $\phi_i$  de la Ecuación 3.21, las funciones base son predeterminadas y se conservan en el cálculo, las únicas variaciones que se presentan están en los coeficientes  $c_{ji}$ . Así el problema se reduce a buscar dichos coeficientes.

En los cálculos de Hartree-Fock se hace uso del teorema variacional. Este teorema dice que la energía  $E_\psi$  calculada correspondiente a la función de onda  $\psi$  siempre será mayor a la energía fundamental exacta  $E_0$ :

$$E_\psi \geq E_0 \quad (3.23)$$

De esta manera el problema se traduce en encontrar un conjunto de coeficientes que minimizan la energía de la función de onda resultante (2). Esto se logra mediante un procedimiento iterativo llamado Método del Campo Autoconsistente (SCF).

El Método del Campo Autoconsistente consiste en resolver la Ecuación 3.22 para los coeficientes y obtener una  $\phi_i$  con lo que se construye el operador de Fock y se obtiene una  $\phi_j$ . El procedimiento se repite hasta que  $\phi_i = \phi_j$ , es decir, que llegue a autoconsistencia. La convergencia ocurre cuando la energía es mínima.

Si durante la resolución de la ecuación 3.22 se añade la energía internuclear a la energía electrónica, se obtiene la energía total. Con las energías nucleares se obtiene una superficie de energía potencial (en la aproximación de Born-Oppenheimer) que determina la estructura y las relaciones energéticas de las moléculas

#### Teorema de Koopmans

Según el teorema de Koopmans, la energía  $\epsilon_i$  de la Ecuación 3.22 es la energía de ionización del electrón del orbital  $i$ -ésimo (1). Dicho de otra manera, si la adición o sustracción de un electrón no afecta el nivel de energía, entonces la energía de ionización corresponde a la energía del último orbital molecular ocupado (HOMO), y la afinidad electrónica corresponde a la energía del primer orbital molecular desocupado (LUMO) (3). El teorema de Koopmans no es muy exacto y tiene poco uso. Generalmente da mejores resultados para las energías de ionización (3).

### La energía de correlación

La teoría de Hartree-Fock considera a los electrones independientes uno del otro, por lo que se dice que no están correlacionados. Sin embargo, existe una correlación entre dos electrones con el mismo espín, porque no pueden ocupar el mismo orbital. De manera que el método Hartree-Fock no es exacto.

La energía de correlación se define como:

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF} \quad (3.24)$$

A pesar de que la energía de correlación generalmente es una fracción muy pequeña de la energía total, resulta ser comparable con la fuerza de los enlaces químicos. De hecho, la teoría de Hartree-Fock falla en las predicciones de los enlaces químicos en las moléculas, precisamente porque le falta considerar a la correlación (4). Por esta razón, existen estrategias para describir la correlación denominadas métodos post-Hartree-Fock. Los métodos de la correlación electrónica ya no se describirán en esta tesis ya que no forman parte de los objetivos.

### **3.5 Teoría de funcionales de la densidad**

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) permite reemplazar a la complicada función de onda de  $N$  electrones,  $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)$ , y su ecuación de Schrödinger asociada, por una densidad electrónica  $\rho(r)$  más sencilla y la ecuación correspondiente (4). Esto representa una gran ventaja, como veremos a continuación.

### La densidad electrónica

En un sistema electrónico, al número de electrones por unidad de volumen en un estado energético se le llama la densidad electrónica para dicho estado (# de electrones/volumen). La densidad electrónica se designa como  $\rho(r)$  y su fórmula en términos de  $\Psi$  es la siguiente (4):

$$\rho(r_1) = N \int \cdots \int |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)|^2 dx_1 \cdots dx_N \quad (3.25)$$

Esta es una función positiva que integra para el número total de electrones:

$$\int \rho(r) dr = N \quad (3.26)$$

La densidad electrónica es una función de la posición de los electrones.

### Los funcionales

El concepto de los funcionales es similar al de las funciones. Una función describe la forma de pasar de una variable  $x$  al número  $f(x)$ . Análogamente, el funcional describe la forma de pasar de una función  $f(x)$  al número  $F[f]$ . Dicho de otra manera, el funcional es una función, cuya variable es otra función. Las operaciones matemáticas que se le aplican a los funcionales son semejantes a las de las funciones (4).

Como se definió en la sección anterior, la densidad electrónica es una función de las coordenadas de los electrones  $\rho(r)$ . Así se puede escribir un funcional de la densidad  $F[\rho]$ , que sería una función de la densidad electrónica.

### El modelo de Thomas - Fermi

El inicio de la TFD se debe al trabajo en mecánica cuántica de Thomas y Fermi en el año de 1927. Ellos hicieron un modelo tomando en cuenta algunas consideraciones estadísticas para describir la distribución electrónica en un átomo. Al principio este modelo no se tomó mucho en cuenta debido a que se veía como un modelo demasiado simplificado, que no proporcionaba buenos resultados.

La situación cambió en 1964 cuando Hohenberg y Khon publican los teoremas fundamentales, que demostraron que el modelo de Thomas-Fermi en el estado fundamental es una aproximación a una teoría exacta. Así nace la teoría de los funcionales de la densidad.

### Teoremas de Hohenberg – Kohn (HK)

El primer teorema de Hohenberg y Kohn sostiene que la energía electrónica del estado basal  $E$  de un átomo o molécula se puede expresar en términos de la densidad electrónica  $\rho(r)$ . Esto significa que existe un funcional universal que determina exactamente la energía y la densidad. Sin embargo, el teorema no proporciona la forma de dicho funcional.

La densidad electrónica determina el número de electrones y de esta forma también determina la función de onda  $\Psi$  y todas las propiedades electrónicas del sistema, lo cual la convierte en una variable básica.

Las propiedades del estado basal se pueden escribir en términos de la densidad electrónica, como:

Energía cinética  $T[\rho]$

Energía potencial  $V[\rho]$

Energía total  $E[\rho]$

La energía electrónica total se puede escribir de la siguiente manera:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (3.27)$$

dónde  $T$  es la energía cinética del movimiento de los electrones,  $V_{ne}$  es la energía potencial de la atracción núcleo-electrón,  $V_{ee}$  es la parte que describe las interacciones electrón-electrón. Todos los términos de la Ecuación 3.27 son funcionales de la densidad (3).

La Ecuación 3.27 se puede describir de la siguiente forma:

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r) + F_{HK}[\rho] \quad (3.28)$$

dónde  $v(r)$  es el potencial externo y  $F_{HK}$  es

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (3.29)$$

se sabe que

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + \text{término no clásico} \quad (3.30)$$

El término  $J$  representa la repulsión clásica entre dos electrones (coulómbica). Los términos descritos se pueden representar como:

$$V_{ne}[\rho] = -\sum_{\alpha} \int \frac{Z_{\alpha} \rho(\mathbf{1})}{r_{\alpha 1}} d\mathbf{1} \quad (3.31)$$

$$V_{ee}[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{1})\rho(\mathbf{2})}{r_{12}} d\mathbf{1} d\mathbf{2} \quad (3.32)$$

La expresión para la energía cinética  $T[\rho]$  es bastante complicada y no se conoce con exactitud. Una manera de representarla sería:

$$T[\rho] = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \int \rho^{5/3}(r) dr \quad (3.33)$$

Esta expresión se conoce como el funcional de la energía cinética de Thomas-Fermi.

La parte no clásica de la Ecuación 3.30 describe a la energía restante de la interacción entre dos electrones, que es la energía de intercambio y correlación electrónicas.

El segundo teorema de Hohenberg-Kohn provee el principio variacional para la TFD, que es similar al principio variacional de la mecánica cuántica. Este teorema dice que para una densidad  $\rho'(r)$  tal que

$$\rho'(r) \geq 0 \quad \text{y} \quad \int \rho'(r) dr = N$$

entonces

$$E_0 \leq E[\rho'] \quad (3.34)$$

De esta manera el cálculo se reduce a encontrar una densidad electrónica tal que minimice  $E[\rho]$  y satisfaga la restricción  $\int \rho(r) dr = N$ . Para minimizar una función se obtiene su derivada y se iguala a cero. Para los funcionales es igual, se obtiene la derivada funcional y se iguala a cero.

### La energía de intercambio y correlación

Este es el término no clásico de la Ecuación 3.30 y como ya se mencionó, expresa la energía restante de las interacciones electrón-electrón. Es decir, representa:

- la energía de intercambio de dos electrones con espines diferentes, lo cual resulta de la antisimetría de la función de onda.
- la correlación dinámica entre dos electrones en movimiento con el mismo espín electrónico.

No se conoce una expresión exacta para  $E_{xc}$ , por lo que se aproxima en términos de las densidades de espín y de sus gradientes (3). De manera general:

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho_{\alpha}(r) \rho_{\beta}(r) dr \quad (3.35)$$

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho_{\alpha}(r) \rho_{\beta}(r) \nabla \rho_{\alpha}(r) \nabla \rho_{\beta}(r) dr \quad (3.36)$$

dónde  $\rho_{\alpha}$  se refiere a la densidad de espín  $\alpha$  y la  $\rho_{\beta}$  a la densidad del espín  $\beta$ , los  $\nabla$  representan los gradientes para  $\alpha$  espín y  $\beta$  espín electrónicos.

Generalmente  $E_{xc}$  se divide en dos partes por separado, que representan el intercambio,  $E_x$ , y a la correlación,  $E_c$ :

$$E_{xc}(\rho) = E_x(\rho) + E_c(\rho) \quad (3.37)$$

ambos componentes son funcionales de la densidad electrónica y se llaman el funcional del intercambio y el funcional de la correlación. Existen dos formas de escribir estos funcionales:

- ❖ los que solamente dependen de las densidades electrónicas y se conocen como aproximaciones locales (LDA) (Ecuación 3.35);
- ❖ los que dependen de las densidades electrónicas y de sus gradientes, que se conocen como aproximaciones al gradiente (GGA) (Ecuación 3.36).

Mucha gente trabaja en el desarrollo de los funcionales de la densidad. Para el intercambio y la correlación existen muchas aproximaciones. Algunas se presentan a continuación:

Aproximaciones locales LDA	{	Al intercambio: $X\alpha$ (Slater) (5-7) A la correlación: Vosko-Wilk-Nusair (VWN) (8)		
Aproximaciones GGA	{	Al intercambio: Becke 88 (9) A la correlación: <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: top;">           Lee-Yang-Parr (LYP) (10,11)            Perdew81 (P81) (12)            Perdew86 (P86) (13)            Perdew-Wang 91 (PW91) (14)         </td> </tr> </table>	{	Lee-Yang-Parr (LYP) (10,11) Perdew81 (P81) (12) Perdew86 (P86) (13) Perdew-Wang 91 (PW91) (14)
{	Lee-Yang-Parr (LYP) (10,11) Perdew81 (P81) (12) Perdew86 (P86) (13) Perdew-Wang 91 (PW91) (14)			

### Método de Kohn-Sham

En 1965 Kohn y Sham inventaron una ingeniosa forma de aproximar el funcional de la energía cinética  $T[\rho]$ . Con ello, la teoría de funcionales de la densidad se volvió una herramienta poderosa para realizar cálculos rigurosos.

Debido a que la energía se puede expresar como función de la densidad electrónica no se requiere conocer la función de onda. Sin embargo, se ha visto que es difícil tener resultados muy exactos solamente con esta aproximación. Así que en la

práctica se obtienen las funciones de onda por el método autoconsistente descrito en la teoría de Hartree-Fock.

Kohn y Sham proponen introducir orbitales (los orbitales de Kohn y Sham) para describir a la energía cinética  $T_s[\rho]$  de una forma aproximada (4). Esta teoría supone que se resuelve la Ecuación 3.22:

$$\hat{F}_i \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (3.22)$$

Al igual que con Hartree-Fock, los cálculos son autoconsistentes (SCF) y se utilizan funciones de base como en la Ecuación 3.21:

$$\phi_i = \sum_{j=1}^N c_{ji} \chi_j \quad (3.21)$$

La diferencia con Hartree-Fock es el tratamiento del intercambio y de la correlación. Con las Ecuaciones 3.29 y 3.30, donde el término no clásico es el intercambio y la correlación, y cambiando la energía cinética total,  $T[\rho]$ , por la energía cinética de Kohn y Sham,  $T_s[\rho]$ , el funcional de la densidad total se escribe como:

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.38)$$

Sin embargo,  $T_s[\rho]$  no es igual a  $T[\rho]$  y su diferencia se incluye dentro de la energía del intercambio y de la correlación. Así, de la Ecuación 3.32 tenemos:

$$V_{xc}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.39)$$

Despejando la energía del intercambio y de la correlación de esta ecuación y tomando en cuenta la diferencia en la energía cinética, se deduce que:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{xc}[\rho] - J[\rho] \quad (3.40)$$

Los cálculos realizados con la TFD en general dan mejores resultados que con Hartree-Fock (3). Su calidad depende de la forma del funcional del intercambio y la correlación, y de la calidad de la base (que tan bien o mal se describen los espín-orbitales). Cualquier tipo de cálculo es imposible de realizar sin el uso de las computadoras. Así aparecen los métodos computacionales y nace la química computacional.

### 3.6 Método empleado

En la sección de los antecedentes particulares se presentaron los objetivos de este trabajo. El primer paso del estudio fue conocer la geometría más estable del sistema formado por guanina y aluminio. Lo siguiente es comprobar los resultados teóricos con los experimentales. Después se analizan únicamente las estructuras guanina-Al que tienen importancia experimental. Para cumplir con los objetivos se realizó el siguiente procedimiento:

- ✓ se optimizaron totalmente diversas geometrías iniciales para los diferentes isómeros del complejo guanina-Al, neutros y cationes;
- ✓ para los isómeros más estables se optimizaron las geometrías de los tautómeros;
- ✓ las geometrías optimizadas fueron verificadas con los cálculos de las frecuencias armónicas;
- ✓ se calcularon las energías de ionización vertical y adiabática, que fueron correlacionadas con la parte experimental que realizaron David B. Pedersen y Benoit Simard en el Steacie Institute for Molecular Sciences, National Research Council of Canada.

Para realizar lo anterior, los cálculos computacionales se llevaron a cabo con el programa Gaussian – 98 (15). El funcional utilizado fue Becke y Perdew 86, abreviado BP86 (9,13). La base para los cálculos fue 6-311+G (2d,p) (15). El programa de visualización utilizado fue Cerius2 (16). Todos los cálculos computacionales se realizaron con las máquinas de DGSCA-UNAM y del IIM-UNAM.

## Bibliografia

- (1) McQuarrie, D. A., Simon, J. D. (1997). *Physical chemistry: a molecular approach*. U. S. Books. Sausalito, USA: cap.1; 6, 8.
- (2) Parr, R. G., Yang, W. (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. O. U. Press. Oxford, USA: pag. 3-16, 47-53, 142-157.
- (3) Foresman, J. B., Frisch, A. (1996). *Exploring Chemistry with electronic structure methods; Gaussian Inc., 2<sup>nd</sup> ed., Pittsburgh, USA: pag.253-275*.
- (4) Ratner, M. A., Schatz, G. C. (2000). *Introduction to quantum mechanics in chemistry*. P. Hall. Upper Saddle River, USA: pag. 127-136, 165-176.
- (5) Hohenberg, P., Kohn, W. (1964). "Inhomogeneous Electron Gas." Physical Review **136**: B864.
- (6) Kohn, W., Sham, L. J. (1965). "Self-consistent equations including exchange and correlation effects." Physical Review **140**: A1133.
- (7) Slater, J. C. (1974). *Quantum theory of molecular and solids. Vol. 4: The self-consistent field for molecular and solids*, McGraw Hill: New York.
- (8) Vosko, S. H., Wilk, L., Nusair, M. (1980). "Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis." Canadian J. Phys. **58**: 1200.
- (9) Becke A. D. (1988). Phys. Rev. A **38**: 3098.
- (10) Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. (1988). "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." Phys. Rev. B **37**: 785.
- (11) Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., Preuss, H. (1989). Chem. Phys. Lett **157**(200).
- (12) Perdew, J. P., Zunger, A. (1981). Phys. Rev. B **23**: 5048.
- (13) Perdew, J. P. (1986). "Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas." Phys. Rev. B **33**: 8822.
- (14) Perdew, J. P., Wang, Y. (1992). "Accurate and simple analytic representation of the electron gas correlation energy." Phys. Rev. B **45**: 13244.
- (15) GAUSSIAN 98 (Revision A.9); Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Zakrzewski, V. G.,

Montgomery, J. A., Stratmann, Jr., R. E., Burant, J. C., Dapprich, S., Millam, J. M., Daniels, A. D., Kudin, K. N., Strain, M. C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G. A., Ayala, P. Y., Cui, Q., Morokuma, K., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Cioslowski, J., Ortiz, J. V., Baboul, A. G., Stefanov, B. B., Lui, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T. A., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Andres, J. L., Gonzalez, C., Head-Gordon, M., Replogle, E. S., Pople, J. A. (1998). Pittsburgh PA, Gaussian Inc.

(16) CERIOUS 2™ Forcefield-Based Simulations (1997). San Diego, Molecular Simulations, Inc.

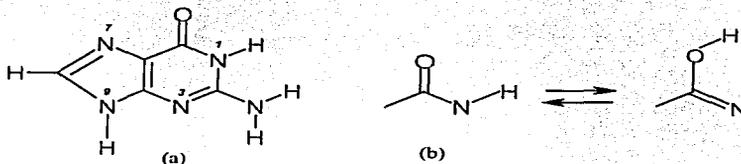
## **4. Resultados y discusión**

# **Estudio del compuesto guanina-Al**

En este capítulo se describen los resultados de la optimización de geometría del compuesto guanina-Al, con los cuales se determinan las cuatro estructuras más estables. Posteriormente se comparan los resultados teóricos con los experimentales, por medio de los cálculos de la energía de ionización vertical y adiabática, con base en los cuales se pueden decidir las especies presentes durante el experimento. Finalmente se discute la formación de los cationes y las cargas eléctricas en los compuestos neutros y catiónicos, se describen los orbitales moleculares, y se analiza la reactividad química entre la guanina y el aluminio.

## 4.1 Geometría del complejo guanina-Al

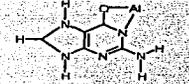
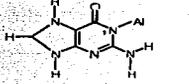
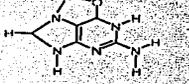
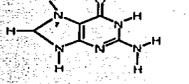
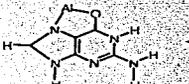
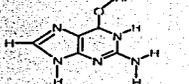
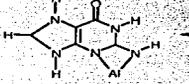
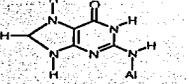
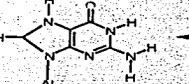
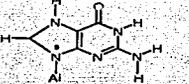
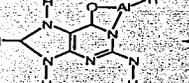
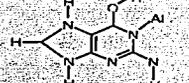
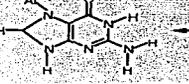
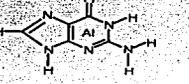
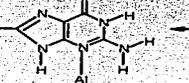
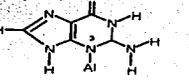
Para determinar la geometría del compuesto guanina-Al, inicialmente se analizaron siete geometrías. Estas estructuras se construyeron a partir del isómero de la guanina más estable (1), el cual se presenta en la Figura 4.1(a). Teóricamente el aluminio se enlazó a la guanina en distintas posiciones: N1, N3, N7, N9, O del grupo ceto y N del grupo amino primario. Además se probó una geometría inicial con el aluminio por arriba del heterociclo de seis miembros. Para cada uno de estos isómeros, el metal se colocó a una distancia de 1.90Å. Un último isómero (número ocho) se construyó posteriormente teniendo en cuenta el compuesto guanina-Al más estable. Esto se hizo para probar las formas enólicas del compuesto guanina-Al (Figura 4.1(b)). Aquí, el Al se colocó unido al N1, ya que así resultó el isómero más estable en la forma ceto.



**Figura 4.1.** (a) Isómero de la guanina más estable. (b) Tautomerismo ceto-enólico en la molécula de guanina.

Después de la optimización se obtuvieron siete isómeros estables, uno para cada geometría inicial. En la Tabla 4.1 se presentan las geometrías iniciales y sus respectivas geometrías optimizadas. Al formar los isómeros iniciales se tomaron en cuenta los cinco hidrógenos de la guanina, acomodándolos en las posiciones libres. Así, el primer isómero de la Tabla 4.1 tiene tres H en el anillo de cinco miembros. El resultado de la optimización se presenta en la Figura 4.2, donde los isómeros están colocados en orden de estabilidad. El más estable lo situamos en 0.0 kcal/mol. Las diferencias de energía que se reportan son relativas a la estructura más estable.

**Tabla 4.1.** Geometrías inicial y final para cada uno de los isómeros obtenidos.

Número del isómero	Geometría final	Geometría inicial
1		
2		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

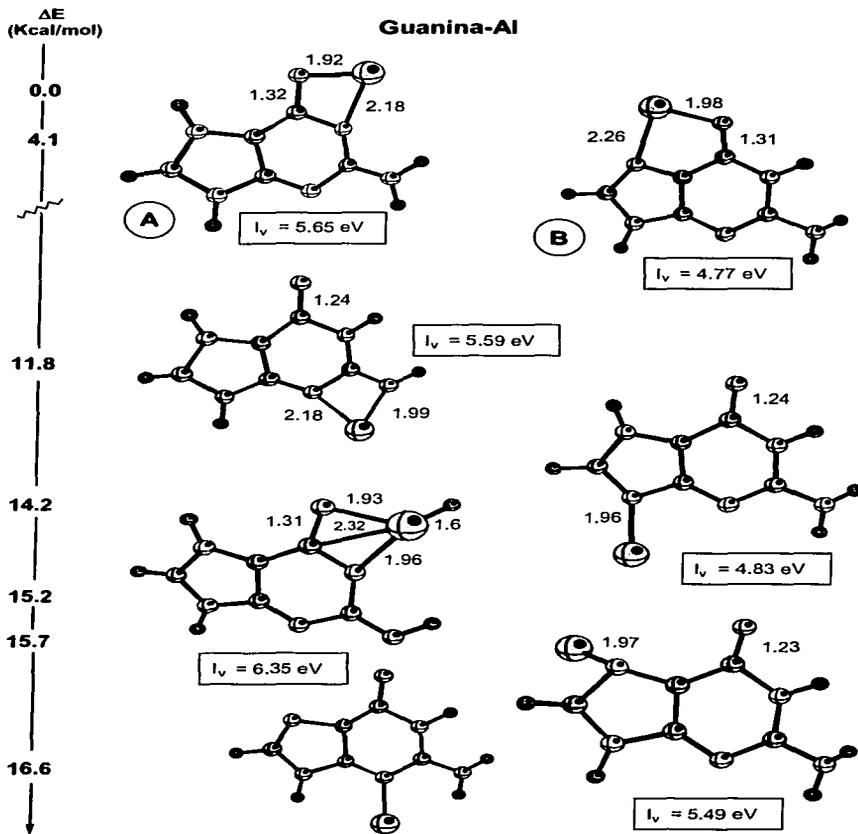
El primer isómero corresponde a la geometría inicial con el aluminio en la posición N1. Después de la optimización se observa la formación de un puente entre el O, el Al y el N1, con una distancia de enlace O-Al igual a 1.92Å. La distancia N1-Al es 2.18Å, es decir, el enlace inicial N1-Al se alarga. El segundo isómero estable tiene una estructura optimizada parecida. Este isómero se obtuvo a partir de dos geometrías iniciales distintas: una con el Al unido al N7 y la otra con el Al unido al O. Inicialmente el aluminio fue unido al N7, pero también se formó un puente entre el O, el Al y el N7 de manera similar al primer isómero. En esta estructura las distancias de enlace O-Al y N7-Al son 1.98Å y 2.26Å, respectivamente. La diferencia de energías entre estos dos isómeros es pequeña, solamente de 4.1 kcal/mol.

El isómero que sigue en estabilidad se encuentra a 11.8 kcal/mol y presenta la formación de un puente análogo a los primeros dos isómeros, pero entre los dos nitrógenos, N3 y N del grupo amino primario. Inicialmente el aluminio se encontraba unido al N del grupo amino primario. Las distancias de enlace son 2.18Å para N3-Al y 1.99Å para N amino-Al.

El isómero número cuatro está a 14.2 kcal/mol del más estable y no presenta formación de enlace en forma de puente. En este isómero el aluminio se quedó en su posición inicial, el enlace Al-N cambió de 1.90Å en la inicial a 1.96Å en la estructura optimizada.

El siguiente isómero resulta de la geometría enólica inicial, donde nuevamente se forman enlaces O-Al-N1 en forma de puente. Sin embargo, ahora el Al también está unido al carbono del grupo carbonilo y además el hidrógeno se encuentra unido al Al. Las distancias de enlace en este isómero son las siguientes: O-Al es 1.93Å, parecido al más estable; N1-Al es 1.96Å, ligeramente más largo que la inicial; C-Al es 2.32Å y el enlace Al-H de 1.60Å.

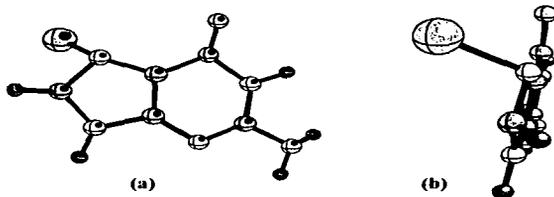
El isómero número seis se formó a partir de la geometría inicial donde al Al se colocó arriba del heterociclo de seis miembros. Sin embargo, en la estructura optimizada el aluminio pasa del ciclo de seis al ciclo de cinco miembros y se enlaza al N7, formando un ángulo de 90° respecto al plano de la molécula. La distancia de enlace entre el N7 y el Al es de 1.97Å.



**Figura 4.2.** Estructuras de todos los isómeros de guanina-Al. Se presentan las energías relativas a la estructura más estable (0.0 kcal/mol). Se indican las energías de ionización verticales,  $I_v$ , para cada estructura.

El último isómero tiene una diferencia significativa de energía, 16.6 kcal/mol. Este isómero se formó a partir de la geometría inicial con el aluminio unido al N3. En este caso, aunque el aluminio queda en la misma posición, el enlace se alarga demasiado, hasta 2.18 Å.

La geometría de los anillos heterocíclicos es plana en todos los isómeros de guanina-Al, igual que en la guanina aislada sin Al. Solamente los hidrógenos y el grupo amino primario se salen fuera del plano. Los isómeros 1 y 3 son prácticamente planos, salvo una ligera desviación del carbono del anillo de cinco miembros. El Al y el O también se encuentran en el plano de la molécula en todos los isómeros excepto en el seis. En este caso el aluminio forma un ángulo de 90° respecto al plano de los anillos, lo que se muestra en la Figura 4.3. Las distancias de enlace de los ciclos varían entre 1.35Å y 1.40Å.



**Figura 4.3.** Isómero seis del compuesto guanina-Al: (a) visto de frente y (b) visto de lado, mostrando la formación del ángulo entre el Al y el plano de la molécula.

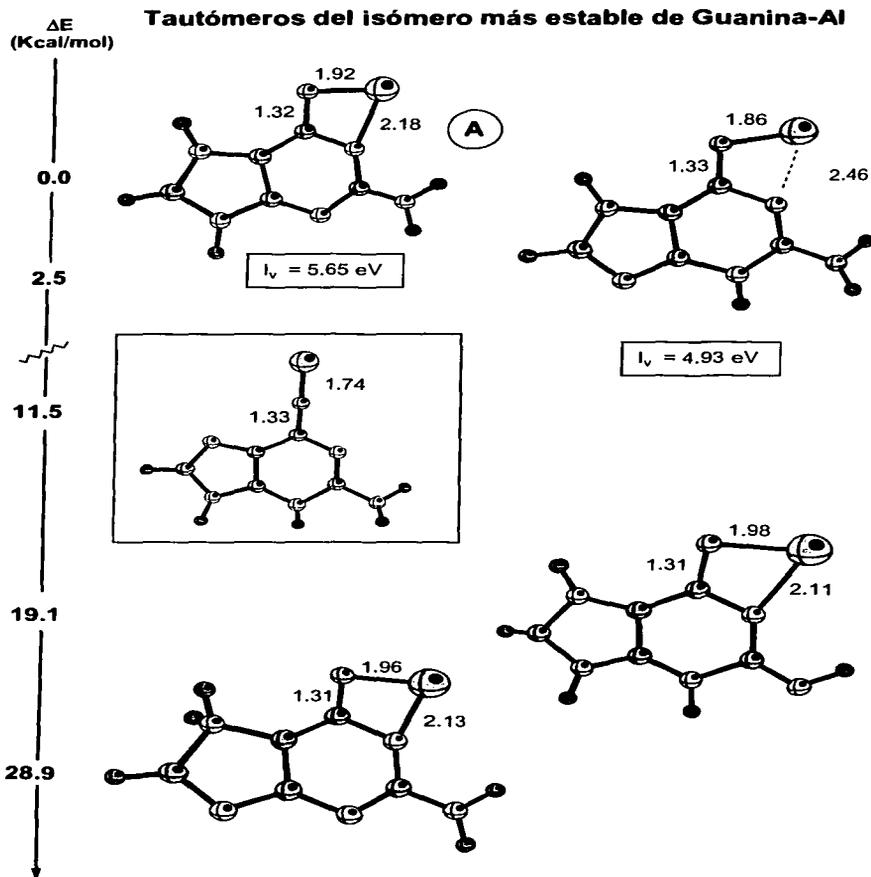
Los experimentos realizados con estos compuestos (2) muestran que solamente es posible detectar a los compuestos que se encuentran entre 0.0 y 10.0 kcal/mol. Los isómeros menos estables no sobreviven a las condiciones del experimento. De acuerdo con esto, los únicos isómeros que pueden observarse en el experimento son los dos primeros. Llamaremos al primero más estable como estructura A y al segundo, estructura B (están indicados en la Figura 4.2).

Para ambos isómeros se realizaron cálculos de optimización de geometría de sus tautómeros. Los tautómeros son estructuras donde el hidrógeno se cambia de posición. Se analizaron cuatro tautómeros para el isómero A y tres para el isómeros B. Los resultados se muestran en las Figuras 4.4 y 4.5.

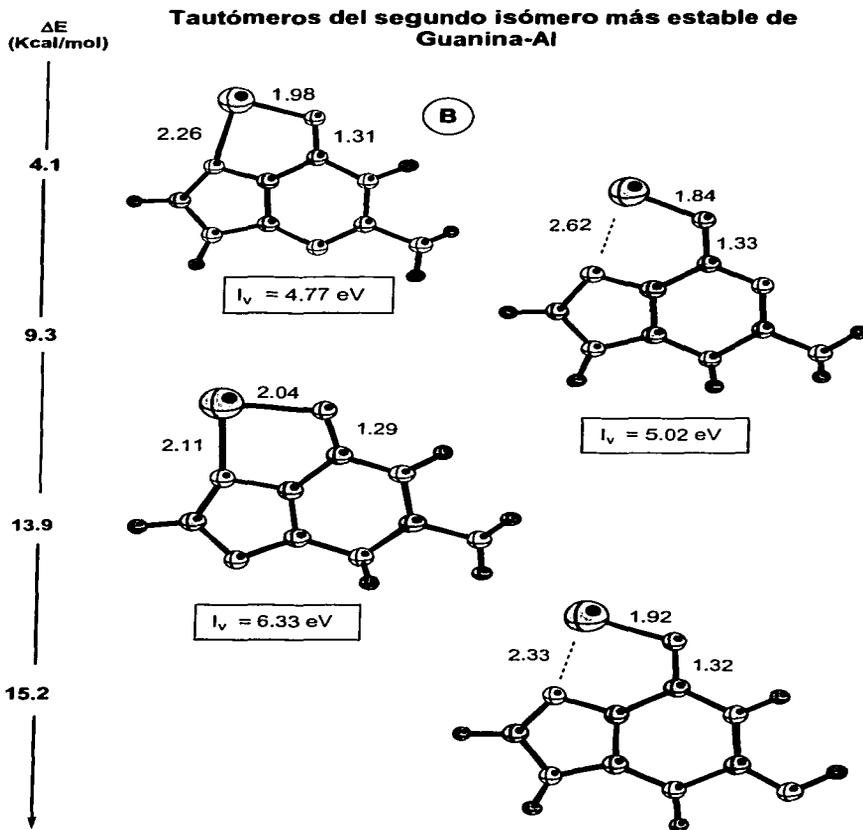
Entre los tautómeros de la estructura A solamente hay uno que es estable y se encuentra a menos de 10.0 kcal/mol del más estable. La diferencia de energía del isómero A y su tautómero es solamente de 2.5 kcal/mol, por lo cual puede estar presente en el experimento. Para formar este tautómero se cambió un hidrógeno de la posición N9 a la N3. Sin embargo, la geometría de este tautómero difiere de la geometría de la estructura A. El enlace N1-Al se alarga y la distancia entre O-Al se hace más pequeña, 1.86Å. Al igual que los isómeros anteriores, esta molécula también tiene geometría plana.

Para la estructura B se encontró sólo un tautómero estable, a 9.3 kcal/mol de la estructura A. El tautómero se formó cambiando el hidrógeno unido al N1 a la posición N3. Igual que en el caso anterior, este cambio de posición de un átomo de hidrógeno provoca el rompimiento del puente O-Al-N7, alargando el enlace N7-Al hasta 2.62 Å y haciendo el enlace O-Al de 1.84 Å. Este último valor es comparable con el valor de la distancia entre O-Al para el tautómero de la estructura A. En el caso de este tautómero la geometría también es casi plana.

En el trabajo previo de Pedersen, *et al* (3) sobre los compuestos de citosina y aluminio se encontraron estructuras similares a las de guanina-Al con enlaces en forma de puentes. De acuerdo con las estructuras A y B, y las de citosina-Al, la formación de puentes entre O-Al-N es una característica particular para los compuestos neutros entre las bases nitrogenadas del ADN y los metales. Se conoce que la unión de los iones metálicos a las bases nitrogenadas del ADN afecta la estabilidad relativa de los tautómeros ceto-enólicos (7,8). En nuestro trabajo la adición del Al neutro estabiliza específicamente la forma ceto de la guanina, ya que los tautómeros más estables para ambos isómeros muestran la forma ceto. Inclusive, al probar un isómero en forma de enol, la estructura es energéticamente menos favorecida. Se prefiere la forma ceto y el puente O-Al-N. Así parece que los metales neutros también tienen un efecto notable en la tautomerización de las bases nitrogenadas.



**Figura 4.4.** Tautómeros del compuesto guanina-Al más estable. Se presentan en una escala basada en las energías relativas al isómero más estable (0.0 kcal/mol). También se muestran las energías de ionización verticales,  $I_v$ , de los tautómeros más estables.



**Figura 4.5.** Tautómeros del segundo compuesto guanina-Al más estable. Se presentan en una escala basada en las energías relativas al isómero más estable (estructura A, no presente en esta figura). También se muestran las energías de ionización verticales,  $I_v$ , de los tautómeros más estables.

En esta etapa de la investigación se encontraron cuatro estructuras neutras de la guanina-Al, que podrían estar presentes en el experimento de acuerdo con el criterio energético experimental (entre 0.0 y 10.0 kcal/mol). Los cuatro compuestos se muestran en la Figura 4.6 y están en el siguiente orden de estabilidad: la estructura A, el tautómero más estable de la estructura A, la estructura B y al final, el tautómero más estable de la estructura B. Con estos resultados no es posible decir cual es la que se presenta en mayor cantidad en el experimento. Para relacionar estos resultados con los experimentales y decir cuáles son las estructuras que dan el espectro de fotoionización, se calculan las energías de ionización. Estos cálculos y la comparación de los resultados teóricos con los experimentales se presentan en la siguiente sección. A partir de este momento, sólo se hablará de los resultados para las cuatro estructuras mostradas en la Figura 4.6.

## 4.2 Energías de ionización, teoría contra experimento

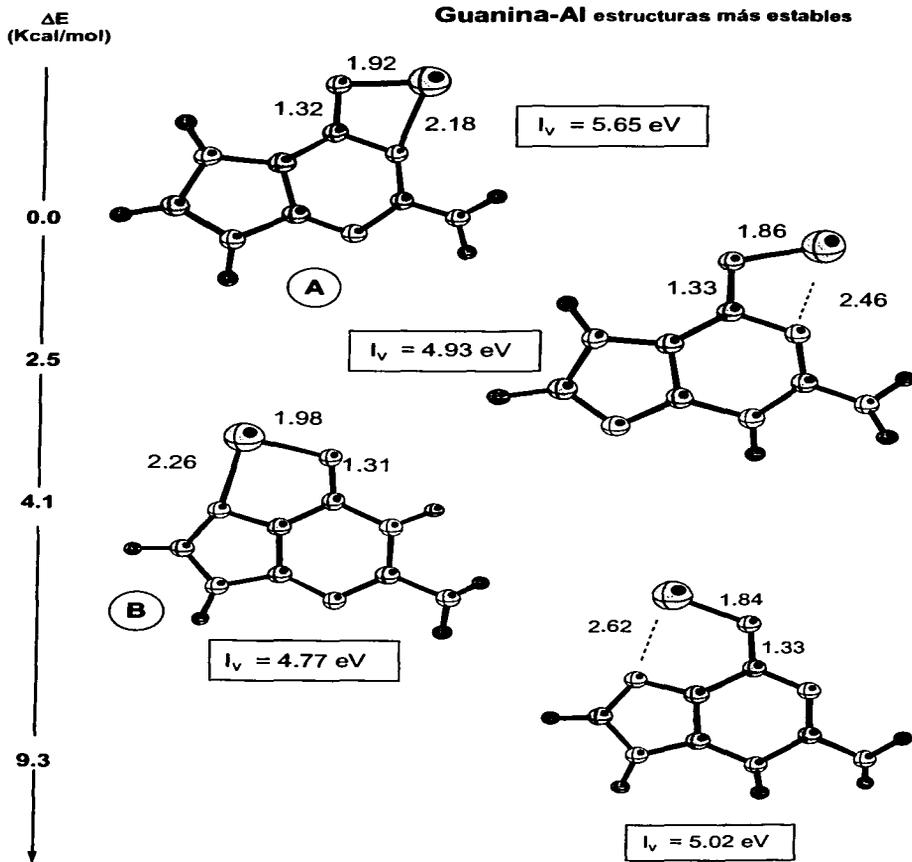
Una forma de caracterizar experimentalmente a este tipo de compuestos es a través de la energía de ionización (I). La energía de ionización se refiere al siguiente proceso (4):



Y se calcula con la siguiente ecuación:

$$I = E(A^+_{(g)}) - E(A^0_{(g)}) \quad (4.2)$$

Para comparar nuestros resultados con el experimento, calculamos de dos formas distintas las energías de ionización, vertical y adiabáticamente. La energía de ionización que se llama vertical se refiere a la formación de un catión vertical. El catión vertical significa que a la estructura neutra se le quita un electrón y se realiza el cálculo de la energía, sin optimización de la geometría. Es decir, los cationes verticales tienen la misma geometría que los compuestos neutros. Se buscan las energías de los cationes



**Figura 4.6.** Estructuras más estables de guanina-Al. Se presentan las energías relativas a la estructura más estable (0.0 kcal/mol). Se indican las energías de ionización verticales,  $I_v$ , para cada estructura.

verticales debido a que en el experimento los tiempos de ionización son demasiado cortos, y se cree que no hay suficiente tiempo para reordenar la geometría, con lo cual se quedan con la misma que los neutros (3). Por esta razón, para corroborar nuestros resultados con los experimentales se calculan las energías de ionización verticales para todos los isómeros descritos anteriormente. La energía de ionización adiabática se refiere a la que se calcula con base en el catión optimizado. A pesar de que se cree que en el experimento no se forman los cationes con geometría reordenada, también se realizaron las optimizaciones de geometría para los compuestos con carga +1 y se calculó la energía de ionización adiabática. Esto con el fin de decidir cual de las dos energías de ionización se mide en el experimento.

Los resultados teóricos para las energías de ionización verticales ( $I_v$ ) de las cuatro estructuras más estables se presentan en la Figura 4.6. Según estos valores, se predice que el isómero A tendrá una energía de ionización vertical igual a 5.65 eV. La diferencia entre este valor y el valor experimental ( $5.6 \pm 0.1$  eV), que se mencionó en la parte de antecedentes particulares, es entre 0.2-0.4 eV (5.0-10.0 kcal/mol) y corresponde a la precisión que se espera de los cálculos teóricos. De esta manera se sugiere que las especies de guanina-Al presentes en el experimento son aquellas donde el Al se une al O y al N1. El segundo valor experimental ( $4.65 \pm 0.01$  eV) es comparable al valor predicho de energía de ionización para el segundo isómero estable de guanina-Al, isómero B, que es 4.77 eV. En este isómero, el Al se enlaza al O y el N7 (Figura 4.6) formando un arreglo de puente similar al isómero A.

La segunda señal del espectro de fotoionización corresponde a la introducción del amoníaco en fase gas. El incremento en la aparición del segundo isómero más estable, con la energía de ionización más baja, es provocado por la presencia de  $\text{NH}_3$ . Probablemente la molécula de amoníaco cataliza la isomerización entre los dos isómeros más estables. Para investigar el papel del amoníaco en la aparición del segundo isómero, se realizan los cálculos de los compuestos más estables con el amoníaco (6).

En el caso de los tautómeros de las estructuras A y B, los valores teóricos de las energías de ionización vertical son 4.93 eV y 5.02 eV, respectivamente. Estos valores también están dentro de los límites esperados para los cálculos teóricos. Por lo tanto,

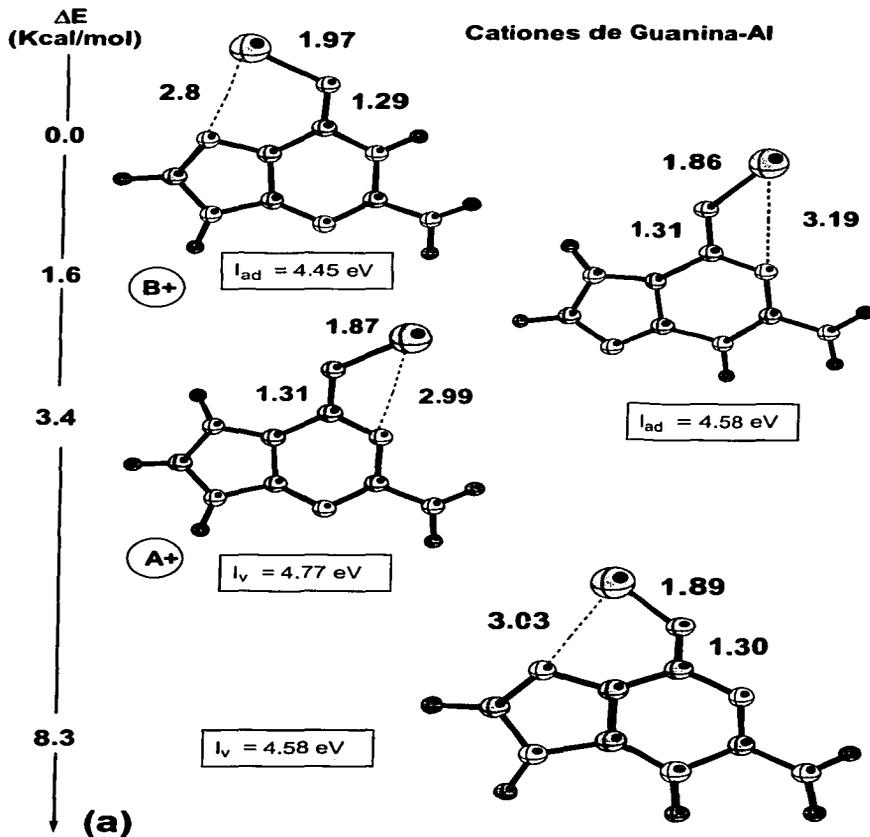
también es probable que se encuentran presentes en el experimento y contribuyan al ensanchamiento de las bandas del espectro de fotoionización.

Para calcular las energías de ionización adiabáticas ( $I_{ad}$ ) primero se optimizaron los cationes para cada isómero. Para analizar y comparar a las estructuras neutras y sus cationes se presenta la figura 4.7. En el caso de los cationes (Figura 4.7 (a)), el orden de estabilidad es diferente al de las estructuras neutras. El catión más estable (corresponde a 0.0 kcal/mol y se llama  $B^+$ ) corresponde al isómero B neutro. El segundo catión, situado a 1.6 kcal/mol del primero, corresponde al tautómero de la estructura A neutra. El siguiente catión tiene una diferencia de energía de 3.4 kcal/mol y es un catión del isómero A (marcado como  $A^+$ ). El último catión corresponde al tautómero neutro de la estructura B y está colocado a 8.3 kcal/mol del más estable, es decir, es menos estable que los demás cationes.

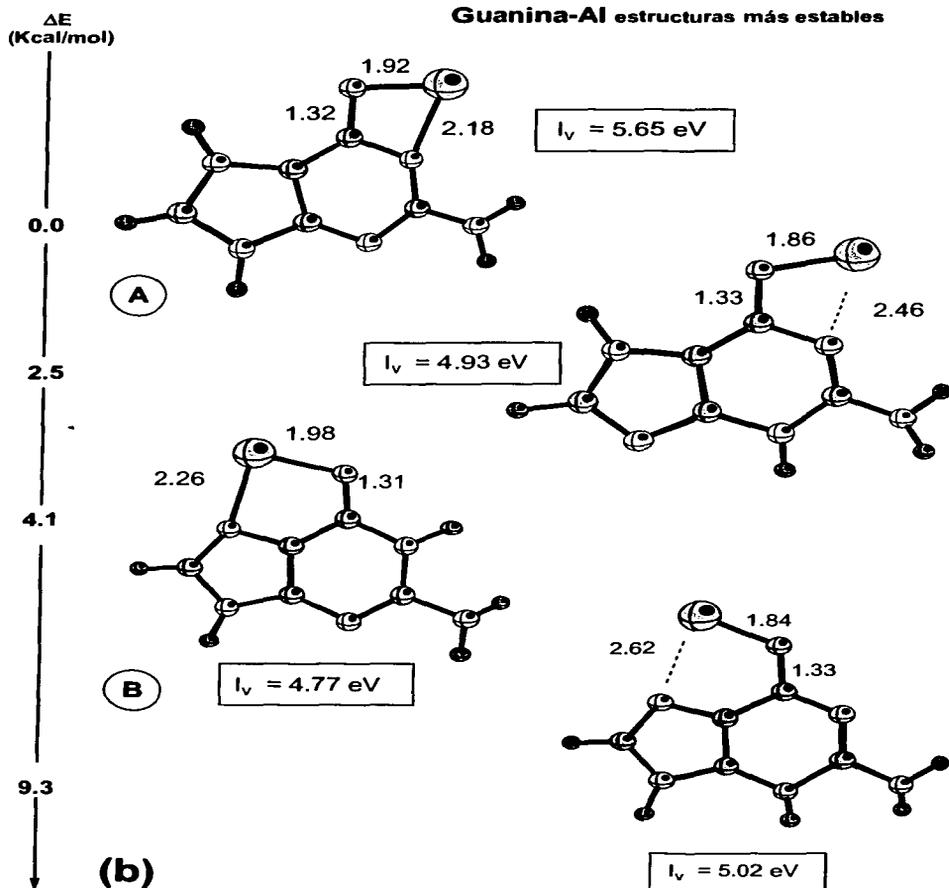
Los cuatro cationes presentan una relajación de la estructura, debido al alargamiento de la distancia N-Al. Mientras que la distancia entre el Al y los nitrógenos se alarga significativamente, rompiéndose el enlace en forma de puente, el enlace O-Al prácticamente no cambia. En el caso del isómero A, el enlace O-Al del catión  $A^+$  se hace más corto. Sin embargo, para el último catión (del tautómero de la estructura B) este mismo enlace se alarga, de 1.84Å a 1.89Å.

Debido a las diferencias en la geometría de los cationes respecto a las estructuras neutras, los valores de  $I_{ad}$  difieren significativamente de los  $I_v$ . Para facilitar la comparación entre ambas energías de ionización, los resultados se presentan en la Tabla 4.2. Los compuestos neutros están colocados en orden decreciente de estabilidad.

En la tabla se observa que las  $I_{ad}$  son menores que las  $I_v$ , como es de esperarse. Las energías de ionización adiabáticas siempre son menores que las verticales debido a que se le permite al catión un rearrreglo de la geometría, que resulta más estable que el catión vertical. En la tabla se observa que sólo al catión vertical no se le permite alcanzar una estructura de menor energía. La energía de ionización vertical coincide con los valores experimentales. Esto indica y confirma que en el experimento la ionización se lleva a cabo en un tiempo corto, no permitiendo el arreglo de la geometría de los compuestos ionizados.

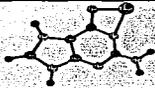
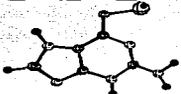
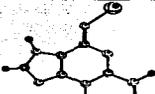
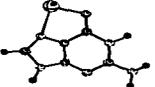
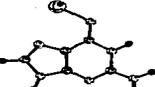
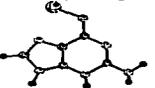
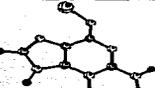


**Figura 4.7.** (a) Estructuras de los cationes de las cuatro estructuras neutras de guanina-AI. Se presentan las energías relativas al catión más estable (0.0 kcal/mol). Se indican las energías de ionización adiabáticas,  $I_{ad}$ , para cada uno.



**Figura 4.7.** (b) Las cuatro estructuras neutras más estables de guanina-Al, con sus respectivas energías de ionización verticales.

**Tabla 4. 2.** Comparación de los valores teóricos de las energías de ionización vertical ( $I_v$ ) y adiabática ( $I_{ad}$ ) con los valores experimentales ( $I_{exp}$ ).

Geometría del compuesto neutro optimizado	Geometría del catión optimizado	$I_{ad}$ (eV)	$I_v$ (eV)	$I_{exp}$ (eV)
		4.77	5.65	5.6 ± 0.1
		4.58	4.93	4.65 ± 0.01
		4.45	4.77	4.65 ± 0.01
		4.58	5.02	5.6 ± 0.1

En resumen podemos decir que las energías de ionización verticales y adiabáticas son muy distintas entre sí, lo cual se debe a diferencias en la geometría de las estructuras neutras y catiónicas. La energía de ionización que coincide con los valores experimentales es la vertical. Así la comparación se hará con base en ésta.

A partir del cálculo de las energías de ionización verticales no podemos decir cuál de las cuatro especies es la que está presente en el experimento en mayor proporción. Como existe una muy buena concordancia entre los valores predichos teóricamente para la energía de ionización vertical y los obtenidos experimentalmente, tenemos que la señal principal del espectro de fotoionización (5.6 eV) corresponde al isómero A principalmente. La energía de ionización del isómero B corresponde mejor a la segunda señal del espectro (4.65 eV).

Termodinámicamente estas especies son las formas más estables del complejo guanina-A1 en fase gaseosa. Se espera que las propiedades químicas de ambos isómeros difieran significativamente. La energía de ionización indica la facilidad para quitar un electrón. El segundo isómero estable (isómero B) tiene una energía de ionización menor, por lo que se espera que conduzca mejor la electricidad, en el caso en el que se pudiera hacer un alambre molecular con este compuesto.

### 4.3 Análisis vibracional

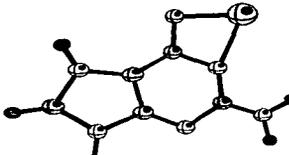
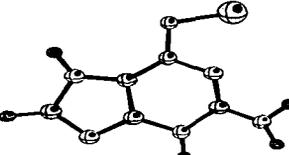
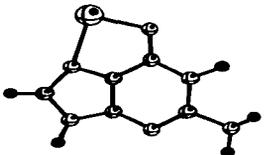
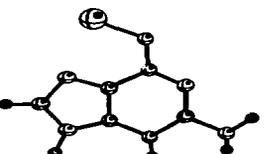
El análisis vibracional se refiere al análisis de las frecuencias armónicas. Las frecuencias armónicas se obtienen con el espectro infrarrojo, aunque en nuestro caso no es fácil obtenerlas experimentalmente ya que los compuestos están en fase gaseosa, por lo que se calculan teóricamente. Se le llama análisis vibracional debido a que las frecuencias calculadas mueven a los átomos, es decir, son de vibración.

El análisis vibracional ayuda a verificar que la molécula se encuentra en un mínimo de la superficie de energía. Los mínimos en una gráfica se obtienen por medio de la segunda derivada de la función: si la segunda derivada es positiva se tiene un mínimo y si es negativa es un máximo. La segunda derivada de la energía potencial con respecto a la posición nos da la constante de fuerza que se relaciona con la frecuencia de la siguiente manera:

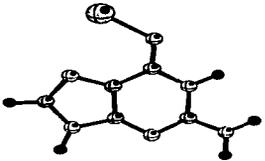
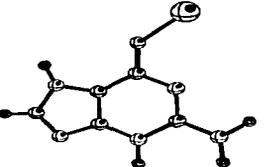
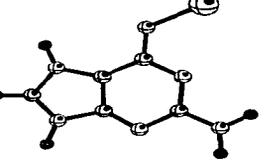
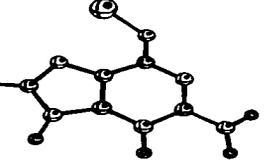
$$w = \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (4.3)$$

donde  $k$  es la constante de fuerza,  $w$  es la frecuencia y la  $m$  es la masa. A partir de la Ecuación 4.3 se ve claramente, que si la constante es menor que cero la frecuencia será imaginaria. Por lo tanto si existen frecuencias negativas o imaginarias, entonces la molécula se encuentra en un máximo de la superficie de la energía potencial, es decir, en un equilibrio metaestable. Las frecuencias positivas indican que la molécula se encuentra en un estado de equilibrio y es un mínimo, es decir un estado estable.

**Tabla 4.3.** Geometrías, cargas atómicas de Al, O, C y N, frecuencias armónicas y las energías de enlace (kcal/mol) de las estructuras neutras más estables.

Geometría del compuesto neutro	Cargas atómicas	Cargas atómicas del catión vertical (no optimizado)	Frecuencias armónicas	$\Delta E$ (kcal/mol)
<p>Isómero A</p> 	<p>Al = 0.24 O = -0.55 C = 0.37 N1 = -0.43</p>	<p>Al = 0.39 O = -0.48 C = 0.46 N1 = -0.39</p>	<p>63 129 134 179 219 273 308 332 383 405 418 440 462 481 495 569 615 620 668 692 699 739 799 874 1014 1041 1048 1078 1145 1195 1284 1296 1326 1368 1397 1417 1458 1568 1582 1607 3052 3495 3560 3613</p>	- 35.65
<p>Tautómero del isómero A</p> 	<p>Al = 0.23 O = -0.57 C = 0.42 N1 = -0.42</p>	<p>Al = 0.45 O = -0.49 C = 0.46 N1 = -0.38</p>	<p>37 63 110 188 203 253 300 320 329 367 375 451 462 492 564 566 598 607 615 670 683 692 815 908 996 1019 1044 1111 1150 1196 1244 1268 1334 1366 1425 1459 1468 1543 1564 1606 3195 3437 3481 3546 3568</p>	- 33.19
<p>Isómero B</p> 	<p>Al = 0.12 O = -0.53 C = 0.45 N7 = -0.32</p>	<p>Al = 0.40 O = -0.44 C = 0.50 N7 = -0.28</p>	<p>55 105 151 156 205 275 292 322 337 368 393 398 456 475 512 524 580 593 604 658 688 706 809 895 972 993 1069 1101 1131 1230 1248 1305 1334 1348 1414 1435 1510 1543 1585 1594 3214 3455 3493 3537 3558</p>	- 31.56
<p>Tautómero del isómero B</p> 	<p>Al = 0.25 O = -0.58 C = 0.52 N7 = -0.30</p>	<p>Al = 0.46 O = -0.50 C = 0.58 N7 = -0.26</p>	<p>58 76 109 170 238 276 289 321 352 405 436 452 472 540 543 588 607 640 648 683 707 745 824 892 917 1039 1069 1118 1150 1223 1251 1306 1313 1344 1386 1404 1484 1510 1576 1601 3192 3281 3382 3515 3539</p>	- 26.31

**Tabla 4.4.** Geometrías, cargas atómicas de Al, O, C y N, frecuencias armónicas de los cationes de las estructuras más estables.

Geometría del catión optimizado	Cargas atómicas del catión	Cargas atómicas del catión vertical	Frecuencias armónicas
<p>Catión del isómero B</p> 	<p>Al = 0.52 O = -0.51 C = 0.56 N7 = -0.31</p>	<p>Al = 0.40 O = -0.44 C = 0.50 N7 = -0.28</p>	<p>65 66 123 143 169 223 255 327 339 397 438 489 536 563 598 627 634 666 671 695 764 812 829 918 971 1046 1052 1138 1196 1284 1294 1347 1356 1376 1435 1481 1552 1586 1620 1650 3180 3469 3506 3519 3626</p>
<p>Catión del tautómero del isómero A</p> 	<p>Al = 0.60 O = -0.59 C = 0.52 N1 = -0.48</p>	<p>Al = 0.45 O = -0.49 C = 0.47 N1 = -0.38</p>	<p>47 48 119 147 170 232 236 328 334 420 440 509 516 533 574 621 662 678 685 702 759 813 846 927 993 1028 1083 1149 1199 1272 1283 1364 1394 1403 1418 1479 1507 1580 1597 1632 3180 3478 3512 3535 3632</p>
<p>Catión del isómero A</p> 	<p>Al = 0.56 O = -0.58 C = 0.49 N1 = -0.45</p>	<p>Al = 0.40 O = -0.48 C = 0.46 N1 = -0.39</p>	<p>36 47 124 175 227 233 271 327 335 434 505 545 550 561 573 653 654 670 673 721 761 771 800 918 1007 1020 1089 1110 1177 1229 1302 1338 1357 1413 1461 1475 1505 1564 1605 1619 3207 3514 3516 3523 3645</p>
<p>Catión del tautómero del isómero B</p> 	<p>Al = 0.55 O = -0.55 C = 0.57 N7 = -0.31</p>	<p>Al = 0.46 O = -0.50 C = 0.58 N7 = -0.26</p>	<p>55 57 109 116 167 227 276 309 320 392 412 480 490 511 528 622 641 649 702 705 772 803 813 919 963 1032 1035 1145 1218 1271 1290 1341 1374 1426 1449 1480 1524 1580 1597 1638 3182 3493 3503 3524 3625</p>

En las Tablas 4.3 y 4.4 se muestran las frecuencias armónicas para las estructuras neutras y catiónicas más estables, respectivamente. Como se puede ver no hay frecuencias armónicas negativas en ninguno de los casos. Así podemos afirmar que las geometrías encontradas están en los mínimos de las superficies de energía potencial respectivas. Los isómeros de guanina-Al y sus tautómeros se encuentran en los mínimos locales, y se podría decir que el isómero más estable está en un mínimo global, ya que no se encontró ninguna geometría más estable que ésta.

#### 4.4 Energías de enlace

La energía de enlace o la energía de formación de enlace se calculó con base en las energías de la guanina y del aluminio por separado, de acuerdo con la siguiente ecuación:



$$\Delta E = [E(\text{Guanina} - \text{Al})] - [E(\text{Al}) + E(\text{Guanina})] \quad (4.5)$$

De acuerdo con la Ecuación 4.5, la energía de enlace proporciona información acerca de la estabilidad de los productos de la reacción. Dado que las energías totales de los compuestos siempre son negativas, la energía de enlace negativa nos habla de que los productos tienen una energía total más negativa que los reactivos. O lo que es lo mismo, que los productos son más estables que los reactivos. En el caso contrario, de ser la energía de enlace positiva, los reactivos serían más estables y por lo tanto no formarían los productos de la reacción.

En la Tabla 4.3 se presentan las energías de enlace para las cuatro estructuras guanina-Al más estables. Todas ellas son negativas, lo cual indica que los productos son más estables que los reactivos y se formarán durante la reacción.

De esta manera podemos concluir que la reacción entre guanina y Al es energéticamente favorable. Por lo tanto las estructuras de guanina-Al encontradas no solamente son estables por sí solas sino efectivamente se formarán durante el experimento.

## 4.5 Efectos electrónicos

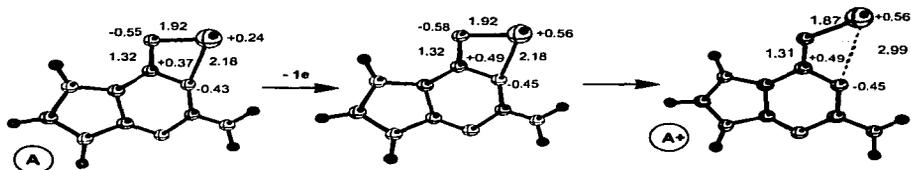
### 4.5.1 Análisis de las cargas

Para las cuatro estructuras más estables se analizaron las cargas de los átomos implicados en el enlace con el metal. Las cargas se muestran en la Tabla 4.3 para los compuestos neutros y en la Tabla 4.4 para los cationes. En ambos casos se comparan con las cargas en el catión vertical.

En el caso de las estructuras neutras, las cargas tienen los valores esperados de acuerdo a su electronegatividad: positivos para Al y C y negativos para el O y el N involucrado en el enlace, que serían N1 y N7 en los diferentes isómeros. En comparación con las cargas en los cationes verticales, se observa una clara tendencia a aumentar la carga sobre el Al, es decir, se vuelve más positivo. Entre los cationes optimizados y no optimizados (verticales), hay una clara distinción, ya que la carga es aún más positiva sobre el aluminio en el catión optimizado. Esta tendencia es común para todos los isómeros y sus tautómeros, de esta manera tomaremos el ejemplo del isómero A para un análisis del enlace más detallado.

Hagamos un enfoque sobre las distancias de enlace y las cargas de los átomos participantes del isómero A neutro y su catión. En la Figura 4.8 se representan esquemáticamente todos los cambios que se describen adelante. Primero se observa que la carga del aluminio aumenta significativamente, como ya se había mencionado, de +0.24 a +0.56. Al mismo tiempo el oxígeno se vuelve ligeramente más negativo, de -0.55 a -0.58. El aumento de ambas cargas hace que el enlace se vuelva más fuerte y la distancia O-Al se acorta (de 1.92Å en el neutro a 1.87Å en el catión). Algo similar sucede con el enlace C-O. La carga positiva sobre el C aumenta (de +0.37 a +0.49), el enlace se hace más fuerte y la distancia se acorta de 1.32Å a 1.31Å. Por el otro lado, la carga sobre N1 también se hace ligeramente más negativa, de -0.43 a -0.45, lo cual también debería de reflejarse en un acortamiento del enlace N1-Al. Sin embargo no sucede así, al contrario, el enlace N1-Al se relaja de 2.18Å en el neutro a 2.99Å en el catión. La relajación de la geometría permite suponer que el electrón que se quita durante la ionización sale de un orbital de enlace N-Al, pero esta suposición no se comprueba con el

análisis de orbitales moleculares que se presentará más adelante, ya que no existe ningún orbital de enlace entre el N y el Al de donde podría salir un electrón.

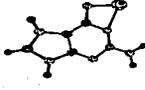
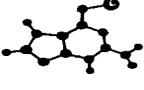
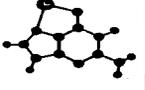
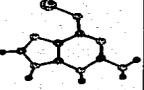


**Figura 4.8.** Esquema de cambios de las distancias y de las cargas en la geometría del isómero A neutro al catión del isómero A.

Para explicar el fenómeno del alargamiento del enlace N-Al recurrimos a las fuerzas electrostáticas entre el O y el Al, y el N y el Al. La fuerza electrostática es directamente proporcional al producto de las cargas e inversamente proporcional a la distancia que las separa. Esta proporción es mucho mayor para el enlace O-Al que para el N-Al en el caso de la estructura neutra y del catión. Además se incrementa del neutro al catión de manera mucho más drástica para el enlace O-Al. De tal forma, el enlace O-Al se fortalece, la distancia O-Al se hace más pequeña y el enlace N-Al se alarga.

Al observar que las cargas atómicas son parciales se piensa en un enlace covalente, lo cual sólo es posible comprobar con el análisis de los orbitales moleculares. Por otro lado hay un efecto claro de transferencia de carga entre la guanina y el Al, lo que le confiere un carácter iónico al enlace. En la Tabla 4.5 se presenta la carga de la guanina en su conjunto y la del aluminio. Se observa que la suma de cargas de la guanina es exactamente igual a la carga del aluminio pero con signo negativo. Podemos decir que el compuesto neutro consiste aproximadamente de un anión de guanina y un catión de aluminio. De tal forma se puede comprobar que el enlace tiene un carácter iónico.

**Tabla 4.5.** Carga de la guanina en su conjunto y del aluminio.

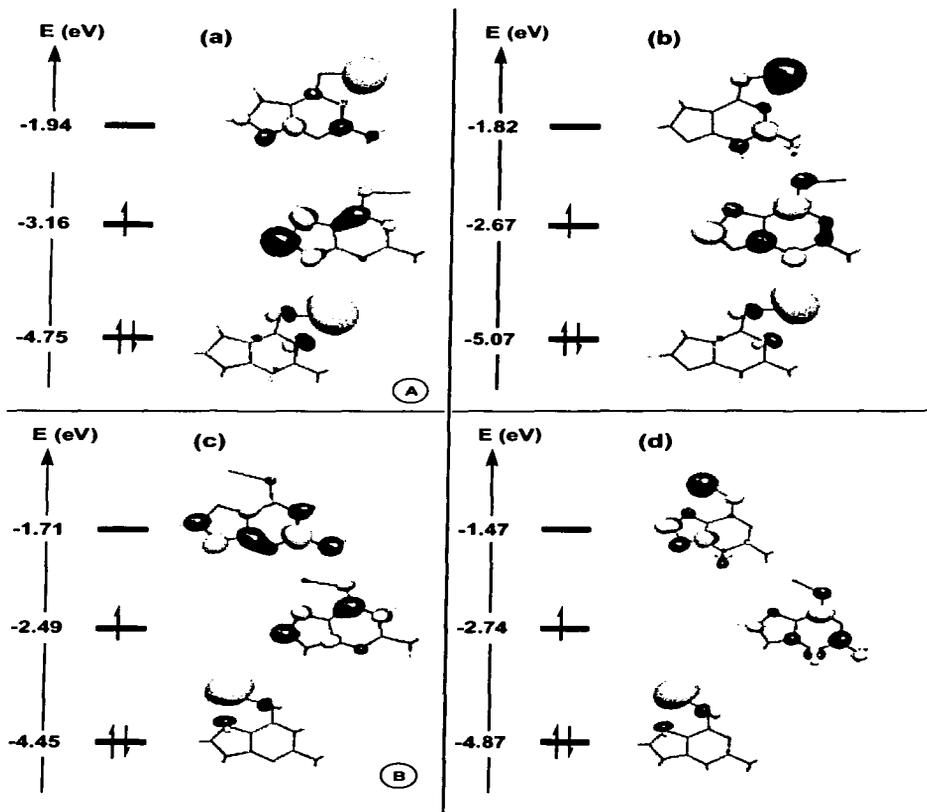
Cargas				
Al	0.24	0.23	0.12	0.25
Suma Guanina	-0.24	-0.23	-0.12	-0.25

#### 4.5.2 Análisis de los orbitales moleculares

El compuesto guanina-Al neutro tiene un total de 91 electrones, por lo que su multiplicidad de espín es un doblete. La multiplicidad indica la orientación de los electrones de valencia y un doblete significa que existe un sólo electrón desapareado. El electrón desapareado se encuentra en el último orbital ocupado, llamado HOMO.

Para realizar un análisis de orbitales moleculares se calcularon los orbitales HOMO (último orbital molecular ocupado), HOMO-1 (penúltimo orbital molecular ocupado) y LUMO (primer orbital molecular desocupado). Los resultados se presentan en la Figura 4.9 para cada uno de los isómeros y sus tautómeros. Los orbitales se colocan en orden de energía, donde el HOMO-1 tiene la energía más baja (más estable) y es el primero, el segundo es el HOMO y el de más arriba es el LUMO, que tiene la energía más alta. Las energías de cada uno de los orbitales se muestran en eV para compararlas con las energías de ionización, según el teorema de Koopmans. Como ya se había mencionado en la sección de bases teóricas, el teorema de Koopmans indica que la energía del último orbital molecular ocupado (HOMO) del estado basal corresponde a la energía de la primera ionización. La aproximación solamente es válida cuando los orbitales del neutro y del catión son los mismos. Para los compuestos guanina-Al, las energías de los HOMOs no corresponden a la energía de ionización, debido a que los orbitales del neutro y del catión son distintos. La aproximación de Koopmans no se cumple en este caso.

### Orbitales moleculares

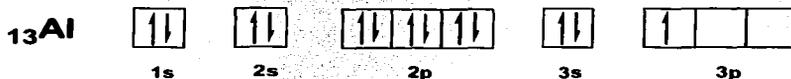


**Figura 4.9.** Orbitales moleculares de los compuestos guanina-Al: (a) isómero A, (b) tautómero del isómero A, (c) isómero B, (d) tautómero del isómero B. El HOMO-1 se representa ocupado por dos electrones, el HOMO por un electrón y el LUMO se muestra desocupado.

Al observar las gráficas de los orbitales moleculares vemos que existe una tendencia general en todos los compuestos guanina-Al, esto es:

- el orbital HOMO no muestra ningún orbital de enlace entre O-Al y N-Al
- el orbital HOMO-1 muestra los orbitales tipo *p* del O y del N correspondiente, y el orbital tipo *s* del Al
- el orbital LUMO muestra el orbital tipo *p* del Al

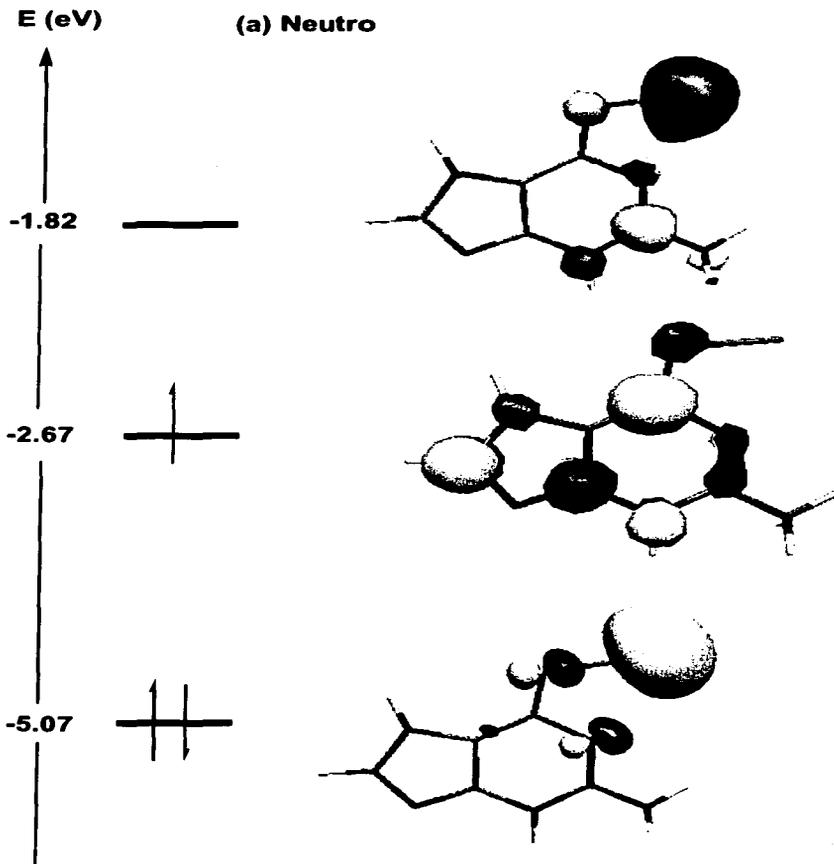
Lo último es cierto con excepción del isómero B, donde en el orbital LUMO no se observa ningún orbital para el Al. En las demás estructuras, los orbitales tipo *p* del Al son LUMO, LUMO+1 y LUMO+2. Cualquiera que sea el caso, todos los orbitales *p* del Al están desocupados, lo que significa que el aluminio le donó un electrón a la guanina, obteniendo una carga positiva (Figura 4.10). Esto es consistente con la suposición anterior de que el enlace guanina-Al se forma por transferencia de cargas.



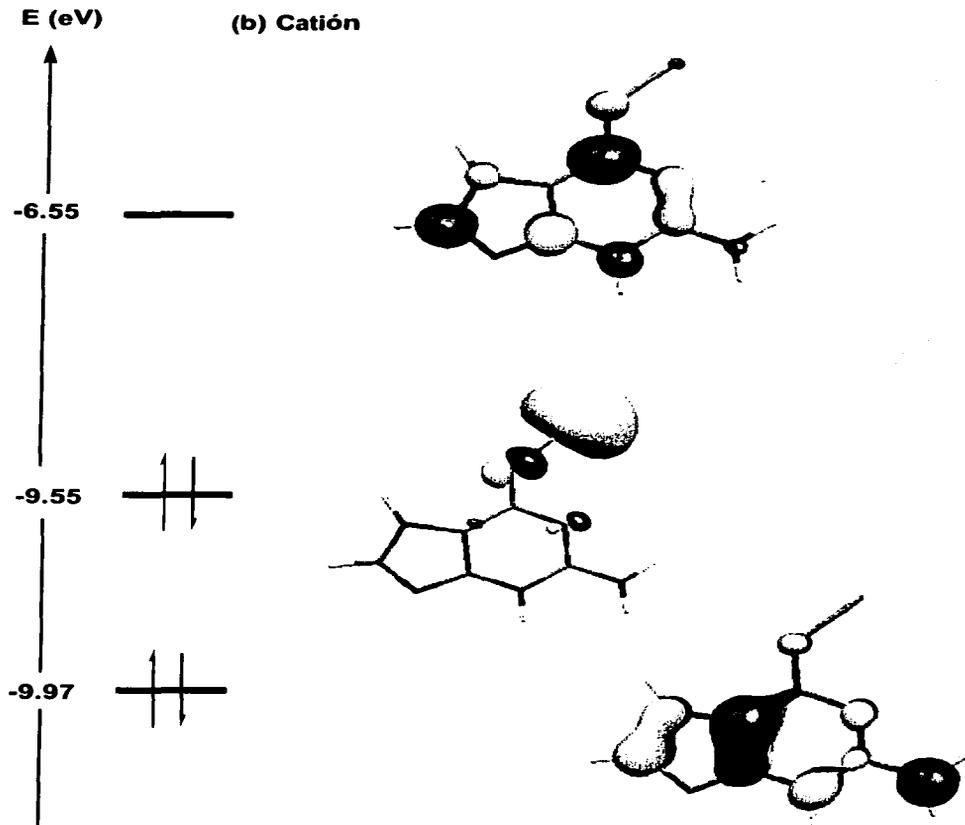
**Figura 4.10.** La configuración electrónica del aluminio. Se observa que tiene un electrón desapareado en los orbitales 3p. Este electrón puede ser donado para formar un enlace iónico dejando desocupados los orbitales p.

Para ver de qué orbital molecular sale un electrón durante la ionización también se presentan los orbitales moleculares del catión. Como las tendencias generales en todas las moléculas guanina-Al son las mismas, sólo se muestran los orbitales moleculares del catión del tautómero del isómero A.

Los neutros pierden un electrón y los cationes se quedan con un total de 90 electrones, por lo que se forma un singulete. Un singulete significa que todos los



**Figura 4.11.** Comparación de los orbitales moleculares del neutro y del catión para el tautómero del isómero. (a) Estructura neutra: el HOMO-1 se representa ocupado por dos electrones, el HOMO por un electrón y el LUMO se muestra desocupado.



**Figura 4.11.** Comparaci3n de los orbitales moleculares del neutro y del cati3n para el taut3mero del is3mero A. (b) Estructura del cati3n: el HOMO-1 y HOMO se representan ocupados por dos electrones y el LUMO se muestra desocupado.

electrones están apareados. En la Figura 4.11 se comparan los orbitales moleculares del catión y del neutro del tautómero del isómero A. Aquí se observa que el HOMO-1 del tautómero neutro es el HOMO del catión, y el HOMO del neutro es el LUMO del catión. Esto significa que el electrón sale del orbital HOMO del compuesto neutro. Lo mismo pasa con los demás isómeros. Por lo tanto observaremos con más detalle los orbitales HOMO de todos los isómeros neutros.

En la Figura 4.9 (a) se muestran los orbitales moleculares para el isómero A. En el HOMO se observa un enlace  $\pi$  cuya mayor contribución proviene de los dos átomos de carbono que se encuentra entre los átomos de nitrógeno N1 y N7. La contribución de los átomos del anillo de cinco miembros también es importante. La menor contribución proviene de los lóbulos menores que se encuentran sobre el O y el N1. La contribución del Al es nula, por lo que el electrón desapareado se localiza sobre la guanina. Esto es consistente con el análisis de las cargas, donde se encontró que el compuesto neutro de guanina-Al se compone de un catión del Al y un anión de la guanina. Por lo tanto, para ionizar la molécula el electrón será removido del orbital HOMO localizado sobre la guanina. Cuando el electrón sale de la guanina, el C más próximo al Al se vuelve más positivo, generando una repulsión entre el Al y el C. A su vez, esto hace que el Al gire para quedar lo más alejado posible y de esta manera evitar la repulsión, pero al mismo tiempo sigue conservando el enlace iónico con el O (9). Para que pueda seguir enlazado al O, el Al debe obtener una carga más positiva. Esto explica el alargamiento del enlace N1-Al en el catión analizado anteriormente.

En los otros tres isómeros sucede algo similar (Figura 4.9 (b), (c), (d)). En todos los HOMOs la contribución del Al es prácticamente nula y el electrón es removido del orbital de la guanina. Esto hace que el Al se aleje del C, que se vuelve más positivo, aumentando la distancia N-Al en los cationes. El Al gana más carga positiva para mantener su fuerte interacción electrostática con el O.

En conclusión, los efectos electrónicos sugieren que el enlace O-Al-N se forma por transferencia de carga, debido a que el Al dona su electrón desapareado y obtiene una carga positiva. El electrón que se pierde durante la ionización sale del orbital HOMO que se localiza sobre la guanina, y el aluminio prácticamente no tiene ninguna contribución.

#### 4.6 Consecuencias de la estructura Guanina-Al

La estructura más estable del compuesto guanina-Al presente en el experimento es la formada por el átomo de aluminio y un isómero de la guanina previamente no observado teórica o experimentalmente, lo cual representa un descubrimiento significativo (2). La particularidad de este isómero consiste en que el anillo de cinco miembros contiene tres hidrógenos, es decir, que ambos nitrógenos tienen hidrógenos unidos.

Probablemente el hecho de que no se haya observado anteriormente se debe a que en la estructura del ADN, el O y el N1 están enlazados con la citosina por puentes de hidrógeno. Además, el N9 está ocupado por el enlace con un azúcar. Así, el isómero A sólo se podría formar en el ADN si el enlace con el azúcar se rompiera. De manera que el único lugar dónde se podría unir el metal en el ADN sería en la posición N7, como es el caso del isómero B. Además, el isómero B parece tener mejores características conductoras, por su menor energía de ionización.

La energía de enlace de los puentes de hidrógeno es entre 0.96 kcal/mol y 5.98 kcal/mol (5). Este enlace es mucho más débil que el enlace presente en los compuestos de guanina-Al. La energía de enlace entre la guanina y el Al es de 30.0 kcal/mol, aproximadamente. En el caso del isómero A cabe la posibilidad de que el metal se enlace en las posiciones O y N1, a pesar de estar la guanina formando parte de la doble hélice del ADN. Para que esto suceda, dos enlaces de puente de hidrógeno se tendrían que romper. Como la energía de enlace entre la guanina y el aluminio es mayor que la energía de enlace de los puentes de hidrógeno, el Al podría desplazar a los puentes de hidrógeno. Para el estudio del efecto que tendría un metal neutro en el ADN, se realizarán cálculos del dímero guanina-citosina con el aluminio unido. Por el otro lado, el otro enlace que se debe romper es el del azúcar con la base por el sitio N9. Para estudiar que pasa en este caso también se deberán realizar los cálculos adecuados. Así, el isómero A no es adecuado para la formación de un alambre molecular, ya que se rompería la estructura de la doble hélice.

El isómero A es un resultado significativo en los casos que involucran los procesos biológicos. Por ejemplo, en la reacción de "salvamento" de los nucleótidos

mediada por la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, donde la base púrica se une al azúcar. En este caso, la formación del isómero A impediría la unión con el azúcar. Por el otro lado durante la replicación del ADN, las dos cadenas se separan y las posiciones N1 quedarían libres para enlazarse con un metal neutro. Esto provocaría cambios en el *apareamiento de bases* y por lo tanto en la estructura de ADN, introduciendo mutaciones puntuales. Tales mutaciones podrían provocar errores de lectura durante la transcripción y probablemente interrumpir las funciones biológicas de la célula. La unión del metal con la guanina estabiliza el isómero A de guanina-Al, donde todas las posiciones del anillo de cinco miembros contienen hidrógenos. Esto puede provocar la disociación de la guanina de la cadena de azúcares y fosfatos, dejando un sitio apurínico, que es otro tipo de mutación. En realidad no sabemos qué pasa con el enlace donde está involucrado el azúcar, pero cabe la posibilidad de que aumente la tasa de la formación de estos sitios apurínicos por causa de la interacción con el metal.

A pesar de que los efectos de los metales neutros son diferentes a los de los cationes metálicos, todos podrían ser muy importantes para las funciones celulares. Cabe señalar que los resultados presentados son válidos para la fase gaseosa únicamente. En condiciones fisiológicas la situación podría cambiar.

## Bibliografía

- (1) Dolgounitcheva, O., Zakrzewski, V.G., Ortiz, J.V. (2000). "Electron propagator theory of guanine and its cations: tautomerism and photoelectron spectra." J. Am. Chem. Soc. **122**(49): 12304-12309.
- (2) Pedersen, D. B., Simard B., Martinez A., Moussatova A. (2003). "Stabilization of an unusual tautomer of guanine: photoionization of Al-guanine and Al-guanine(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>." aceptado a J. Phys. Chem.
- (3) Pedersen, D. B., Zgierski, M. Z., Denomme, S., Simard B. (2002). "Photoinduced charge-transfer dehydrogenation in a gas-phase metal-ADN base complex: Al-cytosine." J. Am. Chem. Soc. **124**(23): 6686.
- (4) Cruz-Garriz, D., Chamizo, J.A., Garriz A. (1987). Estructura atómica. Un enfoque químico. Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, Delaware, E.U.A.
- (5) Brown, T. L., LeMay, H.E., Bursten, B.E. (1993). Química. La ciencia central. Prentice-Hall Hispanoamericana, México.
- (6) Vázquez González, M. V. (2003). Estudio teórico de la interacción de compuestos de guanina-Al con NH<sub>3</sub>. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM, México, D.F., en revisión.
- (7) Spomer, J., Spomer, J. E., Gorb, L., Leszczynski, J., Lippert, B. (1999). "Metal-stabilized rare tautomers and mispairs of ADN bases: N6-metallated adenine and N4-metallated cytosine, theoretical and experimental views." J. Phys. Chem. A **103**: 11406.
- (8) Muller, J., Sigel, R. K. O., Lippert, B. (2000). "Heavy metal mutagenicity: insights from bioinorganic model chemistry." J. Inorg. Biochem. **79**: 261.
- (9) G., Ortiz, J. V., Pedersen, D. B., Simard, B. (2003). "Theoretical study of the structure and bonding of a metal-ADN base complex: Al-guanine." sometido a J. Phys. Chem.
- (10) MOLEKEL 4.2, Flükiger P., Lüthi H. P., Portmann S., Weber J. (2000) Swiss Center for Scientific Computin, Manno (Switzerland).

# Conclusiones

De los resultados presentados en el capítulo anterior se puede concluir lo siguiente:

- Se encontraron cuatro estructuras neutras para la guanina-Al, que podrían estar presentes en el experimento de acuerdo con el criterio energético experimental (entre 0.0 y 10.0 kcal/mol). Con los resultados obtenidos no es posible decir cual es la que se presenta en mayor cantidad en el experimento.
- Las cuatro estructuras neutras son dos isómeros, A y B, con sus tautómeros. La geometría de los isómeros A y B muestra la formación de puentes entre O-Al-N. De acuerdo a estos datos y los obtenidos previamente por Pedersen *et al*, los puentes son una característica particular para los compuestos neutros entre las bases nitrogenadas del ADN y los metales. La geometría de los anillos heterocíclicos es plana en todos los isómeros de guanina-Al, excepto los hidrógenos y el grupo amino primario, que se salen fuera del plano.
- La adición del Al estabiliza específicamente la forma ceto de la guanina.
- Las energías de enlace para las cuatro estructuras guanina-Al más estables son negativas, lo cual indica que los productos son más estables que los reactivos y se formarán durante la reacción. De esta manera, podemos concluir que la reacción

entre la guanina y el Al es energéticamente favorable. Por lo tanto, las estructuras de guanina-Al encontradas no solamente son estables por sí solas sino efectivamente se formarán durante el experimento.

- Las energías de ionización verticales y adiabáticas obtenidas teóricamente son muy distintas entre sí, lo cual se debe a diferencias en la geometría de las estructuras neutras y catiónicas. Los cuatro cationes presentan una relajación de la estructura, debido al alargamiento de la distancia N-Al.
- La energía de ionización que coincide con los valores experimentales es la vertical. Existe una muy buena concordancia entre los valores predichos teóricamente para esta energía y los obtenidos experimentalmente. Tenemos que la señal principal del espectro de fotoionización (5.6 eV) corresponde al isómero A principalmente ( $I_v = 5.65$  eV). La energía de ionización vertical del isómero B ( $I_v = 4.77$  eV) corresponde mejor a la segunda señal del espectro (4.65 eV).
- Los efectos electrónicos sugieren que el enlace O-Al-N se forma por transferencia de carga, debido a que el Al dona su electrón desapareado y obtiene una carga positiva. Esto le confiere un carácter iónico al enlace. Podemos decir que el compuesto neutro consiste aproximadamente de un anión de guanina y un catión de aluminio.
- El electrón que se pierde durante la ionización sale del orbital HOMO que se localiza sobre la guanina, y el aluminio prácticamente no tiene ninguna contribución.
- Termodinámicamente las especies A y B son las formas más estables del complejo guanina-Al en fase gaseosa. Se espera que las propiedades químicas de ambos isómeros difieran significativamente. El segundo isómero B tiene una energía de ionización menor, por lo que se espera que conduzca mejor la

electricidad, en el caso en el que se pudiera hacer un alambre molecular con este compuesto.

- El isómero A reportado está formado por el átomo de aluminio y un isómero de la guanina previamente no observado teórica o experimentalmente, lo cual representa un descubrimiento significativo. La particularidad de este isómero consiste en que el anillo de cinco miembros contiene tres hidrógenos, es decir, que ambos nitrógenos tienen hidrógenos unidos. Esto puede tener importantes consecuencias.

# **Anexo**

# PAGINACION DISCONTINUA

# Stabilization of an unusual tautomer of guanine: photoionization of Al-guanine and Al-guanine(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>

David B. Pedersen\*and Benoit Simard

20th May 2003

Steacie Institute for Molecular Sciences, National Research Council of Canada,  
Ottawa, Ontario, K1A 0R6, Canada

Ana Martinez and Anastassiiia Moussatova

Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM, Circuito Exterior s/n C.U.  
P.O. Box 70-360, Coyoacan, 04510, D.F. Mexico

## Abstract

Photoionization efficiency spectra of gas-phase Al-guanine(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>,  $0 \leq n \leq 2$ , have been measured in the 210 - 270 nm range. Within error the ionization energies,  $4.65 \pm 0.08$  eV,  $4.6 \pm 0.1$  eV, and  $4.5 \pm 0.2$  eV for  $n = 0$ , 1, and 2, respectively, are equivalent. This result is explained in terms of molecular geometries in which NH<sub>3</sub> associates with the guanine constituent of Al-guanine specifically. The onset of signal in the Al-guanine photoionization efficiency spectrum is found to shift from  $5.6 \pm 0.1$  eV to  $4.65 \pm 0.08$  eV upon introduction of NH<sub>3</sub> to the He carrier gas. The shift is indicative of formation of vastly different amounts of distinct isomers of Al-guanine in the presence or absence of NH<sub>3</sub>. The geometries, ionization energies, and heats of formation of the isomers have been determined using DFT calculations bench marked against the experimental ionization energies. The most stable isomer is one of an Al atom complexed to an unusual tautomer of guanine in which, effectively, a proton has been transferred from the six-membered ring to the five-membered ring. To our knowledge, this is the first demonstration of the existence of this tautomer of guanine.

---

\*author to whom all correspondence should be addressed. email david.pedersen@nrc.ca

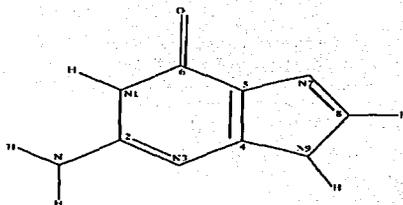


Figure 1: Numbering scheme for guanine.

## 1 Introduction

Studies of metal-DNA base complexes provide valuable thermodynamic and structural information relevant to discussions of metal effects on biological processes involving DNA. For example, the potential of some metals to disrupt DNA replication processes has been related to the ability of metals to stabilize tautomers of the DNA bases incompatible with formation of Watson-Crick<sup>1</sup> DNA base pairs.<sup>2-4</sup> With addition of metal the acidities of H-containing functional groups of the bases are altered, thus changing the energetics of tautomerization.<sup>4</sup> Typically, in these studies, the metal associates with nitrogen and there is an affinity of metal cations for the N7 (see Fig. 1) site of guanine, claimed to be the best metal-binding site of the DNA bases.<sup>4,5</sup> In light of this postulate, most theoretical studies of metal-DNA base interactions have focused on guanine complexes in which metal cations are bound to N7.<sup>5-8</sup> Little is known about the energetics or properties of other isomers of metal-guanine complexes in which the metal is bound to sites other than N7. It is not clear whether an analogous affinity for N7 applies to neutral metals, the focus of our experiments.

Extrapolation of gas-phase results to more biologically relevant solution-phase media requires an understanding of the effect of solvent. The importance of solvent in these systems is reflected by the large difference in the relative stabilities of the various tautomeric forms of metal-free DNA bases in aqueous versus gas-phase environments. In the gas phase, both keto and enol forms of guanine are present in significant amounts.<sup>9</sup> A similar result is found for guanine in solid Ar matrices.<sup>10,11</sup> Theoretical work predicts that the heat of formation of four of the tautomers (two enol and two keto) are effectively equal.<sup>9,12,13</sup> In solution phase the keto tautomers are 0.3-0.5 eV more stable than the enol forms.<sup>14</sup>

The energy of solvation is  $\sim 1$  eV,<sup>15</sup> which is significantly larger than the energy difference between the different tautomers suggesting that the relative abundance of the tautomers in solution is determined primarily by intermolecular solvent-base interactions – intramolecular interactions are much less important.

Interactions of solvent with a metal-DNA base complex can be thought of in terms of two components: 1) direct interactions between the complex and solvent molecules in the first solvation shell; 2) endothermic interactions due to disruption of the H-bonding network of the solvent (solvent-solvent interactions).<sup>16</sup> The impact of the addition of a metal centre to guanine on its solvation energy therefore depends on how the metal interacts with solvent directly and on how the metal affects the geometric arrangement of solvent molecules about the DNA base, primarily in the first solvation shell. Microsolvation of metal centres is well studied<sup>17</sup> and includes a study of Al-ammonia complexes.<sup>18</sup> This study has established the ionization energies of Al-(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub> complexes as a function of *n* and the binding energy of select clusters. Overall, a near-monotonic decreasing trend in the ionization energies is observed with the exception of *n* = 1 or 2. For these clusters the drop in ionization energy manifested by addition of NH<sub>3</sub> is more drastic amounting to  $\sim 1$  eV per NH<sub>3</sub>. The binding energy of Al to NH<sub>3</sub> is found to be less than 0.4 eV. These studies provide thermodynamic values that quantify the Al-NH<sub>3</sub> interaction energy and make possible a comparison of the absolute magnitude of the metal-solvent interaction with that of the metal-DNA base and solvent-solvent interactions so that the relative importance of each in the solvation process can be determined. To our knowledge, analogous data for guanine-NH<sub>3</sub> interactions are not available.

In this paper we present a study of gas-phase Al-guanine complexes and a study of microsolvation of Al-guanine in NH<sub>3</sub>. Photoionization efficiency spectra are collected and used to determine ionization energies of the gas-phase Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>,  $0 \leq n \leq 2$  complexes as well as of Al-*o*-methylguanine (Al adduct of 2-amino-6-methoxypurine). No significant change in the ionization energy is observed to accompany the addition of one or two NH<sub>3</sub> molecules to Al-guanine. This result is interpreted in terms of an Al-NH<sub>3</sub> interaction much weaker than the hydrogen bonding (H-bonding) interactions between NH<sub>3</sub> and guanine. We find evidence that with change in the laser-ablation source conditions, two different isomers of Al-guanine are formed. Density functional theory (DFT) studies are used to determine the geometries of each isomer and of their tautomers. There is good agreement between the predicted ionization energies of the two isomers and those measured experimentally. Our most significant result is that the most stable isomer is one in which both of the nitrogen atoms in the five-membered ring of guanine are bound to H. To our knowledge, there is no prior experimental or theoretical observation of such isomers of guanine.

## 2 Experimental section

The laser ablation/photo-ionization mass detection apparatus has been described previously.<sup>19</sup> The only significant difference in the present experiments

was the use of pressed powder rods. Al (Fisher Scientific, 20 mesh and finer) and guanine (Aldrich, 98% pure) or *o*-methylguanine (Aldrich, 98% pure) powders were mixed together, in an approximately 70%:30% volume ratio, and placed into a 6 mm diameter cylinder into which a 6 mm piston was forced by applying a pressure of 2500 p.s.i. ( $1.7 \times 10^7$  Pa). Pressure was maintained for approximately two minutes after which the pressed rod was removed and placed in the ablation chamber of the apparatus. Ablation of the rod with less than  $1 \text{ mJ pulse}^{-1}$  of 355 nm laser (Lumonics YM200) light, focused to an  $\sim 1 \text{ mm}^2$  spot, synchronous with a He pulse of  $\sim 20 \mu\text{s}$  duration (piezoelectric valve with  $\sim 50 \text{ p.s.i.}$  ( $3 \times 10^6$  Pa) backing pressure) passed over the rod, generated  $\text{Al}_n\text{-guanine}_m$  (or  $\text{Al}_n\text{-}o\text{-methylguanine}_m$ ) species entrained in He. Source conditions were adjusted to maximize the Al-guanine (or  $\text{Al}_n\text{-}o\text{-methylguanine}_m$ ) signal intensity. These species then underwent expansion into the  $10^{-8}$  Torr ( $10^{-4}$  Pa) vacuum of the first chamber. In the second chamber species were ionized using unfocused laser light of varying wavelength. Ionization laser fluences were measured using OPHIR/NOVA and Gentec Duo/ED-500 power meters. Solvation studies were performed by seeding  $\text{NH}_3$  ( $<0.05\%$ ) into the He carrier gas.

### 3 Results

Ablation of Al-guanine rods in the presence of pulsed He resulted in formation of complexes of the form  $\text{Al-guanine}_m$  as seen in the section of the mass spectrum shown in Fig. 2. Weak features positioned to slightly higher mass of each  $\text{Al-guanine}_m$  peak correspond to  $\text{Al}_2\text{-guanine}_m$ . At higher magnification peaks corresponding to dehydrogenated  $\text{Al-guanine}_m$  are also observable in the spectrum. The process responsible for dehydrogenation has been discussed in a previous publication.<sup>20</sup> To the left (lower mass) of the section of the mass spectrum shown, weak features corresponding to unidentified fragments of Al-guanine or guanine are present. These features are small in the mass spectrum indicating that, despite the relatively harsh conditions expected of laser ablation, formation of  $\text{Al-guanine}_m$  is the dominant process. This observation is consistent with the notion that laser ablation of pressed powder rods constitutes a useful method of introducing metal-biomolecule adducts to the gas phase.<sup>20</sup> Tuning the ionization laser to longer wavelengths, the mass spectral feature associated with  $\text{Al-guanine}$  decreased in intensity as seen in Fig. 3. By  $220 \pm 2 \text{ nm}$  ( $5.6 \pm 0.1 \text{ eV}$ ) the signal intensity is negligible. The  $5.6 \pm 0.1 \text{ eV}$  value corresponds to the onset of signal and can be associated with the ionization energy of the complex, as discussed below.

With the introduction of  $\text{NH}_3$  ( $<0.05\%$ ) to the He carrier gas, species of the form  $\text{Al-guanine}_m\text{-(NH}_3)_n$  and  $\text{guanine}_m\text{-(NH}_3)_n$  were formed. A sample mass spectrum is shown in Fig. 4. A series of peaks with mass corresponding to  $\text{Al-guanine-(NH}_3)_n$ , with  $0 \leq n \leq 10$ , was observed. When 267 nm light was used to ionize, the spectrum shown as the lower trace in Fig. 4 was collected. At this wavelength  $\text{guanine}_m\text{-(NH}_3)_n$  species were no longer observed but peaks corresponding to the  $\text{Al-guanine}_m\text{-(NH}_3)_n$  species were still present.

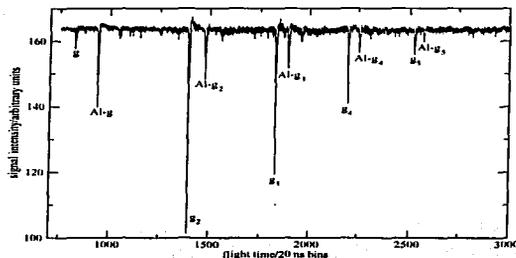


Figure 2: Section of the mass spectrum of laser-ablated Al-guanine. The abscissa corresponds to the flight time of the species in the time of flight mass spectrometer. g denotes guanine in the peak labels. Species were ionized with 157 nm ( $<1$  mJ pulse $^{-1}$ ) laser light.

Less than 67  $\mu$ J pulse $^{-1}$  of unfocused (cross sectional area of  $\sim 0.8$  cm $^2$ ) 267 nm (4.64 eV) laser light was used to ionize the species observed: conditions under which multiphoton contributions to the observed signal should be negligible. The Al-guanine $_m$ -(NH $_3$ ) $_n$  species observed are assumed to have ionization energies below 4.64 eV, accordingly, while the guanine $_m$ -(NH $_3$ ) $_n$  do not. That is, guanine $_m$ -(NH $_3$ ) $_n$  have ionization energies between 4.64 (267 nm) and 7.9 (157 nm) eV. Comparing with Fig. 3, the presence of NH $_3$  therefore manifests an effective decrease in the ionization energy of Al-guanine to values nearly 1 eV lower than the  $5.6 \pm 0.1$  eV value measured in the absence of NH $_3$ . Accordingly, in the presence of NH $_3$  the photoionization efficiency spectrum of Al-guanine is found to change such that the onset of signal occurs at much lower energy. In Fig. 5 a near-linear decrease in mass spectral signal intensity of Al-guanine is observed in the 245 - 267 nm region, wavelengths well above the onset of signal observed in Fig. 3. A straight line fit of the data in Fig. 5 yield an intercept of  $267 \pm 5$  nm ( $4.65 \pm 0.08$  eV). This onset is the lowest energy required to photoionize Al-guanine. Other features associated with higher energy processes resulting in formation of Al-guanine cations, such as ionization of other isomers of Al-guanine with higher ionization energies, were not discernible in the spectrum. However, this observation does not preclude the presence of such processes whose spectral features may be masked by those associated with the lower energy ionization process.

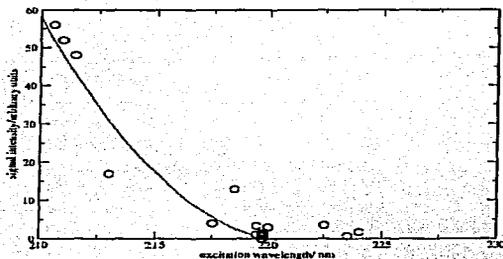


Figure 3: Plot of Al-guanine mass spectral signal intensity as a function of excitation wavelength. Data are shown as circles. A quadratic fit of the data is shown as a solid line as a guide to the eye. Ionization laser energies were kept below  $200 \mu\text{J pulse}^{-1}$ .

## 4 Discussion

### 4.1 The two isomers of Al-guanine

The profound change in the photoionization efficiency spectrum observed upon introduction of  $\text{NH}_3$  to the He carrier gas will be shown to be compatible with the formation of very different amounts of distinct isomers of Al-guanine in the presence or absence of  $\text{NH}_3$ . In the absence of  $\text{NH}_3$ , the onset of signal in the photoionization efficiency spectrum occurs at  $220 \pm 2 \text{ nm}$  ( $5.6 \pm 0.1 \text{ eV}$ ), as seen in Fig. 3. This value is comparable to the  $5.16 \pm 0.01 \text{ eV}$  ionization energy measured previously for a gas-phase Al-cytosine association complex.<sup>20</sup> The similarity suggests that the onset of signal observed in Fig. 3 corresponds to the ionization energy of an Al-guanine association complex. For such complexes ionization energies near 5 eV are expected as, to first order, ionization is thought to manifest removal of an electron from Al, specifically.<sup>20</sup> The ionization energies are therefore near that of an Al atom (5.984 eV),<sup>23</sup> but slightly lower due to stabilization of the charge by interaction with the DNA base.

DFT calculations find a stable Al-guanine complex *A* of the form shown in Fig. 6. Using the BP86 functional,<sup>24,25</sup> full geometry optimizations without any symmetry constraints were performed using the Gaussian 98 program suite.<sup>26</sup> Several initial geometries were employed in an effort to locate different local minima. Starting geometries considered included those with Al bound to N7

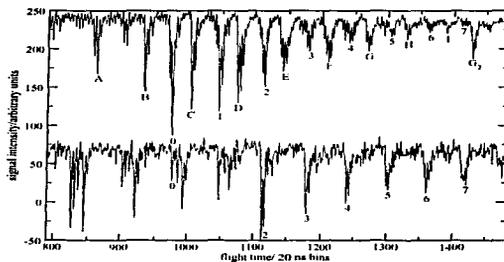


Figure 4: Section of the mass spectrum of species formed via laser ablation of an Al-guanine pressed powder rod with  $\text{NH}_3$  seeded in the He carrier gas. Series *A*, *B*, *C*, *D*, corresponds to guanine( $\text{NH}_3$ ) $_n$ , where *A* is guanine. Series 0, 1, 2, ..., 7 corresponds to Al-guanine-( $\text{NH}_3$ ) $_n$ ,  $n \geq 0$ . *G* $_2$  is the guanine dimer. In the upper spectrum 157 nm laser light of  $<1 \text{ mJ pulse}^{-1}$  was used to ionize these species. In the lower spectrum, 267 nm laser light of  $67 \mu\text{J pulse}^{-1}$  was used. The spectra are offset vertically for clarity. Other peaks (unlabelled) in the spectrum can be assigned to species of the form  $\text{Al}(\text{NH}_3)_n$  and  $\text{AlH}(\text{NH}_3)_n$  as have been observed in previous studies.<sup>18,21,22</sup>

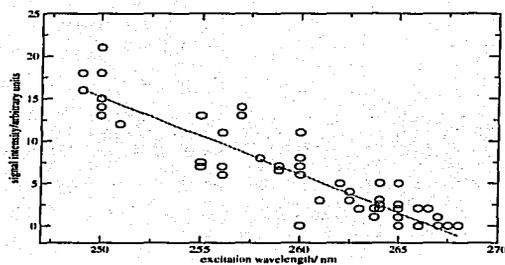
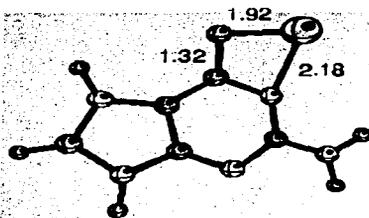
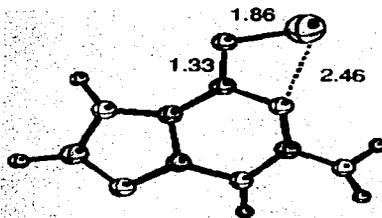


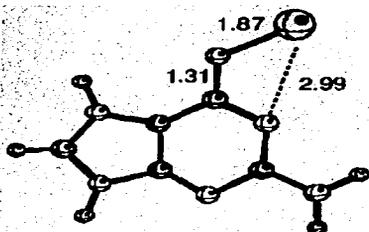
Figure 5: Plot of Al-guanine mass spectral signal intensity as a function of excitation wavelength. These data, shown as open circles, were collected with  $\text{NH}_3$  (<0.05%) present in the He carrier gas. Ionization laser energies were kept to  $\sim 70 \mu\text{J pulse}^{-1}$  at all wavelengths. The straight line is a linear regression fit of the data, the  $x$ -intercept of which is taken as the ionization energy of this isomer of Al-guanine (see text for details).

**A**

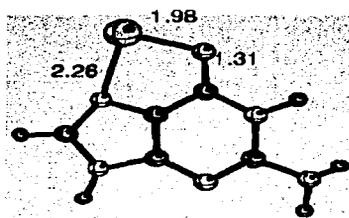
IE<sub>v</sub> = 5.65 eV  
 $\Delta E$  = 0.0 Kcal/mol



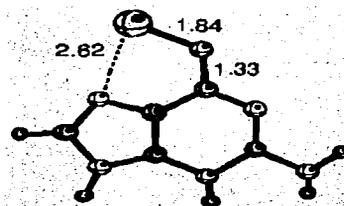
IE<sub>v</sub> = 4.93 eV  
 $\Delta E$  = 2.5 Kcal/mol



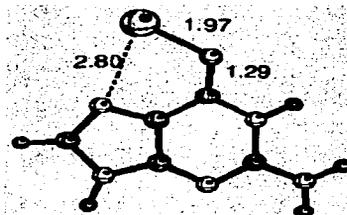
CATION  $\Delta E$  = 110.0 Kcal/mol

**B**

IE<sub>v</sub> = 4.77 eV  
 $\Delta E$  = 4.1 Kcal/mol



IE<sub>v</sub> = 5.02 eV  
 $\Delta E$  = 9.3 Kcal/mol



CATION  $\Delta E$  = 106.6 Kcal/mol

Figure 6: Structures of Al-guanine complexes predicted by DFT. *A* and *B* are the most stable isomers. The vertical ionization energy, IE<sub>v</sub>, of each is given as is the heat of formation,  $\Delta E$ , relative to the most stable structure *A*. Below *A* and *B* are the next most stable tautomers of each. Below these the ground state geometries of the cationic forms of *A* and *B* are shown.  $\Delta E$  for the cation equals the adiabatic ionization energy.

or N3, with Al inserted into the N1-H bond, with Al bridging the N3 and N9 positions, as well as various tautomers of each of these isomers. More details of these calculations are in an accompanying paper.<sup>27</sup> The most stable structure, A shown in Fig. 6, is predicted to have an ionization energy of 5.65 eV. The difference between this value and the experimental one ( $5.6\pm 0.1$  eV) is within the 0.2-0.4 eV (5-10 kcal mol<sup>-1</sup>) accuracy expected of such calculations. The good agreement suggests that the DFT structure is that of the Al-guanine species present in the experiment. As seen in Fig. 6 the DFT geometry is that of an association complex as expected. The Al is bound to O and N1 suggesting that the Al-guanine bonding primarily involves interaction with the lone pairs. The geometry is very similar to that of the Al-cytosine association complex.<sup>20</sup> As seen in Fig. 6, the calculations predict a significant change in the geometries of both isomers upon ionization. From the DFT,<sup>27</sup> the ground state of the neutral complexes are approximately guanine anions bound to Al cations. Upon removal of an electron the complex no longer resembles an ion pair and a significant change in the Al-guanine bonding geometry results.

In the presence of NH<sub>3</sub>, the onset of signal in the photoionization efficiency spectrum of Al-guanine occurs at much longer wavelengths. As seen in Fig. 5, the onset of signal occurs at  $266.7\pm 0.6$  nm ( $4.65\pm 0.08$  eV), as defined by the  $x$ -intercept of the linear fit shown. That is, the energetic requirement for formation of the Al-guanine cation has dropped approximately 1 eV from the  $5.6\pm 0.1$  eV value observed in the absence of NH<sub>3</sub>. There are two plausible reasons for this drop, the first of which involves photoinduced dissociation-ionization of an Al-guanine-NH<sub>3</sub> complex. In this case, bonding interactions with NH<sub>3</sub> significantly distort the geometric and/or electronic structure of the Al-guanine. Loss of NH<sub>3</sub> during the photoexcitation-ionization event results in formation of electronically excited (or geometrically distorted) Al-guanine, the ionization energy of which is significantly lower than that of the ground state (or geometrically relaxed form) of Al-guanine. A prerequisite for this mechanism is that the heat of formation of Al-guanine-NH<sub>3</sub> must be significantly greater than that of Al-guanine + NH<sub>3</sub>. That is, the association of NH<sub>3</sub> to Al-guanine must be endothermic. For Al, however, association with NH<sub>3</sub> is an exothermic process.<sup>18</sup> Similarly, NH<sub>3</sub> association with hydroxyquinoline, which has heterocyclic aromatic ring and OH constituents, similar to those of guanine, is exothermic.<sup>28</sup> Endothermic association of NH<sub>3</sub> with Al-guanine therefore seems unlikely. Preliminary DFT studies find a near non-bonding interaction between NH<sub>3</sub> and Al-guanine.

To further test photoinduced dissociation-ionization as a mechanism for formation of the Al-guanine cation, photoionization studies of Al-*o*-methylguanine were undertaken. In Fig. 7 the photoionization efficiency spectrum is shown. As seen, the onset of signal in the spectrum occurs at  $277.2\pm 0.2$  nm ( $4.47\pm 0.01$  eV). This value is comparable to the  $4.65\pm 0.08$  eV value observed for Al-guanine in the presence of NH<sub>3</sub> (Fig. 5). The comparable ionization energies suggests that the two complexes have similar geometric structures and is evidence that  $\sim 4.6\pm 0.1$  eV is enough energy to ionize an Al-guanine type complex, in the absence of NH<sub>3</sub>. This is strong evidence that photoinduced dissociation-ionization

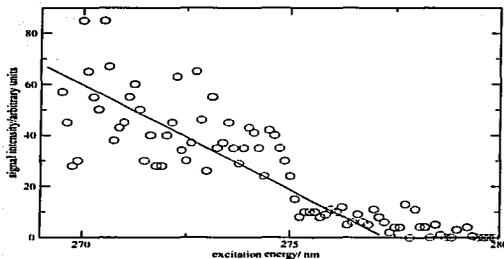


Figure 7: Photoionization efficiency spectrum of Al-*o*-methylguanine. Ionization laser energies were kept to  $\sim 100 \mu\text{J pulse}^{-1}$  at all wavelengths. The straight line is drawn as a guide to the eye. The  $x$ -intercept of the line is taken as the ionization energy of Al-*o*-methylguanine (see text for details).

is not the mechanism responsible for ionization of Al-guanine.

The second plausible reason that the energetic requirement for formation of the Al-guanine cation has dropped approximately 1 eV when  $\text{NH}_3$  is present is that the ammonia facilitates formation of another isomer of Al-guanine which has a lower ionization energy. From DFT studies, the second most stable isomer of Al-guanine, *B* with geometry shown in Fig. 6, has an ionization energy of 4.77 eV. This value is comparable to the  $4.65 \pm 0.08$  eV value where onset of signal is observed in the photoionization efficiency spectrum (Fig. 5) for Al-guanine in the presence of  $\text{NH}_3$ . Accordingly, the  $4.65 \pm 0.08$  eV value is taken to correspond to the ionization energy of the *B* isomer of Al-guanine. In this isomer Al is bound to O and N7 in a bridging arrangement similar to that of *A*. The formation of O-Al-N bridges in both *A* and *B* isomers of Al-guanine as well as in Al-cytosine<sup>20</sup> suggests that this geometry is characteristic of neutral metal-DNA base complexes.

The mechanisms responsible for formation of negligible and abundant amounts of isomer *B* of Al-guanine, in the absence or presence of  $\text{NH}_3$ , respectively, are not well understood due to the ill-defined conditions of the plasma/supersonic expansion source. There are literature examples of changes in the relative abundances of tautomers present in a molecular beam upon changes in the backing pressure.<sup>20</sup> The introduction of  $\text{NH}_3$  may have a similar effect. A second possibility is that  $\text{NH}_3$  facilitates formation of isomer *B* by acting as a catalyst.

Energetic barriers between tautomers of guanine are predicted to lie in the 1.5-2.4 eV range but may decrease upon solvation.<sup>30</sup> Solvation of 6,8-dithioguanine by water, for example, is predicted to decrease the energetic barrier to tautomerization by 0.9-1.3 eV to a value of  $\sim 0.4$  eV.<sup>31</sup> Although, in light of the various possible mechanisms, it is feasible that the introduction of  $\text{NH}_3$  can manifest significant changes in the relative amounts of *A* and *B*, the mechanism at work in the laser ablation source is effectively unknowable. The occurrence of ionization, excitation, relaxation, recombination, dissociation, reneutralization, and quenching processes in the plasma source as well as the presence of anions, cations, electronically excited species, radicals, and neutrals in the plasma make it nearly impossible to determine *how* the *A* and *B* isomers are formed. Through interpretation of the photoionization data, however, it is possible to determine *what* species are formed.

The thermodynamics associated with the formation of tautomers of Al-guanine are distinct from those of metal-free guanine. For bare guanine at least three tautomers are present in significant amounts in both molecular beam<sup>9,32</sup> and in solid rare-gas matrix experiments.<sup>10,11,33</sup> The heats of formation of the enol-amino and keto-amino tautomers are nearly equivalent, predicted to lie within  $\sim 0.05$  eV of each other.<sup>13,34,35</sup> The addition of Al, however, stabilizes the keto form (no H bound to O) of guanine specifically. In Fig. 6, the four lowest energy tautomers of *A* and *B* isomers of Al-guanine are shown and all are keto forms. Other tautomeric forms are found by DFT to have much greater, more than 10 kcal mol<sup>-1</sup> (0.4 eV) larger, heats of formation. A similar result was obtained for Al-cytosine.<sup>20</sup> The binding of metal ions to DNA bases is known to affect the relative stabilities of the keto and enol isomers.<sup>3,4</sup> From the Al-guanine and Al-cytosine results it is now clear that neutral metals affect the energetics of tautomer formation as well.

The *A* isomer of Al-guanine is an Al atom complex of a previously unobserved, experimentally or theoretically, isomer of guanine and thus represents a significant discovery. Thermodynamically this species is the most stable form of Al-guanine in the gas phase. The chemical properties of *A* can be expected to differ significantly from those of *B*-type isomers. The much higher ionization energy of *A*,  $5.6 \pm 0.1$  eV versus  $4.65 \pm 0.08$  eV for *B*, is characteristic of a species with a much higher oxidative potential. The isomer is unusual in that both N7 and N9 are protonated, effectively amounting to transfer of a proton from the six-membered to the five-membered ring of guanine. Not a single reference to tautomers of this type could be found in literature discussing the relative energies of tautomers of guanine or metal-guanine complexes.<sup>3-5,9,13,14,32,35-40</sup> Part of the reason for neglecting these isomers of guanine may be that, in the context of Kekule structures, isomer *A* has a formal charge in the five-membered ring which would render the isomer relatively unstable. In the Al-guanine complex, however, the charge can be resonance stabilized, as aromaticity is preserved. DFT predicts the bond lengths of the ring-constituent atoms in *A* to differ by less than 0.02 Angstroms, consistent with an aromatic compound. A second reason may be associated with the fact that N9 is bound to the ribose sugar in DNA, and the formation of isomers such as *A* from DNA and/or their

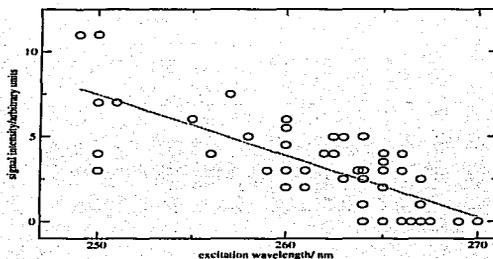


Figure 8: Plot of Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> mass spectral signal intensity as a function of excitation wavelength. These data, shown as open circles, were collected with NH<sub>3</sub> (<0.05%) present in the He carrier gas. Ionization laser energies were kept to ~70 μJ pulse<sup>-1</sup> at all wavelengths. The straight line is a linear regression fit of the data, the *x*-intercept of which is taken as the ionization energy of the Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> complex (see text for details).

incorporation into DNA is impossible without cleaving the sugar-base bond. Nonetheless, species such as *A* may be biologically relevant in other contexts. For example, species such as *A* may be incompatible with the DNA base salvage machinery (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT)) responsible for binding sugar and base together.

## 4.2 Solvation effects

Typically, solvation in a polar solvent manifests a significant lowering of the ionization energy of a complex. Strong interactions between polar solvents and charge tend to stabilize the ion relative to the neutral. The ionization energies of Al(NH<sub>3</sub>)<sub>*n*</sub> complexes, for example, are 5.986 eV, 4.908±0.001 eV, and 3.86±0.13 eV for *n* equal to zero, one, and two, respectively.<sup>18,23</sup> By analogy for Al-guanine, where ionization is known to result in significant (~+0.6 from our DFT calculations) charge localized on Al, association of NH<sub>3</sub> with the Al can be expected to manifest a lowering of the ionization energy of Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>*n*</sub> relative to that of Al-guanine. In Fig. 8, the photoionization efficiency spectrum of Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> is shown. As described above for Al-guanine, the onset of signal in the spectrum corresponds to the ionization energy of the complex.

From the  $x$ -intercept of the straight line shown, the ionization energy of the complex is  $271 \pm 5$  nm ( $4.6 \pm 0.1$  eV). Via the same approach, data not shown, the ionization energy of Al-guanine-NH<sub>3</sub> is found to be  $274 \pm 8$  nm ( $4.5 \pm 0.2$  eV). Within error, the ionization energies of the *B* isomer of Al-guanine ( $4.65 \pm 0.08$  eV), Al-guanine-NH<sub>3</sub> ( $4.5 \pm 0.2$  eV), and Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ( $4.6 \pm 0.1$  eV) are equivalent.

The non-effect of the addition of one or two NH<sub>3</sub> molecules to Al-guanine, on the ionization energy, indicates that the NH<sub>3</sub> molecules are bound sufficiently distant from Al as to have little interaction with the charge centred on Al in (Al-guanine-(NH<sub>3</sub>)<sub>*n*</sub>)<sup>+</sup>. Accordingly, the molecules must bind to guanine. The presence of guanine<sub>*m*</sub>-(NH<sub>3</sub>)<sub>*n*</sub> species in Fig. 4 constitutes evidence in support of the formation of guanine-bound ammonia molecules. The affinity of ammonia for guanine likely stems from favourable H-bonding interactions between NH<sub>3</sub> and the carbonyl, N, NH, and NH<sub>2</sub> functional groups of guanine. Analogous H-bonding interactions are found in guanine-(H<sub>2</sub>O)<sub>*n*</sub> complexes.<sup>14</sup> H-bonds of this type have strengths in the order of 0.2 eV,<sup>47,48</sup> and the formation of two such bonds between NH<sub>3</sub> and guanine would manifest a total interaction energy of ~0.4 eV. Considering that the binding energy of Al-NH<sub>3</sub> is less than 0.4 eV,<sup>18,19</sup> it is very likely that association of NH<sub>3</sub> with the guanine component of Al-guanine is energetically favoured over its association with the Al part, consistent with the non-effect of NH<sub>3</sub> on the ionization energy observed.

For Al, covalent and acceptor-donor type interactions with NH<sub>3</sub> solvent are expected to play a minor role in the solvation of Al-guanine. The Al-NH<sub>3</sub> interaction energy appears to be relatively weak and less significant than guanine-NH<sub>3</sub> H-bonding interactions. Accordingly, the Al-NH<sub>3</sub> interaction energy likely contributes little to the overall solute-first solvent shell interaction component of the solvation energy. More important are the guanine-solvent H-bonding interactions. In this context the ability of Al to affect functional group acidities<sup>20</sup> and the positioning of the various H atoms, due to changes in the relative energies of the various tautomers, is a more significant effect. These results indicate that this indirect action of the metal has the greatest impact on the solvation energetics. Accordingly, theoretical studies of model metal-base complexes which consider solvation of the metal exclusively, and ignore solvation of the base, may lead to erroneous results.

## 5 Summary and conclusions

Through photoionization efficiency measurements and DFT calculations two distinct isomers of Al-guanine have been observed and characterized. In both, Al bridges N and O in geometries analogous to that of Al-cytosine.<sup>20</sup> Al-*o*-methylguanine likely has a similar structure as its ionization energy is found to be comparable to that of the *B* isomer of Al-guanine. Effects of the addition of Al to guanine include a significant decrease in ionization energy and a significant stabilization of keto forms of guanine. Study of microsolvation of Al-guanine reveals a non-effect of addition of one or two NH<sub>3</sub> molecules on the ionization

energy. The likely explanation is that association of  $\text{NH}_3$  with guanine is energetically favoured over association with Al. The most significant finding is that the most stable isomer of Al-guanine is an Al adduct of an unusual tautomer of guanine in which three hydrogens are present on the five-membered ring. To our knowledge this is the first observation of this tautomer of guanine.

## References

- [1] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737.
- [2] Pichjerra, F.; Hotheinrich, D.; Zangrando, E.; Lippert, B.; Ranacciao, L. *J. Bio. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 319.
- [3] Sponer, J.; Sponer, J. E.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Lippert, B. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 11406.
- [4] Muller, J.; Sigel, R. K. O.; Lippert, B. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *79*, 261.
- [5] Sponer, J.; Sabat, M.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Lippert, B.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 7535.
- [6] Sponer, J.; Burda, J. V.; Sabat, M.; Leszczynski, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5951.
- [7] Burda, J. V.; Sponer, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7250.
- [8] Sponer, J.; Sabat, M.; Burda, J. V.; Leszczynski, J.; Hobza, P. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1998**, *16*, 139.
- [9] Nir, E.; Janzen, C.; Imhof, P.; Kleinermmans, K.; de Vries, M. S. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 4604.
- [10] Szczepaniak, K.; Szczepaniak, M. *J. Mol. Struct.* **1987**, *151*, 294.
- [11] Szczepaniak, K.; Szczepaniak, M.; Szadja, W.; Person, W. B.; Leszczynski, J. *J. Can. J. Chem.* **1991**, page 1718.
- [12] Aleman, C. *Chemical Physics* **2000**, *253*, 13.
- [13] Colominas, C.; Luque, F. J.; Orozco, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6811.
- [14] Shukla, M. K.; Mishra, S. K.; Kumar, A.; Mishra, P. C. *J. Comp. Chem.* **2000**, *21*, 826.
- [15] Li, J.; Cramar, C. J.; Truhlar, D. G. *Biophys. Chem.* **1999**, *78*, 147.
- [16] Chandrasekhar, J.; Spellmeyer, D. C.; Jorgensen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 903.
- [17] Duncan, M. A. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 69.

- [18] DiPalma, T.; Latini, A.; Sata, M.; Varvesi, M.; Giardini, A. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *284*, 184.
- [19] Jakubek, Z. J.; Simard, B. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 1733.
- [20] Pedersen, D. B.; Zgierski, M. Z.; Denomme, S.; Simard, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, page 6686.
- [21] Wei, S.; Castleman Jr, W. W. *Int. J. Mass. Spectrom. and Ion Processes* **1994**, *131*, 233.
- [22] Snyder, E. M.; Castleman Jr, A. W. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*.
- [23] Moore, C. E. *Atomic Energy Levels, v1*; National Bureau of Standards, 1949.
- [24] Becke, A. D. *Phys. Rev A.* **1988**, *38*, 3098.
- [25] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B.* **1986**, *33*, 8822.
- [26] Frisch, M. J.; et. al. *Gaussian 98 (Revision A8)* **1998**.
- [27] Moussatova, A.; Vazquez, M.-V.; Martinez, A.; Dologounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Pedersen, D. B.; Simard, B. *J. Phys. Chem. A* submitted.
- [28] Coussan, S.; Meuwly, M.; Leutwyler, S. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3524.
- [29] Fuke, K.; Kaya, K. *J. Phys. Chem* **1989**, *93*, 614.
- [30] Tian, S. X.; Xu, K. Z. *Chem. Phys.* **2001**, *264*, 187.
- [31] Zhanpeisov, N. U.; Cox, W. W.; Ileszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4564.
- [32] Piuze, F.; Mons, M.; Dimicoli, I.; Tardivel, B.; Zhao, Q. *Chem. Phys.* **2001**, *270*, 205.
- [33] Graindourze, Z. M.; Smets, Y.; Zeegers-Hyskens, T.; Macs, G. *J. Mol. Struct.* **1990**, *222*, 345.
- [34] Ileszczynski, J. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *174*, 347.
- [35] Stewart, E. L.; Foley, C. K.; Allinger, N. L.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7282.
- [36] Russo, N.; Toscano, M.; Grand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10272.
- [37] Barsky, D.; Colvin, M. E. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8570.
- [38] Hobza, P.; Sponer, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3247.
- [39] Katritzky, A. R.; Karelson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1561.

- [40] Sabio, M.; Topiol, S.; Lumma Jr, W. C. *J. Phys. Chem* **1990**, *94*, 1366.
- [41] Ha, T.-K.; Keller, H. J.; Gunde, R.; Gunthard, H. H. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 6612.
- [42] Gould, I. R.; Burton, N. A.; Huss, R. J.; Hillier, I. H. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM.)* **1995**, *331*, 147.
- [43] Sponer, H.; Hobza, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 709.
- [44] Florian, J.; Leszczynski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3010.
- [45] Gorb, L.; Leszczynski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5024.
- [46] Burda, J. V.; Sponer, J.; Leszczynski, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 9670.
- [47] Muller-Dethlefs, K.; Hobza, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143.
- [48] Kim, S. K.; Tarakeshwar, P.; Lee, Y. J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145.