

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

Estudio teórico de propiedades de estructura molecular
y electrónica en 6-mercaptopurina

TESIS

Que para obtener el grado de

QUÍMICO

PRESENTA

José Enrique Barquera Lozada

MÉXICO, D.F.


EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Jurado asignado:

Presidente Profa. María Eugenia Costas Basin

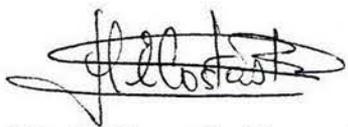
Vocal Prof. Fernando Leon Cedeño

Secretario Prof. Carlos Amador Bedolla

1^{er} Suplente Prof. Blas Flores Pérez

2^o Suplente Prof. Luis Emilio Orgaz Baque

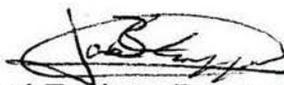
Sitio donde se desarrolló el tema: Departamento de Fisicoquímica de la
Facultad de Química, UNAM



Dra. María Eugenia Costas Basin
Asesora



Dr. Rodolfo Acevedo Chávez
Supervisor técnico



José Enrique Barquera Lozada
Sustentante

A mi mamá y a mi papá por educarme y apoyarme.

A mis hermanos José Roberto y Marcelo por ser mis amigos por tanto tiempo.

A Viole por quererme tanto.

A Efrén y Carlos por ayudarme a relajarme y divertirme.

A María Eugenia y a Rodolfo por ser tan derechos con migo.

A la Dopy por consolarme.

Al CGH por enseñarme que aunque se tengan buenos ideales, pueden ser perjudiciales sino se sabe como llevarlos a cabo.

A George W. Bush por enseñarme las cosas horribles que pasan cuando uno no es tolerante ni respetuoso con los demás.

A la televisión por enseñarme que aunque algo sea muy malo siempre se puede aprender alguna cosa.

A los pájaros por alegrarme cuando cantan.

A el viento por refrescarme.

Al sol por calentarme.

A los árboles, a las montañas y a los ríos por formar imágenes hermosas.

Para no hacer el cuento largo; al universo porque se que cada átomo de éste me ayudo en algo o me enseñó algo.

Por último y no por eso el menos importante; a **mí** por ser congruente con lo que quería.

1. Introducción	2
2. Antecedentes	4
3. Metodología	9
3.1 <i>Teoría de funcionales de la densidad</i>	9
3.2 <i>Condiciones de cálculo</i>	14
4. Resultados y análisis de resultados	18
4.1 <i>Estabilidad energética</i>	18
4.2 <i>Parámetros estructurales</i>	22
4.3 <i>Orden de enlace</i>	26
4.4 <i>Densidad electrónica</i>	28
4.5 <i>Momento dipolar eléctrico</i>	32
4.6 <i>Potencial electrostático y de polarización</i>	35
4.7 <i>Propiedades de simetría de las funciones de onda HOMO y LUMO</i>	44
4.8 <i>Primera afinidad electrónica y primer potencial de ionización verticales</i>	49
4.9 <i>Constantes de equilibrio tautomérico</i>	51
4.10 <i>Espectros vibracionales IR</i>	53
5. Conclusiones	63
6. Apéndice	66
6.1 <i>Apéndice I</i>	66
6.2 <i>Apéndice II</i>	69
6.3 <i>Apéndice III</i>	72
6.4 <i>Apéndice IV</i>	77
7. Referencias	83

1. Introducción.

Comprender las propiedades fisicoquímicas ha sido muy importante para el avance de la biología molecular en los últimos años, ya que algunas purinas, en especial la adenina y la guanina, forman parte del ADN y del ARN.

Las purinas pueden presentar deslocalización de la densidad electrónica lo que produce 3 tipos principales de tautomería ceto-enólica:

- La tautomería prototrópica, que es en el que un protón se desplaza entre cualquiera de los átomos de nitrógeno de los heterociclos de la purina.
- La tautomería ceto-enol, que se presenta en las oxopurinas y en éste se desplaza un protón entre uno de los átomos de nitrógeno de los heterociclos y el átomo de oxígeno exocíclico. En las mercaptopurinas también se presenta este tipo de tautomerismo, solo que en este caso el intercambio se lleva a cabo con el átomo de azufre en lugar de con el de oxígeno. En este caso se le nombra tautomerismo tiona-tiol.
- La tautomería amina-imina, que se presenta en aminopurinas y en éste un protón se desplaza entre un nitrógeno de los heterociclos y el nitrógeno exocíclico.

A nivel biológico, las tautomerías que presentan las purinas se han usado para tratar de explicar las mutaciones que se presentan en el ADN.

Por todo lo anterior, ha sido de gran interés el estudio de las purinas. Las purinas del tipo de la guanina, que tienen un átomo de azufre en lugar de un átomo de oxígeno (como la 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina) no son la excepción, ya que debido a su similitud con la guanina éstas pueden entrar en la vía metabólica que produce el nucleótido de la guanina e integrarse al ADN y al ARN, lo que tiene varias repercusiones de interés biológico.

Para comprender el comportamiento fisicoquímico de la 6-mercaptopurina, que ayudaría a entender su comportamiento biológico, es necesario estudiar sus propiedades energéticas y de estructura molecular y electrónica, como son: estabilidades energéticas tautoméricas, propiedades de simetría de las funciones de onda HOMO y LUMO, energía de ionización, afinidad electrónica, densidad electrónica total, momento dipolar eléctrico, potencial electrostático y de polarización y espectros vibracionales IR, entre otras.

Un estudio teórico de la 6-mercaptopurina en forma aislada por medio de la teoría de funcionales de la densidad (TFD) sería una buena aproximación para obtener las propiedades energéticas y de estructura molecular y electrónica, lo cual es la intención de este trabajo.

2. Antecedentes.

Las purinas del tipo de la guanina que tienen azufre en lugar de oxígeno han sido de gran interés ya que forman parte del ARN de transferencia y presentan una importante actividad farmacológica^{1,2}. Entre éstas, se encuentra la 6-mercaptapurina (figura 1.1) que desde su síntesis en 1952³ ha sido ampliamente estudiada, en especial desde que se descubrió su carácter de antimetabolito efectivo en el tratamiento de la leucemia en 1953⁴. En esta gran cantidad de estudios, la 6-mercaptapurina se ha probado en el tratamiento de algunos tipos de leucemia⁵⁻⁹, la enfermedad de Crohn^{10,11} y la enfermedad inflamatoria de Bowel¹². Además, este compuesto ha sido de interés en otros campos como son la síntesis heterocíclica^{13,14}, mecanismos de catálisis enzimática^{15,16}, química de coordinación¹⁷⁻²⁵, química analítica^{26, 27}, fisicoquímica en estado gaseoso²⁸ y en disolución^{29,30}, y estudios teóricos^{28,31,32,46}.



Figura 1.1 Representación esquemática de la 6-Mercaptopurina en su forma tautomérica tiona N(1)-H/N(9)-H.

El mecanismo de acción de la 6-mercaptapurina en el tratamiento de la leucemia se puede explicar de la siguiente forma. Debido a su similitud con la guanina, la 6-mercaptapurina es transformada en el nucleótido de la tioguanina. La tioguanina

(nucleótido) se introduce en el ADN y ARN inhibiendo la síntesis de purinas y por lo tanto la síntesis de los polínucleótidos³³, causando la muerte de la célula. Se podría pensar que la muerte de células terminaría con el paciente, pero ya que las células cancerígenas crecen más rápido y se reparan más lentamente, éstas serán más afectadas por la 6-mercaptapurina que las células normales. Cabe aclarar que el mecanismo a detalle¹ es mucho más complicado que el esbozo hecho aquí.

Otro aspecto que conviene resaltar en el comportamiento químico de la 6-mercaptapurina, es el tautomerismo prototrópico y tiona-tiol que presenta. De éste se tienen reportados diferentes tautómeros predominantes dependiendo del medio en el que se encuentra el heterociclo. G. M. Brown⁴⁷ y E. Sletten y colaboradores³⁴, reportaron que en estado sólido el tautómero más estable es la forma tiona con un protón unido a cada uno de

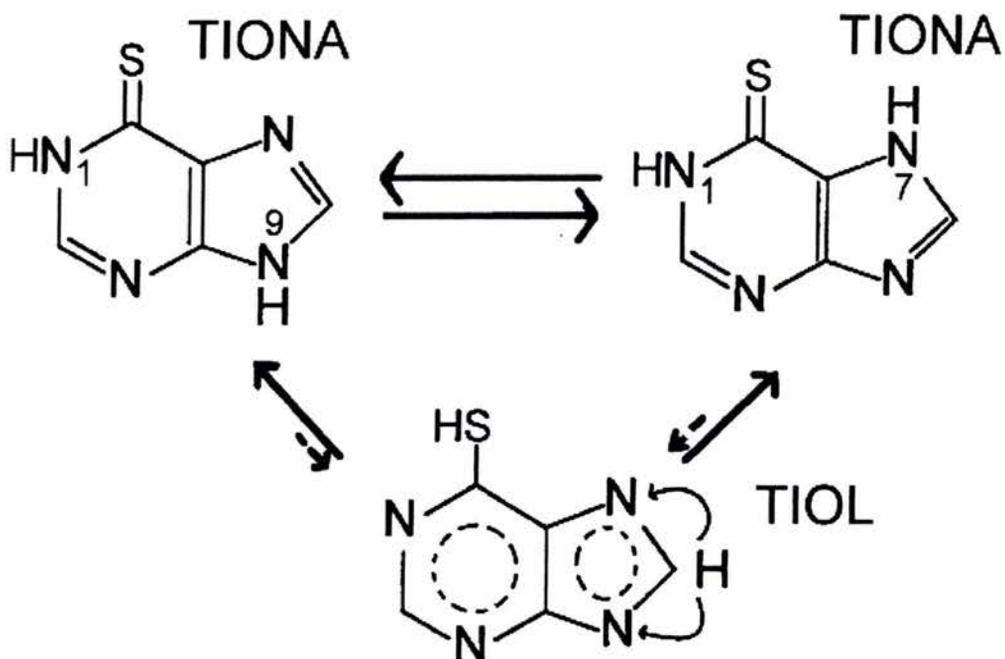


Figura 1.2 Representación esquemática del equilibrio tautomérico de la 6-mercaptapurina.

los nitrógenos 1 y 7. Esta misma especie es la que L. Lapiński y colaboradores²⁸ reportaron como más estable en fase gas, y también es la que M. T. Chenon y colaboradores²⁹ reportaron como la predominante en disolución de dimetilsulfoxido. Sin embargo, y en disolución acuosa, D. Lichtenberg y colaboradores³⁰ reportan que el tautómero más estable es la forma tiona con un protón unido a cada uno de los nitrógenos 1 y 9³⁰. A diferencia de dicha propuesta, C. Santhosh y colaboradores⁴⁶ han reportado estudios espectroscópicos sobre disoluciones acuosas de la 6-mercaptapurina, y proponen la coexistencia de las formas tiona N(1)-H/N(7)-H y N(1)-H/N(9)-H. Sin embargo, ellos proponen esto a partir de los resultados obtenidos por M. T. Chenon y colaboradores²⁹ que como ya se dijo, realizaron el estudio en dimetilsulfoxido. Además C. Santhosh y colaboradores⁴⁶ obtuvieron que los espectros de absorción de la 6-mercaptapurina a pH=7.8 y pH=2.3 son diferentes al espectro a pH=12.0, y por ello proponen que al pasar de un pH=12.0 a un pH=7.8 o pH=2.3, la 6-mercaptapurina se transforma del tautómero N(1)-H/N(9)-H al tautómero N(1)-H/N(7)-H, sin notar que a un pH=12.0 la 6-mercaptapurina se encuentra completamente desprotonada, mientras que en el intervalo de pH=1.1 a pH=7.8 la especie existente es la neutra⁴⁸. Descartando los resultados de C. Santhosh y colaboradores⁴⁶, los demás resultados apuntan a que el equilibrio tautomérico (figura 1.2) depende notablemente de la constante dieléctrica del medio.

También resulta interesante el comportamiento químico que muestra la 6-mercaptapurina al coordinarse con metales; como se puede ver en la figura 1.3, se coordina de forma muy distinta a la hipoxantina, que es una molécula muy parecida a la 6-mercaptapurina. La diferencia en su forma de coordinación consiste en que mientras para la hipoxantina la coordinación es a través de los nitrógenos y no a través del oxígeno¹⁷, para

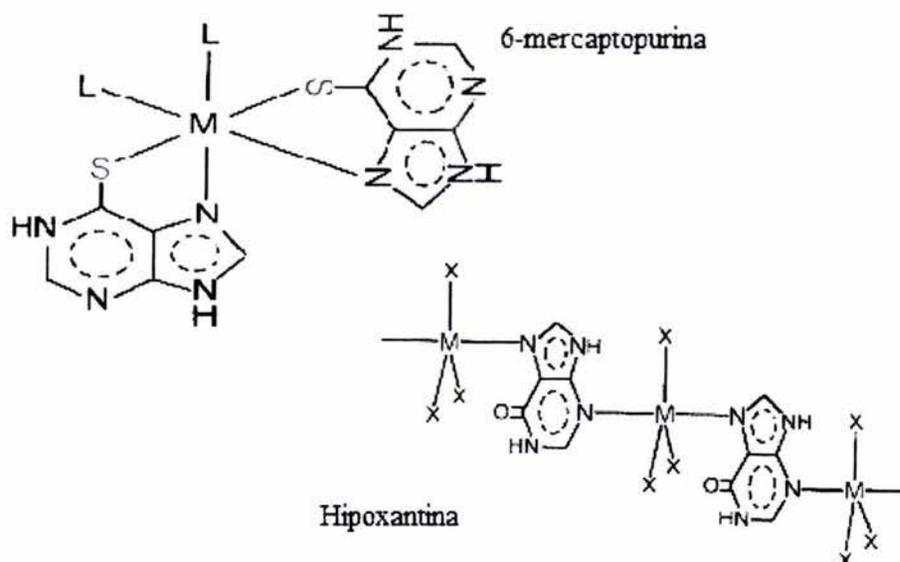


Figura 1.3. Forma de coordinación de la 6-mercaptopurina y la hipoxantina.

la 6-mercaptopurina la coordinación siempre involucra al átomo de azufre¹⁷⁻²⁴. Esto sugiere que las propiedades químicas de estas dos moléculas son muy distintas entre sí, contrario a lo que se pudiera pensar en un principio. Resulta interesante, por lo tanto, comparar las diferencias en la estructura electrónica entre estas dos moléculas; esto tal vez pueda explicar las distintas propiedades químicas que tiene cada una de ellas.

En nuestro grupo de trabajo se han hecho estudios teóricos de moléculas similares a la 6-mercaptopurina, como son la hipoxantina^{35,36} y el alopurinol³⁷. En ellos se ha demostrado que el nivel de teoría y cálculo han sido lo suficientemente buenos para describir algunos de sus comportamientos químicos. Recientemente, varios grupos han hecho cálculos teóricos de la 6-mercaptopurina, tanto con métodos semiempíricos^{31,32,46} como con TFD y cálculos ab initio²⁸. Estos sólo se centran en el comportamiento tautomérico que presenta este compuesto y no analizan sus propiedades de estructura molecular y electrónica.

En los trabajos teóricos antes mencionados, no hay concordancia en cuál tautómero en fase gas es el más estable. Mientras que P. Ü. Civcir³¹, J. G. Contreras y colaboradores³² y C. Santhosh y colaboradores⁴⁶ obtienen como resultado que el tautómero más estable es el tiol con el hidrógeno en 9, L. Lapiński y colaboradores²⁸ obtienen como más estable a la tiona con los hidrógenos en 1 y en 7. Lo anterior nos hace pensar que en lo que respecta al tautomerismo que presenta la 6-mercaptopurina, no se ha dicho la última palabra.

3. Metodología.

3.1. Teoría de funcionales de la densidad.

Para entender el comportamiento químico de las moléculas, es necesario entender el comportamiento de los átomos y a su vez el de los protones, electrones y neutrones. Se necesita entonces un modelo que explique adecuadamente el comportamiento de los tres últimos. El modelo adecuado lo encontró en 1926, Erwin Schrödinger, cuando formuló su famosa ecuación, que es fundamental en la mecánica cuántica. La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo ha sido de gran ayuda para resolver problemas químicos. Desgraciadamente, esta ecuación solo tiene solución exacta para sistemas isoelectrónicos al átomo de hidrógeno, por lo que se han hecho una gran cantidad de aproximaciones a esta ecuación para sistemas más complicados.

Casi todas las aproximaciones usan a la función de onda Ψ como parte central, ya que una vez que se obtiene a la función de onda Ψ se pueden calcular todas las propiedades moleculares del sistema aplicando el operador correcto. Por desgracia, la función de onda es muy complicada y no se puede probar experimentalmente. Además, depende de tres variables espaciales y una de espín por cada uno de los N electrones, por lo cual sistemas biológicos y químicos que contienen una gran cantidad de electrones, tendrán una función de onda complicada y computacionalmente casi imposible de resolver.

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) trata de eliminar el problema, reescribiendo la ecuación de Schrödinger en función de matrices de densidad electrónica

$[\rho(\mathbf{r})]$ de una y dos partículas, lo que nos dejaría una ecuación de ocho variables, independiente del tamaño del sistema.

En 1964, P. Hohenberg y W. Kohn probaron que lo anterior era posible. Esto lo lograron demostrando que la densidad electrónica determina en forma única al operador hamiltoniano y de esta manera a todas las propiedades del sistema. Aunque existe un pero: el teorema de Hohenberg-Kohn no explica cómo obtener la energía del sistema (E_0) a partir de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$.

En 1965, W. Kohn y L. J. Sham propusieron la forma de aproximar el funcional universal $F[\rho]$ (llamado así, ya que no depende del sistema estudiado), propuesto por Hohenberg y Kohn un año antes, con la cual se pudo calcular E_0 . Además, la aproximación de Kohn-Sham lidia con el mayor problema en TFD, que es la forma de calcular la energía cinética. Para resolver este problema, se introduce el concepto de sistema de referencia no interactuante, el cual usa determinantes de Slater, ya que se puede demostrar que la función de onda para fermiones no interactuantes es un determinante de Slater. Sin embargo, a diferencia de Hartree-Fock, Kohn-Sham no asume que el determinante de Slater es la función de onda. Lo que hace Kohn-Sham es tomar en cuenta todas las energías que no se consideran en los determinantes de Slater, como son: la diferencia de energía cinética entre el sistema interactuante y el no interactuante y todos los términos no-clásicos como son la corrección de auto-interacción, el intercambio y la correlación. Todo esto lo introduce Kohn-Sham con un funcional llamado energía de intercambio y correlación E_{xc} . Así, en principio, la aproximación de Kohn-Sham debería de dar una energía exacta. La

aproximación solo se da cuando tenemos que definir la forma del funcional desconocido para la energía de intercambio y correlación E_{xc} y su correspondiente potencial V_{xc} . Por esto, el principal objetivo en TFD es generar cada vez mejores aproximaciones para estas dos cantidades.

Unas de estas aproximaciones es la de densidad local (LDA por sus siglas en inglés). Éste es un modelo en el cual se basan muchos funcionales de intercambio y correlación. Como idea central de este modelo está el plantear un hipotético gas uniforme de electrones, en el que los electrones se mueven en una distribución de carga positiva homogénea. Lo anterior ejemplifica muy bien el comportamiento de un metal ideal donde los electrones de valencia se mueven a través de los núcleos positivos que están distribuidos homogéneamente.

En LDA se tiene el problema que en sistemas químicos la distribución de carga dista mucho de ser homogénea, porque varía rápidamente con la posición. Esto trajo como consecuencia que mientras solo existía esta aproximación en TFD, ésta solo fue utilizada por físicos del estado sólido y difícilmente por químicos. La tendencia cambió cuando apareció la aproximación de gradiente generalizado (GGA). En esta aproximación la densidad de carga sí varía con la posición. Entre estos tipos de funcionales están los funcionales de intercambio B (Becke 1988), CAM(B) (Laming, Termath, y Handy 1993), PW (Burke, Perdew y Wang 1998), FT97 (Filatov y Thiel 1997), B86 (Becke 1986), P (Perdew y Wang 1986) y PBE (Perdew, Burke y Ernzerhof 1996, 1997) entre otros⁴⁵. Además, están los funcionales de correlación P86 (Perdew 1986), PW91 (Perdew y Wang

1992), B95 (Becke 1996) y LYP (Lee, Yang y Parr 1988)⁴⁵. Las combinaciones de funcionales de intercambio y correlación más usadas son BP86, BLYP y BPW91.

Una de las aproximaciones más recientes a E_{xc} son los funcionales híbridos, los cuales incluyen funcionales de los arriba mencionados, además del funcional de energía de intercambio de Hartree-Fock. El más utilizado de estos es el B3LYP que tiene la forma:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSD} + aE_x^{HF} + bE_x^{B88} + cE_c^{LYP} + (1 - c)E_c^{LSD}$$

Donde E_x^{LSD} es el funcional de intercambio de LDA, E_x^{HF} es el funcional de intercambio de Hartree-Fock, E_x^{B88} es el funcional de intercambio de Becke de 1988, E_c^{LYP} es el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr, E_c^{LSD} es el funcional de correlación de LDA y a , b y c son coeficientes semiempíricos para determinar la contribución de cada término.

Las principales ventajas y desventajas de funcionales de la densidad frente a métodos tradicionales (HF) y a aproximaciones post-HF son:

- En general TFD tiene una relación efectividad-costo más grande que cualquier otro método.
- TFD optimiza una densidad electrónica mientras que orbitales moleculares (OM) optimiza una función de onda. Así que para determinar una propiedad molecular particular, en TFD es necesario saber cómo depende ésta de la densidad, mientras que en OM se necesita al operador correcto. En general los operadores están mejor caracterizados.

- Todos los orbitales KS están sujetos al mismo potencial externo, mientras que los orbitales HF sienten un potencial variable y en especial los orbitales virtuales, ya que éstos “sienten” el potencial que “experimentaría” un electrón extra adicionado en la molécula. Como resultado de esto, los orbitales virtuales HF tienden a tener una energía muy sobrevaluada y ser muy difusos comparados con los orbitales KS.
- En sistemas de capa abierta, el determinante KS usualmente tiene niveles de contaminación de espín muy bajos, incluso para casos donde los determinantes HF son muy malos.
- Los estados excitados se pueden generar a partir de las funciones de onda como una combinación lineal de determinantes derivados de pasar electrones a orbitales virtuales. Apenas hace unos años se ha avanzado en aplicar TFD a estados excitados.
- TFD tiene la habilidad de usar funciones base que no necesariamente son gaussianas contraídas.
- La convergencia de SCF en TFD suele ser más problemática que en HF, aunque ésto se puede solucionar usando orbitales HF como orbitales de inicio.
- En TFD no está claro el camino que hay que tomar para mejorar un cálculo, ya que todos los funcionales de la densidad son aproximados a sistemas moleculares arbitrarios.

3. 2. Condiciones de cálculo.

Se realizaron los cálculos (TFD) para los 14 tautómeros posibles de la 6-mercaptapurina neutra (figura 3.1).

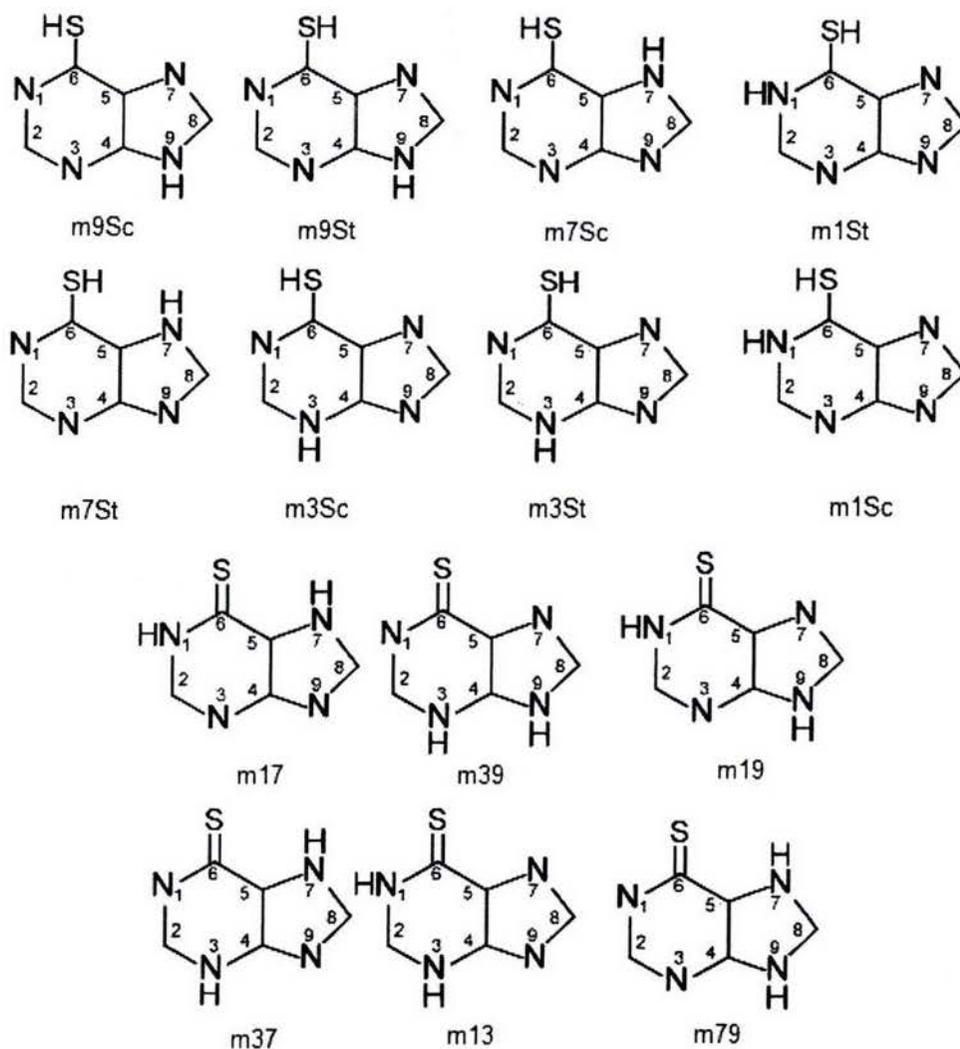


Figura 3.1 Estructuras y nomenclatura de los tautómeros posibles de la 6-mercaptapurina. En las formas tiol, el número en la etiqueta denota la posición del átomo de H en un sitio endocíclico; Sc denota al H del grupo tiol en posición cis respecto al N1; St denota al H del grupo tiol en posición trans al N1.

Los cálculos de optimización de geometría y energía molecular total se hicieron a partir de aproximaciones de teoría de funcionales de la densidad, usando el programa Gaussian 98³⁸.

El funcional de intercambio utilizado en los cálculos de todos los tautómeros fue el propuesto por A. D. Becke en 1988³⁹; y el funcional de correlación empleado fue el propuesto por J. P. Perdew en 1986⁴⁰ (funcional BP86). Como base se utilizó la base DZVP (double-zeta-split-valence)⁴¹. Para los tautómeros más estables resultantes (esquema BP86/DZVP) también se hicieron cálculos adicionales con el funcional híbrido B3LYP y la base 6-31G** (ver Resultados).

Como punto de partida para el cálculo, se utilizaron los parámetros estructurales experimentales reportados para la 6-mercaptapurina neutra³⁴ (tautómero tiona N(1)-H/N(7)-H) en fase cristalina. Para los otros tautómeros en forma tiona, se unió a los átomos de hidrógeno con los distintos átomos de nitrógeno de la 6-mercaptapurina. Con los tioles, el hidrógeno se unió al azufre de la 6-mercaptapurina y se le colocó en forma cis o trans respecto a N1. Todo lo anterior se hizo utilizando el programa Spartan⁴².

Se realizó optimización completa de la geometría para cada especie. Para asegurar que las geometrías calculadas describieran puntos estacionarios, se verificó que las frecuencias de vibración no tuvieran valores imaginarios. Todas las energías moleculares totales fueron corregidas con el valor de punto cero.

Para las especies más estables se realizó el cálculo de las propiedades termodinámicas (a partir de la aproximación rotor rígido-oscilador armónico-gas ideal se determinaron las energías libres de Gibbs (G), entre otras propiedades) a tres temperaturas: 298.15K, 360 K (temperatura a la cual sublimó L. Lapiński y colaboradores²⁸) y 458.15 K (temperatura a la que sublimó A. B. Tepitskii y colaboradores⁴³). A partir de los valores de G, se calcularon las constantes de equilibrio de la transformación del tautómero más estable a los menos estables, con lo que se determinaron las poblaciones relativas de cada tautómero a las tres diferentes temperaturas.

Para calcular y visualizar las propiedades de los tautómeros más estables, como son: momento dipolar eléctrico, densidad electrónica total, orbitales moleculares, potencial electrostático y potencial de polarización, se utilizó el programa Spartan⁴².

A partir de las estructuras optimizadas neutras de los tautómeros más estables se calcularon, sin reoptimizar geometría, las energías de los radicales monoaniónicos y monocatiónicos. Restando respectivamente a la energía del radical monoaniónico y la del monocatiónico, la energía de la molécula neutra, se obtuvo la primera afinidad electrónica vertical y la primera energía de ionización vertical.

Para construir el espectro IR y en el caso de las frecuencias calculadas con el esquema BP86/DZVP, se utilizó un factor de escalamiento igual a 1.0054. Se consideró este factor, puesto que fue el utilizado exitosamente para el caso de la hipoxantina neutra³⁵. En el caso de los espectros que se construyeron a partir de las frecuencias calculadas con el esquema

B3LYP/6-31G**, se usó un factor de escalamiento igual a 0.98 ya que fue el que utilizó L. Lapiński y colaboradores²⁸ en su estudio.

Para la realización de los cálculos se utilizó la estación de trabajo Octane SGI del Departamento de Fisicoquímica de la Facultad de Química de la UNAM.

4. Resultados y análisis de resultados.

4.1. Estabilidad energética.

En la tabla 4.1 se puede ver que el cálculo (esquema BP86/DZVP) predice como especie más estable en fase gas al tautómero m17, que es el tautómero que experimentalmente en fase gas se ha reportado también como más estable²⁸. La diferencia energética entre éste y el tautómero m19 es de apenas 2.9 kcal/mol, por lo que esta especie también podría existir en estas condiciones. Las especies tiol m9St y m9Sc no están muy alejadas en energía, por lo que también se deben considerar. Incluso con sólo estos datos no se puede descartar la existencia de las especies m37 y m7Sc. Algo que hay que resaltar es que no hay ninguna estructura tautomérica que sea un estado de transición, ya que ninguna de las catorce estructuras, tiene una frecuencia de vibración imaginaria.

Tabla 4.1 Estabilidad energética relativa al tautómero más estable, de todos los tautómeros de la 6-mercaptapurina. En las energías están incluidas las correcciones de punto cero.

Tautómero	E_{relativa} (kcal/mol)
m17	0
m19	2.924
m9St	4.416
m9Sc	4.841
m37	8.061
m7Sc	8.683
m7St	11.514
m3St	11.960
m3Sc	13.495
m1St	18.020
m79	20.921
m13	21.334
m1Sc	22.384
m39	23.194

Al parecer y a este nivel de cálculo, las dos estructuras más estables son las tiona que distribuyen un hidrógeno en cada anillo y los colocan lo más alejados posibles uno del otro. Sin embargo, colocar un hidrógeno en cada anillo no es un factor determinante, ya que el tautómero m39 tiene un hidrógeno en cada anillo y es el más inestable. Aquí, las repulsiones intermoleculares son críticas. Con respecto a los tioles, los más estables son aquellos que colocan al hidrógeno restante en el anillo imidazólico lo más alejado posible respecto al grupo SH, como es el caso de m9Sc y m9St. En general, los tioles trans son más estables que su contraparte cis, a excepción de los tioles m7S donde sucede lo contrario (debido a que el tautómero trans se desestabiliza debido a la repulsión que hay entre el hidrógeno unido a S y el hidrógeno unido a N7, ya que quedan espacialmente muy cercanos). Un aspecto que sí parece determinante en la estabilidad de los tautómeros, sin importar si es tiona o tiol, es que la especie se vuelve menos estable si los hidrógenos unidos a heteroátomos se encuentran a la mínima cantidad de enlaces de distancia (cuatro enlaces), lo que probablemente provocaría que la carga estuviera muy localizada en la molécula; lo anterior lo confirma el hecho de que los cinco tautómeros menos estables son los únicos cuyos hidrógenos están a cuatro enlaces de distancia.

A partir de las energías y las posiciones de los hidrógenos resulta imposible tratar de determinar o siquiera aproximar cuál es la basicidad relativa del azufre y de los nitrógenos, ya que la afinidad del azufre y de los nitrógenos por un hidrógeno depende en gran medida de en qué átomo está el otro hidrógeno.

Los trabajos experimentales reportan a distintos tautómeros como los más estables dependiendo de las condiciones del medio. En estado sólido G. M. Brown⁴⁷, y E. Sletten y

colaboradores³⁴ reportan como más estable a la especie m17; en disolución acuosa D. Lichtenberg y colaboradores³⁰ reportan como más estable al tautómero m19; en disolución de DMSO M. T. Chenon y colaboradores²⁹ reportan como más estable a m17, aunque también reporta la presencia del tautómero m19 en menor cantidad; C. Santhosh y colaboradores⁴⁶ reportan la coexistencia de las especies m17 y m19 (en disolución acuosa) aunque este resultado no está bien fundamentado como ya se dijo en los antecedentes; por último L. Lapiński y colaboradores²⁸ reportan como más estable en fase gas al tautómero m17, aunque también reportan la presencia de los tautómeros tiol (m9St y/o m9Sc) en menor proporción.

En la tabla 4.2 se presentan los valores de estabilidad energética obtenidos por distintos métodos, desde semiempíricos hasta MP de cuarto orden. En esta tabla se puede ver que los distintos modelos predicen distintos tautómeros como los más estables, y que hay grandes discrepancias en el orden energético, dependiendo del modelo que se use. Los métodos semiempíricos predicen como tautómero más estable al m9S (los semiempíricos no toman en cuenta la tautomería cis-trans). Los métodos de TFD y post-HF predicen como tautómero más estable la especie m17, aunque mientras que para TFD la segunda especie que tiene menor energía es m19, para post-HF las segundas especies de menor energía son m9St y m9Sc.

El orden de estabilidad energética relativa parece ser aquí un problema más complicado que para otras especies similares como la hipoxantina^{35,36} y el alopurinol³⁷, donde el orden predicho por distintos métodos es mucho más similar entre sí. Esto puede

deberse a que la 6-mercaptapurina involucra a un átomo de azufre que contienen más electrones y por lo tanto orbitales más complicados.

Tabla 4.2 Estabilidad energética relativa (kcal/mol) calculada a partir de distintos modelos teóricos.

Tautómero	MP4^a	MP2^a	B3LYP^a	AM1^b	PM3^b	AM1^c	MNDO^d	BP86^e	B3LYP^e
m17	0.00	0.00	0.00	5.98	6.90	7.29	2.70	0.00	0.00
m19	2.37	2.91	3.03	7.05	8.11	8.36	3.16	2.92	3.06
m9St	1.29	1.36	4.07	0.00	0.00	0.00	0.00	4.42	4.07
m9Sc	1.65	1.75	4.50	0.00	0.00	0.00	0.00	4.84	4.51
m37	8.88	9.01	8.89	9.99	12.46	11.31		8.06	8.57
m7Sc	6.12	5.67	8.53	7.12	6.51	3.19	4.20	8.68	8.55
m7St	9.69	9.47	11.04	7.12	6.51	3.19	4.20	11.51	11.08
m3St	13.56	12.48	13.56	11.79	13.41	12.95		11.96	13.56
m3Sc	13.61	14.00	15.02	11.79	13.41	12.95		13.49	15.03
m1St	18.23	18.58	19.56	18.15	19.21	19.46		18.02	19.56
m79								20.92	22.54
m13								21.33	24.42
m1Sc	21.72	22.53	23.44	18.15	19.21	19.46		22.38	23.49
m39	22.78	24.18	23.77	18.49	17.27	19.81		23.19	23.77

a. Valores de ref. 28

b. Valores de ref. 31

c. Valores de ref. 32

d. Valores de ref. 44 y 46

e. Valores de este trabajo

4.2. *Parámetros estructurales.*

Todas las estructuras son esencialmente planas, puesto que los ángulos dihedrales para cada especie son 0° ó 180° con algunas pequeñas desviaciones que no pasan de 0.2° .

En la tabla 4.3 se muestran las distancias internucleares de los seis tautómeros más estables (esquema BP86/DZVP). A partir de las distancias se pueden ver varios patrones, dependiendo del tautómero de que se trate. Las distancias C6-S, como es de esperarse, son menores en las tionas que en los tioles, ya que se supone que en las tionas el enlace tiene un mayor carácter de enlace doble. En el caso de los tioles las distancias en el anillo pirimidínico son similares entre sí, mientras que en las tionas esto no sucede. Lo anterior sugiere que en el caso de los tioles hay una mayor deslocalización de los electrones. En el anillo imidazólico las distancias entre los átomos no son similares en ningún caso.

Aunque en el tautómero m17 no es tan notoria la diferencia, en general en las tionas el enlace C4-C5 es más corto que el enlace C5-C6; esto sugiere que el enlace C4-C5 tiene un mayor carácter de enlace doble. En el tautómero m17 los enlaces más cortos carbono-nitrógeno son C2-N3 y C8-N9. Para el caso del tautómero m19 estos enlaces son C2-N3 y N7-C8. Por último, y para la especie m37, los enlaces N1-C2 y C8-N9 son los más cortos. Lo anterior sugiere que dichos enlaces tienen un carácter de enlace doble.

Las distancias de enlace del tautómero m9St son prácticamente iguales a las distancias de enlace del tautómero m9Sc, por lo que se deduce que el tautomerismo cis-trans no afecta a las distancias de enlace endocíclicas. En el caso de las especies m9St y

m9Sc, la distancia nitrógeno-carbón más pequeña es N7-C8; y para la especie m7Sc esta distancia es C8-N9. Lo anterior, como ya se ha dicho antes, sugiere que estos enlaces tienen un cierto carácter de enlace doble.

Tabla 4.3. Distancias de enlace (Å) de la 6-mercaptapurina.

Grupo	m17	m19	m9St	m9Sc	m37	m7Sc
N1-H1	1.026	1.026				
N1-C6	1.408	1.422	1.348	1.356	1.407	1.344
N1-C2	1.382	1.372	1.355	1.357	1.311	1.363
C2-H2	1.096	1.096	1.097	1.097	1.097	1.097
C2-N3	1.314	1.319	1.351	1.350	1.384	1.342
N3-C4	1.376	1.367	1.344	1.344	1.382	1.352
C4-C5	1.416	1.414	1.418	1.420	1.399	1.427
C4-N9	1.381	1.381	1.388	1.387	1.368	1.391
C5-C6	1.424	1.442	1.414	1.414	1.438	1.406
C5-N7	1.378	1.385	1.391	1.391	1.384	1.389
C6-S	1.677	1.666	1.770	1.770	1.678	1.781
N7-H7	1.023				1.025	1.021
N7-C8	1.381	1.325	1.326	1.325	1.374	1.387
C8-H8	1.091	1.092	1.092	1.092	1.091	1.092
C8-N9	1.332	1.389	1.389	1.390	1.343	1.324
N9-H9		1.023	1.022	1.021		
S-H			1.363	1.361		1.360
N3-H3					1.023	

En la tabla 4.4 se pueden ver los ángulos de enlace para las seis especies más estables. En general, se puede decir que un nitrógeno protonado aumenta el ángulo interno que tiene con sus átomos vecinos. Por ejemplo, el ángulo C2-N1-C6 es más grande en los tautómeros m17 y m19, que son los tautómeros donde N1 está protonado.

En el caso de los tioles, los ángulos internos en el anillo pirimidínico son más parecidos entre sí que en el caso de las tionas. Esto corrobora lo que se había dicho acerca de una deslocalización comparativamente mayor de los electrones para el caso de los tioles.

Tabla 4.4 Ángulos de enlace (grados) de la 6-mercaptapurina.

Grupo	m17	m19	m9St	m9Sc	m37	m7Sc
C2-N1-C6	125.36	126.74	118.25	118.30	120.87	117.78
H1-N1-C6	115.35	114.07				
H1-N1-C2	119.30	119.19				
N1-C2-H2	114.98	115.85	115.40	115.32	118.93	114.79
H2-C2-N3	119.53	119.45	115.93	116.09	114.73	116.43
N1-C2-N3	125.49	124.69	128.67	128.59	126.35	128.78
C2-N3-C4	113.38	111.43	111.17	111.20	116.92	113.27
N3-C4-N9	126.02	126.23	128.66	128.44	128.89	126.76
N3-C4-C5	123.34	128.67	126.89	127.05	117.99	122.87
N9-C4-C5	110.63	105.10	104.46	104.50	113.12	110.38
C6-C5-N7	130.95	130.19	133.16	133.43	132.25	105.14
C6-C5-C4	123.67	119.04	115.50	115.31	124.12	118.51
N7-C5-C4	105.38	110.77	111.34	111.26	103.64	136.35
C5-C6-S	128.11	130.15	123.06	120.75	122.89	121.49
C5-C6-N1	108.75	109.43	119.52	119.54	113.75	118.79
N1-C6-S	123.14	120.42	117.41	119.71	123.36	119.72
C5-N7-C8	106.32	104.53	103.97	103.96	107.24	106.04
C5-N7-H7	124.93				123.36	127.52
C8-N7-H7	128.75				129.39	126.45
N7-C8-N9	113.41	113.12	113.56	113.68	112.96	114.05
N7-C8-H8	121.71	125.23	124.93	124.91	122.50	121.07
N9-C8-H8	124.88	121.65	121.51	121.40	124.53	124.87
C4-N9-C8	104.26	106.48	106.68	106.60	103.04	104.39
C4-N9-H9		125.67	125.87	125.80		
C8-N9-H9		127.84	127.46	127.60		
C6-S-H			94.16	92.94		93.69
C2-N3-H3					122.01	
C4-N3-H3					121.07	

Debido a que la 6-mercaptapurina es una estructura compuesta de dos anillos, el tamaño de los ángulos internos está determinado por efectos cooperativos. Es decir, si un protón provoca que aumente un ángulo, el ángulo que sigue va a disminuir, y el que sigue

va a aumentar, aunque este efecto se va perdiendo con el número de ángulos que recorra. Por ejemplo, para las tionas que tienen a un hidrógeno en N7, el ángulo C5-C6-S va a disminuir. Lo anterior complica mucho encontrar más relaciones entre los ángulos de las ya expuestas, ya que si migra un protón se afectan todos los ángulos de enlace.

4.3. Orden de enlace.

En la figura 4.1 se pueden ver los órdenes de enlace de Mülliken para los seis tautómeros más estables. Lo primero que salta a la vista es que los órdenes de enlace no tienen valores cercanos a 1 o a 2; ello indica que en la molécula no hay enlaces cien por ciento dobles o sencillos, y muy probablemente esto se deba que en la molécula todos los enlaces que se suponen dobles están conjugados, lo que disminuye el orden de enlace de éstos.

De todas formas, a partir de los órdenes de enlace se logra confirmar lo que se había predicho con las distancias y los ángulos de enlace. Para m17 se pueden proponer enlaces con un mayor carácter de enlace doble en C2-N3, C8-N9 y C4-C5; para m19 se pueden proponer a C2-N3, N7-C8 y C4-C5. Para la última tiona m37 los que se pueden proponer son N1-C2, C8-N9 y C4-C5.

Para los tioles, los órdenes de enlace en el anillo pirimidínico son muy similares, por lo que se puede proponer que no hay enlaces rigurosamente dobles; todos los enlaces son entre sencillos y dobles. En el anillo imidazólico, el enlace parcialmente doble que se puede proponer para los tautómeros m9Sc y m9St es C8-N7, y para el tautómero m7Sc es C8-N9.

Como era de esperarse para los tioles el orden de enlace de C6-S es un enlace sencillo, mientras que para las tiones este enlace se acerca a ser un enlace doble, aunque no por completo.

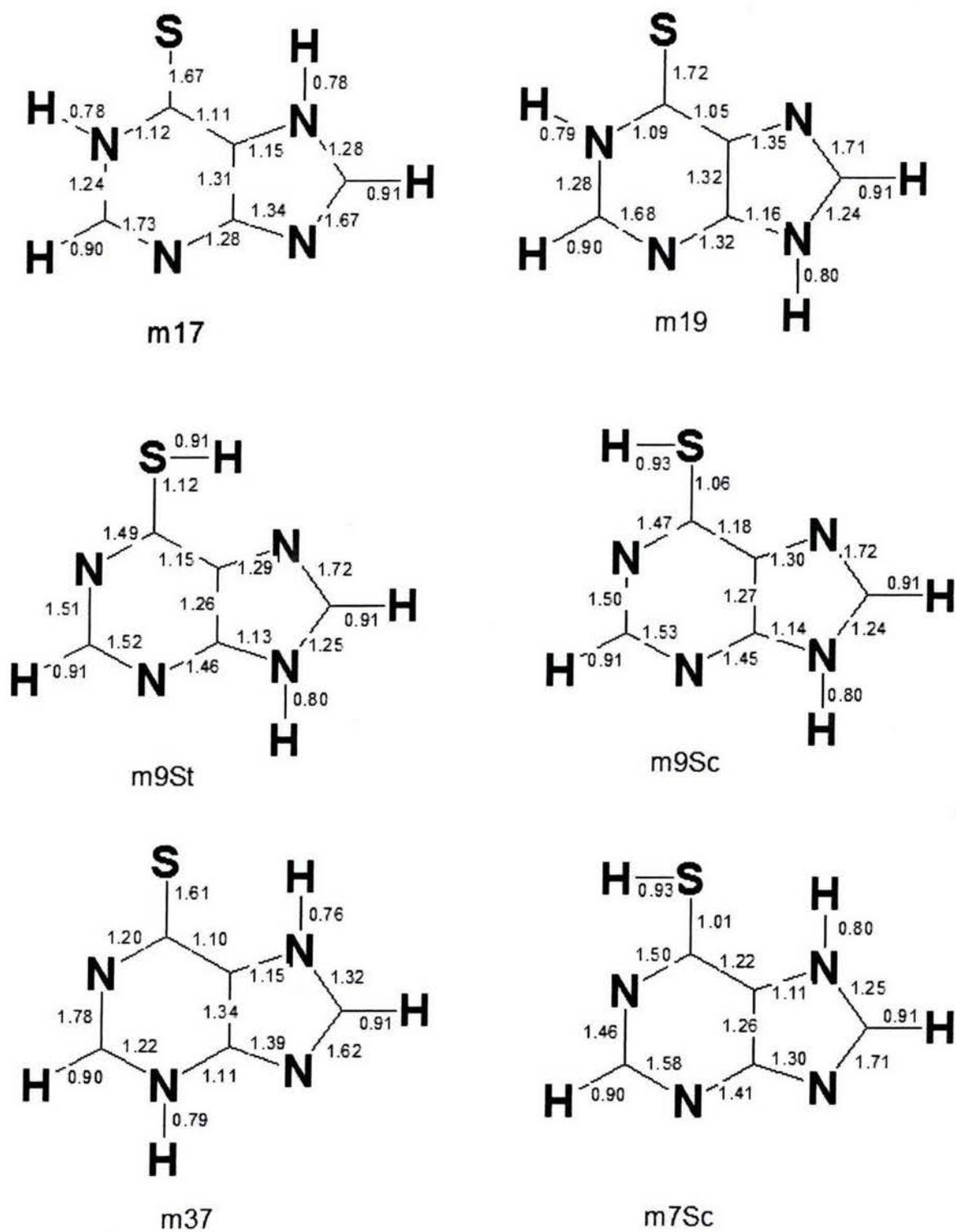


Figura 4.1 Ordenes de enlace de Mülliken de los 6 tautómeros más estables.

4.4. Densidad electrónica.

En las figuras 4.2 y 4.3 se presentan los mapas de contorno de densidad electrónica total en el plano de la molécula para los seis tautómeros más estables.

En estos diagramas se puede ver que a valores pequeños de densidad, ésta es muy difusa alrededor del azufre, aunque conforme se aumenta el valor de la densidad, ésta se concentra en su núcleo.

Como era de esperar, el nitrógeno polariza la densidad electrónica hacia sí, ya sea en el enlace C-N ó N-H. Por esto, las regiones de alta densidad electrónica están alrededor de los nitrógenos que son los más electronegativos en la molécula. Al parecer, los nitrógenos con mayor densidad son los que están desprotonados, lo que se puede ver mejor en las figuras del apéndice I.

La densidad electrónica también viene a confirmar lo que se había predicho con los parámetros estructurales y de orden de enlace. Se llegó a esta conclusión después de analizar las figuras 4.2 y 4.3 y el apéndice I y se observó que:

1. La densidad en el enlace C6-S es mayor en el caso de las tionas que en el caso de los tioles.
2. En los tioles se puede ver una mayor deslocalización en torno a los átomos desprotonados N1 y N3, además de que la densidad en los enlaces C4-C5 y C5-C6

es muy parecida, por lo que hay también una deslocalización comparativamente mayor de la densidad a lo largo del anillo pirimidínico de estos tautómeros. Para el anillo de imidazol, existe una mayor densidad de carga en torno al átomo de nitrógeno desprotonado.

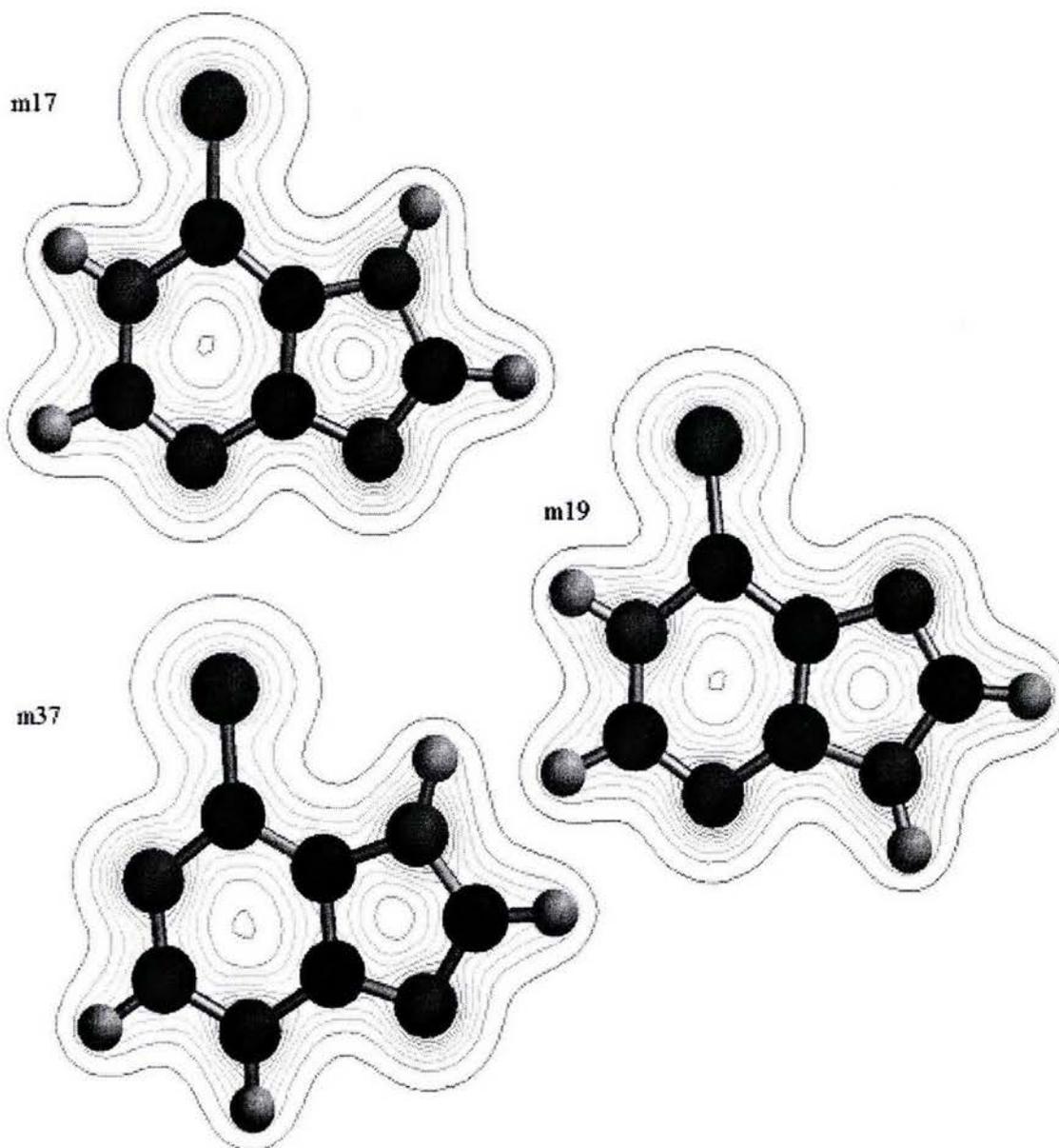


Figura 4.2 Mapas de contorno de densidad electrónica total para las tionas más estables en el plano molecular (de 0.029 a 0.671 $e/\text{\AA}^3$, intervalos de 0.058 $e/\text{\AA}^3$).

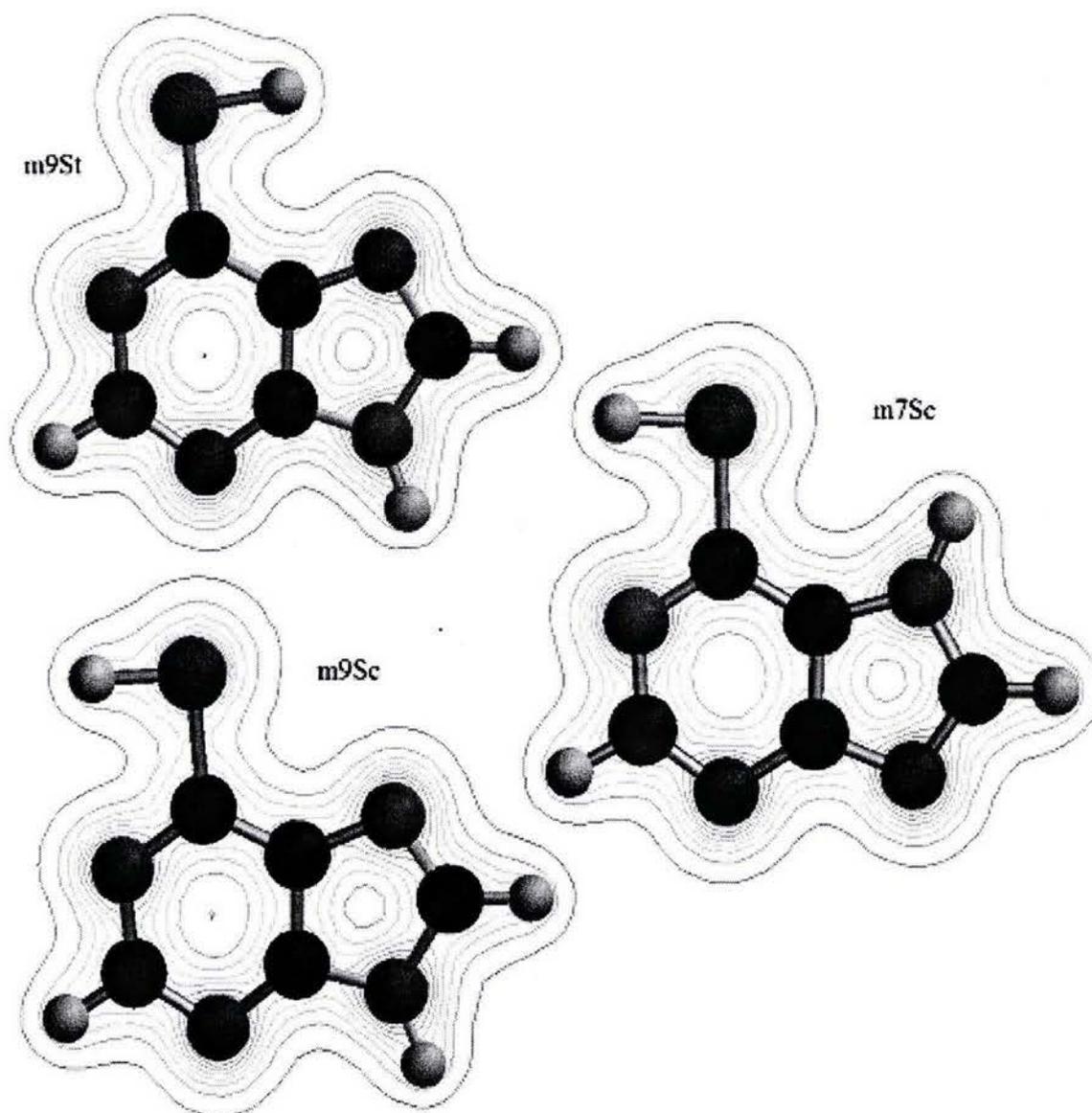


Figura 4.3 Mapas de contorno de densidad electrónica total para los tioles más estables en el plano molecular (de 0.029 a 0.671 $e/\text{\AA}^3$, intervalos de 0.058 $e/\text{\AA}^3$).

3. En las tionas, la densidad de carga está más localizada, siendo en las especies m17 y m19 el enlace C2-N3 en el anillo de pirimidina el que tiene la mayor densidad; en la especie m37 es el enlace N1-C2 el que tiene la mayor densidad, lo que confirma su carácter parcial de enlace doble. En el caso del enlace C4-C5 la densidad electrónica

muestra con claridad su carácter parcial de enlace doble . En el caso del anillo de imidazol, la densidad de carga es comparativamente mayor en aquel grupo C-N que presenta al nitrógeno desprotonado.

4.5. Momento dipolar eléctrico (μ).

En la tabla 4.5 se muestran los valores de los momentos dipolares eléctricos para las seis especies calculadas más estables. Además, en esta tabla se comparan estos valores con los calculados anteriormente por otros autores.

Tabla 4.5 Momentos dipolares para los seis tautómeros más estable de la 6-mercaptopurina.

Tautómero	μ (D)						
	TFD ^a	HF ^b	TFD ^c	AM1 ^d	PM3 ^d	CNDO/2 ^e	SCF-PPP ^e
M17	0.768	0.52	0.24	0.19	0.27	0.18	0.4
M19	5.900	6.01	6.25	5.58	6.41	7.42	6.8
M9St	4.484	4.65	4.56	0.08	0.06		
M9Sc	3.025	3.31	3.18	0.08	0.06		
M37	5.525			4.82	5.48		
M7Sc	5.002			5.56	5.43		

a. Valores de este trabajo.

b. Valores de ref. 28 MP2/6-31G**

c. Valores de ref. 28 B3LYP/6-31G**

d. Valores de ref. 31

e. Valores de ref. 44

Como se puede ver en la tabla 4.5, los momentos dipolares dependen en gran medida de la posición de los hidrógenos en la 6-mercaptopurina, ya que el valor cambia dependiendo del tautómero de que se trate. Además, la dirección del vector de momento dipolar también cambia como se puede ver en la figura 4.4. Otro aspecto que cabe señalar es que todos los vectores de μ se encuentran sobre el plano de la 6-mercaptopurina.

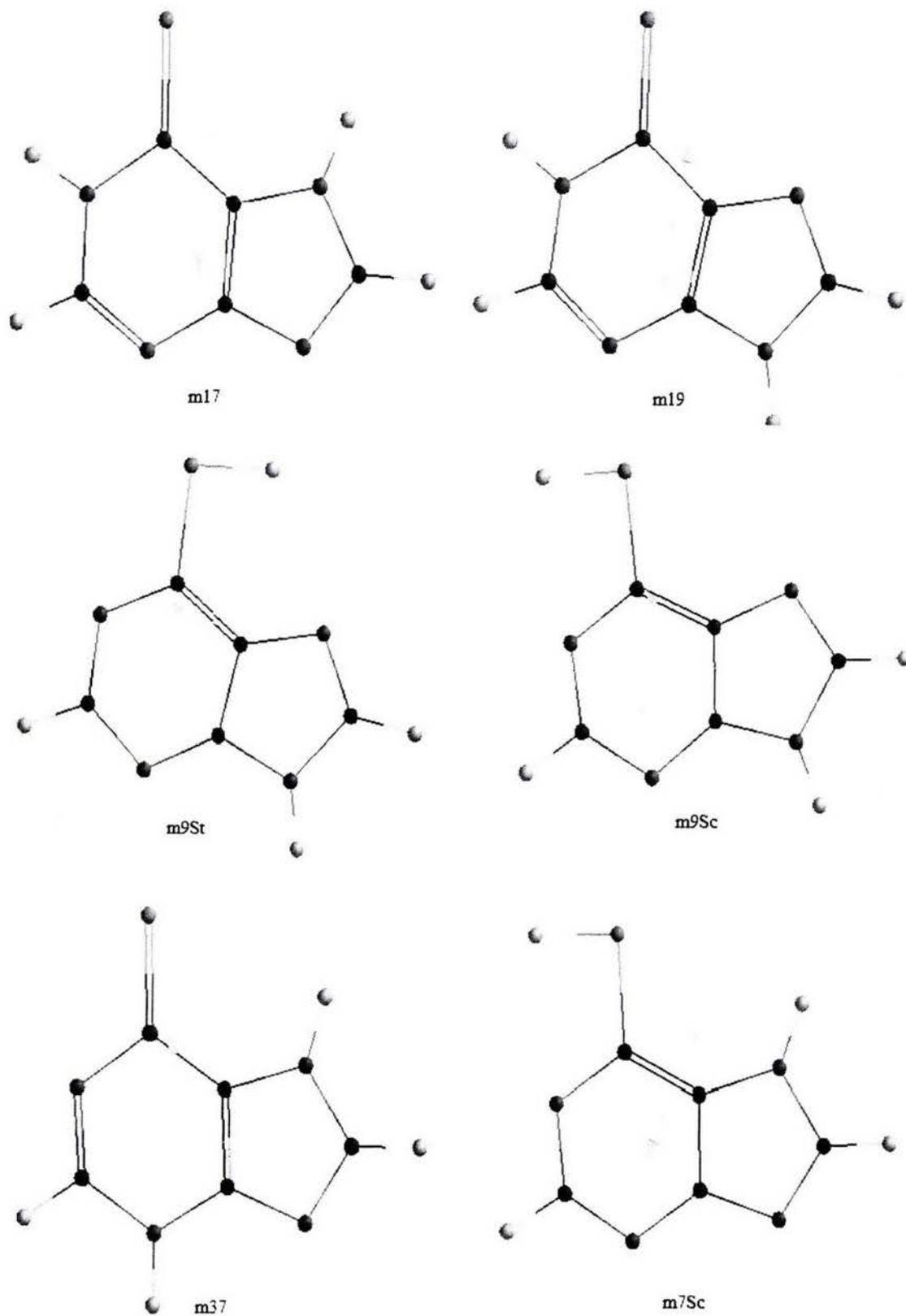


Figura 4.4 Direcciones de los vectores momento dipolar eléctrico (convención química).

Comparando los valores aquí reportados con los estudios previos, se puede observar que el valor del momento dipolar es sensible al esquema mecánico-cuántico empleado en el cálculo de dicha propiedad. La comparación, no obstante, permite detectar que existen ciertas tendencias globales en la conducta del momento dipolar entre los seis tautómeros. Por ejemplo, es notable la diferencia existente para el momento dipolar entre los tautómeros m17 y m19, así como una mayor similitud para el momento dipolar entre los tautómeros m9Sc y m9St.

Al igual que la hipoxantina^{35,36} el tautómero más estable tiene un momento dipolar muy pequeño. Este valor podría sugerir que el tautómero m17 se vería energéticamente desfavorecido frente al tautómero m19 en un disolvente con una constante dieléctrica grande. Esto concuerda con lo reportado por D. Lichtenberg y colaboradores³⁰ para el caso del agua, la cual tiene una constante dieléctrica de 80.1 a 20°C, y en la que el tautómero más estable es el m19. Mientras tanto, M. T. Chenon y colaboradores²⁹ reportaron que el tautómero más abundante es el m17 en disolución de dimetilsulfoxido, el cual tiene una constante dieléctrica de 46.8 a 20°C. Sin embargo, lo anterior no concuerda con lo reportado por C. Santhosh y colaboradores⁴⁶, aunque como ya se dijo con anterioridad, las conclusiones a las que llegan C. Santhosh y colaboradores son controversiales. Sin embargo, las conclusiones a las que llego no son categóricas, ya que este estudio teórico solo toma en cuenta a una molécula aislada lo cual es distinto a tener a la molécula en solución donde la molécula esta rodeada de moléculas de disolvente, las cuales afectan de manera significativa las propiedades de la 6-mercaptopurina.

4.6. *Potencial electrostático y de polarización.*

En la figura 4.5 se puede ver la relación que guarda el momento dipolar con el potencial electrostático calculado con respecto a una carga de prueba positiva. El potencial electrostático, al igual que el vector momento dipolar, depende de la posición de los hidrógenos en la molécula, es decir, del tautomerismo. El vector momento dipolar eléctrico siempre apunta a una dirección que tiene relación con las regiones de la molécula que presentan los potenciales electrostáticos más negativos (es decir, atractivos hacia una carga puntual positiva).

En los diagramas de contorno de la figura 4.5 y las isosuperficies de potencial electrostático de la figura 4.6, podemos ver que los potenciales electrostáticos negativos de las tionas están en regiones cercanas al azufre y a los nitrógenos desprotonados. Para los tioles, éste se encuentra en regiones cercanas a los nitrógenos desprotonados y en menor proporción al azufre.

Para el tautómero m17, la región con el potencial electrostático más negativo es la cercana a N3 y N9, seguida por la región cercana al azufre con una diferencia aproximada de 20 kcal/mol.

Para m19 el potencial electrostático más negativo está localizado cerca de N7; luego con una diferencia aproximada de 15 kcal/mol está la región cercana a N3, y por último está la región cercana al azufre, con una diferencia de 20 kcal/mol con respecto a la región asociada al potencial más negativo.

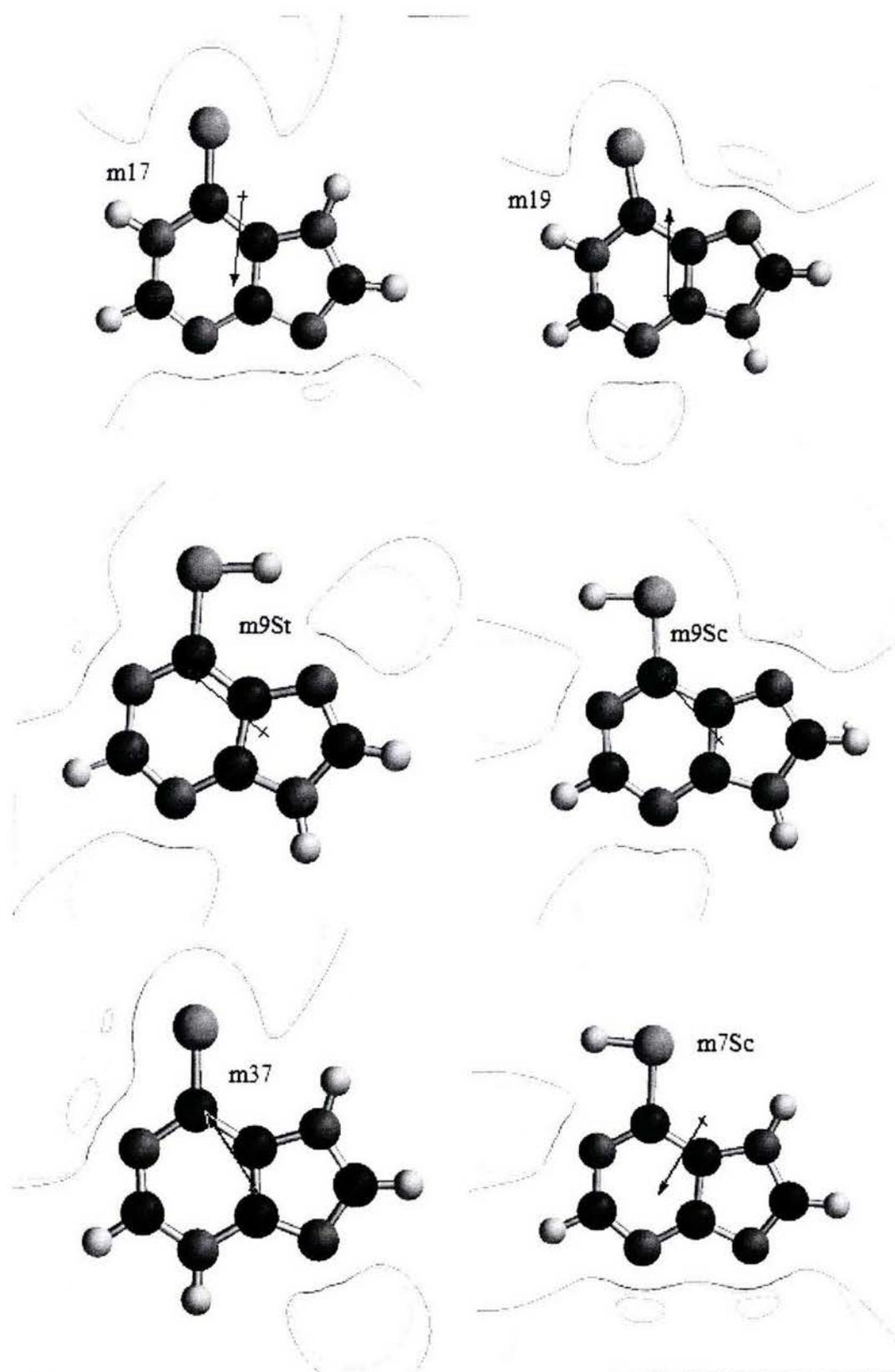


Figura 4.5 Mapas de contorno de potencial electrostático (de - 48 a -2 kcal/mol) y vector momento dipolar eléctrico para los seis tautómeros más estables de la 6-mercaptopurina.

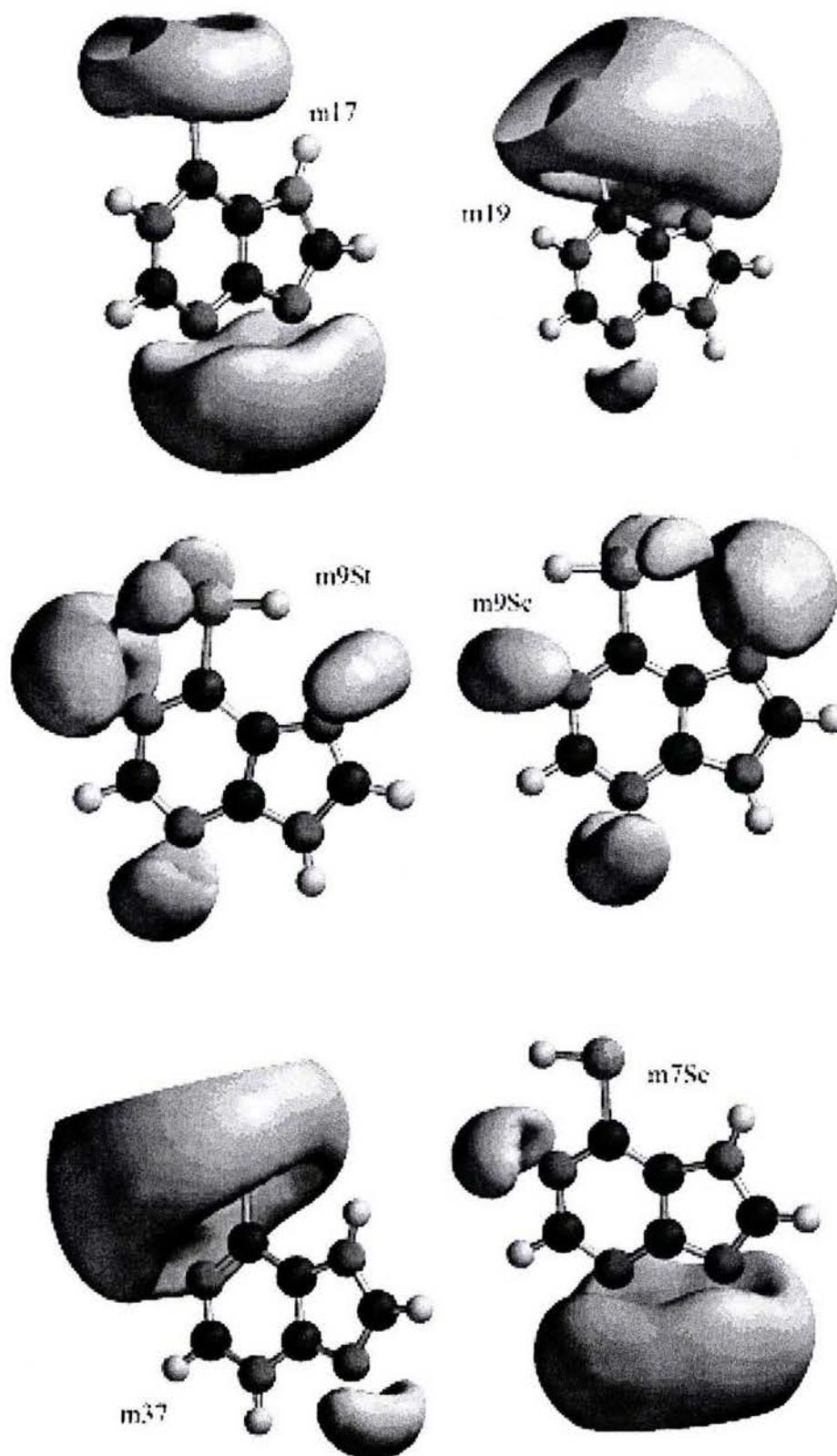


Figura 4.6 Isosuperficies de potencial electrostático (-15 kcal/mol) para los seis tautómeros más estables de la 6-mercaptopurina.

Para m9St el potencial más negativo está cercano a N1; luego, con una diferencia aproximada de 8 kcal/mol están las regiones cercanas a N3 y a N7. Cabe resaltar que hay una pequeña región (fuera del plano) cercana al azufre, que también tiene potencial electrostático negativo.

Para m9Sc el potencial más negativo se encuentra cercano a N7, y con una diferencia de 8 kcal/mol se encuentran las regiones cercanas a N1 y a N3. El átomo de azufre también presenta los rasgos acotados para el caso m9St.

Para m37 las regiones con el potencial electrostático más negativo son las cercanas a N1 y a S. A 12 kcal/mol está la región cercana a N9 y a 30 kcal/mol está otra región cercana al S.

Por último para m7Sc y al igual que para m17, la región con el potencial electrostático más negativo es la cercana a N3 y a N9, mientras que a 8 kcal/mol se encuentra la región cercana a N1.

El potencial electrostático nos indica las regiones donde es más probable una interacción puramente electrostática con una carga positiva, lo que nos da una idea aproximada de la reactividad potencial. Pero al acercar una carga positiva, la molécula también se polariza, lo que modifica las regiones por donde la carga positiva, se puede acercar con mayor facilidad.

En la figura 4.7 se presentan las isodensidades (a un valor de $0.002e/\text{\AA}^3$) sobre las cuales se calculó y graficó el potencial de polarización.

En general, y para los tautómeros tiona, las regiones en azul, que son las menos polarizables, están asociadas a los grupos C-H y N-H., además de la región alrededor del azufre que en el caso del potencial electrostático es de las más negativas. Una de las regiones más polarizable (las regiones en rojo), está situada entre los átomos N3 y el N9. Otra región polarizable es la región cercana y que está situada sobre el átomo de azufre.

Para los tautómeros tioles las regiones menos polarizables están, como se esperaba, cerca de los grupos C-H y N-H. Además la región cercana a S (grupo S-H) se hace menos polarizable que en el caso de las tionas. La región comparativamente más polarizable es la ubicada entre N3 y N9 (como en las tionas) y la región opuesta al grupo S-H.

El potencial de polarización nos indica cuáles regiones en la molécula son más blandas y cuáles más duras, lo que nos puede dar una idea de la reactividad potencial. Si ahora bien, sumamos el potencial electrostático al de polarización, tendremos un mapa que describe, de una mejor manera, las regiones donde hay mayor probabilidad de que una carga puntual positiva interactúe favorablemente.

En la figura 4.8 se presentan las isodensidades (a un valor de $0.002e/\text{\AA}^3$) sobre las cuales se mapeó la suma del potencial electrostático y el de polarización (potencial electrostático corregido por polarización).

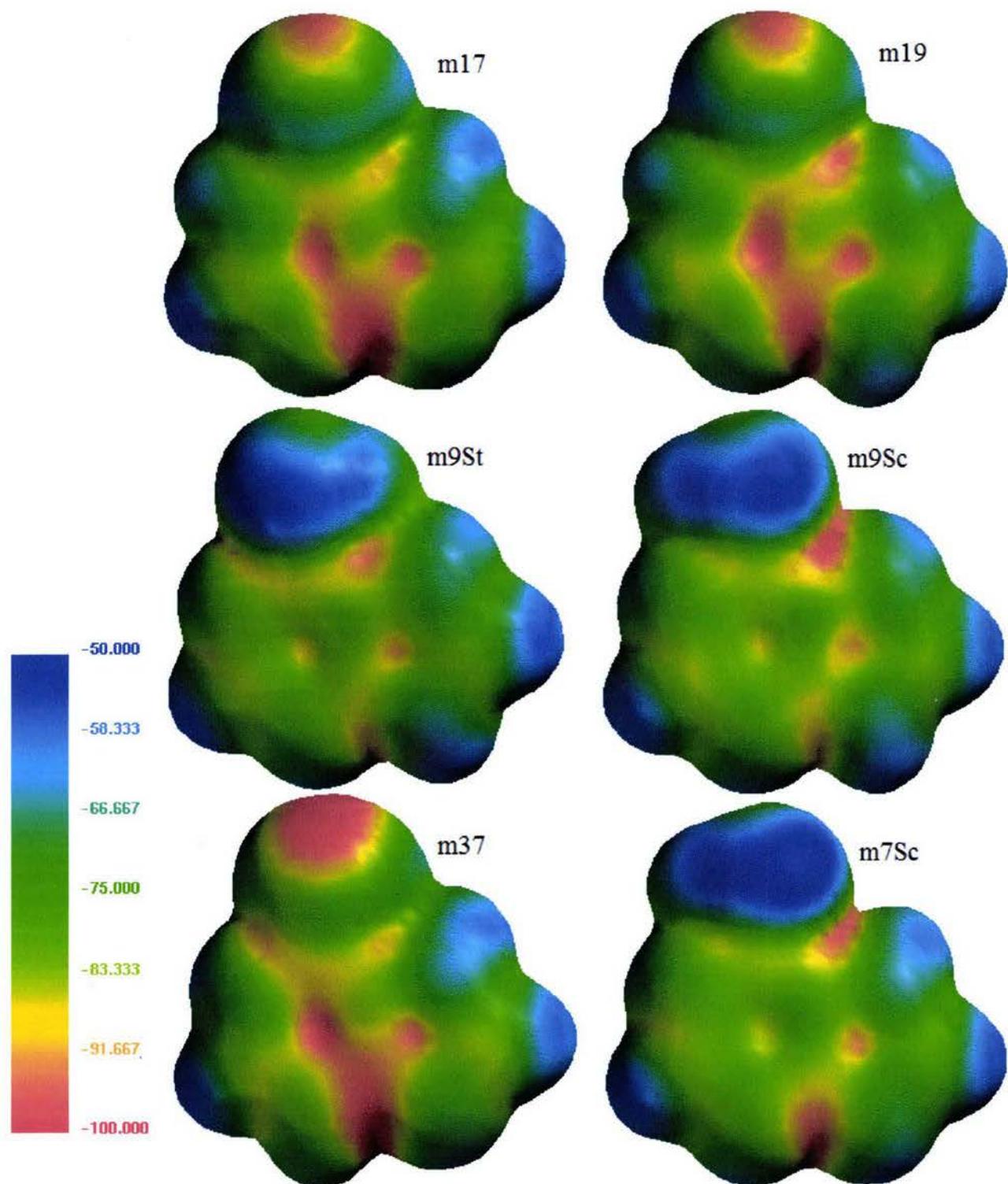


Figura 4.7 Potenciales de polarización (de -50 a -100 kcal/mol) de los seis tautómeros más estables de la 6-mercaptopurina. El potencial fue calculado sobre una isosuperficie de densidad electrónica igual a $0.002e/\text{\AA}^3$

Para m17 las regiones con el potencial más negativo son: una región sobre el azufre y la región entre los átomos N3 y N9. Lo anterior resalta el hecho de que las regiones más negativas para el potencial electrostático no son las más negativas cuando se suma el potencial electrostático y el de polarización.

En el caso de m19 la región más negativa está sobre el átomo de azufre y el átomo N7. Cabe hacer notar que la región sobre el átomo de azufre es muy amplia. Para m9St el potencial más negativo está sobre el átomo N1, y para m9Sc está en la región entre los átomos S y N7. La región con el potencial más negativo en m37 está sobre los átomos N1 y S, siendo muy amplia la región sobre S como sucede para m19. Por último y para m7Sc, el potencial más negativo está entre N3 y N9, como sucede en m17.

Con los potenciales anteriores se pueden proponer tendencias cualitativas de reactividad potencial, ya que un ácido de Lewis se puede modelar como carga puntual positiva. Por lo tanto, un ácido de Lewis se debe ver atraído por las regiones con el potencial más negativo. De acuerdo con esto, si consideramos que un catión es un ácido de Lewis y solo consideramos lo que nos sugiere el potencial electrostático, es más probable que el ácido interactúe con los átomos de nitrógeno desprotonados de la 6-mercaptopurina, ya que éstos, en general, tienen un potencial electrostático más negativo que el azufre. Pero si consideramos a la suma del potencial electrostático y el de polarización nos damos cuenta que los potenciales más negativos involucran también al átomo de azufre, por lo que el catión puede interactuar también con este átomo. Lo último guarda relación con lo que experimentalmente sucede, ya que sólo se han reportado compuestos de coordinación de 6-

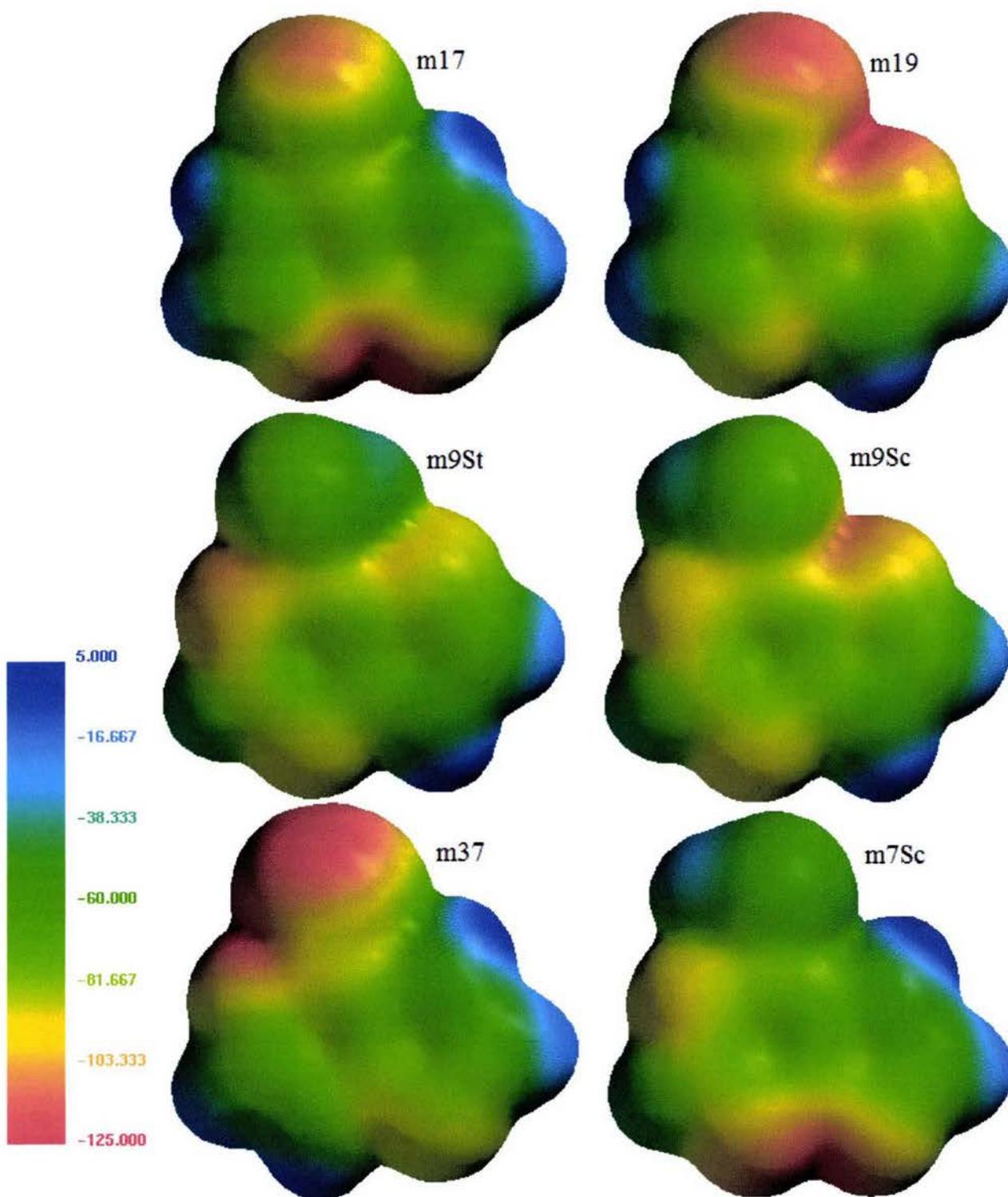


Figura 4.8 Potenciales electrostáticos corregidos por polarización (de 5 a -125 kcal/mol) de los seis tautómeros más estables de la 6-mercaptopurina. El potencial fue calculado sobre una isosuperficie de densidad electrónica igual a $0.002e/\text{\AA}^3$

mercaptapurina (formas tiona) que pueden involucrar o no a los átomos de nitrógeno, pero siempre al átomo de azufre en la coordinación¹⁷⁻²⁴. Por lo anterior, y para el caso de la 6-mercaptapurina, se puede decir que la suma de potencial electrostático y de polarización es una buena aproximación a las tendencias cualitativas de reactividad metal-ligante.

4.7. Propiedades de simetría de las funciones de onda HOMO y LUMO.

En la figura 4.9 se muestran las funciones de onda (a un nivel de $\pm 0.032 \text{ e}/\text{\AA}^3$) asociadas a los orbitales moleculares ocupados más altos en energía (HOMO). Los orbitales desocupados más bajos en energía (LUMO) se muestran en la figura 4.10.

La simetría de las funciones de onda de los HOMO dependen de la posición de los hidrógenos, pero sobre todo de la tautomería tiona-tiol, ya que para las tionas todos los HOMO tienen contribuciones orbitales a nivel del plano molecular y para los tioles hay contribuciones a nivel y perpendiculares al plano. En forma por demás interesante, en todas las formas tiona la contribución orbital preponderante recae en el átomo exocíclico. Sobre dicho átomo recaerían las propiedades potenciales tipo base de Lewis de dichos tautómeros. Para dos de las formas tiol (m9Sc y m9St), la función del HOMO es esencialmente la misma, del tipo π , con contribuciones orbitales tanto endocíclicas como exocíclicas. Para las formas m9Sc y m9St, el átomo de azufre también es un sitio potencial de carácter base de Lewis. No obstante lo anterior y analizando la Tabla 4.6, se observan diferencias pequeñas entre las energías de los HOMO y las de las funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares ocupados inmediatamente inferiores (HOMO-1). Dichas funciones se presentan en el apéndice II. De esta forma y para los tres tautómeros tiona, se refuerza el carácter potencial donador de electrones para el átomo de azufre. Para las formas tiol, el mismo análisis incrementa el carácter potencial donador de electrones en los sitios endocíclicos desprotonados.

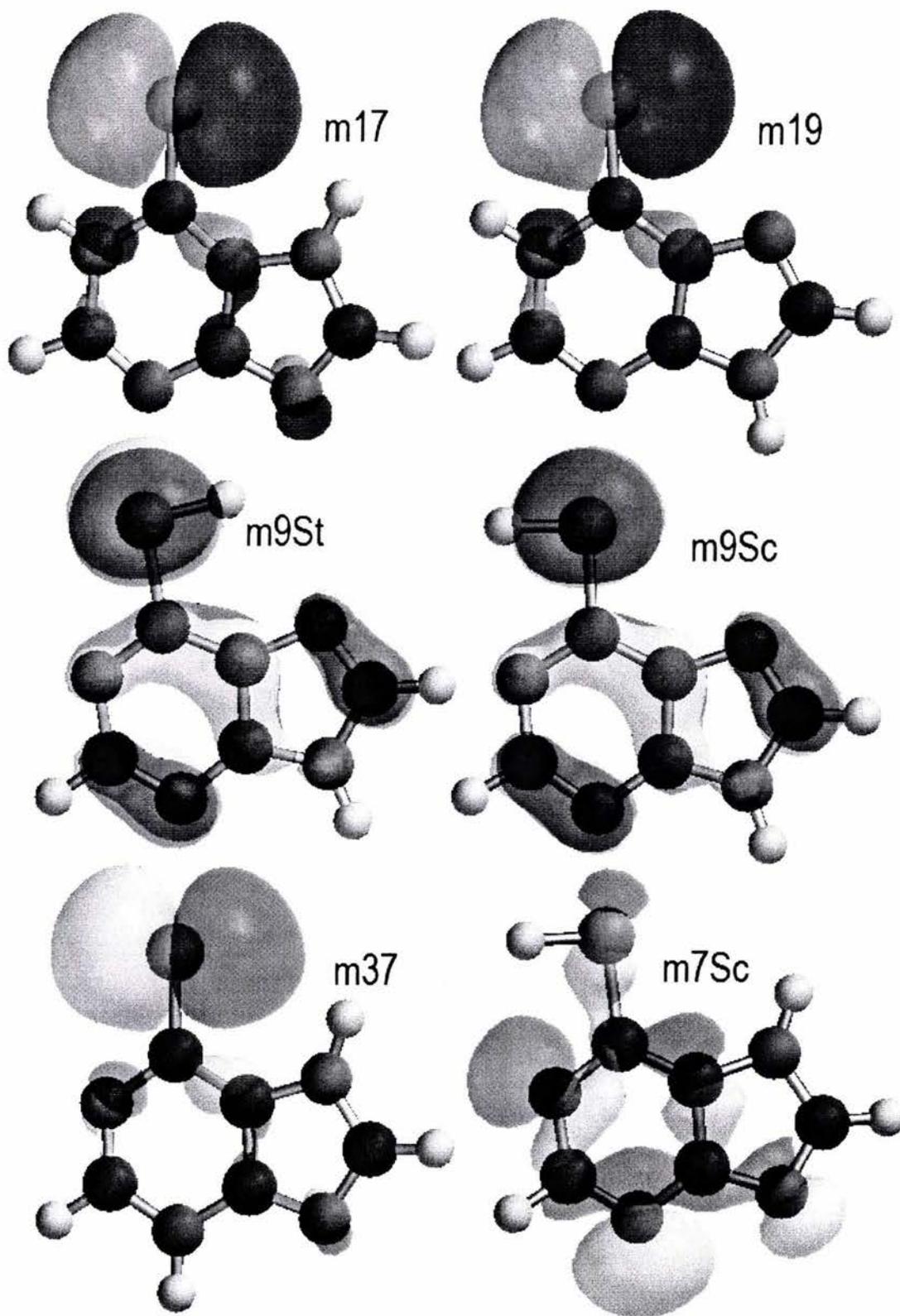


Figura 4.9. Funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares HOMO (nivel de $\pm 0.032 \text{ e}/\text{\AA}^3$) para los seis tautómeros más estables de la 6-mercaptipurina.

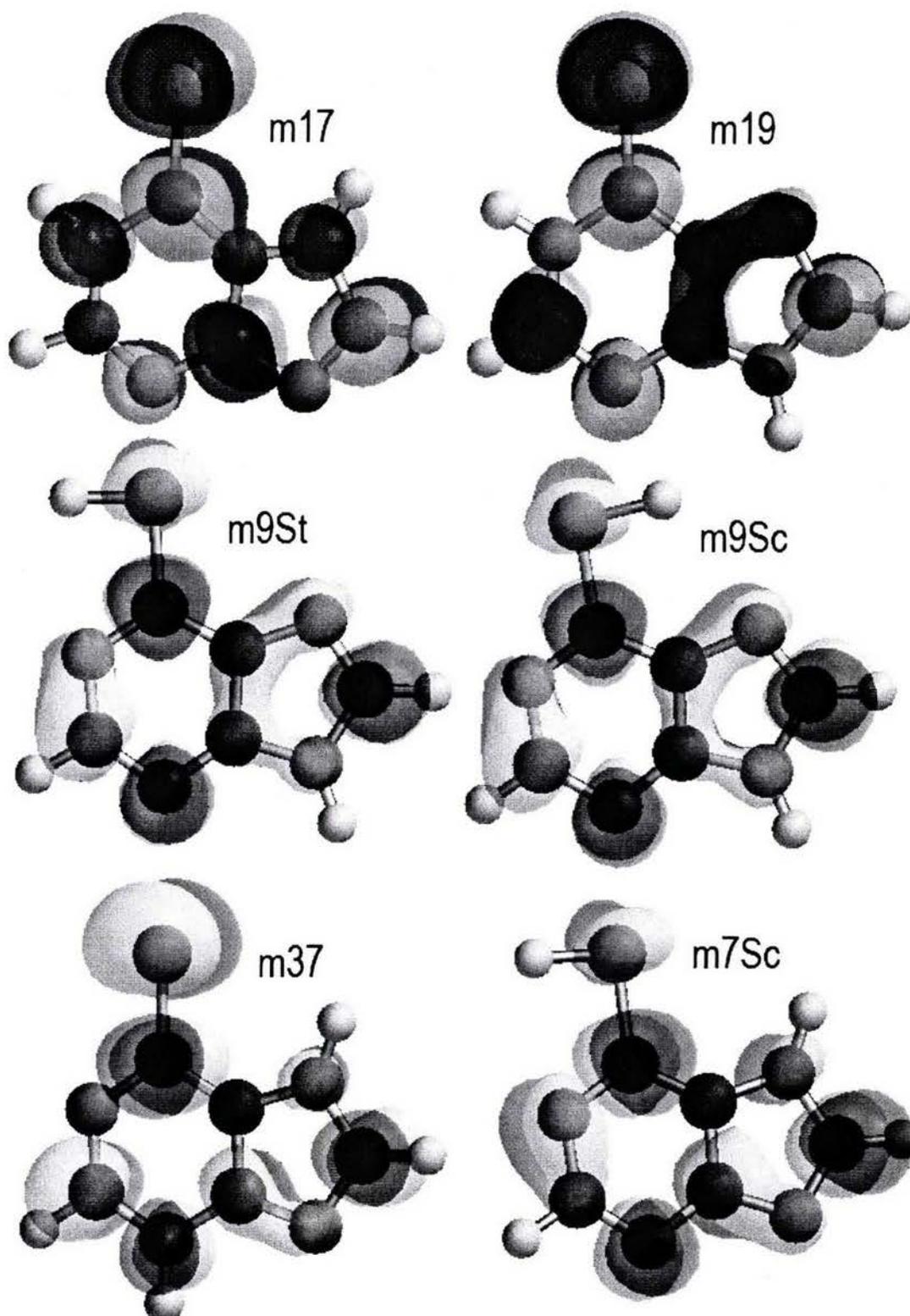


Figura 4.10. . Funciones de onda asociadas a los orbitales moleculares LUMO (nivel de ± 0.032 e/ \AA^3) para los seis tautómeros más estables de la 6-mercaptopurina.

Por otro lado, las funciones de onda LUMO son todas del tipo π , aunque la distribución espacial de éstas sí depende ligeramente de la posición del átomo de hidrógeno. El denominador común para las tres formas tiona es la participación orbital preponderantemente del átomo de azufre. Sobre esta base, en dicho sitio recaerían las propiedades potenciales tipo ácido de Lewis para dichos tautómeros. Para las tres formas tiol, existe participación orbital tanto endocíclica como exocíclica a las propiedades potenciales como ácido de Lewis. Sin embargo, y dado que existen diferencias modestas entre las energías de los LUMO y las de las funciones LUMO+1 (las cuales se presentan también en el apéndice II), fue interesante analizarlas en conjunto. De esta forma y para las tres formas tiona, se incrementa en alguna medida la contribución de algunas regiones endocíclicas a las propiedades potencialesceptoras de electrones en dichos tautómeros. Para las tres formas tiol, sucede lo mismo.

Tabla 4.6 Energías (eV) de funciones de onda de orbitales moleculares.

Especie	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2	$\Delta\epsilon^a$	$\Delta\epsilon_{\text{HOMO}}^b$	$\Delta\epsilon_{\text{LUMO}}^c$
m17	-6.835	-5.655	-5.550	-2.755	-2.148	-0.759	2.795	0.105	0.607
m19	-6.692	-5.425	-5.098	-2.419	-2.275	-0.709	2.679	0.327	0.144
m9St	-7.021	-6.218	-5.983	-2.461	-1.547	-0.750	3.522	0.235	0.914
m9Sc	-7.001	-6.213	-5.965	-2.423	-1.543	-0.659	3.542	0.248	0.880
m37	-6.694	-5.437	-4.934	-2.819	-1.829	-0.853	2.115	0.503	0.991
m7Sc	-7.013	-6.224	-6.211	-2.548	-1.587	-1.209	3.663	0.013	0.961

a. LUMO – HOMO

b. HOMO – (HOMO-1)

c. (LUMO+1) - LUMO

En lo que respecta a la diferencia de energía entre HOMO y LUMO, se puede decir que ésta depende de la forma tautomérica de la 6-mercaptopurina, ya que para las tionas $\Delta\epsilon$

es menor en comparación a los tioles. Las formas tiona son comparativamente más blandas que las tiol.

4.8. Afinidad electrónica y primer potencial de ionización verticales.

En la tabla 4.7 se muestran los valores de los primeros potenciales de ionización verticales (PI). La única tendencia que se puede inferir, es que los tautómeros en forma tiona son relativamente más fáciles de oxidar que los tautómeros tiol. Lo anterior está completamente de acuerdo con la tendencia que siguen las energías de los HOMOs.

Tabla 4.7. Valores de potenciales de ionización y afinidades electrónicas verticales, y energías de los HOMO y LUMO, para los 6 tautómeros más estables de la 6- mercaptopurina.

Especie	PI (eV)	AE (eV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)
m17	8.233	-0.292	-5.550	-2.755
m19	7.982	-0.011	-5.098	-2.419
m9St	8.553	0.012	-5.983	-2.461
m9Sc	8.521	0.050	-5.965	-2.423
m37	7.947	-0.402	-4.934	-2.819
m7Sc	8.791	-0.051	-6.211	-2.548

Con lo que respecta a las afinidades electrónicas verticales (AE), parece existir una tendencia parcial a que los tautómeros tiona son relativamente más fáciles de reducir que las formas tiol. La conducta de los valores de AE muestra una concordancia general con las energías de los LUMO.

Un aspecto que también salta a la vista es que para los tautómeros m17, m19, m37 y m7Sc las AE son negativas, lo que implica que el proceso de aceptar un electrón en estos tautómeros es energéticamente favorecido. Lo anterior no se había observado en sistemas similares, donde se usó el mismo nivel de cálculo, como en la hipoxantina^{35,36} y el

alopurinol³⁷. Para éstos sólo se obtuvieron valores positivos de AE. Si se confronta la conducta de los PI y AE con los de las energías HOMO y LUMO, se ratifica aquí la tendencia global de que las formas tiona son especies comparativamente más blandas que los tautómeros tipo tiol.

Si los valores de AE para la 6-mercaptapurina (formas tiona) son comparativamente menores que los de la hipoxantina y el alopurinol, entonces la 6-mercaptapurina es mejor agente oxidante que aquellos dos heterocícllos. Esta característica pudiera contribuir de alguna forma a la reactividad relativa de los tres ligantes frente a un mismo centro metálico, y que R. Acevedo y colaboradores²¹ estudiaron experimentalmente. Al ser la 6-mercaptapurina una especie que acepta electrones con mayor facilidad, la retrodonación que el metal presente hacia aquella pudiera ser mayor que para el caso de la hipoxantina y el alopurinol.

4.9 Constantes de equilibrio tautomérico.

A partir de las energías libres de Gibbs de cada tautómero se calcularon las constantes de equilibrio tautomérico con la expresión: $Keq = e^{-\Delta G/RT} = \frac{|Tautómero_i|}{|m17|}$. Las constantes se calcularon para tres distintas temperaturas (298.15, 360 y 458.15 K). En la tabla 4.8 se presentan las constantes de equilibrio tautomérico del tipo:

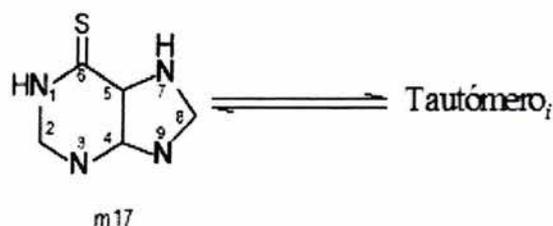


Tabla 4.8. Constantes de equilibrio tautoméricas.

Equilibrio	Keq (298.15K) ^a	Keq (360K) ^a	Keq (458.15K) ^a	Keq (298.15K) ^b	Keq (360K) ^b	Keq (458.15K) ^b
m17 \rightleftharpoons m19	7.53x10 ⁻⁰³	1.77x10 ⁻⁰²	4.30x10 ⁻⁰²	6.41x10 ⁻⁰³	1.54x10 ⁻⁰²	3.83x10 ⁻⁰²
m17 \rightleftharpoons m9St	6.88x10 ⁻⁰⁴	1.46x10 ⁻⁰³	1.08x10 ⁻⁰²	1.26x10 ⁻⁰³	4.36x10 ⁻⁰³	1.61x10 ⁻⁰²
m17 \rightleftharpoons m9Sc	3.37x10 ⁻⁰⁴	2.63x10 ⁻⁰³	6.80x10 ⁻⁰³	6.14x10 ⁻⁰⁴	2.43x10 ⁻⁰³	1.03x10 ⁻⁰²
m17 \rightleftharpoons m37	1.48x10 ⁻⁰⁶	1.59x10 ⁻⁰⁵	1.86x10 ⁻⁰⁴	6.10x10 ⁻⁰⁷	7.53x10 ⁻⁰⁶	1.02x10 ⁻⁰⁴
m17 \rightleftharpoons m7Sc	6.42x10 ⁻⁰⁷	8.80x10 ⁻⁰⁶	1.36x10 ⁻⁰⁴	8.45x10 ⁻⁰⁷	1.12x10 ⁻⁰⁵	1.68x10 ⁻⁰⁴

a. BP86/DZVP

b. B3LYP/6-31G**

Las constantes de equilibrio calculadas con el método BP86/DZVP son del mismo orden de magnitud que las calculadas con el método B3LYP/6-31G**. Para una temperatura dada existe un descenso en el valor de la constante de equilibrio conforme disminuye la estabilidad energética del tautómero i. Para un equilibrio tautomérico

particular, existe una tendencia global de incremento en el valor de la constante de equilibrio con la temperatura. Esto es de importancia particular, puesto que las poblaciones tautoméricas pueden verse afectadas con la temperaturas de sublimación de la 6-mercaptopurina.

En la tabla 4.9 se presentan las fracciones molares de cada tautómero en fase gas para cada una de las temperaturas y para cada método. Se puede ver que las fracciones molares son del mismo orden entre ambos esquemas de cálculo. Para una temperatura dada y como era de esperarse, existe una disminución en la fracción molar del tautómero *i* frente a su estabilidad energética descendente. Para el tautómero m17, existe un ligero descenso en su fracción molar con el incremento de la temperatura. Los otros tautómeros, ven incrementada su contribución poblacional. Como se acotó previamente, esto pudiera tener repercusiones en la composición cuantitativa tautomérica de los vapores de la 6-mercaptopurina en función de la temperatura de sublimación de la muestra.

Tabla 4.9 Fracciones molares de los tautómeros más estables.

Tautómero	χ_i (298.15K) ^a	χ_i (360K) ^a	χ_i (458.15K) ^a	χ_i (298.15K) ^b	χ_i (360K) ^b	χ_i (458.15K) ^b
m17	0.992	0.979	0.943	0.992	0.978	0.939
m19	7.46×10^{-03}	1.73×10^{-02}	4.05×10^{-02}	6.35×10^{-03}	1.51×10^{-02}	3.59×10^{-02}
m9St	6.82×10^{-04}	2.57×10^{-03}	1.02×10^{-02}	1.25×10^{-03}	4.26×10^{-03}	1.51×10^{-02}
m9Sc	3.34×10^{-04}	1.43×10^{-03}	6.41×10^{-03}	6.09×10^{-04}	2.37×10^{-03}	9.67×10^{-03}
m37	1.47×10^{-06}	1.55×10^{-05}	1.76×10^{-04}	6.05×10^{-07}	7.37×10^{-06}	9.57×10^{-05}
m7Sc	6.36×10^{-07}	8.61×10^{-06}	1.29×10^{-04}	8.38×10^{-07}	1.10×10^{-05}	1.58×10^{-04}

a. BP86/DZVP

b. B3LYP/6-31G**

4.10 Espectros vibracionales IR.

Se calcularon los espectros vibracionales IR para los 6 tautómeros más estables. Sólo se hicieron las asignaciones para cada vibración de los cuatro tautómeros más estables, ya que por medio de las constantes de equilibrio tautomérico se llegó a la conclusión que sólo los cuatro más estables podrían tener la concentración necesaria para ser detectados en un espectro IR. En el apéndice III se reportan las asignaciones de los modos vibracionales para cada uno de los cuatro tautómeros.

En un estudio previo, L. Lapiński y colaboradores²⁸ reportaron el espectro vibracional IR experimental de la 6-mercaptapurina en matriz de argón y en matriz de nitrógeno con el método de bajas temperaturas, y realizaron cálculos teóricos de este sistema a nivel HF/6-31G** y MP4(SDQ)/6-31G**. Los datos experimentales fueron comparados con los resultados teóricos, y propusieron como tautómero más estable al m17, con contribuciones menores de los tautómeros m9S.

Los espectros vibracionales IR experimentales, se compararon con los obtenidos en el presente trabajo. Los espectros IR se calcularon para tres distintas temperaturas (298.15, 360 y 458.15 K). Las intensidades respectivas fueron ajustadas con la fracción molar de cada tautómero. En las figuras 4.11-4.13 se presentan los espectros teóricos (BP86/DZVP) y el experimental²⁸ a 360K, ya que es la temperatura que usaron L. Lapiński y colaboradores²⁸ para sublimar a la 6-mercaptapurina. En este análisis se considera que la muestra tiene las propiedades que se presentan a 360K, debido a que, aunque el espectro se mide a bajas temperatura (10K), la muestra se sublima a 360K y posteriormente se disminuye su temperatura muy rápidamente, por lo que la población tautomérica no cambia

con el descenso de la temperatura. Los espectros teóricos a las otras dos temperaturas (298.15 y 458.15 K) se presentan en el apéndice IV.

Comparando los espectros IR teóricos a las distintas temperaturas, se observa, como es de esperar, que las intensidades de las absorciones de las especies menos estables aumentan con la temperatura; por lo tanto, si se incrementa ésta, será más factible ver en el espectro vibracional IR a estos tautómeros.

En la figura 4.11 se muestra el intervalo $3600\text{-}3380\text{ cm}^{-1}$. En éste, se puede observar que las frecuencias teóricas están sobrevaluadas, aunque el patrón que siguen las absorciones con intensidades mayores es parecido, sobre todo en el caso del espectro experimental en matriz de N_2 . La señal experimental con intensidad pequeña (ca. 3486 cm^{-1}) puede ser resultado de los tautómeros menos estables, aunque no se puede saber con certeza a cuál (o cuáles) de los otros tres tautómeros corresponde. De acuerdo con este esquema de cálculo, un posible candidato es m19. Las dos absorciones experimentales más intensas pueden atribuirse (con este esquema de cálculo) a modos vibracionales (ver tabla 6.1 en Apéndices) del tautómero predominante, y que es la especie m17. La misma propuesta se desprende del espectro teórico bajo el esquema B3LYP/6-31G**. El intervalo $1700\text{-}947\text{ cm}^{-1}$ se presenta en la figura 4.12. En este intervalo las frecuencias calculadas corresponden mucho mejor a las experimentales, aunque algunas absorciones teóricas no tienen el mismo patrón de intensidades que los espectros experimentales. Por ejemplo en el espectro calculado, la vibración en 1603 cm^{-1} es más intensa que la vibración en 1545 cm^{-1} , mientras que en espectro experimental esto es al revés. Las señales de intensidad baja situadas entre las señales más intensas de este intervalo, podrían corresponder a los otros tres tautómeros

menos estables, aunque nuevamente no se puede decir categóricamente a qué tautómero en específico corresponden estas absorciones.

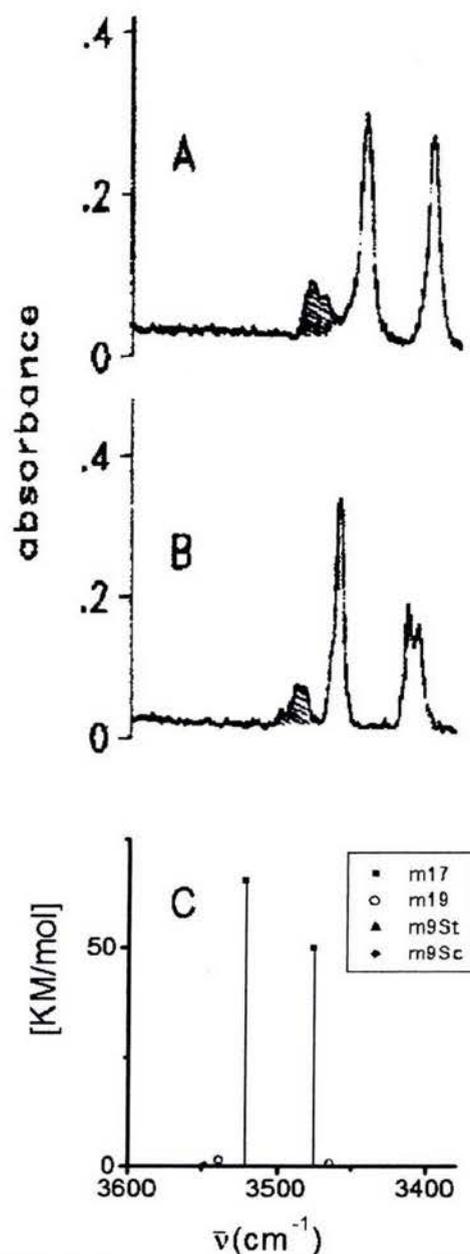


Figura 4.11. Espectros IR de la 6-mercaptopurina (3600 a 3380 cm^{-1}) a 360K . A) Espectro experimental en matriz de N_2 . B) Espectro experimental en matriz de Ar . C) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables.

En la figura 4.13 se presenta el intervalo $969\text{-}188\text{ cm}^{-1}$. Las frecuencias calculadas en este intervalo corresponden de manera aceptable a las experimentales, aunque las

absorciones de mayor intensidad tampoco tienen el mismo patrón que el experimental. El ejemplo más claro es que la absorción teórica en 511 cm^{-1} es más intensa que la absorción en 547 cm^{-1} , mientras que en el espectro experimental (Ar) la banda en 564 cm^{-1} (y que corresponde a la absorción con frecuencia de 547 cm^{-1} en el espectro teórico) es la más intensa.

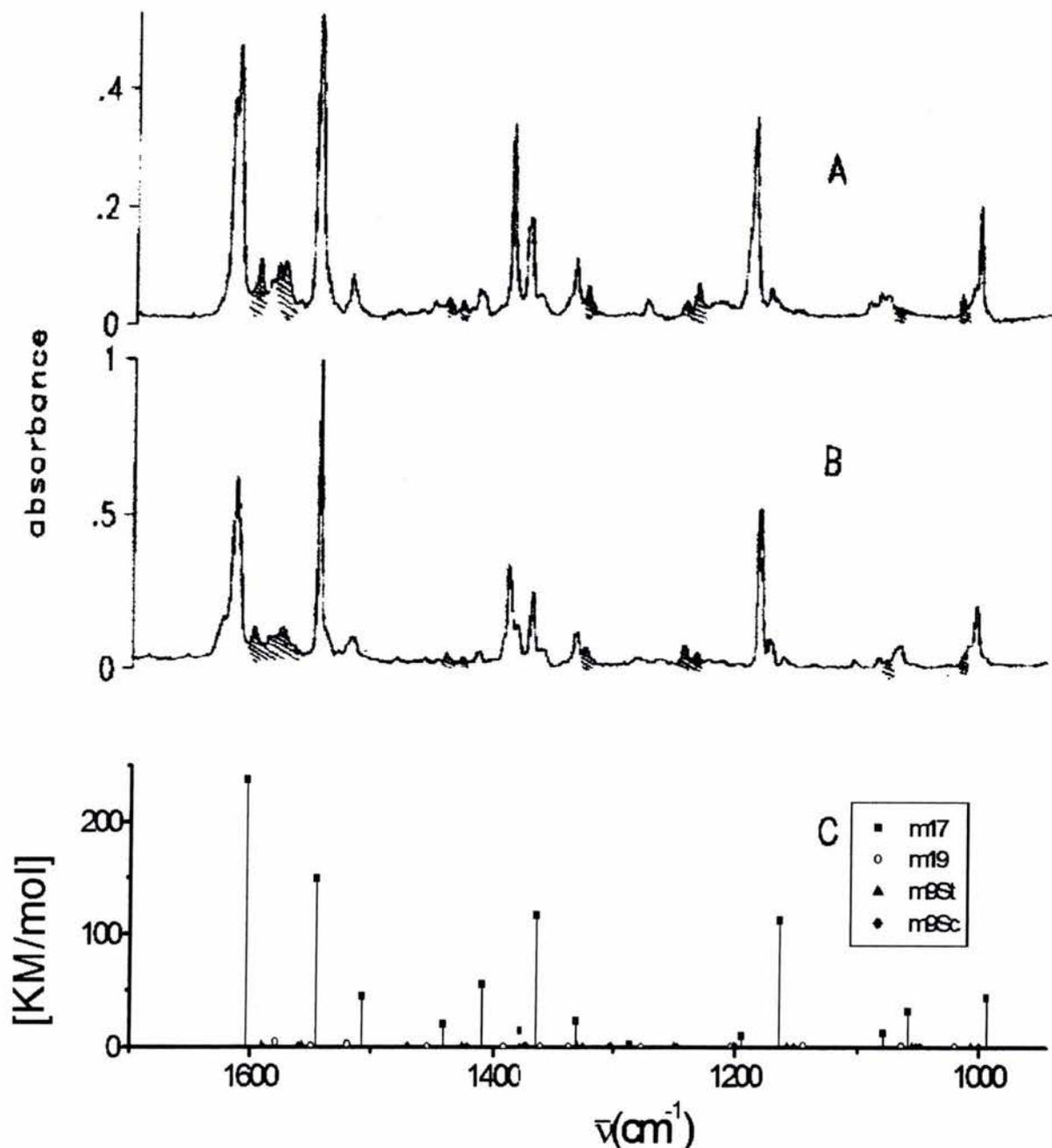


Figura 4.12. Espectros IR de la 6-mercaptopurina (1700 a 947 cm^{-1}) a 360 K . A) Espectro

experimental en matriz de N_2 . B) Espectro experimental en matriz de Ar. C) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables.

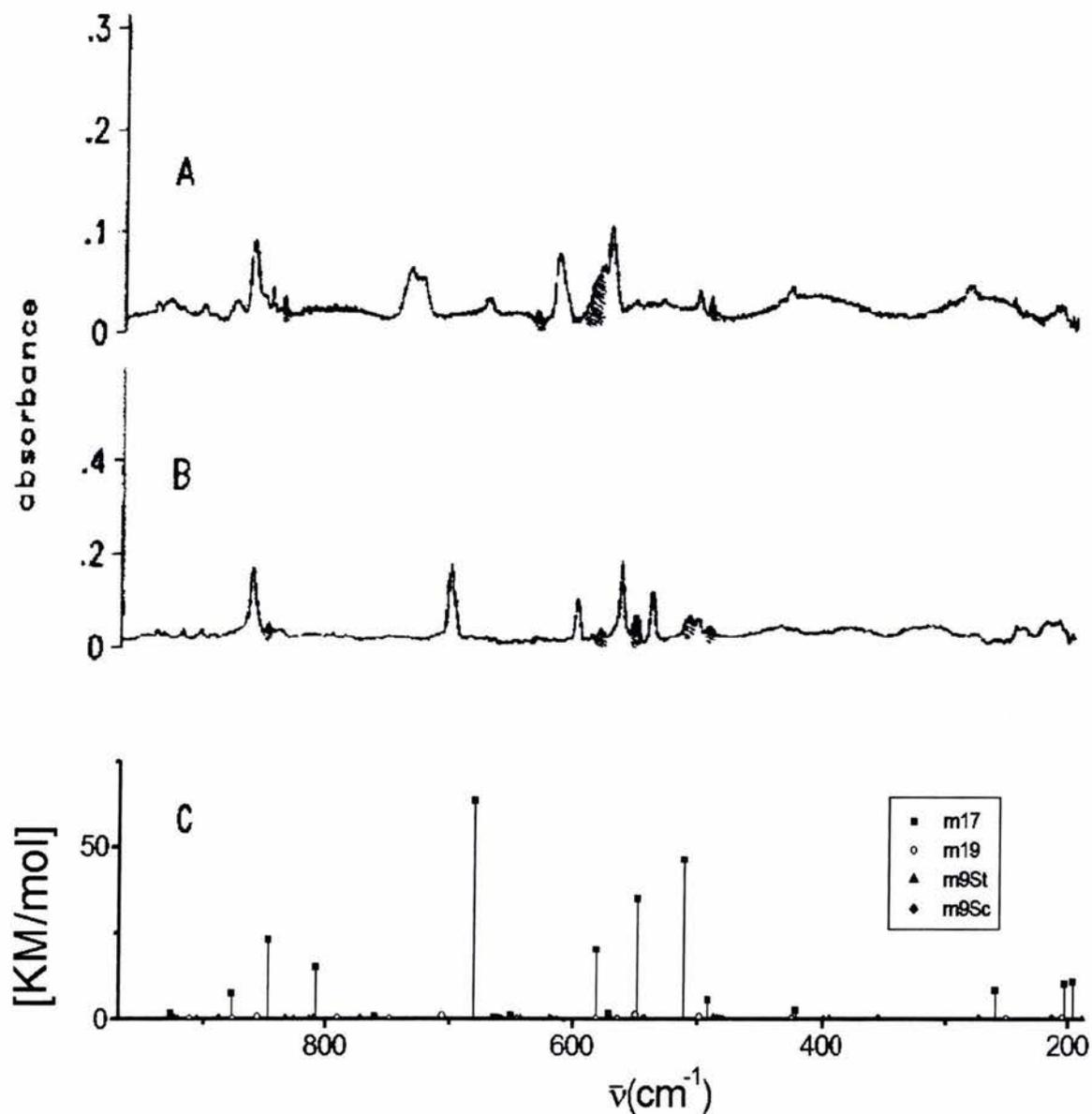


Figura 4.13. Espectros IR de la 6-mercaptopurina (969 a 188 cm^{-1}) a 360K . A) Espectro experimental en matriz de N_2 . B) Espectro experimental en matriz de Ar. C) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables.

Debido a que los patrones de intensidades no reproducen muy bien el espectro experimental, se decidió utilizar el esquema B3LYP/6-31G** y la base 6-31G**, que fueron los utilizados por L. Lapiński y colaboradores²⁸. Las frecuencias que se obtuvieron por este

método fueron corregidas por un factor de 0.98. Las intensidades también se ajustaron de acuerdo a las fracciones molares de cada tautómero. También se calcularon los espectros para las tres temperaturas antes mencionadas (en el apéndice IV se presentan los IR teóricos a 298.15 y 458.15 K). Las conformaciones que se usaron de partida fueron las que se habían obtenido previamente con el esquema BP86/DZVP.

En la figura 4.14 se presenta el intervalo espectral $3600\text{-}3380\text{ cm}^{-1}$. En este las frecuencias teóricas están aún más sobrevaluadas que en el caso del esquema BP86/DZVP, aunque las intensidades sí siguen el mismo patrón que el espectro experimental. También y de acuerdo a este esquema se puede proponer que las absorciones experimentales con las intensidades más bajas pertenecen a contribuciones de los tautómeros menos estables sin saber con exactitud a cuál o cuáles de los otros tres tautómeros pertenece. Por ejemplo, la banda experimental en el lado de energía mayor (ca. 3486 cm^{-1} , Ar).

En la figura 4.15 se presenta el intervalo $1700\text{-}947\text{ cm}^{-1}$. Las frecuencias calculadas en este intervalo corresponden satisfactoriamente con las experimentales como en el caso del esquema BP86/DZVP. Las intensidades teóricas sí tienen ahora el mismo patrón que el experimental. Las bandas experimentales que están entre las más intensas, muy probablemente se deban a contribuciones de tautómeros que le siguen en estabilidad a m17.

En el intervalo $969\text{-}188\text{ cm}^{-1}$ y que se presenta en la figura 4.16, las frecuencias teóricas también ajustan bien al espectro experimental. Además, las intensidades teóricas siguen también el mismo patrón que, por ejemplo, el experimental en matriz de Ar. En este intervalo, es difícil adjudicar contribuciones vibracionales de tautómeros menos estables

que m17, a las bandas experimentales de intensidad baja, dado que serían enmascaradas por modos vibracionales de dicho tautómero más estable.

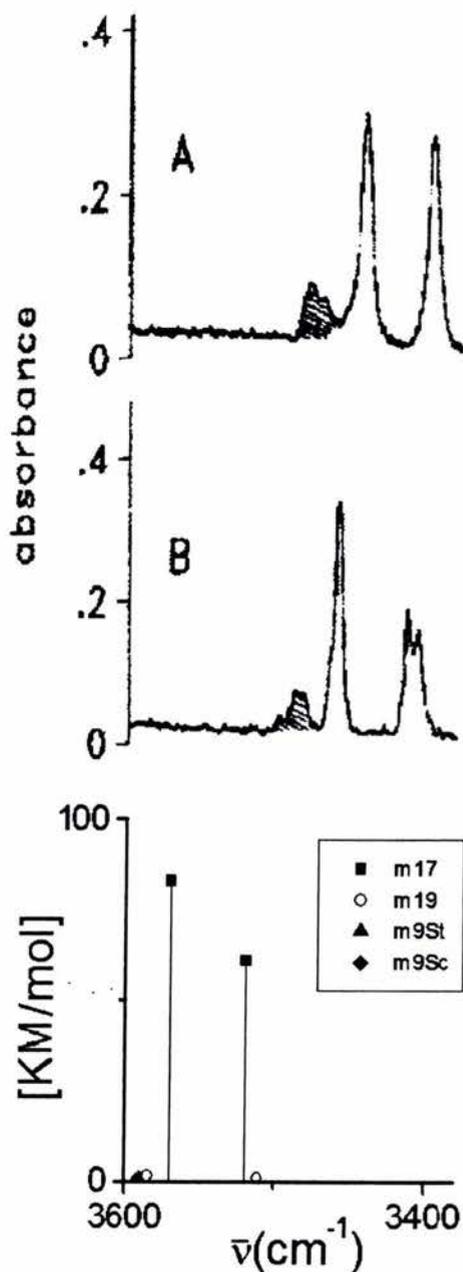


Figura 4.14. Espectros IR de la 6-mercaptopurina (3600 a 3380 cm^{-1}) a 360K. A) Espectro experimental en matriz de N_2 . B) Espectro experimental en matriz de Ar . C) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

Comparando los resultados obtenidos en este trabajo con el espectro experimental, se concluye que el tautómero que describe mayoritariamente y de manera satisfactoria al

espectro experimental es el m17. También hay presentes otros tautómeros, aunque no se puede discernir cuál de los tres tautómeros que le siguen en energía al m17 (o si los tres) están presentes en los espectros IR experimentales.

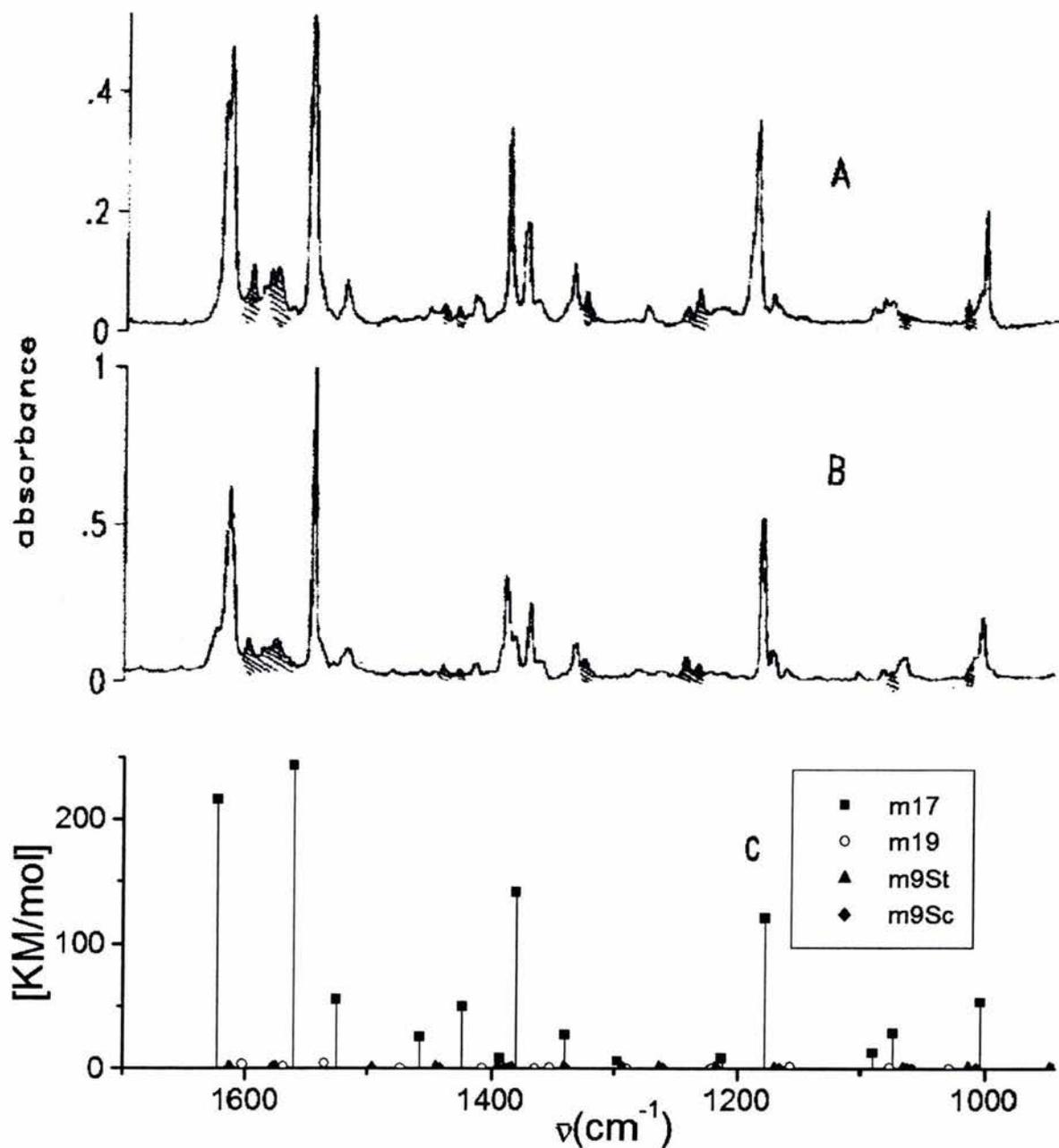


Figura 4.15. Espectros IR de la 6-mercaptopurina (1700 a 947 cm^{-1}) a 360K . A) Espectro experimental en matriz de N_2 . B) Espectro experimental en matriz de Ar . C) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G^{**} para los cuatro tautómeros más estables.

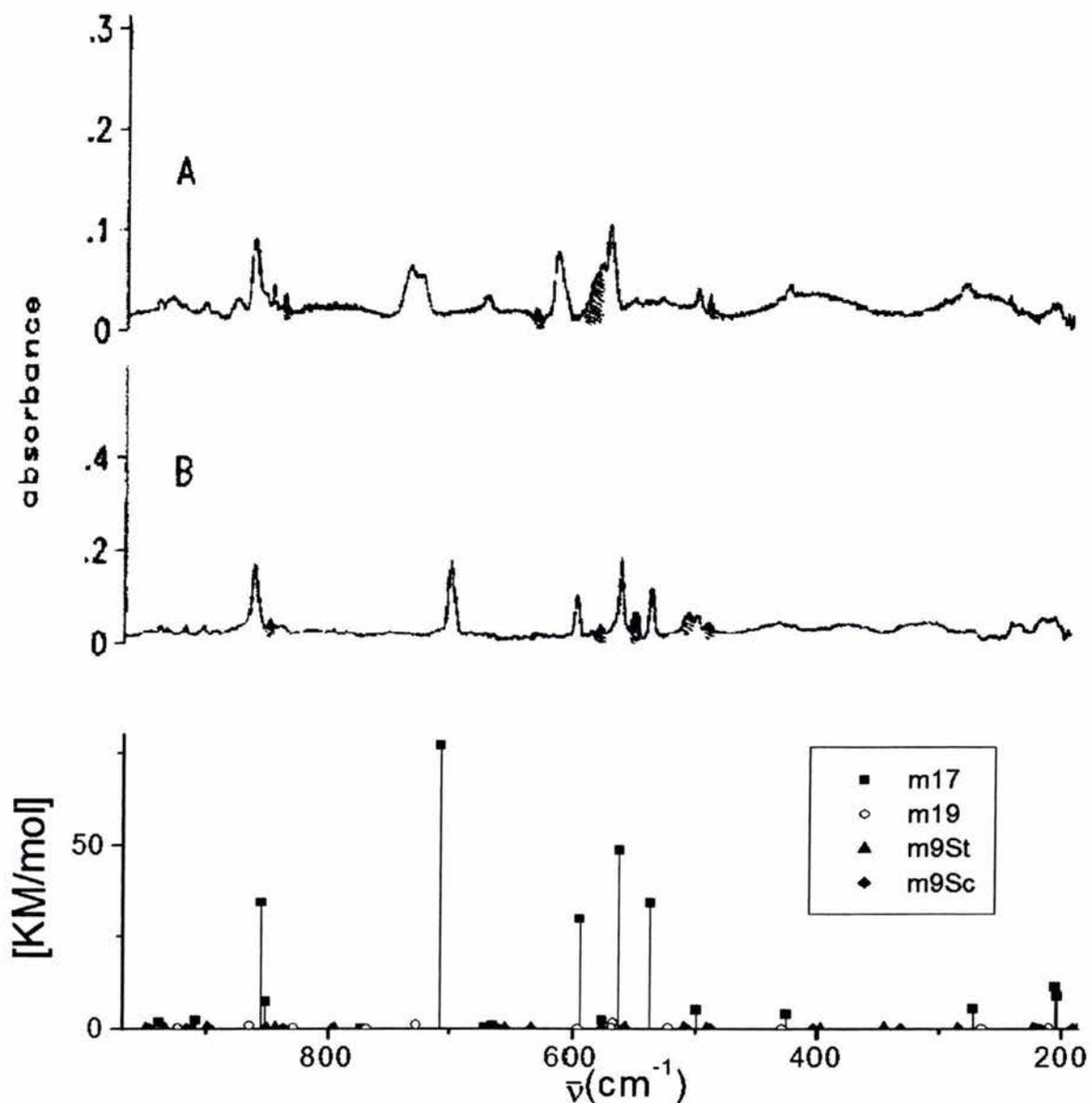


Figura 4.16. Espectros IR de la 6-mercaptopurina (969 a 188 cm^{-1}) a 360K . A) Espectro experimental en matriz de N_2 . B) Espectro experimental en matriz de Ar . C) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G^{**} para los cuatro tautómeros más estables.

Finalmente en la figura 4.17 se comparan los espectros IR teóricos del tautómero m17 , calculados con el esquema BP86/DZVP y B3LYP/6-31G^{**} sin factores de corrección. Se ve que el esquema B3LYP/6-31G^{**} sobrevalúa en una mayor proporción los valores de las frecuencias, pero reproduce de mejor manera el patrón que siguen las intensidades en el espectro vibracional IR experimental.

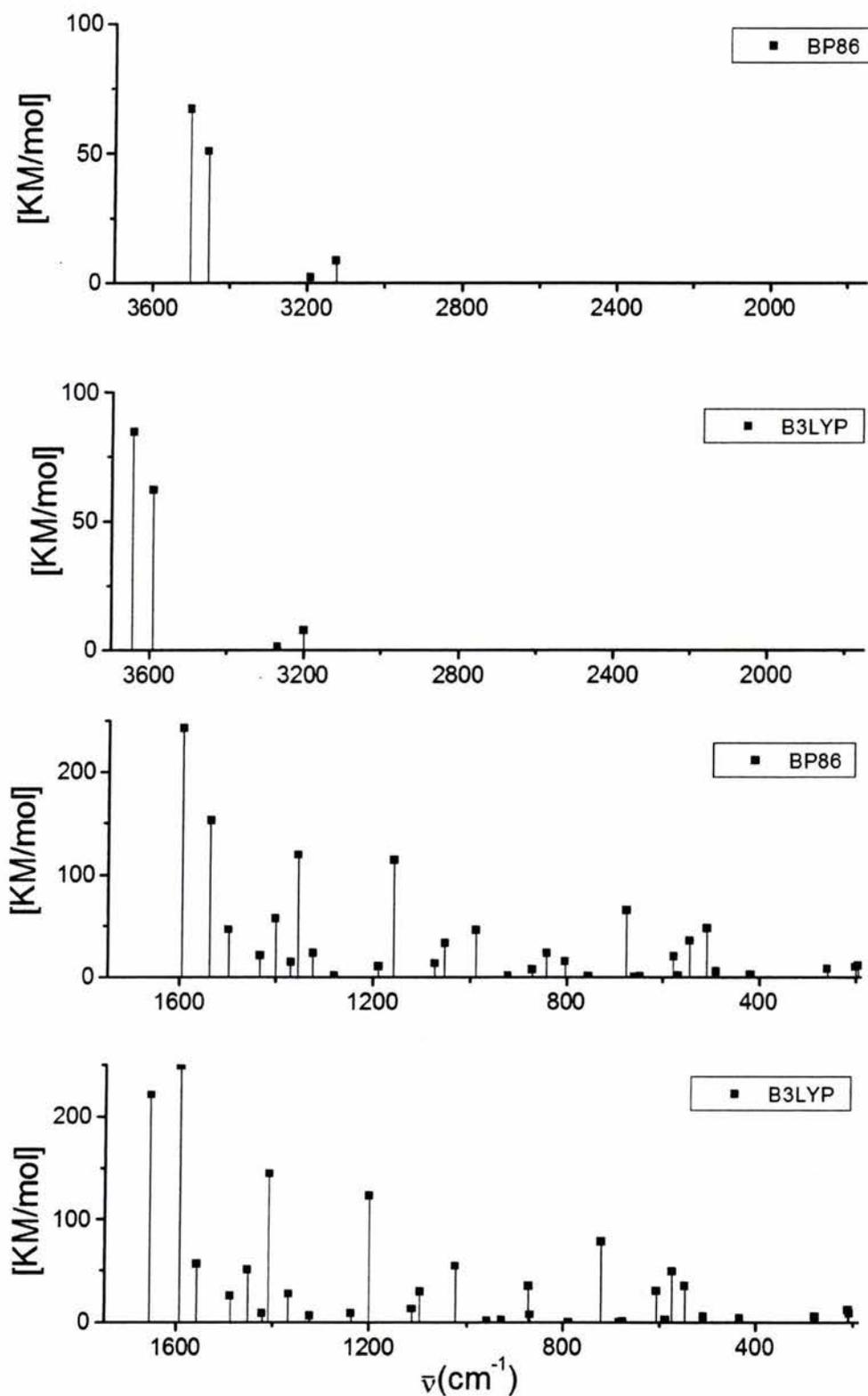


Figura 4.17 Espectros IR teóricos calculados con los esquemas BP86/DZVP y B3LYP/6-31G** para el tautómero m17. Las frecuencias no están corregidas por factor alguno.

5. Conclusiones

En este trabajo, y con las metodologías BP86/DZVP y B3LYP/6-31G** se encontró que la estructura más estable es la forma tiona m17, siendo la segunda especie m19. El tercer lugar lo ocupan las formas tiol N(9)-H. Las especies más inestables son las que sólo tienen cuatro enlaces de distancia entre los hidrógenos unidos a heteroátomos.

Las 6 estructuras más estables (m17, m19, m9St, m9Sc, m37, m7Sc) son esencialmente planas. Las distancias de enlace, los órdenes de enlace y la densidad electrónica total confirman que en los tioles, los electrones en el anillo pirimidínico se encuentran mayoritariamente deslocalizados respecto al caso de las tionas. En éstas, el grupo C-S tiene un carácter predominantemente de enlace doble; en los tioles, el grupo S-H tiene un carácter de rotor libre.

Debido a que el valor del momento dipolar para el tautómero más estable (m17) es muy pequeño y el tautómero que le sigue en energía (m19) tiene un valor de momento dipolar mucho mayor, se podría predecir que en un disolvente con valor de constante dieléctrica grande el tautómero mayoritario sería el m19.

Con base en los potenciales electrostáticos corregidos por polarización, se propone que una de las regiones más susceptibles a sufrir un ataque electrofílico, para el caso de las tionas, es la que incluye al azufre. Dependiendo de su tautomerismo, otro sitio lo es la región comprendida entre N3 y N9. En el caso de los tioles, la región susceptible a sufrir un ataque electrofílico está cercana a los nitrógenos desprotonados.

Las contribuciones orbitales atómicas a las funciones HOMO son altamente dependientes del equilibrio tautomérico en la 6-mercaptopurina. Para las formas tiona, el azufre tiene una contribución preponderante en la función HOMO. Para las formas tiol, la función HOMO (tipo π) tiene también contribuciones orbitales de los átomos endocíclicos. Las funciones LUMO (tipo π) son relativamente menos dependientes del tautomerismo, y consideran tanto al azufre como a sitios endocíclicos.

Los valores del primer potencial de ionización y de la primera afinidad electrónica verticales, concuerdan respectivamente con las energías HOMO y LUMO. Los valores de afinidad electrónica son más pequeños en relación a los de moléculas similares, por lo que la 6-mercaptopurina podría ser comparativamente más fácil de reducir. Con respecto a la oxidación, las formas tiona son comparativamente más oxidables que las especies tiol. Las tiona son especies comparativamente más blandas.

Comparando los espectros vibracionales IR calculados con el experimental, se puede sugerir la presencia de otros tautómeros en fase gas aparte de m17, aunque no se puede saber con certeza cuáles son estos tautómeros. De acuerdo a los dos esquemas empleados, los candidatos serían m19 en primer término y las dos formas tiol N(9)-H en segundo término. De acuerdo con estudios previos²⁸, el segundo lugar lo ocupan las especies tiol N(9)-H, descartándose una participación significativa de m19.

El esquema B3LYP/6-31G** reproduce mejor el patrón que siguen las intensidades en el espectro experimental IR. Sin embargo, el esquema BP86/DZVP sobrevalúa menos

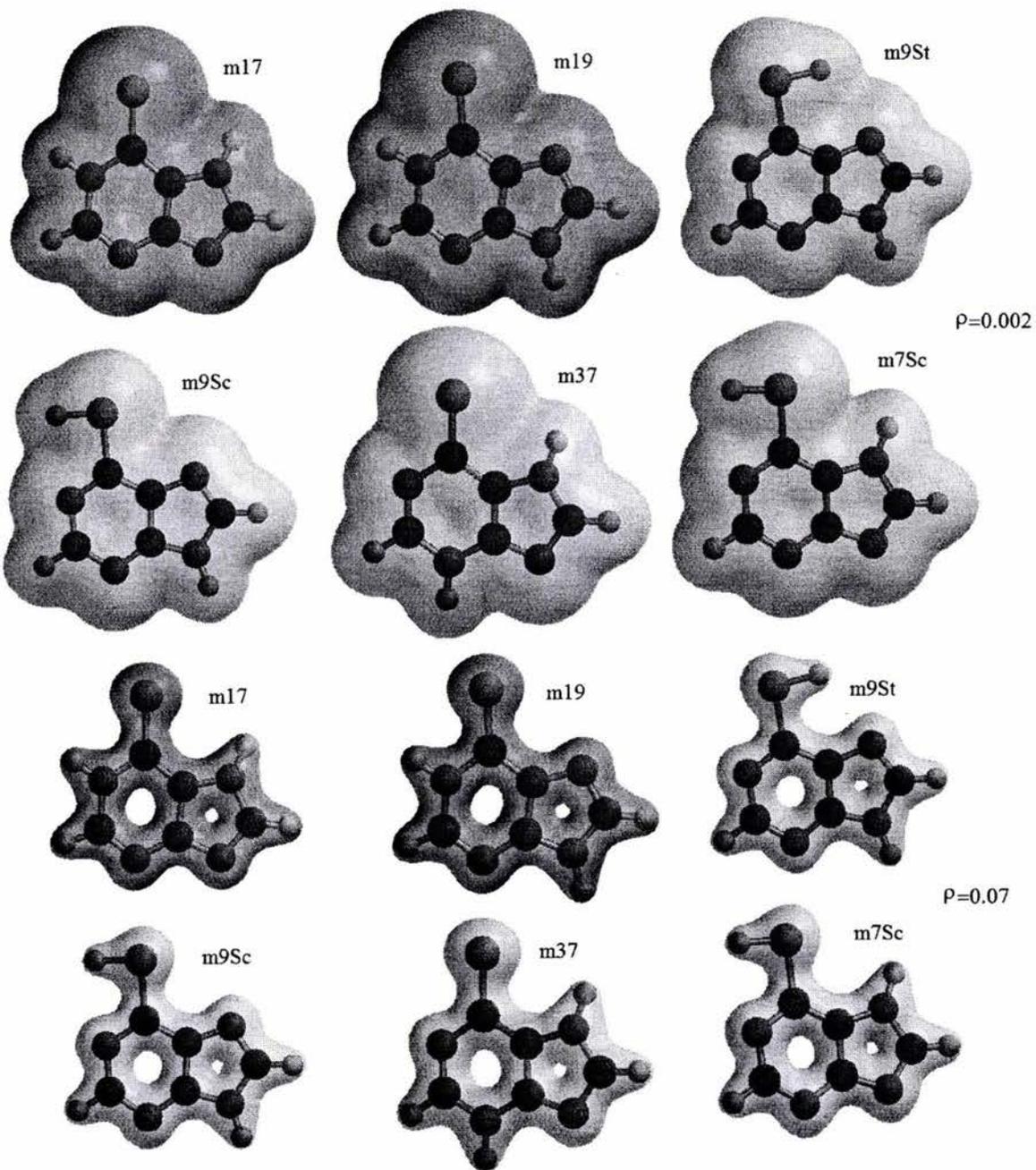
los valores de las frecuencias . También, el estudio teórico permite adelantar un aumento poblacional de los tautómeros menos estables, ante el incremento en la temperatura de sublimación de la 6-mercaptopurina.

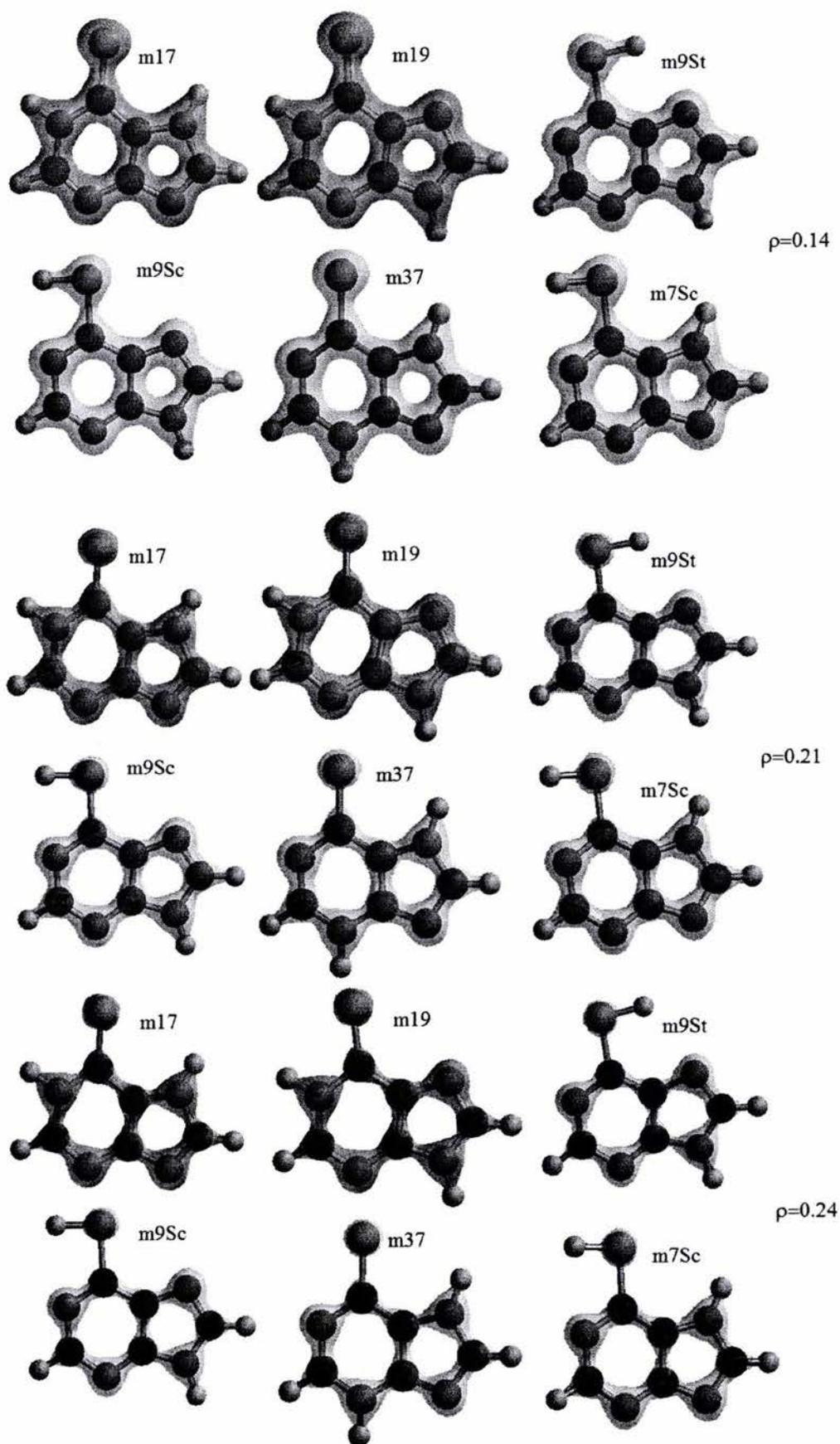
Este trabajo ayuda a comprender un poco más las propiedades fisicoquímicas que presenta la 6-mercaptopurina. Sin embargo, todavía falta esclarecer muchas de estas propiedades, y sería importante llevar a cabo más estudios fisicoquímicos (tanto teóricos como experimentales) acerca de este heterociclo. Lo anterior es de suma importancia para poder hacer tanto predicciones como corroboraciones acerca de su comportamiento fisicoquímico.

6. Apéndices

6.1. Apéndice I

Isosuperficies de densidad electrónica total para los seis tautómeros más estables (valores de $\rho = 0.002, 0.07, 0.14, 0.21, 0.24$ y $0.28 \text{ e}/\text{\AA}^3$).





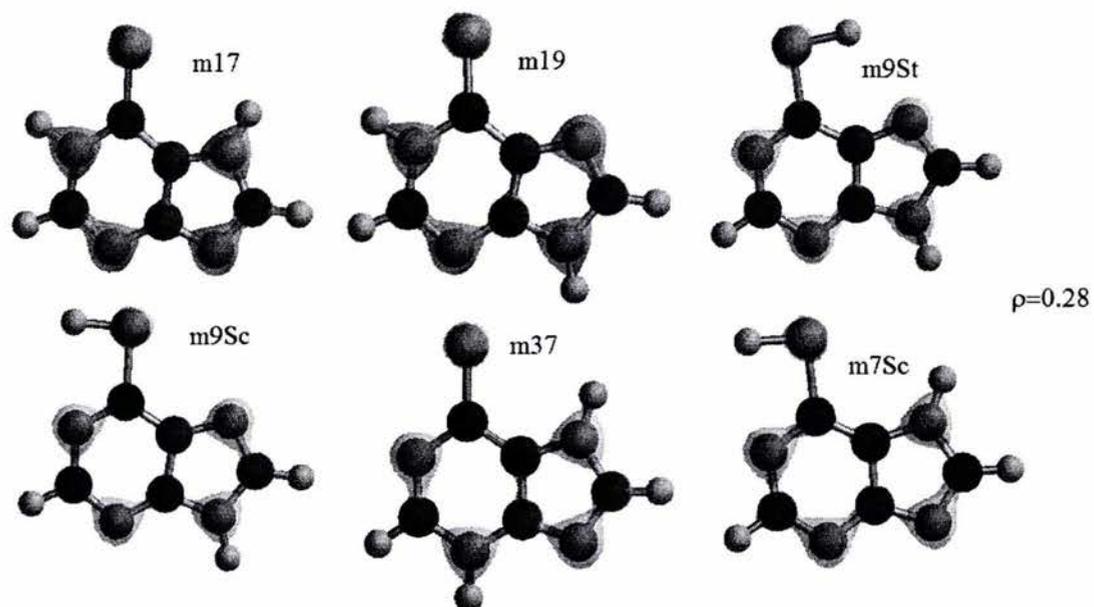
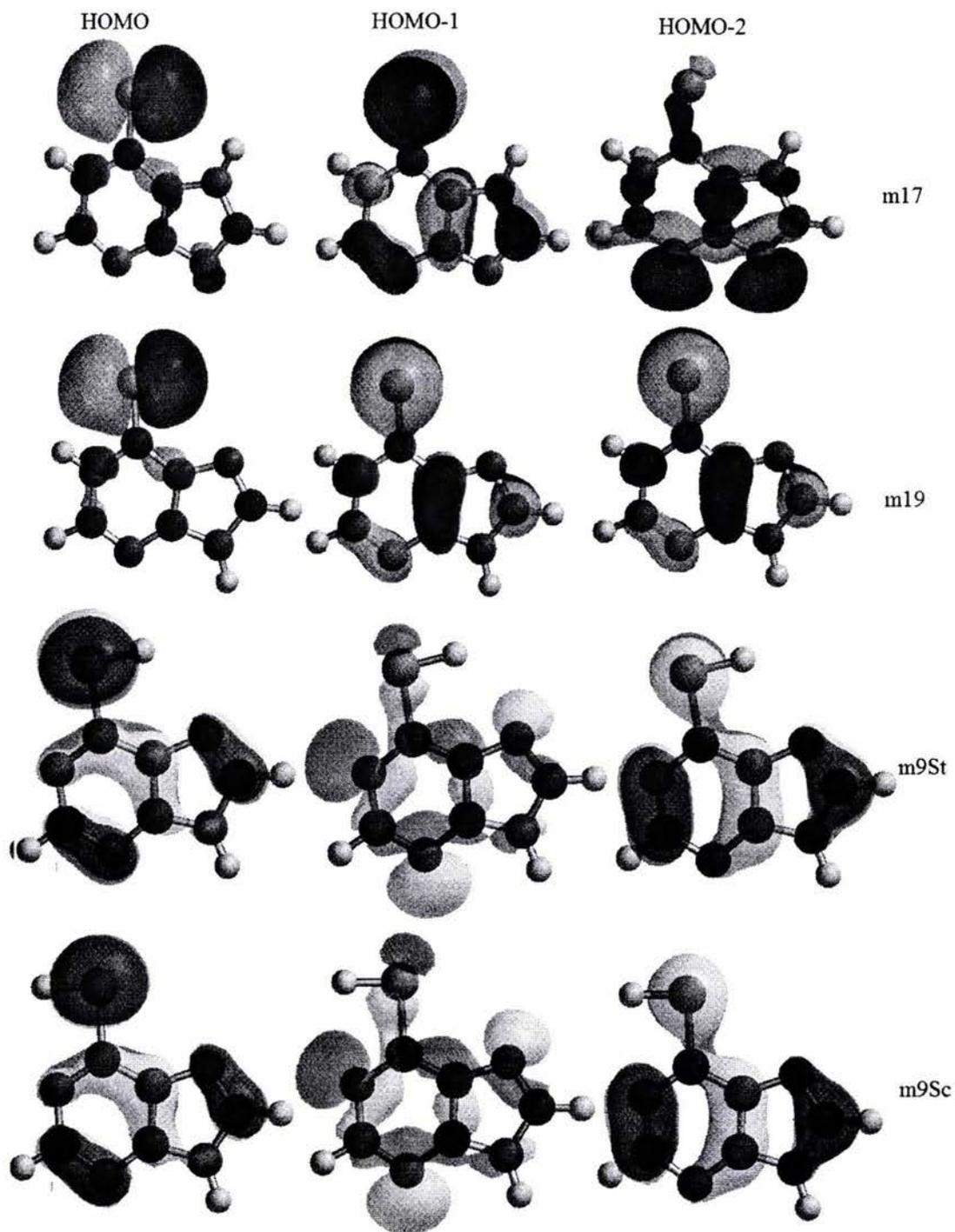


Figura 6.1 Superficies de densidad electrónica

6.2. Apéndice II

Propiedades de simetría de las funciones de onda de los tres orbitales moleculares ocupados más altos en energía para los seis tautómeros más estables.



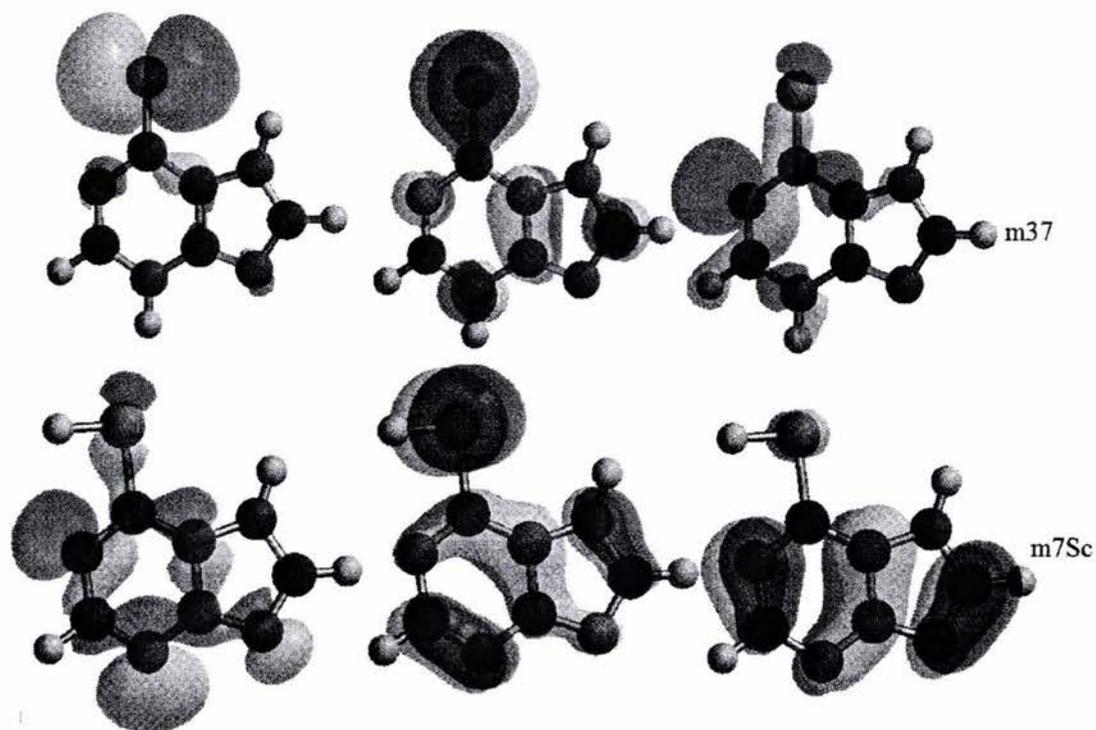
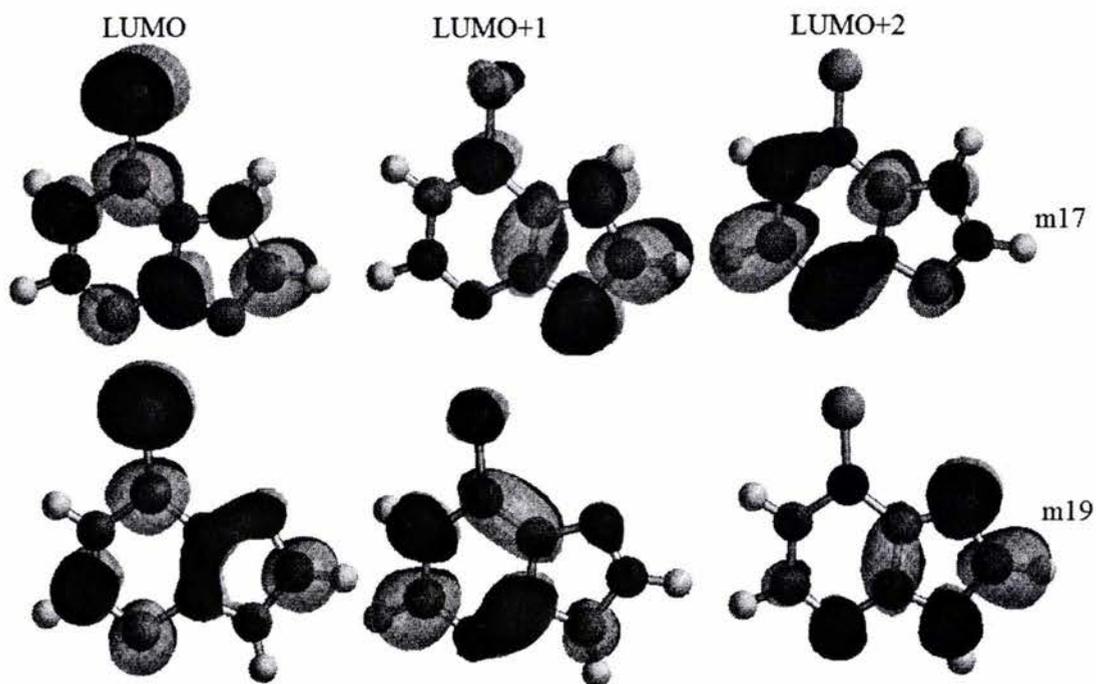


Figura 6.2. Funciones de onda HOMO, HOMO-1 y HOMO-2(nivel $0.032 \text{ e}/\text{\AA}^3$).

Propiedades de simetría de las funciones de onda de los tres orbitales moleculares desocupados más bajos en energía para los seis tautómeros más estables.



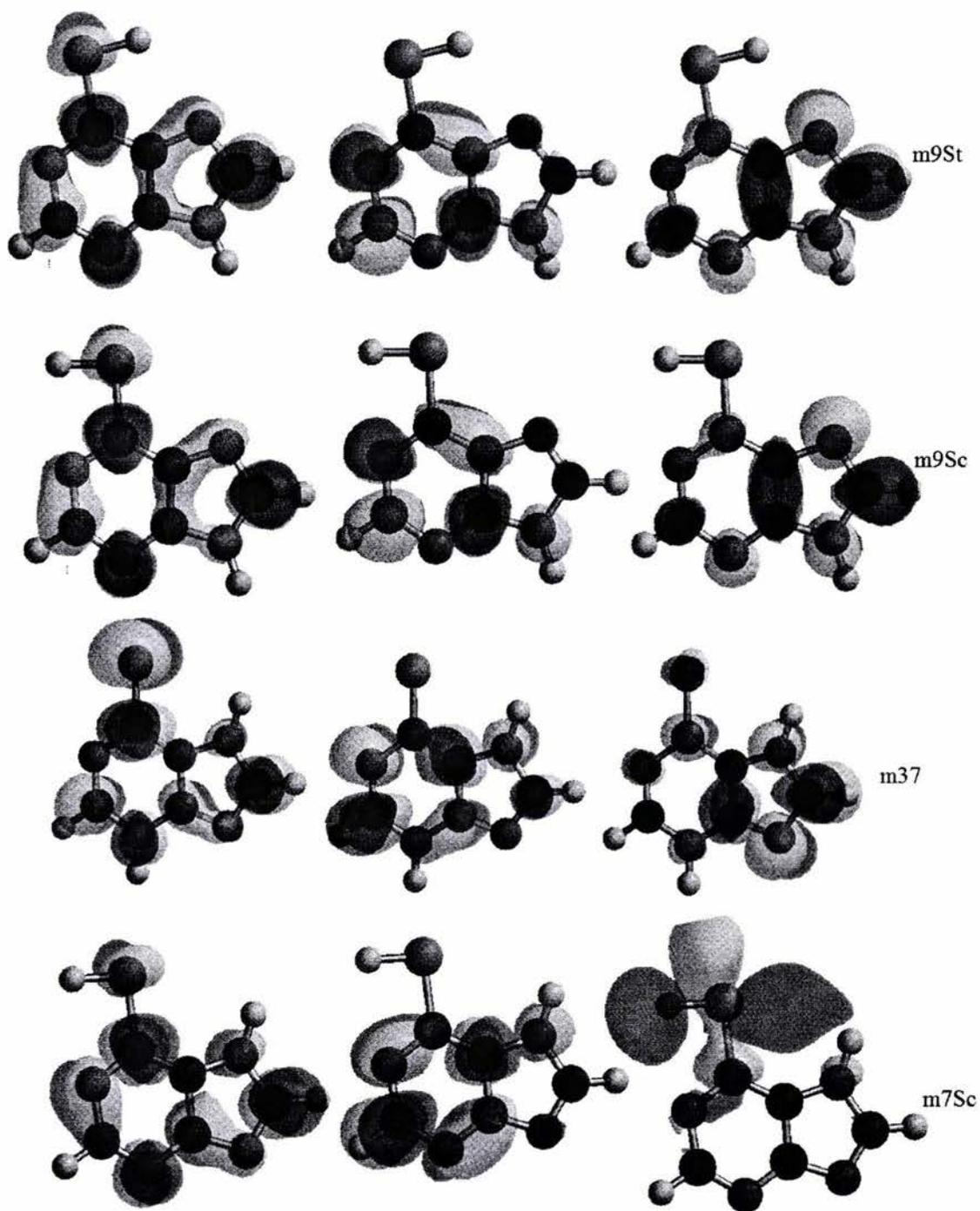


Figura 6.3. Funciones de onda LUMO, LUMO+1 y LUMO+2 (nivel $0.032 e/\text{\AA}^3$).

6.3 Apéndice III

Asignaciones para los espectros vibracionales IR de los cuatro tautómeros más estables. Las frecuencias están corregidas por un factor de 1.0054 y de 0.98 para los esquemas BP86/DZVP y B3LYP/6-31G respectivamente. Las intensidades están expresadas en KM/mol.

Tabla 6.1 Asignaciones para el tautómero m17

BP86/DZVP		B3LYP/6-31G**		Asignación
$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	
3521.47	67.04	3570.27	84.78	v N(7)-H
3475.41	51	3519.06	62.27	v N(1)-H
3207.79	2.23	3200.69	1.28	v C(8)-H
3140.89	8.7	3135.34	7.64	v C(2)-H
1602.95	242.75	1622.14	221.05	Vib. anillo/ vib.C-S / vib. N(7)-H
1545.09	152.8	1560.94	249.08	Vib. anillo/ v C-S / vib. N(1)-H
1507.12	46.32	1526.19	56.78	Vib. anillo/ vib.C-S
1440.66	21.18	1458.49	25.64	Vib. anillo/ vib.C-S / vib. C(8)-H
1409	57.24	1423.2	51.23	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(1)-H
1376.94	14.59	1392.89	8.66	Vib. anillo/ vib. C(2)-H
1363.3	119.37	1380.37	144.79	Vib. anillo/ vib. N(7)-H
1330.94	23.81	1340.31	27.45	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C(2)-H
1286.37	2.28	1296.83	6.49	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C(8)-H
				Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C(8)-H vib.
1194.35	10.64	1212.92	8.34	N(7)-H
1163.15	114.47	1177.88	123.39	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(1)-H
1078.93	13.3	1090.73	12.89	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(7)-H
1058.79	33.08	1075	29.42	Vib. anillo/ vib. N(7)-H
				Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(7)-H/
993.88	45.76	1004.07	54.9	vib. C(8)-H
926.44	1.85	938.59	1.85	Vib. anillo
875.9	7.55	908.81	2.33	Vib. C(2)-H [a]
846.53	23.53	855.06	35.08	Vib. anillo/ vib.C-S
808.04	15.42	851.45	7.58	Vib. C(8)-H [a]
759.5	0.92	772.99	0.12	Vib. anillo [a]
680.83	64.99	707.77	78.81	Vib. N(1)-H [a]
664.19	0.51	670.06	0.23	Vib. anillo/ vib.C-S
650.47	1.13	663.58	1.05	Vib. anillo [a]
580.67	20.59	594.69	30.5	Vib. anillo/ vib. N(7)-H [a]
570.57	1.82	576.04	2.45	Vib. anillo/ vib.C-S
547.31	35.67	562.44	49.7	Vib. anillo/ vib. N(7)-H [a]

510.97	47.29	536.94	34.87	Vib. anillo/ vib. N(7)-H [a]
491.48	5.78	498.94	5.25	Vib. anillo
420.69	2.67	424.87	4.04	Vib. anillo/v C-S
260.15	8.64	271.93	5.45	Vib. anillo
202.39	10.35	205.47	11.5	Vib. anillo/ vib.C-S
196.49	11.13	203.67	8.87	Vib. anillo [a]
123.75	10.6	133.34	13.42	Vib. anillo [a]

[a] Vibraciones fuera del plano

Tabla 6.2 Asignaciones para el tautómero m19

BP86/DZVP		B3LYP/6-31G**		Asignación
$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)	
3539.72	72.77	3584.83	94.75	v N(9)-H
3464.18	40.13	3510.66	56.56	v N(1)-H
3204.46	0.24	3199.24	0.17	v C(8)-H
3147.25	4.72	3140.12	5.07	v C(2)-H
1579.02	263.44	1602.06	237.6	Vib. anillo/ vib.C-S /vib. N(9)-H
1548.8	80.86	1568.76	92.36	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(9)-H
1518.96	173.06	1535.73	278.59	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(1)-H
1453.39	0.6	1474.01	2.38	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C(8)-H/ vib. N(1)-H
1391.37	5.97	1407.39	4.01	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(1)-H/ vib. C(2)-H
1371.3	30.85	1388.35	29.24	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C(2)-H/ vib. N(9)-H
1359.65	12.88	1364.17	4.48	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib. N(9)-H
1336.27	41.04	1352.16	49.83	Vib. anillo/ v C-S/ vib. C-H/ vib. N(9)-H
1276.99	1.13	1289.27	1.36	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C-H/ vib. N(9)-H
1203.11	3.52	1220.79	3.71	Vib. anillo/v C-S/ vib. C(8)-H/ vib. N(9)-H
1143.89	100.73	1156.68	113.3	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. N(1)-H
1064.25	72.28	1077.22	71.08	Vib. anillo/ vib.C-S
1047.94	21.66	1059.26	16.97	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C(8)-H
1019.57	22.26	1028.6	34.97	Vib. anillo/ vib.C-S/ vib.C-H Vib. anillo/ vib.C-S/ vib. C(8)-H/ vib. N(9)-H
911.02	17.28	923.5	17.95	Vib. anillo/ vib. C(2)-H
875.02	4.15	911.62	0.79	Vib. anillo/ vib.C-S
855.14	36.14	864.24	51.66	Vib. anillo/ vib. C(8)-H [a]
790.16	26.6	827.75	10.81	Vib. anillo/ vib. C(8)-H / vib. N(1)- H [a]
747.72	0.33	768.3	0.56	Vib. anillo/ vib. N(1)-H [a]
704.95	52.27	727.1	66.54	Vib. anillo/ vib.C-S
658.24	3.18	665.33	2.09	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib. N(9)-H
645.55	2.64	658.81	3.65	

581.04	0.36	595.54	0.78	[a] Vib. anillo [a]
563.81	1.71	568.78	1.66	Vib. anillo/ vib.C-S
548.78	81.32	566.78	107.08	Vib. anillo/vib. N(9)-H [a]
498.16	37.46	521.95	24.06	Vib. anillo/ vib. N(9)-H[a]
480.55	11.84	488.62	12.36	Vib. anillo/ vib.C-S
423.55	1.24	428.11	2.23	Vib. anillo/ v C-S/ vib. N(1)-H
251.18	0.02	265.04	0.04	Vib. anillo [a]
213.4	0.89	217.58	1.03	Vib. anillo/ vib.C-S
204.37	22.03	210.59	17.87	Vib. anillo [a]
113.8	0.02	123.46	0.03	Vib. anillo [a]

[a] Vibraciones fuera del plano

Tabla 6.2 Asignaciones para el tautómero m9St

BP86/DZVP		B3LYP/6-31G**		Asignación
$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	
3547.82	85.91	3590.13	94.47	v N(9)-H
3201.73	0.35	3195.02	0.54	v C(8)-H
3135.06	20.62	3129.66	23.95	v C(2)-H
2598.56	1.51	2629.03	0.38	δ^* C-S-H Vib. anillo/vib. N(9)-H/vib. C-H/ vib.C-S-H
1589.86	88.21	1612.54	92.69	H
1556.38	247.49	1575.4	239.97	Vib. Anillo/ vib. C-H/ vib.C-S-H Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H/ vib. N(9)-H
1469.35	12.3	1496.53	15.95	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H/ vib. N(9)-H
1425.33	57.54	1445.4	71.12	Vib. anillo/ vib. C-H/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H
1378.01	11	1395.77	7.11	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C-H/ vib.C-S-H
1371.23	22.09	1383.03	27.79	Vib. anillo/ vib. C-H/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H
1330.1	67.84	1341.33	76.92	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H
1301.82	59.46	1292.16	24.28	Vib. anillo/ vib. C-H/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H
1250.34	59.37	1263.74	85.72	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1201.05	4.79	1218.3	7	Vib. anillo/ vib. C-H/ vib.C-S-H
1156.61	3.99	1170.03	4.75	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C-H/ δ S-H
1055.02	15	1066.64	14.78	Vib. anillo/ vib.C-S-H
1006.6	51.8	1013.43	46.85	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ δ^* S-H
923.88	10.23	949.01	2	Vib. anillo/ vib. C(2)-H [a]
923.61	5.94	933.33	9.42	Vib. anillo/ vib.C-S-H/ vib. C(8)-H
887.63	20.77	899.19	21.23	Vib. anillo/ vib.C-S-H
831.71	39.5	850.03	5.7	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H [a]
809.27	13.17	843.25	43.78	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H [a]
770.82	8.11	794.56	5.73	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H [a]

660.63	2.04	667.88	2.29	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ v C-S
642.83	1.91	653.78	3.93	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H [a]
618.15	4.36	633.13	4.54	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H [a]
570.77	6.2	577.2	6.93	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ δ^* S-H
541.83	53.29	556.96	75.96	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H [a]
486.35	59.21	509.25	52.01	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H [a]
483.21	14.22	490.56	12.97	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C(8)-H/ δ^* C-S-H
394.09	0.78	397.28	0.48	Vib. anillo/ vib.C-S-H
353.71	22.72	345.6	22.69	Vib. anillo/ vib.S-H [a]
273.16	0.08	284.28	0.02	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H [a]
213.69	2.26	223.56	1.1	Vib. anillo [a]
182.74	3.62	187.91	3.27	Vib. anillo/ vib.C-S-H
126.6	3.83	134.18	2.76	Vib. anillo/ vib.C-S-H [a]

[a] Vibraciones fuera del plano

Tabla 6.2 Asignaciones para el tautómero m9Sc

BP86/DZVP		B3LYP/6-31G**		Asignación
$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Intensidad	
3549.72	86.36	3591.65	94.73	v N(9)-H
3199.74	0.58	3194.24	0.61	v C(8)-H
3134.68	19.15	3128.46	22.23	v C(2)-H
2619.04	1.63	2645.25	0.25	δ^* C-S-H
1589.04	64.6	1611.9	72.54	Vib. anillo/vib. N(9)-H/vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1559.15	267.89	1577.86	261.51	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1470.02	10.64	1496.29	13.73	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1421.17	47.96	1441.8	63.83	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H
1377.37	31.61	1394.46	15.61	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H
1372.76	6.31	1386.07	23.04	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1325.18	68.88	1339.27	79.18	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H
1303.2	52.03	1293.72	17.4	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H
1247.41	60.37	1260.22	84.41	Vib. anillo/ vib. C-H/ vib. N(9)-H/ vib.C- S-H
1199.91	6.14	1217.4	8.45	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1151.57	4.82	1165.41	5.7	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1051.97	16.71	1063.54	16.55	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H
1000.15	41.14	1007.47	41.78	Vib. anillo/ vib.C-S-H
920.39	6.11	945.97	2.11	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H [a]

905.26	8.39	916.75	10.54	Vib. anillo/ vib.C-S-H
888.33	33.04	897.85	25.86	Vib. anillo/ vib.C-S-H
825.3	58.52	851.61	5.84	Vib. anillo/ vib.C-S-H
812.67	13.7	836.42	62.51	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H [a]
771.67	7.25	796.34	5.61	Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib.C-S-H [a]
660.74	1.87	667.94	2.32	Vib. anillo/ vib.C-S-H
				Vib. anillo/ vib. C(8)-H/ vib. N(9)-H/ τ C-S-H [a]
642.72	2.44	653.64	4.56	
616.73	4.95	632.26	4.95	Vib. anillo/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H [a]
569.3	1.7	576.46	2.32	Vib. anillo/ vib.C-S-H
				Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib. C(2)-H/ vib.C-S-H [a]
543.32	44.94	558.11	66.3	
482.51	68.24	507.39	61.99	Vib. anillo/ vib. N(9)-H/ vib.C-S-H [a]
478.5	8.73	486.84	8.8	Vib. anillo/ vib.C-S-H
399.24	0.31	402.01	0.13	Vib. anillo/ ν C-S
355.3	14.73	331.42	15.21	Vib. anillo/ τ C-S-H [a]
272.93	0.2	284.26	0.02	Vib. anillo [a]
212.95	11.07	221.04	9.33	Vib. anillo [a]
188.46	5	191.55	4.47	Vib. anillo/ vib.C-S-H
123.57	3.64	131.31	2.75	Vib. anillo/ vib.C-S-H [a]

[a] Vibraciones fuera del plano

6.4 Apéndice IV

Espectros vibracionales IR teóricos (a las temperaturas de 298.15 K y 458.15 K) de los cuatro tautómeros más estables. Las frecuencias están ajustadas respectivamente por un factor de 1.0054 y uno de 0.98 para los esquema BP86/DZVP y B3LYP/6-31G**. Las intensidades están ajustadas por la fracción mol de cada tautómero a la temperatura respectiva.

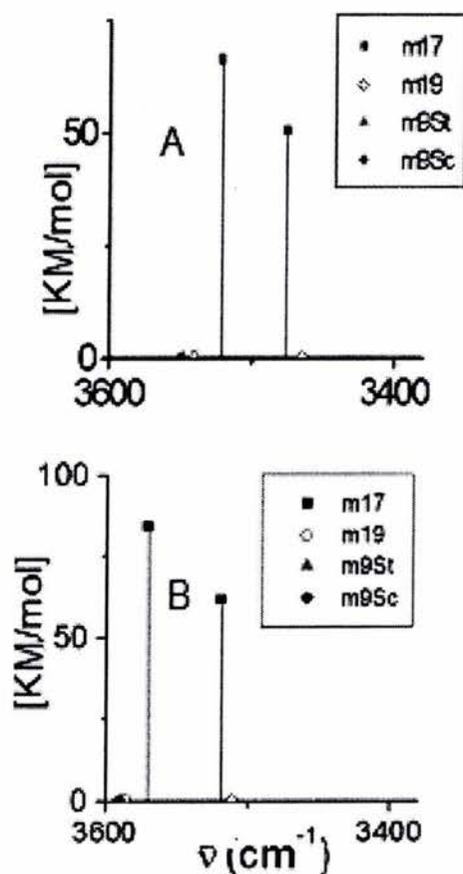


Figura 6.4. Espectro de IR de la 6-mercaptopurina (3600 a 3380 cm^{-1}) a 298.15 K . A) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables. B) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

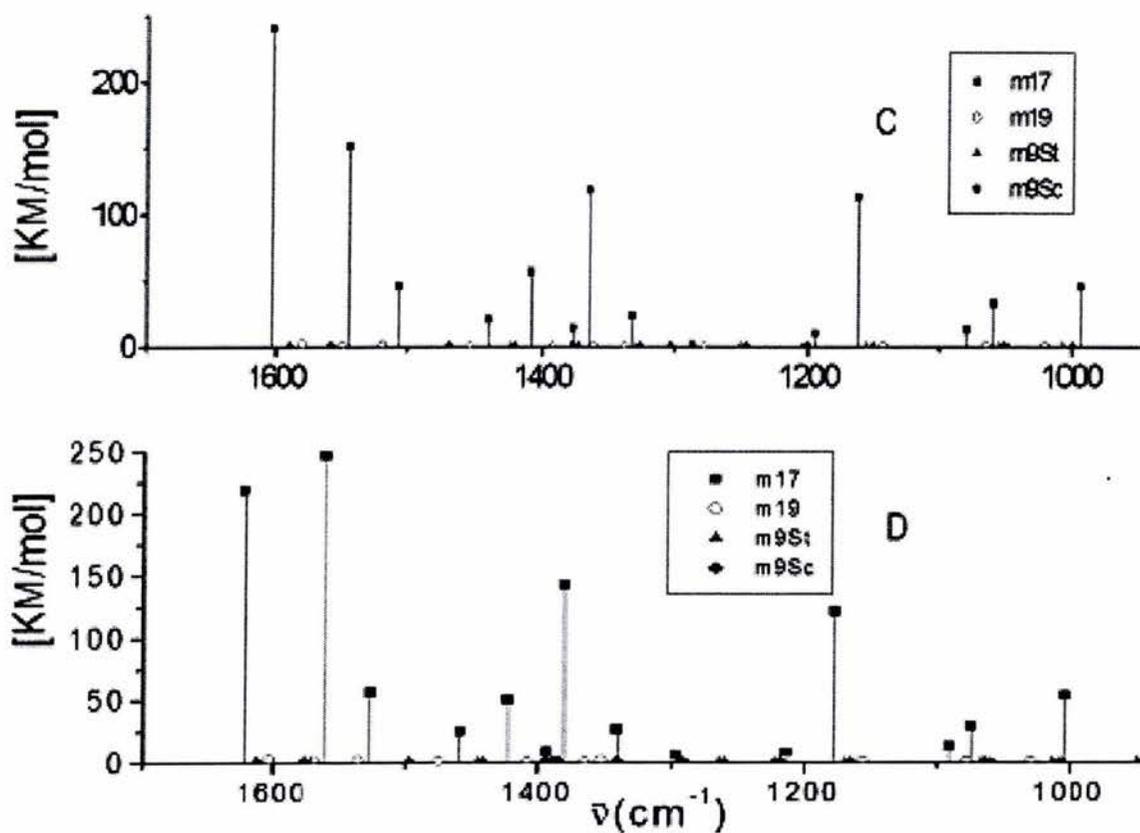


Figura 6.5. Espectro de IR de la 6-mercaptopurina (1700 a 947 cm^{-1}) a 298.15K . A) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables. B) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

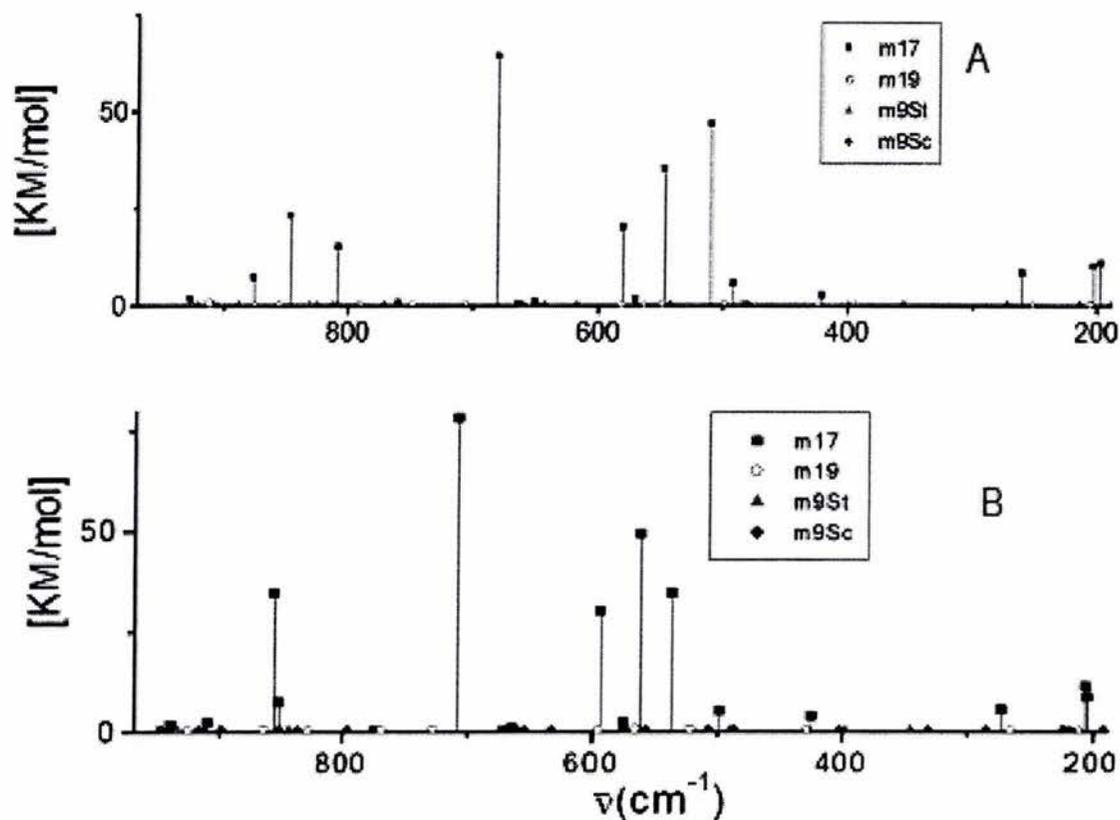


Figura 6.6. Espectro de IR de la 6-mercaptopurina (969 a 188 cm^{-1}) a 298.15K . A) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables. B) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

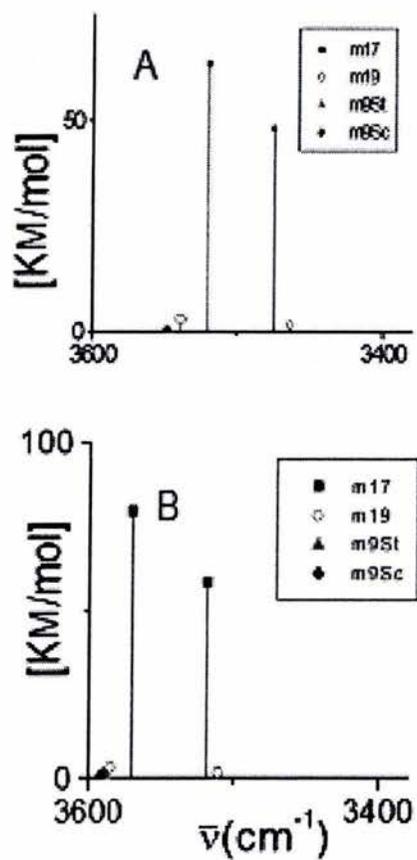


Figura 6.7. Espectro de IR de la 6-mercaptapurina (3600 a 3380 cm^{-1}) a 458.15K . A) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables. B) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

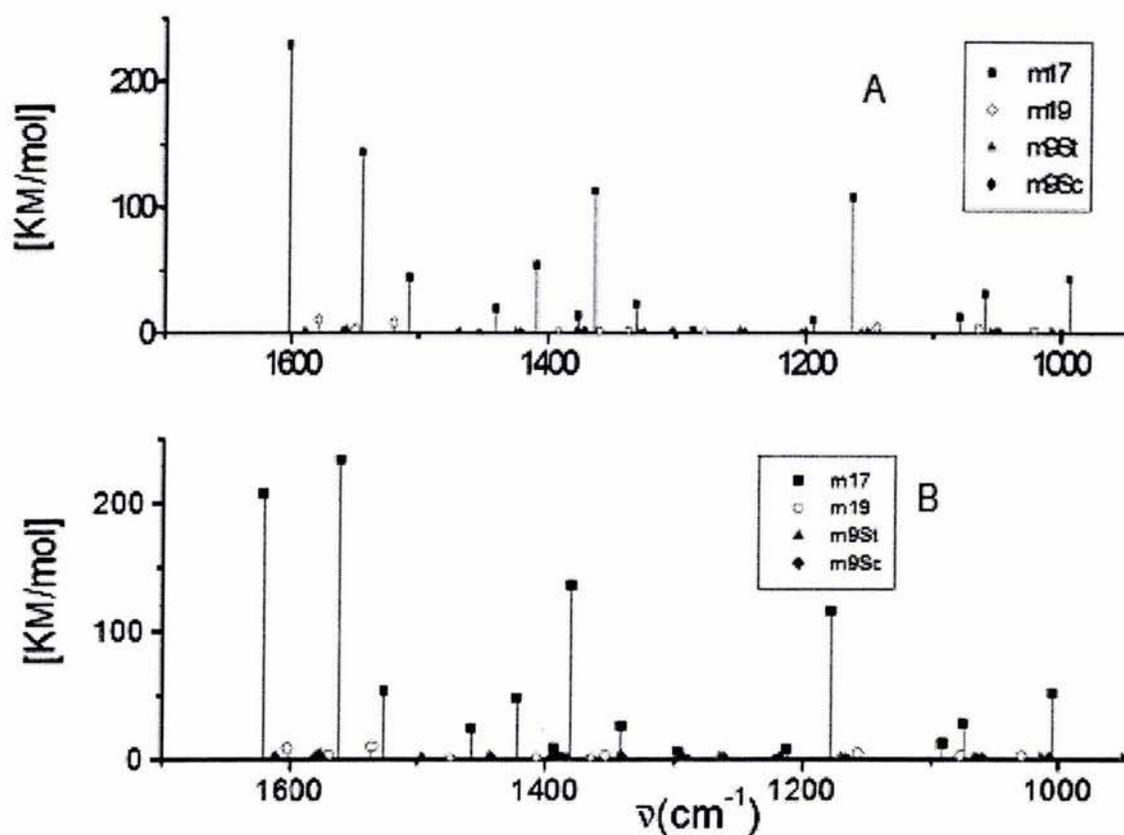


Figura 6.8. Espectro de IR de la 6-mercaptopurina (1700 a 947 cm^{-1}) a 458.15K . A) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables. B) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

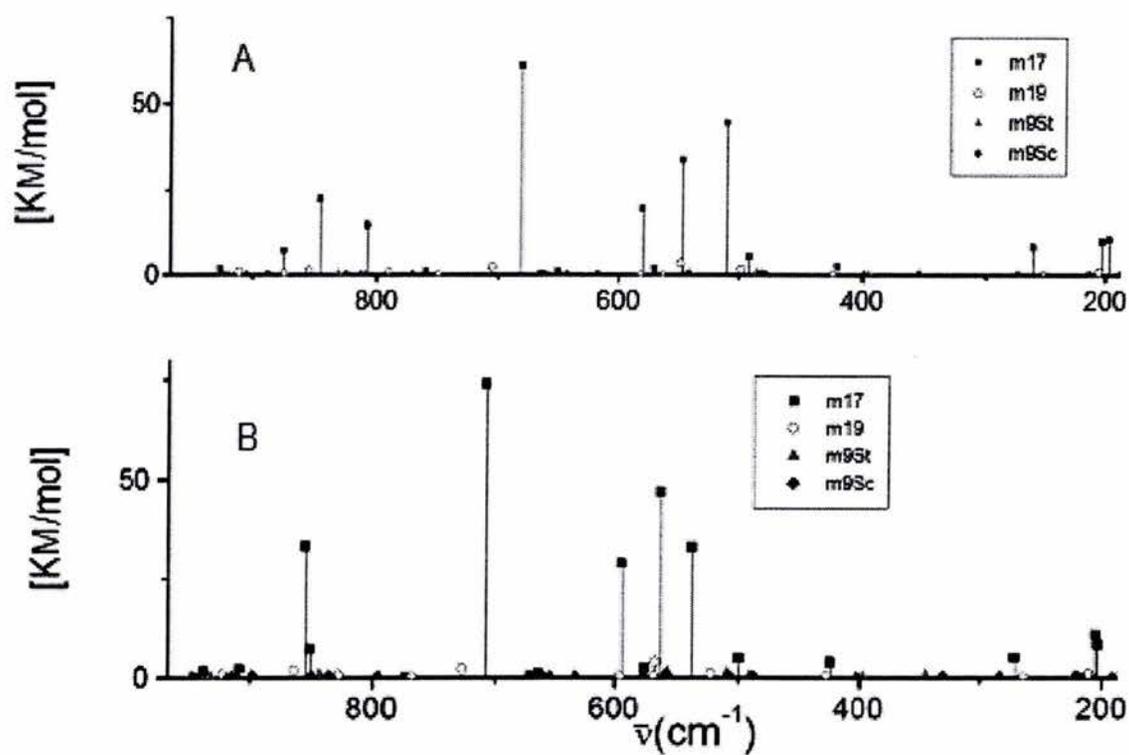


Figura 6.9. Espectro de IR de la 6-mercaptopurina (969 a 188 cm^{-1}) a 458.15K . A) Espectro calculado con el esquema BP86/DZVP para los cuatro tautómeros más estables. B) Espectro calculado con el esquema B3LYP/6-31G** para los cuatro tautómeros más estables.

7. Referencias

- (1) Aarbakke, J.; Jankaschaub, G.; Elion, G. B. *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, 18, 3.
- (2) Elion, G.B. *Science*. 1989, 244, 41
- (3) Elion, G.B.; Burgi, E.; Hitchings, G.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1952,74, 411.
- (4) Burchenal, J. H.; Murphy, M.L.; Ellison, R. R.; Sykes, M.P.; Tan , T. C.; Leone, L. A.; Karnofsky, D. A., Craver, L. F., Dargeon, H. W., y Rhoads, C. P. *Blood*, 1953, 8, 965.
- (5) Hitchings, G.H.; Elion, G.B. *Cancer Res.* 1985, 45, 2415.
- (6) Kovach, J. S.; Rubin, J.; Creagan, E. T.; Schutt, A. J.; Kvols, L. K.; Svingen, P. A. y Hu, T. C. *Cancer Res.* 1986, 46, 5959.
- (7) Paolucci, G.; Vecchi, V.; Minero, R.; Madon, E.; Pession, A.; Rodelli, R.; De Rossi, G.; Lo Nigro, L.; Porta, F.; Santoro, N.; Imdolfi, P.; Basso, G.; Contor, V.; Arico, M. *Heamatologica*, 2001, 86, 478.
- (8) Otten, J.; Philippe, N; Suciú, S.; Béhar, C.; Babin-Boilletot, A.; Thyss, A.; Ferster, A.; Vilmer, E. *Eur. J. Cancer*, 2002, 38, 544.
- (9) Klein G.; Michaelis J. ; Spix C.; Wibbing R.; Eggers G.; Ritter J.; Kaatsch P. *Eur. J. Cancer*. 2003, 39, 808.
- (10) Kim, P. S.; Zlataníc, J.; Korclitz B. I.; Gleim, G. W. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94(11), 3254.
- (11) Achkar, J.-P.; Hanauer, S.B.; *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95(5), 1139.
- (12) Boulton-Jones, J. R.; Pritchrd, K. ; Mahmoud, A. A. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14(12), 1561.
- (13) Silver, K.G.; Sloan, K.B.; Waranis, R.P.; Saab, A. *J. Heterocyclic Chem.*, 1988, 25, 1077.
- (14) Townsend, L. B. y Robins, R K. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 990.
- (15) Micheli, V.; Jacomelli, G.; Fioravanti, A.; Morozzi, G.; Marcolongo, R.; Pompucci, G. *Clinica Chimica Acta.* 1997, 259, 161.
- (16) Nishida, A.; Kubota, T.; Yamada, Y.; Higashi, K.; Kitamura, K., Nakahara, K.; Iga, T. *Clinica Chim. Acta*, 2002, 323, 147.
- (17) *CRC Handbook of Nucleobase Complexes*; J. R. Lusty, Ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990; Vol.1.
- (18) Dubler, E.; y Gyr, E.; *Inorg. Chem.* 1988, 27, 1466.
- (19) Yamanari, K.; Kida, M.; Yamamoto, M.; Fujihara, T.; Fuyuhíro, A.; Kaizaki, S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1996, 305.
- (20) Aslanidis, P.; Karagiannidis, P.; Akrivos, P. D.; Krebs, B.; Läge, M. *Inorganica Chim. Acta*, 1997, 254, 277.
- (21) Acevedo-Chávez, R.; Costas, M. E. Y Escudero, R. *J. Solid State Chem.*1997, 132, 78.
- (22) Schmalte, H.W.; Gyr, E.; Dubler, E. *Acta Cryst. C*, 2000 C56, 957.
- (23) Bariyanga, J. y Luyt, A. S. *J. Mol. Struc.*2001, 559, 49.
- (24) Meléndez, E.; Marreno, M.; Rivera, C.; Hernández, E.; Segal, A. *Inorganica Chim. Acta.* 2000, 298, 178.
- (25) Pifferi, C. y Cini, R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1998, 2679.

- (26) San Vicente de la Riva, B.; Costa-Fernandez, J. M.; Pereiro, R.; Sanz-Medel, A. *Anal. Chim. Acta.* 2002, 451, 203.
- (27) Modal C. B.; Das D.; Das A.K. *Anal. Chim. Acta*, 2001, 450, 223.
- (28) Lapinski L.; Nowak M. J.; Kwiatkowski J. S.; Leszczynski J. *J. Phys. Chem. A.* 1999, 103, 280.
- (29) Chenon M. T.; Pugmire R. J.; Grant D. M.; Panzica R. P.; Townsed L. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4636.
- (30) Lichtenberg D.; Bergmann F.; Neiman Z. *Isr. J. Chem.* 1972, 10, 805.
- (31) Civcir, P. Ü. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2001, 535, 121.
- (32) Contreras, J.G.; Alderete, J. B.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1994, 309, 137.
- (33) *CRC Handbook of Chemotherapeutic Agents*; M. Verderame, Ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986; Vol.2.
- (34) Sletten, E.; Sletten, J.; Jensen, L.H. *Acta Cryst.*, 1969, B25, 1330.
- (35) Acevedo-Chávez, R.; Costas, M. E. *Recent Res. Devel. Physical Chem.* 1999, 3, 23.
- (36) Acevedo-Chávez, R.; Costas, M. E. *J. Phys. Chem. A.* 1997, 101, 8309.
- (37) Acevedo-Chávez, R.; Costas, M. E. *J. Computational Chem.* 1999, 20, 2000.
- (38) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, 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.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Goperts, R.; Martín, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Jonson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, 1998, Inc., Pittsburg PA.
- (39) Becke, A. D. *Phys Rev. A.* 1988, 38, 3098.
- (40) Perdew, J. P. *Phys Rev. B.* 1986, 33, 8822.
- (41) Godbout, N.; Salahub, D.R.; Andzelm, J.; Wimmer, E. *Can. J. Chem.* 1992, 70, 560.
- (42) Spartan 5.0. Wavefunction Inc., Irvine, CA, USA 1997.
- (43) Tepitskii, A. B. y Yanson, I. K. *Biofizik.* 1975, 20, 189.
- (44) Pullman, B.; Pullman, A. *Adv. Hetrocycl. Chem.* 1971, 13, 77.
- (45) Koch W.; Holthausen M. C. A Chemist's guide to density functional theory. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2000 y referencias.
- (46) Santhosch C. y Mishra P. C. *Spectrochimica Acta.* 1993, 49A, 7, 985.
- (47) Brown G. M. *Acta Cryst.*, 1969, B25, 1338.
- (48) Acevedo-Chávez, R. "Compuestos de Cu(II) con los heterociclos alopurinol, hipoxantina, 6-mercaptopurina, pirazol y 3,5-dimetilpirazol." *Tesis de Doctorado UNAM*, (1997).