



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

“ESTUDIOS MECÁNICO CUÁNTICOS SOBRE LAS INTERACCIONES
INTERMOLECULARES 6-MERCAPTOPURINA-H₂O”

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JOSÉ ENRIQUE BARQUERA LOZADA



TUTOR: DRA. MARIA EUGENIA COSTAS BASIN
AÑO: 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mi mamá y a mi papá por apoyarme por 25 años.

A María Eugenia y Rodolfo por todos los consejos para mi trabajo de tesis y mi vida.

A mi Viole por ser mi apoyo y mi crítica.

A mis hermanos por ser mis amigos.

A Efren y Carlos por todas las parrandas.

A la DGEP por la beca complemento otorgada durante el periodo de 2004-2006, en el cual hice los estudios de maestría.

Al CONACYT por la beca otorgada durante el periodo de 2004-2006, en el cual hice los estudios de maestría.

El trabajo computacional se realizó en una estación de trabajo Octane SGI y una PC linux del departamento de Fisicoquímica de la Facultad de Química de la UNAM.

A mí

1. Introducción	2
2. Antecedentes	4
3. Metodología	11
3.1. <i>Teoría de funcionales de la densidad</i>	11
3.2. <i>Error de superposición de bases</i>	16
3.3. <i>Potencial electrostático y de polarización</i>	20
3.4. <i>Condiciones de cálculo</i>	22
4. Resultados y análisis de resultados	25
4.1. <i>Energías de interacción y parámetros estructurales de pares 6-MP-H₂O</i>	25
4.2. <i>Propiedades de estructura electrónica de pares 6-MP-H₂O</i>	40
4.3. <i>Energías de interacción y parámetros estructurales de ternas 6-MP-2H₂O</i>	55
4.4. <i>Propiedades de estructura electrónica de ternas 6-MP-2H₂O</i>	69
5. Conclusiones	74
6. Apéndices	78
6.1. <i>Apéndice I</i>	78
6.2. <i>Apéndice II</i>	79
6.3. <i>Apéndice III</i>	86
6.4. <i>Apéndice IV</i>	88
7. Referencias	92

1. Introducción.

Las propiedades físicas y químicas de una sustancia en disolución dependen en gran medida de su entorno. Es innegable que en una gran variedad de sistemas químicos y biológicos, el agua es el entorno principal, y por ello es de suma importancia entender la forma en que el agua interacciona con solutos, enzimas, proteínas, ADN y otras macromoléculas. Para esto, primero hay que comprender las interacciones del agua con las unidades moleculares que forman a estas macromoléculas. Unas de estas unidades moleculares son las purinas, que forman parte del ADN y ARN.

Las purinas presentan alguno de los siguientes tipos de tautomería:

- La tautomería prototrópica, en la cual un protón se desplaza entre cualquiera de los átomos de nitrógeno de los heterociclos de la purina.
- La tautomería ceto-enol, la cual se presenta en las oxopurinas. En ésta, un protón se desplaza entre uno de los átomos de nitrógeno de los heterociclos y el átomo de oxígeno exocíclico.
- La tautomería tiona-tiol, la cual se presenta en mercaptopurinas. Ésta es muy similar a la anterior, sólo que en este caso el intercambio es con el átomo de azufre exocíclico en lugar del átomo de oxígeno exocíclico.
- La tautomería amina-imina, presente en las aminopurinas. En ésta, un protón se desplaza entre un nitrógeno de los heterociclos y un nitrógeno exocíclico.

La 6-mercaptopurina es una purina muy utilizada en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, ya que puede entrar en la vía metabólica de la guanina por su similitud con esta purina presente en el ADN.

Para comprender el comportamiento tautomérico de estas moléculas en disolución, es necesario saber cómo es que dichas moléculas ven afectada su estructura molecular y electrónica por el agua. Una primera aproximación a lo anterior es estudiar la forma en que la 6-mercaptopurina interacciona con una y con dos moléculas de agua en forma aislada, y cómo es que ésta se ve afectada en su estructura molecular y electrónica. De esta forma nos acercáramos a lo que sería la primera esfera de solvatación. Una buena forma de estudiar lo anterior es por medio de la teoría de funcionales de la densidad (TFD), lo cual es la intención de este trabajo.

2. Antecedentes.

La 1,7-dihidro-6-tiona (figura 2.1), comúnmente llamada 6-mercaptopurina, pertenece al grupo de las mercaptopurinas, las cuales llegan a formar parte del ARN de transferencia y presentan una gran actividad farmacológica¹⁻³. La 6-mercaptopurina fue el primer antimetabolito efectivo en el tratamiento de la leucemia⁴. Ésta fue sintetizada por primera vez por Gertrude B. Elion y George H. Hitchings⁵, los cuales compartieron el premio Nobel de Medicina en 1988. La 6-mercaptopurina, además de utilizarse en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda^{4, 6-9}, se usa en el tratamiento de otros tipos de leucemia¹⁰, la enfermedad de Crohn^{11, 12} y la enfermedad inflamatoria de Bowel¹³. La 6-mercaptopurina también ha sido de gran interés en varios campos de la química, como son: la síntesis heterocíclica^{14, 15}, los mecanismos de catálisis enzimática^{16, 17}, la química de coordinación¹⁸⁻²⁷, la química analítica^{28, 29}, la electroquímica³⁰⁻³², la espectroscopía³³⁻⁴¹ y la química teórica^{34, 41-44}.

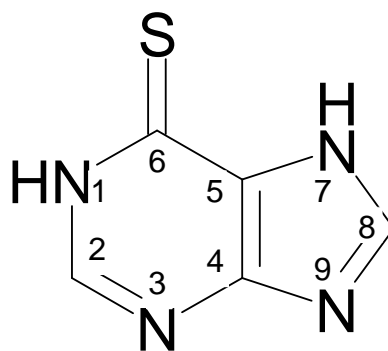


Figura 2.1 Representación esquemática de la 6-mercaptopurina en su forma tiona (m17).

Uno de los objetivos principales en los trabajos reportados a la fecha acerca de la 6-mercaptopurina, es el tratar de explicar su mecanismo de acción; se ha propuesto que la 6-mercaptopurina es transformada en el nucleótido de la tioguanina, debido a su similitud con la guanina. El nucleótido de la tioguanina se introduce en el ADN y ARN inhibiendo la síntesis de los polinucleótidos⁴⁵, causando la muerte de la célula. Por lo anterior, la 6-mercaptopurina puede ser muy tóxica y hasta causar la muerte. Sin embargo, si se prescribe la dosis correcta la 6-mercaptopurina eliminará mayoritariamente a las células cancerígenas, ya que las células cancerígenas crecen más rápido y se reparan más lentamente.

El comportamiento de la 6-mercaptopurina como ligante es muy interesante, ya que el cambio del oxígeno en la guanina por un átomo de azufre, le confiere un comportamiento totalmente distinto. La 6-mercaptopurina se coordina de forma muy diferente a su análoga hipoxantina (figura 2.2). Mientras que para la hipoxantina la coordinación es a través de los nitrógenos desprotonados en los anillos, y no a través del oxígeno¹⁸, para la 6-mercaptopurina la coordinación siempre involucra al átomo de azufre¹⁸⁻²⁷. En el proceso de adsorción de la 6-mercaptopurina en la superficie de un metal, se ha propuesto que ella se efectúa por medio del átomo de azufre^{30,31}.

El tautomerismo prototrópico y tiona-tiol que presenta la 6-mercaptopurina (figura 2.3) podría explicar su comportamiento químico. El predominio de un tautómero sobre otro depende en gran medida del medio en el que se encuentre el heterociclo. Tanto G. M. Brown³⁹ como E. Sletten y colaboradores³⁸, en un estudio con rayos X, reportaron que en

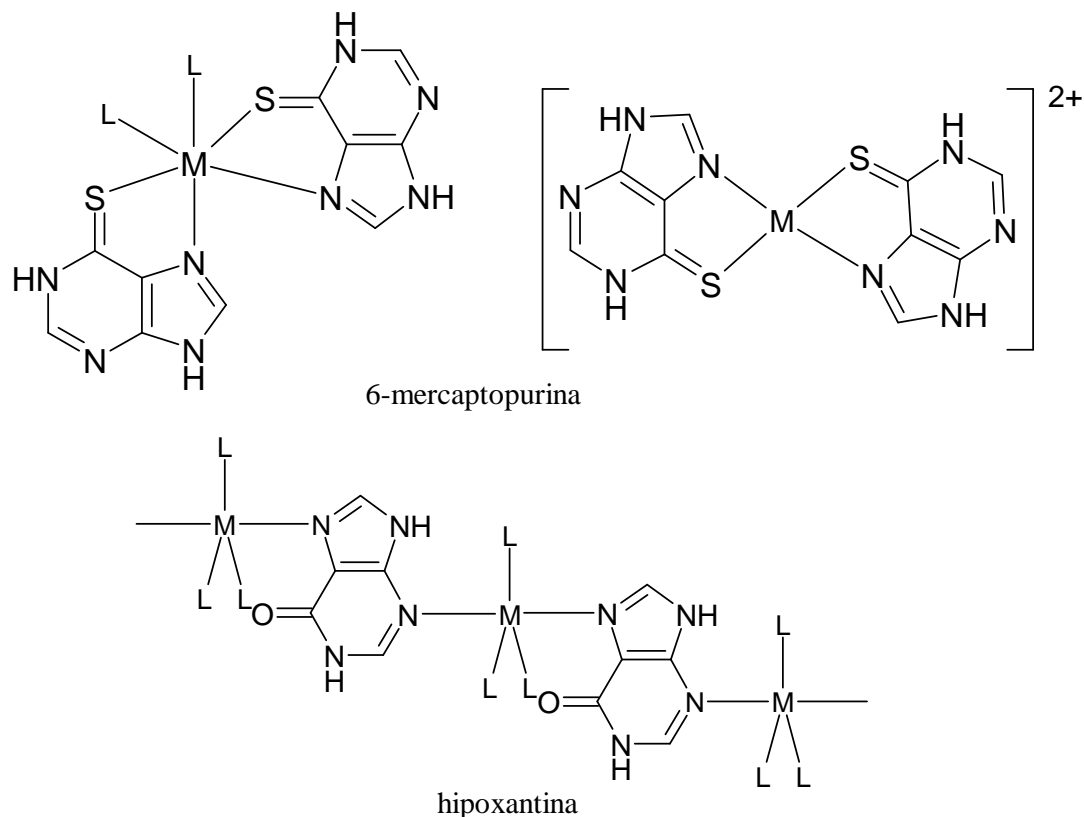


Figura 2.2. Algunas formas de coordinación metálica de la 6-mercaptopurina y de la hipoxantina.

estado sólido el tautómero más estable es la forma tiona con un protón unido a cada uno de los nitrógenos 1 y 7 (m17). En fase gas, L. Lapinski y colaboradores³⁴, en un estudio con espectroscopia IR, reportaron también a este tautómero m17 como el más estable. D. Lichtenberg y colaboradores³⁶, en un estudio con espectroscopia UV, reportaron que en disolución acuosa el tautómero más estable es la forma tiona con un protón unido a cada uno de los nitrógenos 1 y 9 (m19). Sin embargo, C. Santhosh y colaboradores³⁷, en un estudio con espectroscopia UV, reportaron que en disolución acuosa coexisten las formas tautoméricas m17 y m19. En disolución de dimetilsulfóxido, M. T. Chenon y colaboradores³⁵, en un estudio con RMN, reportaron que la proporción de tautómero m17 es 79% mol y del tautómero m19 es 21% mol. A. V. Szeghalm y colaboradores³², en un

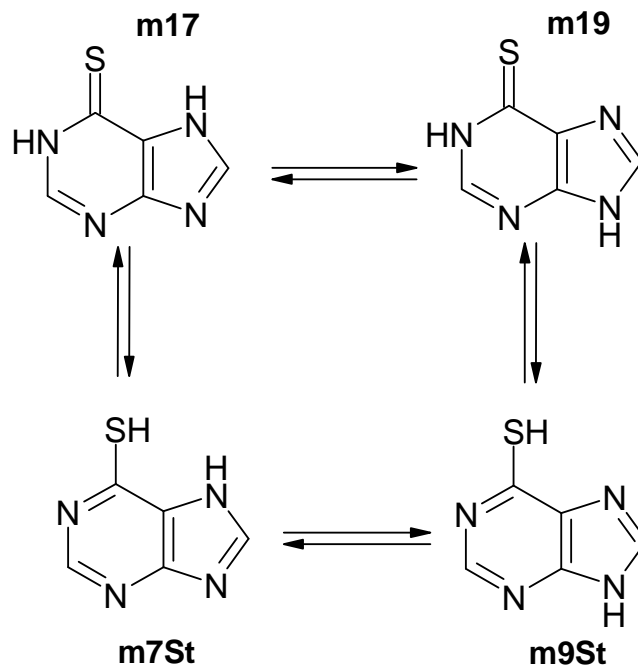


Figura 2.3 Representación del tautomerismo de la 6-mercaptopurina. El segundo y tercer carácter denotan la posición del átomo de H. Para los tioles, el último carácter denota si es cis (c) o trans (t) con respecto a N(1).

estudio con espectroscopia Raman, proponen que en disolución acuosa el tautómero predominante es la forma tiol con un protón en el nitrógeno 7 (m7St o m7Sc). Como puede observarse, la proporción de tautómeros en un medio u otro, se encuentra aún en controversia.

El hecho de que un tautómero sea más estable en un medio que en otro no es de extrañar, ya que el entorno juega un papel fundamental en las propiedades físicas y químicas de un compuesto. La solvatación de las moléculas produce cambios en la distribución electrónica de las moléculas. Lo anterior se manifiesta por ejemplo, en el vector del momento dipolo eléctrico, en el potencial electrostático, en el volumen molecular y en la densidad electrónica. La solvatación también afecta los parámetros geométricos, las propiedades espectroscópicas, sus propiedades ácido-base, su reactividad química y su

tautomerismo⁴⁶. Éste último fenómeno resulta de gran importancia en las bases de ácidos nucleicos, debido a que el tautomerismo juega un papel muy importante en la mutagénesis. Por esta razón, hay una gran cantidad de estudios teóricos acerca del efecto del disolvente sobre la tautomería en las bases de ácidos nucleicos^{42, 43, 47-55}. Incluso, se ha propuesto que tautómeros que son notablemente inestables en fase gas, se estabilizan relativamente en disolución⁴⁸.

Uno de los disolventes más interesantes e importantes en muchos aspectos es el agua, y el entendimiento del arreglo microscópico de las moléculas de agua alrededor de un soluto, es básico para la predicción de las propiedades termodinámicas de sus disoluciones.

El arreglo de las moléculas de agua dependerá, en gran medida, de los puentes de hidrógeno que pueda formar el agua con el soluto, y de la forma en que se ven afectados los puentes de hidrógeno que las moléculas de agua forman entre sí. En el caso de la guanina y de las bases purínicas del tipo de ésta, los sitios de interacción agua-soluto parecen ser muy selectivos y todos se encuentran en el plano molecular definido por el o los anillos (figura 2.4)^{41, 49, 50, 52, 53, 56-60}.

Las interacciones de los heterociclos con agua estabilizarán a unos tautómeros más que a otros, como ya se había mencionado. La 6-mercaptapurina no es la excepción, y si no se toman en cuenta las interacciones soluto-agua se puede llegar a resultados contradictorios como los que obtuvieron Szeghalm y colaboradores³². Ellos compararon espectros experimentales Raman tomados en disolución con espectros Raman teóricos calculados en fase gas. Con estos resultados concluyen que el tautómero m7St o m7Sc (no especifican si

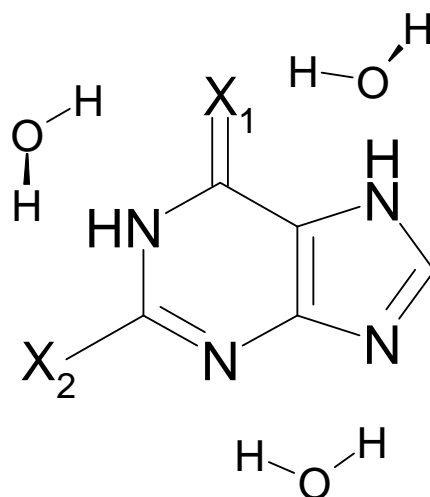


Figura 2.4. Posibles sitios de interacción de purinas similares a la guanina con agua. $X_1 = O, S$; $X_2 = NH_2, H$. La orientación de las moléculas de agua depende del tautómero.

es el cis o el trans) es el más estable en disolución, sin tomar en cuenta que las bandas de los espectros Raman se corren al formarse puentes de hidrógeno con el agua⁶¹.

Los trabajos teóricos para la 6-mercaptopurina en disolución acuosa y en ambiente de microsolvatación no son concluyentes acerca de cuál de los tautómeros es el más estable, y en algunos casos son contradictorios. Mientras que para J. G. Contreras y colaboradores⁴³ el tautómero más estable es el m19, para P. Ü. Civcir⁴² el tautómero más estable es el m17. En el caso de la microsolvatación S. Ramaekers y colaboradores⁴¹ predicen como más estable al m17. En este último trabajo también se plantea, aunque con escepticismo, que los puentes de hidrógeno cooperativos del tipo $C=S\cdots H-O\cdots H-N$ son muy similares en energía a $C=O\cdots H-O\cdots H-N$, debido a que la menor basicidad de S con respecto a O es contrarestanda con la mayor linealidad de los puentes de hidrógeno en los compuestos con S.

En trabajos donde se estudia la interacción de una base del tipo de la guanina con agua (por medio de puentes de hidrógeno) el funcional B3LYP arroja resultados similares a los

obtenidos con el método MP2^{41, 52, 53, 58, 59}. Además, en el caso de la hipoxantina los resultados obtenidos con el funcional B3LYP concuerdan con los resultados experimentales obtenidos a partir de estudios con espectroscopia IR en matriz de argón, en este estudio la constante de equilibrio tautomérico experimental entre los dos tautómeros más estables es 0.72, mientras que la teórica es 0.413⁵⁹. Para este tipo de sistemas la base 6-31G** predice geometrías similares a las predichas por bases con funciones difusas, aunque al agregar funciones difusas a la base, la distribución tautomérica se modifica entre tautómeros muy cercanos en energía (con diferencias menores que 1Kcal)^{52, 53}.

Una de las posibilidades para resolver los problemas del tautomerismo de la 6-mercaptopurina en disolución acuosa, es un estudio teórico en el que sistemáticamente se agreguen moléculas de agua a la molécula heterocíclica en estudio y posteriormente a estos cúmulos resultantes se les modele en un dieléctrico. De esta forma, se puede construir de manera lógica el entorno químico de la molécula, el cual es de gran importancia para entender su comportamiento en disolución acuosa.

3. Metodología.

3.1. Teoría de funcionales de la densidad.

En 1926 Erwin Schrödinger formuló una ecuación, la cual explica adecuadamente (entre otras cosas) el comportamiento químico de los átomos y las moléculas. Esta ecuación es la base de la química cuántica. Para estudiar sistemas químicos se han hecho un gran número de aproximaciones para esta ecuación, ya que ésta solo tiene solución exacta para sistemas isoelectrónicos a la molécula de hidrógeno.

La solución exacta de la ecuación de Schrödinger en su versión numérica, variacional o de teoría de perturbaciones no se puede alcanzar ni con las más modernas supercomputadoras para la gran mayoría de los sistemas químicos, lo cual se debe a que, en general, los sistemas químicos tienen un gran número de electrones y núcleos. Para resolver este problema se han buscado formas alternativas de tratar sistemas con muchos cuerpos. Una de estas soluciones ha sido la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), la cual ha tenido gran aplicación para el estudio de las propiedades fisicoquímicas de sistemas químicos.

En 1964, P. Hohenberg y W. Kohn postularon que la densidad electrónica determina de forma univaluada al potencial externo (V_{ext}), el cual determina al Hamiltoniano y éste a su vez todas las propiedades del estado basal. Además, Hohenberg y Kohn plantearon que la energía del sistema (E_0) se puede separar en una parte que depende del sistema y otra

parte que es universal, ya que no depende ni del número de electrones, ni del radio atómico ó del número atómico^{62, 63}. A esta última parte se le llamó funcional universal $F[\rho]$.

$$E_o[\rho] = E_{Ne}[\rho] + F[\rho]$$

$$F[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho]$$

La energía de interacción núcleo-electrón ($E_{Ne}[\rho]$) la conocemos de forma exacta, por lo que si supiéramos la forma exacta de $F[\rho]$ podríamos resolver la ecuación de Schrödinger de forma exacta para cualquier sistema. Desgraciadamente, no se conoce la forma exacta de $F[\rho]$.

La forma de aproximar a $F[\rho]$ la propusieron Kohn y L. J. Sham⁶²⁻⁶⁴. En primer lugar separan la energía de interacción electrón-electrón ($E_{ee}[\rho]$) en una parte clásica $J[\rho]$, la cual sabemos resolver, y una no clásica. En segundo lugar, para calcular la energía cinética ($T[\rho]$), definen un sistema de referencia no interactuante, el cual usa un determinante de Slater. Los determinantes de Slater son la función de onda exacta para fermiones no interactuantes. A diferencia de Hartree-Fock, Kohn-Sham no supone que el determinante de Slater es la función de onda, sino que con éste determina la energía de un sistema de electrones no interactuantes ($T_{ni}[\rho]$). Por último, la diferencia entre ($T[\rho]$) y ($T_{ni}[\rho]$), la corrección de auto interacción y todos los términos no clásicos de $E_{ee}[\rho]$ (como son el intercambio y la correlación) los introducen en un funcional llamado energía de intercambio y correlación (E_{xc}).

$$F[\rho] = T_{ni}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

Ahora, lo único desconocido es E_{xc} y su correspondiente potencial V_{xc} . Por esto es que el objetivo principal en la TFD es generar cada vez mejores aproximaciones para E_{xc} y V_{xc} .

Una de las formas de aproximar a E_{xc} es plantear un sistema hipotético como un gas de electrones uniforme, en el que los electrones se mueven en una distribución de carga positiva. A ésta se le llama aproximación de densidad local (LDA por sus siglas en inglés). Con este modelo se puede describir muy bien un metal ideal cuyos electrones de valencia se mueven a través de una celda homogénea de núcleos positivos. Esta aproximación es muy útil en la física del estado sólido.

El modelo anterior no es adecuado para otro tipo de sistemas, en los que la distribución de carga de las moléculas no es homogénea. No fue sino hasta que aparecieron las aproximaciones de gradiente generalizado (GGA por sus siglas en inglés) que se empezó a utilizar la TFD ampliamente en química. A diferencia de LDA, en GGA la distribución de carga sí varía con la posición. Algunos funcionales de intercambio propuestos en esta aproximación son: B86 (Becke 1986), P (Perdew y Wang 1986), B (Becke 1988), CAM(B)(Laming, Termath y Handy 1993), PBE (Perdew, Burke y Ernzerhof 1996,1997), FT97 (Filatov y Thiel 1997), PW (Burke, Perdew y Wang 1998), entre otros. Entre los funcionales de correlación más utilizados están: P86 (Perdew 1986), LYP (Lee, Yang y Parr 1988), PW91 (Perdew y Wang 1992) y B95 (Becke1996)^{62, 63}. Las combinaciones más usadas de estos funcionales son BP86, BLYP y BPW91.

Una de las aproximaciones más recientes a E_{xc} son los funcionales híbridos, los cuales utilizan el hecho de que la energía de intercambio de un determinante de Slater se puede calcular de forma exacta. Así,

$$E_{xc} = E_x^{HF} + a(E_{xc}^{DFT} - E_x^{HF})$$

El segundo término del miembro de la derecha es el término que completa a la energía de intercambio de Hartree-Fock (E_x^{HF}), donde a es un coeficiente de ajuste empírico. Siguiendo con esta misma idea, se han planteado varios funcionales híbridos como son: B3PW91, B3LYP, PW1PW91, entre otros. El más utilizado de estos funcionales es el B3LYP que tiene la forma:

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

Donde a , b y c son coeficientes empíricos ajustados a energías de atomización y ionización y a afinidades de protónicas, cuyos valores siempre son 0.20, 0.72 y 0.81 respectivamente⁶⁵.

TFD tiene ventajas y desventajas frente a los métodos Hartree-Fock (HF) y aproximaciones post-HF; algunas son:

- Para calcular alguna propiedad molecular con la función de onda se requiere conocer el operador cuántico correcto. En cambio para calcular esta propiedad con TFD se necesita saber la dependencia de esta propiedad con la densidad electrónica. Generalmente, los operadores están mejor caracterizados que los funcionales.
- En general, la relación efectividad-costo computacional para TDF es la mejor comparada con cualquier otro método.
- Los funcionales de intercambio y correlación hasta la fecha propuestos son incapaces de describir correctamente las fuerzas de dispersión de London, por lo que, en general, TFD no describe correctamente a los enlaces de Van der Waals.

- En orbitales moleculares (OM), los estados excitados se pueden generar a partir de las funciones de onda como una combinación lineal de determinantes derivados de transferir electrones de orbitales ocupados a orbitales virtuales, mientras que en TFD, apenas hasta hace unos años se ha avanzado en la forma de extraer las propiedades de los estados excitados a partir de la densidad electrónica⁶⁶.
- Con métodos post-HF la vía para obtener resultados más precisos es clara, ya que solo se tiene que utilizar ordenes más elevados de correlación. En cambio, en TFD la forma para construir funcionales más precisos no es directa.
- En general, TFD sobreestabiliza sistemas con una mayor deslocalización electrónica en comparación a sistemas que están más localizados. En cambio HF tiende a hacer algo similar pero en sentido opuesto por lo que al usar funcionales híbridos los resultados mejoran debido a la cancelación de errores.

3.2 Error de superposición de bases.

La energía de interacción entre dos moléculas se calcula como la diferencia entre la energía del par (E_{AB}) y las energías de los monómeros aislados (E_A y E_B).

$$E_I = E_{AB} - E_A - E_B$$

En general, la energía del par se calcula con la unión del conjunto de bases centradas en los núcleos del monómero A con el conjunto del monómero B. Además, para calcular tanto la energía del par como la de los monómeros, nunca se utiliza el conjunto de bases completo. Por estas dos razones, la energía del par se calcula con un conjunto de bases más grande que los utilizados para calcular la energía de los monómeros. Como resultado de lo anterior, la energía del par estará mejor descrita que la energía de los monómeros. Al error introducido por utilizar conjuntos de bases distintos al calcular la energía de interacción entre dos moléculas se le llama error de superposición de conjunto de bases (BSSE por sus siglas en inglés).

Para corregir el BSSE existen, en general, dos formas: una *a priori* y la otra *a posteriori*. La corrección *a priori* se conoce como *chemical hamiltonian approach* (CHA), propuesta por Meyer⁶⁷. En esta aproximación se divide al hamiltoniano en dos partes, una que corresponde al hamiltoniano libre de BSSE (\hat{H}_{CHA}) y la otra que es el hamiltoniano que corresponde al BSSE (\hat{H}_{BSSE}). El problema con esta aproximación es que \hat{H}_{BSSE} no es hermitiano, ya que el BSSE no es un observable (sólo es una cantidad que resulta de una

inconsistencia en el cálculo). Entonces, \hat{H}_{CHA} tampoco es hermitiano y el cálculo de las ecuaciones para la teoría de perturbaciones a partir de éste, es complicado^{68, 69}.

Boys y Bernardi propusieron la corrección a posteriori llamada método *counterpoise* (CP)⁷⁰. Esta aproximación se utiliza más debido a que teóricamente es más sencilla. Lo que plantea este método es que todas las energías se pueden calcular con el conjunto de bases del par y de este modo se obtiene la máxima cancelación de errores.

$$E_I = E_{AB}(AB) - E_A(AB) - E_B(AB)$$

La energía del monómero A se calcula con el conjunto de bases de A y el conjunto de bases de B a los cuales se les llama orbitales fantasma.

En este esquema, el BSSE está definido como:

$$E_{BSSE} = E_A(A) - E_A(AB) + E_B(B) - E_B(AB)$$

Algunos autores plantearon que el método *counterpoise* sobrecorriga a E_I , ya que según estos autores el esquema de Boys y Bernardi permite que los orbitales ocupados de B sean ocupados por los electrones de A, y esto contradeciría el principio de Pauli^{71,72}. Sin embargo, se ha comprobado que el método CP no contradice el principio de Pauli^{73, 74}. El que se ocupen todos los orbitales no es incorrecto, ya que aunque las bases están centradas en los átomos, estos dos conceptos no están necesariamente asociados al construir una función de onda. Entonces, al calcular la energía de A sólo estamos utilizando un conjunto de bases extras. El debate sobre si el método CP sobrecorriga a E_I o no continúa, debido a que algunos autores han encontrado que en ciertas moléculas, las energías corregidas con

BSSE están más alejadas de los resultados experimentales que las energías que no han sido corregidas⁷⁵, otros autores señalan que esto se debe a que se utiliza una base muy pequeña para el dímero⁷⁶.

El BSSE se produce cuando se calcula cualquier energía de interacción, sea ésta de enlaces covalentes, enlaces iónicos, puentes de hidrógeno o interacciones de Van der Waals. Es en estas dos últimas donde el BSSE adquiere mucha importancia, ya que son interacciones débiles y el BSSE es del mismo orden de magnitud que las energías de interacción^{61, 73}.

La generalización para N-cuerpos del método de CP fue propuesta por Mayer y Valiron⁷⁷. En ésta se plantea que la energía de interacción es:

$$E_I = \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \varepsilon_{ij}^{(2)}(i, j) + \sum_{i=1}^{n-2} \sum_{j>i}^{n-1} \sum_{k>j}^n \varepsilon_{ijk}^{(3)}(i, j, k) + \dots + \varepsilon_{1,2,3,\dots,n}^{(n)}(1,2,3,\dots,n)$$

Por lo que el BSSE es:

$$E_{BSSE} = \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \varepsilon_{ij}^{(2)}(i, j) + \sum_{i=1}^{n-2} \sum_{j>i}^{n-1} \sum_{k>j}^n \varepsilon_{ijk}^{(3)}(i, j, k) + \dots + \varepsilon_{1,2,3,\dots,n}^{(n)}(1,2,3,\dots,n) - \left[E_{1,2,\dots,n}^{tot}(1,2,\dots,n) + \sum_{i=1}^n E_i(i) \right]$$

Donde $\varepsilon_{ij}^{(2)}(i, j)$ es la energía de interacción de dos cuerpos, $\varepsilon_{ijk}^{(3)}(i, j, k)$ es la de tres cuerpos y $\varepsilon_{1,2,3,\dots,n}^{(n)}(1,2,3,\dots,n)$ es la de n cuerpos.

$$\varepsilon_{ijk}^{(3)}(i, j, k) = E_{ijk} - \sum_i E_i(i, j, k) - \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \varepsilon_{ij}^{(2)}(i, j, k)$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_{1,2,3,\dots,n}^{(n)}(1,2,3,\dots,n) &= E_{1,2,3,\dots,n}^{tot}(1,2,3,\dots,n) - \sum_i E_i(1,2,3,\dots,n) - \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \varepsilon_{ij}^{(2)}(1,2,3,\dots,n) \\ &\quad - \sum_{i=1}^{n-2} \sum_{j>i}^{n-1} \sum_{k>j}^n \varepsilon_{ijk}^{(3)}(1,2,3,\dots,n) \end{aligned}$$

J. J. Dannenberg y colaboradores⁷⁸ proponen que debido a lo tedioso que puede ser calcular BSSE para N cuerpos, se puede aproximar a la anterior metodología como:

$$E_I = E_{1,2,3,\dots,n}^{tot}(1,2,3,\dots,n) - \sum_i E_i(1,2,3,\dots,n) + \sum_i (E_i^*(i) - E_i(i))$$

Energía de relajación

El asterisco denota a la energía dentro del cúmulo. Según Dannenberg, al eliminar todos los términos debidos a la interacción de más de dos cuerpos no se pierde exactitud.

Por último, cabe señalar que la energía de relajación (energía debida a el cambio de geometría por pasar de un estado aislado a estar dentro del cúmulo) en algunos casos tiene una contribución importante a la energía de interacción⁷⁸⁻⁸¹. La energía de relajación se obtiene calculando la diferencia entre la energía del monómero dentro del cúmulo y la energía del monómero aislado.

3.3. *Potencial electrostático y de polarización.*

Una de las primeras formas para interpretar los resultados de la química cuántica por los químicos teóricos y experimentales fue el potencial electrostático molecular (PEM), propuesto por Tomasi y Scrocco⁸². El se puede interpretar de manera sencilla, como la energía de interacción de una carga puntual positiva con el sistema de estudio. Matemáticamente se escribe como:

$$\varepsilon_p = \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ap}} - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \int \frac{\phi_{\mu}^*(r)\phi_{\nu}(r)}{r_p} dr$$

La primera suma es sobre los núcleos y la segunda sobre las funciones base (ϕ). El número atómico es Z_A , la distancia entre el núcleo y la carga puntual es R_{Ap} , la matriz de densidad es $P_{\mu\nu}$ y r_p es la distancia entre un electrón y la carga puntual.

El PEM se utiliza como mapa de reactividad de reacciones nucleofílicas y sólo de reacciones electrofílicas cuando se evita medir a el PEM cerca de los núcleos, ya que en el núcleo el PEM se vuelve infinito^{83, 84}. Además, el análisis del PEM predice de forma muy satisfactoria la orientación intermolecular de las moléculas de agua, la cual se sabe es determinante en la solvatación de un soluto en agua. Otra importante aplicación del PEM es para calcular algunos parámetros solvatocrómicos, los cuales estiman la habilidad de un compuesto para donar y aceptar protones⁸⁵. Estos parámetros son extensamente utilizados para calcular efectos del disolvente sobre un soluto determinado.

Para mejorar los resultados obtenidos por el PEM se deben incluir los efectos de la polarización. Esto se debe a que al acercarse una carga cualquiera a una molécula, la distribución de cargas se reacomoda. El PEM no toma en cuenta esto. Una de las formas para calcular la polarización la propuso M. M. Francl⁸⁶. En esta aproximación, la polarización es el término de segundo orden en la expansión de la perturbación de Rayleigh-Schrödinger de la energía de interacción. Después de algunas aproximaciones, la energía de polarización se escribe como:

$$\varepsilon_p = \sum_i^{\text{ocu}} \sum_a^{\text{vir}} \frac{1}{\varepsilon_i - \varepsilon_a} \left[\sum_{\mu} \sum_{\nu} C_{\mu i} C_{\nu a} \int \frac{\phi_{\mu}^*(r) \phi_{\nu}(r)}{r_p} dr \right]^2$$

Donde ε_i y ε_a son las energías de los orbitales moleculares ocupados y desocupados, respectivamente. Las C , son coeficientes de los orbitales moleculares.

El potencial de polarización toma mayor relevancia cuando se tratan sistemas muy polarizables, como son sistemas con enlaces dobles, anillos aromáticos y átomos con “pares” de electrones libres⁸⁷.

3.4. Condiciones de cálculo.

Se realizaron cálculos (TFD) sobre el estado basal singulete de los complejos monohidratados y dihidratados de los 4 tautómeros energéticamente más estables en fase gas de la 6-mercaptapurina^{34, 44} (figura 3.1). Los cálculos se realizaron al nivel B3LYP/6-31G**, ya que esta metodología se ha utilizado en otros sistemas similares^{41,49,53,58,59}.

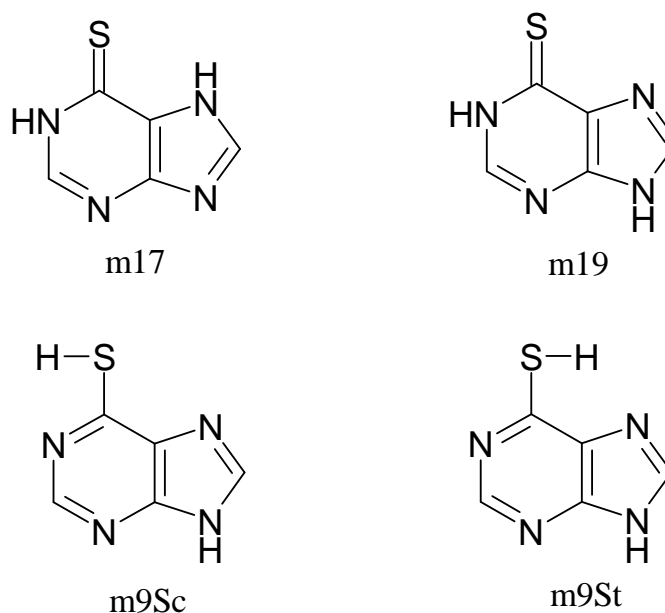


Figura 3.1. Estructura y nomenclatura de los 4 tautómeros más estables en fase gas de la 6-mercaptapurina.

Para encontrar las energías de interacción más favorables de los complejos monohidratados de la 6-mercaptapurina, se efectuó la optimización completa de la geometría de 46 pares iniciales de interacción 6-mercaptapurina (m17) - H₂O, 43 pares iniciales de interacción 6-mercaptapurina (m19) - H₂O, 30 pares iniciales de interacción 6-mercaptapurina (m9Sc)-H₂O y sólo 7 pares iniciales de interacción 6-mercaptapurina (m9St)-H₂O (debido a su similitud con el anterior).

Para los pares en los que se logró la convergencia en un mínimo de la superficie de energía potencial, se calculó la energía de interacción corregida por la energía de punto cero y el BSSE, calculado por el método *counterpoise*.

De la optimización completa de la geometría de los pares 6-mercaptopurina-H₂O, se proponen 5 grupos para cada tautómero tiona y 7 grupos para cada tautómero tiol (debido a que su geometría y energía son prácticamente iguales). Para un representante de cada grupo se calculó el vector momento dipolo eléctrico (tanto para el tautómero libre como para el tautómero bajo la influencia de una molécula de agua), el potencial electrostático y la suma de éste con el potencial de polarización. Así también, se realizó el análisis vibracional para obtener la energía libre de Gibbs a 298.15K.

El potencial electrostático y el de polarización fueron calculados sobre una isosuperficie de densidad electrónica con valor de 0.002 e/bohr³, ya que dicha superficie es conveniente para los cálculos⁸⁴. Además, para cada representante, se optimizó nuevamente la geometría, pero esta vez con la base 6-31+G**, ya que esta base contiene funciones difusas lo que nos permitió una mejor descripción de los puentes de hidrógeno. El momento dipolo de la 6-mercaptopurina se calculó a partir de las cargas atómicas ajustadas con el potencial electrostático con el método de Kolleman y colaboradores⁸⁸.

Basados en los potenciales electrostáticos, en los potenciales de polarización, y así como también en la energía y en la estructura de los pares, se efectuó la optimización completa de la geometría de 16 ternas iniciales de interacción 6-mercaptopurina (m17) -

$2\text{H}_2\text{O}$, 16 ternas iniciales de interacción 6-mercaptopurina (m19) - $2\text{H}_2\text{O}$, 21 ternas iniciales de interacción 6-mercaptopurina (m9Sc) - $2\text{H}_2\text{O}$ y 21 ternas iniciales de interacción 6-mercaptopurina (m9St) - $2\text{H}_2\text{O}$.

Al igual que para los pares, se calculó la energía de interacción corregida por el punto cero y el BSSE, para las ternas en las que se logró la convergencia. Para cada una de las ternas, se calculó la energía de libre de Gibbs (298.15K), y el potencial electrostático. Además, para las ternas más estables se optimizó nuevamente la geometría (como en el caso de los pares) con la base 6-31+G**.

Los cálculos de optimización completa de geometría y de las energías se realizaron con el programa Gaussian 98⁸⁹. La visualización de las estructuras y el cálculo de los potenciales electrostáticos y de polarización se realizó con el programa Spartan 5.1.3⁹⁰. El trabajo computacional se realizó en una estación de trabajo Octane SGI y una PC linux del Departamento de Fisicoquímica de la Facultad de Química de la UNAM.

4. Resultados y análisis de resultados.

4.1. Energía de interacción y parámetros estructurales de pares 6-MP - H₂O.

Del total de pares de interacción calculados, se logró la convergencia en un mínimo de la superficie de energía potencial para 38 pares de interacción 6-mercaptopurina (m17) - H₂O, 36 pares de interacción 6-mercaptopurina (m19) - H₂O, 22 pares de interacción 6-mercaptopurina (m9Sc) - H₂O y 7 pares de interacción 6-mercaptopurina (m9St) - H₂O. Las energías de interacción para los 103 pares se presentan en el apéndice I. Todos los pares con mínimo en la superficie de energía se clasificaron por su geometría en 5 grupos para m17, en 5 para m19, en 7 para m9Sc y en 7 para m9St. En la tabla 4.1 se presentan las energías de interacción para un representante de cada uno de estos grupos.

Como el grupo estructural *m17[1N(7)S]* (la notación se aclara en la figura 4.1) es el que tiene la mayor energía de interacción, y en forma aislada el tautómero m17 es el tautómero más estable⁴⁴, el par m17 - H₂O es el más estable. Lo anterior coincide con los resultados de Ramaekers y colaboradores ya que ellos también predicen como más estable al par m17 - H₂O⁴¹. Debido a que *m17[1N(7)S]* presenta la mayor energía de interacción, la brecha energética entre el par m17 - H₂O y los pares de los otros tautómeros, es mayor a la brecha que existe entre m17 y los demás tautómeros en forma aislada. Esto no concuerda con lo que se esperaría en primer momento, ya que el tautómero m19 tiene un momento dipolar mayor que m17, y se esperaría que en disolución acuosa la población tautomérica de m19 aumentara.

Tabla 4.1. Energías de interacción para los pares 6-mercaptapurina - H₂O y energías de pares relativas al tautómero más estable corregidas por punto cero.

Tautómero	Grupo estructural	E _{int} (kcal/mol)	E _{int} ^{BSSE} (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)	E relativas (kcal/mol)
m17	<i>m17[1N(7)S]</i>	-12.98	-10.48	2.50	0.00
	<i>m17[1N(1)S]</i>	-11.84	-9.02	2.82	1.14
	<i>m17[1N(3)]</i>	-6.23	-3.24	2.99	6.75
	<i>m17[1N(9)]</i>	-6.22	-3.22	3.00	6.76
	<i>m17[1N(3)N(9)]</i>	-5.61	-3.38	2.22	7.37
m19	<i>m19[1N(1)S]</i>	-12.28	-9.39	2.89	3.71
	<i>m19[1N(3)N(9)]</i>	-10.40	-7.38	3.02	5.59
	<i>m19[1N(7)]</i>	-6.67	-3.76	2.91	9.32
	<i>m19[1N(7)S]</i>	-6.40	-4.80	1.60	9.59
	<i>m19[1N(3)]</i>	-5.17	-2.14	3.03	10.82
m9Sc	<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>	-11.25	-8.17	3.08	6.23
	<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	-8.43	-4.85	3.59	9.05
	<i>m9Sc[1N(7)a]</i>	-6.08	-3.07	3.00	11.41
	<i>m9Sc[1N(7)b]</i>	-5.34	-2.11	3.23	12.14
	<i>m9Sc[1N(1)]</i>	-5.04	-2.03	3.01	12.44
	<i>m9Sc[1N(3)]</i>	-4.84	-1.84	2.99	12.65
	<i>m9Sc[1S]</i>	-2.96	-0.09	2.87	14.53
m9St	<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>	-11.27	-8.03	3.24	5.77
	<i>m9St[1N(7)S]</i>	-8.53	-5.46	3.07	8.51
	<i>m9St[1N(7)]</i>	-5.50	-2.46	3.04	11.54
	<i>m9St[1N(1)a]</i>	-5.31	-1.84	3.47	11.73
	<i>m9St[1N(1)b]</i>	-5.13	-1.79	3.34	11.91
	<i>m9St[1N(3)]</i>	-4.53	-2.34	2.19	12.52
	<i>m9St[1S]</i>	-2.89	-0.03	2.85	14.15

En las figuras 4.1, 4.2, 4.3 y 4.4 se presentan los grupos estructurales para los pares 6-mercaptapurina-H₂O de los tautómeros m17, m19, m9Sc y m9St de la 6-mercaptapurina. Algo que cabe resaltar de estos grupos estructurales es que encontramos estructuras (*m9Sc[1S]* y *m9St[1S]*), que aunque tienen una energía de interacción muy pequeña, sólo tienen un átomo del agua en el plano de la 6-mercaptapurina. Esto no se había encontrado en moléculas similares, ya que se han reportado siempre por lo menos dos átomos del agua en el plano^{41, 49, 50, 52, 53, 56-60}.

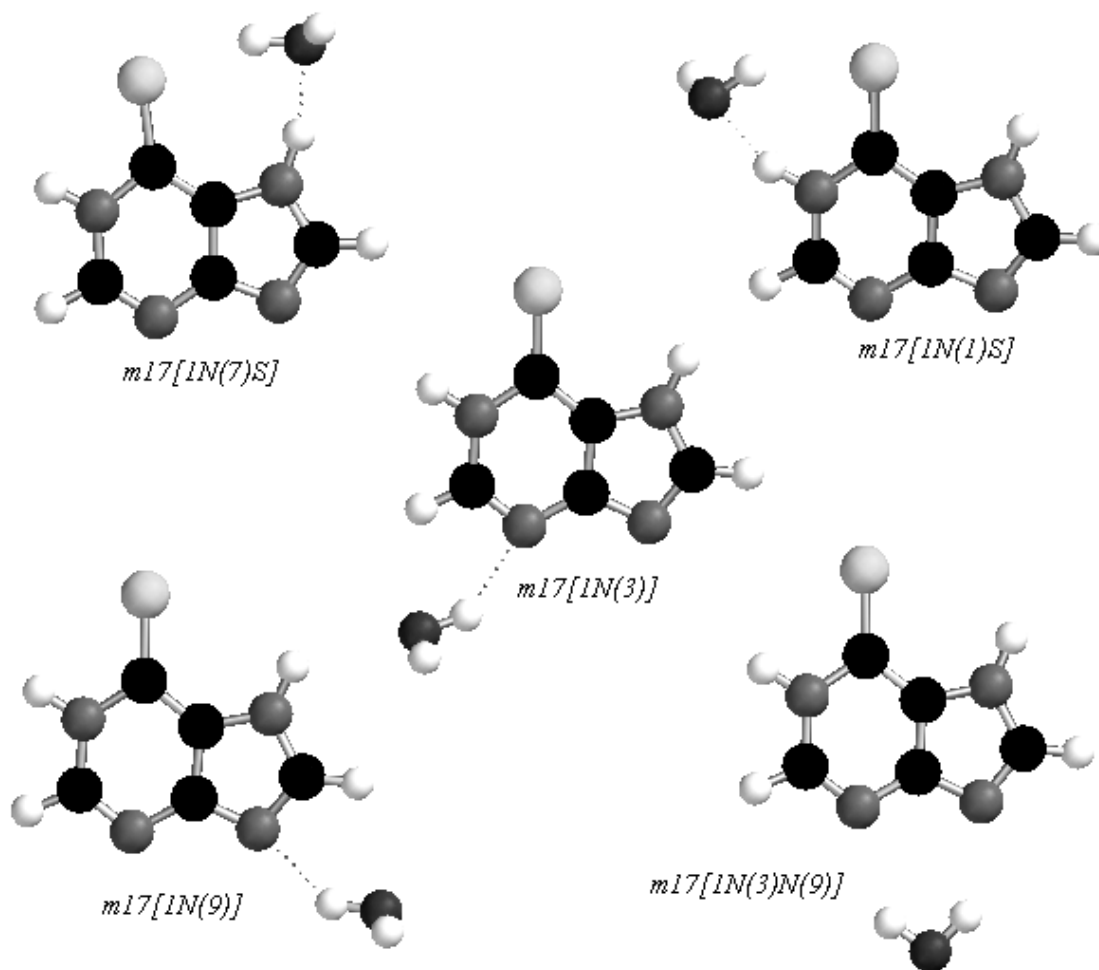


Figura 4.1. Grupos estructurales para los pares del tautómero m17. En la etiqueta entre los paréntesis cuadrados, el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

Como era de esperarse, los pares con las energías de interacción mayores son aquellos en los que hay dos puentes de hidrógeno, siempre y cuando estos ejerzan un efecto cooperativo entre sí. El efecto cooperativo sucede cuando un H de agua y un H de la 6-mercaptopurina son los que forman los puentes de hidrógeno, ya que de este modo la 6-mercaptopurina transfiere densidad electrónica al agua para formar uno de los puentes de hidrógeno pero a su vez el agua transfiere densidad electrónica a la 6-mercaptopurina para formar el otro puente de hidrógeno. Si los dos H del agua forman puentes de hidrógeno,

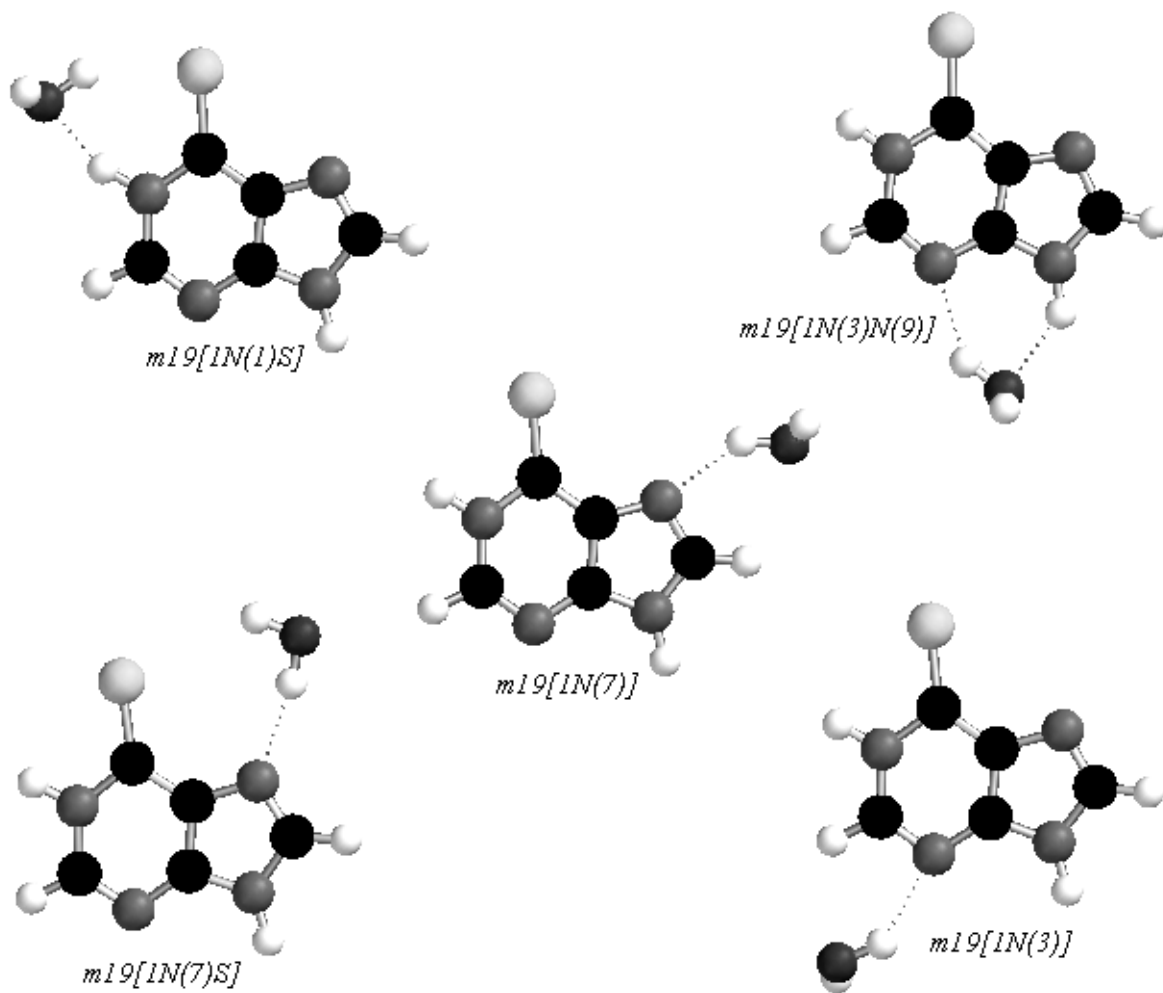


Figura 4.2. Grupos estructurales para los pares del tautómero m19. En la etiqueta entre los paréntesis cuadrados, el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

entonces solo la 6-mercaptopurina trasfiere densidad electrónica al agua, por lo que se genera un efecto anticooperativo, que es lo que sucede con $m17[1N(3)N(9)]$ y $m19[1N(7)S]$; estos pares tienen una energía de interacción incluso menor que la de aquellos pares que tienen un solo puente de hidrógeno.

Para los tautómeros tiona, los grupos estructurales con mayor energía de interacción son aquellos en los que S está formando un puente de hidrógeno, lo que nos hace pensar que la

fuerza del puente de hidrógeno S---H—O es mayor que la del puente de hidrógeno N---H—O, a pesar de que el nitrógeno tiene una mayor electronegatividad que el azufre. Esto último está de acuerdo con lo predicho por el potencial electrostático molecular

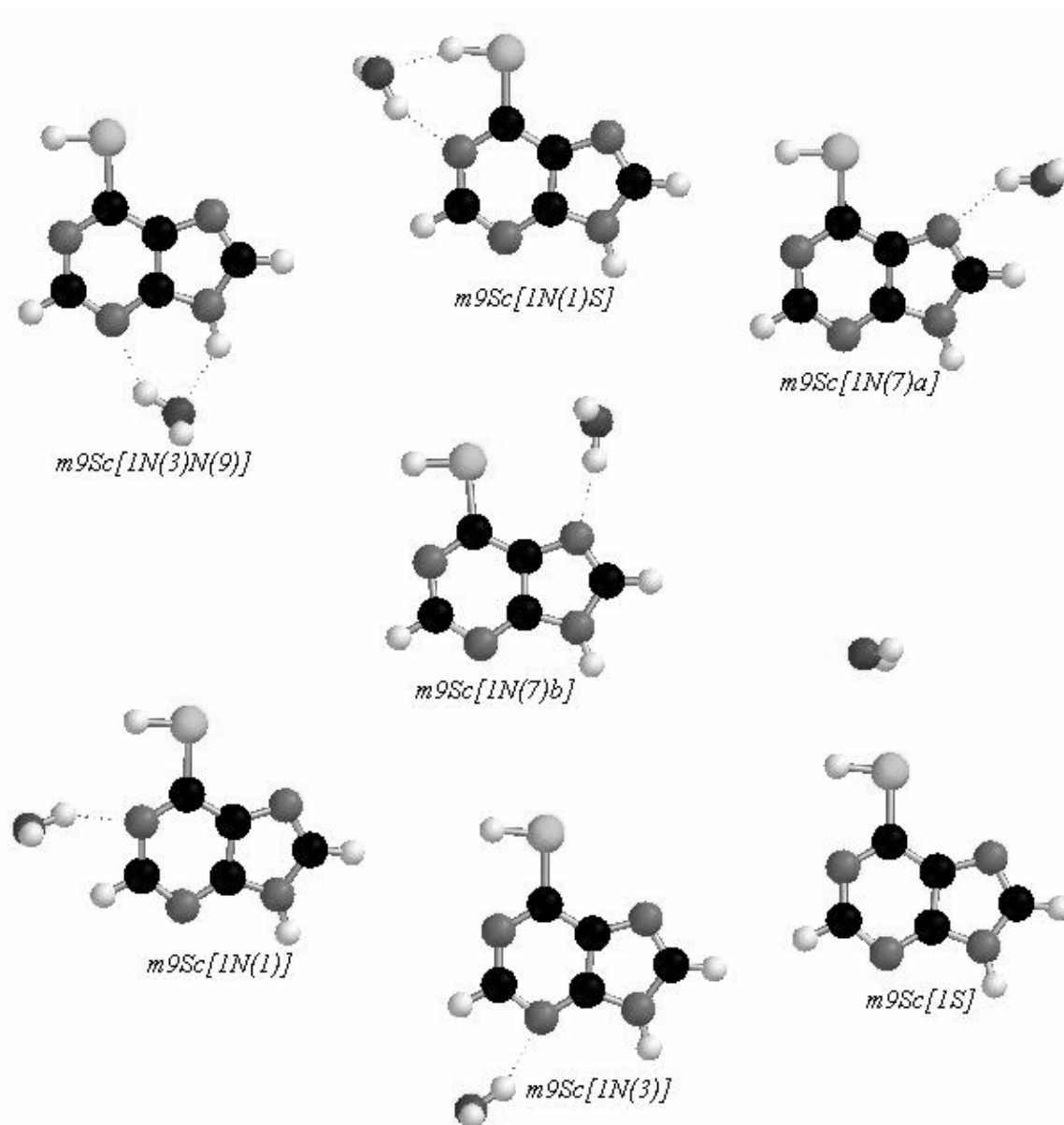


Figura 4.3. Grupos estructurales para los pares del tautómero m9Sc. En la etiqueta entre los paréntesis cuadrados, el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

corregido por polarización que calculamos en un trabajo anterior⁴⁴, en el que se predice que \underline{S} es un sitio más nucleofílico que \underline{N} .

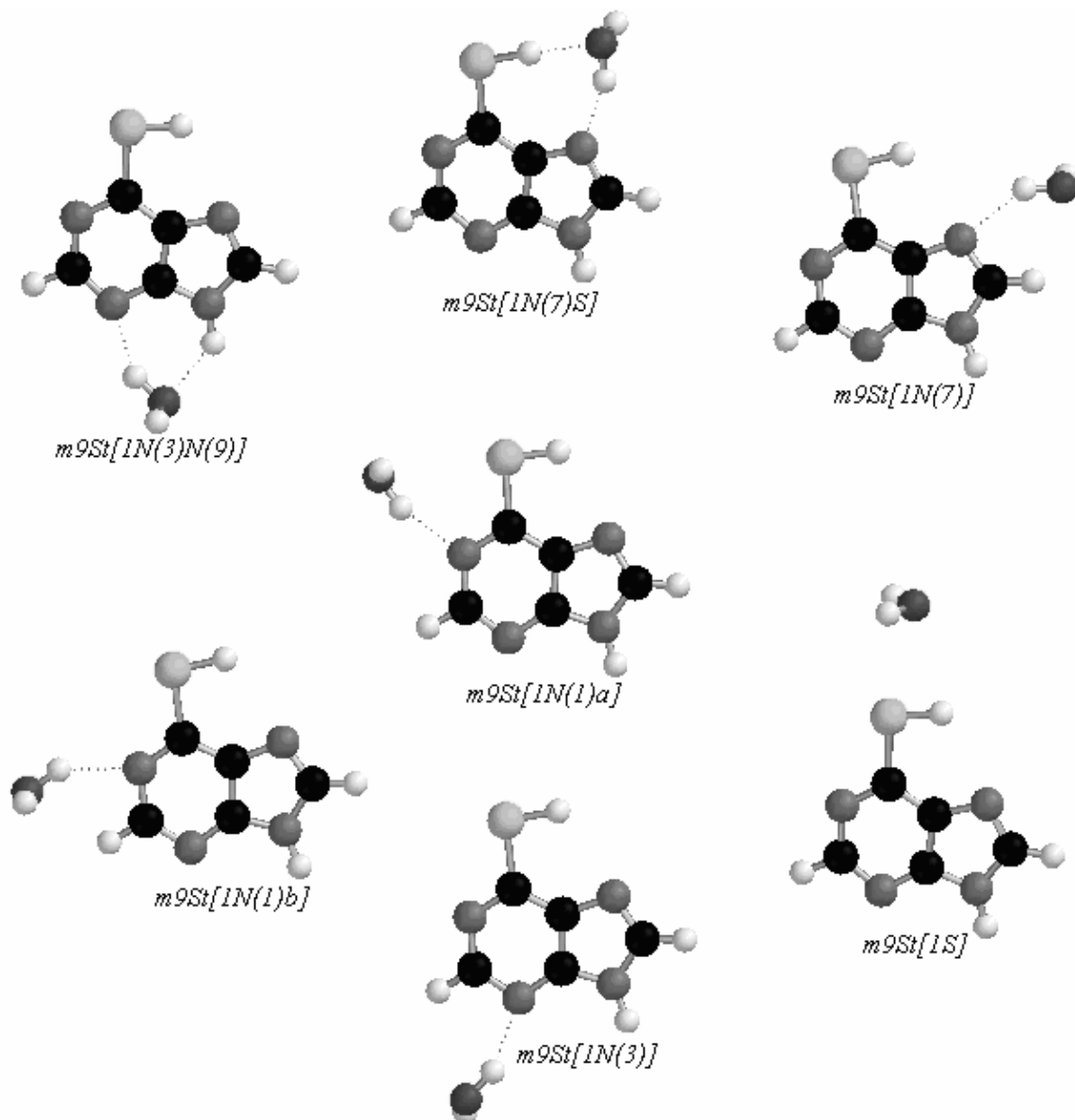


Figura 4.4. Grupos estructurales para los pares del tautómero m9St. En la etiqueta entre los paréntesis cuadrados, el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

Para los tautómeros tiol, los grupos estructurales con mayor energía de interacción son aquellos en los que el agua forma un puente de hidrógeno con N(3) y uno con N(9)-H. A éste le sigue energéticamente, aunque algo alejado en energía, el grupo que forma un puente de hidrógeno con el grupo tiol y otro puente con N(1). Por lo anterior pensamos que el grupo tiol no forma puentes de hidrógeno fuertes, a diferencia de los grupos tiona. A este respecto, parece ser que los tioles son capaces de transferir densidad electrónica al agua, y así formar pares débiles como *m9Sc[1S]* y *m9St[1S]*.

Tabla 4.2. Energías libres de interacción a 298.15 K para los pares 6-mercaptapurina-H₂O y energías libres relativas al par más estable.

Grupo estructural	G_{int} (kcal/mol)	G relativos (kcal/mol)
<i>m17[1N(7)S]</i>	-4.03	0.00
<i>m17[1N(1)S]</i>	-3.00	1.02
<i>m17[1N(3)]</i>	1.89	5.91
<i>m17[1N(9)]</i>	1.85	5.88
<i>m17[1N(3)N(9)]</i>	2.06	6.08
<i>m19[1N(1)S]</i>	-3.37	3.65
<i>m19[1N(3)N(9)]</i>	-1.63	5.39
<i>m19[1N(7)]</i>	1.39	8.41
<i>m19[1N(7)S]</i>	1.00	8.01
<i>m19[1N(3)]</i>	2.91	9.92
<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>	-2.40	6.00
<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	0.42	8.83
<i>m9Sc[1N(7)a]</i>	1.97	10.38
<i>m9Sc[1N(7)b]</i>	2.72	11.13
<i>m9Sc[1N(1)]</i>	2.94	11.34
<i>m9Sc[1N(3)]</i>	3.11	11.52
<i>m9Sc[1S]</i>	3.84	12.24
<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>	-2.40	5.58
<i>m9St[1N(7)S]</i>	0.36	8.34
<i>m9St[1N(7)]</i>	2.51	10.49
<i>m9St[1N(1)a]</i>	2.84	10.82
<i>m9St[1N(1)b]</i>	2.93	10.91
<i>m9St[1N(3)]</i>	2.94	10.92
<i>m9St[1S]</i>	3.94	11.92

Para ver el efecto de la temperatura en la distribución tautomérica de los pares se calculó la energía libre de Gibbs (G) a 298.15K. En la tabla 4.2 se presentan las energías libres de interacción para cada representante de todos los pares, así como la correspondiente energía libre relativa.

Para los pares m17 - H₂O sólo los dos primeros tienen un valor de energía libre que favorece termodinámicamente la interacción 6-mercaptopurina-agua. Para los pares m19-H₂O, al igual que en el caso anterior, solo los dos primeros pares tienen energías negativas. Para el caso de los tioles, sólo el primer par respectivo tiene una energía libre que favorece termodinámicamente la interacción 6-mercaptopurina-agua.

Cuando se analizan las distancias internucleares de todos los pares (Apéndice II), se observa que en algunos casos la interacción con H₂O no perturba significativamente a la molécula, y en los pares que tienen la mayor energía de interacción, sólo los enlaces que no pertenecen a ninguno de los dos anillos se perturban significativamente. Ello puede deberse a que los enlaces de los anillos son más rígidos. Para los pares m17-H₂O, m19-H₂O, m9Sc-H₂O y m9St-H₂O, sólo los grupos estructurales donde existen dos puentes de hidrógeno, que ejercen un efecto cooperativo entre sí, producen una distorsión en la estructura de la 6-mercaptopurina.

Como era de esperarse y en el caso de los tautómeros tiona, los grupos estructurales con mayor energía de interacción tienen los puentes de hidrógeno más cortos (Tabla 4.3). Sin embargo y contrario a lo que se esperaba, los tioles *m9Sc[1N(1)S]* y *m9St[1N(7)S]* tienen

los puentes de hidrógeno más cortos, aunque no son los que tienen la mayor energía de interacción. Lo anterior se puede deber a que en $m9Sc[1N(1)S]$ y $m9St[1N(7)S]$ se forman puentes de hidrógeno con el grupo tiol; este grupo se encuentra fuera del anillo, lo que le permite una mayor libertad para distorsionarse, aunque la interacción sea poco energética. Contrario a esto, los pares $m9Sc[1N(3)N(9)]$ y $m9St[1N(3)N(9)]$, los cuales tienen la interacción más energética, forman un puente de hidrógeno muy rígido, ya que éste se forma con los átomos que pertenecen al anillo. Por esto, aunque la energía de interacción sea muy grande, los factores estéricos no permiten que la molécula de agua se acerque a distancias menores.

Tabla 4.3. Distancias internucleares de puentes de hidrógeno (Å)

Grupo estructural	O---H	S---H	N(1)---H	N(3)---H	N(7)---H	N(9)---H
<i>m17[1N(7)S]</i>	1.763	2.367				
<i>m17[1N(1)S]</i>	1.801	2.420				
<i>m17[1N(3)]</i>	2.428			2.079		
<i>m17[1N(9)]</i>	2.523					2.061
<i>m17[1N(3)N(9)]</i>				2.330		2.251
<i>m19[1N(1)S]</i>	1.795	2.374				
<i>m19[1N(3)N(9)]</i>	1.943			2.071		
<i>m19[1N(7)]</i>	2.527				2.064	
<i>m19[1N(7)S]</i>		2.991			2.083	
<i>m19[1N(3)]</i>	2.442			2.078		
<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>	1.954			2.035		
<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	1.928		1.938			
<i>m9Sc[1N(7)a]</i>	2.508				2.069	
<i>m9Sc[1N(7)b]</i>					2.010	
<i>m9Sc[1N(1)]</i>			2.014			
<i>m9Sc[1N(3)]</i>				2.022		
<i>m9Sc[1S]</i>	2.915					
<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>	1.973			2.015		
<i>m9St[1N(7)S]</i>	1.902				1.918	
<i>m9St[1N(7)]</i>					2.071	
<i>m9St[1N(1)a]</i>			2.000			
<i>m9St[1N(1)b]</i>			2.063			
<i>m9St[1N(3)]</i>				2.030		
<i>m9St[1S]</i>	2.917					

En general, los ángulos internos (Apéndice II) cercanos a los puentes de hidrógeno se distorsionan. Los que se ven más distorsionados, como en el caso de las distancias internucleares, son los ángulos que incluyen a átomos exocíclicos, y si además existen dos puentes de hidrógeno que ejercen efecto cooperativo entre sí.

De manera muy general, los puentes de hidrógeno con los ángulos internos más cercanos a 180° son los que tienen la mayor energía de interacción (Tabla 4.4). Esto no ocurre para los tautómeros tiona, ya que los pares de menor energía de interacción llegan a tener ángulos muy cercanos a 180° , como en el caso de *m19[IN(7)S]* que tiene un puente de hidrógeno con un ángulo de 171° , a pesar de tener una de las energías de interacción más baja. En el caso de los tioles, congruentemente a lo que sucede con las distancias intermoleculares para *m9Sc[IN(1)S]* y *m9St[IN(7)S]*, los ángulos de sus puentes de hidrógeno son los más cercanos a 180° a pesar de no tener la mayor energía de interacción. Por todo lo anterior, es claro que la longitud, y más notoriamente la linearidad de los puentes de hidrógeno, no necesariamente indican cuál par tendrá la mayor energía de interacción. Para que estos dos parámetros geométricos sean de utilidad para predecir cuáles pares tienen las mayores energías de interacción, se deben comparar puentes de hidrógeno donde los factores estéricos sean muy similares.

Debido a que, como se ha planteado en los párrafos anteriores, existen perturbaciones a la estructura de la 6-mercaptopurina debido a su interacción con el agua, y que además la energía de relajación para los casos más extremos es de apenas 0.7 kcal/mol, se decidió que

la energía de relajación no se tomaría en cuenta en todos los cálculos de energías de interacción.

Tabla 4.4 Ángulos internos (°) de puentes de hidrógeno.

Grupo estructural	S-H-O	N(1)-H-O	N(3)-H-O	N(7)-H-O	N(9)-H-O
<i>m17[1N(7)S]</i>	154.3			164.0	
<i>m17[1N(1)S]</i>	142.0	159.9			
<i>m17[1N(3)]</i>			140.1		
<i>m17[1N(9)]</i>					141.2
<i>m17[1N(3)N(9)]</i>			140.3		142.3
<i>m19[1N(1)S]</i>	144.2	161.5			
<i>m19[1N(3)N(9)]</i>			143.4		137.9
<i>m19[1N(7)]</i>				140.0	
<i>m19[1N(7)S]</i>	132.8			171.3	
<i>m19[1N(3)]</i>			142.4		
<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>			144.6		135.5
<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	158.2	153.4			
<i>m9Sc[1N(7)a]</i>				141.2	
<i>m9Sc[1N(7)b]</i>				168.5	
<i>m9Sc[1N(1)]</i>		152.6			
<i>m9Sc[1N(3)]</i>			151.0		
<i>m9Sc[1S]</i>	81.4				
<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>			144.2		134.3
<i>m9St[1N(7)S]</i>	177.2			157.7	
<i>m9St[1N(7)]</i>				142.8	
<i>m9St[1N(1)a]</i>		160.7			
<i>m9St[1N(1)b]</i>			145.5		
<i>m9St[1N(3)]</i>				153.7	
<i>m9St[1S]</i>	81.7				

Comparando los ángulos internos de los puentes de hidrógeno de la 6-mercaptapurina con los de la hipoxantina en microsolvatación⁴¹, se observó que el ángulo N(7)—H---O en *m17N(7)S* (164°) es mucho mayor que el mismo ángulo del par equivalente de la hipoxantina (146°); el mismo ángulo en *m17[N(1)S]* (161°) también es mucho mayor al par equivalente de la hipoxantina (143°); para *m19[N(1)S]* sucede lo mismo. Aunque el puente de hidrógeno O---H—O debe ser más fuerte que S---H—O, este último, debido al tamaño

del azufre, puede acomodar de manera más adecuada al H₂O para que el puente de hidrógeno N—H---O sea más fuerte en la 6-mercaptapurina que en la hipoxantina.

Para ver el efecto que tienen las funciones difusas en el orden de energía de interacción, se calculó la energía de interacción con la base 6-31+G** para cada una de las 24 geometrías de pares. El orden de energía de interacción (Tabla 4.5) no cambia, a excepción de *m17[N(3)]* y *m17[N(9)]*, que se intercambian en el orden, aunque ello no es significativo porque ambos están muy cercanos en energía. Como se ha planteado en otros trabajos^{61,62,91,92}, el incluir funciones difusas va a disminuir el error de superposición de bases (como se puede ver comparando las tablas 4.1 y 4.3). El BSSE se vuelve prácticamente despreciable, ya que como máximo vale 0.56 kcal/mol y la máxima diferencia que hay entre el BSSE de uno y de otro es de 0.37 kcal/mol.

Tabla 4.5. Energías de interacción para los pares 6-mercaptapurina-H₂O y energías relativas al par más estable corregidas por la energía del punto cero y calculadas con la base 6-31+G**.

Grupo estructural	E _{int} (kcal/mol)	E _{int} ^{BSSE} (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)	E relativas (kcal/mol)
<i>m17[1N(7)S]</i>	-9.43	-9.26	0.17	0.00
<i>m17[1N(1)S]</i>	-8.48	-8.16	0.32	0.95
<i>m17[1N(3)]</i>	-4.96	-4.52	0.43	4.47
<i>m17[1N(9)]</i>	-5.06	-4.61	0.45	4.37
<i>m17[1N(3)N(9)]</i>	-4.41	-3.85	0.56	5.02
<i>m19[1N(1)S]</i>	-8.84	-8.68	0.17	3.60
<i>m19[1N(3)N(9)]</i>	-7.33	-6.82	0.51	5.11
<i>m19[1N(7)]</i>	-5.68	-5.19	0.48	6.76
<i>m19[1N(7)S]</i>	-5.64	-5.17	0.47	6.80
<i>m19[1N(3)]</i>	-3.48	-3.10	0.39	8.96
<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>	-8.13	-7.71	0.43	5.18
<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	-5.50	-5.04	0.46	7.81
<i>m9Sc[1N(7)]</i>	-4.57	-4.16	0.41	8.74
<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>	-8.09	-7.67	0.42	4.75
<i>m9St[1N(7)S]</i>	-5.52	-5.33	0.18	7.33
<i>m9St[1N(1)a]</i>	-4.21	-3.78	0.42	8.64
<i>m9St[1N(1)b]</i>	-2.75	-2.22	0.53	10.09

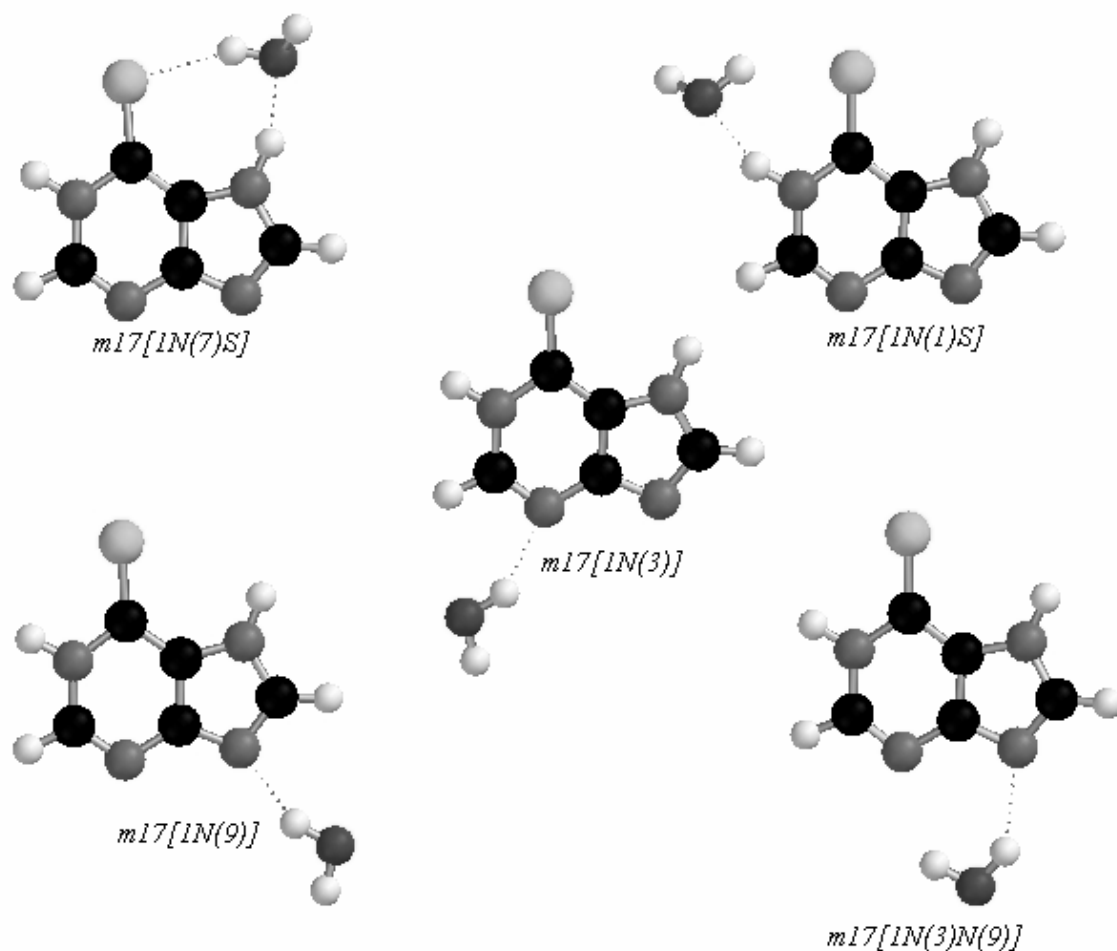


Figura 4.5. Grupos estructurales para los pares del tautómero m17, calculados con la base 6-31+G**.

Para las tionas (figuras 4.5 y 4.6) las estructuras son esencialmente las mismas que con la base 6-31G**, a excepción de que algunos de los hidrógenos que estaban fuera del plano, quedan ahora en el plano. Para los tioles (figuras 4.7 y 4.8) las estructuras sí cambian sensiblemente. Sólo 3 pares m9Sc-H₂O (en lugar de 7) convergieron y para los pares m9St-H₂O sólo convergieron 4 pares (en lugar de 7). En algunos casos, tal parece que el mínimo en la superficie de energía potencial dejara de ser un mínimo con la base 6-31+G**, ya que no se encontraron todas las estructuras obtenidas con la base 6-31G**, a

pesar de que las estructuras iniciales para la base 6-31+G** fueron todas las estructuras finales encontradas con la base 6-31G**. En otros casos parece que dos mínimos en la superficie de energía se unen para formar un solo mínimo; por ejemplo, las estructuras $m9Sc[1N(7)a]$ y $m9Sc[1N(7)b]$ calculadas con la base 6-31G**, parecen convertirse en una sola estructura ($m9Sc[1N(7)]$) cuando se hace el cálculo con la base 6-31+G**.

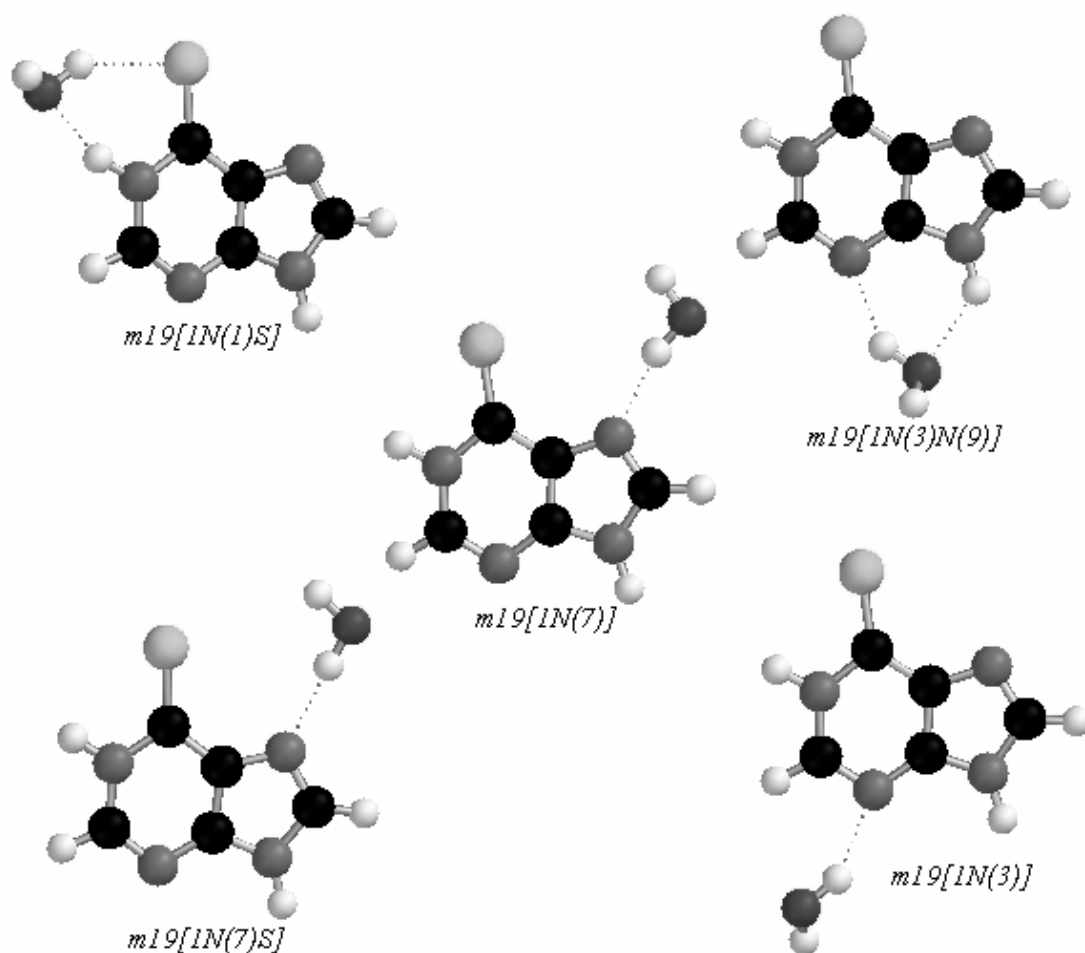


Figura 4.6. Grupos estructurales para los pares del tautómero m19, calculados con la base 6-31+G**.

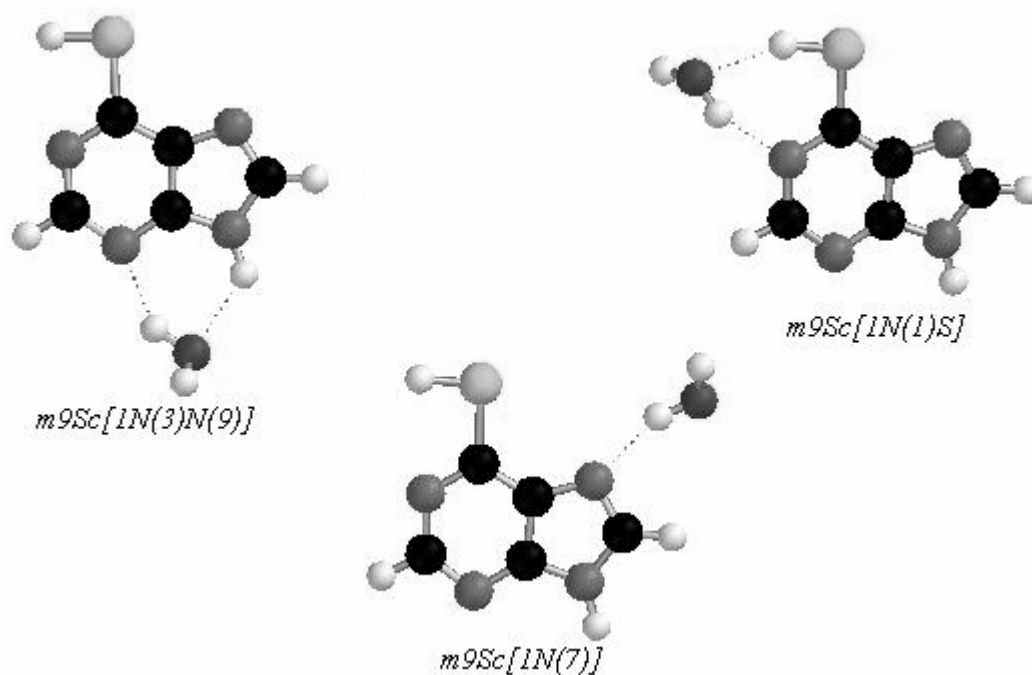


Figura 4.7. Grupos estructurales para los pares del tautómero m9Sc, calculados con la base 6-31+G**.

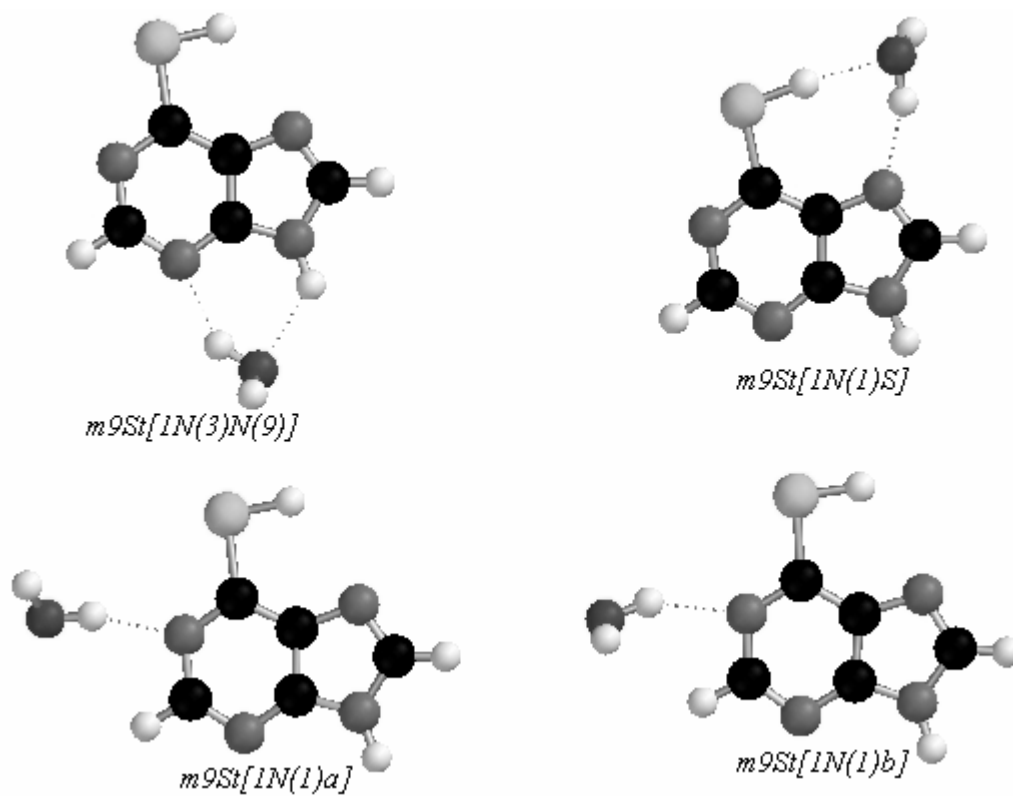


Figura 4.8. Grupos estructurales para los pares del tautómero m9St, calculados con la base 6-31+G**.

4.2. Propiedades de estructura electrónica de pares 6-MP-H₂O.

En la tabla 4.6 se puede ver que la magnitud del vector momento dipolo eléctrico de la 6-mercaptapurina cambia ligeramente cuando ésta interacciona con una molécula de agua.

Tabla 4.6. Momento dipolo eléctrico (D).

m17	μ(D)	m19	μ(D)
<i>Aislado</i>	0.24	<i>Aislado</i>	6.25
<i>m17[1N(7)S]</i>	0.40	<i>m19[1N(1)S]</i>	6.50
<i>m17[1N(1)S]</i>	0.21	<i>m19[1N(3)N(9)]</i>	6.41
<i>m17[1N(3)]</i>	0.15	<i>m19[1N(7)]</i>	6.37
<i>m17[1N(9)]</i>	0.26	<i>m19[1N(7)S]</i>	6.22
<i>m17[1N(3)N(9)]</i>	0.16	<i>m19[1N(3)]</i>	6.52
m9Sc	μ(D)	m9St	μ(D)
<i>Aislado</i>	3.21	<i>Aislado</i>	4.57
<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>	3.17	<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>	4.56
<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	2.68	<i>m9St[1N(7)S]</i>	5.11
<i>m9Sc[1N(7)a]</i>	3.43	<i>m9St[1N(7)]</i>	4.73
<i>m9Sc[1N(7)b]</i>	3.38	<i>m9St[1N(1)a]</i>	4.19
<i>m9Sc[1N(1)]</i>	2.76	<i>m9St[1N(1)b]</i>	4.17
<i>m9Sc[1N(3)]</i>	3.34	<i>m9St[1N(3)]</i>	4.82
<i>m9Sc[1S]</i>	3.61	<i>m9St[1S]</i>	5.06

Estas pequeñas variaciones en la magnitud del momento dipolo dejan claro que la densidad de carga de la molécula se ve perturbada por la interacción con la molécula de agua. En otras palabras, el H₂O polariza a la 6-mercaptapurina. Las variaciones son más pronunciadas en los tioles que en las tionas, por lo que los primeros deben ser más polarizables. Esto también explica parcialmente el hecho de que la convergencia es más difícil en los tioles.

Las isosuperficies ($\rho=0.002$ e/bohr³) de potencial electrostático molecular (PEM) de los pares m17-H₂O (figura 4.9) nos indican de manera general y como era de esperarse, que las

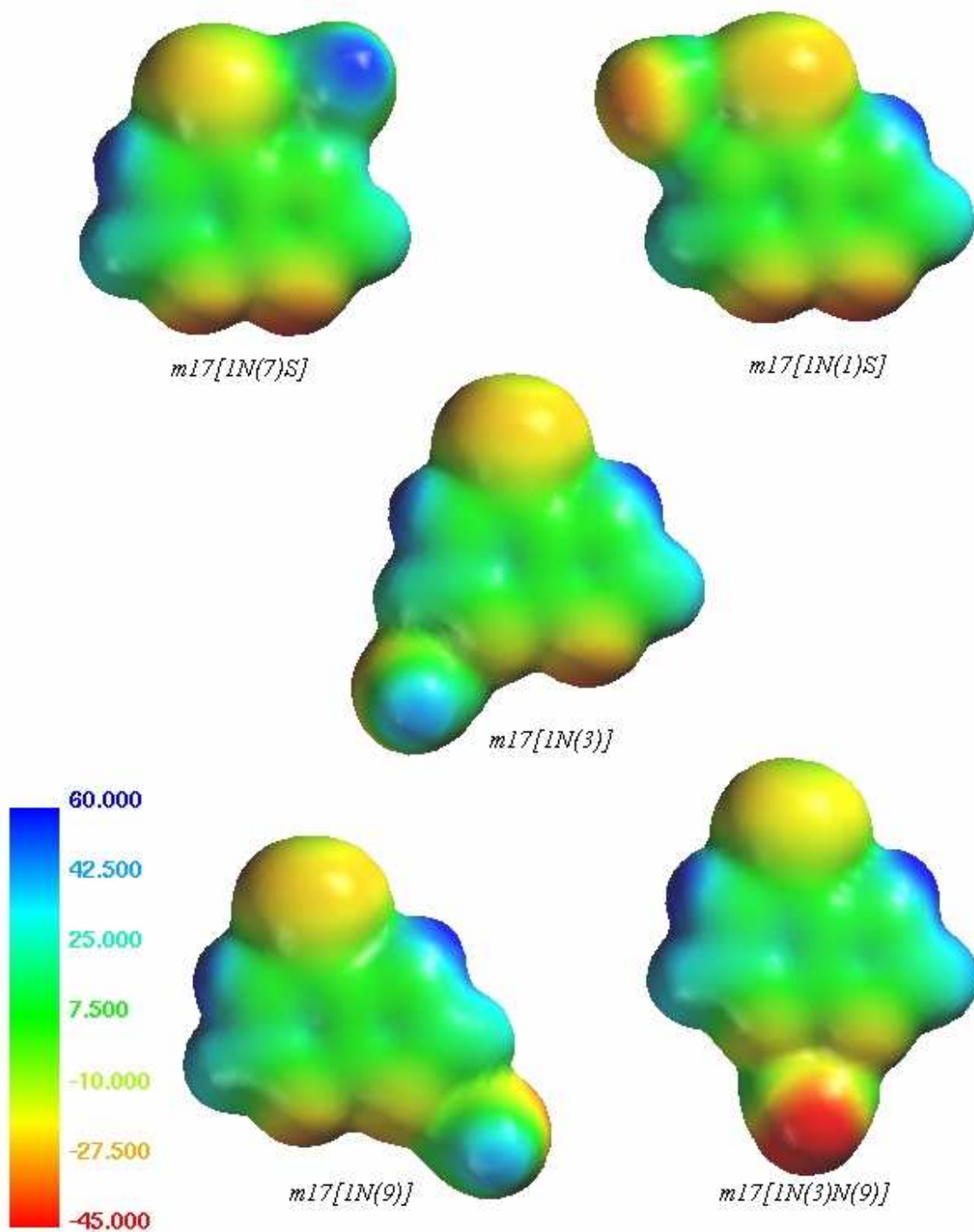


Figura 4.9. Potenciales electrostáticos moleculares (de +60 a -45 kcal/mol) de los pares m17-H₂O.

regiones en azul, las cuales son altamente electrofílicas, están asociadas a protones unidos a un nitrógeno o a un oxígeno. A estas regiones les siguen en energía, es decir regiones

menos electrofílicas, los sitios asociados a protones unidos a carbono. Estos protones no deberán estar formando un puente de hidrógeno, de lo contrario no podrán formar otro puente de hidrógeno. Por lo anterior, se esperaría que el oxígeno de otra molécula de agua o cualquier otro nucleófilo se aproximara por la región cercana a un protón unido a un átomo de nitrógeno o por la región del protón de la primera molécula de agua. Además, las regiones en rojo, las cuales son regiones altamente nucleofílicas, están asociadas a nitrógenos desprotonados o al oxígeno del agua, siempre y cuando no estén formando ya un puente de hidrógeno. Las regiones asociadas al azufre también son nucleofílicas, aunque de menor energía. Para el caso del azufre, el que la región sea nucleofílica es independiente de si está formando ya un puente de hidrógeno. Con el potencial electrostático molecular se predice que el protón de otra molécula de agua o algún otro electrófilo se aproximará, en primera instancia, a la región de los nitrógenos desprotonados o al oxígeno de la molécula de agua que está interactuando ya con el heterociclo.

De manera más específica y para el par $m17[1N(7)S]$, los sitios más electrofílicos son el H unido al N(1) y el H del agua que no forma el puente de hidrógeno; los sitios más nucleofílicos son los asociados a N(3) y a N(9). Para el par $m17[1N(1)S]$, los sitios más electrofílicos son el H unido a N(7) y el H del agua que no forma puente de hidrógeno; y los más nucleofílicos son N(3) y N(9). Para $m17[1N(3)]$ los sitios más electrofílicos son el H unido a N(1) y el H unido a N(7); y los sitios más nucleofílicos son N(9) y O. Para $m17[1N(9)]$ los sitios más electrofílicos son los mismos que para $m17[1N(3)]$; el más nucleofílico es O. Por último, para $m17[1N(3)N(9)]$, los sitios más electrofílicos son los mismos que para $m17[1N(3)]$ y $m17[1N(9)]$; el más nucleofílico es el O.

En general, el potencial electrostático molecular de los pares m19-H₂O (figura 4.10) nos permite establecer que las regiones más electrofílicas están asociadas a los H unidos a nitrógeno y al oxígeno, como en el caso de los pares m17-H₂O. Las regiones asociadas a los H en los grupos C-H son un poco menos electrofílicas. Por eso es de esperar que un oxígeno de una molécula de agua adicional u otro nucleófilo, se aproximará a la región de un protón unido a uno de los nitrógenos o a la región del protón libre de la molécula de agua. En el caso de las regiones más nucleofílicas, éstas dependen de la estructura del par, ya que en algunos casos dichas regiones son las cercanas a los nitrógenos desprotonados y al azufre; en otros casos son las cercanas al oxígeno de agua.

Para el par *m19[1N(1)S]* el sitio más electrofílico es el H unido a N(9), seguido del H libre del agua; los sitios más nucleofílicos son los cercanos a N(7) y a S. El par *m19[1N(3)N(9)]* tiene como sitios más electrofílicos al H unido a N(1) y al H libre del agua; los más nucleofílicos son los cercanos a N(7) y a S. Los sitios más electrofílicos para *m19[1N(7)]* son el H unido a N(9) seguido del H unido a N(1); los sitios más nucleofílicos son el O del agua seguido de S. Para *m19[1N(7)S]* los sitios más electrofílicos son los mismos que en el caso de *m19[1N(7)]*; el más nucleofílico es O del agua. Por último, para *m19[1N(3)]*, H de N(9), H de N(1) y H libre de agua son los sitios más electrofílicos en orden descendente; los sitios más nucleofílicos, en orden descendente son: N(7), S y O del agua.

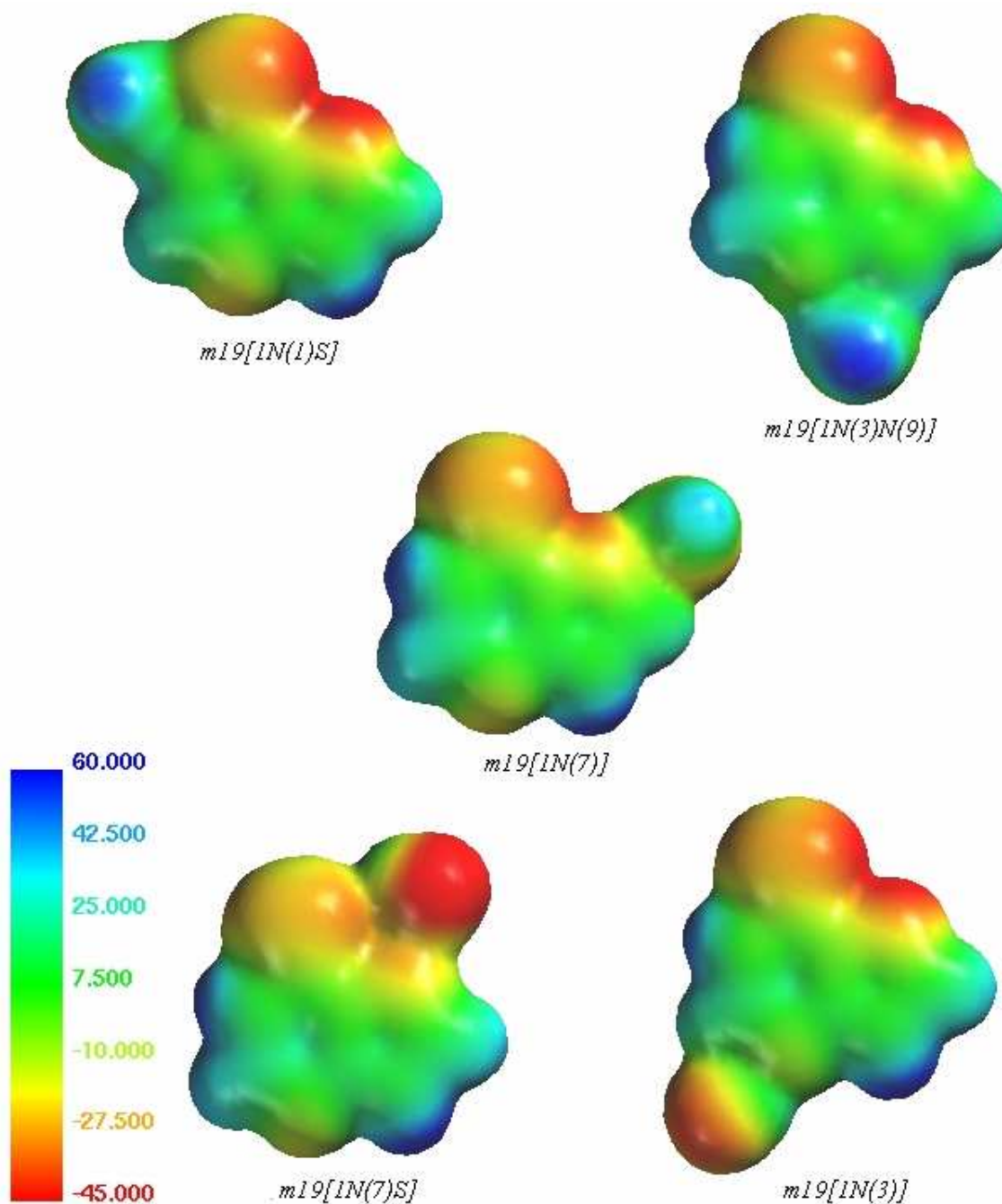


Figura 4.10. Potenciales electrostáticos moleculares (de +60 a -45 kcal/mol) de los pares m19-H₂O.

Con el potencial electrostático molecular se predice que en el caso de los pares m9Sc-H₂O (figura 4.11) las regiones más electrofílicas son protones unidos a nitrógenos que no forman puentes de hidrógeno; le siguen en energía el protón libre del agua y el

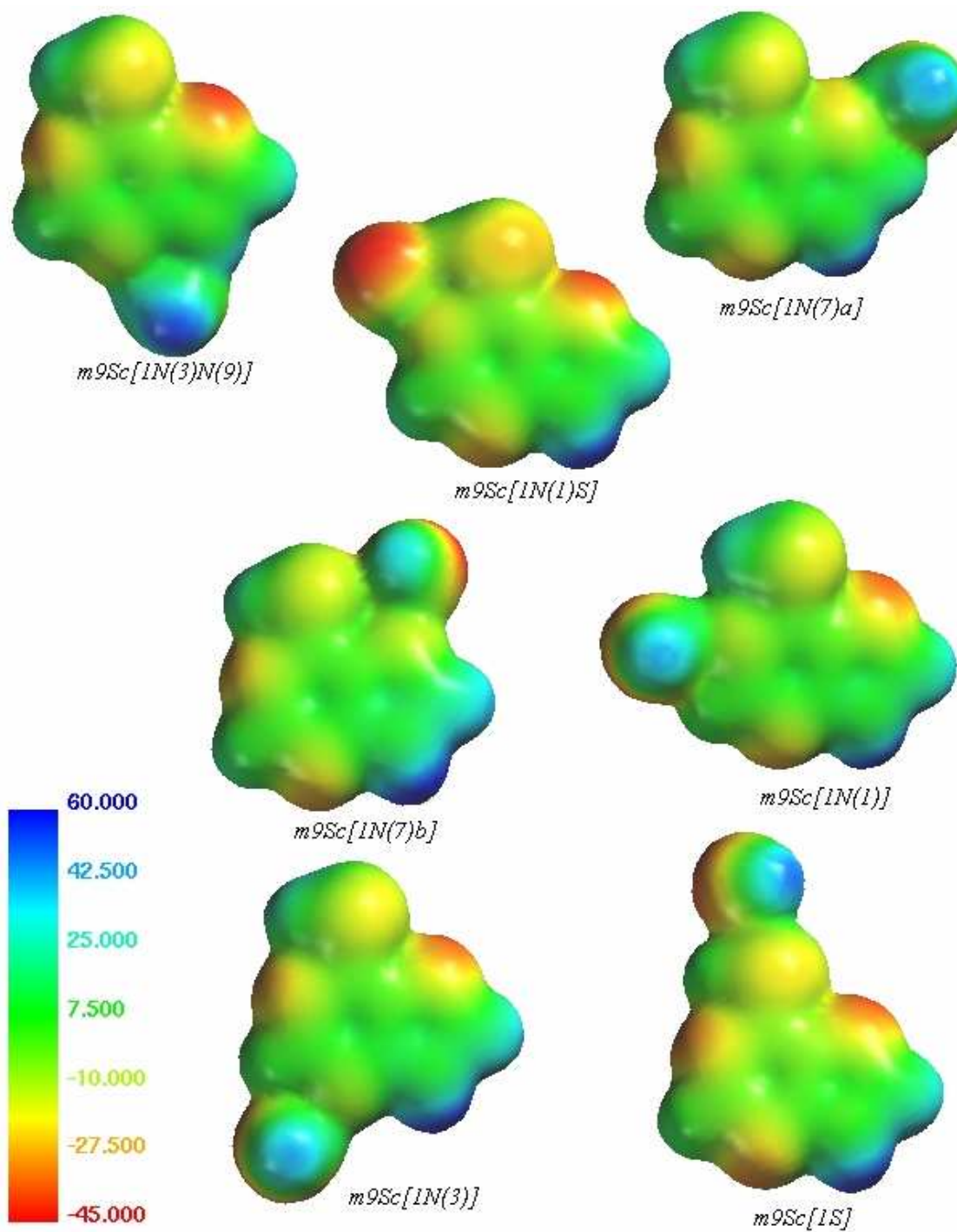


Figura 4.11. Potenciales electrostáticos moleculares (de +60 a -45 kcal/mol) de los pares m9Sc-H₂O.

protón de C(8). En lo que se refiere al sitio más nucleofílico, éste depende de que tan nucleofílico sea el oxígeno del agua, porque mientras que para los nitrógenos

desprotonados su carácter nucleofílico es más o menos constante, para el oxígeno dicho carácter va a depender mucho de su posición, e incluso de su posición en el par.

Los sitios más electrofílicos para $m9Sc[1N(3)N(9)]$ en orden descendente son: H libre del agua y H de C(8); para $m9Sc[1N(1)S]$ son H de N(9), H libre del agua y H de C(8); para $m9Sc[1N(7)a]$ son H de N(9) y H libre del agua; para $m9Sc[1N(7)b]$ son H de N(9) y H de C(8); para $m9Sc[1N(1)]$ son H de N(9), H de C(8) y H del agua; para $m9Sc[1N(3)]$ son H de N(9), H libre del agua y H de C(8); por último, para $m9Sc[1S]$ son H de N(9) y los dos H del agua. Los sitios más nucleofílicos para $m9Sc[1N(3)N(9)]$ son N(7) y O; para $m9Sc[1N(1)S]$ son O, N(7) y N(3); para $m9Sc[1N(7)a]$ son O, N(1) y N(3); para $m9Sc[1N(7)b]$ son O, N(1) y N(3); para $m9Sc[1N(1)]$ son O, N(7) y N(3); para $m9Sc[1N(3)]$ son O, N(7) y N(1); por último, para $m9Sc[1S]$ son N(7), O, N(1) y N(3).

Para los pares $m9St-H_2O$ (figura 4.12) las regiones electrofílicas son exactamente las mismas y con el mismo orden que el de los pares $m9Sc-H_2O$. En general, el sitio más nucleofílico es el oxígeno del agua en los pares.

El PEM predice que los sitios más nucleofílicos para $m9St[1N(3)N(9)]$ son N(1), O y N(7); para $m9St[1N(7)S]$, son O, N(1) y N(3); para $m9St[1N(7)]$, son O, N(1) y N(3); para $m9St[1N(1)a]$, son O, N(3) y N(7); para $m9St[1N(1)b]$, son O, N(3) y N(7); para $m9St[1N(3)]$, son O, N(1) y N(7); por último, para $m9St[1S]$, son N(1), O, N(7) y N(3).

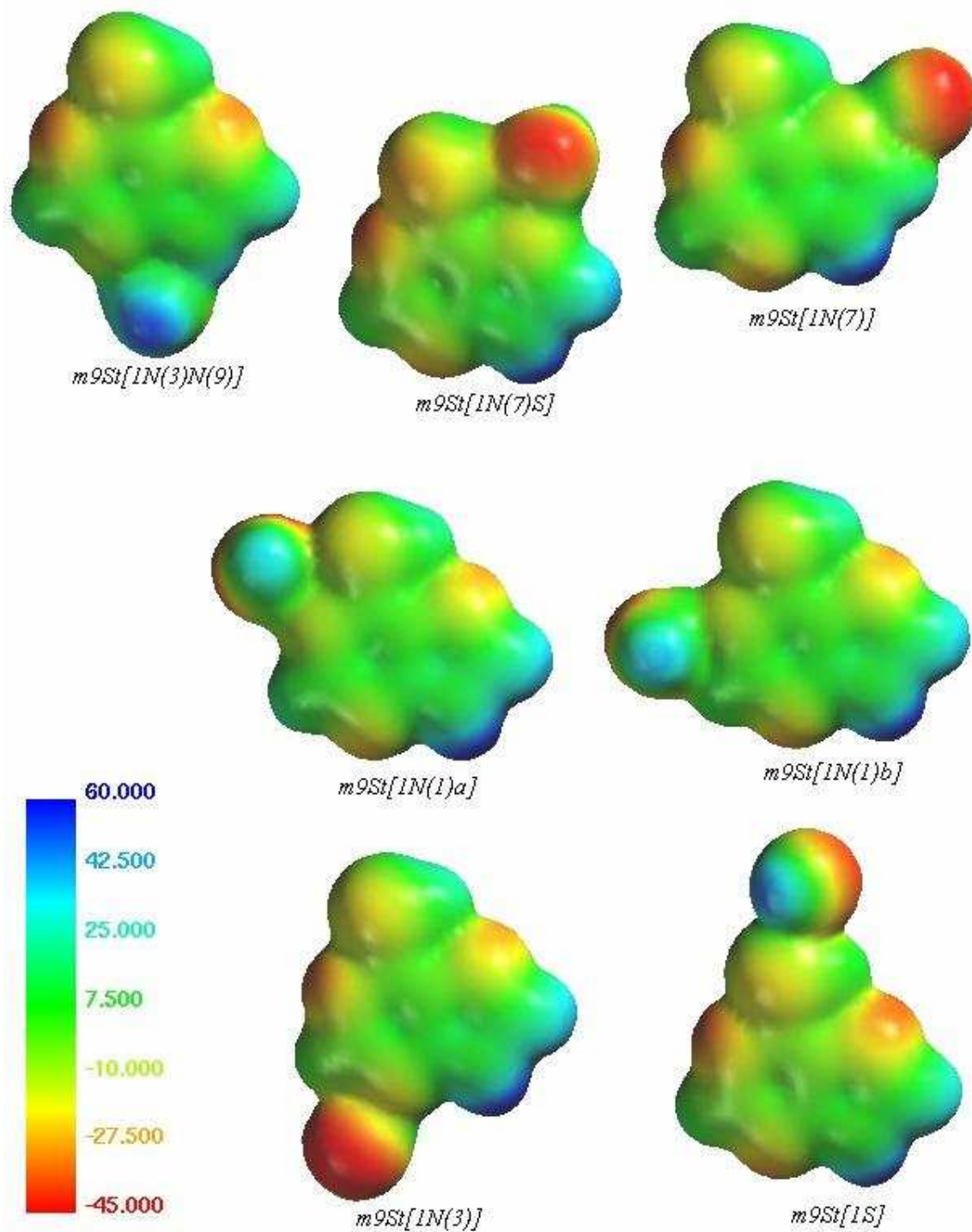


Figura 4.12. Potenciales electrostáticos moleculares (de 60 a -45 kcal/mol) de los pares m9St-H₂O.

En resumen, según el PEM sin la inclusión de polarización, los sitios más nucleofílicos para las tionas son los nitrógenos desprotonados, mientras que para los tioles es el oxígeno del agua. Tanto para las tionas como para los tioles los sitios más electrofílicos son los

protones de los nitrógenos. Es interesante remarcar que el protón del grupo tiol es el menos electrofílico de todos los protones en los pares.

La isosuperficie de potencial electrostático corregido por polarización (PE+PP) de los pares *m17*-H₂O se muestra en la figura 4.13. Las regiones en rojo, que en principio tendrían que ser las más nucleofílicas, están sobre los anillos debido a que estos son muy polarizables. Sin embargo, sabemos por experiencia que las interacciones heterociclo-H₂O más energéticas nunca van a ser fuera del plano, por lo que estas regiones quedan descartadas. Las regiones que le siguen en energía son las cercanas al azufre y a los nitrógenos desprotonados. Cabe señalar que las regiones en azul no son las regiones más electrofílicas, ya que el potencial de polarización depende de la carga de la partícula de prueba y este potencial se calcula a partir de una partícula puntual positiva y no de una negativa.

De manera específica, las regiones más nucleofílicas para el par *m17[1N(7)S]* es la cercana a S y a ésta le sigue la región cercana a N(3) y N(9); esta última es la que predice como más favorable el potencial electrostático. Para el par *m17[1N(1)S]* es exactamente lo mismo que para *m17[1N(7)S]*. Las regiones más nucleofílicas para *m17[1N(3)]* son las cercanas a S y a N(9). Para *m17[1N(9)]* las regiones más nucleofílicas son N(3) y S. Por último, para *m17[1N(3)N(9)]* la región más nucleofílica es la cercana a S. En todos los pares, el O es un sitio comparativamente menos favorable en una interacción con un ácido de Lewis.

El potencial electrostático corregido por polarización de los pares m19-H₂O (figura 4.14) predice que las regiones más nucleofílicas son, al igual que en los pares m17-H₂O, el azufre y los nitrógenos desprotonados. Además y de manera interesante, para los pares de los tautómeros tiona, el que haya una molécula de agua unida a una zona del azufre posibilita que otra especie ácido de Lewis interaccione favorablemente en otra región del mismo átomo exocíclico.

Los sitios más nucleofílicos para *m19[1N(1)S]* por orden descendente son N(7), S y N(3); para *m19[1N(3)N(9)]* son N(7) y S; para *m19[1N(7)]* son N(3) y S; para *m19[1N(7)S]* son S y N(3), y para *m19[1N(3)]* son N(7) y S. De nueva cuenta y en todos los casos, el O funge como el sitio comparativamente menos nucleofílico.

Al corregir el potencial electrostático molecular con la polarización para los pares m9Sc-H₂O (figura 4.15), los sitios cercanos al azufre y a los nitrógenos desprotonados que no forman un puente de hidrógeno, son igualmente nucleofílicos.

Los sitios más nucleofílicos para *m9Sc[1N(3)N(9)]* son N(7) y N(1); para *m9Sc[1N(1)S]* son S, N(7) y N(3); para *m9Sc[1N(7)a]* son N(3), S y N(1); para *m9Sc[1N(7)b]* son S, N(1) y N(3); para *m9Sc[1N(1)]* son N(7), S y N(3); para *m9Sc[1N(3)]* son S, N(1) y N(7); por último, para *m9Sc[1S]*, son S, N(7), N(1) y N(3).

Con el potencial electrostático corregido por polarización para los pares m9St-H₂O (figura 4.16), sucede algo muy similar respecto a los pares m9Sc-H₂O: tanto los sitios

cercanos al azufre como los cercanos a los nitrógenos desprotonados (no interactuantes vía puentes de H) son prácticamente igual de nucleofílicos.

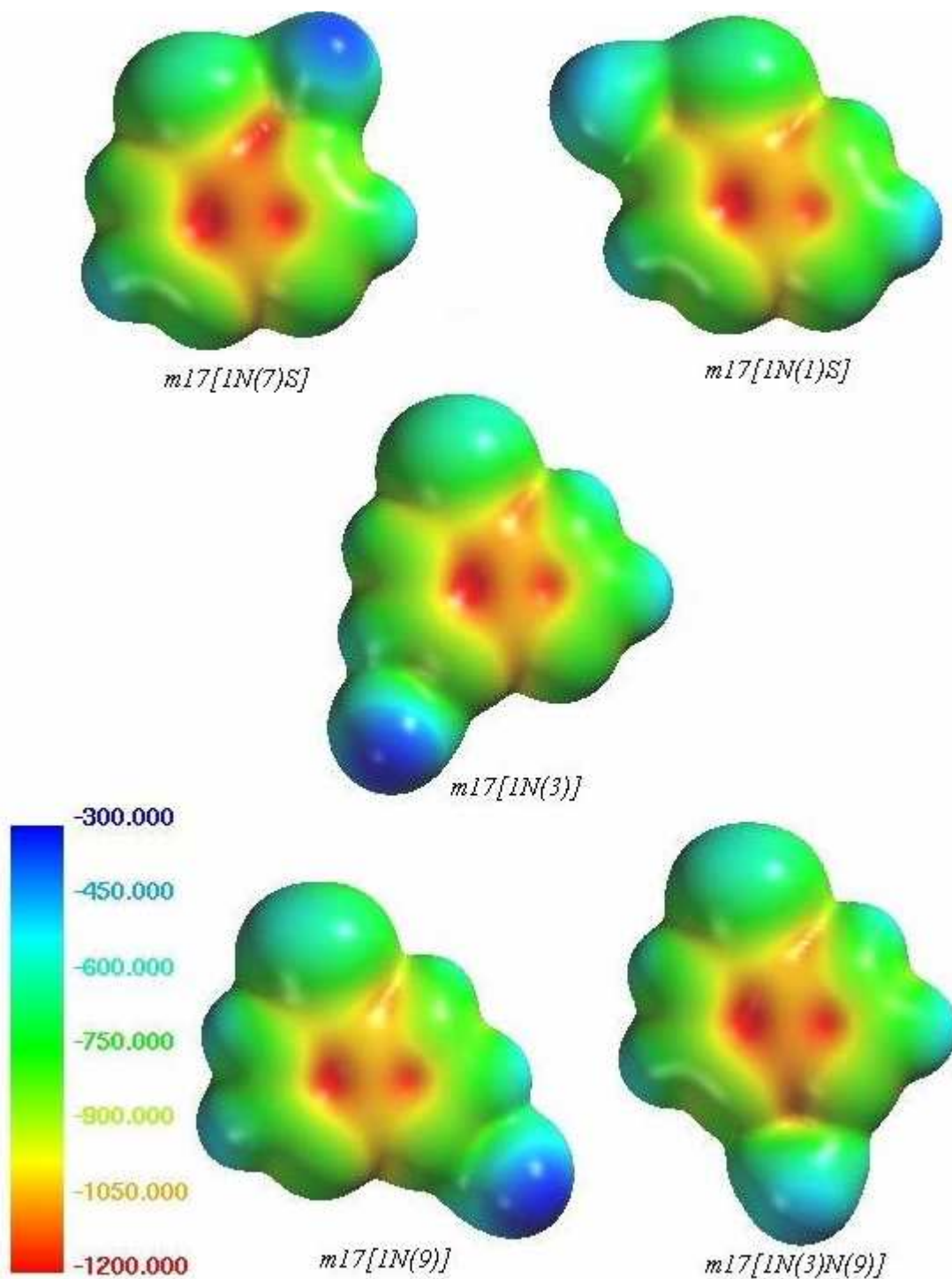


Figura 4.13. Potenciales electrostáticos moleculares corregidos por polarización (de -300 a -1200 kcal/mol) de los pares m17-H₂O.

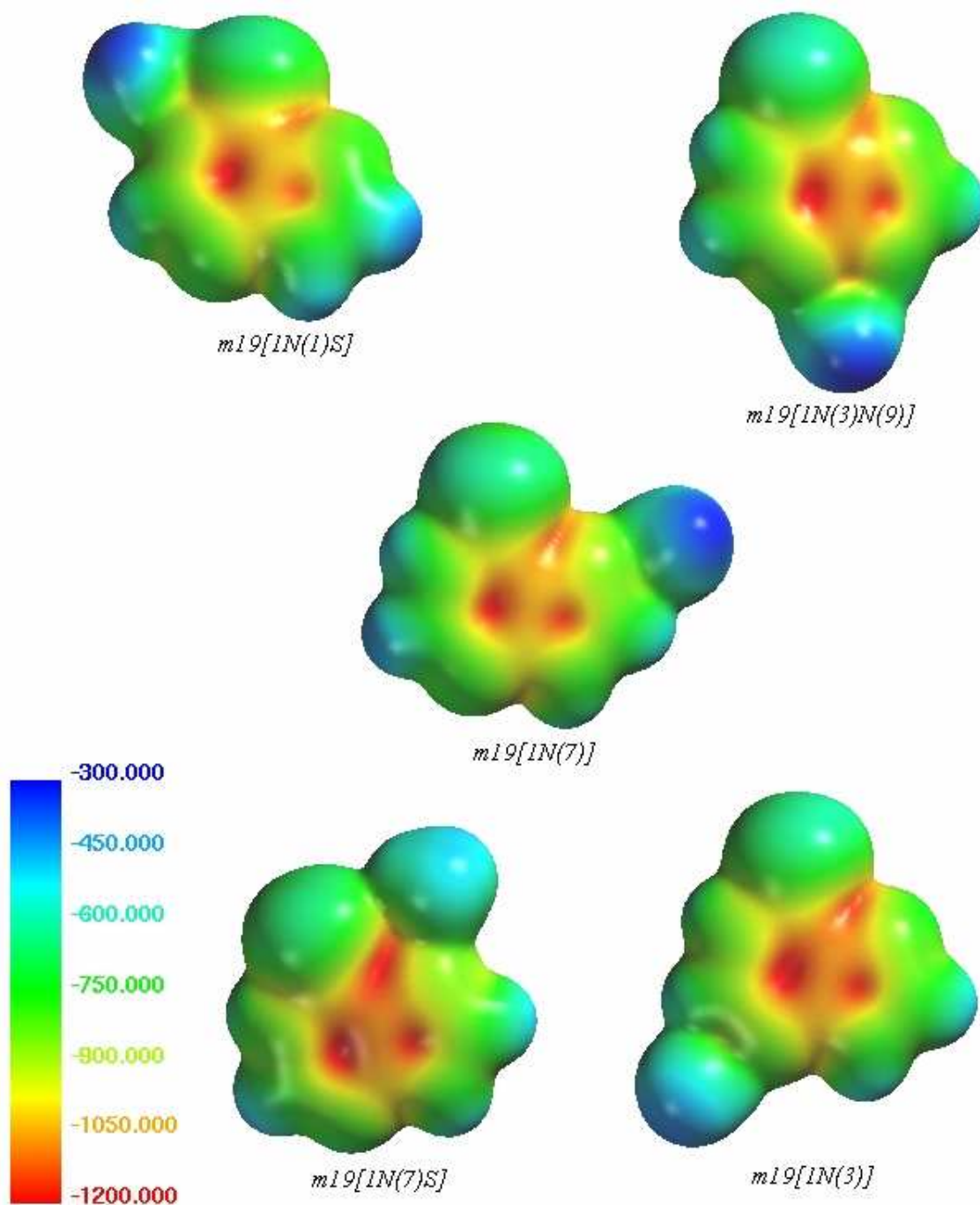


Figura 4.14. Potenciales electrostáticos moleculares corregidos por polarización (de -300 a -1200 kcal/mol) de los pares *m19*-H₂O.

Los sitios más nucleofílicos para *m9St[1N(3)N(9)]* son N(1), S y N(7); para *m9St[1N(7)S]* son S, N(1) y N(3); para *m9St[1N(7)]* son N(3), N(1) y S; para *m9St[1N(1)a]*

son $\underline{N}(7)$ y $\underline{N}(3)$; para $m9St[1N(1)b]$, son $\underline{N}(7)$, $\underline{N}(3)$ y \underline{S} ; para $m9St[1N(3)]$ son $\underline{N}(1)$ y $\underline{N}(7)$; por último, para $m9St[1S]$, son \underline{S} , $\underline{N}(1)$, $\underline{N}(7)$ y $\underline{N}(3)$.

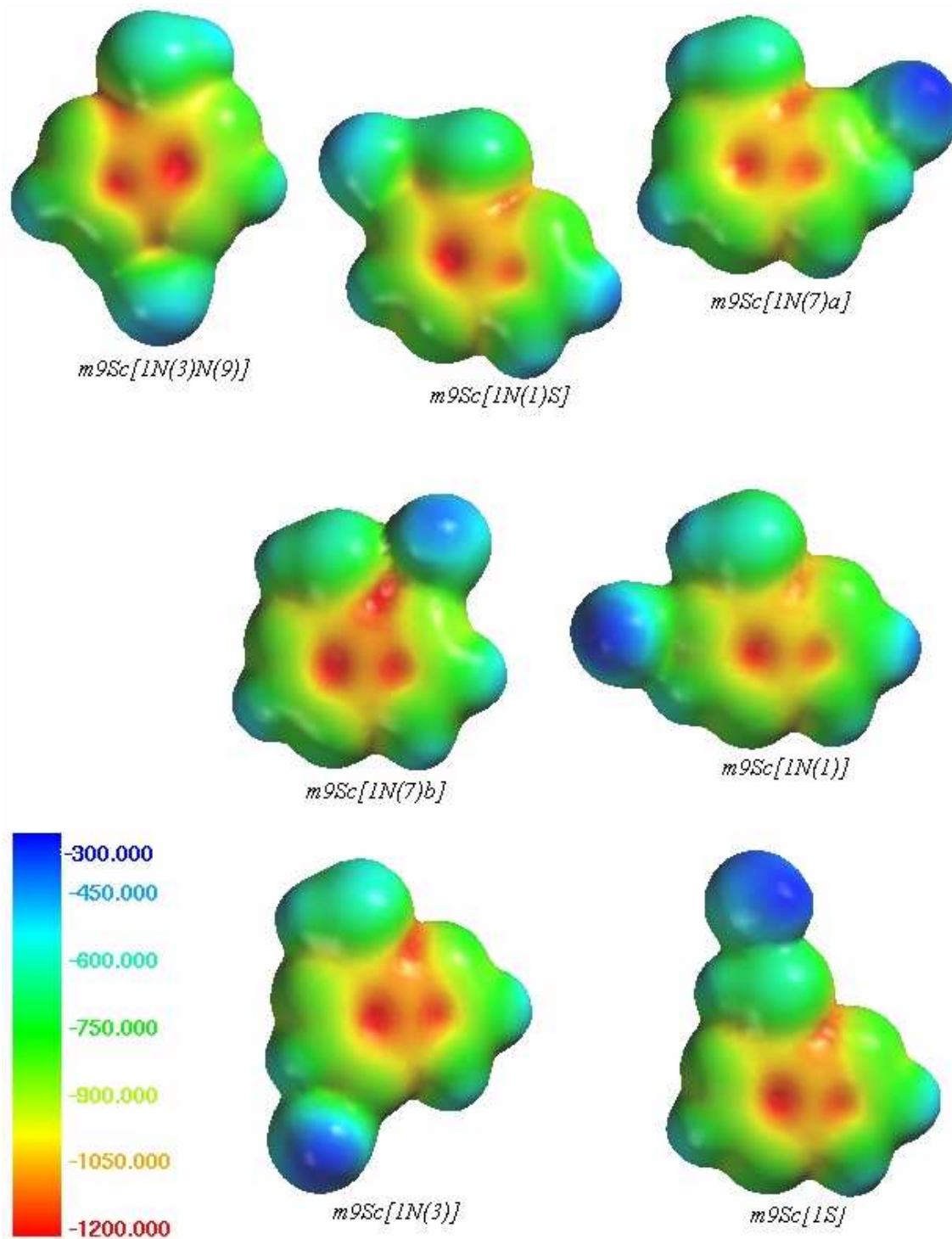


Figura 4.15. Potenciales electrostáticos moleculares corregidos por polarización (de -300 a -1200 kcal/mol) de los pares $m9Sc-H_2O$.

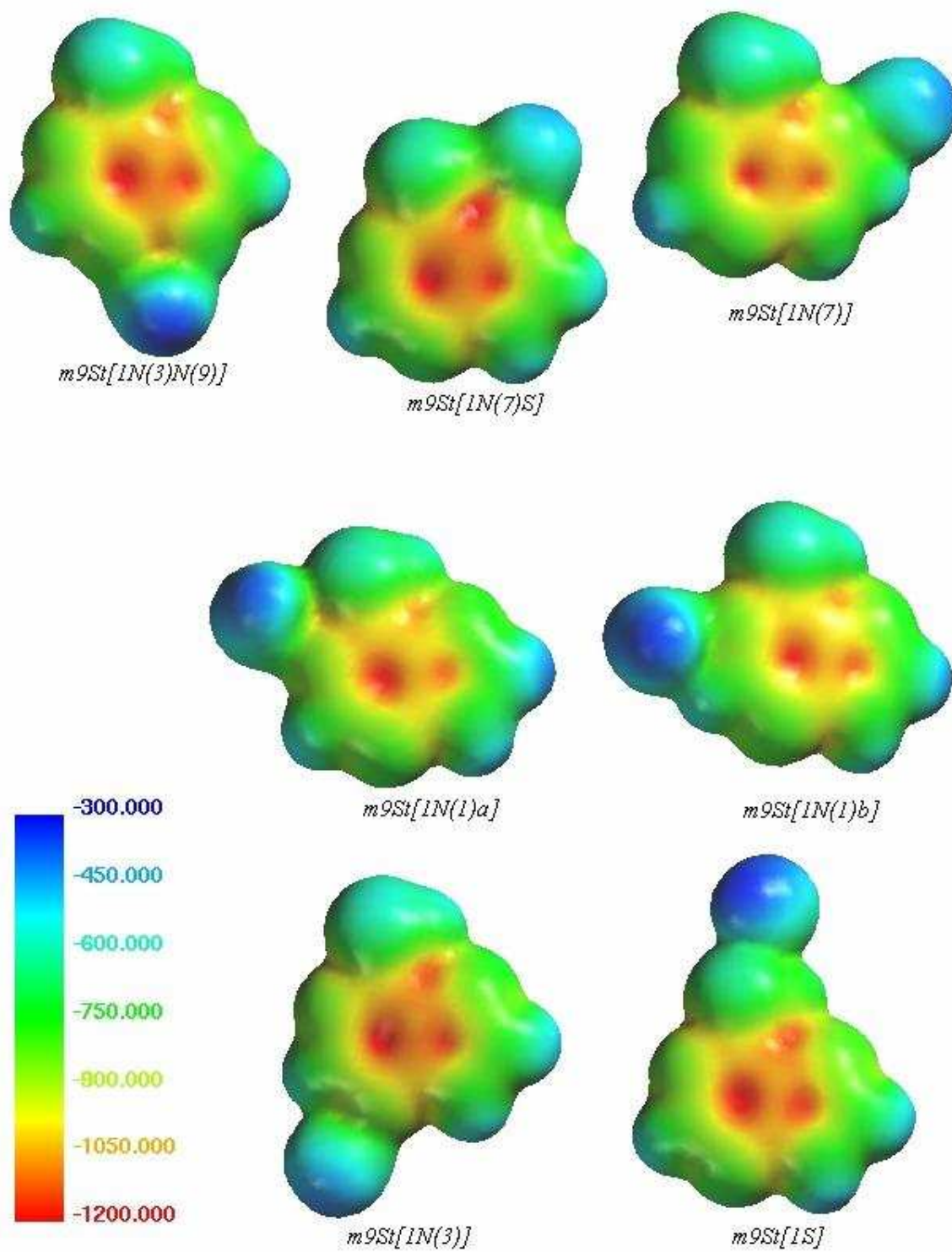


Figura 4.16. Potenciales electrostáticos moleculares corregidos por polarización (de -300 a -1200 kcal/mol) de los pares m9St-H₂O.

Para la 6-mercaptopurina y al nivel de la superficie de isodensidad (0.002 e/bohr^3), al corregir el potencial electrostático molecular por polarización para las tionas, el sitio más nucleofílico va a ser el azufre en lugar de los nitrógenos desprotonados. En el caso de los tioles, los sitios más nucleofílicos van a ser el azufre ó los nitrógenos desprotonados, en lugar de el oxígeno del agua.

4.3. Energía de interacción y parámetros estructurales de ternas 6-MP-2H₂O.

De las 74 ternas iniciales de interacción se logró la convergencia, en un mínimo de la superficie de potencial, de 12 ternas de interacción m17-2H₂O, 12 ternas de interacción m19-2H₂O, 8 ternas de interacción m9Sc-2H₂O y 12 ternas de interacción m9St-2H₂O. La terna con mayor energía de interacción es *m9Sc[2N(3)N(9)O]* (tabla 4.7); debido a esto, la brecha energética entre la terna m9Sc – 2H₂O (más estable) y la terna m17 – 2H₂O (más estable) es menor a la brecha que existe entre m17 y m9Sc en forma aislada^{34, 44}. Esto demuestra que algunas configuraciones de las moléculas de agua alrededor de la 6-mercaptapurina acortan las brechas energéticas entre el tautómero más estable (m17) y los demás tautómeros en comparación a las brechas que existen en fase gas, lo que disminuye la población tautomérica de m17.

Tabla 4.7. Energías de interacción para las ternas de interacción 6-mercaptapurina-2H₂O y energías relativas al tautómero más estable corregidas por punto cero calculadas con la base 6-31G**.

Grupo estructural	E_{int} (kcal/mol)	$E_{\text{int}}^{\text{BSSE}}$ (kcal/mol) ^a	$E_{\text{int}}^{\text{BSSE}}$ (kcal/mol) ^b	BSSE (kcal/mol) ^b	E relativa (kcal/mol)
<i>m17[2N(1)SN(7)S]</i>	-24.44	-18.77	-18.91	5.53	0.00
<i>m17[2N(1)SO]</i>	-23.43	-19.12	-18.22	5.20	1.02
<i>m17[2N(7)SO]</i>	-22.89	-19.05	-18.20	4.69	1.55
<i>m17[2N(7)SN(3)N(9)]</i>	-18.79	-14.10	-14.06	4.73	5.65
<i>m17[2N(7)SN(3)]</i>	-19.23	-13.76	-13.74	5.49	5.21
<i>m17[2N(7)SN(9)]</i>	-19.13	-13.67	-13.68	5.45	5.31
<i>m17[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-17.59	-12.51	-12.49	5.10	6.85
<i>m17[2N(1)SN(9)]</i>	-17.66	-12.06	-12.05	5.61	6.78
<i>m17[2N(9)C(8)O]</i>	-17.95	-12.46	-11.61	6.34	6.49
<i>m17[2N(9)O]</i>	-14.36	-7.85	-7.42	6.94	10.08
<i>m17[2N(3)N(9)O]</i>	-14.01	-7.20	-7.01	7.01	10.43
<i>m17[2N(3)N(9)]</i>	-12.21	-6.22	-6.22	5.99	12.24
<i>m19[2N(1)SO]</i>	-23.89	-19.49	-18.49	5.40	3.56
<i>m19[2N(3)N(9)O]</i>	-23.75	-18.74	-17.74	6.01	3.70
<i>m19[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-22.68	-16.03	-15.97	6.71	4.77
<i>m19[2N(1)SN(7)S]</i>	-18.22	-13.52	-13.58	4.63	9.23

... continuación tabla 4.7

Grupo estructural	E_{int} (kcal/mol)	$E_{\text{int}}^{\text{BSSE}}$ (kcal/mol) ^a	$E_{\text{int}}^{\text{BSSE}}$ (kcal/mol) ^b	BSSE (kcal/mol) ^b	E relativas (kcal/mol)
<i>m19[2N(1)SN(7)]</i>	-18.51	-13.42	-13.45	5.05	8.95
<i>m19[2N(7)C(8)O]</i>	-19.24	-13.60	-12.72	6.53	8.21
<i>m19[2N(7)SN(3)N(9)]</i>	-16.78	-12.03	-12.02	4.76	10.67
<i>m19[2N(1)SN(3)]</i>	-17.17	-11.42	-11.46	5.71	10.28
<i>m19[2N(3)N(9)N(7)]</i>	-16.76	-10.59	-10.61	6.15	10.69
<i>m19[2N(7)O]</i>	-16.23	-10.13	-9.60	6.63	11.22
<i>m19[2N(7)SO]</i>	-13.69	-7.50	-7.36	6.33	13.76
<i>m19[2N(3)N(7)S]</i>	-11.23	-6.29	-6.31	4.91	16.23
<i>m9Sc[2N(3)N(9)O]</i>	-25.40	-20.36	-19.23	6.16	3.55
<i>m9Sc[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-19.20	-12.28	-12.30	6.90	9.75
<i>m9Sc[2N(3)N(9)N(7)]</i>	-16.83	-10.52	-10.48	6.35	12.11
<i>m9Sc[2N(3)N(9)N(1)]</i>	-16.34	-10.34	-10.32	6.02	12.61
<i>m9Sc[2N(3)N(9)S]</i>	-14.27	-8.33	-8.31	5.96	14.68
<i>m9Sc[2N(1)SN(7)]a</i>	-14.46	-7.69	-7.69	6.77	14.49
<i>m9Sc[2N(1)SN(7)]b</i>	-13.61	-7.05	-7.10	6.51	15.33
<i>m9Sc[2N(7)O]</i>	-12.67	-5.91	-5.58	7.09	16.27
<i>m9St[2N(3)N(9)O]</i>	-21.47	-15.96	-15.17	6.30	7.04
<i>m9St[2N(7)SN(3)N(9)]</i>	-20.31	-13.92	-13.85	6.46	8.19
<i>m9St[2N(7)SO]</i>	-16.55	-11.58	-10.85	5.70	11.95
<i>m9St[2N(3)N(9)N(1)]a</i>	-16.52	-9.99	-10.02	6.50	11.98
<i>m9St[2N(3)N(9)N(1)]b</i>	-16.53	-10.02	-9.99	6.54	11.98
<i>m9St[2N(3)N(9)S]</i>	-14.11	-8.01	-8.00	6.12	14.39
<i>m9St[2N(7)SN(1)]a</i>	-13.56	-7.45	-7.47	6.09	14.94
<i>m9St[2N(7)SN(1)]b</i>	-13.81	-7.45	-7.43	6.38	14.69
<i>m9St[2N(1)O]a</i>	-11.93	-5.44	-5.06	6.86	16.58
<i>m9St[2N(1)O]b</i>	-11.50	-4.47	-3.99	7.51	17.00
<i>m9St[2N(1)S]</i>	-8.51	-2.77	-2.72	5.79	20.00
<i>m9St[2N(3)S]</i>	-7.85	-2.11	-2.09	5.76	20.66

a. Energía de interacción calculada en la forma propuesta por Dannenberg⁷⁸.

b. Energía de interacción calculada en la forma propuesta por Mayer⁷⁷

Las ternas de interacción m17-2H₂O (figura 4.17) más estables son todas aquellas en las que hay por lo menos un puente de hidrógeno que involucra al átomo de azufre; de hecho, la terna que tiene la mayor energía de interacción tiene dos puentes de hidrógeno con el azufre. El que un puente de hidrógeno S---H—O posibilite la formación de otro puente de

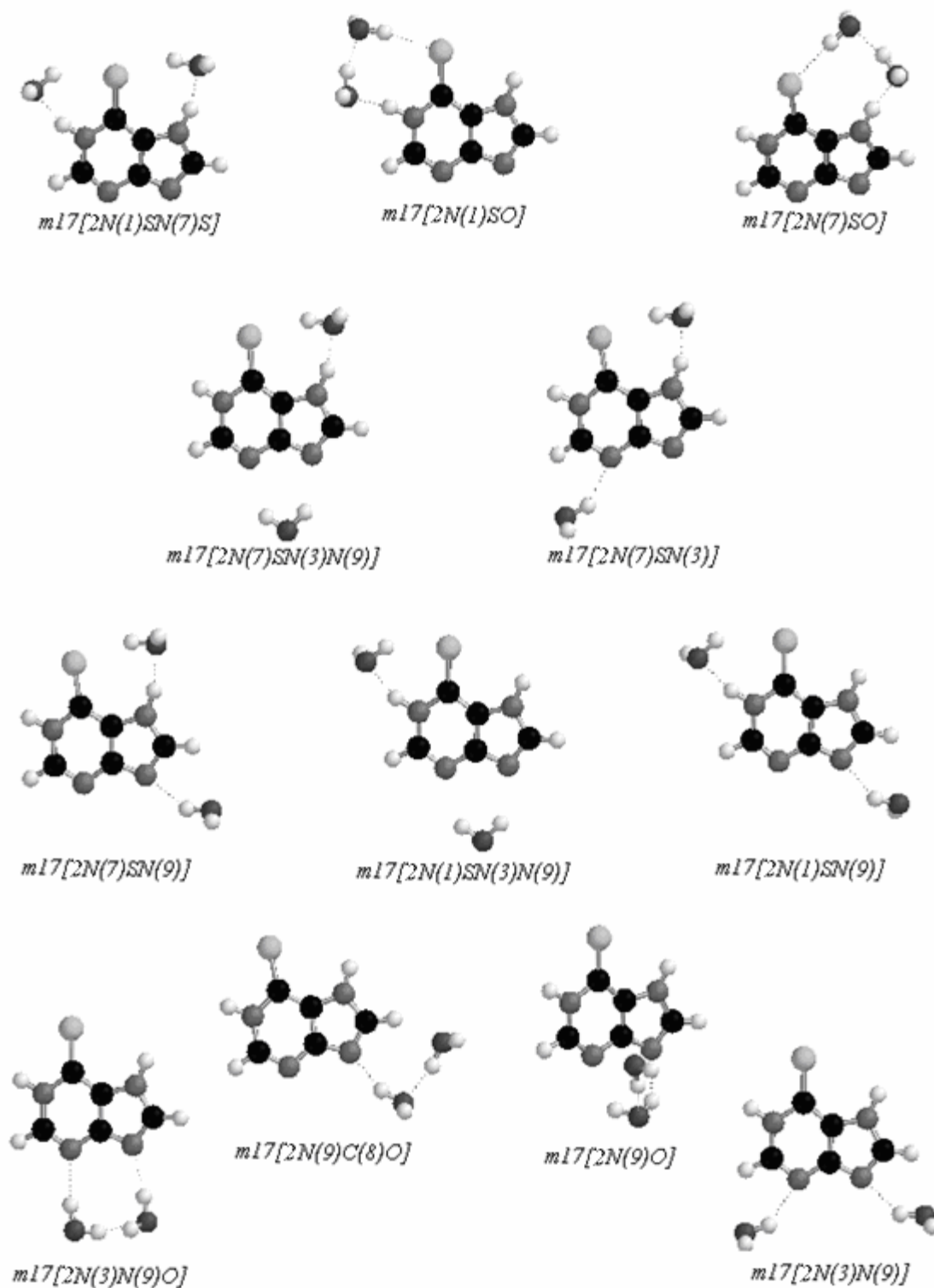


Figura 4.17. Grupos estructurales para la ternas del tautómero m17. En la etiqueta (entre los paréntesis cuadrados) el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

hidrógeno en otra región del átomo de azufre se había sugerido a partir del potencial electrostático corregido por polarización para los pares 6-MP-H₂O analizados previamente. Además, con el potencial electrostático corregido por polarización también se sugirió que las interacciones adicionales con electrófilos en los sitios cercanos al azufre tenían que ser más energéticas que las interacciones por N(3) y N(7). Si se analiza solamente la isosuperficie de potencial electrostático, no es posible hacer la predicción anterior. Un hecho que el potencial electrostático corregido por polarización no pudo predecir es que las energías de interacción de las ternas donde existe interacción agua-agua son muy favorables. Estas ternas con interacción agua-agua con la mayor energía relativa tienen la característica de presentar las moléculas de agua fuera del plano del heterocíclico.

En el caso de las ternas m19-2H₂O (figura 4.18), las más estables son aquellas en las que existe interacción agua-agua y que además, sus puentes de hidrógeno ejercen efecto cooperativo entre sí. En las ternas donde no existe interacción agua-agua se esperaría que la interacción más favorable fuera en *m19[2N(1)SN(7)S]*, ya que el que S tiene un puente de hidrógeno que posibilita (según PE+PP) la formación de otro puente con S. Sin embargo, la más favorable de estas interacciones es en *m19[2N(1)SN(3)N(9)]*, esto tal vez debido a que cuando existen dos sitios electrofílicos muy cercanos, como en el caso de *m19[2N(1)SN(7)S]*, la configuración se desestabiliza, ya que una de las moléculas de agua se coloca formando dos puentes de hidrógeno anticooperativos (esto es, dicha molécula de H₂O funge como atractora de densidad electrónica en los dos puentes de H).

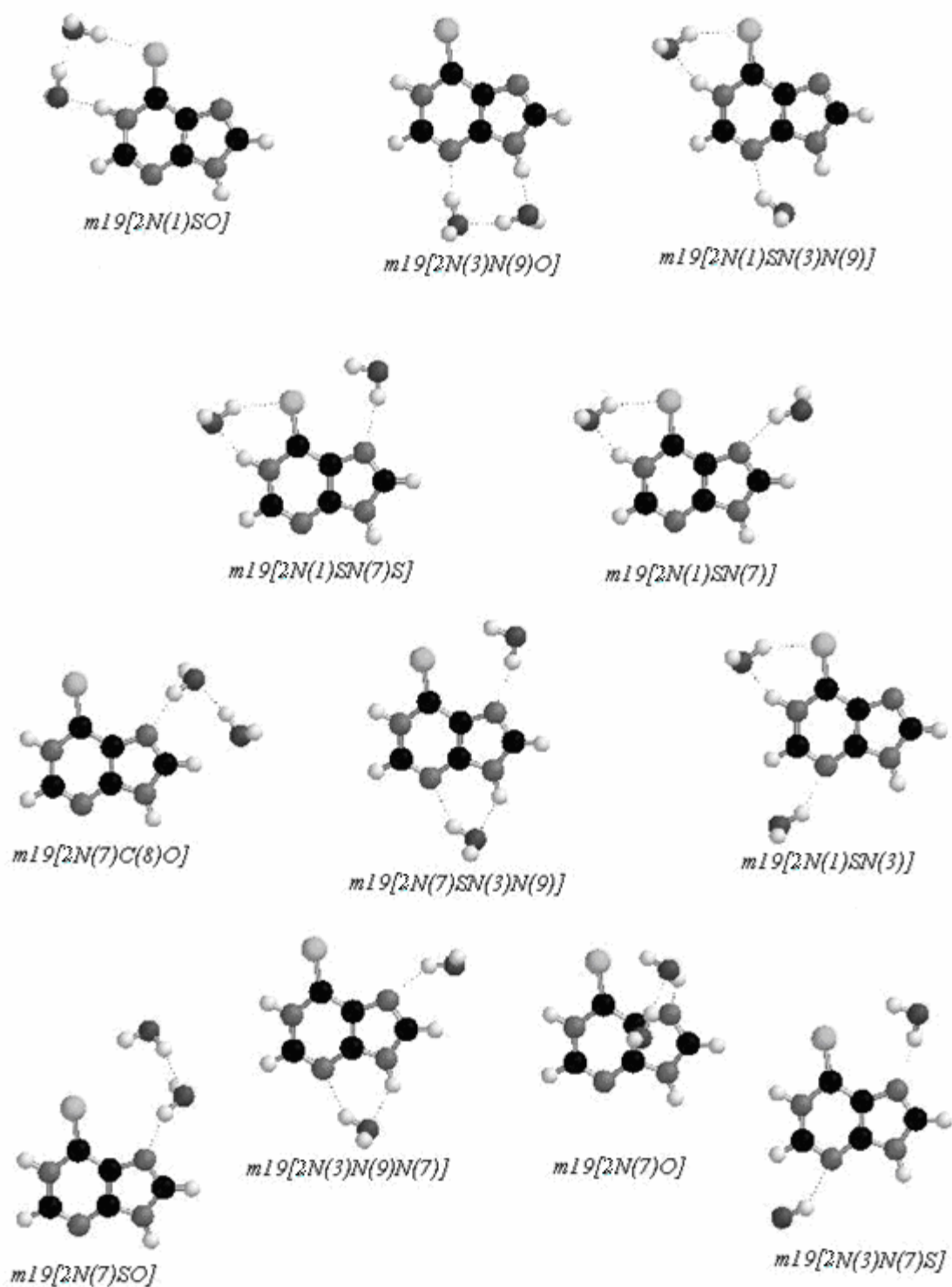


Figura 4.18. Grupos estructurales para las ternas del tautómero m19. En la etiqueta (entre los paréntesis cuadrados) el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

La terna $m9Sc-2H_2O$ (figura 4.19) más estable es en la que existe interacción agua-agua y los puentes de hidrógeno ejercen efecto cooperativo entre sí. Con el potencial electrostático corregido de $m9Sc[1N(3)]$ se logra predecir lo anterior, ya que en dicho par se tienen propiedades muy nucleofílicas y muy electrofílicas en O y en H de N(9) respectivamente. Según el PEM y el PE+PP se sugiere que la interacción en la terna $m9Sc[2N(3)N(9)N(7)]$ podría ser más favorable que la asociada a $m9Sc[2N(1)SN(3)N(9)]$, pero ambos potenciales no toman en cuenta que en $m9Sc[2N(1)SN(3)N(9)]$ sólo se pueden formar puentes de hidrógenos cooperativos.

Para las ternas $m9St-2H_2O$ (figura 4.20) también sucede algo parecido que con las ternas $m9Sc-H_2O$. Sin embargo, $m9St[2N(7)SO]$, que tiene interacciones agua-agua y puentes de hidrógeno cooperativos, tiene menor energía de interacción que $m9St[2N(7)SN(3)N(9)]$, la cual no presenta interacción agua-agua. Esto se debe en parte, a que como ya se había planteado antes en este trabajo, el grupo tiol no es un buen sitio electrofílico. Al igual que con los tautómeros anteriores, el orden de energía de interacción no puede ser predicho de manera exacta por el potencial electrostático, ni por el potencial electrostático corregido por polarización, como en el caso de los pares donde el orden sí fue predicho por el potencial electrostático corregido por polarización.

En resumen, en casi todas las ternas con mayor energía de interacción existe interacción agua-agua y todos sus puentes de hidrógeno están ejerciendo efecto cooperativo entre sí. Sin embargo, existen dos excepciones y las dos tienen que ver con el átomo de azufre. La primera es que un electrófilo (como es el H del agua) unido a S, posibilita la unión

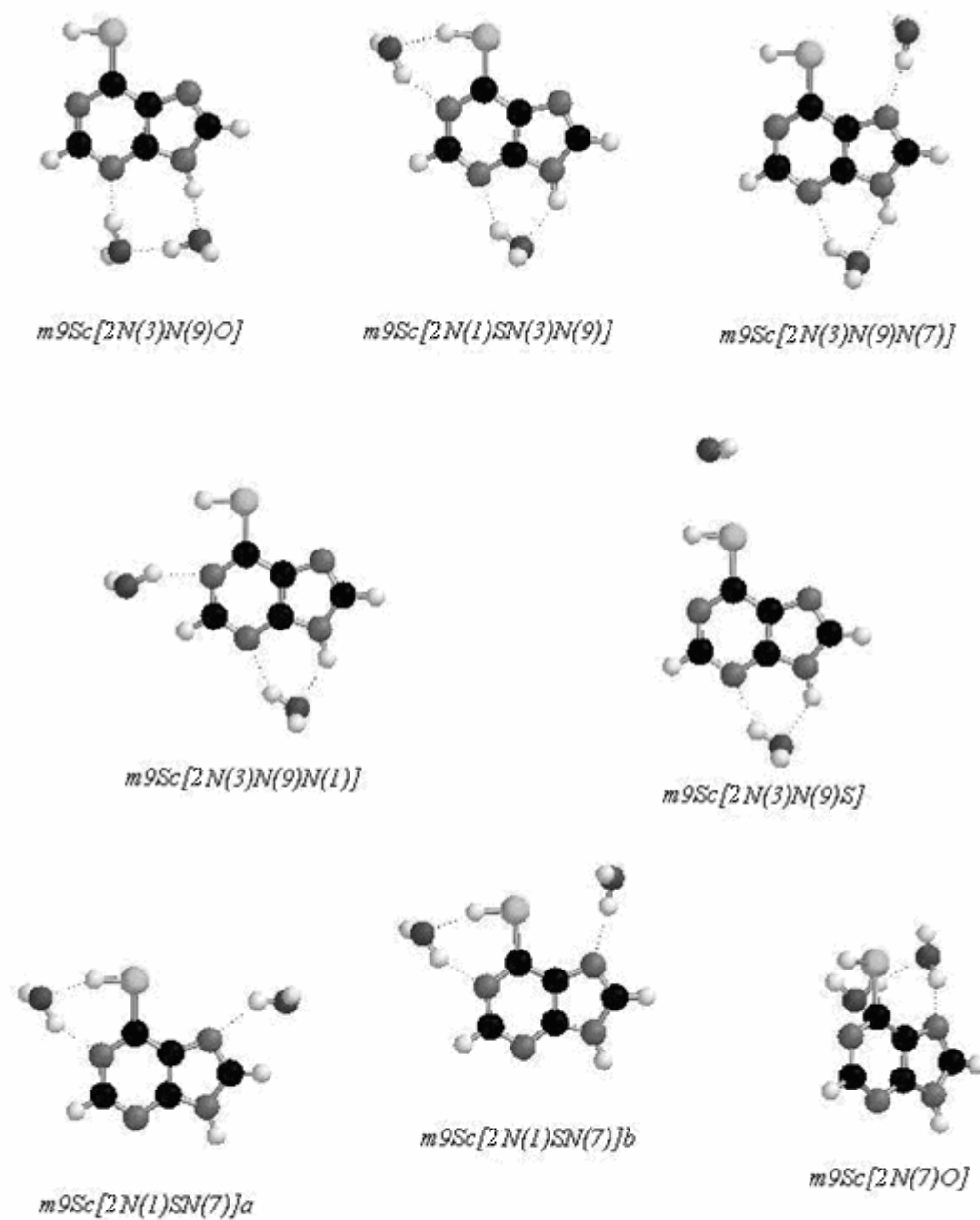


Figura 4.19. Grupos estructurales para las ternas del tautómero m9Sc. En la etiqueta (entre los paréntesis cuadrados) el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

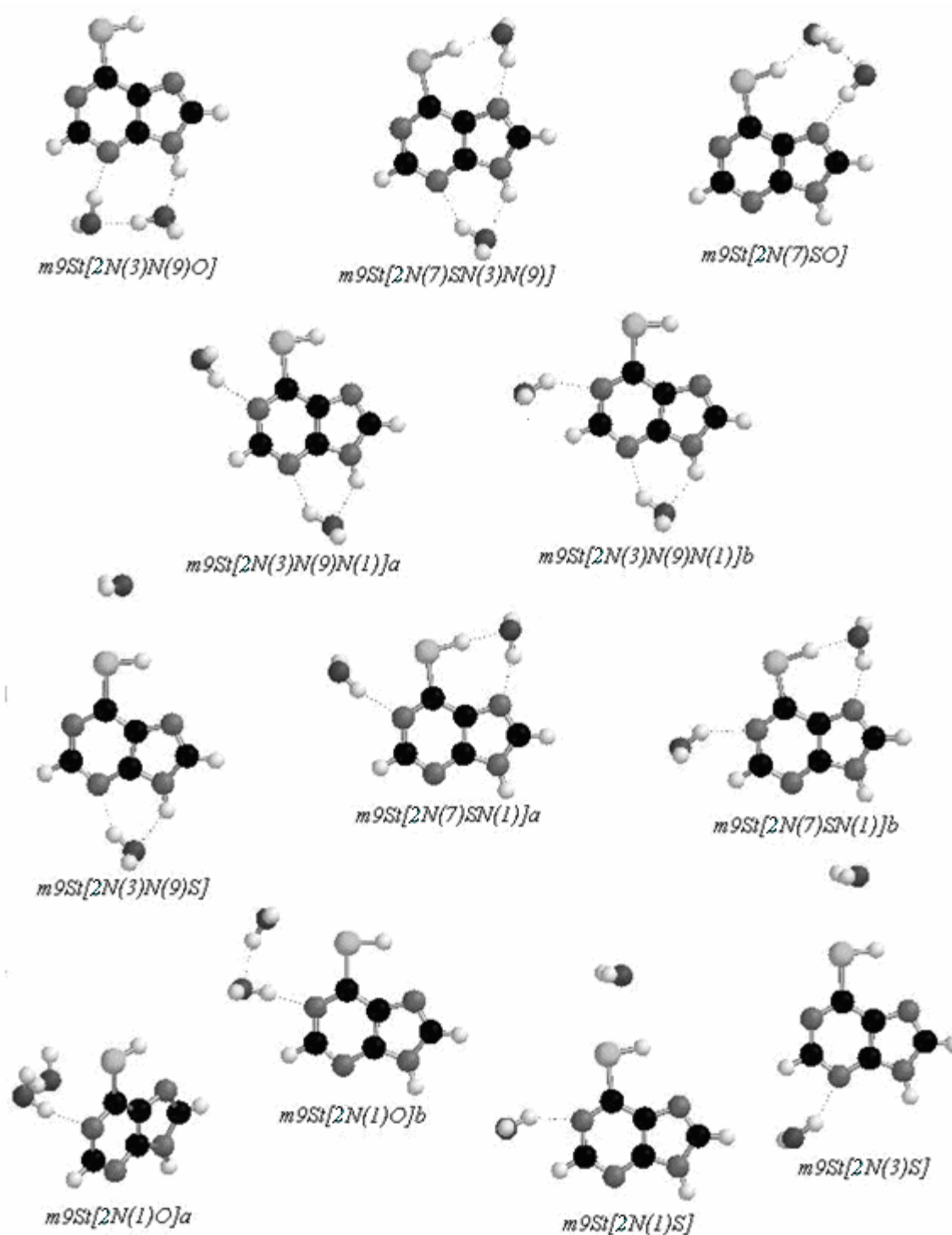


Figura 4.20. Grupos estructurales para las ternas del tautómero m9St. En la etiqueta (entre los paréntesis cuadrados) el primer número denota el número de moléculas de agua y los caracteres siguientes denotan los átomos que están involucrados en los puentes de hidrógeno.

de otro electrófilo a S en una región opuesta a la de la primera unión. Lo anterior se debe a que la polarizabilidad del átomo de azufre fortalece mucho al puente de hidrógeno N—H---O, como ya se había expuesto en este trabajo. La segunda es que el H del grupo tiol es un sitio poco electrofílico, también debido a la polarizabilidad del átomo de azufre, lo que disminuye su poder electrofílico. Un factor muy importante en el orden en las energías de interacción es la cooperatividad y la anticooperatividad de los puentes de hidrógeno, ya que si existen puentes de hidrógeno que sean cooperativos la terna se estabiliza y si hay efecto anticooperativos la terna se desestabiliza. Ambos efectos parece ser que son más importantes cuando hay interacciones agua-agua.

También es relevante el hecho de que aunque con el potencial electrostático es imposible predecir el orden correcto de la energía de interacción, esta propiedad puede ser de gran ayuda si se toman las siguientes consideraciones: si del PEM resulta un sitio electrofílico y uno nucleofílico cercanos, la interacción con agua por esos sitios será muy energética; si por el contrario, resultan dos sitios electrofílicos cercanos, la interacción con agua se verá desfavorecida. Por último, si hay una molécula de agua unida por dos puentes de hidrógeno con efecto cooperativo, el acercamiento de una segunda molécula de agua se verá favorecido para formar un anillo más grande.

Por otra parte, al comparar los resultados de la tabla 4.7, se observa que si el error de superposición de base se calcula como lo propone Mayer⁷⁷ (toma en cuenta tanto los términos debidos a la interacción de pares como los debidos a la interacción de ternas) o como lo propone Dannenberg⁷⁸, (solo toma en cuenta los términos debidos a la interacción

de pares) se obtienen resultados muy parecidos, con la ventaja de que lo propuesto por Dannenberg es mucho más sencillo. Sin embargo, en las ternas donde hay interacción agua-agua (figuras 4.17, 4.18, 4.19 y 4.20) las energías de interacción son diferentes por casi 1 kcal/mol y en todas las demás ternas la diferencia es de apenas 0.1 kcal/mol. Por lo anterior, las energías de interacción calculadas de la forma que propone Dannenberg no son completamente congruentes con el orden en las energías relativas. El que estas dos aproximaciones sean prácticamente iguales o no, se debe a la similitud del término

$\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \epsilon_{ij}^{(2)}(i, j)$ con el término $\sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \epsilon_{ij}^{(2)}(i, j, k)$. Si estos dos términos son muy similares,

quiere decir que la base de la tercera molécula no mejora el cálculo de energía. Entonces, cuando todas las moléculas están interaccionando entre sí, como es el caso de las ternas para las que existe una interacción agua-agua, la base de la tercera molécula sí mejora la energía de interacción de dos cuerpos, ya que esta base está mucho más relacionada con la base del par. En resumen, para las ternas donde hay interacción agua-agua los términos de interacción de ternas si son importantes.

El efecto de la temperatura, a través de la energía libre de Gibbs en las ternas de interacción (apéndice III) parece ser más significativo que en los pares, ya que el orden de estabilidad termodinámica cambia más significativamente con respecto a la energía de interacción. Existen ternas en las que su diferencia de energía de interacción es de casi 1 kcal/mol y en el orden de estabilidad termodinámica están intercambiadas. Lo anterior podría deberse a que G no se calcula con error de superposición de base y en las ternas de interacción, el BSSE es el doble del valor para los pares. También podría deberse únicamente al efecto de la temperatura, pero lo más probable es que se deba a una

combinación de ambos. Algo que cabe resaltar, es que este cambio en el orden de estabilidad termodinámica entre ternas del mismo tautómero no se presenta en las ternas de interacción con energías más favorables.

Para analizar el efecto que tiene la inclusión de funciones difusas en el orden de energía de interacción, se calculó la energía de interacción con la base 6-31+G** para las 8 ternas con mayor energía de interacción (según la base 6-31G**). Aunque el orden de energía de interacción (Tabla 4.8) no cambia entre ternas del mismo tautómero, el orden sí cambia entre ternas de distintos tautómeros. La terna $m9St[2N(3)N(9)O]$ pasa de ser la que tiene la menor energía de interacción (6-31G**) de estas 8 ternas, a ser la que tiene la mayor energía de interacción, y la terna $m19[2N(1)SO]$ se vuelve más energética que $m17[2N(1)SN(7)S]$. Las energías de interacción de $m9Sc[2N(3)N(9)O]$ y $m9St[2N(3)N(9)O]$ se alejan de la de $m17[2N(1)SN(7)S]$ hasta 1.77 kcal/mol, lo que acerca a ambos tios en energía relativa al tautómero m17. Como se había planteado antes, el incluir funciones difusas va a disminuir el error de superposición de base significativamente: en algunos casos disminuye hasta casi 6 kcal/mol. El BSSE se vuelve prácticamente despreciable, ya que como máximo vale 0.98 kilocalorías, lo que representa un 6% de la energía de interacción. También es preciso subrayar que el calcular el error de superposición de base de la forma en que lo hace Dannenberg⁷⁸ o de la forma en que lo hace Mayer⁷⁷ arroja casi los mismos resultados; esto era de esperarse, debido a que como ya se mencionó, el BSSE es muy pequeño y la diferencia entre estas dos formas de calcular el BSSE también debe serlo (apenas 0.25 kcal/mol), ya que los términos debidos a las interacciones de tres cuerpos deben de ser muy pequeños.

Tabla 4.8. Energía de interacción para las ternas 6-mercaptapurina-2H₂O y energías relativas al tautómero más estable corregidas por punto cero y calculadas con la base 6-31+G**.

Grupo estructural	E_{int} (kcal/mol)	$E_{\text{int}}^{\text{BSSE}}$ (kcal/mol) ^a	$E_{\text{int}}^{\text{BSSE}}$ (kcal/mol) ^b	BSSE (kcal/mol) ^b	E relativa (kcal/mol)
<i>m9St[2N(3)N(9)O]</i>	-19.3	-18.36	-18.61	0.69	1.63
<i>m9Sc[2N(3)N(9)O]</i>	-19.06	-18.1	-18.35	0.71	2.34
<i>m19[2N(1)SO]</i>	-17.6	-17.15	-17.38	0.22	2.92
<i>m17[2N(1)SN(7)S]</i>	-17.51	-16.87	-16.84	0.68	0
<i>m17[2N(1)SO]</i>	-17.21	-16.56	-16.79	0.42	0.3
<i>m17[2N(7)SO]</i>	-16.77	-16.33	-16.54	0.23	0.74
<i>m19[2N(3)N(9)O]</i>	-17.49	-16.28	-16.51	0.98	3.03
<i>m19[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-16.22	-15.45	-15.47	0.75	4.3

- a. Energía de interacción calculada en la forma propuesta por Dannenberg⁷⁸.
 b. Energía de interacción calculada en la forma propuesta por Mayer⁷⁷.

Para las 8 ternas calculadas (figura 4.21) las estructuras son esencialmente las mismas que con la base 6-31G**. La única diferencia notable está en la terna *m9St[2N(3)N(9)O]*, en la cual los puentes de hidrógeno que se forman son más lineales que en el caso de la terna calculada con la base 6-31G**. Este hecho explica el que su energía de interacción aumente tanto, ya que como se ha mencionado, puentes de hidrógeno más lineales son puentes de hidrógeno más energéticos.

Con estos resultados y los obtenidos para los pares (BSSE muy pequeños), se puede concluir que el utilizar una base con funciones difusas mejora notablemente los resultados. Además, la base con funciones difusas hace menos profundos los mínimos locales en la superficie de energía potencial, lo que disminuye el número de posibles configuraciones y fuerza a las configuraciones a caer en los mínimos locales más profundos. Es conveniente entonces, utilizar la base 6-31G** para obtener las configuraciones más energéticas, y después refinar los cálculos con una base que incluya funciones difusas.

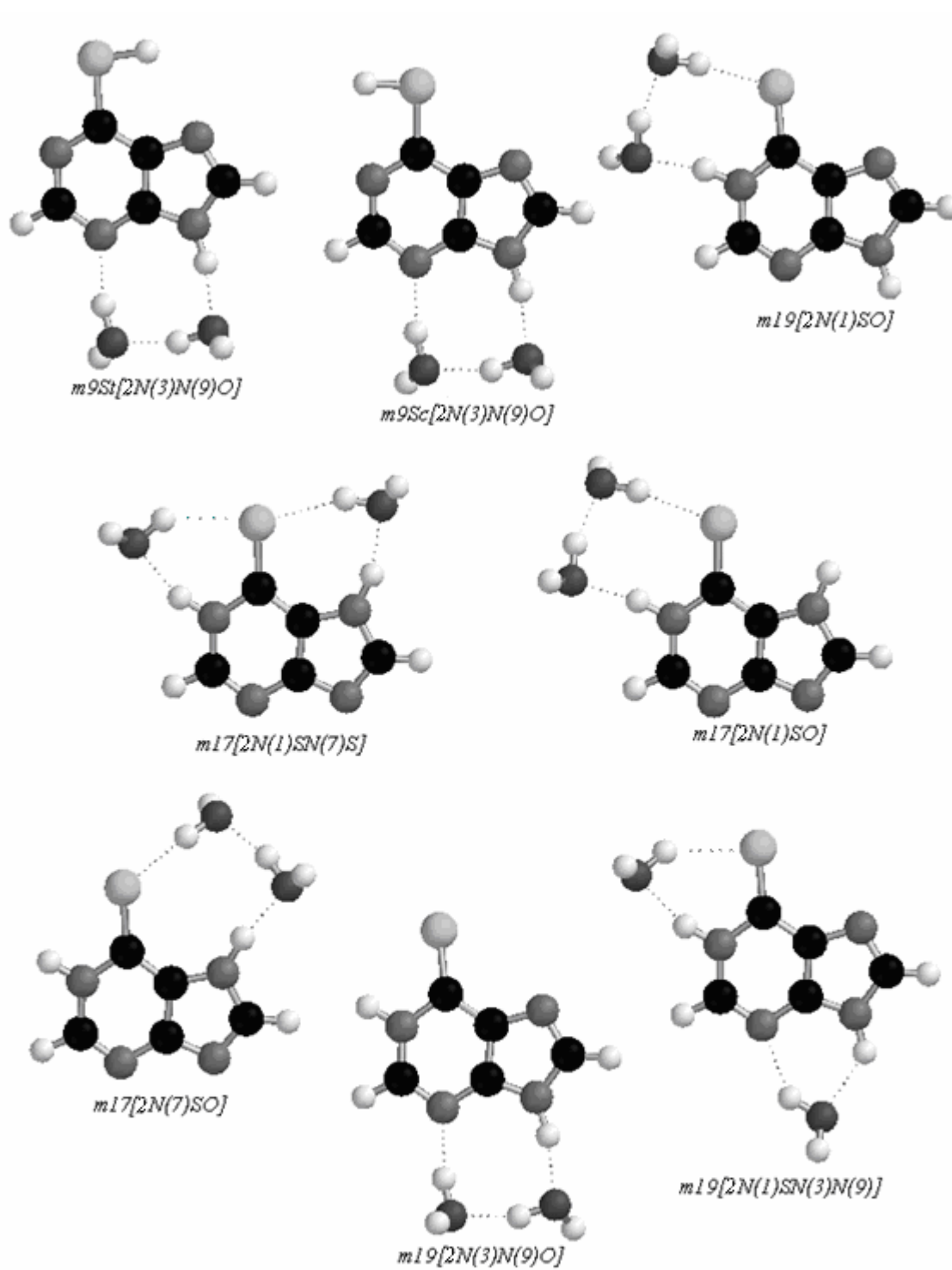


Figura 4.21. Grupos estructurales para las 8 ternas 6-MP-2H₂O más energéticas, calculadas con la base 6-31+G**.

Adicionalmente, la base con funciones difusas requiere casi el triple de tiempo de cómputo, así que realizar el estudio sistemático sobre un gran número de configuraciones iniciales representaría un alto costo computacional.

4.4. Propiedades de estructura electrónica de ternas 6-MP-H₂O.

En las figuras 4.22 y 4.23 se presenta el potencial electrostático molecular de las 8 ternas con las interacciones más energéticas; el resto de las ternas se presenta en el apéndice IV. En general, los sitios más nucleofílicos son, como en el caso de los pares, los nitrógenos desprotonados y a estos les siguen el azufre y los oxígenos de las moléculas de agua. También y como en el caso de los pares, los sitios más electrofílicos son los protones de los nitrógenos o del agua que no están formando un puente de hidrógeno. Cabe resaltar que según el PEM, el protón del grupo tiol es de los protones menos electrofílicos, incluso menos que algunos protones de los carbonos.

Los sitios más nucleofílicos y en orden descendente para *m9Sc[2N(3)N(9)O]* son N(7), O y N(1); para *m17[2N(1)SN(7)S]* son N(9) y N(3); para *m17[2N(1)SO]* son N(9), N(3), O y S; para *m17[2N(7)SO]* son N(9), N(3), O y S; para *m19[2N(1)SO]* son N(7), S, O y N(3); para *m19[2N(3)N(9)O]* son N(7), S y O; para *m19[2N(1)SN(3)N(9)]* son N(7) y S; y para *m9St[2N(3)N(9)O]* son O, N(1) y N(7). Los sitios más electrofílicos para *m9Sc[2N(3)N(9)O]* son los H de H₂O; para *m17[2N(1)SN(7)S]* son los H de H₂O; para *m17[2N(1)SO]* son el H de N(7) y los H de H₂O; para *m17[2N(7)SO]*, son el H de N(1) y los H del H₂O; para *m19[2N(1)SO]* son el H de N(9) y los H de H₂O; para *m19[2N(3)N(9)O]* son los H de H₂O, el H de N(1) y el H de C(2); para *m19[2N(1)SN(3)N(9)]*son los H de H₂O y los H de los C; y para *m9St[2N(3)N(9)O]* son los H de H₂O.

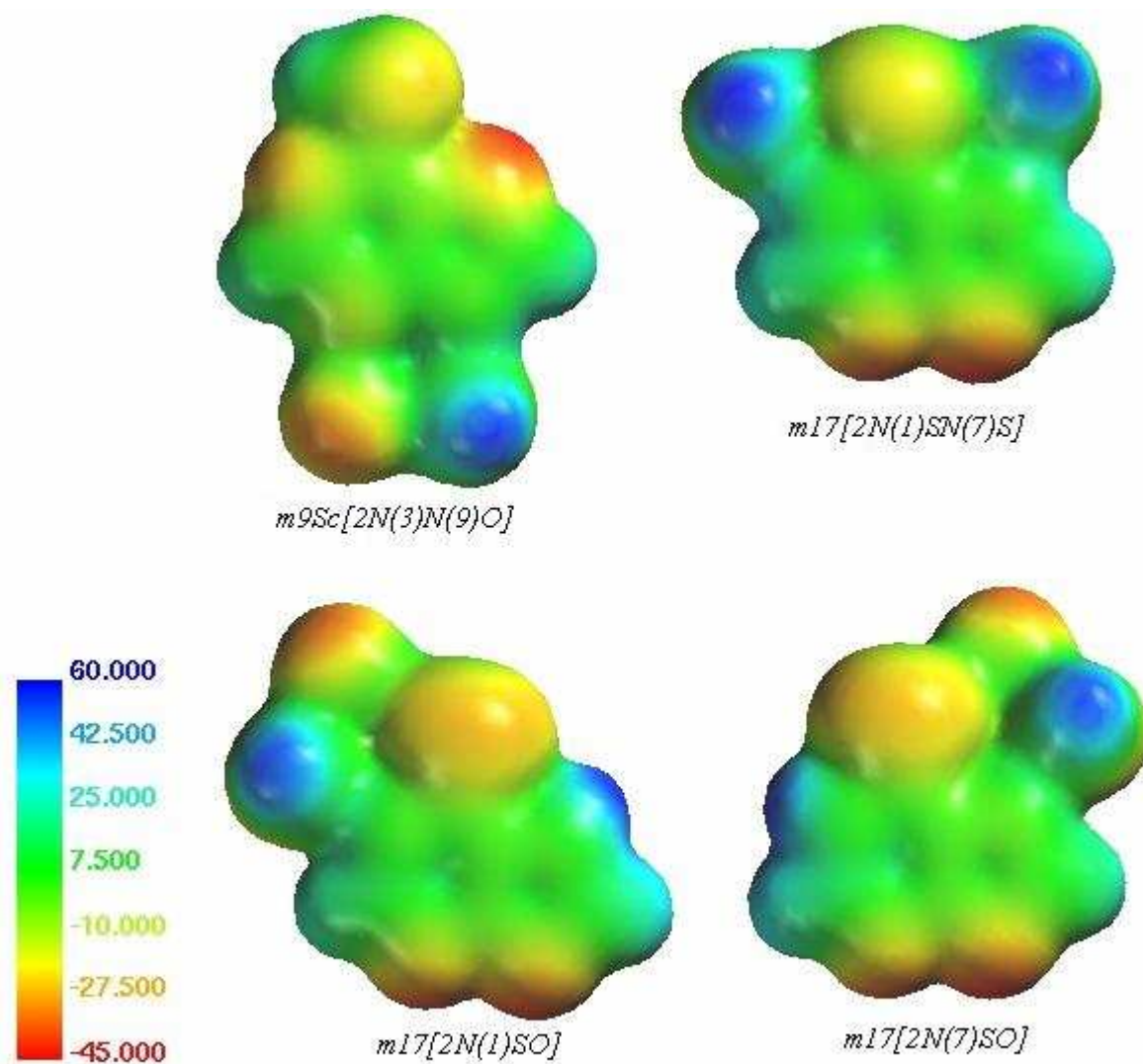


Figura 4.22. Potenciales electrostáticos moleculares (de +60 a -45 kcal/mol) de las ternas 6-MP-2H₂O con las interacciones más energéticas.

Con el PEM y las consideraciones ya enunciadas, es posible predecir algunos de los sitios más favorables para una interacción con una tercera molécula de H₂O. Uno de los sitios más favorables para la terna $m9Sc[2N(3)N(9)O]$ sería a través de N(1) y H de S, ya que como se ha planteado en este trabajo, las interacciones más favorables son aquellas donde hay un sitio electrofílico y uno nucleofílico cercanos. Para $m17[2N(1)SN(7)S]$, sería con una de las dos moléculas de H₂O para que hubiera interacción H₂O-H₂O, ya que esta es muy favorable, aunque N(3) y N(9) sean muy nucleofílicos. La interacción de una molécula

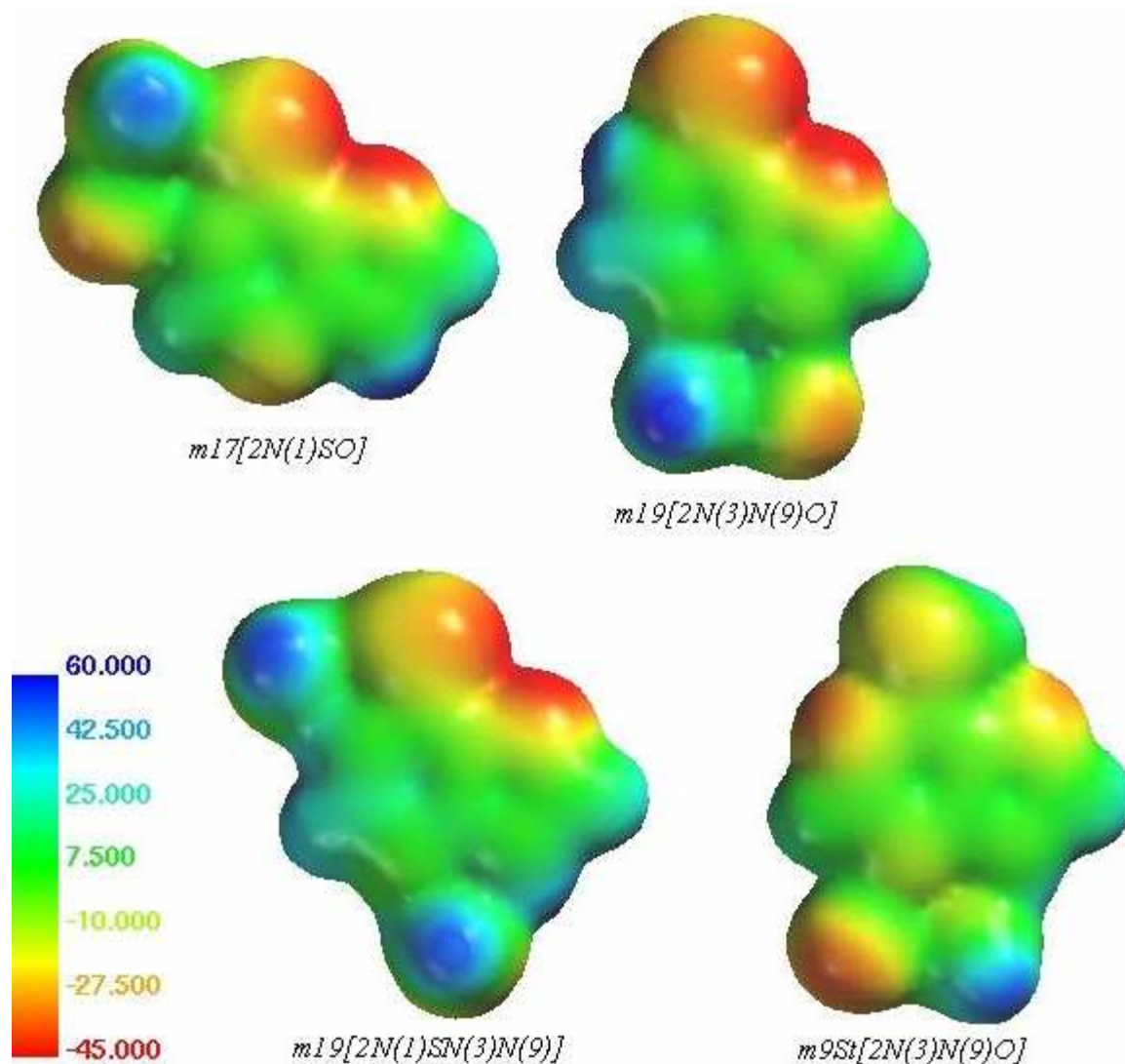


Figura 4.23. Potenciales electrostáticos moleculares (de +60 a -45 kcal/mol) de las ternas 6-MP-2H₂O con las interacciones más energéticas.

de agua con *m19[2N(1)SO]* sería por N(3) y H de N(9), ya que en primer lugar un sitio electrofílico y uno nucleofílico cercanos favorecen la interacción con H₂O, y en segundo lugar dos sitios nucleofílicos cercanos (N(7) y S) desfavorecen la interacción con H₂O, debido a que se pueden formar puentes de hidrógeno anticooperativos. Para *m17[2N(1)SO]*, sería por H de N(7) y S, debido a razones similares al caso anterior: además, el tener un puente de hidrógeno en el azufre posibilita la formación de otro puente de hidrógeno con el mismo sitio exocíclico, como se sugirió para los pares con base en el potencial

electrostático corregido por polarización. Para $m17[2N(7)SO]$, la situación es exactamente la misma que en el caso anterior, por lo que el agua se acercaría por el lado de \underline{H} de $\underline{N}(1)$ y \underline{S} . Para $m19[2N(3)N(9)O]$, el sitio sería a través de \underline{H} de $\underline{N}(1)$ y \underline{S} , por las mismas razones que para los dos casos anteriores. En el caso de $m19[2N(1)SN(3)N(9)]$, la interacción se daría con una de las moléculas de agua, al igual que en el caso de la terna $m17[2N(1)SN(7)S]$. Por último y en el caso de $m9Si[2N(3)N(9)O]$, los sitios serían $\underline{N}(7)$ y \underline{H} de \underline{S} , siguiendo el mismo razonamiento que en el caso de $m9Sc[2N(3)N(9)O]$. El potencial electrostático corregido por polarización no fue calculado para las ternas, debido a que el costo computacional es muy grande y el poder de predicción en este caso es muy similar al de potencial electrostático sin corrección, como sucedió con los pares.

Las estructuras de la figura 4.24 son una aproximación a los arreglos que podrían ser de los más energéticos, por los motivos antes discutidos. En este sentido, se requiere continuar el estudio en cúmulos más grandes para poder hacer predicciones más exactas. Las dos últimas estructuras son el tipo de arreglos que utilizan algunos trabajos en los que se calcula la energía de solvatación de moléculas parecidas estructuralmente^{49,50} con modelos de disolvente continuo. Sin embargo, como ya se ha planteado en este trabajo, las dos estructuras no serían necesariamente las más favorables energéticamente, por las razones ya expuestas. Esto no quiere decir que al utilizar un modelo de disolvente continuo ambas estructuras no puedan ser las más favorecidas energéticamente, pero se requiere un estudio sistemático que incluya una buena cantidad de estructuras (las más energéticas) para poder concluir acerca del tema.

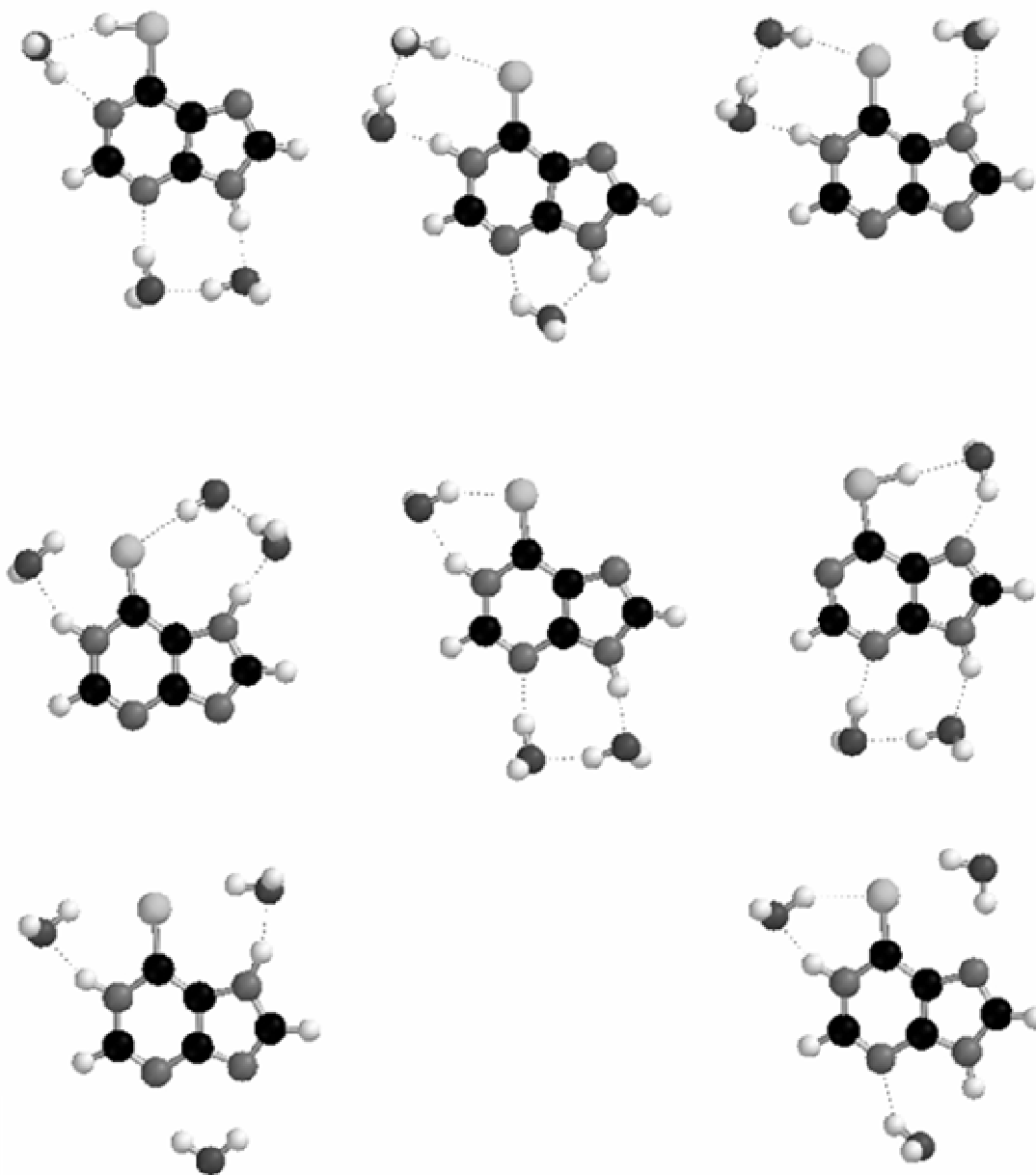


Figura 4.24. Estructuras predichas para cuartetos 6-MP-3H₂O.

5. Conclusiones.

Los 126 pares de interacción iniciales para los 4 tautómeros más estables en fase gas de la 6-mercaptapurina son suficientes para poder describir todas las posibles interacciones 6-mercaptapurina-H₂O, y que se reflejan en 103 estructuras que son mínimos en la superficie de energía potencial.

Los pares con mayor energía de interacción son aquellos en donde existen dos puentes de hidrógeno ejerciendo efecto cooperativo entre sí. En caso contrario, si el efecto es antiooperativo, la interacción se vuelve muy poco energética. Para las tionas las interacciones más energéticas son aquellas en las que está involucrado el átomo de azufre; para los tioles, sucede lo contrario.

La interacción de una molécula de agua con la 6-mercaptapurina es muy selectiva y local. La interacción sólo sucede en el plano de los anillos de la molécula; nunca fuera de este plano. Además, como era de esperarse, la estructura de la 6-mercaptapurina se ve más distorsionada en los sitios cercanos a los puentes de hidrógeno. La longitud y la linealidad de un puente de hidrógeno, que frecuentemente se relacionan con la fuerza de estas interacciones, no predicen con total certeza el orden en energía de interacción. Ambos sólo logran predecirlo cuando se comparan estructuras muy similares.

El puente de hidrógeno N-H---O en la 6-mercaptapurina se ve fortalecido en comparación con el de la hipoxantina, debido a que el azufre es un átomo con densidad de

carga más difusa, y permite el acomodo de la molécula de agua de tal forma, que se logra la mayor interacción del protón del nitrógeno con el oxígeno del agua.

Los sitios más electrofílicos, según el potencial electrostático molecular (PEM) son los protones de los nitrógenos que no han formado aún un puente de hidrógeno. También y según el PEM, los sitios más nucleofílicos son los nitrógenos desprotonados, que como en el caso anterior, no han formado puentes de hidrógeno. Esto no concuerda necesariamente con lo que predice el potencial electrostático corregido por polarización (PE+PP), que indica que el sitio S ve incrementada su nucleofilidad. Según el PE+PP, si el azufre forma un puente de hidrógeno, otra región de dicho átomo se convertirá en un mejor sitio nucleofílico. Por último, el PEM predice que en los tioles el protón del azufre es un sitio poco electrofílico.

Algunas interacciones 6-mercaptopurina $-2\text{H}_2\text{O}$ son más energéticas para tautómeros que no son los más estables en fase gas (m19, m9Sc, m9St), por lo que la brecha energética entre algunas de las ternas de estos tautómeros y la terna m17 $- 2\text{H}_2\text{O}$ (más estable) es menor a la brecha que existe entre estos tautómeros y m17 en forma aislada.

Las interacciones $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ favorecen las interacciones 6-mercaptopurina $-2\text{H}_2\text{O}$, siempre y cuando todos los puentes de hidrógeno sean cooperativos entre sí. En el caso de que existan puentes de hidrógeno anticooperativos, se desfavorecerá la interacción entre las tres moléculas involucradas.

El PE+PP de la molécula aislada calculado en un trabajo anterior⁴⁴ predice correctamente el orden en energía de interacción de los pares. Sin embargo, en el caso de las ternas el PEM y el PE+PP de los pares no permiten predecir qué tan energética va a ser la interacción de la 6-mercaptapurina con el agua, cuando una molécula de agua forma dos puentes de hidrógeno. Esto se debe a que el factor de la cooperatividad y anticooperatividad, que es determinante, no puede ser tomado en cuenta por ninguno de los dos potenciales. Sin embargo, hay información muy útil que se puede obtener de ambos potenciales. El PE+PP predice correctamente que el azufre es altamente nucleofílico y que además un puente de hidrógeno en el azufre posibilita la formación de otro puente de hidrógeno en este mismo átomo. El PEM nos ayuda a predecir el orden en energía de interacción (cuando ya hay una o más moléculas de agua interaccionado con la 6-mercaptapurina) si se toman en cuenta las siguientes consideraciones:

- Dos sitios nucleofílicos que estén cercanos desfavorecen la interacción con el agua.
- Un sitio nucleofílico y un sitio electrofílico que estén cercanos, favorecen la interacción con el agua.
- La interacción agua-agua exagera a los dos efectos anteriores.

Lo anterior sugiere que los puentes de H que se forman en estos cúmulos se deben mayoritariamente a fuerzas electrostáticas.

El utilizar funciones difusas en la base resultó ser determinante, ya que el error de superposición de bases (BSSE) se redujo sustancialmente, el orden de estabilidad cambia y se reduce la cantidad de configuraciones estructurales. Sin embargo, el uso de una base más pequeña, siempre y cuando se corrija el BSSE, permite un estudio rápido de un gran

número de configuraciones iniciales, y posteriormente, se pueden refinar los resultados obtenidos con una base conteniendo orbitales difusos.

Las interacciones purinas-H₂O en una primera esfera de solvatación pueden ser muy diversas y las interacciones más energéticas no necesariamente son las que la intuición química predeciría como más favorables.

6. Apéndices.

6.1. Apéndice I

Tabla 6.1. Energía de interacción para los pares 6-mercaptapurina-H₂O corregidas por punto cero y por BSSE.

Grupo estructural	E_{int} (kcal/mol)	E_{int}^{BSSE} (kcal/mol)	BSSE (kcal/mol)
<i>m17[1N(7)S]</i>	-12.979	-10.480	2.499
	-12.979	-10.479	2.499
	-12.978	-10.479	2.499
	-12.978	-10.479	2.499
	-12.978	-10.478	2.499
	-12.977	-10.478	2.499
	-12.977	-10.477	2.499
	-12.967	-10.468	2.499
<i>m17[1N(1)S]</i>	-11.846	-9.026	2.820
	-11.845	-9.025	2.820
	-11.844	-9.024	2.820
	-11.843	-9.024	2.820
	-11.843	-9.023	2.820
	-11.842	-9.023	2.820
	-11.842	-9.023	2.820
	-11.841	-9.021	2.820
-11.839	-9.020	2.820	
<i>m17[1N(3)]</i>	-6.233	-3.244	2.989
	-6.229	-3.240	2.989
	-6.229	-3.239	2.989
	-6.229	-3.239	2.989
	-6.229	-3.239	2.989
	-6.228	-3.239	2.989
	-6.228	-3.238	2.989
	-6.227	-3.238	2.989
<i>m17[1N(9)]</i>	-6.219	-3.219	3.000
	-6.218	-3.218	3.000
	-6.218	-3.218	3.000
	-6.217	-3.218	3.000
	-6.217	-3.218	3.000
	-6.217	-3.217	3.000
	-6.215	-3.215	3.000

... continuación de la tabla 6.1

	-5.615	-3.393	2.222
	-5.608	-3.386	2.222
<i>m17[1N(3)N(9)]</i>	-5.607	-3.385	2.222
	-5.607	-3.385	2.222
	-5.606	-3.384	2.222
	-5.606	-3.384	2.222
	-12.283	-9.392	2.891
	-12.279	-9.388	2.891
	-12.278	-9.387	2.891
	-12.277	-9.387	2.891
<i>m19[1N(1)S]</i>	-12.277	-9.387	2.891
	-12.277	-9.387	2.891
	-12.277	-9.386	2.891
	-12.277	-9.386	2.891
	-12.272	-9.382	2.891
	-12.272	-9.381	2.891
	-10.404	-7.386	3.018
	-10.403	-7.385	3.018
	-10.403	-7.385	3.018
<i>m19[1N(3)N(9)]</i>	-10.403	-7.385	3.018
	-10.403	-7.385	3.018
	-10.402	-7.384	3.018
	-10.401	-7.384	3.018
	-6.673	-3.762	2.911
	-6.673	-3.762	2.911
<i>m19[1N(7)]</i>	-6.672	-3.761	2.911
	-6.672	-3.761	2.911
	-6.413	-4.818	1.595
	-6.397	-4.802	1.595
	-6.397	-4.802	1.595
	-6.397	-4.801	1.595
	-6.396	-4.801	1.595
	-6.394	-4.799	1.595
<i>m19[1N(7)S]</i>	-6.393	-4.798	1.595
	-6.391	-4.796	1.595
	-6.385	-4.790	1.595
	-6.384	-4.788	1.595
	-6.383	-4.787	1.595
	-6.374	-4.779	1.595
	-6.359	-4.764	1.595
	-5.171	-2.136	3.035
<i>m19[1N(3)]</i>	-5.167	-2.132	3.035

... continuación de la tabla 6.1

	-11.257	-8.175	3.083
	-11.259	-8.177	3.083
<i>m9Sc[1N(3)N(9)]</i>	-11.262	-8.180	3.083
	-11.259	-8.176	3.083
	-11.248	-8.166	3.083
<i>m9Sc[1N(1)S]</i>	-8.432	-4.846	3.586
	-8.433	-4.847	3.586
<i>m9Sc[1N(7)a]</i>	-6.076	-3.073	3.003
	-6.076	-3.073	3.003
	-6.077	-3.074	3.003
<i>m9Sc[1N(7)b]</i>	-5.338	-2.110	3.227
	-5.337	-2.110	3.227
	-5.339	-2.111	3.227
	-5.339	-2.111	3.227
	-5.340	-2.113	3.227
<i>m9Sc[1N(1)]</i>	-5.042	-2.034	3.008
	-5.043	-2.035	3.008
	-5.021	-2.013	3.008
<i>m9Sc[1N(3)]</i>	-4.835	-1.843	2.992
	-4.704	-1.713	2.992
<i>m9Sc[1S]</i>	-2.956	-0.085	2.871
	-2.948	-0.078	2.871
<i>m9St[1N(3)N(9)]</i>	-11.269	-8.030	3.239
<i>m9St[1N(7)S]</i>	-8.532	-5.457	3.075
<i>m9St[1N(7)]</i>	-5.500	-2.464	3.036
<i>m9St[1N(1)a]</i>	-5.308	-1.837	3.471
<i>m9St[1N(1)b]</i>	-5.127	-1.785	3.341
<i>m9St[1N(3)]</i>	-4.525	-2.338	2.187
<i>m9St[1S]</i>	-2.888	-0.034	2.854

6.2 Apéndice II

Tabla 6.2. Distancias internucleares (\AA) de los tautómeros m17

Distancias internucleares	m17	m17 [1N(7)S]	m17 [1N(1)S]	m17 [1N(3)]	m17 [1N(9)]	m17 [1N(3)N(9)]
N1-C2	1.374	1.373	1.370	1.369	1.373	1.372
N1-C6	1.393	1.389	1.385	1.396	1.394	1.396
N1-H10	1.014	1.014	1.036	1.014	1.014	1.014
C2-N3	1.299	1.299	1.304	1.304	1.300	1.301
C2-H11	1.087	1.086	1.086	1.086	1.086	1.086
N3-C4	1.367	1.365	1.363	1.367	1.366	1.368
C4-C5	1.403	1.412	1.404	1.402	1.401	1.400
C4-N9	1.370	1.365	1.372	1.369	1.370	1.370
C5-C6	1.414	1.412	1.410	1.414	1.414	1.415
C5-N7	1.370	1.372	1.371	1.371	1.371	1.371
C6-S12	1.673	1.689	1.691	1.671	1.671	1.669
N7-C8	1.368	1.361	1.368	1.367	1.363	1.366
N7-H13	1.011	1.037	1.011	1.011	1.011	1.011
C8-N9	1.320	1.324	1.319	1.320	1.323	1.321
C8-H14	1.082	1.082	1.082	1.081	1.081	1.081
H15-O17		0.967	0.980	0.973	0.965	0.968
H16-O17		0.982	0.967	0.965	0.973	0.967

Tabla 6.3. Distancias internucleares (\AA) de los tautómeros m19

Distancias internucleares	m19	m19 [1N(1)S]	m19 [1N(3)N(9)]	m19 [1N(7)]	m19 [1N(7)S]	m19 [1N(3)]
N1-C2	1.363	1.360	1.360	1.364	1.364	1.358
N1-C6	1.408	1.398	1.412	1.407	1.406	1.410
N1-H10	1.014	1.037	1.014	1.014	1.015	1.014
C2-N3	1.305	1.309	1.307	1.305	1.305	1.310
C2-H11	1.086	1.086	1.086	1.086	1.086	1.086
N3-C4	1.358	1.354	1.364	1.357	1.357	1.359
C4-C5	1.402	1.403	1.402	1.400	1.400	1.401
C4-N9	1.369	1.369	1.363	1.370	1.369	1.368
C5-C6	1.432	1.427	1.431	1.430	1.431	1.432
C5-N7	1.377	1.378	1.375	1.376	1.377	1.377
C6-S12	1.661	1.679	1.660	1.661	1.662	1.659
N7-C8	1.310	1.309	1.314	1.313	1.311	1.309
C8-N9	1.380	1.381	1.376	1.376	1.377	1.382
C8-H14	1.081	1.081	1.081	1.081	1.081	1.081

N9-H13	1.010	1.010	1.024	1.010	1.010	1.010
H15-O17		0.967	0.966	0.965	0.966	0.972
H16-O17		0.983	0.977	0.974	0.971	0.965

Tabla 6.4. Distancias internucleares (\AA) de los tautómeros m19Sc

Distancias internucleares	<i>m9Sc</i>	<i>m9Sc</i> [IN(3) N(9)]	<i>m9Sc</i> [IN(1)S]	<i>m9Sc</i> [IN(7)a]	<i>m9Sc</i> [IN(7)b]	<i>m9Sc</i> [IN(1)]	<i>m9Sc</i> [IN(3)]	<i>m9Sc</i> [IS]
N1-C2	1.346	1.343	1.348	1.346	1.345	1.351	1.342	1.346
N1-C6	1.338	1.340	1.347	1.337	1.338	1.339	1.339	1.338
C2-N3	1.337	1.338	1.332	1.337	1.337	1.333	1.340	1.337
C2-H11	1.087	1.087	1.087	1.087	1.087	1.086	1.086	1.087
N3-C4	1.333	1.339	1.335	1.332	1.332	1.333	1.334	1.333
C4-C5	1.409	1.408	1.408	1.408	1.407	1.409	1.408	1.408
C4-N9	1.376	1.369	1.374	1.377	1.378	1.375	1.374	1.376
C5-C6	1.402	1.401	1.404	1.402	1.404	1.401	1.402	1.403
C5-N7	1.383	1.381	1.382	1.383	1.385	1.382	1.383	1.384
C6-S12	1.770	1.768	1.761	1.770	1.769	1.768	1.767	1.769
N7-C8	1.310	1.314	1.309	1.313	1.311	1.310	1.309	1.310
C8-N9	1.381	1.377	1.382	1.375	1.375	1.381	1.382	1.381
C8-H14	1.082	1.082	1.082	1.082	1.081	1.082	1.082	1.082
N9-H13	1.009	1.023	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
S12-H10	1.348	1.348	1.370	1.348	1.348	1.348	1.348	1.345
H15-O17		0.979	0.982	0.965	0.974	0.974	0.965	0.966
H16-O17		0.966	0.966	0.973	0.965	0.965	0.973	0.966

Tabla 6.5. Distancias internucleares (\AA) de los tautómeros m19St.

Distancias internucleares	<i>m9St</i>	<i>m9St</i> [IN(3) N(9)]	<i>m9St</i> [IN(7)S]	<i>m9St</i> [IN(7)]	<i>m9St</i> [IN(1)a]	<i>m9St</i> [IN(1)b]	<i>m9St</i> [IN(3)]	<i>m9St</i> [IS]
N1-C2	1.345	1.342	1.341	1.345	1.347	1.350	1.342	1.345
N1-C6	1.335	1.338	1.340	1.335	1.340	1.337	1.337	1.337
C2-N3	1.338	1.339	1.338	1.338	1.334	1.335	1.341	1.338
C2-H11	1.087	1.087	1.087	1.087	1.087	1.086	1.086	1.087
N3-C4	1.333	1.338	1.331	1.332	1.334	1.333	1.334	1.333
C4-C5	1.407	1.406	1.407	1.407	1.407	1.407	1.406	1.407
C4-N9	1.377	1.370	1.379	1.378	1.376	1.376	1.375	1.377
C5-C6	1.402	1.402	1.410	1.403	1.403	1.402	1.403	1.403
C5-N7	1.383	1.381	1.389	1.384	1.382	1.382	1.383	1.383
C6-S12	1.768	1.766	1.761	1.768	1.765	1.766	1.765	1.767

N7-C8	1.311	1.315	1.312	1.314	1.310	1.311	1.310	1.310
C8-N9	1.379	1.376	1.372	1.374	1.380	1.380	1.381	1.380
C8-H14	1.082	1.082	1.081	1.082	1.082	1.082	1.082	1.082
N9-H13	1.009	1.023	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009	1.009
S12-H10	1.350	1.350	1.371	1.349	1.351	1.350	1.350	1.346
H15-O17		0.966	0.981	0.973	0.965	0.974	0.973	0.966
H16-O17		0.979	0.966	0.965	0.975	0.965	0.964	0.966

Tabla 6.6. Ángulos internos (°) de los tautómeros m17

Ángulos internos	m17	m17 [IN(7)S]	m17 [IN(1)S]	m17 [IN(3)]	m17 [IN(9)]	m17 [IN(3)N(9)]
N1-C2-N3	125.3	125.0	125.8	124.8	125.2	125.0
C2-N3-C4	113.7	113.9	113.6	114.3	113.6	113.8
N3-C4-C5	123.2	123.5	123.1	122.9	123.4	123.4
C2-N1-C6	125.3	125.4	124.4	125.5	125.3	125.5
N1-C6-C5	109.1	109.8	110.1	109.1	109.1	109.0
C4-C5-C6	123.4	122.4	123.0	123.5	123.3	123.3
C4-C5-N7	105.3	105.4	105.3	105.2	105.4	105.3
C6-C5-N7	131.2	132.2	131.7	131.3	131.3	131.4
C5-N7-C8	106.2	105.8	106.2	106.3	106.6	106.5
N3-C4-N9	126.2	125.9	126.4	126.4	126.3	126.0
C5-C4-N9	110.6	110.6	110.6	110.8	110.2	110.6
C4-N9-C8	104.3	103.9	104.3	104.2	104.8	104.5
N7-C8-N9	113.5	114.3	113.6	113.5	113.0	113.2
C2-N1-H10	119.3	119.2	119.5	119.0	119.2	119.1
C6-N1-H10	115.4	115.4	116.1	115.5	115.4	115.4
N1-C2-H11	114.9	115.0	114.7	116.8	114.9	115.1
N3-C2-H11	119.8	120.1	119.5	118.5	119.8	119.8
N1-C6-S12	123.1	120.4	123.9	123.1	123.1	123.2
C5-C6-S12	127.8	129.8	126.0	127.8	127.8	127.8
C5-N7-H13	125.0	125.5	125.1	125.0	125.0	125.1
C8-N7-H13	128.7	128.7	128.7	128.7	128.4	128.5
N7-C8-H14	121.6	121.3	121.5	121.7	123.6	121.9
N9-C8-H14	124.9	124.4	124.8	124.8	123.5	124.9
H15-O17-H16		103.8	103.8	103.5	103.4	101.2

Tabla 6.7. Ángulos internos (°) de los tautómeros m19

Ángulos internos	<i>m19</i>	<i>m19</i> [1N(1)S]	<i>m19</i> [1N(3)N(9)]	<i>m19</i> [1N(7)]	<i>m19</i> [1N(7)S]	<i>m19</i> [1N(3)]
N1-C2-N3	124.6	125.3	124.3	124.7	124.7	124.2
C2-N3-C4	111.8	111.6	112.2	111.9	111.9	112.3
N3-C4-C5	128.2	128.0	127.9	128.1	128.1	127.8
C2-N1-C6	126.6	125.5	126.8	126.4	126.5	126.7
N1-C6-C5	109.6	110.7	109.7	109.6	109.7	109.7
C4-C5-C6	119.1	118.8	119.1	119.3	119.3	119.3
C4-C5-N7	110.6	110.6	110.1	110.2	110.3	110.5
C6-C5-N7	130.3	130.6	130.8	130.5	130.5	130.2
C5-N7-C8	104.6	104.6	104.5	105.1	105.0	104.7
N3-C4-N9	126.5	126.8	126.1	126.6	126.6	126.9
C5-C4-N9	105.2	105.2	106.0	105.3	105.3	105.3
C4-N9-C8	106.4	106.4	105.9	106.7	106.6	106.3
N7-C8-N9	113.1	113.2	113.4	112.6	112.8	113.1
C2-N1-H10	119.2	118.7	119.1	119.2	119.1	149.8
C6-N1-H10	114.2	115.7	114.1	114.4	114.5	114.3
N1-C2-H11	115.7	115.3	115.9	115.7	115.7	117.4
N3-C2-H11	119.7	119.4	119.8	119.7	119.7	118.4
N1-C6-S12	120.4	121.6	120.1	120.7	120.4	120.4
C5-C6-S12	130.0	127.6	130.2	129.6	129.9	129.9
C4-N9-H13	125.7	125.8	122.3	125.8	125.8	126.0
C8-N9-H13	127.9	127.8	131.8	127.5	127.6	127.6
N7-C8-H14	125.3	125.3	125.0	123.9	125.3	125.4
N9-C8-H14	121.6	121.5	121.6	123.5	122.0	121.5
H15-O17-H16		103.6	104.5	103.2	101.5	103.8

Tabla 6.8. Ángulos internos (°) de los tautómeros m9Sc

Distancias internos	<i>m9Sc</i>	<i>m9Sc</i> [1N(3) N(9)]	<i>m9Sc</i> [1N(1)S]	<i>m9Sc</i> [1N(7)a]	<i>m9Sc</i> [1N(7)b]	<i>m9Sc</i> [1N(1)]	<i>m9Sc</i> [1N(3)]	<i>m9Sc</i> [1S]
N1-C2-N3	128.2	127.8	128.1	128.2	128.2	127.7	127.7	128.3
C2-N3-C4	111.6	112.0	111.6	111.7	111.6	111.8	112.3	111.6
N3-C4-C5	126.7	126.4	126.8	126.6	126.8	126.8	126.1	126.7
C2-N1-C6	118.5	118.7	119.3	118.5	118.8	119.1	118.7	118.6
N1-C6-C5	119.5	119.6	118.2	119.4	119.0	119.0	119.5	119.3
C4-C5-C6	115.4	115.4	116.1	115.5	115.7	115.6	115.6	115.5
C4-C5-N7	111.1	110.6	111.0	110.7	110.6	111.1	111.0	111.1
C6-C5-N7	133.5	134.0	132.9	133.8	133.8	133.2	133.4	133.4
C5-N7-C8	104.0	103.9	104.1	104.5	104.6	104.0	104.1	104.1
N3-C4-N9	128.7	128.2	128.5	128.7	128.5	128.7	129.1	128.7
C5-C4-N9	104.6	105.4	104.7	104.7	104.8	104.6	104.7	104.6
C4-N9-C8	106.5	106.0	106.5	106.8	106.7	106.5	106.4	106.5

N7-C8-N9	113.8	114.1	113.7	113.3	113.3	113.7	113.7	113.8
N7-C8-H14	124.9	124.6	125.0	123.5	124.9	125.0	125.1	125.0
N9-C8-H14	121.3	121.3	121.3	123.2	121.7	121.3	121.2	121.3
N1-C2-H11	115.5	115.8	115.4	115.5	115.5	114.6	116.8	115.5
N3-C2-H11	116.3	116.4	116.5	116.3	116.3	117.7	115.4	116.2
N1-C6-S12	119.7	119.6	121.0	119.7	119.6	120.3	119.7	119.8
C5-C6-S12	120.9	120.9	120.8	120.9	121.4	120.7	120.8	120.8
C4-N9-H13	125.9	122.0	125.9	125.9	125.9	125.9	126.2	125.9
C8-N9-H13	127.6	131.9	127.6	127.3	127.4	127.6	127.4	127.6
C6-S12-H10	93.5	93.6	94.3	93.6	92.8	94.0	93.5	94.6
H15-O17-H16		104.3	104.1	103.4	103.2	103.5	103.5	103.6

Tabla 6.9. Ángulos internos (°) de los tautómeros m9St

Distancias internos	<i>m9St</i>	<i>m9St</i> [IN(3) N(9)]	<i>m9St</i> [IN(7)S]	<i>m9St</i> [IN(7)]	<i>m9St</i> [IN(1)a]	<i>m9St</i> [IN(1)b]	<i>m9St</i> [IN(3)]	<i>m9St</i> [IS]
N1-C2-N3	128.3	127.9	128.2	128.1	128.0	127.8	127.8	128.3
C2-N3-C4	111.6	112.1	111.3	111.7	111.7	111.8	112.2	111.6
N3-C4-C5	126.6	126.2	127.1	126.7	126.6	126.7	126.1	126.6
C2-N1-C6	118.5	118.7	119.4	118.6	119.1	119.0	118.6	118.5
N1-C6-C5	119.5	119.6	118.4	119.5	118.8	119.1	119.6	119.4
C4-C5-C6	115.5	115.5	115.6	115.5	115.9	115.7	115.7	115.6
C4-C5-N7	111.2	110.7	110.1	110.7	111.1	111.2	111.1	111.1
C6-C5-N7	133.3	133.8	134.3	133.9	133.0	133.1	133.3	133.3
C5-N7-C8	104.0	103.9	104.9	104.5	104.1	104.0	104.1	104.1
N3-C4-N9	128.9	128.5	127.9	128.7	128.8	128.8	129.2	128.8
C5-C4-N9	104.5	105.3	105.0	104.7	104.6	104.5	104.7	104.6
C4-N9-C8	106.6	106.1	106.8	106.9	106.6	106.6	106.5	106.5
N7-C8-N9	113.7	114.0	113.2	113.3	113.6	113.7	113.6	113.7
N1-C2-H11	115.6	115.9	115.6	115.6	115.5	114.4	116.5	115.6
N3-C2-H11	116.2	116.3	116.2	116.3	116.5	117.8	115.7	116.1
N7-C8-H14	125.0	124.7	125.0	123.6	125.0	125.0	125.1	125.0
N9-C8-H14	121.3	121.4	121.8	123.2	121.3	121.3	121.3	121.3
N1-C6-S12	117.4	117.3	115.6	116.9	118.1	117.8	117.4	117.3
C5-C6-S12	123.1	123.1	126.0	123.6	123.2	123.2	123.1	123.4
C4-N9-H13	126.0	122.1	125.7	125.9	126.0	125.9	126.1	126.0
C8-N9-H13	127.5	131.8	127.5	127.2	127.5	127.6	127.3	127.5
C6-S12-H10	94.7	94.6	98.2	95.1	93.6	94.6	94.7	95.8
H15-O17-H16		103.5	104.8	103.6	103.3	103.1	105.0	103.6

6.3. Apéndice III

Tabla 4.10. Energías libres de interacción a 298.15 K para las ternas 6-mercaptopurina-2H₂O y energías libres relativas al tautómero más estable.

Grupo estructural	G _{int} (kcal/mol)	G relativas (kcal/mol)
<i>m17[2N(1)SN(7)S]</i>	-6.71	0.00
<i>m17[2N(1)SO]</i>	-6.08	0.64
<i>m17[2N(7)SO]</i>	-5.72	0.99
<i>m17[2N(7)SN(3)N(9)]</i>	-2.17	4.54
<i>m17[2N(7)SN(3)]</i>	-2.13	4.58
<i>m17[2N(7)SN(9)]</i>	-2.14	4.57
<i>m17[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-1.13	5.58
<i>m17[2N(1)SN(9)]</i>	-1.25	5.46
<i>m17[2N(9)C(8)O]</i>	-1.13	5.58
<i>m17[2N(9)O]</i>	1.98	8.70
<i>m17[2N(3)N(9)O]</i>	1.99	8.71
<i>m17[2N(3)N(9)]</i>	3.91	10.62
<i>m19[2N(1)SO]</i>	-6.46	3.25
<i>m19[2N(3)N(9)O]</i>	-6.10	3.61
<i>m19[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-5.00	4.70
<i>m19[2N(1)SN(7)S]</i>	-2.21	7.49
<i>m19[2N(1)SN(7)]</i>	-1.78	7.93
<i>m19[2N(7)C(8)O]</i>	-2.32	7.38
<i>m19[2N(7)SN(3)N(9)]</i>	-0.63	9.08
<i>m19[2N(1)SN(3)]</i>	-0.19	9.51
<i>m19[2N(3)N(9)N(7)]</i>	0.04	9.75
<i>m19[2N(7)O]</i>	0.15	9.86
<i>m19[2N(7)SO]</i>	1.89	11.60
<i>m19[2N(3)N(7)S]</i>	4.09	13.80
<i>m9Sc[2N(3)N(9)O]</i>	-7.66	3.43
<i>m9Sc[2N(1)SN(3)N(9)]</i>	-1.52	9.57
<i>m9Sc[2N(3)N(9)N(7)]</i>	0.10	11.19
<i>m9Sc[2N(3)N(9)N(1)]</i>	0.46	11.55
<i>m9Sc[2N(3)N(9)S]</i>	1.44	12.53
<i>m9Sc[2N(1)SN(7)]a</i>	2.41	13.51
<i>m9Sc[2N(1)SN(7)]b</i>	3.15	14.25
<i>m9Sc[2N(7)O]</i>	3.68	14.77
<i>m9St[2N(3)N(9)O]</i>	-5.07	5.60
<i>m9St[2N(7)SN(3)N(9)]</i>	-2.50	8.17
<i>m9St[2N(7)SO]</i>	0.55	11.22
<i>m9St[2N(3)N(9)N(1)]a</i>	0.41	11.08

<i>m9St[2N(3)N(9)N(1)]b</i>	0.38	11.05
<i>m9St[2N(3)N(9)S]</i>	1.62	12.29
<i>m9St[2N(7)SN(1)]a</i>	3.18	13.85
<i>m9St[2N(7)SN(1)]b</i>	3.16	13.83
<i>m9St[2N(1)O]a</i>	4.15	14.82
<i>m9St[2N(1)O]b</i>	4.53	15.19
<i>m9St[2N(1)S]</i>	6.30	16.97
<i>m9St[2N(3)S]</i>	6.73	17.40

6.4. Apéndice IV

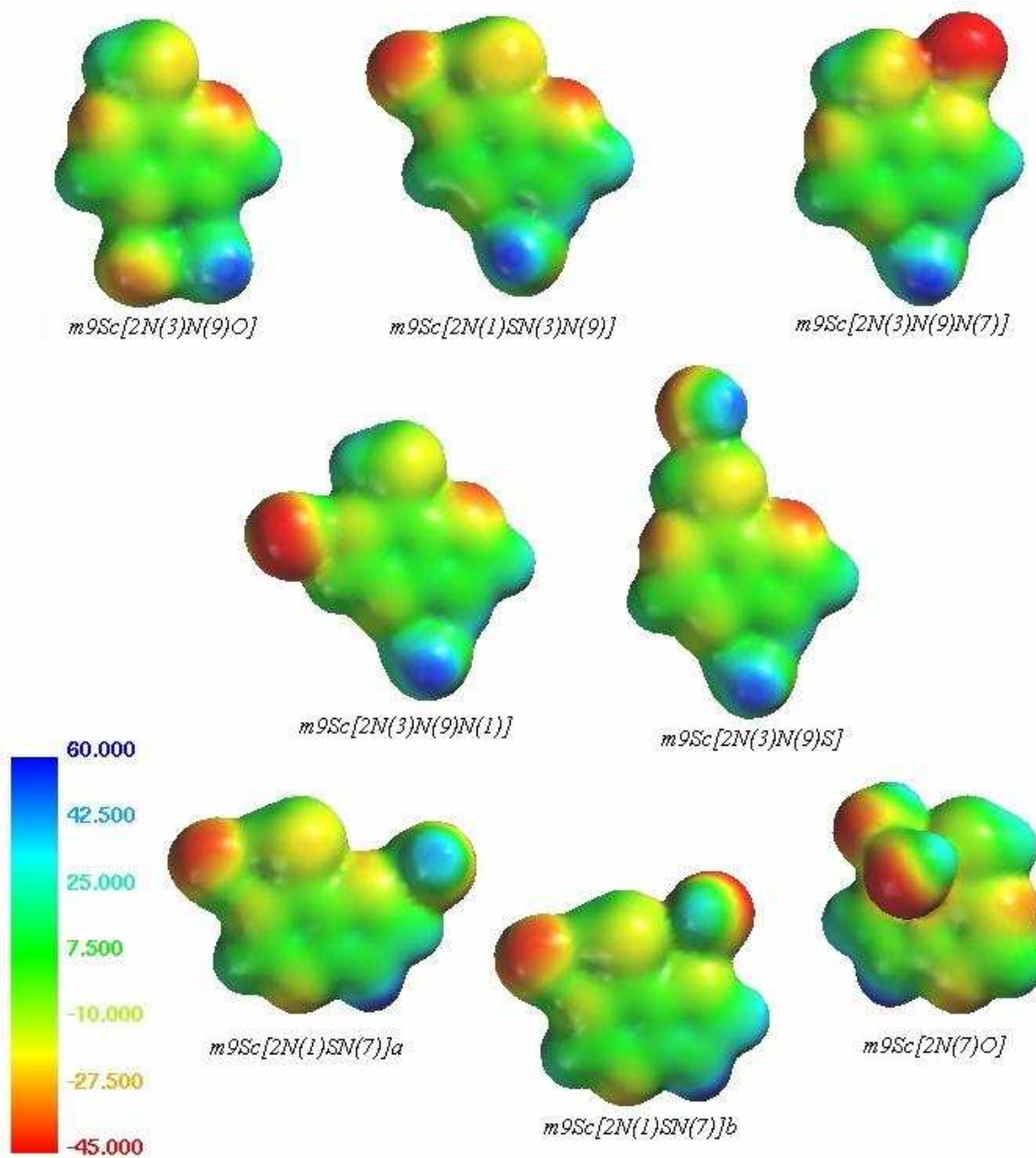


Figura 6.1 Potenciales electrostáticos moleculares (de 60 a -45 kcal/mol) de las ternas m9Sc-2H₂O.

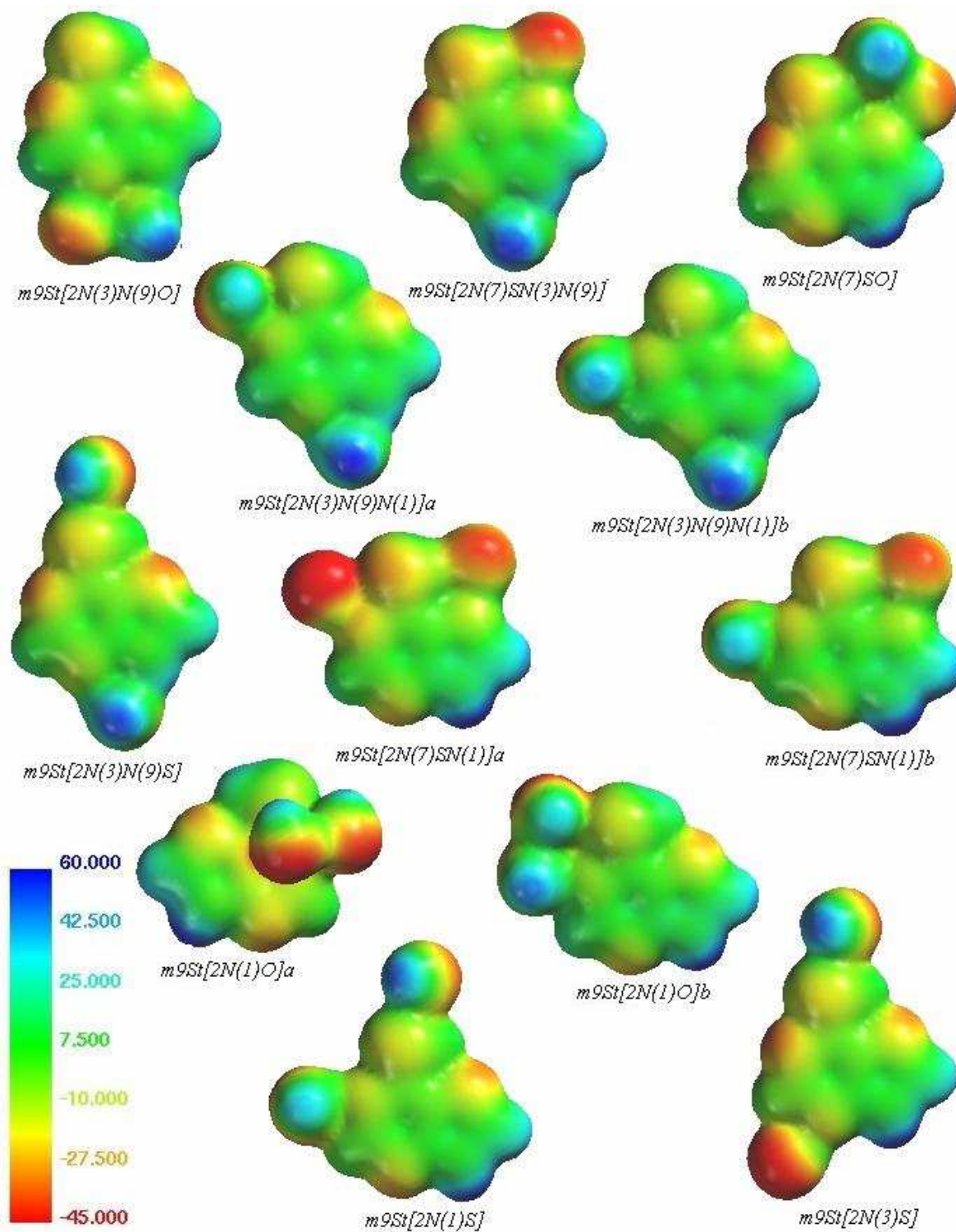


Figura 6.2 Potenciales electrostáticos moleculares (de 60 a -45 kcal/mol) de las ternas $m9St-2H_2O$.

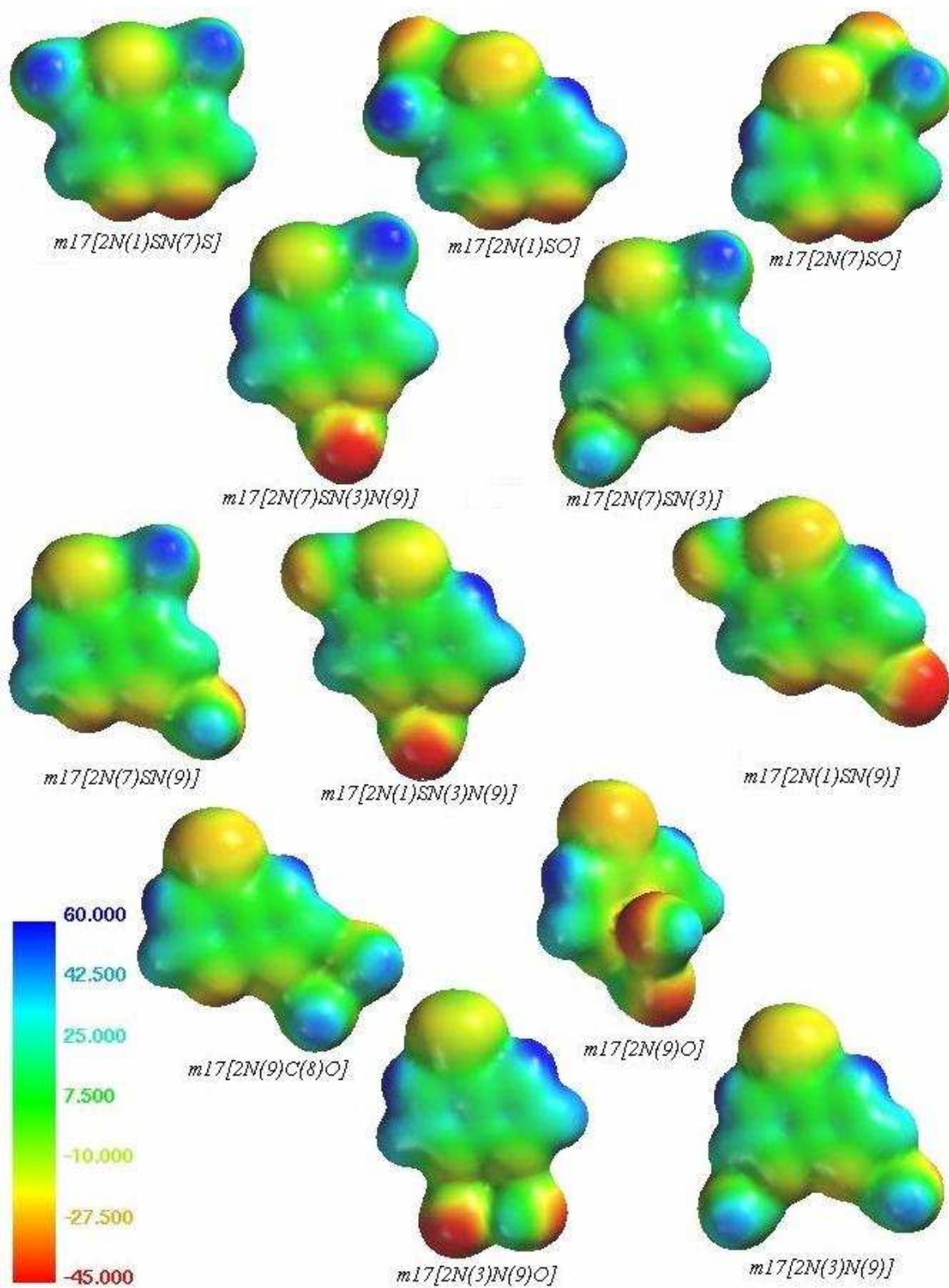


Figura 6.3 Potenciales electrostáticos moleculares (de 60 a -45 kcal/mol) de las ternas $m17-2H_2O$.

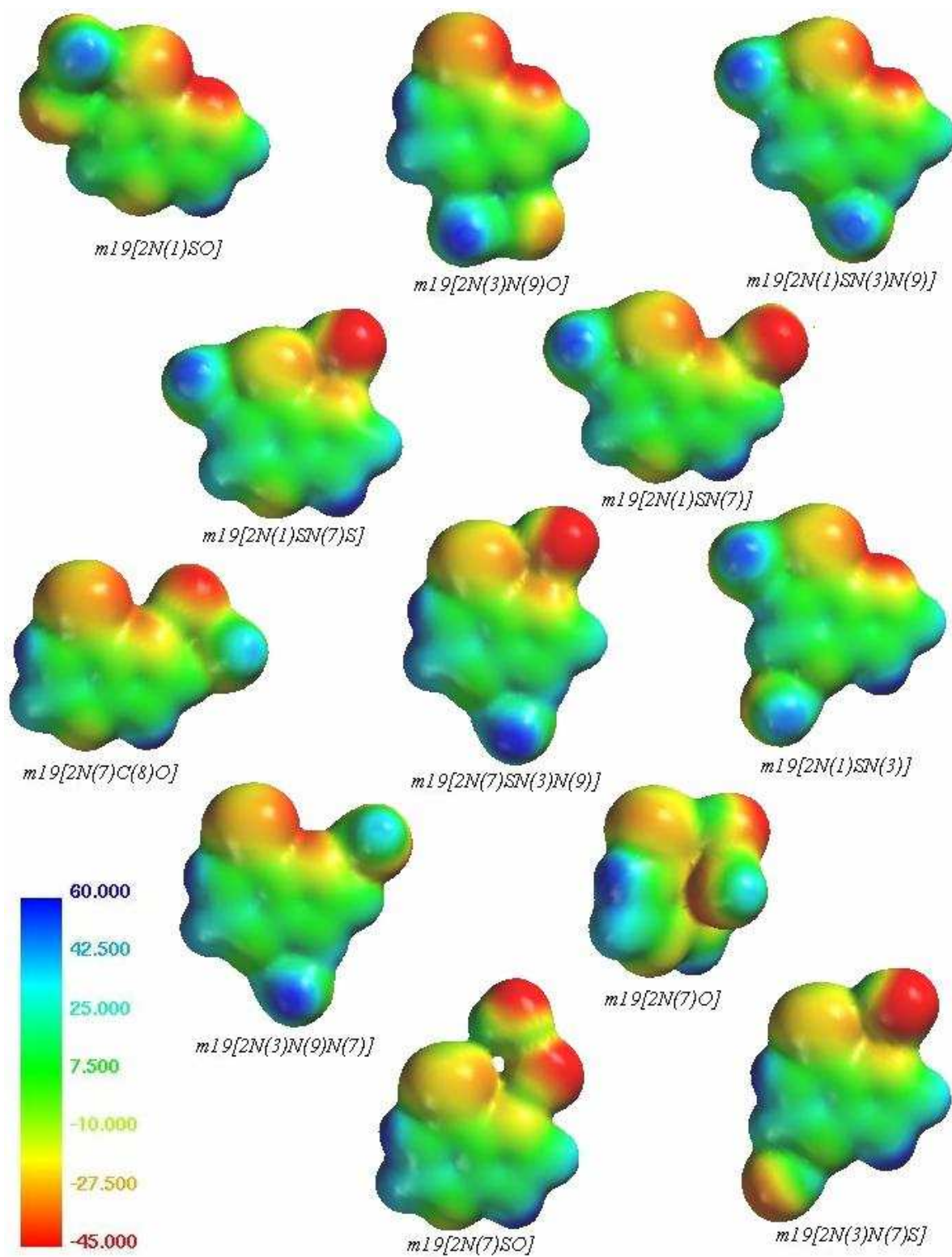


Figura 6.4 Potenciales electrostáticos moleculares (de 60 a -45 kcal/mol) de las ternas m19-2H₂O.

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) Marx, V. *Chemical and Engineering News*, 2005, 83(25), 86.
- (4) Burchenal, J. H.; Murphy, M.L; Ellison, R. R; Sykes, M.P.; Tan , T. C.; Leone, L. A.; Kamofsky, D. A.; Craver, L F.; Dargeon, H. W.; y Rhoads, C. P. *Blood*, 1953, 8, 965.
- (5) Elion, G.B.; Burgi, E.; Hitchings, G.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 411.
- (6) Hitchings, G.H.; Elion, G.B. *Cancer Res.* 1985, 45, 2415.
- (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. *Haematologica*, 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, 44.
- (9) Zimm, S.; Reaman, G.; Murphy, R.F.; Poplack, D.G. *Cancer Res.*, 1986, 46, 1495.
- (10) Freigeiro, D.; Scaglione, C.; Santarelli, M.T.; Sackmann Muriel, F.; Jiménez, E.; Pavlovsky, S.; et al. *Sangre* 1989, 34, 221.
- (11) Kim, P. S.; Zlataníc, J.; Korclítz, B.I.; Gleim, G. W. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94(11), 3254.
- (12) Achkar, J.P.; Hanauer, S.B. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95(5), 1139.
- (13) Boulton-Jones, J. R.; Pritchrd, K.; Mahmoud, A. A. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000, 14(12), 1561.
- (14) Silver, K.G.; Sloan, K.B.; Waranis, R.P.; Saab, A. *J. Heterocyclic Chem.* 1988, 25, 1077.
- (15) Townsend, L B. y Robins, R K. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 990.
- (16) Micheli, V.; Jacomelli, G.; Fioravanti, A.; Morozzi, G.; Marcolongo, R; Pompucci, G. *Clinica Chimica Acta* 1997, 259, 161.
- (17) Nishida, A.; Kubota, T.; Yamada, Y.; Higashi, K.; Kitamura, K., Nakahara, K.; Iga, T. *Clinica Chim. Acta* 2002, 323, 147.
- (18) *CRC Handbook of Nucleobase Complexes*; J. R Lusty, Ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990, Vol.1.
- (19) Dubler, E.; y Gyr, E.; *Inorg. Chem.* 1988, 27, 1466.
- (20) Yamanari, K.; Kida, M.; Yamamoto, M.; Fujihara, T.; Fuyuhíro, A.; Kaizaki, S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1996, 305.
- (21) Aslanidis, P.; Karagiannidis, P.; Akrivos, P. D.; Krebs, B.; Läge, M. *Inorganica Chim. Acta* 1997, 254, 277.
- (22) Acevedo-Chávez, R; Costas, M. E. y Escudero, R . *J. Solid State Chem.*1997, 132, 78.
- (23) Schmalte, H.W.; Gyr, E.; Dubler, E. *Acta Cryst. C*, 2000, C56, 957.
- (24) Bariyanga, J. y Luyt, A. S. *J. Mol. Struc.* 2001, 559, 49.
- (25) Meléndez, E.; Marreno, M.; Rivera, C.; Hemández, E.; Segal, A. *Inorganica Chim. Acta* 2000, 298, 178.
- (26) Pifferi, C. y Cini, R. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1998, 2679.

-
- (27) Lakomska, I.; Pazderski, L.; Sitkowski, J.; Kazerski, L.; Pelezynska, M.; Nasulewicz, A.; Opolski, A.; Szlyk, E.; *J. Mol. Struct.* 2004, 707, 241.
- (28) San Vicente de la Riva, B.; Costa-Fernandez, J. M.; Pereiro, R.; Sanz-Medel, A. *Anal. Chim. Acta* 2002, 451, 203.
- (29) Modal C. B.; Das D.; Das A.K. *Anal. Chim. Acta* 2001, 450, 223.
- (30) Yang, H.; Liu, Y.; Liu, Z.; Yang, Y.; Jiang, J.; Zhang, Z.; Shen, G.; Yu, R. *J. Phys. Chem. B.* 2005, 109, 2739.
- (31) Madueño, R.; Pineda, T.; Sevilla, J.M.; Blázquez, M. *J. Electroanal. Chem.* 2005, 576, 197.
- (32) Szeghalmi, A.V.; Leopold, L.; Pinzaru, S.; Chis, V.; Silaghi-Dumitrescu, I.; Schmitt, M.; Popp, J.; Kiefer, W. *J. Mol. Struct.* 2005, 735, 103.
- (33) Chuan, D.; Li-hua, D.; Yu-xia, W.; Jun-fen, L.; Yun-li, W.; *Spectrochimica Acta Part A*, 2003, 59, 3131.
- (34) Lapinski L.; Nowak M. J.; Kwiatkowski J. S.; Leszczynski J. *J Phys. Chem. A.* 1999, 103, 280.
- (35) Chenon M. T.; Pugmire R. J.; Grant D. M.; Panzica R P.; Townsed L. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 4636.
- (36) Lichtenberg D.; Bergmann F.; Neiman Z. *Isr. J. Chem.* 1972, 10, 805.
- (37) Santhosch C. y Mishra P. C. *Spectrochimica Acta* 1993, 49A, 7, 985.
- (38) Sletten, E.; Sletten, J.; Jensen, L.H. *Acta Cryst.* 1969, B25, 1330.
- (39) Brown G. M. *Acta Cryst.* 1969, B25, 1338.
- (40) Purnell, L.G. y Hodgson, D.J. *Org. Magnetic. Resonance* 1977, 10, 1.
- (41) Ramaekers, R.; Houben, L.; Adamowicz, L.; Maes, G. *Vib. Spectrosc.* 2003, 32, 185.
- (42) Civcir, P. Ü. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2001, 535, 121.
- (43) Contreras, J.G. y Alderete, J. B. *J Mol. Struct. (Theochem)*, 1994, 309, 137.
- (44) Barquera, J. E. "Estudio teórico de propiedades de estructura molecular y electrónica en 6-mercaptapurina" Tesis de Licenciatura UNAM, 2004.
- (45) *CRC Handbook of Chemotherapeutic Agents*; M. Verderame, Ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, 86, Vol. 2.
- (46) Orozco, M. y Luque, F.J. *Chem. Rev.* 2000, 100, 4187.
- (47) Cieplak, P.; Bash, P.; Chandra Singh, U.; Kollman, P.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6283.
- (48) Hanus, M.; Kabelác, M.; Rejnek, J.; Ryjáček, F.; Hobza, P. *J. Phys Chem. B.* 2004, 108, 2087.
- (49) Kushwaha, P.S.; Kumar, A.; Mishra, P.C. *Spectrochimica Acta Part A.* 2004, 60, 719.
- (50) Shukla, M.K.; Mishra, S. K.; Kumar, A.; Mishra, P.C. *J. Comput. Chem.* 2000, 21, 826.
- (51) Alhambra, C.; Luque, F.J.; Estelrich, J.; Orozco, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 969.
- (52) Shukla, M.K. y Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A.* 2000, 104, 3021.
- (53) Shukla, M.K. y Leszczynski, J. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 2000, 529, 99.
- (54) Poltev, V. I.; Malenkov, G. G.; Gonzalez, E.J.; Taplukhin, A.V.; Penke, B.; Timár, Z. *New J. Chem.* 2002, 26, 1503.
- (55) Stewart, M. J.; Leszczynski, J.; Rubin, Y. V.; Blagui, Y. P. *J. Phys. Chem. A.* 1997, 101, 4753.
- (56) Shishkin, O. V.; Sukhanov, O. S.; Gorb, L.; Leszczynski, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002, 4, 5359.

-
- (57) Gorb, L. y Leszczynski, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 5024.
- (58) Ramaekers, R.; Maes, G.; Adamowicz, L.; Dkhissi, A. *J. Mol. Struct.* 2001, 506, 205.
- (59) Ramaekers, R.; Dkhissi, A.; Adamowicz, L.; Maes, G. *J. Phys. Chem.* 2002, 106, 4502.
- (60) San Román – Zimbrón M.L.; Costas M.E.; Acevedo-Chávez, R.; *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 2004, 711, 83.
- (61) *Reviews in Computational Chemistry*; Kenny B. Lipkowitz y Donald B. Boyd, Ed. VCH Publishers Inc., 1991, Vol. 2.
- (62) Koch W.; Holthausen M. C. *A Chemists guide to density functional theory*. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2000 y referencias.
- (63) Cramer, C. J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*. Ed. Wiley, England, 2002 y referencias.
- (64) Hehre, W. J. *A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations*. Ed. Wave function, U.S.A. y referencias.
- (65) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.
- (66) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of atoms and molecules*. Ed. Oxford University Press, U. S. A. y referencias.
- (67) Meyer, I. *Int J. Quantum Chem.* 1983, 23, 341.
- (68) Bende, A.; Knapp-Mohammady, M.; Suhai, S. *Int. J. Quantum Chem.* 2003, 92, 152.
- (69) Bende, A.; Vibók, A.; Halász, G. J.; Suhai, S. *Int. J. Quantum Chem.* 2004, 99, 585.
- (70) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* 1970, 19, 553.
- (71) Olivares del Valle, F. J.; Tolosa, S.; Esperilla, J. J.; Ojalvo, E. A.; Requena, A. *J. Chem. Phys.* 1986, 84, 5077.
- (72) Daudey, J. P.; Claverie, P.; Malrieu, J. P. *Int. J. Quantum Chem.* 1974, 8, 1.
- (73) *Ab Initio Methods in Quantum Chemistry*; K. P. Lawley Ed. John Wiley & Sons Ltd., 1987, Vol. 2.
- (74) Tao, F. *Int. Rev. Phys. Chem.* 2001, 20, 617.
- (75) Masamura, M. *Theor. Chem. Acc.* 2001, 106, 301.
- (76) Van Duijneveldt, F. B.; van de Rijdt, J. G. C. M.; van Lenthe, J. H. *Chem. Rev.* 1994, 94, 1873.
- (77) Valiron, P. y Mayer, I. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 275, 46.
- (78) Wiczorek, R.; Haskamp, L.; Dannenberg, J.J. *J. Phys. Chem.* 2004, 108, 6713.
- (79) Chaudhari, A. y Lee, S. *J. Chem. Phys.* 2004, 120, 7464.
- (80) Senent, M. L. y Wilson, S. *Int. J. Quantum Chem.* 2001, 82, 282.
- (81) Week, G.; Milet, A.; Moszynski, R.; Kochanski, E. *J. Phys. Chem.* 2002, 106, 12084.
- (82) Scrocco, E.; Tomasi, J. *Adv. Quantum Chem.* 1978, 11, 115.
- (83) Náray-Szabó, G. y Ferenczy, G. G. *Chem. Rev.* 1995, 95, 829.
- (84) Politzer, P. y Murray, J. S. *Theor. Chem. Acc.* 2002, 108, 134.
- (85) *Quantitative treatment of solute/solvent interactions*, P. Polotzer y J. S. Murray Ed. Elsevier, 1994.
- (86) Francl, M. M. *J. Phys. Chem.* 1985, 89, 428.
- (87) Alkorta, I. y Perez, J. J. *Int. J. Quantum Chem.* 1996, 57, 123.
- (88) Besler, B. H.; Merz, K. M.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* 1990, 11, 361.
- (89) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; 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.; Cuí, 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.
- (90) Spartan 5.0. Wavefunction Inc., Irvine, CA, USA 1997.
- (91) Fu, A.; Du, D.; Zhou, Z. *J. Mol. Struct. Theochem.* 2003, 626, 231.
- (92) Pakiar, A. H. y Mohajeri, A. *Int. J. Quant. Chem.* 2004, 97, 865.