



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

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

Estudio Teórico de Sistemas de Interés Biológico:  
Interacción de Metales Tóxicos y No Tóxicos  
con Citosina

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Marco Vinicio Vázquez González



Tutora: Dra. Ana María Martínez Vázquez

Año MMVII



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.

**LIC. BALFRED SANTAELLA HINOJOSA**  
**Coordinador de la Unidad de Administración del Posgrado**  
**Presente**

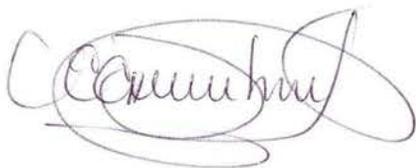
Me es grato informarle que el alumno **MARCO VINICIO VÁZQUEZ GONZÁLEZ**, con número de cuenta 501107042, presentará su examen para optar por el grado de Doctor en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado "**Estudio teórico de sistemas de interés biológico: interacción de metales tóxicos y no-tóxicos con citosina**", ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Hugo Torrens Miquel	Facultad de Química, UNAM
Primer vocal	Dr. Ignacio Luis Garzón Sosa	Instituto de Física, UNAM
Segundo vocal	Dr. Roberto Salcedo Pintos	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM
Tercer vocal	Dra. Rubicelia Vargas Fosada	UAM-Iztapalapa
Secretario	Dra. Laura María Gasque Silva	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. J. Jesús Hernández Trujillo	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Arturo Rojo Domínguez	UAM-Iztapalapa

**Nota: Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma**

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cd. Universitaria, D.F. a 14 de marzo de 2007.  
A t e n t a m e n t e.



**DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS**  
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Interesado  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

# Agradecimientos

Este trabajo pudo realizarse en parte gracias al patrocinio de la *Dirección General de Apoyo al Personal Académico*, (DGAPA) y el *Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica* (PAPIIT), a través de la beca de proyecto no. *IN124602-3*, a la beca no. *69878* otorgada por el *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología* (CONACyT), y a los recursos proporcionados por el Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM). Un especial reconocimiento para mi tutora, la *Dra. Ana María Martínez Vázquez* y para los miembros de mi Comité Tutelar: *Dr. Carlos Amador Bedolla* y *Dr. Arturo Rojo Domínguez*. No habría sido posible llegar al término de esta empresa sin la guía oportuna, franca y cordial que me brindaron incondicionalmente a lo largo de mi formación.

El estudio presentado en el Capítulo 3 de este documento es el resultado del trabajo realizado durante una visita al Laboratorio de Química Computacional del Dr. J. V. Ortiz, en Kansas State University (KSU), gracias a los apoyos del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas (PCQ), CONACyT y The National Science Foundation of the United States of America (NSF) (proyecto CHE-0451810). A los investigadores de KSU: la Dra. O. Dolgounitcheva y el Dr. V. G. Zakrzewski, debo un agradecimiento por las muchas y valiosas conversaciones, y por los esfuerzos que hicieron para hacer mi visita más cómoda y productiva.

Por último, un reconocimiento a los académicos designados como Jurado para mi examen de grado: Dra. Laura Gasque Silva, Dra. Rubicelia Vargas Fosada, Dr. Luis Ignacio Garzón Sosa, Dr. Jesús Hernández Trujillo, Dr. Arturo Rojo Domínguez, Dr. Roberto Salcedo Pintos, y Dr. Hugo Torrens Miquel, quienes desarrollaron su labor de manera crítica, constructiva y humana, en tiempo récord, haciendo posible para mí alcanzar las metas que me había propuesto.

# Dedicatoria

A mis padres, quienes nunca dejaron de creer en mí. A mis hermanos, los primeros amigos que conocí.  
A mis amigos, los hermanos que la vida me dió. A mis maestros, cuyo ejemplo espero seguir dignamente.

# Índice general

<b>1. Interacción de metales con el ADN</b>	<b>1</b>
1.1. La estructura molecular del ADN . . . . .	3
1.2. La doble hélice . . . . .	5
1.3. Puentes de hidrógeno . . . . .	6
1.4. Tautomería de bases nitrogenadas . . . . .	7
1.5. Hipótesis iniciales . . . . .	9
1.6. Metales con bases nitrogenadas . . . . .	10
1.7. Citosinatos . . . . .	10
1.8. Objetivos de este estudio . . . . .	12
1.9. Metodología de trabajo . . . . .	13
1.10. Plan de la obra . . . . .	14
Referencias bibliográficas . . . . .	19
<b>2. Fundamentos teóricos</b>	<b>20</b>
2.1. Modelos teóricos . . . . .	20
2.2. El problema electrónico . . . . .	26
2.3. El método de Hartree-Fock . . . . .	27
2.4. Métodos Post Hartree-Fock . . . . .	33
2.4.1. Interacción de configuraciones . . . . .	34
2.4.2. Teoría de perturbaciones . . . . .	35
2.5. Teoría de funcionales de la densidad . . . . .	44

2.6. Funciones de Green . . . . .	50
2.7. Aplicación a la química . . . . .	57
2.7.1. Modelos . . . . .	57
2.7.2. Conjunto de bases . . . . .	58
2.7.3. Optimización de geometría . . . . .	62
2.7.4. Análisis vibracional . . . . .	65
2.7.5. Análisis de Mulliken . . . . .	67
Referencias bibliográficas . . . . .	73
<b>3. Citosina y sus especies aniónicas</b>	<b>74</b>
3.1. Citosina . . . . .	76
3.2. Citosinatos . . . . .	78
3.2.1. Estructura de las especies optimizadas de Cito <sup>-</sup> . . . . .	79
3.2.2. Espectros de ionización fotoelectrónica de Cito <sup>-</sup> . . . . .	82
Referencias bibliográficas . . . . .	93
<b>4. Estructura y reactividad de compuestos metálicos de citosina</b>	<b>94</b>
4.1. Validación de Métodos . . . . .	96
4.2. Estructura de citosina-Ca . . . . .	97
4.3. Cationes de citosina-Ca . . . . .	99
4.4. Aniones de citosina-Ca . . . . .	100
4.5. Análisis de cargas electrostáticas . . . . .	102
4.6. Análisis de orbitales moleculares . . . . .	103
4.7. Citosina-Zn y citosina-Cd . . . . .	106
4.8. Energías de ionización . . . . .	108
4.9. Estabilidad de compuestos citosina-Metal . . . . .	110
Referencias bibliográficas . . . . .	124
<b>5. Conclusiones</b>	<b>125</b>
<b>Epílogo</b>	<b>128</b>

# Capítulo 1

## Interacción de metales con el ADN

El genoma humano consta de 23 pares de cromosomas que sólo se hacen visibles en forma de masas compactas de alrededor de  $3 \times 10^{-6}$ m, al comienzo de la división celular. Para unos la clave última de todo lo que nos define como individuos; para otros tan sólo una “lista de partes” cuya reunión apenas nos dice algo de los elementos estructurales del cuerpo humano.

La arquitectura vital del cuerpo humano está íntimamente ligada al alfabeto químico del ADN, escrito en tan solo cuatro *letras*, o bloques constitutivos, los nucleótidos de adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Esta macromolécula encierra los secretos de la química de la vida y con ellos el conocimiento de nuestras debilidades y fortalezas, como la respuesta del sistema inmunológico a los ataques de agentes patógenos. Conocer estas claves podría impulsar el diseño de medicamentos más selectivos y de pruebas más confiables para la detección temprana de enfermedades, y contribuir a aumentar nuestra comprensión de otros procesos vitales, como los mecanismos de acción de drogas y venenos; todos estos tópicos son sólo algunos de los terrenos activos de la investigación médica. Sin embargo, otras áreas de la ciencia indirectamente relacionadas con la medicina —como la ciencia de los materiales— también encuentran interesantes las propiedades de esta mara-

villosa biomolécula. En particular el fenómeno de transferencia de carga a través de las hebras de ADN.

Por otra parte, la corteza terrestre y los océanos son fuentes abundantes de una variedad de minerales ricos en compuestos metálicos; su descubrimiento y posterior explotación modificó el rumbo de la civilización humana. Aditivos para la industria de alimentos, materias primas de la industria metalúrgica, pigmentos para la industria de pinturas y cosméticos, catalizadores para la industria química, son algunos de los usos comunes de los compuestos metálicos que los colocan en nuestro entorno inmediato, con lo cual se pueden tener problemas de contaminación por la acumulación de diversos metales.

Los metales y sus compuestos con moléculas orgánicas desempeñan papeles de gran importancia en el desarrollo de las funciones vitales de la célula, pero también pueden actuar como venenos. La participación de iones metálicos en daños ocasionados al ADN se ha observado en procesos degenerativos como la carcinogénesis<sup>[1, 2]</sup>, los desequilibrios metabólicos y otras patologías neuro degenerativas. Se sabe que iones metálicos como Zn(II), Fe(II), Cu(II) y Al(III) participan en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer<sup>[3]</sup>, posiblemente influyendo en la especificidad de enzimas que actúan sobre el ADN al unirse a éste en posiciones particulares<sup>[4, 5, 6]</sup>. Asimismo, la estabilización de tautómeros poco usuales de las bases nitrogenadas bajo diferentes circunstancias<sup>[7, 8, 9]</sup>, ha sido contemplada en la formación de pares de bases anómalos<sup>[10, 11]</sup>, al modificar la capacidad de las bases para protonarse o desprotonarse. Estas formaciones podrían inducir mutaciones puntuales del ADN y, se sugiere<sup>[11]</sup>, podrían explicar el mecanismo de acción detrás de la toxicidad de los metales pesados.

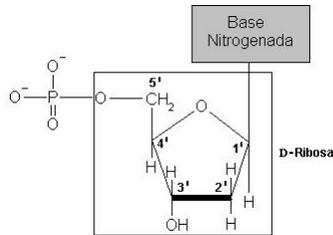
El estudio experimental de la interacción del ADN con metales demanda información estructural y energética que coadyuve en la explicación de sus observaciones<sup>[12, 13]</sup>. De esta forma, el estudio sistemático de la interacción de un grupo selecto de metales con bases nitrogenadas permitirá comprender la reactividad de estos sistemas. De entre los metales, los hay tanto esenciales

como tóxicos, por ejemplo: los elementos calcio (Ca), cobre (Cu) y zinc (Zn) son nutrientes esenciales de la dieta humana. Se encuentran como componentes estructurales (Ca en huesos y dientes), cofactores de enzimas (Cu y Zn, en metaloenzimas), y hasta mensajeros en procesos como la contracción muscular (la liberación de iones  $\text{Ca(II)}$  activa las fuerzas de cohesión molecular puentando las cadenas de actina y miosina para comenzar la contracción del músculo esquelético). Sin embargo, otros elementos como la plata (Ag), el aluminio (Al) y el cadmio (Cd), que son adyacentes en la tabla periódica a los elementos esenciales, son metales con efectos tóxicos. Si estos elementos comparten características de familia, por lo que sus propiedades electrónicas son muy parecidas, y por consiguiente tienen una reactividad semejante, ¿por qué tienen un comportamiento tan distinto en sistemas biológicos?

Con el propósito de aumentar nuestra comprensión sobre la reactividad de metales con bases nitrogenadas mediante un estudio sistemático, se seleccionaron metales de los periodos 3 (Ca, Zn) y 4 (Cd), de los cuales tenemos elementos de los bloques **s** (Ca), y **d** (Zn, Cd) —es decir, cuyos electrones de valencia se encuentran en los niveles *s* y *d*—, de forma que podrán observarse sistemáticamente los cambios en las propiedades electrónicas de los compuestos base-metal respecto de la variación en las propiedades electrónicas de los metales considerados.

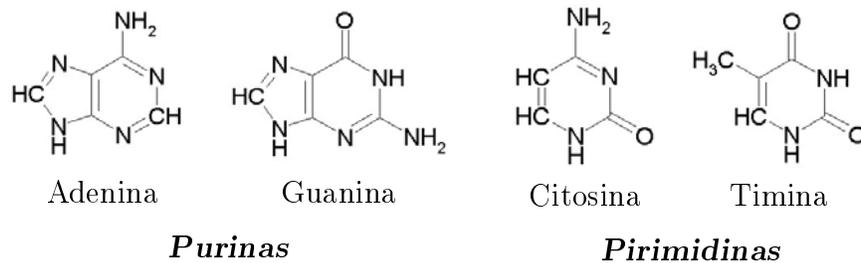
## 1.1. La estructura molecular del ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN), en forma aislada y purificada, se presenta como una hebra de un material viscoso y blancuzco que desenrollada completamente puede alcanzar 2 m de longitud, con un diámetro de 20 Å aproximadamente<sup>[14]</sup>.



**Figura 1-1:** Estructura general de un desoxirribonucleótido (monofosfatado).

Las unidades estructurales del ADN, denominadas *nucleótidos* (véase **Figura 1-1**), son moléculas de 305 a 345 unidades de masa atómica, construidas a partir de una molécula de azúcar de 5 carbonos (2'-desoxi-D-ribosa para el ADN) esterificada con un grupo fosfato ( $PO_4^{3-}$ ) y unida covalentemente en el carbono 1' del azúcar a una base nitrogenada (véase **Figura 1-2**). El ADN posee dos hebras o cadenas de *desoxirribonucleótidos*, complementarias entre sí, esto es, un nucleótido de adenina en la hebra primaria, se une con un nucleótido de timina en la misma posición de la cadena secundaria (A=T), y viceversa (T=A), mientras que a un nucleótido de guanina le corresponde otro de citosina (G≡C), y viceversa (C≡G). Por esta razón, los pares de bases A-T, G-C también se nombran como *bases complementarias*.



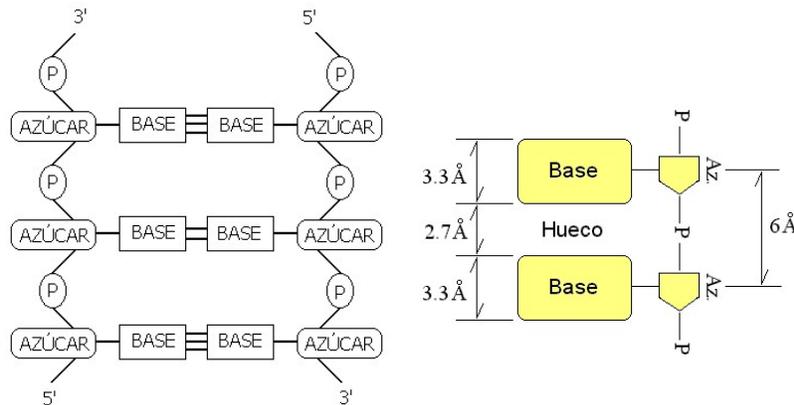
**Figura 1-2:** Bases nitrogenadas que forman la parte estructural de los nucleótidos que forman la doble hélice del ADN.

Las bases nitrogenadas son de dos tipos, a saber, *purínicas* y *pirimidínicas* (véase **Figura 1-2**); característicamente, la proporción de bases en el ADN es idéntica para los pares complementarios G-C y A-T, sin importar la especie

de que se trate. Sin embargo, la composición relativa de bases purínicas y pirimidínicas varía ligeramente según la especie<sup>[15]</sup>.

## 1.2. La doble hélice

El esqueleto covalente del ADN está formado principalmente por los anillos de ribosa unidos covalentemente del carbono 5' de un azúcar al carbono 3' de la siguiente, mediante enlaces fosfodiéster, alternando un azúcar y un fosfato. De esta forma, cada hebra tiene un extremo 5' inicial y uno 3' terminal, mientras que las bases se proyectan como grupos laterales. Entre cada base nitrogenada, que ocupa un espacio de 3.3 Å, se ha medido una distancia uniforme de 2.7 Å, y 6 Å de separación entre cada anillo de azúcar (véase **Figura 1-3**). Al formar la doble hélice característica, las hebras primaria y secundaria corren en sentido *antiparalelo*, de modo tal que mientras una de ellas conserva el sentido habitual de 5' a 3', la hebra complementaria corre en el sentido de 3' a 5'.



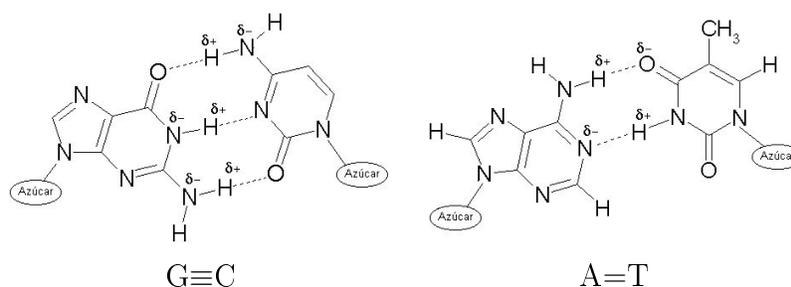
**Figura 1-3:** Apareamiento de bases y dimensiones características en la estructura primaria del ADN<sup>[14]</sup>.

La configuración de doble hélice adoptada por esta *escalera* (véase **Figura 1-3**) se estabiliza por la interacción con el medio acuoso, pues la exposición del esqueleto hidrófilo azúcar-fosfato y el ocultamiento al interior de la

hélice de los anillos hidrofóbicos de las bases nitrogenadas, resulta óptima en las condiciones normales al interior de las células. Aunque podría establecerse algún equilibrio ácido-base entre las formas ionizadas y no-ionizadas de las bases nitrogenadas en el medio acuoso, este fenómeno no participa en la estabilización de la doble hélice, pues alrededor del pH fisiológico (más bien neutro) no hay ionización apreciable de las bases nitrogenadas<sup>[16]</sup>.

### 1.3. Puentes de hidrógeno

La diferencia de electronegatividades entre los átomos de nitrógeno, oxígeno e hidrógeno favorece una ligera asimetría en la distribución de la carga alrededor de estos átomos en las uniones  $O-H$  y  $N-H$ , resultando en una fracción de carga positiva ( $\delta+$ ) sobre el hidrógeno, manteniendo una fracción de carga negativa ( $\delta-$ ) sobre el átomo de nitrógeno u oxígeno, más electronegativo. La doble hélice favorece la cercanía entre los grupos apropiados, dando origen a un tipo de unión débil, muy importante en las biomoléculas: el *puente de hidrógeno*. La guanina (G) y la citosina (C) pueden formar hasta tres puentes de hidrógeno por cada par G-C (véase **Figura 1-4**) La adenina (A) y la timina (T) forman dos puentes de hidrógeno por cada par A-T<sup>[17]</sup>.



**Figura 1-4: Puentes de hidrógeno entre pares de Watson-Crick.** Los puentes de hidrógeno formados entre las bases complementarias estabilizan la estructura de doble hélice.

Las interacciones débiles en conjunto estabilizan las estructuras tridimensionales de enzimas y de los ácidos nucleicos, característica indispensable para

llevar a cabo su función biológica<sup>[17, 15]</sup>. También influyen en la especificidad de las uniones de las enzimas con sus sustratos, y modulan el reconocimiento molecular, para lo cual las moléculas indicadas deben orientarse de modo específico<sup>[18]</sup>. La formación de puentes de hidrógeno entre bases complementarias del ADN es un ejemplo concreto de la relación entre estructura y función biológica<sup>[16]</sup>.

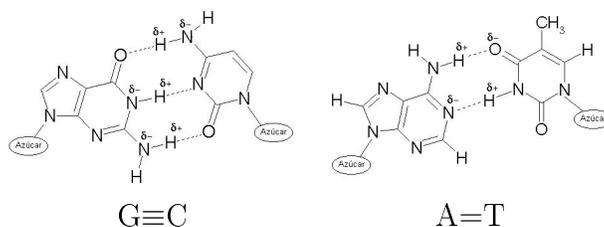
La relación estructura-función es fundamental para que biomoléculas como el ADN<sup>[17, 15]</sup> desempeñen su función, por lo que los factores que la alteran reciben tanta atención como aquellos que la estabilizan. El estudio teórico de la *tautomería* de las bases nitrogenadas es importante debido al efecto de este fenómeno en la formación de puentes de hidrógeno entre las bases complementarias, en el apilamiento de bases y en la formación de complejos con otras biomoléculas mediante puentes de hidrógeno<sup>[16, 19, 20, 21]</sup>.

## 1.4. Tautomería de bases nitrogenadas

La estructura de doble hélice de la molécula de ADN requiere que los puentes de hidrógeno se localicen en puntos específicos de la molécula. Las bases nitrogenadas, no obstante, sufren un tipo de isomería conocido como *tautomería*. Se llama *tautómero* a los isómeros estructurales que existen en equilibrio y rápidamente se convierten de un isómero al otro<sup>[22]</sup>, con un reacomodo intra- o intermolecular, que puede involucrar la migración de uno o más enlaces dobles o fragmentos<sup>[23]</sup>. Las estructuras que se distinguen en el punto de unión de un hidrógeno exhiben el tipo más común de tautomería.

Un ejemplo bien conocido en la química orgánica es la tautomería *ceto-enólica*. En la hidratación de un alquino en medio ácido, el producto esperado es una forma enólica (donde un grupo  $-OH$  está unido a un doble enlace). Sin embargo, el producto obtenido es una forma cetónica (por la presencia del grupo  $-C=O$ ). Entre la forma enólica (formada primero) y la cetónica se establece un equilibrio inmediato.

Los tautómeros de las bases nitrogenadas, compatibles con la estructura de doble hélice de Watson-Crick<sup>[17]</sup> del ADN, forman un grupo conocido como *pares de Watson-Crick*<sup>[15, 17]</sup> (véase **Figura 1-4**).



Bajo circunstancias específicas, distintos tautómeros de las bases de Watson-Crick podrían estabilizarse<sup>[7, 8, 9]</sup> e impedir con ello la formación de la doble hélice de ADN, trayendo consecuencias para los procesos celulares (como la síntesis de elementos estructurales o funcionales, la reproducción) que sostienen la vida. El fenómeno de la tautomerización de las bases nitrogenadas inducida —por ejemplo— por radiaciones o sustancias químicas, podría participar de manera importante en los mecanismos que producen las mutaciones del material genético.

El modelo de Watson-Crick, estabilizado por puentes de hidrógeno entre los pares A-T y G-C, no elimina la posibilidad de formar nuevos puentes de hidrógeno, en tanto permanezcan libres grupos de átomos apropiados para este tipo de unión, como puede suceder con diversos tautómeros. Se sugiere en la literatura<sup>[16, 18]</sup>, por ejemplo, que es precisamente en los sitios libres donde los grupos formadores de puentes de hidrógeno pueden ligarse a una variedad de moléculas convirtiéndose en sitios de reconocimiento molecular. El conocimiento preciso de dichos sitios pone al alcance de los investigadores la posibilidad de diseñar nuevos tipos de antibióticos y drogas anticancerígenas.

## 1.5. Hipótesis iniciales

Los modelos teóricos como herramienta para la investigación aportan ventajas como la posibilidad de explorar aspectos de los fenómenos que representan, que no son accesibles de inmediato a nuestros sentidos. Sin embargo, la validez y el alcance de las predicciones de estos modelos debe probarse y mejorarse constantemente como parte de un verdadero análisis científico.

La realización de un estudio de este tipo tiene por objeto principal aumentar nuestra comprensión de la naturaleza electrónica de los compuestos de citosina con metales, unos esenciales para la dieta humana (Ca y Zn) y otros tóxicos (Cd), en diferentes estados de oxidación. Por ello, como hipótesis iniciales, planteamos lo siguiente:

1. Dado el conocimiento que se tiene de la interacción con metales en sistemas biológicos, esperamos que el modelo teórico de estructura electrónica empleado describa correctamente la naturaleza de esta interacción.
2. Consideramos que la estructura electrónica de los metales resulta más relevante en la explicación de los distintos papeles de los metales Zn y Cd en los sistemas biológicos que las diferencias en el tamaño atómico, como se creía anteriormente.
3. Basándonos en la información provista por el modelo de estructura electrónica, esperamos que las diferencias en la naturaleza electrónica de los compuestos de Zn y Cd con citosina brinden evidencia para comenzar a explicar el distinto papel que cada metal juega en los sistemas biológicos.

## 1.6. Metales con bases nitrogenadas

La estabilización por metales de tautómeros poco usuales de las bases nitrogenadas, ha sido contemplada en la formación de pares de bases anómalos<sup>[10, 11]</sup>, al modificar la capacidad de las bases para protonarse o desprotonarse<sup>[11]</sup>. La formación de estos pares de bases, podría inducir mutaciones puntuales del ADN, y se sugiere<sup>[11]</sup> que podría explicar el mecanismo de acción detrás de la toxicidad de los metales.

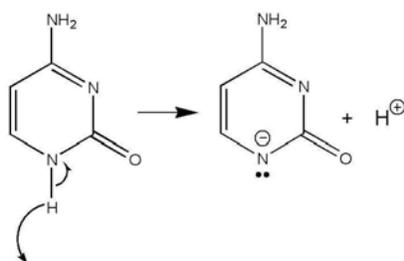
Para comprender la naturaleza de la participación de los metales en los sistemas biológicos, el estudio de la interacción de los átomos metálicos con fragmentos de los sistemas de interés constituye una aproximación razonable<sup>[24, 18]</sup>, ya que se conservan en el modelo las características esenciales<sup>[25]</sup> lo cual permite extrapolar los resultados al sistema completo, de mucho mayor tamaño. Es por esto que el estudio de la interacción de metales con bases nitrogenadas nos puede dar información valiosa sobre los aspectos más importantes de la interacción de metales con el ADN.

## 1.7. Citosinatos

El estudio de las bases de los ácidos nucleicos ha captado el interés de científicos de diversas disciplinas principalmente en el campo de las ciencias biológicas, debido al papel central de los ácidos nucleicos en la transmisión de la herencia genética en los seres vivos, así como en mutaciones y otros procesos patológicos<sup>[15, 26, 18]</sup>. Recientemente, en la ciencia de los materiales, se ha seguido con interés el estudio del papel de las bases nitrogenadas y sus especies iónicas en fenómenos como la transferencia de carga en oligómeros de ADN, lo que podría resultar en el aprovechamiento de las hebras de ácidos nucleicos como alambres moleculares en dispositivos electrónicos de escala nanométrica<sup>[27, 28, 29]</sup>.

Las hebras de ADN pueden cambiar debido a procesos oxidativos desencade-

nados por diversos factores<sup>[30]</sup>, generando electrones que pueden transferirse a otras especies, formándose iones negativos o radicales<sup>[26, 31, 32, 33]</sup>, de modo que el estudio de estas especies aniónicas también ha atraído la atención de la comunidad científica<sup>[34, 35, 36]</sup>. Las especies aniónicas desempeñan un papel importante en fenómenos biológicamente relevantes como el daño de las hebras de ADN y ARN debido a las radiaciones<sup>[31, 37, 33]</sup>. Otros procesos como la catálisis ácido-base mediada por el ARN, donde la citosina actúa como donador de protón, también involucra especies aniónicas<sup>[38]</sup>. Por último, los fenómenos de transferencia de carga a lo largo de las hebras de ácidos nucleicos también producen radicales y otras especies iónicas<sup>[39, 29]</sup>. Sin embargo, los estudios de especies iónicas y radicales de las bases nitrogenadas se han dirigido, principalmente, a aquellas especies producidas al enlazar un electrón adicional a las moléculas neutras<sup>[40, 41, 42]</sup>; aunque se ha reportado que pueden formarse especies aniónicas estables al remover un hidrógeno aromático<sup>[43]</sup>. La atención recibida por estas últimas especies se debió, en parte, a los primeros intentos experimentales de producir aniones de bases nitrogenadas, donde la deshidrogenación ocurría como proceso dominante<sup>[44]</sup>. Los citosinatos en particular son iones de citosina formados por la remoción de un hidrógeno aromático (véase **Figura 1-5**), y su estudio puede proveer información valiosa acerca de la estructura electrónica de esta especie.



**Figura 1-5: Desprotonación de citosina.** La pérdida de un hidrógeno no unido al anillo aromático produce un anión de citosina (citosinato).

Como las afinidades electrónicas de las bases se correlacionan con su capaci-

dad de reducción en fenómenos como el daño oxidativo y la reparación del ADN<sup>[45]</sup>, la predicción de estas propiedades a través de métodos teóricos permite, además de la caracterización de estas especies, estudiar la factibilidad de su determinación en el laboratorio. La espectroscopía fotoelectrónica y otras técnicas experimentales, como reacciones con transferencia de carga en el espectrómetro de masas, espectroscopías de plasma y optogalvánica, y la ionización por colisión, se han aplicado para la determinación de afinidades electrónicas de moléculas pequeñas y especies aniónicas<sup>[46]</sup>.

## 1.8. Objetivos de este estudio

En este trabajo se plantean los siguientes objetivos particulares, en forma de preguntas, cuyas respuestas buscamos:

1. ¿Cuáles son los isómeros más estables de los citosinatos y qué características tienen los espectros fotoelectrónicos obtenidos mediante la teoría de propagadores?
2. ¿La interacción con metales puede estabilizar tautómeros de las bases nitrogenadas, incompatibles con la doble hélice característica de los ácidos nucleicos?
3. ¿Las especies iónicas estabilizan diversos tautómeros mejor que las especies neutras?
4. ¿Cuál es la naturaleza de la interacción entre los metales y las bases nitrogenadas?
5. ¿Se establece alguna diferencia en la interacción de los metales con bases nitrogenadas basada en sus características electrónicas que pudiera explicar los diferentes papeles desempeñados por estos metales en sistemas biológicos?

## 1.9. Metodología de trabajo

### Citosinatos

Las determinaciones experimentales requieren información estructural y energética para resolver los espectros de isómeros y asignar correctamente las características de los espectros a geometrías optimizadas. Con este objetivo se lleva a cabo la optimización de geometría de un número estructuras iniciales de isómeros de citosina desprotonada (citosinato) utilizando la teoría de funcionales de la densidad (B3LYP) y posteriormente se reoptimizan los isómeros del grupo más estable usando la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset a segundo orden<sup>[47]</sup>. Los espectros de fotoionización de los isómeros más estables se calculan utilizando el formalismo de la teoría de propagadores<sup>[48, 49, 50]</sup> implementado en el paquete de programas *Gaussian 03*.

### Interacción de citosina con metales

Los átomos metálicos en sistemas biológicos son constituyentes esenciales que en muchos casos proporcionan a las biomoléculas las características que las hacen biológicamente activas, por ejemplo, al formar parte del sitio activo de enzimas, como lo demuestra el hecho de que la remoción de los centros metálicos produce moléculas sin actividad biológica, mientras que la conservación de ciertas características estructurales mínimas alrededor de los centros metálicos permite a su vez mantener alguna actividad<sup>[24]</sup>.

Para este estudio se utilizará la teoría de los funcionales de la densidad, como se implementa en el conjunto de programas *Gaussian 03*<sup>[51]</sup>. Para la visualización y el análisis de resultados se utilizará otro software especializado: *Ball&Stick*<sup>[52]</sup> y *MOLEKEL*<sup>[53, 54]</sup>. Se efectuarán optimizaciones completas de geometría<sup>[55, 56]</sup> sobre diversas estructuras iniciales de isómeros base-metal que se obtendrán enlazando un átomo metálico (Ca, Zn, Cd en distintos estados de oxidación) en diferentes posiciones químicamente factibles de cada

uno de los tautómeros de citosina. Se calcularán las energías de ionización y las afinidades electrónicas, verticales y adiabáticas, para cada especie. Se analizarán las distribuciones de la densidad electrónica en orbitales moleculares de frontera con el propósito de explicar los efectos electrónicos en los procesos de ionización de las especies, y se discutirá la energética de los sistemas más estables (energías de formación).

La información obtenida permitirá obtener conclusiones acerca del efecto de la naturaleza electrónica del metal sobre la interacción base-metal; y resumir en forma concluyente —en el contexto de este estudio— el efecto de la interacción de metales con la citosina y, con ello, saber más acerca de las bases moleculares de la toxicidad de los metales en sistemas biológicos.

## 1.10. Plan de la obra

En el capítulo 2 se abordan los métodos de cálculo de estructura electrónica que se emplean a lo largo de este estudio, poniendo énfasis en la descripción esquemática de los principios fundamentales, dejando los detalles rigurosos para su consulta en obras especializadas. Los capítulos 3 y 4 presentan los resultados principales del estudio de espectros fotoelectrónicos de citosinatos y la interacción de citosina con metales de capa cerrada (Ca, Cd y Zn), respectivamente, seguidos de la discusión correspondiente. Finalmente, las conclusiones —dispersas a lo largo de las discusiones de resultados— se exponen por separado, en forma sintética, en el capítulo 5. Por último, en el epílogo se discuten las perspectivas de trabajo que se desprenden de este esfuerzo. Al final del manuscrito se anexan: el texto publicado correspondiente al capítulo 3 (*J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110(38), 11174–11177) y el texto del manuscrito en revisión correspondiente al capítulo 4 (manuscrito no. **jp068577b** sometido al *J. Phys. Chem. A*).

# Bibliografía

- [1] Liang, R.; Senturker, S.; Shi, X.; Bal, W.; Dizdarogluand, M.; Kasprzak, K. S. *Carcinogenesis* **1999**, *20*, 893.
- [2] Hartwig, A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1007.
- [3] Bidlack, W. R. *Journal of the American College of Nutrition* **1999**, *18*, 368.
- [4] Clark, P.; Eichhorn, G. L. *Biochemistry* **1974**, *13*, 5098.
- [5] Arakawa, H.; Neault, J. F.; Tajmir-Riahi, H. A. *Biophysical Journal* **2001**, *81*, 1580.
- [6] Polyanchko, *Nucleic Acids Research* **2004**, *32*, 989.
- [7] Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Chem. Am. Soc.* **2000**, *122*, 12304–12309.
- [8] Barsky, D.; Colvin, M. E. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8570–8576.
- [9] Šponer, J.; Burda, V.; Sabat, M.; Leszczynski, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5951–5957.

- [10] (a) Moussatova, A. *Estudio teórico del sistema Al-guanina*; Tesis de Licenciatura, 2003, (b) Pedersen, D. B.; Simard, B.; Martinez, A.; Moussatova, A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6464–6469.
- [11] Šponer, J.; Šponer, J. E.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Lippert, B. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 11406–11413.
- [12] Moussatova, A.; Vázquez, M.-V.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Pedersen, D.; Simard, B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9415–9421.
- [13] Vázquez, M.-V.; Moussatova, A.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5845–5850.
- [14] Calladine, C. R.; Drew, H. R. *Understanding DNA: the molecule and how it works*, 2nd ed.; Academic Press: San Diego, California, 1997.
- [15] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 964–967.
- [16] Colominas, C.; Luque, F. J.; Orozco, M. *J. Chem. Am. Soc.* **1996**, *118*, 6811–6821.
- [17] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- [18] Desfrancois, C.; Carles, S.; Schermann, J. P. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 3943.
- [19] Fonseca Guerra, C.; Bickelhaupt, f. M.; Snijders, J. G.; Baerends, E. J. *J. Chem. Am. Soc.* **2000**, *122*, 4117–4128.
- [20] Šponer, J. E.; Špacková, Ľ.; Kulhánek, P.; Leszczynski, J.; Šponer, J. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2292.
- [21] Müller, A.; Frey, J. A.; Leutwyler, S. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5055.

- [22] Morrison, R. T.; Nielson Boyd, R. *Química orgánica*, 5th ed.; Addison Wesley Longman Ltd.: México, 1998.
- [23] Raczyńska, E. D.; Kosinska, W.; Osmialowski, B.; Gawinecki, R. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 3561–3612.
- [24] Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1999**, *50*, 221.
- [25] Piacenza, M.; Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 83.
- [26] Hall, D. B.; Holmlin, R. E.; Barton, J. K. *Nature* **1996**, *382*, 731.
- [27] Eley, D. D.; Spivey, D. I. *Farad. Soc. Trans.* **1962**, *58*, 411.
- [28] Giese, B.; Wessely, S.; Sporman, M.; Lindemann, U.; Meggers, E.; Michel-Beyerle, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 996–998.
- [29] Heath, J. R.; Ratner, M. A. *Physics Today* **2003**, 43.
- [30] Epe, B.; Hegler, J. *Methods in Enzymology* **1994**, *234*, 122, Oxygen Radicals in Biological Systems Part D.
- [31] Huels, M. A.; Hahndorf, I.; Illenberger, E.; Sanche, L. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 1309.
- [32] Sanche, L. *Mass Spectrometry Reviews* **2002**, *21*, 349.
- [33] Huels, M. A.; Boudaiffa, B.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Sanche, L. *J. Chem. Am. Soc.* **2003**, *125*, 4467.
- [34] Richardson, Ñ. A.; Wesolowski, S. S.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Am. Soc.* **2002**, *124*, 10163.
- [35] Richardson, Ñ. A.; Wesolowski, S. S.; Schaefer, III, H. F. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 848.

- [36] Richardson, Ñ. A.; Gu, J.; Wang, S.; Xie, Y.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Am. Soc.* **2004**, *126*, 4404.
- [37] Hobza, P.; Šponer, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3247.
- [38] Das, S. R.; Piccirilli, J. A. *Nature Chemical Biology* **2005**, *1*, 45.
- [39] Berlin, Y. A.; Burin, A. L.; Ratner, M. A. *Superlattices and Microstructures* **2000**, *28*, 241–252.
- [40] Aflatooni, K.; Gallup, G. A.; Burrow, P. D. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 6205.
- [41] Hendricks, J. H.; Lyapustina, S. A.; de Clercq, H. L.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 8–11.
- [42] Shukla, M. K.; Mishra, P. C. *Chemical Physics* **1999**, *240*, 319.
- [43] Chen, E. S. D.; Chen, E. C. M.; Sane, Ñ. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1998**, *246*, 228–230.
- [44] Chen, E. C. M.; Chen, E. S. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 7835–7844.
- [45] Wesolowski, S. S.; Leininger, M. L.; Pentchev, P. L.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Am. Soc.* **2001**, *123*, 4023.
- [46] Rienstra-Kiracofe, J. C.; Tschumper, G. S.; Schaefer, III, H. F.; Nandi, S.; Ellison, G. B. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 231.
- [47] Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- [48] Ortiz, J. V. In *The electron propagator picture of molecular electronic structure*; Leszczynski, J., Ed.; World Scientific: Singapore, 1997; Vol. 2, Chapter 1, pp 1–61.

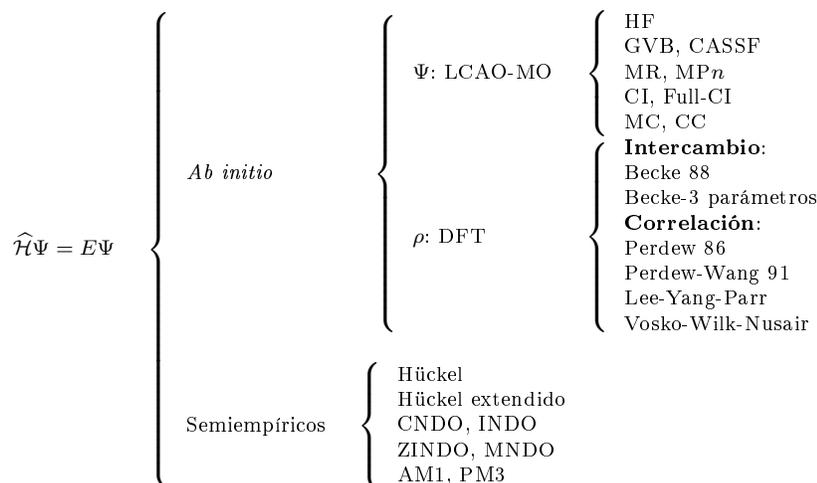
- [49] Ortiz, J. V.; Zakrzewski, V. G.; Dolgounitcheva, O. In *One-Electron Pictures of Electronic Structure: Propagator Calculations on Photoelectron Spectra of Aromatic Molecules*; Calais, J.-L.; Kryachko, E. S., Eds.; Kluwer: Dordrecht, 1997; Vol. 3, pp 465–517.
- [50] Ortiz, J. V. *Advances in Quantum Chemistry* **1999**, *35*, 33.
- [51] Frisch, M. J. et al. *Gaussian 03, Revision C.02*, 2004.
- [52] Müller, N.; Falk, A. *Ball & Stick 3.5, molecular graphics application for MacOS computers*, Computer software, 2000, Johannes Kepler University Linz.
- [53] Flükiger, P.; Lüthi, H. P.; Portmann, S.; Weber, J. *Molekel v. 4.3*, Computer software, 2000–2002, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland).
- [54] Portmann, S.; Lüthi, H. P. *Chimia* **2000**, *54*, 776–770.
- [55] Foresman, J. B.; Frisch, M. *Exploring chemistry with electronic structure methods*, 2nd ed.; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1996.
- [56] Young, D. *Computational chemistry: a practical guide to applying techniques to real world problems*, 1st ed.; Wiley-InterScience; John Wiley and Sons: New York, 2001.

# Capítulo 2

## Fundamentos teóricos

### 2.1. Modelos teóricos y niveles de teoría

La energía de un sistema molecular depende tanto de la naturaleza de cada una de las partículas que lo constituyen (masa, carga nuclear, número de electrones), como de sus coordenadas espaciales. Bajo la aproximación de Born-Oppenheimer, el modo en que varía la energía del sistema con respecto a dichas coordenadas se describe mediante una función comúnmente conocida como *superficie de energía potencial*. Para cierto estado electrónico, un mínimo en esta superficie es particularmente significativo; las coordenadas de este punto están asociadas a una configuración particular del sistema —con longitudes de enlace y ángulos internos, muy bien definidos—. La energía correspondiente (en los métodos SCF) es interpretada variacionalmente como la mejor aproximación a la energía del estado basal del sistema y la función de onda como la mejor representación de dicho estado. Por ello, una optimización completa de geometría precede a cálculos precisos de energías, frecuencias de vibración, entalpías de formación, entre otros datos de interés, para entender el comportamiento químico del sistema.



**Cuadro 2-1:** Un panorama esquemático de algunos de los métodos de resolución de la ecuación de Schrödinger. La diversidad de aproximaciones sirve a propósitos bien definidos, como mejorar sustancialmente la precisión de las predicciones de los modelos o alcanzar un óptimo balance entre la demanda de precisión y la disponibilidad de recursos computacionales. Los métodos *ab initio* conocidos como multirreferenciales, utilizan funciones de onda multideterminantales (véase la referencia [?]).

La dificultad implícita en la resolución de la ecuación de Schrödinger condujo al desarrollo de diversas aproximaciones (llamadas *niveles de teoría*)<sup>[55, 56, ?]</sup>. Éstas se desarrollan en dos vertientes importantes (véase **Cuadro 2-1**):

1. **Métodos *ab initio*.** Son métodos con un fundamento teórico sólido. Su estructura interna es independiente de mediciones experimentales, al menos hasta la determinación de los valores de algunas constantes universales. Estos se dividen a su vez en dos grandes aproximaciones:
  - a) Métodos basados en la función de onda,  $\Psi(\mathbf{r})$ . Aquí están los métodos variacionales como: HF restringido (RHF), HF no-restringido (UHF), interacción de configuraciones (CI), interacción completa de configuraciones (full CI) —sólo para sistemas muy reducidos; y los métodos basados en la teoría de perturbaciones: Møller-Plesset de segundo orden (MP2) y superiores (MP3 y MP4), entre otros<sup>[55]</sup>.

b) Métodos basados en la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ . Esto es, desarrollados a partir de la teoría de los funcionales de la densidad<sup>[?, ?, ?]</sup>.

2. **Métodos *semiempíricos***. Basados en la teoría de Hartree-Fock (HF) y el método de combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA), utilizan criterios derivados de determinaciones experimentales para introducir simplificaciones importantes en los cálculos. Ejemplos de éstos son: el método de Hückel, Hückel extendido, AM1, PM3, anulación completa del traslape diferencial (*complete neglecting of the differential overlapping*, CNDO), anulación intermedia del traslape diferencial (*intermediate neglecting of the differential overlapping*, INDO)<sup>[?]</sup>.

Para estudiar un sistema mediante métodos teóricos tiene que definirse un modelo. De acuerdo con Hehre y colaboradores<sup>[?]</sup>, “*Tratándose de la resolución aproximada de la ecuación de Schrödinger, existen dos tipos de acercamiento conceptual, ampliamente diferentes: el primero, consiste en el examen de cada problema particular empleando el más alto nivel de teoría disponible hasta ese momento para un sistema de ese tamaño; en el segundo, un nivel de teoría se define claramente<sup>[55]</sup>, luego se le aplica uniformemente a sistemas moleculares de todos los tamaños, hasta el límite impuesto por los recursos computacionales disponibles hasta entonces. Una teoría de este tipo, si se prescribe de modo único para cualquier configuración de núcleos y para cualquier número de electrones, podrá llamarse modelo teórico, dentro del cual todas las estructuras, energías y otras propiedades físicas pueden ser exploradas...*” Dentro de este contexto, la comparación sistemática del modelo teórico empleado contra resultados experimentales conocidos es un mecanismo de validación. Si las comparaciones son favorables, el modelo gana confiabilidad como herramienta de predicción en situaciones en que la información experimental no está disponible directamente.

Aquel que aspira a comprender los fenómenos químicos encuentra que, en principio, la solución a la ecuación de Schrödinger es la llave que le con-

duciría a la predicción cuantitativa de la mayoría de ellos. Tales predicciones tendrían como único sustento experimental la determinación de los valores de un reducido número de constantes físicas universales (como la carga del electrón, la constante de Boltzmann, la constante de Planck, la permisividad en el vacío). Un procedimiento semejante es lo que se llama una aproximación desde *primeros principios* (*ab initio*) a la química.

En aplicaciones prácticas, sin embargo, la ecuación de Schrödinger tiene que ser reemplazada por modelos matemáticos aproximados, para los cuales la posibilidad de resolución es razonablemente asequible.

Los métodos *ab initio* se dividen en dos grandes grupos, como se muestra esquemáticamente en el **Cuadro 2-1**. El primero utiliza una función de onda y la teoría de Hartree-Fock<sup>[?]</sup> (incluyendo los métodos de campo autoconsistente, SCF, y de combinación lineal de orbitales atómicos, CLOA) como eje de sus procedimientos. El segundo gran grupo deriva sus propios métodos a partir de la densidad electrónica como variable fundamental, enfoque validado por la teoría desarrollada a partir del trabajo de Hohenberg y Kohn<sup>[?]</sup>. En este último caso, se utiliza el esquema de Kohn-Sham<sup>[?]</sup>, que a su vez incluye un método iterativo autoconsistente.

Los métodos semiempíricos de cálculo resuelven la ecuación de Schrödinger utilizando ciertas aproximaciones. Para describir y acortar dichos cálculos, los métodos semiempíricos realizan muchas simplificaciones que tienen como efecto positivo la economización de recursos de cómputo, poniendo al alcance de un sistema, de modesta capacidad, el estudio de sistemas de gran tamaño (como en la investigación de las propiedades farmacológicas de compuestos de origen natural). Recurren, por ejemplo, al cálculo sólo de los electrones de valencia, desestimando las integrales para ciertas interacciones, utilizando funciones base no-optimizadas de orbitales atómicos y utilizando parámetros obtenidos a partir de determinaciones experimentales (calibración de métodos). El uso de parámetros experimentales elimina la necesidad de efectuar el cálculo de ciertas cantidades y de corregir los errores que resultan del uso

de aproximaciones<sup>[?]</sup>.

Usados profusamente antes de las computadoras de bajo costo y alto rendimiento, los métodos semiempíricos NDO (Neglect of Differential Overlap, *Anulación del Traslape Diferencial*), consisten en la eliminación de gran parte de las integrales que describen las interacciones interelectrónicas. Un ejemplo de éstos es el método CNDO —el más simple de los métodos SCF— que desestima el cálculo de todas las integrales de traslape diferencial, mientras que otros métodos NDO (por ejemplo: INDO, MNDO/3, MNDO, y AM1) desestiman sólo algunas integrales. El método INDO (Intermediate Neglecting of Differential Overlapping) es una mejora del CNDO que considera ciertas repulsiones entre electrones del mismo átomo. ZINDO/1 y ZINDO/S son versiones modificadas de INDO. ZINDO/S reproduce transiciones espectroscópicas en el UV visible cuando se utiliza con CI (Interacción de Configuraciones) en estados no excitados.

El de Hückel es el primero de los métodos aproximados de orbitales moleculares (formulado en 1931), de hecho, es el primer método ZDO (Zero Differential Overlapping)<sup>[?]</sup>. En un principio, la teoría de Hückel fue concebida para explicar la naturaleza no-aditiva de ciertas propiedades de los compuestos aromáticos y estaba limitada a los sistemas conjugados de electrones  $\pi$ . De poca aplicación en la actualidad como herramienta computacional de investigación, la teoría original de Hückel tuvo extensiones (teoría de Hückel extendida) que hasta hoy, todavía proporcionan aproximaciones cualitativas a la estructura electrónica de moléculas de cierta complejidad, que resultan muy útiles.

Volviendo a los métodos *ab initio*, la interpretación de Born del cuadrado de la función de onda (que en sí misma no es un observable del sistema) como una *densidad de probabilidad*, perfectamente observable, abre en principio la noción de que el problema electrónico podría describirse en términos de esta propiedad. No obstante, la primera aproximación exitosa a la solución del *problema electrónico* consistió en la búsqueda de las funciones,  $\psi_i(\mathbf{r})$ , y

las constantes,  $a_i$ , asociadas a un operador mecanocuántico  $\hat{A}$  mediante una expresión de la forma

$$\hat{A}\psi_i(\mathbf{r}) = a_i\psi_i(\mathbf{r})$$

una ecuación de valores propios, cuyas soluciones forman un conjunto completo y ortogonal de funciones, mismo que puede utilizarse para expandir la función de onda aproximada, de algún estado del sistema

$$\psi(\mathbf{r}) = \sum_{i=0}^{\infty} c_i\psi_i(\mathbf{r})$$

La función de onda  $\psi(\mathbf{r})$  contiene, pues, toda la información de nuestro sistema, accesible a nuestra percepción sólo al operar sobre ella con un operador mecanocuántico apropiado, asociado a un número real (en principio accesible a las determinaciones experimentales) mediante una ecuación de valores propios.

Menos evidente, sin embargo, es que todas las propiedades del sistema puedan describirse a partir de las densidades mono y bi electrónicas ( $\rho(\mathbf{r}_1)$  y  $\rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ , respectivamente). Por ello, la teoría de funcionales de la densidad gozó en sus principios de una aceptación gradual, hasta que se publicaron los trabajos pioneros de Hohenberg-Kohn (1964)<sup>[?]1</sup> y Kohn-Sham (1965)<sup>[?]1</sup>, donde se ofreció a la comunidad de químicos teóricos una herramienta poderosa y bien fundamentada para atacar el problema electrónico en átomos y moléculas, utilizando la densidad electrónica como variable principal<sup>[?]1</sup>.

Como antecedente del estudio y modelado de sistemas polielectrónicos, se aborda el *problema electrónico* a partir de la ecuación de Schrödinger y el método de Hartree-Fock. Se describirán los fundamentos de tres métodos que mejoran las energías de Hartree-Fock (métodos post Hartree-Fock), al incorporar la correlación electrónica por diferentes medios: el método de interacción de configuraciones, la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset. Se introducirán los aspectos básicos de otro formalismo: el método de las funciones de Green. Se presentarán dos importantes teoremas de la teoría de

los funcionales de la densidad, debidos a Hohenberg y Kohn; y se describirá la aproximación de Kohn y Sham. Por último, se describirán aspectos básicos de los procedimientos computacionales empleados a lo largo de este trabajo

## 2.2. El problema electrónico

La evidencia experimental, principalmente en óptica y espectroscopía, denuncia un carácter dual de la naturaleza del electrón: algunas propiedades se explican considerando a los electrones como partículas sometidas a la acción de fuerzas—principalmente electrostáticas (enfoque clásico); otras propiedades, sin embargo, sólo se entienden si se considera al electrón como una onda (enfoque no-clásico). En este último caso, las propiedades físicas (observables) del electrón se obtienen a partir de *operadores hermitianos* que se aplican a (operan sobre) la función de onda<sup>[?, ?]</sup>.

La *función de onda*  $\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$  en sí misma, no tiene interpretación física (no es un observable). Se debe a Max Born la interpretación del cuadrado de la función de onda ( $|\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)|^2$ ) como una *densidad de probabilidad*. De este modo, la probabilidad de encontrar un electrón dado en todo el espacio debe estar normalizada a la unidad

$$\int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \dots d\mathbf{r}_N |\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)|^2 = 1 \quad (2.1)$$

con los límites apropiados para la integral de volumen ( $\mathbf{r}_i$  es el vector posición de la  $i$ -ésima partícula). Esta función de onda es desconocida y se postula que debe satisfacer una ecuación de valores propios

$$\widehat{H}\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = E\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (2.2)$$

que tiene la forma

$$\widehat{A}\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = a\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \quad (2.3)$$

Recordemos que el valor propio  $a$  es el valor que obtendríamos en una medición de la propiedad  $A$  asociada al operador hermitiano  $\widehat{A}$ .

De particular importancia, la ecuación (2.2), donde  $\widehat{H}$  es el operador Hamiltoniano de energía mecánica total (cinética y potencial), conoce como ecuación de Schrödinger. El Hamiltoniano para un sistema de  $M$  núcleos y  $N$  electrones (en unidades atómicas) se escribe explícitamente de la forma siguiente,

$$\begin{aligned} \widehat{H} = & -\frac{1}{2} \sum_{\alpha=1}^M \nabla_{\alpha}^2 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \\ & + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta>\alpha}^M \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}}{r_{\alpha\beta}} \end{aligned} \quad (2.4)$$

$\nabla_{\alpha}^2$ , es el laplaciano respecto a las coordenadas del  $\alpha$ -ésimo núcleo;  $\nabla_i^2$  opera respecto a las coordenadas del  $i$ -ésimo electrón;  $r_{i\alpha}$  es la distancia entre el  $i$ -ésimo electrón y el  $\alpha$ -ésimo núcleo;  $r_{ij}$  es la distancia entre los electrones  $i$ -ésimo y  $j$ -ésimo;  $r_{\alpha\beta}$  es la distancia entre los núcleos  $\alpha$ -ésimo y  $\beta$ -ésimo cuyas cargas nucleares son  $Z_{\alpha}$  y  $Z_{\beta}$  respectivamente; en los dos últimos términos, las sumas corren sobre todos los pares no repetidos. El operador Hamiltoniano (2.4), puede escribirse alternativamente en notación de operadores,

$$\widehat{H} = \widehat{T}_N + \widehat{T}_e + \widehat{V}_{Ne} + \widehat{V}_{ee} + \widehat{V}_{NN} \quad (2.5)$$

cuyos términos son: la energía cinética de los  $M$  núcleos ( $\widehat{T}_N$ ), la energía cinética de los  $N$  electrones ( $\widehat{T}_e$ ), el potencial (atractivo) núcleo-electrón ( $\widehat{V}_{Ne}$ ), y los potenciales (repulsivos) electrón-electrón ( $\widehat{V}_{ee}$ ) y núcleo-núcleo ( $\widehat{V}_{NN}$ ).

La ecuación de Schrödinger (ecuaciones 2.2 y 2.4), independiente del tiempo, es en general irresoluble analíticamente, excepto para el átomo de hidrógeno, el más ligero de todos los átomos.

## 2.3. El método de Hartree-Fock

La imposibilidad analítica de resolver la ecuación (2.2) con el Hamiltoniano (2.4) para sistemas de interés —con un tamaño mayor—, condujo a varios

esquemas de resolución aproximada, de los cuáles el más importante debido a su estricta fundamentación teórica, es sin duda el método de Hartree-Fock<sup>[?]</sup> (HF).

El método HF opera bajo la aproximación de *núcleos fijos* (aproximación de Born-Oppenheimer), que desprecia la contribución de la energía cinética de los núcleos a la energía total, en relación a la energía cinética de los electrones, que al ser muchísimo más ligeros, se mueven en el potencial debido a la atracción de los núcleos, ajustando sus posiciones relativas con mayor rapidez en respuesta a los cambios más lentos de la posición de los núcleos mismos.

En la aproximación de Born-Oppenheimer, la energía mecánica total del sistema se calcula con las posiciones de los  $N$  electrones solamente, mientras que el término de repulsión internuclear del Hamiltoniano (2.4), se considera como un parámetro. Así, la energía total  $E_{\text{Tot}}$  está dada por

$$E_{\text{Tot}} = \varepsilon_{\text{elec}} + \varepsilon_{\text{nuc}}$$

donde  $\varepsilon_{\text{nuc}}$  es el valor esperado de  $\widehat{V}_{\text{NN}}$ .

HF es un método *variacional*. Es decir, la energía  $E$ , calculada con una función de onda aproximada,  $\Psi$ , es un límite superior para la energía del sistema ( $E_0$ ) obtenida con la función de onda exacta,  $\Psi_0$ , del estado basal, con lo cual se prepara el camino para un método de cálculo que mejorará sucesivamente la función de onda del sistema (de forma autoconsistente).

$$\langle \Psi_0 | \widehat{H} | \Psi_0 \rangle \equiv E_0 \leq E \equiv \langle \Psi | \widehat{H} | \Psi \rangle$$

donde la igualdad sólo se da cuando se satisface  $\Psi = \Psi_0$ .

En el método HF se define un *problema electrónico*, con un hamiltoniano de la forma

$$\widehat{H}_{\text{elec}} = \sum_{i=1}^N \widehat{h}(i) + \widehat{V}_{\text{ee}} \quad (2.6)$$

donde

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_\alpha}{r_{i\alpha}} \quad (2.7)$$

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.8)$$

$\hat{h}(i)$  es un *Hamiltoniano monoeléctrico* (contiene un término de energía cinética y un potencial para el  $i$ -ésimo electrón debido a la atracción de todos los núcleos), mientras  $\hat{V}_{ee}(\mathbf{r})$  es un operador de potencial debido a las interacciones electrón-electrón de todas las parejas únicas (no repetidas).

La principal aproximación en el método de Hartree-Fock la constituye la hipótesis del campo promedio<sup>[?]</sup>, en ella se considera que la interacción entre los electrones de un sistema se da a través de un potencial que puede separarse en la suma de  $N$  potenciales monoeléctricos. Dado que la energía cinética electrónica también es aditiva, el hamiltoniano de campo promedio también lo es. La aditividad del hamiltoniano de campo promedio implica que la función de onda correspondiente puede formarse como el producto de  $N$  funciones de onda monoeléctricas centradas en las coordenadas individuales de los  $N$  electrones del sistema. La función de onda de un sistema polielectrico se aproxima mediante determinantes de Slater<sup>[?, ?]</sup>

$$\psi(\mathbf{r}, s) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \cdots & \chi_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad (2.9)$$

o, en la notación de kets,

$$\psi(\mathbf{r}, s) = |\chi_i(1), \chi_j(2), \dots, \chi_k(N)\rangle \quad (2.10)$$

donde las  $\mathbf{x}=(\mathbf{r},s)$  denotan tanto la coordenada espacial (la posición  $\mathbf{r}$ ) como la coordenada de espín ( $s$ ).

Éstos determinantes son combinaciones lineales apropiadamente antisimetrizadas de productos de funciones de onda monoeléctricas espaciales, que incluyen

la propiedad de espín de los electrones, los *espín-orbitales*. Estos espín-orbitales  $\chi_k(\mathbf{x}_i)$  son definidos como el producto de un orbital espacial  $\phi_j(\mathbf{r}_i)$  y una función de espín  $\alpha(s_i)$  para el espín *positivo* o  $\beta(s_i)$  para el negativo—,

$$\chi_k(\mathbf{x}_i) = \begin{cases} \phi_j(\mathbf{r}_i)\alpha(s_i) \\ \phi_j(\mathbf{r}_i)\beta(s_i) \end{cases}$$

De este modo el intercambio de dos electrones cualesquiera cambia el signo de la función de onda (esta es una propiedad de las funciones *antisimétricas*). Las partículas llamadas *fermiones* son correctamente descritas por funciones de onda antisimétricas<sup>[?]</sup>.

Otra propiedad importante de los determinantes de Slater es que permiten verificar el *principio de exclusión de Pauli*; al intentar que dos electrones con el mismo espín, ocupen el mismo espacio (orbital espacial) el determinante se anula (dos columnas idénticas), de tal modo que la probabilidad de este evento es nula.

En el método de Hartree-Fock, la energía de un sistema polielectrónico en su estado basal es el valor esperado<sup>1</sup> del Hamiltoniano electrónico (2.6),

$$E_0 = \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.11)$$

donde  $h_i$  es la contribución del  $i$ -ésimo electrón a la energía total,

$$h_i = \langle i|i \rangle = \int d\mathbf{x}_1 \chi_i^*(1)h(1)\chi_i(1) \quad (2.12)$$

$J_{ij}$  es la energía de la interacción coulombica, de la forma

$$J_{ij} = \langle ij|ij \rangle = \int d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \chi_i^*(1)\chi_j^*(2)\frac{1}{r_{ij}}\chi_i(1)\chi_j(2) \quad (2.13)$$

---

<sup>1</sup> El valor esperado  $a$  en la ecuación de valores propios  $\hat{A}\psi(\mathbf{r}) = a\psi(\mathbf{r})$  se obtiene, en general, como

$$a = \frac{\langle \psi(\mathbf{r})|\hat{A}|\psi(\mathbf{r}) \rangle}{\langle \psi(\mathbf{r})|\psi(\mathbf{r}) \rangle}$$

$K_{ij}$  es un término no-clásico<sup>[?, ?]</sup> (no tiene una interpretación física en el sentido clásico), conocido como la *energía de intercambio*,

$$K_{ij} = \langle ij|ji \rangle = \int d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \chi_i^*(1) \chi_j^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \chi_j(1) \chi_i(2) \quad (2.14)$$

Con estos resultados, la energía (2.11) puede escribirse en una forma alternativa, usando la notación de bra-kets para las integrales bielectrónicas (2.12, 2.13 y 2.14)

$$E_0 = \sum_{i=1}^N \left[ \langle i|i \rangle + \sum_{j>i}^N \langle ij||ij \rangle \right] \quad (2.15)$$

donde hemos definido la *integral bielectrónica antisimetrizada*  $\langle ij||ij \rangle$  como

$$\langle ij||ij \rangle = \langle ij|ij \rangle - \langle ij|ji \rangle = J_{ij} - K_{ij} \quad (2.16)$$

obsérvese, sin embargo, que las contribuciones energéticas coulombica (2.13) y de intercambio (2.14) tienen el mismo valor cuando se considera a un electrón interactuando consigo mismo (autointeracción)

$$J_{ii} = K_{ii}$$

con lo cual, en el método de Hartree-Fock, la —indeseable— autointeracción se evita de una forma muy elegante.

En el esquema de Hartree-Fock, el operador de Fock<sup>[?]</sup>,  $\hat{f}$ , está dado por

$$\hat{f}(1) = \hat{h}(1) + \hat{v}_{\text{eff}}(1) \quad (2.17)$$

donde  $\hat{h}(1)$  es el operador monoeléctrico definido en la ecuación (2.7)

$$\hat{h}(1)\chi_a(1) = \left( -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_\alpha}{r_{1\alpha}} \right) \chi_a(1) \quad (2.18)$$

y el potencial efectivo  $\hat{v}_{\text{eff}}(1)$  se define como

$$\hat{v}_{\text{eff}}(1) = \sum_b^N \hat{\mathcal{J}}_b(1) + \hat{\mathcal{K}}_b(1) \quad (2.19)$$

el potencial debido a todos los electrones distintos<sup>2</sup> del electrón 1. Los operadores  $\widehat{\mathcal{J}}_b(1)$  y  $\widehat{\mathcal{K}}_b(1)$  provienen de los operadores coulombico y de intercambio, respectivamente, definidos en (2.13) y (2.14), pero escritos de forma que operen sobre un espín-orbital centrado en las coordenadas del electrón 1,

$$\widehat{\mathcal{J}}_b(1)\chi_a(1) = \left( \int d\mathbf{x}_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \chi_b(2) \right) \chi_a(1) \quad (2.20)$$

$$\widehat{\mathcal{K}}_b\chi_a(1) = \left( \int d\mathbf{x}_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{ij}} \chi_a(2) \right) \chi_b(1) \quad (2.21)$$

así que al tomar el producto interno de (2.18), (2.20) y (2.21) con  $\chi_a(1)$  por la izquierda,

$$\langle \chi_a(1) | \widehat{h}(1) \chi_a(1) \rangle \equiv \langle a | a \rangle = h_1 \quad (2.22)$$

$$\langle \chi_a(1) | \widehat{\mathcal{J}}_b(1) \chi_a(1) \rangle \equiv \langle ab | ab \rangle = J_{ab} \quad (2.23)$$

$$\langle \chi_a(1) | \widehat{\mathcal{K}}_b \chi_a(1) \rangle \equiv \langle ab | ba \rangle = K_{ab} \quad (2.24)$$

encontramos la relación entre los operadores monoeléctricos hamiltoniano, coulombico y de intercambio, y las respectivas integrales bielectrónicas definidas al calcular el valor esperado del operador de interacción electrostática interelectrónica (2.8).

La dependencia de los operadores coulombico (2.20) y de intercambio (2.21) sobre los espín-orbitales que son, a la vez, la solución buscada de la ecuación (2.25), hace que la resolución de esta última sólo sea posible mediante algún esquema iterativo.

Cada espín-orbital,  $\chi_k(\mathbf{x})$ , es una solución de una ecuación de valores propios, de la forma

$$\widehat{f}\chi_k(\mathbf{x}) = \epsilon_k \chi_k(\mathbf{x}) \quad (2.25)$$

La interpretación de Koopmans<sup>[?, ?]</sup> (teorema de Koopmans) del número  $\epsilon_k$  del último orbital ocupado establece que esta *energía orbital* —es una energía pues el operador de Fock,  $\widehat{f}$ , es un operador monoeléctrico de energía

<sup>2</sup> En realidad, no podemos distinguir entre dos electrones dados, y es por ello que se toma a un electrón cualquiera (electrón 1) como referencia.

total— corresponde aproximadamente al primer *potencial de ionización* observado experimentalmente para el sistema.

La resolución de la ecuación (2.25) se lleva a cabo mediante el método llamado *resolución de campo auto consistente*<sup>[?]</sup> (SCF, por sus siglas en inglés). Un conjunto de espín-orbitales (*conjunto base*) —por ejemplo, los espín-orbitales hidrogenoides, o bien un conjunto de gaussianas primitivas con parámetros ajustables— se utiliza para expandir la primera aproximación de la función de onda del sistema y el potencial efectivo de Hartree-Fock. De este modo la precisión del cálculo depende del tamaño y tipo de la base.

En el método de Hartree-Fock, sin embargo, el movimiento de los electrones sólo está correlacionado por espín<sup>[?]</sup>, esto es, los electrones de espín antiparalelo no interactúan entre sí (no hay correlación coulombica), se mueven en el campo promedio de los otros electrones, lo cual no es una representación realista de los sistemas físicos. Esta falla se refleja en las predicciones de la energía. Así pues, la diferencia entre la energía exacta del sistema y la mejor energía calculada (conocida como el límite de Hartree-Fock) es lo que se conoce como la *energía de correlación*

$$E_{\text{exacta}} - E_{\text{HF}} = E_{\text{corr.}} \quad (2.26)$$

## 2.4. Métodos Post Hartree-Fock

El método de Hartree-Fock resulta en una aproximación exitosa en numerosos casos; no obstante, tiene limitaciones importantes. Como ejemplo de ellas tenemos la predicción cualitativamente incorrecta en el orden de los potenciales de ionización de la molécula de nitrógeno<sup>[?]</sup>.

Un número de procedimientos han sido desarrollados para mejorar la aproximación del método HF, cuyo objetivo primordial consiste en obtener la *energía de correlación*,  $E_{\text{corr.}}$ , definida (véase la ecuación 2.26) como la diferencia entre la energía exacta  $E_{\text{exacta}}$  y la mejor predicción del método HF:

el límite de Hartree-Fock,  $E_{\text{HF}}$ . En conjunto tales procedimientos se conocen como *métodos post Hartree-Fock*. De ellos se describirán sucintamente la *interacción de configuraciones* (CI) y la teoría de perturbaciones (PT).

### 2.4.1. Interacción de configuraciones

En tanto en el método HF se utiliza una función de onda monodeterminantal para describir el estado del sistema (configuración), al expandir la función de onda del estado basal del sistema,  $\Psi_0$ , como una combinación lineal de todos los estados excitados posibles (interacción completa de configuraciones, *full CI* o FCI), proporciona una mayor flexibilidad (en sentido variacional) para la representación del estado exacto del sistema,  $\Phi$ , con lo que se obtiene una mejora sustancial en las energías calculadas.

$$\Phi = c_0 |\psi_0\rangle + \sum_{ra} c_a^r |\psi_a^r\rangle + \sum_{\substack{a<b \\ r<s}} c_{ab}^{rs} |\psi_{ab}^{rs}\rangle + \sum_{\substack{a<b<c \\ r<s<t}} c_{abc}^{rst} |\psi_{abc}^{rst}\rangle + \dots \quad (2.27)$$

Las funciones propias del operador de Fock, forman un conjunto infinito ortonormal y completo. En principio, sólo los primeros  $N$  espín-orbitales estarán ocupados por los electrones del sistema en el estado basal

$$\psi_0(\mathbf{x}) = |\chi_a(\mathbf{x}_1), \chi_b(\mathbf{x}_2), \dots, \chi_l(\mathbf{x}_N)\rangle \quad (2.28)$$

Un estado excitado implica el *salto* de uno o más electrones de orbitales ocupados (etiquetados con las primeras letras del alfabeto,  $a, b, \dots$ ) a orbitales desocupados (u *orbitales virtuales*, etiquetados con las letras  $r, s, \dots$ ). La representación de dichos estados, mediante determinantes simples de Slater,

$$\psi_a^r(\mathbf{x}) = |\chi_r(\mathbf{x}_1), \chi_b(\mathbf{x}_2), \dots, \chi_l(\mathbf{x}_N)\rangle \quad (2.29)$$

puede hacerse reemplazando el orbital de origen en la función de onda del estado basal (2.28) con el orbital de destino, como se indica en (2.29) —para una excitación sencilla; del mismo modo pueden representarse excitaciones dobles,  $\psi_{ab}^{rs}$ , triples,  $\psi_{abc}^{rst}$ , y superiores—.

El número de configuraciones puede llegar a ser de tamaño considerable. Por ejemplo, tomando  $k = 40$  funciones de base, en un sistema de tan solo  $N = 25$  electrones tendríamos 40, 225, 000, 000 configuraciones posibles<sup>[?]</sup>.

Una base con  $k$  orbitales espaciales produciría  $2k$  espín-orbitales, considerando un sistema de capa cerrada, de los cuales podrían ocuparse  $N$  con los electrones del sistema. Finalmente, el número de configuraciones posibles es igual al número de formas en que podemos elegir  $N$  objetos a la vez entre una colección de  $2k$  objetos:

$$\binom{2k}{N} = \frac{(2k)!}{N!(2k - N)!}$$

### 2.4.2. Teoría de perturbaciones

Szabo y Ostlund (1989)<sup>[?]</sup> señalan que el método CI posee una gran ventaja: es variacional, es decir, en cada nivel la energía calculada es un límite superior para la energía del estado basal del sistema; sin embargo, posee una importante desventaja: sólo es consistente respecto al tamaño del sistema<sup>3</sup> cuando la función de prueba incluye todas las posibles excitaciones (como en un cálculo FCI). Un esquema alternativo para el cálculo de la energía de correlación es la teoría de perturbaciones, pues aunque no es variacional, satisface la propiedad de *separabilidad estricta*.

En esencia, la teoría de perturbaciones describe el hamiltoniano de un sistema dado,  $\widehat{H}$ , (el sistema *perturbado*) como la suma del hamiltoniano de un

---

<sup>3</sup> La consistencia de escalabilidad del sistema (*size-consistency*), o *separabilidad estricta*, garantiza el comportamiento consistente de la energía conforme una interacción entre los fragmentos de un sistema molecular es anulada (por ejemplo, por la distancia entre los fragmentos). Considere dos fragmentos libres A y B, si un cierto método es *estrictamente separable*, entonces la energía del sistema A-B no interactuante debe igualarse a la energía de los fragmentos libres:  $E_{A-B} = E_A + E_B$ . La importancia de esta propiedad es notable para la adecuada descripción de la superficie de energía potencial durante la disociación del enlace. Para una discusión del efecto del nivel de teoría en la precisión de la descripción de la superficie de energía potencial, véase la referencia [?].

estado de referencia,  $\widehat{H}_0$ , (el sistema de orden cero, o *no-perturbado*) y una *perturbación* representada por  $\mathcal{V}$ :  $\widehat{H} = \widehat{H}_0 + \mathcal{V}$ , luego, la energía exacta del sistema se expresa como una suma infinita de contribuciones de complejidad creciente. Las expresiones de dichas contribuciones contienen los valores propios de  $\widehat{H}_0$ , y elementos de matriz de la perturbación entre las funciones propias de  $\widehat{H}_0$ . Al agrupar los productos de los términos de orden  $n$  de los elementos de dicha matriz, se obtiene la energía de perturbación de  $n$ -ésimo orden. Una elección certera del estado de referencia y una perturbación  $\mathcal{V}$  de magnitud pequeña ayudan a que la expansión de la energía de perturbación (la suma de las perturbaciones de orden 1, orden 2, ..., orden  $n$ ) converja rápidamente.

En la forma presentada a continuación, la teoría de perturbaciones se asocia al trabajo de Rayleigh y Schrödinger (teoría de perturbaciones R-S, RSPT). La elección del hamiltoniano de Hartree-Fock como el estado de referencia, para obtener una expansión perturbativa de la energía de correlación, en sistemas polielectrónicos fue aplicada por C. Møller y M. S. Plesset en los primeros días de la mecánica cuántica (1931). Por ello esta teoría es conocida como *teoría de perturbaciones de Møller-Plesset* (MPPT), aunque entre los físicos suele llamarse también *teoría de perturbaciones de muchos cuerpos* (MBPT).

### Corrección a primer orden de la energía

Siguiendo a Macquarrie (1980)<sup>[?]</sup>, el problema que deseamos resolver es

$$\widehat{H}\psi = E\psi \quad (2.30)$$

con

$$\widehat{H} = \widehat{H}_0 + \mathcal{V} \quad (2.31)$$

y donde el problema

$$\widehat{H}_0\psi_0 = E_0\psi_0 \quad (2.32)$$

ya ha sido resuelto de forma exacta, de tal modo que  $\psi_0$  y  $E_0$  son conocidas. Suponiendo que el efecto de  $\mathcal{V}$  es pequeño escribamos

$$\begin{aligned}\psi &= \psi_0 + \Delta\psi & \text{y} \\ E &= E_0 + \Delta E\end{aligned}\quad (2.33)$$

donde hemos supuesto que las cantidades  $\Delta\psi$  y  $\Delta E$  son pequeñas en magnitud. Sustituyendo las ecuaciones (2.33) en (2.30) se obtiene

$$(\widehat{H}_0 + \mathcal{V})(\psi_0 + \Delta\psi) = (E_0 + \Delta E)(\psi_0 + \Delta\psi)$$

removiendo los paréntesis, obtenemos

$$\widehat{H}_0\psi_0 + \mathcal{V}\psi_0 + \widehat{H}_0\Delta\psi + \mathcal{V}\Delta\psi = E_0\psi_0 + \Delta E\psi_0 + E_0\Delta\psi + \Delta E\Delta\psi \quad (2.34)$$

los primeros términos de cada miembro se cancelan debido a la igualdad (2.32), mientras que los últimos términos de cada miembro pueden despreciarse como el producto de términos de magnitud pequeña; así, la ecuación (2.34) se reduce a

$$\widehat{H}_0\Delta\psi + \mathcal{V}\psi_0 = E_0\Delta\psi + \Delta E\psi_0 \quad (2.35)$$

En esta última ecuación las cantidades  $\Delta E$  y  $\Delta\psi$  son desconocidas.

Los términos de (2.35) son del mismo orden, dado que cada término en la ecuación es el producto entre un término *perturbado* y un término pequeño. Consideremos que esta ecuación es de *primer orden* en la perturbación, así lo que hacemos aquí es teoría de perturbaciones a primer orden. Los dos últimos términos que desestimamos en la ecuación (2.34) son de *segundo orden* y conducen a correcciones de segundo orden (o superiores) a la energía y la función de onda del problema.

La ecuación (2.35) puede simplificarse notablemente si se multiplican ambos lados de la igualdad por  $\psi_0^*$ , por la izquierda, y se integra sobre todo el espacio

$$\int_{\tau} d\tau (\psi_0^* \widehat{H}_0 \Delta\psi + \psi_0^* \mathcal{V} \psi_0) = \int_{\tau} d\tau (\psi_0^* E_0 \Delta\psi + \psi_0^* \Delta E \psi_0) \quad (2.36)$$

de donde obtenemos

$$\begin{aligned} \int_{\tau} d\tau \psi_0^* (\widehat{H}_0 - E_0) \Delta\psi + \int_{\tau} d\tau \psi_0^* \mathcal{V}\psi_0 &= \int_{\tau} d\tau \psi_0^* \Delta E \psi_0 \\ &= \Delta E \int_{\tau} d\tau \psi_0^* \psi_0 \end{aligned} \quad (2.37)$$

después de reordenar algunos términos. Como  $\psi_0$  está normalizada, la integral del lado derecho vale 1, pero, más importante, la primera integral del lado izquierdo vale cero, debido a la hermiticidad del operador  $(\widehat{H}_0 - E_0)$  y la ecuación (2.32). De esta forma la ecuación (2.37) se transforma en

$$\Delta E = \int_{\tau} d\tau \psi_0^* \mathcal{V}\psi_0 = \langle \psi_0 | \mathcal{V} \psi_0 \rangle \quad (2.38)$$

Esta ecuación suele llamarse la corrección a primer orden de  $E_0$ . A primer orden, la energía está dada como:

$$E = E_0 + \int_{\tau} d\tau \psi_0^* \mathcal{V}\psi_0 + O(k) \quad (2.39)$$

donde  $O(k)$  representa términos de orden superior.

### Corrección a primer orden a la función de onda

Para obtener la corrección a primer orden de la función de onda<sup>[2]</sup> consideremos la ecuación (2.35) y reordenémosla para obtener

$$(E_0 - \widehat{H}_0) \Delta\psi = (V - \langle \psi_0 | \mathcal{V} \psi_0 \rangle) \psi_0 \quad (2.40)$$

donde hemos usado también la ecuación (2.38).

El operador  $\widehat{H}_0$  está asociado a un conjunto de funciones propias  $\{\phi_k^{(0)}\}$  completo, normalizado y ortogonal, cuyos valores propios son los números  $\{E_k^{(0)}\}$ , de modo que la ecuación de valores propios (2.32) puede escribirse como

$$\widehat{H}_0 \phi_k^{(0)} = E_k^{(0)} \phi_k^{(0)} \quad (2.41)$$

donde  $\psi_0$  y  $E_0$  corresponden a algún par de función y valor propios de  $\widehat{H}_0$ , digamos,

$$\psi_0 = \phi_i^{(0)} \quad (2.42)$$

$$E_0 = E_i^{(0)} \quad (2.43)$$

Al desarrollar  $\psi_0 = \phi_i^{(0)}$  y  $\Delta\psi$  en términos de las funciones propias conocidas de  $\widehat{H}_0$

$$\phi_i^{(0)} = \sum_{k \neq i} c_k \phi_k^{(0)} \quad (2.44)$$

$$\Delta\psi = \sum_{k \neq i} a_k \phi_k^{(0)} \quad (2.45)$$

resalta que para especificar completamente una expresión para  $\Delta\psi$  basta con calcular los coeficientes  $\{a_k\}$  de la expansión (2.45). Con este objetivo en mente, usemos (2.42) y (2.45) para escribir (2.40) en la forma

$$\sum_{k \neq i} a_k (E_i^{(0)} - \widehat{H}_0) \phi_k^{(0)} = (V - \langle \phi_i^{(0)} | \mathcal{V} \phi_i^{(0)} \rangle) \phi_i^{(0)} \quad (2.46)$$

multipliquemos esta expresión por la izquierda por  $\phi_n^{(0)*}$ , e integrando sobre todo el espacio se obtiene

$$\sum_{k \neq i} a_k \langle \phi_n^{(0)} | (E_i^{(0)} - \widehat{H}_0) \phi_k^{(0)} \rangle = \langle \phi_n^{(0)} | (V - \langle \phi_i^{(0)} | \mathcal{V} \phi_i^{(0)} \rangle) \phi_i^{(0)} \rangle \quad (2.47)$$

en donde usamos la igualdad (2.41) y la ortogonalidad de las funciones propias de  $\widehat{H}_0$  para obtener

$$a_n (E_i^{(0)} - E_n^{(0)}) = \langle \phi_n^{(0)} | \mathcal{V} \phi_i^{(0)} \rangle \quad (2.48)$$

finalmente, podemos escribir una expresión para el  $n$ -ésimo coeficiente de la expansión de  $\Delta\psi$  (ecuación 2.45)

$$a_n = \frac{\langle \phi_n^{(0)} | \mathcal{V} \phi_i^{(0)} \rangle}{E_i^{(0)} - E_n^{(0)}} \quad (2.49)$$

y con ello, la función de onda del problema perturbado corregida a primer orden se expresa como sigue:

$$\psi = \psi_0 + \Delta\psi = \phi_i^{(0)} + \sum_{n \neq i} \frac{\langle \phi_n^{(0)} | \mathcal{V} \phi_i^{(0)} \rangle}{E_i^{(0)} - E_n^{(0)}} \phi_n^{(0)} \quad (2.50)$$

### Correcciones a órdenes superiores

Para llevar a cabo mayores correcciones a la energía y la función de onda del sistema de referencia, conviene reemplazar las ecuaciones (2.33) por desarrollos en series de Taylor de  $\psi$  y  $E$  donde figuren explícitamente los términos de corrección de órdenes superiores. A este fin se introduce un parámetro auxiliar  $\lambda$  que más adelante puede ajustarse al valor  $\lambda = 1$ , de modo que  $\psi = \psi(\lambda)$  y  $E = E(\lambda)$  puedan desarrollarse en series de Taylor alrededor de  $\lambda = 0$

$$\psi(\lambda) = \phi_i^{(0)} + \lambda \Phi_i^{(1)} + \lambda^2 \Phi_i^{(2)} + \dots \quad (2.51)$$

$$E(\lambda) = E_i^{(0)} + \lambda \mathcal{E}_i^{(1)} + \lambda^2 \mathcal{E}_i^{(2)} + \dots \quad (2.52)$$

donde  $\Phi_i^{(k)}$  y  $\mathcal{E}_i^{(k)}$  reemplazan a los términos correspondientes en los desarrollos de Taylor, y representan las correcciones a orden  $k$  de la función de onda y la energía del estado de referencia, respectivamente.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para las correcciones a primer orden a la energía, se obtienen correcciones sucesivas de órdenes superiores:

$$\mathcal{E}_i^{(0)} = E_i^{(0)}$$

$$\mathcal{E}_i^{(1)} = \langle \phi_i^{(0)} | \mathcal{V} \phi_i^{(0)} \rangle$$

$$\mathcal{E}_i^{(2)} = \langle \phi_i^{(0)} | \mathcal{V} \Phi_i^{(1)} \rangle$$

$$\vdots$$

$$\mathcal{E}_i^{(N)} = \langle \phi_i^{(0)} | \mathcal{V} \Phi_i^{(N-1)} \rangle$$

### Teoría de perturbaciones de Møller-Plesset: expansión perturbativa de la energía de correlación

Hasta este punto se han presentado las expresiones generales de la teoría de perturbaciones (RSPT), aplicables a cualquier problema mecano-cuántico, ahora utilizemos este tratamiento con el hamiltoniano de Hartree-Fock de un sistema polielectrónico (véanse las ecuaciones 2.6, 2.7 y 2.8, página 28)

$$\widehat{H} = \sum_i [\widehat{h}(i) + \widehat{V}_{ee}] = \sum_i \left[ \widehat{h}(i) + \sum_{i<j} r_{ij}^{-1} \right]$$

para obtener una corrección perturbacional a la energía de correlación —esta es la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset— (véase la obra de Szabo y Ostlund (1989)<sup>[2]</sup>).

Como primer paso, hagamos las siguientes identificaciones: para el hamiltoniano no perturbado  $\widehat{H}_0$ ,

$$\widehat{H}_0 = \sum_i \widehat{f}(i) = \sum_i [\widehat{h}(i) + \widehat{v}^{\text{HF}}(i)] \quad (2.53)$$

y para la perturbación  $\mathcal{V}$ ,

$$\mathcal{V} = \sum_{i<j} r_{ij}^{-1} - \sum_i \widehat{v}^{\text{HF}}(i) \quad (2.54)$$

Sean

$$|\Psi_0\rangle = |\chi_a(1)\chi_b(2)\dots\chi_l(N)\rangle = |ab\dots l\rangle \quad (2.55)$$

y

$$E_0^{(0)} = \sum_a \varepsilon_a \quad (2.56)$$

la función y el valor propios de la ecuación de valores propios

$$\widehat{H}_0\Psi_0 = E_0^{(0)}\Psi_0$$

que son la función de onda y la energía a orden cero de perturbación.

La energía a primer orden obtenida previamente (ecuación 2.38)

$$\begin{aligned}
 E_0^{(1)} &= \langle \Psi_0 | \mathcal{V} \Psi_0 \rangle = \langle \Psi_0 | \sum_{a < b} r_{ab}^{-1} - \sum_a \hat{v}^{\text{HF}} | \Psi_0 \rangle \\
 &= \frac{1}{2} \sum_{a,b} \langle \Psi_0 | r_{ab}^{-1} | \Psi_0 \rangle - \sum_b \langle \Psi_0 | \hat{J}_b(2) - \hat{K}_b(2) | \Psi_0 \rangle \\
 &= \sum_{a,b} \left[ \frac{1}{2} \langle ab || ab \rangle - \langle ab || ab \rangle \right] \\
 &= -\frac{1}{2} \sum_{a,b} \langle ab || ab \rangle
 \end{aligned} \tag{2.57}$$

así, la energía de Hartree-Fock es la suma de las energías a orden cero y a primer orden de la teoría de perturbaciones

$$E_0 = E_0^{(0)} + E_0^{(1)} = \sum_a \varepsilon_a - \frac{1}{2} \sum_{a,b} \langle ab || ab \rangle \tag{2.58}$$

Por tanto, la primera corrección a la energía de Hartree-Fock ocurre en el segundo orden de la teoría de perturbaciones.

El resultado general de la corrección a segundo orden de la energía, derivada de la teoría de perturbaciones de Rayleigh-Schrödinger, está dado por

$$E_0^{(2)} = \sum_{n \neq 0} \frac{|\langle \Psi_0 | \mathcal{V} | \Psi_n \rangle|^2}{E_0^{(0)} - E_n^{(0)}} \tag{2.59}$$

donde  $\Psi_n$  es cualquier otro estado del sistema excepto el estado basal. Los estados  $\Psi_n$ , sin embargo, no pueden ser estados de excitación sencilla del sistema  $\Psi_a^r$  (véase la ecuación 2.29, en la página 34) debido al *teorema de*

*Brillouin*<sup>4</sup>. Por otra parte, los estados de excitación triple no se mezclan con el estado basal del sistema debido a la naturaleza bipartícula de la perturbaciones. Por lo tanto, quedan solo las excitaciones dobles  $|\Psi_{ab}^{rs}\rangle$  para dar la corrección a segundo orden de la energía.

Considerando el producto del operador  $\widehat{H}_0$  por la función de onda de un estado de excitación doble  $\Psi_{ab}^{rs}$ , dado por la expresión

$$\widehat{H}_0|\Psi_{ab}^{rs}\rangle = \left(E_0^{(0)} - (\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s)\right)|\Psi_{ab}^{rs}\rangle$$

y porque podemos sumar todas las excitaciones dobles posibles, al sumar sobre todos los valores de  $a$  y todas la  $b > a$ , y todas las  $r$  y todas la  $s > r$ , la corrección a segundo orden de la energía puede escribirse como sigue

$$E_0^{(2)} = \sum_{\substack{a < b \\ r < s}} \frac{|\langle \Psi_0 | \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} |\Psi_{ab}^{rs}\rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s} = \sum_{\substack{a < b \\ r < s}} \frac{|\langle ab || ab \rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s}$$

Ahora bien, dado que la integral bielectrónica  $\langle ab || ab \rangle$  es simétrica (y por ello  $\langle ii || jj \rangle = 0$ ), podemos reescribir la suma anterior corriendo los índices  $a$ ,  $b$ ,  $r$  y  $s$  sobre todos los valores:

$$E_0^{(2)} = \frac{1}{4} \sum_{a,b,r,s} \frac{|\langle ab || ab \rangle|^2}{\varepsilon_a + \varepsilon_b - \varepsilon_r - \varepsilon_s} \quad (2.61)$$

Así pues, una expansión en serie de Taylor de la energía de correlación  $E_{\text{corr.}}$ , contendrá las correcciones a la energía de Hartree-Fock a partir del segundo

<sup>4</sup> El teorema de Brillouin establece que un estado de excitación sencilla no interactuará directamente con el determinante de Hartree-Fock del estado de referencia  $|\Psi_0\rangle$ , de modo que en el producto interno

$$\begin{aligned} \langle \Psi_0 | \mathcal{V} | \Psi_a^r \rangle &= \langle \Psi_0 | \widehat{H} - \widehat{H}_0 | \Psi_a^r \rangle \\ &= \langle \Psi_0 | \widehat{H} | \Psi_a^r \rangle - \langle \Psi_0 | \widehat{H}_0 | \Psi_a^r \rangle \\ &= \langle \Psi_0 | \widehat{H} | \Psi_a^r \rangle - f_{ar} = 0 \end{aligned} \quad (2.60)$$

el primer término del lado derecho se anula por el teorema de Brillouin y el segundo término también se anula pues resulta ser un elemento no-diagonal de la matriz de Fock, siendo un requisito para la resolución del problema electrónico que estos elementos se anulen.

orden de la teoría de perturbaciones y órdenes superiores

$$E_{\text{corr.}} = E_0^{(2)} + E_0^{(3)} + E_0^{(4)} + \dots$$

finalmente, en el método de Møller-Plesset a segundo orden (MP2) se calcula la energía de Hartree-Fock hasta la corrección de segundo orden de la teoría de perturbaciones

$$E_0 = E_0^{(0)} + E_0^{(1)} + E_0^{(2)}$$

en general, el método de Møller-Plesset a  $n$ -ésimo orden (MP $n$ ) calcula  $E_0$  hasta la corrección a  $n$ -ésimo orden:

$$E_0 = E_0^{(0)} + E_0^{(1)} + E_0^{(2)} + \dots + E_0^{(n)}$$

## 2.5. Teoría de funcionales de la densidad

La teoría de funcionales de la densidad (TFD) se dio a conocer a partir del trabajo preliminar de Hohenberg y Kohn (1964),<sup>[?]</sup> que sienta las bases teóricas para reescribir el problema de la ecuación de Schrödinger para un sistema polielectrónico (véase la ecuación 2.2) en términos de la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ ; sin embargo, es con el método propuesto por Kohn y Sham (1965)<sup>[?]</sup> que los químicos obtuvieron una herramienta para el cálculo de propiedades electrónicas.

La dificultad fundamental que presenta el método de Hartree-Fock, la magnitud del requerimiento de recursos computacionales como función del número de orbitales usados en el cálculo (véase **Cuadro 2-2**, pág. 58), se resolvió introduciendo simplificaciones, como la eliminación de ciertas integrales en los métodos semiempíricos (véase la sección 2.1), con el consiguiente sacrificio de precisión numérica. Al proponer a la densidad electrónica como nueva variable Hohenberg y Kohn lograron reducir la complejidad de los cálculos con el procedimiento autoconsistente de Kohn y Sham, obteniendo resultados con buena correlación experimental y una dependencia aproximadamente lineal

entre el escalamiento de la demanda de recursos computacionales y el tamaño del problema.

Los métodos de cálculo basados en la TFD parten de los supuestos fundamentales<sup>[2, 3]</sup> descritos en adelante.

La densidad electrónica es una propiedad del sistema que puede describir el comportamiento reactivo de una molécula; por ejemplo, los sitios de la molécula que son susceptibles de ataques nucleofílicos ó electrofílicos están adecuadamente representados por la distribución de los electrones, así como otras propiedades relevantes (acidez o basicidad, electronegatividad, dureza o blandura) para caracterizar la reactividad química. Luego, parece sensato utilizar la densidad electrónica como variable fundamental en nuestro problema electrónico (2.2).

Al igual que en el problema de Hartree-Fock, donde un estado del sistema está representado por una función de onda única, determinada por el número de partículas del sistema y la forma del potencial externo (el potencial debido a la interacción núcleo-electrón), en la TFD, la densidad electrónica

$$\rho(\mathbf{x}_1) = N \int ds_1 d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \dots d\mathbf{x}_N |\psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 \quad (2.62)$$

es única<sup>[2]</sup> para cada estado del sistema determinado por el número de electrones  $N$ , y por el potencial externo  $V_{\text{ext}}$ . Este enunciado se conoce como el primer teorema de Hohenberg y Kohn).

La densidad  $\rho(\mathbf{x}_1)$  se integra al número de electrones del sistema

$$\int d\mathbf{x}_1 \rho(\mathbf{x}_1) = N \quad (2.63)$$

La densidad bielectrónica (la densidad de probabilidad de hallar dos electrones, simultáneamente en las coordenadas  $\mathbf{r}_1$  y  $\mathbf{r}_2$ , con espines  $s_1$  y  $s_2$ ; mientras los  $N - 2$  electrones restantes se hallan en posiciones arbitrarias) está dada por

$$\rho(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = N(N - 1) \int ds_1 ds_2 d\mathbf{x}_3 d\mathbf{x}_4 \dots d\mathbf{x}_N |\psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 \quad (2.64)$$

donde  $N(N - 1)$  es el número de pares no repetidos.

La energía del estado basal del sistema con  $N$  electrones, sujeto a un potencial externo  $V_{\text{ext}}$  es un *funcional* (una función cuyo argumento es otra función<sup>5</sup>) cuya variable es la densidad electrónica  $\rho$ , que a su vez es una función de las coordenadas. Esta energía es *variacional*<sup>[?]</sup> (segundo teorema de Hohenberg y Kohn) pues una densidad aproximada  $\rho'$  determina un único valor de la energía  $E'[\rho']$  tal que

$$E'[\rho'] \geq E_0[\rho_0] \quad (2.65)$$

donde  $E_0[\rho_0]$  es la energía del estado basal determinada por la densidad *exacta* del sistema. La igualdad sólo se da si se satisface  $\rho' = \rho_0$ .

La energía *exacta* del sistema es un mínimo (en sentido variacional), de la función de energía total del sistema

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{\text{ee}}[\rho] + E_{\text{Ne}}[\rho] \quad (2.66)$$

donde  $T[\rho] + E_{\text{ee}}[\rho]$ , que son las contribuciones energéticas debidas al movimiento (funcional de energía cinética) y al potencial de la interacción interelectrónica (funcional de energía potencial), son parte de un funcional universalmente válido<sup>[?]</sup> (funcional de Hohenberg-Kohn)

$$F_{\text{HK}}[\rho] = T[\rho] + E_{\text{ee}}[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V}_{\text{ee}} | \psi \rangle \quad (2.67)$$

que no depende<sup>[?]</sup> del potencial externo<sup>6</sup>. Por otra parte, el funcional de energía potencial debido a la interacción núcleo-electrón  $E_{\text{Ne}}[\rho]$ , es la parte que depende del sistema particular y está dado por

$$E_{\text{Ne}}[\rho] = \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) V_{\text{Ne}}[\rho] \quad (2.68)$$

<sup>5</sup> Para una discusión ilustrativa de los funcionales y sus propiedades, vea el capítulo XVII de *Mathematical Methods for Physicists* de G. Arfken<sup>[?]</sup>

<sup>6</sup> Aquel potencial definido por la interacción núcleo-electrón que, en última instancia, caracteriza a un sistema particular<sup>[?, ?, ?]</sup>

Aunque la forma exacta de  $F_{\text{HK}}[\rho]$  y  $E_{\text{ee}}[\rho]$  no se conoce, de este último pueden extraerse las contribuciones coulombica,  $J[\rho]$ , y un término no clásico,  $E_{\text{ncl}}[\rho]$ , que contiene los efectos de correlación e intercambio, así como la indeseable autointeracción<sup>[?, ?]</sup>

$$E_{\text{ee}}[\rho] = \frac{1}{2} \int d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} + E_{\text{ncl}}[\rho] = J[\rho] + E_{\text{ncl}}[\rho] \quad (2.69)$$

Para la resolución del problema de minimizar la ecuación (2.66), el esquema propuesto por Kohn y Sham<sup>[?]</sup> en 1965, consiste en utilizar un conjunto base de espín-orbitales  $\varphi_i$ . Las soluciones de las ecuaciones de valores propios

$$\hat{f}^{KS} \varphi_i = \epsilon_i \varphi_i \quad (2.70)$$

con el operador monoelectrónico (tipo Hartree-Fock) de Kohn-Sham  $\hat{f}^{KS}$ , dado por

$$\hat{f}^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_S(\mathbf{r}) \quad (2.71)$$

con un Hamiltoniano de un sistema sin interacciones

$$\widehat{H}_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_i^N V_S(\mathbf{r}) \quad (2.72)$$

y cuya función de onda (función propia) puede representarse con un determinante de Slater a partir de los  $\varphi_i$ . El potencial  $V_S(\mathbf{r})$  se escoge de tal forma que

$$\rho_S(\mathbf{r}) = \sum_i^N \sum_s |\psi(\mathbf{r}, s)|^2 = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (2.73)$$

El valor de la energía cinética estará dado por la suma de las contribuciones energéticas de los espín-orbitales  $\varphi_i$  según la expresión

$$T_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (2.74)$$

introduciendo una nueva expresión para el funcional universal, de la forma

$$F[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{\text{XC}}[\rho] \quad (2.75)$$

donde el término  $E_{\text{XC}}[\rho]$  se conoce como el funcional de la densidad que corresponde a la energía de intercambio y correlación, definido como

$$E_{\text{XC}}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{\text{ee}}[\rho] - J[\rho]) \quad (2.76)$$

La diferencia entre  $T[\rho]$  y  $T_S[\rho]$  es una parte residual de la energía cinética real, no contabilizada por  $T_S$ , a la que se añaden las contribuciones no-clásicas<sup>[?, ?]</sup>. Con ésto, el sistema se resuelve mediante un sistema iterativo autoconsistente (SCF) como en el esquema de Hartree-Fock.

En la práctica —apuntan Foresman y Frisch<sup>[55]</sup>—,  $E_{\text{XC}}$  se aproxima mediante una integral que depende sólo de las densidades de espín  $\alpha$  e  $\beta$ , inclusive, de sus gradientes<sup>7</sup>

$$E_{\text{XC}}[\rho] = \int d\mathbf{r} f(\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r}), \nabla\rho_\alpha(\mathbf{r}), \nabla\rho_\beta(\mathbf{r})) \quad (2.77)$$

Generalmente,  $E_{\text{XC}}$  se escribe como la suma de las contribuciones separadas de un funcional de *correlación* y de un funcional de *intercambio*,

$$E_{\text{XC}}[\rho] = E_C[\rho] + E_X[\rho] \quad (2.78)$$

ambos funcionales pueden ser de dos tipos: los *locales*, que dependen sólo de la densidad electrónica,  $\rho$ ; y los *corregidos por gradiente* (o GGA, por sus siglas en inglés), que dependen tanto de la densidad,  $\rho$ , como de su gradiente,  $\nabla\rho$ .

Becke (1988) formuló un funcional de intercambio corregido por gradiente,  $E_X^{\text{Becke88}}$ , basado en el funcional local  $E_X^{\text{LDA}}$ , que ha sido utilizado con bastante éxito desde entonces,

$$E_X^{\text{Becke88}} = E_X^{\text{LDA}} - \gamma \int \frac{\rho^{4/3} x^2}{1 + 6\gamma \sinh^{-1} x} d\mathbf{r} \quad (2.79)$$

<sup>7</sup> Se utiliza  $\rho_\alpha$  para representar la densidad de electrones con función de espín  $\alpha$ , y  $\rho_\beta$  para los electrones con función de espín  $\beta$ ; en tanto  $\rho = \rho_\alpha + \rho_\beta$  designa a la densidad electrónica total.

donde,

$$E_X^{\text{LDA}} = -\frac{3}{2} \left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3} d\mathbf{r} \quad (2.80)$$

y,  $x = \rho^{-4/3} |\nabla \rho|$ ,  $\gamma$  es un parámetro ajustable cuyo valor se establece de modo que la ecuación (2.79) reproduzca un cierto conjunto de energías de intercambio bien conocidas, de átomos de gases inertes. Becke fijó su valor en 0.0042 Hartrees.

Para estimar la energía de correlación tenemos también una variedad de formulaciones, locales, por ejemplo, la formulación de Vosko, Wilk y Nusair, VWN<sup>[55]</sup>; o corregidas por gradiente, como la de Perdew y Wang de 1991<sup>[55]</sup>, PW91, muy cercana a VWN, ambas de amplio uso. Se sabe, no obstante, que al usar VWN se sobreestiman las energías de enlace, aunque es razonablemente preciso en la determinación de geometrías optimizadas<sup>[?]</sup>. El funcional usado a lo largo del presente estudio, B3LYP, pertenece a la categoría de los funcionales *híbridos*. En contraste con los funcionales llamados *puros* como el funcional de Becke88 (ecuación 2.79) que sólo emplean la densidad electrónica y su gradiente, los funcionales híbridos incluyen en su formulación una forma funcional con el comportamiento asintótico correcto, de la forma del potencial de Hartree-Fock ( $E_X^{\text{HF}}$ , vea la sección 2.3 en este capítulo para un recordatorio del método HF). B3LYP utiliza el funcional híbrido de Becke de 3 parámetros (B3) para la energía de intercambio y el funcional de Lee-Yang-Parr<sup>[?]</sup> (LYP) para la correlación. En la forma derivada por Becke en 1993, el funcional B3 se define como

$$E_{XC}^{\text{B3LYP}} = AE_X^{\text{Slater}} + (1 - A)E_X^{\text{HF}} + B\Delta E_X^{\text{Becke}} + 2E_C^{\text{VWN}} + C(E_C^{\text{LYP}} - E_C^{\text{VWN}})$$

las literales  $A$ ,  $B$  y  $C$  son constantes determinadas por Becke<sup>[?]</sup> por medio de un ajuste estadístico de los datos (energías de ionización, geometrías, energías de atomización) de un conjunto de moléculas experimentalmente bien caracterizadas.

Así, los funcionales híbridos combinan arbitrariamente dos teorías: la de

Hartree-Fock y la TFD. A pesar de esta arbitrariedad, los múltiples estudios realizados con estos funcionales indican que los resultados obtenidos con este modelo teórico están en buena concordancia con los resultados experimentales disponibles.

## 2.6. Funciones de Green

De acuerdo con P. W. Ayers<sup>[?]</sup> los conceptos de orbitales y energías orbitales que han resultado tan útiles para la interpretación moderna de la química, despertaron el interés en desarrollar una teoría equivalente a la de Hartree-Fock, cuyas energías sean *exactamente* las energías de ionización y las afinidades electrónicas (esto es, el negativo de las energías de orbitales virtuales) del sistema, donde los *orbitales* correspondan exactamente a los cambios en la función de onda que ocurren conjuntamente con los procesos de ionización o de adición electrónica.

Tal teoría existe y se la llama *teoría del propagador electrónico*. Ésta se auxilia de las funciones de Green que surgen naturalmente al transformar ciertas ecuaciones diferenciales (ec. diferenciales no-homogéneas) en un problema de integración. Para introducir la idea de las funciones de Green, sigamos a Szabo y Ostlund<sup>[?]</sup> y consideremos el problema no homogéneo

$$(E - \widehat{H}_0)a(x) = b(x) \quad (2.81)$$

donde  $\widehat{H}_0$  es un operador diferencial hermitiano, que satisface la ecuación de valores propios

$$\widehat{H}_0\psi_\alpha(x) = E_\alpha^{(0)}\psi_\alpha(x) \quad (2.82)$$

La ecuación (2.81) tiene una solución simple si se conocen los valores y las funciones propias de  $\widehat{H}_0$ , ya que el conjunto de estas últimas  $\{\psi_\alpha(x)\}$  es ortogonal y completo, y puede ser usado para expandir las funciones  $a(x)$  —la solución buscada— y  $b(x)$  —la inhomogeneidad conocida— como combina-

ciones lineales:

$$a(x) = \sum_{\alpha} a_{\alpha} \psi_{\alpha}(x) \quad (2.83)$$

$$b(x) = \sum_{\alpha} b_{\alpha} \psi_{\alpha}(x) \quad (2.84)$$

Sustituyendo las expresiones (2.83) y (2.84) en la ecuación (2.81)

$$\begin{aligned} (E - \widehat{H}_0) \sum_{\alpha} a_{\alpha} \psi_{\alpha}(x) &= \sum_{\alpha} b_{\alpha} \psi_{\alpha}(x) \\ \sum_{\alpha} a_{\alpha} (E - \widehat{H}_0) \psi_{\alpha}(x) &= \quad \quad \quad \vdots \\ \sum_{\alpha} a_{\alpha} (E - E_{\alpha}^{(0)}) \psi_{\alpha}(x) &= \sum_{\alpha} b_{\alpha} \psi_{\alpha}(x) \end{aligned}$$

y agrupando todos los términos en el lado izquierdo, bajo el símbolo de suma obtendremos

$$\sum_{\alpha} \{a_{\alpha} (E - E_{\alpha}^{(0)}) - b_{\alpha}\} \psi_{\alpha}(x) = 0$$

que sólo puede anularse si la expresión entre llaves se anula para un valor arbitrario de  $\alpha$  (por la ortogonalidad de las  $\{\psi_{\alpha}(x)\}$ )

$$a_{\alpha} (E - E_{\alpha}^{(0)}) - b_{\alpha} = 0$$

de donde obtenemos una expresión para el  $\alpha$ -ésimo coeficiente de la expansión (2.83) en términos de los  $b_{\alpha}$

$$a_{\alpha} = \frac{b_{\alpha}}{(E - E_{\alpha}^{(0)})} \quad (2.85)$$

por lo tanto, nuestra solución tendrá la forma

$$a(x) = \sum_{\alpha} \frac{b_{\alpha}}{(E - E_{\alpha}^{(0)})} \psi_{\alpha}(x) \quad (2.86)$$

que depende de los coeficientes de la expansión de la inhomogeneidad  $b(x)$ .

Dado que  $b(x)$  es una función conocida, puede obtenerse una relación entre la función y los coeficientes de la expansión, al multiplicar  $\sum_j \psi_j^*(x)$  por la izquierda en la expresión (2.84) e integrando en todo el espacio  $dx$

$$\int \left( \sum_j \psi_j^*(x) b(x) \right) dx = \sum_{j,\alpha} b_\alpha \int \psi_j^*(x) \psi_\alpha(x) dx$$

además, si las  $\{\psi_\alpha(x)\}$  están normalizadas obtenemos

$$\int \left( \sum_j \psi_j^*(x) b(x) \right) dx = \sum_j b_j \quad (2.87)$$

que puede agruparse del lado izquierdo, bajo el signo de la suma y por el mismo argumento usado anteriormente, la suma se anula sólo si se cumple

$$b_\alpha = \int \psi_\alpha^*(x') b(x') dx' \quad (2.88)$$

donde hemos tomado  $\alpha = j$ . Ahora podemos escribir una expresión más completa para  $a(x)$

$$a(x) = \int dx' \left( \sum_\alpha \frac{\psi_\alpha^*(x') \psi_\alpha(x)}{E - E_\alpha^{(0)}} \right) b(x') \quad (2.89)$$

La cantidad entre paréntesis que depende de las variables  $x, x', E$ , y que denotaremos como  $G_0(x, x', E)$ , es una función de Green

$$G_0(x, x', E) = \sum_\alpha \frac{\psi_\alpha^*(x') \psi_\alpha(x)}{E - E_\alpha^{(0)}} \quad (2.90)$$

Por medio de ésta el problema original, la resolución de una ecuación diferencial no homogénea (para cualquier función  $b(x)$ ), se ha transformado en un problema de integración,

$$a(x) = \int dx' G_0(x, x', E) b(x') \quad (2.91)$$

si puede hallarse  $G_0(x, x', E)$ .

La ecuación de Schrödinger (2.2), sin embargo, no es una ecuación no-homogénea, sino una ecuación de valores propios. De hecho, en la forma

$$(\widehat{H} - E)\psi = 0$$

recuerda más a una ecuación diferencial homogénea en derivadas parciales, y por ello también recuerda a la ecuación no-homogénea de Poisson<sup>[2]</sup>,

$$\nabla^2 G(\mathbf{r}, \mathbf{x}) = -4\pi\delta(\mathbf{r} - \mathbf{x}) \quad (2.92)$$

donde  $\delta(\mathbf{r} - \mathbf{x})$  es una *función delta de Dirac*, y cuya función de Green es el operador Coulómbico,

$$G(\mathbf{r}, \mathbf{x}) = \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{x}|}$$

En analogía con la ecuación (2.92), se define la función de Green  $G(\mathbf{x}, \mathbf{x}', E)$ , para satisfacer la ecuación

$$[E - \widehat{H}(\mathbf{x})]G(\mathbf{x}, \mathbf{x}', E) = \delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}') \quad (2.93)$$

cuya solución está dada por

$$G(\mathbf{x}, \mathbf{x}', E) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\psi_k^*(\mathbf{x}')\psi_k(\mathbf{x})}{E - E_k} \quad (2.94)$$

donde  $\psi_k$  y  $E_k$  son las funciones y valores propios del hamiltoniano, respectivamente;  $\mathbf{x}$  denota la coordenada espacial y de espín para todos los electrones en el sistema.

La teoría de propagadores permite además extender de manera elegante la teoría de perturbaciones, reemplazando el hamiltoniano problema como la suma del hamiltoniano de un estado de referencia conocido,  $\widehat{H}_0$  más una pequeña perturbación,  $\mathcal{V}$  (véase ec. 2.31)

$$\widehat{H} = \widehat{H}_0 + \mathcal{V}$$

de modo que mediante la manipulación de la ecuación (2.93) puede hallarse la solución del sistema de interés como la corrección a la solución de otro sistema conocido (véase la referencia [?] para un tratamiento más detallado)

$$G(\mathbf{x}'', \mathbf{x}', E) = G_0(\mathbf{x}'', \mathbf{x}', E) + \int G_0(\mathbf{x}'', \mathbf{x}', E) \mathcal{V}(\mathbf{x}) G(\mathbf{x}, \mathbf{x}', E) d\mathbf{x} \quad (2.95)$$

una vez conocida la función de Green puede obtenerse cualquier otra cantidad de interés, como las funciones y valores propios del problema.

Considerando la ecuación (2.94), la función de Green para el problema de Hartree-Fock podría reescribirse como

$$G_{\text{HF}}(\mathbf{z}, \mathbf{z}', \varepsilon) \equiv \sum_{k=1}^{\infty} \frac{\psi_k^*(\mathbf{z}') \psi_k(\mathbf{z})}{\varepsilon - \varepsilon_k} \quad (2.96)$$

donde  $\psi_k$  y  $\varepsilon_k$  son las funciones y los valores propios del hamiltoniano HF. La ecuación anterior es la función de Green para el hamiltoniano monoeléctrico empleado para resolver las ecuaciones de Hartree-Fock (véase la sección 2.3)

$$\hat{f}(\mathbf{r}) \psi_a(\mathbf{z}) = \varepsilon_a \psi_a(\mathbf{z})$$

En un sistema  $N$ -electrónico estarán ocupados los primeros  $N$  espín-orbitales, con lo que la ecuación (2.96) puede escribirse como

$$G_{\text{HF}}(\mathbf{z}, \mathbf{z}', \varepsilon) \equiv \sum_{k=1}^N \frac{\psi_k^*(\mathbf{z}') \psi_k(\mathbf{z})}{\varepsilon - \varepsilon_k} + \sum_{l=1}^{\infty} \frac{\psi_{N+l}^*(\mathbf{z}') \psi_{N+l}(\mathbf{z})}{\varepsilon - \varepsilon_{N+l}} \quad (2.97)$$

que de acuerdo a la interpretación de Koopmans, contiene energías orbitales en la primera suma que son aproximaciones a las energías de ionización del sistema

$$\varepsilon_k \approx -I_k$$

mientras que las energías orbitales en la segunda suma son aproximaciones a las afinidades electrónicas.

$$\varepsilon_{N+l} \approx -A_l$$

Sin embargo, algunas indicaciones deben hacerse respecto al proceso de remoción electrónica (ionización). En tanto la  $k$ -ésima energía orbital HF corresponde a la energía para la remoción del  $k$ -ésimo electrón, en un proceso de remoción electrónica en un sistema donde los electrones son indistinguibles, la probabilidad para la pérdida de un solo electrón

$$\begin{aligned} \langle \psi_1 \dots \psi_{N-1} | \psi_1 \dots \psi_N \rangle &= \int_{\tau} d\mathbf{x}_1 \dots d\mathbf{x}_{N-1} (\psi_1 \dots \psi_{N-1})^* (\psi_1 \dots \psi_N) \\ &= \frac{1}{\sqrt{N}} \psi_N(\mathbf{x}_N) \end{aligned} \quad (2.98)$$

sería igual a la suma de las probabilidades de perder cada uno de los  $N$  electrones, quitándonos la posibilidad de elegir cuál electrón será removido. Por otra parte, el lugar del que proviene el electrón durante varios procesos de remoción electrónica puede ser mejor descrito en términos de las diferentes funciones de onda del sistema catiónico,  $\Psi_k^{N-1}(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_{N-1})$ , y del estado basal del sistema neutro,  $\Psi_0^N(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_N)$ , mediante una expresión análoga a la ecuación (2.98)

$$g_k(\mathbf{z}) \equiv \sqrt{N} \int d\mathbf{x}_1 \dots d\mathbf{x}_{N-1} (\Psi_k^{N-1}(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_{N-1}))^* \Psi_0^N(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_N) \quad (2.99)$$

estas cantidades son llamadas *amplitudes de traslape generalizadas*, o también *amplitudes de Feynman-Dyson* (u *orbitales de Feynman-Dyson*) y se espera que reemplacen a los orbitales de Hartree-Fock en la ecuación (2.97). Continuando esta línea de argumentación, para reemplazar los orbitales virtuales de Hartree-Fock en la misma ecuación (2.97) también podemos emplear amplitudes u orbitales de Feynman-Dyson, con las funciones de onda de los sistemas aniónicos,  $\Psi_l(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_{N+1})$ , definiendo

$$f_l(\mathbf{z}) \equiv \sqrt{N+1} \int d\mathbf{x}_1 \dots d\mathbf{x}_N (\Psi_0^N(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_N))^* \Psi_l^{N+1}(\mathbf{x}_1 \dots \mathbf{x}_N, z) \quad (2.100)$$

Finalmente, con estas observaciones y definiendo las energías de ionización,  $I_k$ , y las afinidades electrónicas,  $A_l$ , del sistema como

$$I_k = E_k^{N-1} - E_0^N \quad (2.101)$$

$$A_l = E_0^N - E_l^{N+1} \quad (2.102)$$

podemos reescribir (2.97) en la forma

$$G_{\text{HF}}(\mathbf{z}, \mathbf{z}', \varepsilon) \equiv \sum_{k=1}^N \frac{g_k^*(\mathbf{z}')g_k(\mathbf{z})}{\varepsilon + I_k} + \sum_{l=1}^{\infty} \frac{f_l^*(\mathbf{z}')f_l(\mathbf{z})}{\varepsilon + A_l} \quad (2.103)$$

El cálculo preciso de la función de Green, sin embargo, reviste complejidades de gran importancia<sup>[2, 48]</sup>, lo que da lugar a esquemas de cálculo aproximados, de los cuales el método P3<sup>[2, 3]</sup> es la más reciente implementación en el paquete de programas *Gaussian 03*.

Una forma de corroborar la precisión del modelo teórico explicado es mediante la comparación con valores de medidas instrumentales adecuadas. En particular, la afinidad electrónica y la energía de ionización pueden determinarse experimentalmente mediante la espectroscopía de ionización fotoelectrónica. El espectrómetro fotoelectrónico es un dispositivo simple, constituido por una fuente de excitación ultravioleta (por ejemplo, un láser monocromático) y un analizador de energía de electrones. La radiación de la fuente de excitación (fotones de energía  $h\nu$ ) se pasa a través de una cámara de ionización (directamente conectada al analizador de energía) donde bombardea a un blanco  $\mathbf{R}^-$  (una muestra gaseosa de  $\mathbf{R}^-$ ) y produce, o bien la foto-destrucción de  $\mathbf{R}$ , o la liberación de electrones ( $e^-$ ).



Si la energía del haz de fotones es mayor que la afinidad electrónica adiabática de  $\mathbf{R}^-$ , ocurrirá la liberación de electrones que pueden provenir de todos los orbitales cuya energía es menor a  $h\nu$ . De este modo, en un espectro fotoelectrónico de alta resolución podrían distinguirse picos cuya altura es proporcional al conteo de electrones de una energía determinada, correspondiente a la afinidad electrónica, si el sistema es un anión, o la energía de ionización si el sistema de referencia es neutro. El espectro fotoelectrónico constituye una prueba de identidad única, como una huella dactilar, que permite la comparación directa con las predicciones de cálculos teóricos<sup>[46, 7]</sup>.

## 2.7. Aplicación a la química

§ La química computacional representa la implementación práctica de los métodos de cálculo de estructura electrónica

### 2.7.1. Selección de modelos: ¿qué nivel de teoría usar?

La demanda de recursos de cómputo (tiempo de procesamiento, espacio de memoria y espacio de almacenamiento) de un problema típico de la química, puede crecer considerablemente, convirtiendo la disponibilidad de recursos en un criterio clave para la selección de métodos y modelos.

Siguiendo a Young (2001)<sup>[56]</sup>, quien ilustra la estimación del costo computacional aproximado de un problema típico de capa cerrada en el método de Hartree-Fock, introduciremos el concepto de *complejidad temporal* y contrastaremos la demanda de recursos de varios modelos teóricos.

*En un cálculo de Hartree-Fock con  $N$  orbitales, al final deben sumarse las  $N$  energías orbitales, con lo que se efectúan  $N$  operaciones de suma; las integrales bi-electrónicas que contabilizan los efectos coulómicos y de intercambio requieren  $N^4$  operaciones; un algoritmo común de inversión de matrices realiza  $N^3$  operaciones; además, el sistema debe realizar algunas operaciones rutinarias (inicializar variables, reservar direcciones de memoria, etcétera) que son independientes del problema, lo cual toma unas  $C$  operaciones. El tiempo de procesamiento total requerido para realizar un cálculo típico de Hartree-Fock aumenta en proporción a  $N^4 + N^3 + N + C$ ; no obstante, para un valor de  $N$  suficientemente grande, el término de cuarto grado es mucho mayor que la suma de los otros tres términos.*

Se dice entonces, que el método de HF posee una *complejidad temporal* de orden  $N^4$  —o bien,  $O(N^4)$ . El orden de complejidad temporal sirve para

estimar el consumo de recursos computacionales, así como el tiempo necesario para completar un cálculo ( $t_C \propto O[N^k]$ ) con cierto tamaño de la base, en un nivel de teoría dado.

Método	Orden de complejidad
TFD	$N$
MM	$M^2$
DM	$M^2$ o $L^6$
Semiempíricos	$N^2$ - $N^3$
HF	$N^2$ - $N^4$

**Cuadro 2-2:** Orden de complejidad temporal de diversos métodos y niveles de teoría (adaptado de Young, 2001<sup>[56]</sup>).  $M$  es el número de átomos;  $L$ , la arista de una caja donde se incluyen las moléculas en un cálculo con condiciones periódicas a la frontera; y,  $N$  es el número de orbitales usados en el cálculo.

El cuadro 2-2, presenta el orden de complejidad temporal para algunos métodos de uso corriente: TFD, funcionales de la densidad; MM, mecánica molecular; DM, dinámica molecular; HF, Hartree-Fock<sup>[56]</sup>.

### 2.7.2. Conjunto de bases

Una función de onda aproximada (función de onda de prueba) para un sistema polielectrónico, usualmente se representa en términos de una base orbital finita, arbitraria. Los métodos *ab initio* basados en la función de onda son sensibles a la calidad de la base utilizada para construir la aproximación de la función de onda del sistema; así mismo, los métodos de cálculo SCF que dependen de una aproximación inicial de los orbitales moleculares también son afectados por la calidad de la base.

Como la función de onda de prueba puede ser cualquier tipo de función, y no únicamente combinaciones lineales de orbitales atómicos hidrogenoides, John C. Slater propuso utilizar funciones de la forma

$$S_{nlm}(r, \theta, \phi) = N_{nl} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (2.104)$$

llamados *orbitales de Slater*<sup>[2]</sup>, donde  $N_{nl}$  es una constante de normalización, y  $Y_l^m$  representa la parte angular (armónicos esféricos) de la solución a la ecuación de Schrödinger. A diferencia de los orbitales hidrogenoides, el parámetro  $\zeta$  se escoge arbitrariamente y no se restringe al valor  $Z/n$ , lo cual proporciona mayor flexibilidad en los métodos variacionales.

No obstante, los cálculos para sistemas polielectrónicos se complican cuando los orbitales atómicos asociados mediante las integrales bielectrónicas, se centran en átomos distintos. De acuerdo con A. R. Leach<sup>[2]</sup>, al utilizar orbitales atómicos hidrogenoides, las integrales que involucran uno o dos centros, como  $(\mu\mu|\mu\mu)$ ,  $(\mu\mu|\nu\nu)$ ,  $(\mu\nu|\nu\nu)$  y  $(\mu\nu|\mu\nu)$ , se calculan de forma relativamente sencilla. Al emplear orbitales del tipo de Slater (STO por sus siglas en inglés), el cálculo de integrales con tres y cuatro centros se vuelve posible, siempre y cuando los orbitales atómicos se localicen sobre el mismo átomo. Sin embargo, este tipo de integrales se vuelven bastante difíciles si los orbitales atómicos se centran en átomos distintos. Por ello, es práctica común en los métodos de cálculo numérico, reemplazar las funciones de Slater por otras basadas en funciones gaussianas.

Una función base de tipo gaussiana (centrada en el  $A$ -ésimo núcleo atómico en  $\mathbf{R}_A$ ) tiene la forma general

$$\phi(\alpha, \mathbf{r} - \mathbf{R}_A) = x^a y^b z^c \exp(-\alpha|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|^2) \quad (2.105)$$

en donde  $a$ ,  $b$  y  $c$ , son números enteros. El *orden* de la función gaussiana está dado por la suma de los exponentes de  $x$ ,  $y$  y  $z$ . El parámetro  $\alpha$  determina la *amplitud* de la curva gaussiana, en una relación recíproca, esto es, valores pequeños de  $\alpha$  dan amplitudes grandes de la curva representada por  $\phi(\alpha)$ . El reemplazo de cada orbital atómico (STO) por una combinación lineal de funciones gaussianas (GTO)

$$\phi_\mu = \sum_{i=1}^L d_{i\mu} \phi_i(\alpha_{i\mu}) \quad (2.106)$$

mejora significativamente la representación, y por lo tanto los resultados, con la concomitante reducción del error<sup>[2]</sup>.

En una expansión gaussiana, los coeficientes de la combinación lineal y el mismo exponente de las gaussianas, son parámetros que pueden variarse durante el cálculo en los métodos *ab initio*; en éste tipo de cálculo, las gaussianas utilizadas se llaman *no-contraídas* o *primitivas*. Esta modalidad de uso de las gaussianas es exigente en términos de recursos computacionales. Es más común la utilización de gaussianas *contraídas*, esto es, funciones donde los coeficientes de la contracción y los exponentes están predeterminados y se mantienen constantes durante los cálculos.

Una *base mínima* contiene apenas suficientes funciones para representar los orbitales llenos en cada átomo. Llevado a la práctica, el conjunto base mínimo contiene todos los orbitales atómicos de una capa dada. Los conjuntos base mínimos denotados como STO-*n*G, utilizan *n* funciones gaussianas para cada orbital. El uso de bases mínimas en los métodos *ab initio* conlleva un número de deficiencias: los elementos de un nivel energético se describen utilizando el mismo número de funciones base, con lo que se ignora el mayor número de electrones de los elementos hacia el final del periodo; una base mínima no puede representar ciertas características de la distribución de los electrones de las moléculas que, en rigor, no se ajustan a la simetría esférica.

Estos problemas se abordaron tomando más de una función para cada orbital; en este sentido, las bases de tipo *doble zeta* duplican el número de funciones utilizadas en la base mínima, y además con una combinación lineal de una función ‘contraída’ y una función ‘difusa’. Las funciones difusas se añaden a los conjuntos base para describir mejor el comportamiento de la distribución electrónica, en particular de especies cuya nube de electrones tiene tendencia a expandirse (como en el caso de especies aniónicas), deben tener el mismo tipo de momento angular que las funciones presentes de antemano en la base, pero con exponentes menores a los de cualquiera de ellas, para describir mejor la región de valencia<sup>[2]</sup>. Las funciones contraídas se forman agrupando

algunas de las funciones del conjunto base original, por norma a las funciones no contraídas se las llama *primitivas*; a estos conjuntos base contraídos se les exige que contengan un número de funciones significativamente menor que el número de primitivas en el conjunto original, con el objeto de reducir el espacio de almacenamiento de las integrales bielectrónicas (y en menor grado, las matrices que se calculan en el método, como el Hessiano, la matriz de densidad, etcétera), estos conjuntos se obtienen utilizando métodos de contracción que garanticen que los resultados obtenidos con ellas sean al menos tan buenos como los que se obtienen con las bases no contraídas.<sup>[?, ?, ?]</sup> Durante el procedimiento SCF se calculan los coeficientes de ambos tipos de funciones, lo cual asegura que se obtiene una representación más contraída o más difusa, según se requiera, para cada tipo de orbital.

Otra vía para solucionar los problemas de la base mínima consiste en duplicar sólo el número de funciones usadas para representar los orbitales de la capa de valencia, pero manteniendo un solo conjunto de funciones (zeta simple) para los orbitales cercanos al núcleo (conjuntos de *valencia dividida*) bajo la suposición de que los orbitales internos influyen pobremente en las propiedades químicas de las moléculas, en tanto que de una molécula a otra su variación es menor.

Incrementar el número de funciones base (triple zeta, cuádruple zeta, . . .) no elimina totalmente los problemas de las bases mínimas; esta práctica, inclusive, favorece un nuevo tipo de problema relacionado con la distribución, fuertemente anisotrópica, de la carga electrónica de ciertas moléculas. Aunque los conjuntos base de valencia dividida permiten remontar algunos problemas de la anisotropía, no es sino con la introducción de funciones de polarización<sup>8</sup> que logra corregirse la deficiencia. Sin embargo, aún permanece la incapacidad conocida de los conjuntos base para representar especies cuya densidad de carga se halla significativamente desplazada lejos del congl-

---

<sup>8</sup> Es decir, funciones con un mayor número cuántico angular, que corresponden a funciones *p*, *d*, *f*, o superiores.<sup>[?]</sup>

merado de núcleos<sup>9</sup>, para lo cual se añaden funciones adicionales altamente difusas.

Veamos, por ejemplo, la base (disponible en *Gaussian 03*<sup>[55]</sup>), denotada como

$$6-311+G(2d,p)$$

utiliza seis gaussianas (conjunto zeta sencillo) para los orbitales internos, mientras que para los orbitales de la capa de valencia se utiliza una gaussiana para la parte contraída y una para la parte difusa (conjunto zeta triple), con funciones difusas adicionales para los átomos pesados (segundo período en adelante) y funciones de polarización para todos los átomos (incluyendo al hidrógeno). Estas últimas utilizan dos conjuntos de funciones tipo  $d$  para los átomos del segundo período en adelante y un conjunto de funciones tipo  $p$  para el hidrógeno.

### 2.7.3. Optimización de geometría

Para un sistema de  $N$  partículas —cada una requiere de 3 coordenadas rectangulares para especificar su posición— la función de energía (la superficie de energía potencial mencionada anteriormente) depende de  $3N$  coordenadas cartesianas. La configuración espacial de este sistema que corresponde a un mínimo global de la superficie de energía potencial se identifica, en virtud del principio variacional, con la geometría del sistema en el estado basal (de equilibrio).

No obstante, hallar mínimos en la superficie de energía potencial es un proceso cuya complejidad asciende conforme crece el tamaño del sistema de interés<sup>[56]</sup>. El problema puede plantearse<sup>[?]</sup> con cierta formalidad como sigue: “dada una función  $f$  de una o más variables independientes  $x_1, x_2, \dots, x_k$ ,

---

<sup>9</sup> Como aniones y especies con pares electrónicos libres. La dificultad se origina en el bajo valor de amplitud de las funciones gaussianas hacia los extremos alejados del núcleo.<sup>[?]</sup>

hallar valores de dichas variables donde  $f$  tenga un valor mínimo.” Dichos puntos satisfacen dos condiciones importantes,

$$\frac{df}{dx_i} = 0 \quad (2.107)$$

la evaluación de la primera derivada da cero, y la segunda derivada es siempre positiva

$$\frac{d^2f}{dx_i^2} > 0 \quad (2.108)$$

Una optimización de geometría consiste en la localización de mínimos en la superficie de energía potencial, proceso también conocido como *minimización*. Los métodos de minimización se dividen en dos clases: aquellos que utilizan las derivadas de la energía respecto de las coordenadas, y aquellos que no las usan. El uso de las derivadas suele mejorar la eficiencia del método, pues las derivadas contienen información acerca de la forma (primera derivada) y la curvatura (segunda derivada) de la superficie<sup>[?]</sup>.

La dirección del negativo del gradiente de la energía indica la dirección del máximo cambio local en sentido decreciente. La localización del mínimo, sin embargo, puede requerir muchas correcciones de las direcciones locales a las que señala el negativo gradiente, para ello se requiere un algoritmo adecuado de minimización.

Idealmente, un buen método de minimización se caracteriza por ofrecer una respuesta con gran rapidez, utilizando de manera eficiente los recursos de cómputo (espacio de memoria, tiempo de procesamiento y espacio de almacenamiento en disco). No obstante, no existe un método único que se desempeñe óptimamente en todos los problemas que se plantean en la modelación molecular.

**Criterios de convergencia: ¿dónde se detiene la búsqueda de un mínimo en la superficie de energía potencial?**

En principio, una optimización completa de geometría se considera finalizada con éxito cuando la energía, obtenida mediante un procedimiento de minimización de la superficie de energía potencial, satisface las condiciones para el mínimo, las ecuaciones (2.107) y (2.108). No obstante, el cumplimiento riguroso de las condiciones anteriores, escapa a los métodos numéricos inherentemente sujetos a errores (debido a la representación finita de los números en la memoria de una computadora), por ello se aceptan ciertas cotas de error (criterios de convergencia) sobre la energía así calculada, pretendiendo asegurar que se ha alcanzado un mínimo verdadero<sup>[55]</sup>, dentro de las limitaciones señaladas.

La imposibilidad material para visualizar o explorar completamente una superficie de energía potencial, hace necesario desarrollar criterios numéricos para investigar la consistencia del cálculo de minimización. Los criterios de convergencia también funcionan para detener un cálculo en un punto razonablemente aceptable, acortando el tiempo de procesamiento. En el conjunto de programas *Gaussian 03* se utilizan, por omisión, los siguientes criterios para probar la convergencia sobre un mínimo de la superficie de energía potencial (el programa permite al usuario configurar valores personalizados)<sup>[55]</sup>,

1. El componente de las fuerzas en la dirección del máximo cambio, debe quedar por debajo del valor límite 0.00045 (lo cual se interpreta como cero).
2. La raíz cuadrada media (RMS por sus siglas en inglés)<sup>10</sup> de las fuerzas

---

<sup>10</sup> La RMS se obtiene<sup>[?]</sup> sumando los cuadrados de los gradientes de la superficie de energía potencial respecto a las coordenadas, se divide entre el número de coordenadas y se toma la raíz cuadrada. Sea  $\mathbf{g}$  el vector gradiente y  $3N$  el número de coordenadas, luego, la RMS se define como

$$RMS = \sqrt{\frac{\mathbf{g}^T \mathbf{g}}{3N}}$$

debe ser esencialmente cero (debajo de una tolerancia predefinida, tomada como 0.0003).

3. El desplazamiento estimado hacia el próximo punto, debe ser menor que el valor límite definido como 0.0018 (también interpretado como cero).
4. La RMS del desplazamiento hacia el siguiente punto, deberá estar por debajo del valor límite 0.0012

#### 2.7.4. Análisis vibracional

Los métodos de cálculo de estructura electrónica, consideran a las moléculas en un vacío hipotético, a  $0\text{ K}$ , donde permanecen virtualmente estáticas. Sin embargo, las mediciones experimentales —en sistemas de interés práctico— se realizan a temperaturas mucho mayores, donde ocurren movimientos moleculares (traslaciones, rotaciones y vibraciones) que contribuyen a la energía del sistema. Esta situación introduce la necesidad de corregir los resultados teóricos para incluir el efecto de este tipo de movimientos.

La corrección se lleva a cabo de acuerdo con las fórmulas de la mecánica estadística,

$$U(T) = U_{\text{trasl}}(T) + U_{\text{rot}}(T) + U_{\text{vib}}(T) + U_{\text{vib}}(T = 0) \quad (2.109)$$

donde los modos traslacional y rotacional se obtienen del *teorema de equipartición*; de tal forma que

$$U_{\text{trasl}}(T) = U_{\text{rot}}(T) = \frac{3}{2}k_B T \quad (2.110)$$

$k_B$  es la constante de Boltzmann. No obstante, el cálculo de la contribución energética vibracional requiere del conocimiento de las *frecuencias de*

---

vibración<sup>[?]</sup> del sistema. La energía debida al movimiento de vibración, clásicamente, es igual a la diferencia en la entalpía vibracional a la temperatura  $T$  y a  $0\text{ K}$

$$U_{\text{vib}}(T) = \sum_{i=1}^{N_{\text{mn}}} \left( \frac{h\nu_i}{2} + \frac{h\nu_i}{\exp(h\nu_i/k_B T) + 1} \right) \quad (2.111)$$

Aquí,  $N_{\text{mn}}$  es el número de *modos normales de vibración* del sistema; cuánticamente, la energía vibracional se calcula como

$$U_{\text{vib}}(T) = \int_0^\infty \frac{8\pi hc}{\lambda^5} \left( \frac{1}{\exp(\frac{hc}{\lambda k_B T}) - 1} \right) d\lambda \quad (2.112)$$

empleando la aproximación de Boltzmann<sup>[?]</sup>. Una molécula con  $M$  átomos posee  $3M - 6$  modos normales de vibración. Las frecuencias de vibración de los modos normales, así como los desplazamientos individuales de los átomos se calculan a partir de la matriz de segundas derivadas (Hessiano) de la superficie de energía potencial,  $\mathcal{V}(\mathbf{r})$ , del sistema.

Primero, el Hessiano ( $\mathcal{V}''$ ) debe convertirse a la matriz equivalente de constantes de fuerza ( $\mathbf{F}$ ), en coordenadas ponderadas por las masas atómicas

$$\mathbf{F} = \mu^{-1/2} \mathcal{V}'' \mu^{1/2}$$

la matriz diagonal  $\mu$  de tamaño  $3M \times 3M$ , contiene las masas atómicas ( $\mu_{1,1} = m_1$ ,  $\mu_{2,2} = m_1$ ,  $\mu_{3,3} = m_1$ ,  $\mu_{2,2} = m_2$ ,  $\dots$ ,  $\mu_{3M-2,3M-2} = m_M$ ,  $\mu_{3M-1,3M-1} = m_M$ ,  $\mu_{3M,3M} = m_M$ ). Cada elemento de la diagonal principal de  $\mu^{-1/2}$  es el recíproco de la raíz cuadrada de la masa del átomo correspondiente. Una fuerza dada tiene un efecto distinto sobre un átomo pesado que sobre uno ligero, por ello deben tomarse en cuenta las masas de los átomos<sup>[?]</sup>. Luego, se resuelve el determinante secular

$$|\mathbf{F} - \lambda \mathbf{I}| = 0$$

para obtener los valores propios y los vectores propios de  $\mathbf{F}$ . La frecuencia de cada modo normal de vibración se obtiene a partir de los valores propios,

mediante la relación

$$\nu_i = \frac{\sqrt{\lambda_i}}{2\pi} \quad (2.113)$$

De la ecuación (2.113) se observa que un valor propio negativo produce una frecuencia imaginaria. Por ello, el cálculo de las frecuencias de los modos normales de vibración suele utilizarse como comprobación adicional de la optimización de la geometría de equilibrio<sup>[56]</sup>, pues un valor propio negativo puede corresponder a un estado de transición o un punto de silla de orden superior<sup>[?]</sup>. El análisis vibracional en *Gaussian 03* es válido únicamente en estados donde las primeras derivadas respecto a los desplazamientos cartesianos son *nulas*, es decir en geometrías de equilibrio, además, por el uso de la matriz de segundas derivadas (Hessiano), un cálculo de frecuencias siempre debe realizarse exactamente al mismo nivel de teoría y con la misma base utilizada en la optimización de geometría.

Ochterski (1999)<sup>[?]</sup> presenta en detalle la técnica utilizada en el programa *Gaussian 03* para el cálculo de las frecuencias y los modos normales de vibración; también discute algunos casos excepcionales en que la técnica se aplica a estados cuya geometría no es la de equilibrio.

### 2.7.5. Análisis de Mulliken

La pérdida o la adquisición de uno o varios electrones de un átomo individual, son procesos perfectamente plausibles que dan origen a un ión; es decir, una especie química con una carga eléctrica formal sobre el átomo. Sin embargo, un átomo enlazado en un grupo de átomos (molécula) forma parte de una colectividad y por lo tanto los electrones, en su conjunto, son afectados por todos los núcleos de los átomos presentes. La individualidad de los átomos que la conforman es una mera abstracción que da paso a una nueva estructura electrónica molecular. La idea de una carga eléctrica centrada en los núcleos de los átomos que constituyen una molécula no deja de ser un concepto arbitrario, dado que en la mecánica cuántica no se encuentra ningún operador

asociado a la carga eléctrica atómica.

Los métodos de análisis de población proponen esquemas teóricos, en los cuales la densidad electrónica de la molécula se reparte entre los núcleos, proporcionando la noción de que cada núcleo está asociado a algún número de electrones; aunque no necesariamente un número entero, dando origen a cargas eléctricas parciales sobre éstos. Diversos procedimientos (como el análisis de Mulliken, el análisis de Löwdin y el análisis de población natural, entre otros) desarrollados para éste propósito están disponibles en la literatura,<sup>[?, ?]</sup> donde se da cuenta de la variabilidad de sus predicciones, y la dependencia de factores como la calidad de la base empleada.

El método de Mulliken<sup>[?]</sup> para el análisis de población parte de la condición impuesta a la densidad monoeléctronica  $\rho(\mathbf{r})$  que debe integrarse exactamente al número de electrones,  $N$ , de la molécula

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

Si la densidad monoeléctronica se expresa en términos de una combinación lineal de funciones base,  $\phi_\mu$ , normalizadas, puede escribirse el número de electrones en términos de las integrales de traslape

$$S_{\mu\nu} = \int d\mathbf{r} \phi_\mu^* \phi_\nu \quad (2.114)$$

y los elementos de la matriz de densidad,

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{N/2} c_{\mu i} c_{\nu i} \quad (2.115)$$

relacionados con los coeficientes de la expansión lineal en términos de las funciones base; esto es

$$N = \sum_{\mu=1}^K P_{\mu\mu} + 2 \sum_{\mu=1}^K \sum_{\nu=\mu+1}^K P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (2.116)$$

Luego, la carga neta sobre un átomo se obtiene restando el número de electrones sobre A, de la carga nuclear,  $Z_A$ ,

$$q_A = Z_A - \sum_{\mu=1;\mu \text{ en A}}^K P_{\mu\mu} - \sum_{\mu=1;\mu \text{ en A}}^K \sum_{\nu=1;\nu \neq \mu}^K P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (2.117)$$

En el método de Mulliken se observa una dependencia de la carga atómica sobre el tamaño de la base utilizada.<sup>[?]</sup> Existen otros métodos que superan los problemas del esquema de Mulliken, a costa de recursos computacionales. Sin embargo, la tendencia general de las cargas obtenidas con el análisis de población de Mulliken y con los otros métodos es similar, como se puede ver en los trabajos reportados previamente.<sup>[?, ?, ?, ?, ?]</sup> En aplicaciones que requieran una mayor precisión, otros métodos (como el método de Bader basado en la teoría de átomos en moléculas<sup>[?]</sup>) dan mejores resultados que el análisis de Mulliken,<sup>[?, ?, ?]</sup> y deberán ser utilizados.

# Bibliografía

- [1] Liang, R.; Senturker, S.; Shi, X.; Bal, W.; Dizdarogluand, M.; Kasprzak, K. S. *Carcinogenesis* **1999**, *20*, 893.
- [2] Hartwig, A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1007.
- [3] Bidlack, W. R. *Journal of the American College of Nutrition* **1999**, *18*, 368.
- [4] Clark, P.; Eichhorn, G. L. *Biochemistry* **1974**, *13*, 5098.
- [5] Arakawa, H.; Neault, J. F.; Tajmir-Riahi, H. A. *Biophysical Journal* **2001**, *81*, 1580.
- [6] Polyanchko, *Nucleic Acids Research* **2004**, *32*, 989.
- [7] Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Chem. Am. Soc.* **2000**, *122*, 12304–12309.
- [8] Barsky, D.; Colvin, M. E. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8570–8576.
- [9] Šponer, J.; Burda, V.; Sabat, M.; Leszczynski, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5951–5957.

- [10] (a) Moussatova, A. *Estudio teórico del sistema Al-guanina*; Tesis de Licenciatura, 2003, (b) Pedersen, D. B.; Simard, B.; Martinez, A.; Moussatova, A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6464–6469.
- [11] Šponer, J.; Šponer, J. E.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Lippert, B. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 11406–11413.
- [12] Moussatova, A.; Vázquez, M.-V.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Pedersen, D.; Simard, B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9415–9421.
- [13] Vázquez, M.-V.; Moussatova, A.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5845–5850.
- [14] Calladine, C. R.; Drew, H. R. *Understanding DNA: the molecule and how it works*, 2nd ed.; Academic Press: San Diego, California, 1997.
- [15] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 964–967.
- [16] Colominas, C.; Luque, F. J.; Orozco, M. *J. Chem. Am. Soc.* **1996**, *118*, 6811–6821.
- [17] Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- [18] Desfrancois, C.; Carles, S.; Schermann, J. P. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 3943.
- [19] Fonseca Guerra, C.; Bickelhaupt, f. M.; Snijders, J. G.; Baerends, E. J. *J. Chem. Am. Soc.* **2000**, *122*, 4117–4128.
- [20] Šponer, J. E.; Špacková, Ľ.; Kulhánek, P.; Leszczynski, J.; Šponer, J. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2292.
- [21] Müller, A.; Frey, J. A.; Leutwyler, S. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5055.

- [22] Morrison, R. T.; Nielson Boyd, R. *Química orgánica*, 5th ed.; Addison Wesley Longman Ltd.: México, 1998.
- [23] Raczyńska, E. D.; Kosinska, W.; Osmialowski, B.; Gawinecki, R. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 3561–3612.
- [24] Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1999**, *50*, 221.
- [25] Piacenza, M.; Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 83.
- [26] Hall, D. B.; Holmlin, R. E.; Barton, J. K. *Nature* **1996**, *382*, 731.
- [27] Eley, D. D.; Spivey, D. I. *Farad. Soc. Trans.* **1962**, *58*, 411.
- [28] Giese, B.; Wessely, S.; Sporman, M.; Lindemann, U.; Meggers, E.; Michel-Beyerle, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 996–998.
- [29] Heath, J. R.; Ratner, M. A. *Physics Today* **2003**, 43.
- [30] Epe, B.; Hegler, J. *Methods in Enzymology* **1994**, *234*, 122, Oxygen Radicals in Biological Systems Part D.
- [31] Huels, M. A.; Hahndorf, I.; Illenberger, E.; Sanche, L. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 1309.
- [32] Sanche, L. *Mass Spectrometry Reviews* **2002**, *21*, 349.
- [33] Huels, M. A.; Boudaiffa, B.; Cloutier, P.; Hunting, D.; Sanche, L. *J. Chem. Am. Soc.* **2003**, *125*, 4467.
- [34] Richardson, Ñ. A.; Wesolowski, S. S.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Am. Soc.* **2002**, *124*, 10163.
- [35] Richardson, Ñ. A.; Wesolowski, S. S.; Schaefer, III, H. F. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 848.

- [36] Richardson, Ñ. A.; Gu, J.; Wang, S.; Xie, Y.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Am. Soc.* **2004**, *126*, 4404.
- [37] Hobza, P.; Šponer, J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3247.
- [38] Das, S. R.; Piccirilli, J. A. *Nature Chemical Biology* **2005**, *1*, 45.
- [39] Berlin, Y. A.; Burin, A. L.; Ratner, M. A. *Superlattices and Microstructures* **2000**, *28*, 241–252.
- [40] Aflatooni, K.; Gallup, G. A.; Burrow, P. D. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 6205.
- [41] Hendricks, J. H.; Lyapustina, S. A.; de Clercq, H. L.; Bowen, K. H. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 8–11.
- [42] Shukla, M. K.; Mishra, P. C. *Chemical Physics* **1999**, *240*, 319.
- [43] Chen, E. S. D.; Chen, E. C. M.; Sane, Ñ. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1998**, *246*, 228–230.
- [44] Chen, E. C. M.; Chen, E. S. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 7835–7844.
- [45] Wesolowski, S. S.; Leininger, M. L.; Pentchev, P. L.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Am. Soc.* **2001**, *123*, 4023.
- [46] Rienstra-Kiracofe, J. C.; Tschumper, G. S.; Schaefer, III, H. F.; Nandi, S.; Ellison, G. B. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 231.
- [47] Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- [48] Ortiz, J. V. In *The electron propagator picture of molecular electronic structure*; Leszczynski, J., Ed.; World Scientific: Singapore, 1997; Vol. 2, Chapter 1, pp 1–61.

- [49] Ortiz, J. V.; Zakrzewski, V. G.; Dolgounitcheva, O. In *One-Electron Pictures of Electronic Structure: Propagator Calculations on Photoelectron Spectra of Aromatic Molecules*; Calais, J.-L.; Kryachko, E. S., Eds.; Kluwer: Dordrecht, 1997; Vol. 3, pp 465–517.
- [50] Ortiz, J. V. *Advances in Quantum Chemistry* **1999**, *35*, 33.
- [51] Frisch, M. J. et al. *Gaussian 03, Revision C.02*, 2004.
- [52] Müller, N.; Falk, A. *Ball & Stick 3.5, molecular graphics application for MacOS computers*, Computer software, 2000, Johannes Kepler University Linz.
- [53] Flükiger, P.; Lüthi, H. P.; Portmann, S.; Weber, J. *Molekel v. 4.3*, Computer software, 2000–2002, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland).
- [54] Portmann, S.; Lüthi, H. P. *Chimia* **2000**, *54*, 776–770.
- [55] Foresman, J. B.; Frisch, M. *Exploring chemistry with electronic structure methods*, 2nd ed.; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1996.
- [56] Young, D. *Computational chemistry: a practical guide to applying techniques to real world problems*, 1st ed.; Wiley-InterScience; John Wiley and Sons: New York, 2001.

# Capítulo 3

## Citosina y sus especies aniónicas

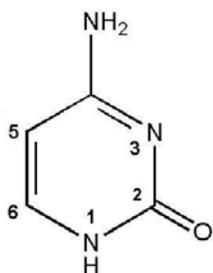
La obtención de geometrías de equilibrio de los diferentes isómeros de citosina y de sus especies desprotonadas (citosinatos,  $\text{Cito}^-$ ) en busca del estado basal de cada sistema, es el primer paso para el estudio de su estructura, reactividad y propiedades electrónicas. A este propósito, un número de estructuras iniciales deben someterse al proceso de optimización. El número de isómeros considerado inicialmente debe ser lo suficientemente grande para identificar confiablemente el mínimo energético de la superficie de energía potencial.

La teoría de los funcionales de la densidad<sup>[1, 2, 3]</sup> (TFD) proporciona el marco teórico para llevar a cabo las optimizaciones completas, con el algoritmo implementado en el paquete de programas *Gaussian 03*<sup>[4]</sup>. En todos los casos se utilizó el funcional híbrido B3LYP<sup>[5, 6, 7]</sup> para la primera optimización, con las bases LANL2DZ<sup>[8, 9, 10]</sup> para los isómeros de citosina y 6-311+G(2d,p)<sup>[11, 12, 13, 14]</sup> para los isómeros de citosina desprotonada (citosinatos,  $\text{Cito}^-$ ). El mínimo energético se verifica con un cálculo de frecuencias o *análisis vibracional*<sup>[15, 16]</sup>. Estudios reportados en la literatura muestran que la TFD reproduce correctamente geometrías optimizadas y estabildades relativas con funcionales híbridos. Esos resultados se hallan en

buena concordancia con los obtenidos mediante la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset a segundo orden<sup>[17]</sup> y 6-31G(d,p), e inclusive, con bases de mediana calidad como cc-pVDZ<sup>[18, 19, 20, 21]</sup>.

La predicción de espectros fotoelectrónicos de los citosinatos ( $\text{Cito}^-$ ), sin embargo, requiere una aproximación inicial de la función de onda basada en los orbitales canónicos de Hartree-Fock, por lo que el grupo de isómeros obtenidos de la primera optimización que se encuentran en un intervalo de 10 kcal/mol respecto del isómero más estable (estado basal) se someten a una segunda optimización usando la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset a segundo orden implementada en *Gaussian 03* MP2<sup>[22, 23, 24]</sup> y la base 6-311+G(2d,p). Los mínimos energéticos fueron verificados mediante un análisis de frecuencias<sup>[24, 25]</sup> al mismo nivel de teoría. Posteriormente, el cálculo de las correcciones a tercer orden de las energías de Koopmans mediante la teoría de propagadores<sup>[26, 27, 28]</sup>, se lleva a cabo usando el método P3<sup>[29, 30]</sup>, también implementado en *Gaussian 03* y una base suplementada con funciones difusas y funciones de polarización adicionales en todos los átomos, 6-311++G(2df,2p).

### 3.1. Tautómeros estables de citosina



**Figura 3-1:** Representación esquemática de la citosina con posiciones clave numeradas en el anillo heterocíclico.

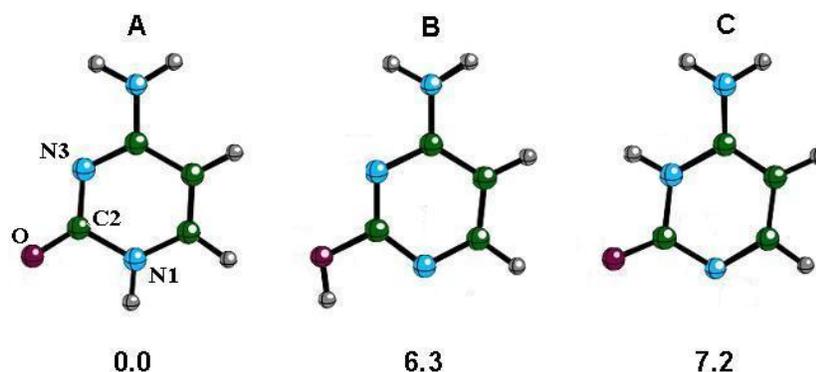
La citosina es una base nitrogenada de fórmula mínima  $C_4H_5N_3O$  derivada de la pirimidina. Posee un anillo heterocíclico de seis miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones N1 y N3 (véase **Figura 3-1**); un átomo de oxígeno unido al carbono en la posición C2 (función oxo) y un grupo amino ( $NH_2$ ) unido a C4. Debido a la mayor electronegatividad de los átomos de nitrógeno y de oxígeno, son estas las posiciones más factibles para la interacción con metales. Las posiciones C5 y C6 no son favorables para esta interacción, como se discute más adelante.

**§ La especie neutra más estable de citosina es el tautómero de Watson-Crick**

La especie neutra más estable (isómero **A** en la **Figura 3-2**) corresponde al tautómero de Watson-Crick. Otros dos tautómeros, **B** y **C**, son menos estables que **A** por 6.3 y 7.2 kcal/mol, respectivamente. Los demás isómeros optimizados son menos estables por más de 37.5 kcal/mol respecto al estado basal **A**, de modo que no se incluyen en la discusión posterior. Las geometrías obtenidas concuerdan razonablemente con otras estructuras reportadas en la literatura<sup>[31, 32]</sup>.

Como puede verse en la **Figura 3-2**, la única diferencia entre las tres estructuras de citosina es la posición de un único átomo de hidrógeno, por lo que las diferencias de energía (estabilidades relativas) pueden tomarse como el costo energético del cambio de posición de ese hidrógeno, es decir, como una *energía de tautomerización*; en particular, la tautomerización entre la especie amino-oxi (**B**) y la especie amino-oxo (**C**) se lleva menos de 1.0 kcal/mol, por lo que ambas especies pueden considerarse presentes en poblaciones equivalentes. Como se indicó anteriormente, cada tautómero tiene dos

posiciones químicamente disponibles (en los nitrógenos N1, N3 o en el átomo de oxígeno) para la interacción con átomos metálicos.



**Figura 3-2:** Geometrías optimizadas de los isómeros neutros de citosina más estables. El isómero de Watson-Crick (**A**) es el más estable del grupo (estado basal), mientras que los isómeros **B** y **C** tienen estabilidad semejante entre sí. Se muestra la diferencia energética ( $\Delta E$ ) de cada isómero respecto del estado basal, en kcal/mol.

**§ Las especies neutras de citosina son singuletes con una afinidad electrónica menor a 1.0 eV**

El estado electrónico de los tautómeros neutros de citosina corresponde a singuletes. En el **Cuadro 3-1**, se presentan las energías (o potenciales) calculadas para la primera ionización y las afinidades electrónicas de estas especies, donde es posible se hacen comparaciones con los valores experimentales obtenidos de la literatura. En particular, los potenciales de ionización de los tautómeros **A** y **B** concuerdan bien con valores teóricos reportados en la literatura por Dolgounitcheva y colaboradores<sup>[32]</sup>, 8.79 eV y 8.93 eV, respectivamente, calculados a un nivel de teoría superior. En sí misma, la citosina posee una baja afinidad electrónica, de modo que el proceso de enlazamiento de un electrón adicional, energéticamente desfavorable, va acompañado de una inversión en el orden de estabilidad de **B** y **C**. La naturaleza mono-electrónica de este proceso y la naturaleza misma de los aniones de citosina así formados ha sido descrita satisfactoriamente en la literatura<sup>[33, 31]</sup>, con el

empleo del formalismo de la teoría de propagadores (que ofrece una precisión de 0.2 eV<sup>[34]</sup>).

Tautómero	EI		AE	
	Teo.	Exp.	Teo.	Exp.
<b>A</b>	8.7	8.7~8.9 <sup>†</sup>	-0.4	0.085 <sup>§</sup>
<b>B</b>	8.6	nd	-0.5	nd
<b>C</b>	8.5	nd	-0.2	nd
<b>A</b>	8.79 <sup>‡</sup>	-	-	-
<b>B</b>	8.93 <sup>‡</sup>	-	-	-

**Cuadro 3-1:** Energías de ionización (**EI**) y afinidades electrónicas (**AE**) de los isómeros neutros optimizados de citosina más estables, en eV. Los valores teóricos fueron calculados al nivel B3LYP/LANL2DZ. <sup>†</sup>Crespo-Hernández y col.<sup>[35]</sup>; <sup>‡</sup>EI calculadas al nivel P3/6-311++G(2df,2p) por Dolgounitcheva y col.<sup>[32]</sup>; <sup>§</sup>Rienstra-Kiracofe et al. <sup>[36]</sup>; nd=no disponible.

**§ La existencia de distintos tautómeros estables de citosina sugiere que es factible un efecto de estabilización diferencial mediante la interacción con metales**

Con esta evidencia, se establece que el fenómeno de la tautomerización de la citosina estabiliza, en efecto, otras estructuras además del tautómero de Watson-Crick. A partir de este punto podemos preguntarnos si la interacción con átomos metálicos producirá una mayor diferencia en el orden de estabilidad de los tautómeros **A**, **B** y **C**, y cuáles son los mecanismos subyacentes. Asimismo, la caracterización de las propiedades electrónicas de los complejos citosina-metal permitirá racionalizar sistemáticamente el efecto de la naturaleza electrónica del metal sobre la citosina.

## 3.2. Citosinatos

La precisión del cálculo de las energías de ionización y las afinidades electrónicas mediante los métodos de propagadores es de 0.2 eV; para esto se requiere de buenas geometrías de los estados basales de cada sistema. Estas

geometrías y la necesaria primera aproximación de las orbitales canónicas de HF pueden obtenerse optimizando las estructuras iniciales al nivel MP2; sin embargo, para optimizar un número grande de estructuras iniciales puede ser conveniente comenzar con un nivel de teoría suficientemente preciso pero computacionalmente menos demandante, como los métodos de la TFD<sup>[37]</sup>. Estudios previos con bases nitrogenadas muestran buena concordancia entre las geometrías de equilibrio obtenidas con la TFD y aquellas calculadas con el método MP2<sup>[38, 39, 40]</sup>.

**§ Un gran número de isómeros resultan del reacomodo de los hidrógenos restantes en la molécula de Cito<sup>-</sup>**

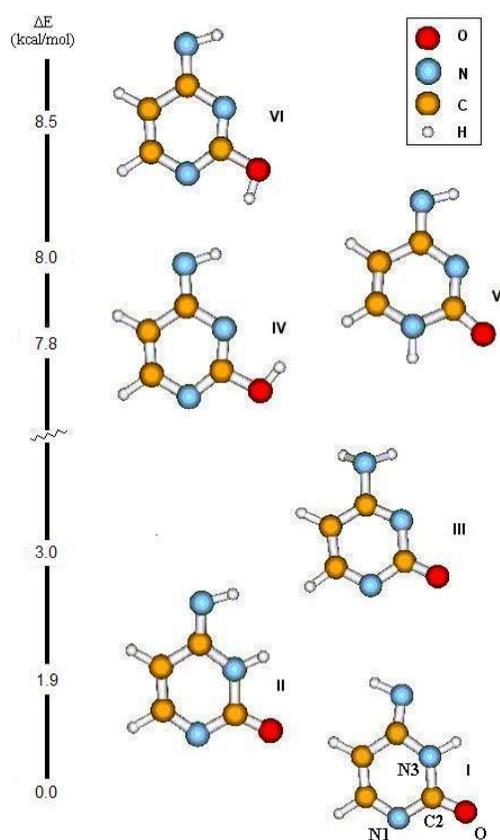
La remoción de un protón de la molécula neutra de citosina produce un anión radical (que llamamos *citosinato*, en analogía a la notación para nombrar a la base conjugada de un ácido débil). El reacomodo de los hidrógenos restantes, posterior a la pérdida del protón en la molécula, puede dar lugar a un número amplio de isómeros. Para estudiarlos se optimizaron 95 estructuras iniciales distintas<sup>1</sup> al nivel B3LYP/6-311+G(2d,p). Los más estables en un intervalo de 10 kcal/mol respecto del isómero basal, se sometieron a una segunda optimización al nivel MP2/6-311++G(2d,p); ambas optimizaciones fueron verificadas con un análisis de frecuencias<sup>[24, 25]</sup>.

### 3.2.1. Estructura de las especies optimizadas de Cito<sup>-</sup>

En la **Figura 3-3** se presentan las geometrías de equilibrio de los isómeros más estables de Cito<sup>-</sup>. Los isómeros **I** y **II** son de tipo imino-oxo (con una función imino en C4 y un función oxo en C2), **III** es un compuesto amino-oxo, **IV** y **VI** son imino-oxi y **V** es un imino-oxo. Los anillos de seis miembros son virtualmente planos y las distancias de enlace son muy semejantes a las del isómero de Watson-Crick de citosina. En las estructuras **I** y **II** una ligera

<sup>1</sup> Obtenidas al variar sistemáticamente las posiciones de los átomos de hidrógeno sobre todas las posiciones disponibles de la molécula.

desviación de la planaridad del anillo se acompaña de pequeños cambios en la relación de distancias de enlace; sin embargo, resultan de poca importancia ya que la diferencia de energía para esta deformación es del orden de 0.1 kcal/mol. Esta diferencia se calculó como la resta entre las energías MP2 de la especie deformada y la geometría correspondiente optimizada bajo la restricción de la planaridad del anillo.



**Figura 3-3:** Geometrías optimizadas de los isómeros de citosina desprotonada más estables. Se muestra la diferencia energética ( $\Delta E$ ) de cada isómero respecto del estado basal, en kcal/mol.

**§ Entre las especies estables de Cito<sup>-</sup> hay isómeros rotacionales producidos al girar un átomo de hidrógeno alrededor de un enlace C4-N (función imino) o C2-O (función oxi)**

Entre las especies **I** y **II** la única diferencia estructural es la rotación de un átomo de hidrógeno alrededor del eje N-C4 del grupo imino. El cambio energético para esta rotación es de 1.9 kcal/mol. Aunque en ambas estructuras el anillo está ligeramente deformado, la diferencia de energía para esta deformación es pequeña. Los isómeros restantes son planos. **IV** y **VI** también son isómeros rotacionales y la diferencia de energía entre ambos es de 0.7 kcal/mol. Comparando las energías para la rotación de un átomo de hidrógeno alrededor de los ejes N-C4 ( $\Delta E = 1.9$  kcal/mol) y O-C2 ( $\Delta E = 0.7$  kcal/mol), se observa que la segunda tiene un costo energético menor.

**§ Una muestra experimental puede contener poblaciones significativas principalmente de los tres isómeros principales, en el intervalo de 5.0 kcal/mol, aunque la interpretación de espectros fotoelectrónicos puede requerir el análisis de los isómeros restantes**

El isómero **III** es 3.0 kcal/mol menos estable que el isómero **I**, el estado basal del sistema, y 1.1 kcal/mol menos estable que **II**. Es muy probable que una preparación experimental típica del anión de citosina desprotonada contenga poblaciones significativas de los tres isómeros, por tanto, la interpretación del espectro fotoelectrónico requiere la consideración de cada uno de estos isómeros. Los isómeros **IV**, **V** y **VI** son menos estables (7.8, 8.0 y 8.5 kcal/mol menos estables que **I**, respectivamente) de acuerdo a los cálculos al nivel MP2. No obstante, no es posible descartar por completo estas especies, debido a la estrecha separación energética entre ellas. Por ello también se les incluyó en el análisis siguiente. Se estudiaron también especies con carbonos metilénicos (unidos a dos átomos de hidrógeno) en las posiciones C5 y C6 del anillo; pero algunos de estos isómeros convergieron en una de las estructuras **I** a **VI**, ya caracterizadas, mientras que los isómeros restantes resultaron considerablemente menos estables (más de 80 kcal/mol); por lo

que no se consideraron en el análisis posterior.

### 3.2.2. Espectros de ionización fotoelectrónica de Cito<sup>-</sup>

El cálculo de las energías de ionización (EI) para los isómeros Cito<sup>-</sup> más estables proporciona predicciones sobre los espectros fotoelectrónicos que podrían ser útiles para interpretar los espectros experimentales. En el **Cuadro 3-2** (en la página 87) se reportan las energías de ionización calculadas para cada uno de los isómeros de Cito<sup>-</sup>. Las energías de Koopmans son los negativos de las energías de los orbitales canónicos de Hartree-Fock tomadas como aproximaciones de las energías de ionización de sus correspondientes orbitales moleculares (teorema de Koopmans); el error de esta aproximación, comparado con los valores experimentales, es en general alto debido a la energía de correlación electrónica que no es representada correctamente en el esquema de Hartree-Fock. Regresando al análisis del **Cuadro 3-2**, la relajación de la geometría ocurre como respuesta al cambio en el número de electrones del sistema. Las correcciones de relajación y correlación a las energías de Koopmans para cada uno de los orbitales ocupados (el primero de cada grupo corresponde al último orbital ocupado) son, en general, mayores para los orbitales en el estado final de simetría  $\sigma$  que para aquellos de simetría  $\pi$ .

Debido a la imposibilidad física para caracterizar un electrón particular en un sistema polieletrónico, en un proceso para remover un electrón de un sistema con  $N$  electrones idénticos, distribuidos en diferentes espín-orbitales de energías  $\{\varepsilon_i\}$ , la probabilidad de remover un electrón determinado es exactamente igual a la probabilidad de remover cualquiera de los otros electrones —con la condición de que la energía de la fuente de excitación utilizada en nuestro experimento sea mayor que cualquiera de las  $\{\varepsilon_i\}$ —. Como consecuencia, el electrón removido puede provenir de cualquiera de los espín-orbitales del sistema; por tanto, un espectro de ionización fotoelectrónico —que registra la

energía de los electrones que alcanzan al dispositivo analizador—, mostrará distintos picos de conteo de electrones en valores que se corresponderán con sus respectivas energías de ionización. En este sentido, el espectro es como una huella digital de un sistema particular. Por la misma razón, aquellos sistemas cuyas estructuras electrónicas sean semejantes (por ejemplo entre isómeros estructurales) producirán huellas similares, es decir, espectros equivalentes. Cuando el problema consiste en la asignación de una geometría molecular dada a un espectro conocido, la técnica experimental no provee suficiente información para distinguir entre posibles isómeros estables del sistema. Por ello, los modelos teóricos se utilizan para proveer a los experimentales con predicciones confiables de energías de ionización de los diferentes isómeros del sistema. Así se logra asignar la estructura a los diferentes picos del espectro. En el **Cuadro 3-2**, las energías mostradas corresponden cada una a una primera ionización, se indica el orbital de Dyson (OD) asociado al proceso, clasificado por simetría. Ilustremos este punto con el isómero **I**, analizando los valores obtenidos con la aproximación P3. Este isómero tiene una energía de ionización de 3.5 eV que corresponde a un electrón que proviene del HOMO del sistema de referencia (la especie aniónica), a este proceso se asocia un OD con simetría  $\pi$  (se ha denotado como  $\pi_1$  por tratarse del primer orbital de Dyson, siguiendo un orden descendente, con este tipo de simetría). El siguiente valor es de 5.0 eV y es la energía requerida para remover un electrón del orbital HOMO-1 del sistema, el OD correspondiente también es de simetría  $\pi$ . El tercer valor, de 5.4 eV, corresponde a la energía de ionización de un electrón del HOMO-2 del sistema, ahora, el OD asociado es de simetría  $\sigma$  (igual que antes, es el primer orbital en orden descendente con la simetría  $\sigma$ , por ello se denota en el cuadro como  $\sigma_1$ ). Por último hay un valor de 5.7 eV, correspondiente a la energía de ionización del electrón proveniente del HOMO-3 del sistema, donde el OD asociado también es de simetría  $\sigma$  (por eso se denota como  $\sigma_2$ ). Finalmente un espectro de ionización fotoelectrónica de una muestra gaseosa exclusivamente del isómero **I**, mostraría picos de

conteo de electrones en los valores 3.5, 5.0, 5.4 y 5.7 eV. Continuando con el análisis de los resultados en el **Cuadro 3-2**, se describirán las observaciones más relevantes.

Comencemos con los isómeros **I**, **II** y **III**. Los valores más bajos de EI de estos isómeros son cercanos entre sí y corresponden a orbitales de Dyson de simetría  $\pi$  (véanse las **Figuras 3.1** y **3.2**, páginas 88 y 89, respectivamente). Por ello, podría esperarse que el espectro fotoelectrónico de esta especie ( $\text{Cito}^-$ ) presentará un pico alrededor de 3.4 eV con contribuciones de los tres isómeros principales. El segundo valor de EI para los tres isómeros es de 5.0, 5.1 y 4.3 eV para **I**, **II** y **III** respectivamente. De hecho, el isómero **III** tiene otra transición en 4.7 eV que corresponde a un electrón removido de un orbital  $\sigma$  ( $\sigma_2$ ). Mientras que los isómeros **I** y **II** tienen valores similares para este segundo valor de EI que provienen de estados finales semejantes ( $\pi_2$ ), el isómero **III** presenta dos estados finales de simetría  $\sigma$  en 4.3 y 4.7 eV. Es importante mencionar que los isómeros **I** y **II** no presentan ionizaciones en esos valores. De este modo, la ausencia de picos en este intervalo (4.3 a 4.7 eV) sugeriría que el isómero **III** no está presente en la muestra, o bien, no se encuentra en concentraciones significativas.

En el intervalo de 5.0 a 5.4 eV, se tienen cinco estados finales correspondientes a orbitales de simetría  $\sigma$  y  $\pi$  de los tres isómeros principales. Dos estados  $\sigma$  de los isómeros **I** y **II** se hallan alrededor de 5.7 eV. Puesto que las EI calculadas para los tres isómeros más estables de  $\text{Cito}^-$  generalmente coinciden, con diferencias mínimas, el espectro de ionización fotoelectrónica de esta especie aniónica no permitiría discriminar entre estructuras. Los isómeros **I** y **II**, por ejemplo, poseen EI que difieren entre sí por 0.1 eV aproximadamente. Sólo en el intervalo de 4.3 a 4.7 eV los valores calculados ofrecen una vía para inferir características estructurales a partir de los espectros fotoelectrónicos.

En aras de la consistencia se presentan los resultados para los isómeros **IV**, **V** y **VI** pues existe la posibilidad de que nuevos cálculos, a un nivel de teoría superior, disminuyeran las diferencias energéticas para estas especies, por

ende colocándolas en el grupo de mayor abundancia relativa. Como características distintivas de los isómeros **IV** y **VI** están las EI calculadas en 3.1 eV. La observación de un pico alrededor de este valor, indicaría la presencia de ambos isómeros. El isómero **V**, además de una EI en 3.6 eV, posee un estado final a 4.5 eV que coincide aproximadamente con el estado  $\sigma$  del isómero **III**. Por lo tanto, aunque existe una notoria redistribución de la densidad electrónica de los orbitales de Dyson asociados a la isomerización **I–III** (**Figuras 3.1** y **3.2**), existe poca diferencia entre las EI correspondientes a los estados finales de simetría  $\pi$ . Estas diferencias son menores a 0.1 eV. En cambio, para los estados  $\sigma$  las diferencias observadas son mayores, lo que se refleja también en los cambios de los respectivos orbitales de Dyson. Por último, para el isómero **III**, el orden de los estados finales calculados con el método P3 difiere de aquel dado por las EI de Koopmans.

Finalmente, podemos sintetizar nuestros resultados como sigue: se identificaron seis isómeros estables de aniones de citosina desprotonada (Cito<sup>-</sup>) en un intervalo de 10.0 kcal/mol respecto del isómero basal, de entre 95 estructuras iniciales que representan una amplia exploración de la superficie de energía potencial de este sistema. Las dos estructuras más estables corresponden a compuestos de tipo imino-oxo, cuyos anillos están ligeramente distorsionados. Las diferencias energéticas entre estas especies y sus contrapartes donde se ha impuesto la planaridad del anillo son menores a 1.0 kcal/mol. Los isómeros **I**, **II** y **III** son los más estables en un intervalo de 3 kcal/mol. Las otras especies (**IV** a **VI**), aunque algo menos estables, se incluyen en el estudio pues métodos de cálculo de un nivel de teoría más alto o procedimientos de síntesis que condujeran a temperaturas de muestreo más altas, podrían demostrar su relevancia experimental.

Las energías de ionización (EI) de los tres isómeros más estables usualmente coinciden entre sí. La EI más baja corresponde aproximadamente a 3.4 eV, para las tres estructuras coincide con un estado final de simetría  $\pi$  en cada caso. Picos de intensidad en el espectro de fotoionización en 5.0–5.4

y 5.7 eV también podrían revelar la presencia de más de un isómero. Sin embargo, el isómero **III** con EI calculadas de 4.3 y 4.7 eV, no coincide con los valores teóricos para las otras dos estructuras. Por esa razón, la presencia o ausencia de picos en el espectro de fotoionización, cercanos a estos primeros valores podrían confirmar la presencia de la estructura **III** en una muestra experimental. Las EI calculadas para las estructuras **IV** y **VI** son las más bajas del grupo. Un pico en 3.1 eV, adicional al esperado en 3.4 eV, reflejaría una contribución de intensidad debido a estos isómeros.

Estos resultados fueron publicados en el *Journal of Physical Chemistry A* (**2006**, 110(38), 11174-11177). El texto íntegro se anexa a este documento.

Isómero Cito <sup>-</sup>	Clasificación por simetría	Teorema de Koopmans	Aproximación P3
<b>I</b>	$\pi_1$	3.7	3.5
	$\pi_2$	6.0	5.0
	$\sigma_1$	6.9	5.4
	$\sigma_2$	7.3	5.7
<b>II</b>	$\pi_1$	3.7	3.4
	$\pi_2$	6.1	5.1
	$\sigma_1$	6.8	5.3
	$\sigma_2$	7.4	5.7
<b>III</b>	$\pi_1$	3.6	3.4
	$\sigma_1$	5.7	4.3
	$\pi_2$	6.0	5.3
	$\sigma_2$	6.6	4.7
<b>IV</b>	$\pi_1$	3.3	3.1
	$\pi_2$	5.8	5.3
	$\sigma_1$	6.5	5.1
	$\sigma_2$	6.8	5.2
<b>V</b>	$\pi_1$	4.0	3.6
	$\pi_2$	5.0	4.5
	$\sigma_1$	6.3	5.0
	$\sigma_2$	6.8	5.2
<b>VI</b>	$\sigma_3$	7.6	5.7
	$\pi_1$	3.3	3.1
	$\pi_2$	5.8	5.3
	$\sigma_1$	6.5	5.1
	$\sigma_2$	6.8	5.2

**Cuadro 3 -2:** Energías de ionización, en eV, de los isómeros estables de Cito<sup>-</sup> calculados al nivel P3/6-311++G(2df,2p) a partir de geometrías optimizadas al nivel MP2/6-311++G(2d,p).

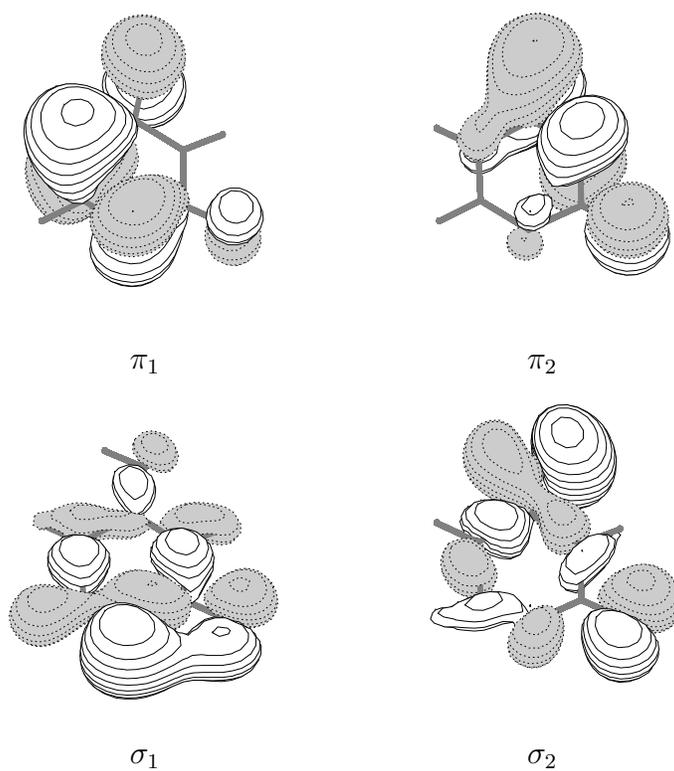


Figura 3.1: Orbitales de Dyson correspondientes a las Energías de ionización más bajas del isómero **I**. La estructura **I** tiene un isómero rotacional, la estructura **II**. La distribución de la densidad electrónica en los orbitales moleculares de **II** es prácticamente igual en ambos isómeros.

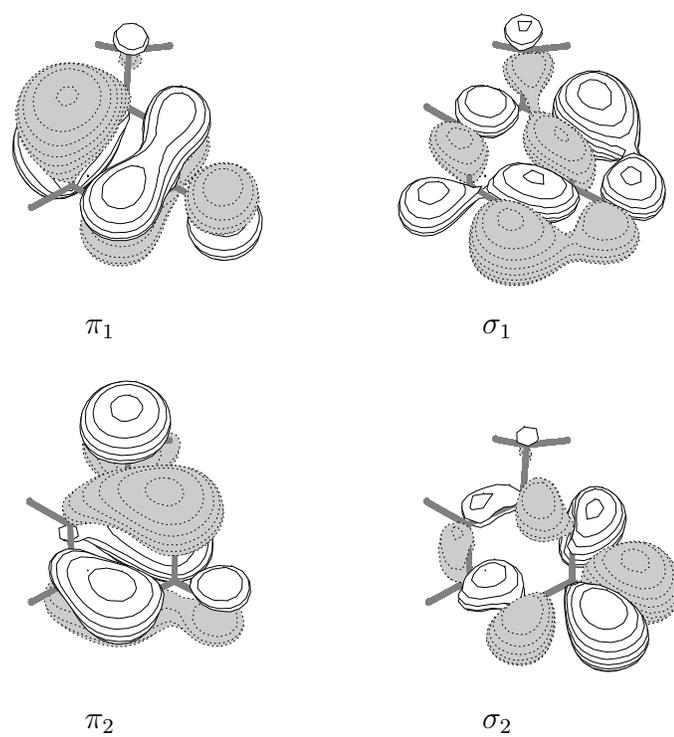


Figura 3.2: Orbitales de Dyson correspondientes a las Energías de ionización más bajas del isómero **III**.

# Bibliografía

- [1] Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12980.
- [2] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review B* **1964**, *136*, 864–871.
- [3] Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review A* **1965**, *140*, 1133–1138.
- [4] Frisch, M. J. et al. *Gaussian 03, Revision C.02*, 2004.
- [5] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- [6] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [7] Mielich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chemical Physics Letters* **1989**, *157*, 200.
- [8] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- [9] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- [10] Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.
- [11] Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.

- [12] Mclean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639.
- [13] Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Shleyer, P. v. R. *J. Comp. Chem.* **1983**, *4*, 294.
- [14] Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265.
- [15] Foresman, J. B.; Frisch, M. *Exploring chemistry with electronic structure methods*, 2nd ed.; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1996.
- [16] Ochterski, J. W. *Vibrational Analysis in Gaussian*, On line, [http://www.gaussian.com/g\\_whitepap/vib/vib.pdf](http://www.gaussian.com/g_whitepap/vib/vib.pdf), 1999, Gaussian White Papers, help@gaussian.com.
- [17] Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- [18] Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1999**, *50*, 221.
- [19] Piacenza, M.; Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 83.
- [20] Shishkin, O. V.; Gorb, L.; Luzanov, A. V.; Elstner, M.; Suhai, S.; Leszczynski, J. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **2003**, *625*, 295.
- [21] Lippert, B. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, *200-202*, 487.
- [22] Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chemical Physics Letters* **1988**, *153*, 503.
- [23] Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chemical Physics Letters* **1990**, *166*, 275.
- [24] Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chemical Physics Letters* **1990**, *166*, 281.

- [25] Head-Gordon, M.; Head-Gordon, T. *Chemical Physics Letters* **1994**, *220*, 122.
- [26] Ortiz, J. V. In *The electron propagator picture of molecular electronic structure*; Leszczynski, J., Ed.; World Scientific: Singapore, 1997; Vol. 2, Chapter 1, pp 1–61.
- [27] Ortiz, J. V.; Zakrzewski, V. G.; Dolgounitcheva, O. In *One-Electron Pictures of Electronic Structure: Propagator Calculations on Photoelectron Spectra of Aromatic Molecules*; Calais, J.-L.; Kryachko, E. S., Eds.; Kluwer: Dordrecht, 1997; Vol. 3, pp 465–517.
- [28] Ortiz, J. V. *Advances in Quantum Chemistry* **1999**, *35*, 33.
- [29] Ortiz, J. V. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 7599.
- [30] Ferreira, A. M.; Seabra, G.; Zakrzewski, V. G.; Dolgounitcheva, O.; Ortiz, J. V. In *Application and Testing of Diagonal, Partial Third-Order Electron Propagator Approximations*; Cioslowski, J., Ed.; Kluwer: Dordrecht, 2001; pp 131–160.
- [31] Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; V.Ortiz, J. In *Fundamental World of Quantum Chemistry*; Bründas, E. J.; Kryachko, E. S., Eds.; Kluwer Academic Publishers: the Netherlands, 2003, Vol. 2, p 525.
- [32] Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 822.
- [33] Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 8782.
- [34] Ortiz, J. V. 2005, Comunicación personal.
- [35] Crespo-Hernandez, C. E.; Arce, R.; Ishikawa, Y.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Close, D. M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6373.

- 
- [36] Rienstra-Kiracofe, J. C.; Tschumper, G. S.; Schaefer, III, H. F.; Nandi, S.; Ellison, G. B. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 231.
- [37] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 1793, Extensive review of DFT foundations and applications to modern chemistry.
- [38] Pedersen, D. B.; Simard, B.; Martínez, A.; Moussatova, A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6464–6469.
- [39] Moussatova, A.; Vázquez, M.-V.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Pedersen, D.; Simard, B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9415–9421.
- [40] Vázquez, M.-V.; Moussatova, A.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5845–5850.
- [41] Vázquez, M.-V.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11174–11177.

## Bibliografía

# Capítulo 4

## Estructura y reactividad de compuestos metálicos de citosina

La obtención de geometrías optimizadas de los diferentes isómeros neutros de citosina-M (M=Ca, Zn, Cd) y de sus especies iónicas en busca del estado basal de cada sistema, es el primer paso para el estudio de su estructura, su reactividad y sus propiedades electrónicas. Con este propósito, un número de estructuras iniciales distintas deben someterse al proceso de optimización. El número de isómeros considerado inicialmente debe ser lo suficientemente grande para identificar confiablemente el mínimo energético de la superficie de energía potencial.

La teoría de los funcionales de la densidad<sup>[1, 2, 3]</sup> (TFD) se utiliza para llevar a cabo las optimizaciones completas (sin restricciones de simetría), con el algoritmo implementado en el paquete de programas *Gaussian 03*<sup>[4]</sup>. En todos los casos se utilizó el funcional híbrido B3LYP<sup>[5, 6, 7]</sup> para la optimización, con la base LANL2DZ<sup>[8, 9, 10]</sup>. Los mínimos de energía se verifican con un cálculo de frecuencias o *análisis vibracional*<sup>[11, 12]</sup>. Para el cálculo de las afinidades electrónicas verticales se requirieron cálculos adicionales de energía, al mismo nivel de teoría.

Estudios reportados en la literatura muestran que la TFD reproduce correc-

tamente geometrías de equilibrio y estabilidades relativas con funcionales híbridos. Esos resultados presentan una buena concordancia con los obtenidos mediante la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset a segundo orden<sup>[13]</sup> y 6-31G(d,p)<sup>[14, 15, 16, 17]</sup>.

Las energías de formación y otras diferencias energéticas discutidas en este estudio, se calcularon usando valores corregidos por la energía de punto cero (*zpc*, *zero-point correction*). Se calcularon también las distribuciones de densidad electrónica en los orbitales moleculares de frontera de todas las especies, en busca de patrones de enlazamiento y otros efectos electrónicos.

Aunque no existe un método universal para la partición de la densidad electrónica sobre los átomos de una molécula, en un estudio previo, de Oliveira y colaboradores<sup>[18]</sup>, reportan la calidad de las cargas electrostáticas sobre átomos obtenidas mediante los métodos de análisis de población de Mulliken y de Bader, encontrando buena concordancia entre ambos métodos en relación a la descripción cualitativa de las cargas atómicas. Por esta razón, en este trabajo se utiliza el análisis de población de Mulliken para discutir las tendencias cualitativas de los procesos de transferencia de carga que tienen lugar. Se calcularon también los índices de aromaticidad basados en el modelo del oscilador armónico (HOMA)<sup>[19]</sup> propuesto por Krygowski<sup>[20, 21, 22, 23]</sup>, que utiliza las distancias de enlace entre los átomos que forman el anillo de citosina en cada compuesto. La visualización de resultados se realizó con los programas MOLEKEL<sup>[24, 25]</sup> y MOLDEN<sup>[26]</sup>. Las geometrías optimizadas se ilustraron con Ball&Stick<sup>[27]</sup>

## 4.1. Validación de Métodos

Una importante preocupación es la precisión con que los métodos de cálculo pueden reproducir los valores de propiedades determinadas experimentalmente. La búsqueda de concordancia entre las predicciones teóricas y los valores experimentales, al tiempo que permite mejorar la precisión de los métodos, también ofrece una forma de validar las hipótesis sobre las que se construyen los modelos teóricos y con esto permiten extender el uso de aquellos al estudio de sistemas que no han sido abordados ampliamente por los experimentales.

En el **Cuadro 4-1** se reportan las energías para la primera y la segunda ionización de las especies neutras descritas en este estudio (metales y base nitrogenada). Los valores de la primera energía de ionización de los metales Ca, Zn y Cd, se reproducen con buena precisión. Los errores van del 0.2 % al 5.4 % como máximo.

Metal	EI				AE	
	1ra.		2nda.		Teo.	Exp.
	Teo.	Exp.	Teo.	Exp.		
Ca	6.44	6.11 <sup>a</sup>	11.77	11.87 <sup>a</sup>	-0.22	-
Zn	9.17	9.39 <sup>b</sup>	17.21	17.96 <sup>b</sup>	-0.92	-
Cd	8.81	8.99 <sup>c</sup>	16.32	16.91 <sup>d</sup>	-0.96	-
<b>Base</b>						
citosina	8.74	8.7~8.9 <sup>e</sup>	nc	-	-0.42	0.085 <sup>f</sup>

**Cuadro 4-1:** Energías de ionización (EI) y afinidades electrónicas (AE) para los metales estudiados y la citosina, en eV. (<sup>a</sup>Sugar & Corliss, 1985<sup>[28]</sup>; <sup>b</sup>Sugar & Musgrove, 1995<sup>[29]</sup>; <sup>c</sup>Brown et al., 1975<sup>[30]</sup>; <sup>d</sup>Shenstone & Pittenger, 1949<sup>[31]</sup>; <sup>e</sup>Crespo-Hernández et al., 2004<sup>[32]</sup>; <sup>f</sup>Rienstra-Kiracofe et al., 2002<sup>[33]</sup>. Valores teóricos calculados a partir de las energías de las geometrías optimizadas al nivel B3LYP/LANL2DZ. nc=no calculado, -=no disponible).

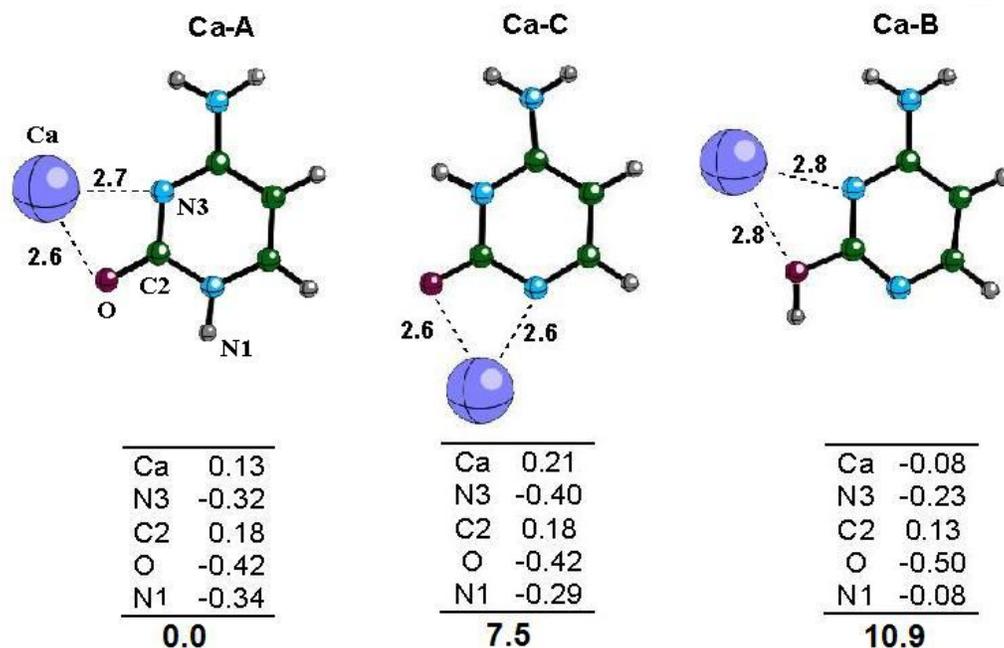
En el cálculo de la segunda EI, los errores se mantienen aproximadamente al mismo nivel para el Ca (-0.84 %), el Zn (-4.18 %) y el Cd (-3.5 %). Hasta el

punto en que se finalizó la revisión bibliográfica para este estudio no había valores experimentales reportados para la segunda energía de ionización de la citosina.

En conclusión, nuestro método (B3LYP/LANL2DZ) subestima ligeramente la primera EI de Zn y Cd, mientras que la sobreestima, también ligeramente, para el Ca. La primera energía de ionización de la citosina se calcula con buena precisión. Los valores de la segunda energía de ionización de Ca, Zn y Cd son también subestimados por el método. En cualquier caso, el error no es significativo y nos permitirá utilizar estos valores en la descripción de tendencias significativas, como se verá más adelante en este trabajo. El cálculo de afinidades electrónicas tan bajas es una tarea problemática, es sabido que para la citosina la TFD predice valores negativos; sin embargo, estos resultados —en apariencia desalentadores— no pueden ser rechazados *a priori*, pues como se muestra en el trabajo de Rienstra-Kiracofe y col.<sup>[33]</sup> un estudio sistemático con varios funcionales y el posterior análisis estadístico de sus resultados puede brindar una mejor guía para la interpretación de las AE medidas instrumentalmente. Por otra parte, el valor obtenido con B3LYP ( $\pm 0.2$  eV) en la literatura<sup>[33]</sup>, concuerda bien con nuestro cálculo ( $-0.2$  eV con la corrección de punto cero).

## 4.2. Estructura de citosina-Ca

La **Figura 4-1** muestra los tres isómeros de citosina-Ca encontrados en un intervalo de 10.9 kcal/mol con respecto a la especie neutra más estable, o estado basal, del sistema, el isómero **Ca-A**. Este isómero se deriva del tautómero de citosina de Watson-Crick, **A** (véase la **Figura 3-2** en la página [77](#)).



**Figura 4-1:** Geometrías optimizadas de los isómeros neutros más estables de citosina-Ca. Se muestran las diferencias de energía respecto a la especie más estable (estado basal) del sistema, en kcal/mol (en negritas), junto con distancias, en Å (sobre la figura), al átomo de Ca y cargas electrostáticas, en u. a., sobre átomos selectos.

En las tres estructuras, el átomo de calcio se ubica a más de 2 Å de los átomos adyacentes, una distancia superior a su radio covalente. Por ello se espera una interacción débil entre el calcio y la citosina, como se confirmará con el análisis posterior.

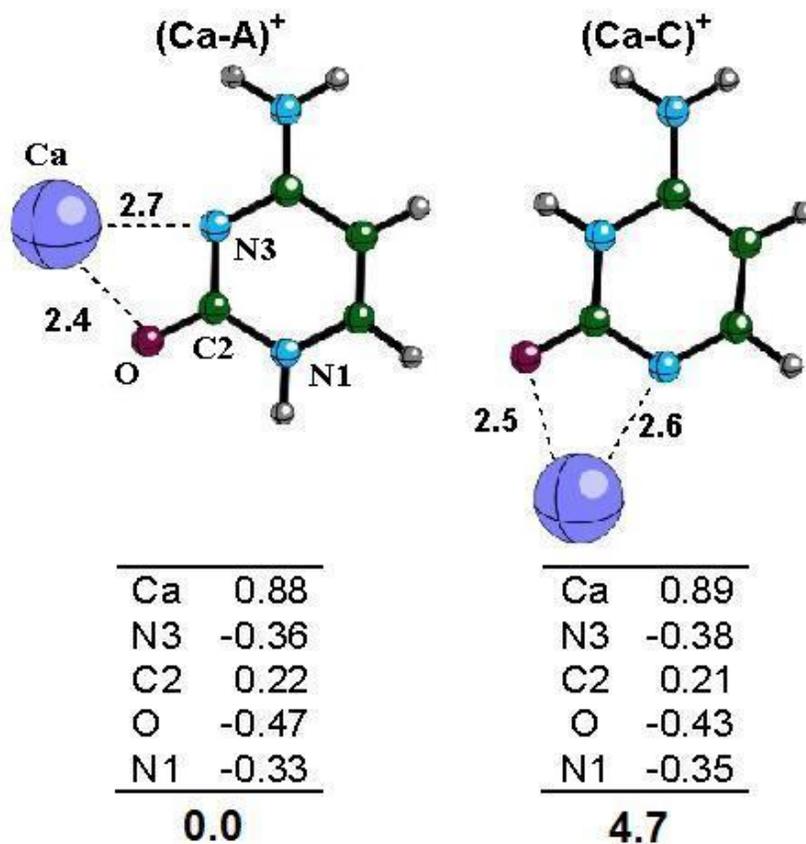
El segundo compuesto en estabilidad (**Ca-C**, un derivado del tautómero **C** de citosina) es 7.5 kcal/mol menos estable que **Ca-A**. Es oportuno mencionar que la separación energética entre ambos isómeros de citosina-Ca, es comparable a la separación entre los tautómeros **A** y **C** de citosina de los cuales se derivan ( $\Delta E_{C-A} = 7.2$  kcal/mol). Este hecho puede tomarse como indicación de una interacción débil entre el metal y la base, comportamiento esperado dado que el calcio es un metal de capa de valencia cerrada con baja afinidad electrónica (-0.22 eV, calculada al nivel B3LYP/LANL2DZ).

Por otra parte, la citosina posee un anillo aromático rico en electrones, por lo que podría esperarse que ocurriera algún proceso relevante de transferencia de carga entre la base y el metal. Debido a la pobre afinidad electrónica del calcio la transferencia de carga no es significativa y como consecuencia de ello la interacción entre ambas especies es débil. El tercer isómero (**Ca-B**) es un derivado del tautómero **B** de citosina. En este compuesto las distancias interatómicas respecto al átomo metálico son ligeramente mayores (por 0.2 Å, como máximo), lo cual puede explicarse con el análisis de la distribución de carga que se hará más adelante. Comparado con la diferencia de energía entre los tautómeros de citosina **B** y **C**, de 0.9 kcal/mol, la interacción con el calcio produce una inversión en el orden de estabilidad, en relación a las especies neutras, y aumenta la separación energética hasta 3.4 kcal/mol.

### 4.3. Cationes de citosina-Ca

Las geometrías optimizadas de los cationes de citosina-Ca en la **Figura 4-2** muestran que se conserva el mismo orden de estabilidad que entre los compuestos neutros. Aún tras la remoción de un electrón, se aprecia que las características estructurales de los cationes cambian poco, salvo por una reducción de las distancias entre el átomo de calcio y los átomos adyacentes en el anillo de citosina.

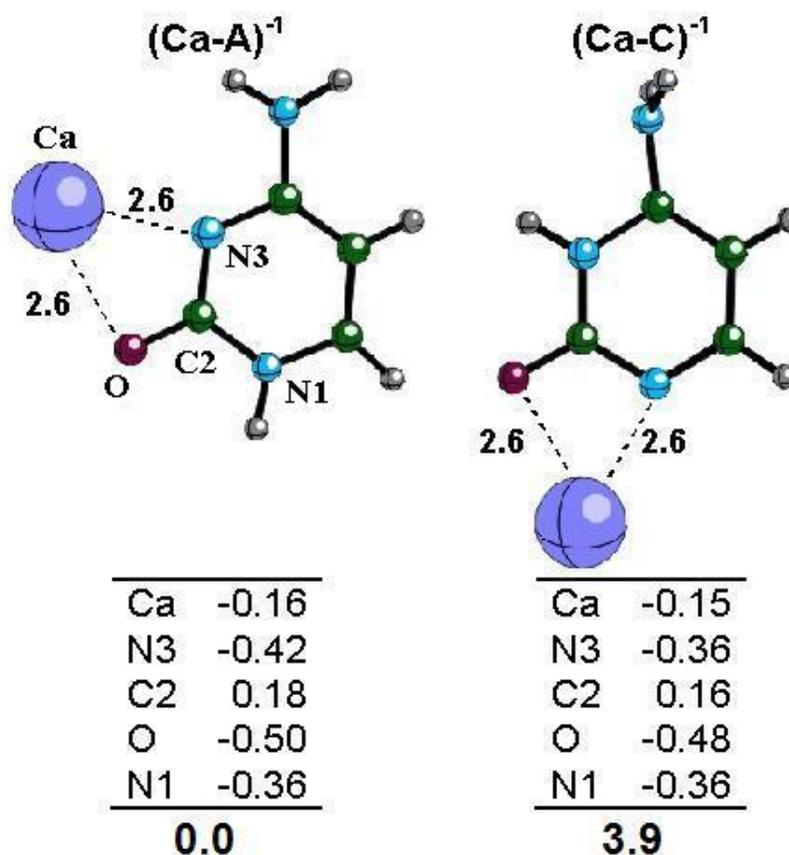
Este acortamiento es consistente con un aumento en la intensidad de la interacción electrostática entre el metal cargado positivamente y las posiciones del anillo ricas en electrones. La separación energética entre los dos cationes más estables, (Ca-A)<sup>+</sup> y (Ca-C)<sup>+</sup>, se ve reducida a 4.7 kcal/mol. Siguiendo esta tendencia, la separación entre los dicaciones (no mostrados) disminuye aún más. De hecho, los dos compuestos más estables, (Ca-A)<sup>2+</sup> y (Ca-C)<sup>2+</sup>, son prácticamente isoenergéticos ( $\Delta E = 0.7$  kcal/mol, aproximadamente). La importancia de este último hecho se revelará conforme progresa nuestro análisis.



**Figura 4-2:** Geometrías optimizadas de los cationes más estables de citosina-Ca. Se muestran las diferencias de energía respecto a la especie más estable (estado basal) del sistema, en kcal/mol (en negritas), junto con distancias, en Å (sobre las figuras), al átomo de Ca y cargas electrostáticas, en u. a., sobre átomos selectos.

#### 4.4. Aniones de citosina-Ca

El orden de estabilidad observado entre las especies neutras y entre las catiónicas tampoco se altera ante el enlazamiento de un electrón adicional; sin embargo, operan algunos cambios estructurales sobre los isómeros aniónicos de citosina-Ca, siendo el más notorio la posición del grupo amino en el anión  $(\text{Ca-C})^{-1}$  con sus átomos de hidrógeno proyectados hacia adelante y hacia atrás del plano del anillo (véase **Figura 4-3**).



**Figura 4-3:** Geometrías optimizadas de los aniones más estables de citosina-Ca. Se muestran las diferencias de energía respecto a la especie más estable (estado basal) del sistema, en kcal/mol, junto con distancias, en Å, al átomo de Ca y cargas electrostáticas, en u. a., sobre átomos selectos.

La separación energética entre las dos estructuras más estables,  $(\text{Ca-A})^{-1}$  y  $(\text{Ca-C})^{-1}$ , se redujo a 3.9 kcal/mol. En comparación con los cationes, en el sistema aniónico no se refuerzan las atracciones electrostáticas; sin embargo, se observan distorsiones en el anillo de citosina que la desvían de la planaridad y a su vez lo estabilizan. El cambio estructural en la geometría optimizada es una respuesta ante el aumento de energía de un sistema con baja afinidad electrónica ocasionado por el enlazamiento del electrón adicional. La pérdida de simetría permite bajar la energía y así estabilizar al anión. Dos isómeros más fueron optimizados, no obstante, resultaron 18.8 y 28.0 kcal/mol menos

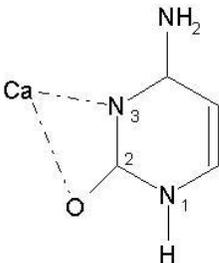
estables que  $(\text{Ca-A})^{-1}$ , el estado basal del sistema, por lo que no se les incluyó en análisis posteriores.

## 4.5. Análisis de cargas electrostáticas

La **Figura 4-4** presenta una comparación de distancias y cargas electrostáticas entre las especies del sistema citosina-Ca con distinta carga global. Se consideran los estados basales. El análisis de la distribución de la carga electrostática (de izquierda a derecha en la **Figura 4-4**) sobre los átomos seleccionados, muestra una tendencia clara del átomo de Ca hacia la acumulación de carga positiva.

En el anión, sin embargo, el Ca muestra una pobre capacidad para acomodar carga negativa. Este comportamiento puede correlacionarse con las afinidades electrónicas (AE) y energías de ionización (EI) del calcio en comparación con las de la citosina. Los valores de AE de Ca y de citosina son bajos, de modo que la carga negativa se distribuye ampliamente sobre la molécula.

La primera EI del Ca (6.44 eV) es 2.3 kcal/mol más baja que la EI de la citosina (8.74 eV, calculada en este estudio en buena concordancia con el valor experimental<sup>[32]</sup>). De este modo, ante la ablación de un electrón, energéticamente es más fácil obtener este electrón del calcio que de la citosina.



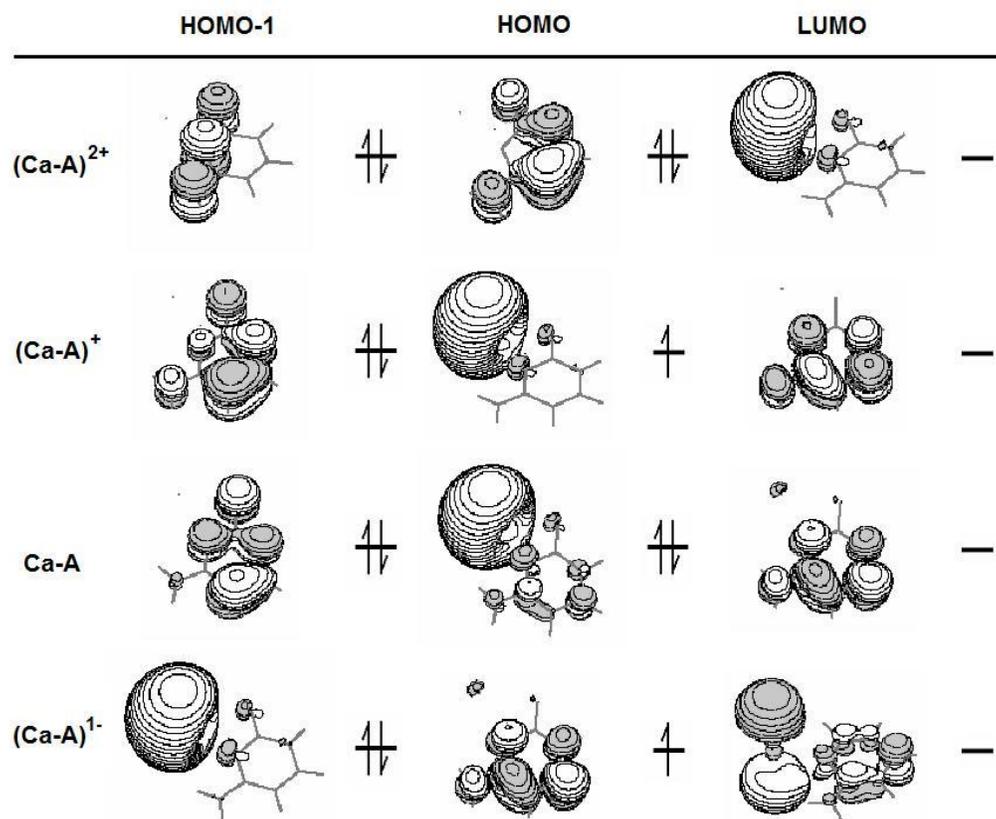
Anión		Neutro		Cation 1+		Cation 2+	
Ca-N3	2.6	Ca-N3	2.7	Ca-N3	2.7	Ca-N3	2.6
Ca-O	2.6	Ca-O	2.6	Ca-O	2.4	Ca-O	2.3
Ca	-0.16	Ca	0.13	Ca	0.88	Ca	1.80
N3	-0.42	N3	-0.32	N3	-0.36	N3	-0.44
C2	0.18	C2	0.18	C2	0.22	C2	0.22
O	-0.50	O	-0.42	O	-0.47	O	-0.44
N1	-0.36	N1	-0.34	N1	-0.33	N1	-0.34

**Figura 4-4:** Comparación de distancias y cargas electrostáticas sobre átomos selectos, entre las especies más estables neutra e iónicas de citosina-Ca.

La ablación de un segundo electrón plantea un escenario similar, siendo el metal quien menos energía requiere para despojarse de ese electrón. Estos hechos se reflejan en los cambios en las distribuciones de carga entre las especies de citosina-Ca, conforme cambia el número de electrones del sistema. Mientras que la distribución de carga sobre la citosina cambia poco, por lo que es prácticamente igual en todos los casos.

## 4.6. Análisis de orbitales moleculares

En la **Figura 4-5** se comparan los orbitales moleculares de frontera de las especies del sistema citosina-Ca. La distribución de la densidad electrónica en los orbitales de Kohn-Sham obtenida de los cálculos con la TFD puede correlacionarse razonablemente con el comportamiento esperado de los orbitales canónicos ante procesos mono electrónicos como la ablación o el enlazamiento electrónico, mismos que dan lugar al cálculo de energías de ionización y afinidades electrónicas, respectivamente.



**Figura 4-5:** Orbitales moleculares de frontera de las especies neutra e iónicas del sistema citosina-Ca. Se muestra el diagrama de ocupación de cada orbital.

El orbital molecular más alto en energía (HOMO) de la especie neutra tiene ocupación doble y tiene un lóbulo principal centrado en el átomo de Ca; sin embargo, es de naturaleza bastante difusa y alcanza a distribuirse más ampliamente sobre todo el anillo de la citosina. Este es el orbital que actúa como donador del electrón en el proceso de la primera ionización. Tras la ablación de este primer electrón, el HOMO de la especie neutra se convierte en el HOMO del catión, pasando a una ocupación sencilla, mientras que la distribución de la densidad electrónica muestra pocos cambios.

Tras la ablación del segundo electrón, el HOMO del catión se convierte en el orbital molecular desocupado más bajo en energía (LUMO) del dicatión.

Por otra parte, cuando la especie neutra enlaza un electrón adicional para producir el anión, puede observarse que éste es recibido en el primer orbital vacío (LUMO) del neutro, convirtiéndose así en el HOMO del anión, con un solo electrón. Estos diagramas destacan que la distribución de la densidad electrónica en los orbitales moleculares tras la ionización en cualquier sentido, permanece prácticamente sin cambios.

Al observar los patrones de distribución de la densidad electrónica sobre los orbitales moleculares mostrados en la **Figura 4-5**, es evidente la participación dominante del orbital 4s del calcio, en orbitales moleculares de naturaleza antienlazante. Al observar los orbitales moleculares desde la especie neutra hacia el dicatión, ocurre una disminución progresiva de la distancia Ca-O (véase **Figura 4-4**) que se explica como resultado de la atracción electrostática entre el calcio, cargado positivamente, y el oxígeno, con la mayor carga negativa. Esta interacción llega a superar el efecto desestabilizante del HOMO de la especie neutra, de naturaleza antienlazante. En el anión el electrón adicional es recibido también en un orbital molecular de antienlace, lo cual produce una desestabilización (elevación en la energía); esto explica la baja afinidad electrónica del sistema, en conjunción con las débiles repulsiones electrostáticas entre el Ca y los átomos adyacentes N3 y O.

Con la evidencia acumulada hasta el momento, resulta claro que el átomo de calcio no se une covalentemente con la citosina de acuerdo a lo esperado. No obstante, el átomo metálico se une débilmente al anillo de citosina por medio de interacciones electrostáticas, principalmente atractivas. Además, del análisis de las distancias interatómicas en la **Figura 4-4** se puede concluir que el calcio se une más fuertemente en la especie dicatiónica, como se verá más adelante con las energías de formación.

## 4.7. Citosina-Zn y citosina-Cd

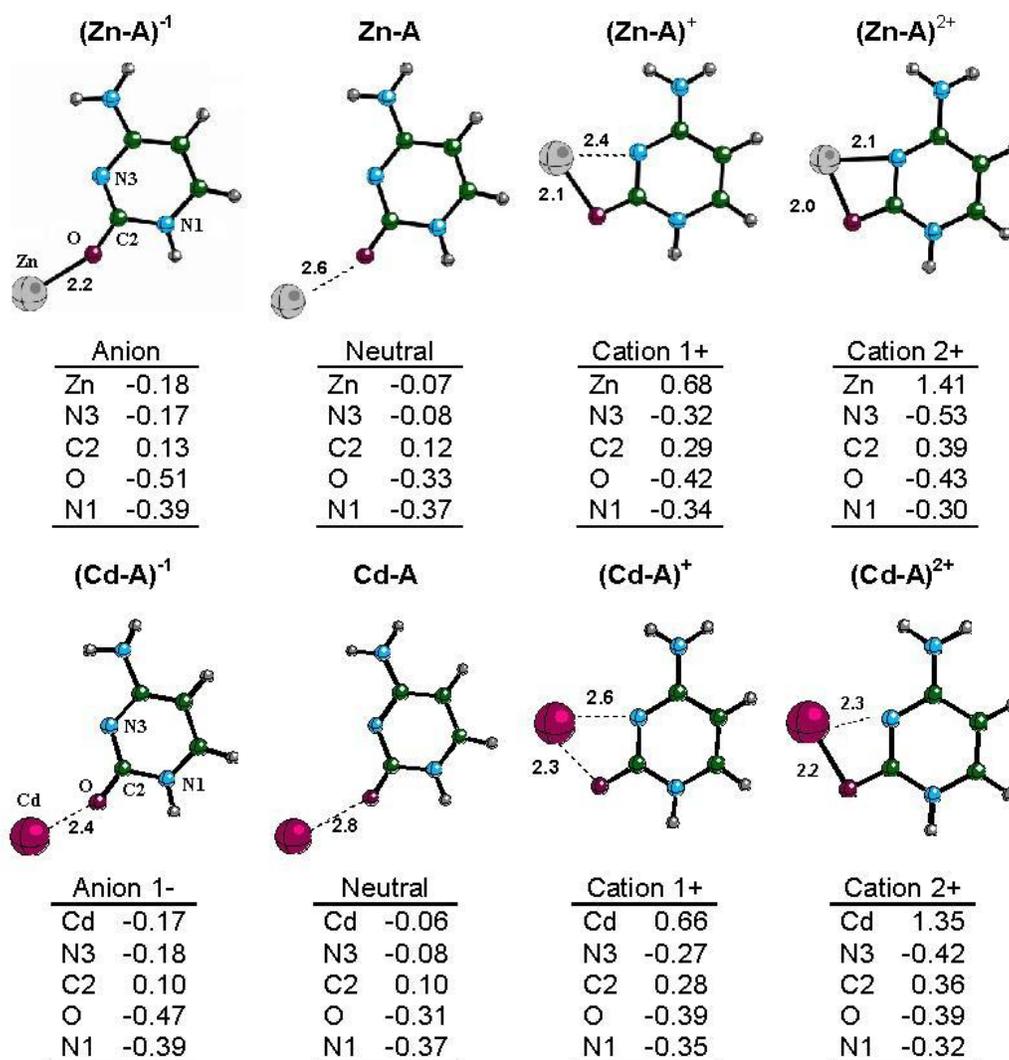
En la **Figura 4-6** se reportan las estructuras basales de especies, con diferente carga global, de los sistemas citosina-Zn y citosina-Cd. Se muestran las distancias (en Å) más significativas entre el metal y los átomos adyacentes del anillo de citosina, también se presentan en forma tabular las cargas electrostáticas (en u. a.) sobre átomos selectos. Compárese con la **Figura 4-4**.

**§ Los compuestos basales de citosina con Ca, Zn y Cd se derivan del tautómero de Watson-Crick de la citosina**

Los compuestos metálicos neutros basales de citosina con Ca, Zn y Cd se derivan del tautómero de Watson-Crick, y en los tres sistemas dicatiónicos existe un compuesto isoenergético ( $\Delta E \approx 0.5$  kcal/mol, aproximadamente) derivado de un tautómero distinto, el isómero **C** en la **Figura 3-2**, página 77. La existencia de estos isómeros no afecta la discusión posterior (basada en los compuestos metálicos con el tautómero de Watson-Crick de la citosina); sin embargo puede jugar un papel importante en determinaciones experimentales como la elaboración de espectros fotoelectrónicos<sup>[34]</sup>.

**§ Las distancias en los compuestos de citosina con Ca, Zn y Cd son muy parecidas, por lo que sugieren una semejanza respecto al tipo de unión base-metal**

Las geometrías optimizadas de los isómeros más estables de citosina-Zn y citosina-Cd guardan semejanzas importantes con los compuestos de citosina-Ca discutidos previamente. A esto se agrega que el comportamiento químico de Zn y Cd es similar también, pues ambos metales son isoelectrónicos respecto a sus capas de valencia.



**Figura 4-6:** Comparación de distancias y cargas electrostáticas sobre átomos selectos, entre las especies más estables neutra e iónicas de citosina-Zn y citosina-Cd.

De hecho, en forma análoga al sistema citosina-Ca, en los compuestos metálicos de citosina con zinc y cadmio las distancias interatómicas, del metal al átomo más cercano en el anillo de citosina (2.6 Å para el compuesto neutro basal de citosina-Zn, y 2.8 Å para el de citosina-Cd), son mayores en comparación con los radios covalentes de los respectivos átomos metálicos (1.31 Å para el Zn, 1.48 Å para el Cd), por ello se espera que ni el Zn, ni el Cd

formen enlaces covalentes con el anillo de citosina.

§ Las tendencias observadas en las cargas electrostáticas y los orbitales moleculares de los sistemas citosina-Zn y citosina-Cd también son semejantes al caso de citosina-Ca

Comparando las distancias del átomo metálico hacia los átomos más cercanos del anillo de citosina en las especies de citosina-Zn y citosina-Cd, mostradas en la **Figura 4-6**, puede observarse que la misma tendencia explicada anteriormente para el sistema citosina-Ca se repite en los compuestos metálicos de citosina con Zn y Cd. La carga electrostática en el átomo metálico, de izquierda a derecha en la misma **Figura 4-6**, tiende a ser crecientemente positiva, lo mismo que en general ocurre con el anillo de citosina. En concordancia con este comportamiento, suponemos que las EI de estas especies influyen de manera importante en sus energías de unión y, por tanto, en su estabilidad.

## 4.8. Energías de ionización

Las energías de ionización calculadas (véase el **Cuadro 4-1**, en la página 96) para Zn (9.17 eV) y Cd (8.81 eV) son muy semejantes a la energía de ionización de la citosina (8.74 eV). Es debido a esta semejanza que durante la ablación de un electrón del sistema, la deficiencia de carga resultante se reparte entre el átomo metálico y el anillo de citosina<sup>1</sup> en los cationes. Por otra parte, en el catión de citosina-Ca, la mayor parte de la deficiencia de carga se observa en el calcio, ya que este posee menor energía de ionización (6.44 eV). La misma tendencia se mantiene para los dicaciones, donde el calcio posee la menor segunda energía de ionización (11.77 eV) y acomoda la

<sup>1</sup> La carga global de la citosina es igual a la suma de las cargas electrostáticas de todos los átomos de la molécula. Alternativamente, la carga del metal ( $Q_M$ ) puede restarse de la carga del ión ( $Q_{CAT}$ , o  $Q_{ANI}$ ) para dar la carga que corresponde a la base ( $Q_{cit}$ ):

$$Q_{cit} = Q_{CAT} - Q_M$$

mayor parte de la deficiencia de carga que resulta de la pérdida del segundo electrón. En contraste, en los dicaciones de citosina-Zn y citosina-Cd, cuyos átomos metálicos poseen más altas energías de la segunda ionización (17.21 eV para Zn y 16.32 eV para Cd), la mayor parte de la deficiencia de carga se distribuye sobre la molécula de citosina (disminuyendo la deficiencia de carga neta sobre el metal). En los aniones de citosina-Zn y citosina-Cd, por otra parte, se muestra que ambos metales ganan una pequeña carga negativa, lo cual es consistente con los bajos valores de afinidad electrónica de Zn y Cd. El análisis de los orbitales moleculares de frontera de los sistemas citosina-Zn y citosina-Cd (no mostrados) arroja resultados similares a los que se describieron para citosina-Ca. El HOMO de **Zn-A** y **Cd-A** muestra una participación dominante de orbitales  $4s$  y  $5s$ , respectivamente, centrados en el átomo metálico. Este orbital molecular actúa como donador de electrones en los procesos de ionización que producen sucesivamente las especies catiónicas y dicatiónicas. Además, al enlazar un electrón para producir las especies aniónicas, éste es recibido en el LUMO del compuesto neutro. El HOMO de la especie aniónica muestra una extensa deslocalización electrónica sobre el anillo de citosina, lo cual favorece una leve estabilización que balancea las interacciones electrostáticas repulsivas entre el metal y los átomos adyacentes. La naturaleza difusa del HOMO de los compuestos neutros de citosina con Zn y Cd, se correlaciona con los bajos valores de la energía de ionización observados (**Ca-A**, 4.16 eV, **Zn-A**, 5.73 eV, y **Cd-A**, 5.85 eV); comparados con la EI calculada para la citosina (**A**, 8.74 eV). Se sugiere que esto podría resultar de gran importancia en el proceso de transferencia de carga a lo largo de hebras simples de ADN, pues la citosina dopada con metales puede ser ionizada a un menor costo energético que la citosina<sup>2</sup>, lo que se traduce en una mayor conductividad eléctrica. Los bajos valores de EI de los compuestos metálicos de citosina se encuentran dentro del intervalo accesible

---

<sup>2</sup> Como dato adicional compare las EI de los compuestos metálicos de citosina con la EI de la guanina (7.77 eV)<sup>[32]</sup> que es la base con la menor energía de ionización.

a las determinaciones experimentales, por lo que se espera que este trabajo motive la realización de los experimentos respectivos.

## 4.9. Estabilidad de compuestos citosina-Metal

Hasta hoy no ha sido posible explicar la diferencia entre los papeles biológicos que juegan el zinc y el cadmio. El zinc es un metal esencial en la dieta humana, en tanto que el cadmio es altamente tóxico. Hay evidencia de que el Cd puede llegar a reemplazar al Zn de los sitios donde se une a moléculas orgánicas con actividad biológica (metaloenzimas); por esta razón, una primera explicación de la toxicidad del cadmio sugiere que, por su mayor radio atómico, este metal produce cambios estructurales en esas biomoléculas inactivándolas o influyendo en la especificidad de la unión enzima-sustrato<sup>[35, 36, 37]</sup>.

La modelación de la interacción de metales con el ADN, mediante métodos teóricos, de los compuestos metálicos de bases (citosina en nuestro caso) y átomos metálicos, puede aportar información básica para clasificar la naturaleza de la unión base-metal y la estabilidad de esos compuestos. Sin embargo, en este estudio, la optimización de geometría conduce a isómeros con diferencias energéticas muy semejantes. Además, el análisis de las propiedades electrónicas de los isómeros basales de cada sistema revelaron más semejanzas entre ellos. Buscando una explicación, se hace necesario el análisis de las energías de formación y de desplazamiento de los compuestos base-metal. Se calcularon las energías de enlace de todos los compuestos y las posibles reacciones de intercambio de un metal por otro. Se examinaron diferentes esquemas de reacción con el propósito de descubrir patrones característicos entre los compuestos metálicos de citosina. Para la formación de los cationes citosina-metal, se proponen dos esquemas de reacción, con diferente distribución de la carga positiva entre los reactivos: catión metálico + citosina neutra y metal neutro + citosina catiónica. Dos esquemas de reacción adicionales se proponen para la formación del dicatión citosina-metal. Se incluye la reacción

de formación de los compuestos neutros a partir de metal y citosina neutros, como referencia. Todas las energías de formación ( $\Delta E_f$ ) se reportan en el **Cuadro 4-2**. Destaca el signo negativo de todos los valores, indicando que el sentido más favorecido de las reacciones presentadas es hacia la formación de los compuestos.

Clave	Esquema de reacción	$\Delta E_f$ , kcal/mol		
		Ca	Zn	Cd
a	$M + \text{cit} \longrightarrow \text{cit-M}$	-11.7	-2.9	-2.3
b	$M + \text{cit}^+ \longrightarrow (\text{cit-M})^+$	-116.1	-71.3	-68.3
c	$M^+ + \text{cit} \longrightarrow (\text{cit-M})^+$	-62.5	-80.7	-69.4
d	$M^{2+} + \text{cit} \longrightarrow (\text{cit-M})^{2+}$	-124.0	-214.5	-182.9
e	$M^+ + \text{cit}^+ \longrightarrow (\text{cit-M})^{2+}$	-54.6	-19.6	-8.5

**Cuadro 4-2:** Energías de formación ( $\Delta E_f$ ), en kcal/mol de especies neutras e iónicas de compuestos metálicos de citosina con Ca, Zn y Cd calculadas para diferentes esquemas de reacción.

Los valores calculados de  $\Delta E_f$  para la formación de los compuestos neutros de citosina (en la fila **a** del **Cuadro 4-2**), favorecen la formación de citosina-Ca sobre los compuestos con Zn y Cd; mientras que la formación de las dos últimas especies requiere aproximadamente la misma cantidad de energía. Para la formación de los cationes, si la citosina neutra es uno de los reactivos (fila **c**), la reacción con  $\text{Zn}^+$  es más favorecida sobre las reacciones con  $\text{Cd}^+$  y  $\text{Ca}^+$ , en ese orden. Esta tendencia revela una menor afinidad del  $\text{Ca}^+$  por la citosina neutra. Si la citosina catiónica es uno de los reactivos (fila **b**), la reacción con Ca neutro es más favorecida que con Zn y Cd. Para la formación de dicaciones, si los reactivos son cationes de metales y citosina catiónica (fila **e**), la reacción más favorecida es la formación de (citosina-Ca) $^{2+}$ , apoyando una mucho mayor afinidad de  $\text{Ca}^+$  por  $\text{citosina}^+$ , comparada con los otros dos metales. En contraste, en presencia de citosina neutra los metales dicatiónicos forman el complejo (citosina-M) $^{2+}$  (fila **d**), favoreciendo la reacción con  $\text{Zn}^{2+}$  sobre  $\text{Cd}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . Nuevamente, la tendencia observada favorece una baja afinidad de  $\text{Ca}^{2+}$  por la citosina neutra.

Las diferencias en las afinidades entre las especies neutras y iónicas de citosina y los metales, sugiere que una reacción de intercambio del átomo metálico entre los compuestos citosina-metal es energéticamente favorable. Las diferencias de energía para este intercambio entre compuestos citosina-metal ( $\Delta E_M$ ) se calcularon para distintos esquemas de reacción (con conservación de la carga) y se reportan en el **Cuadro 4-3**.

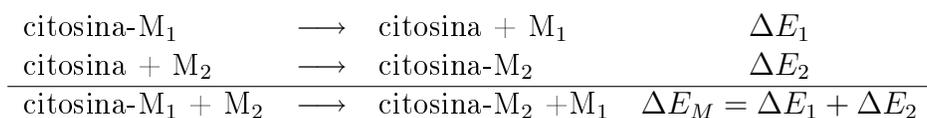
Esquema de reacción	$\Delta E_M$ (kcal/mol)
cit-Cd + Ca $\longrightarrow$ cit-Ca + Cd	-9.3
cit-Zn + Ca $\longrightarrow$ cit-Ca + Zn	-8.7
cit-Cd + Zn $\longrightarrow$ cit-Zn + Cd	-0.6
(cit-Ca) <sup>+</sup> + Cd <sup>+</sup> $\longrightarrow$ (cit-Cd) <sup>+</sup> + Ca <sup>+</sup>	-7.0
(cit-Ca) <sup>+</sup> + Zn <sup>+</sup> $\longrightarrow$ (cit-Zn) <sup>+</sup> + Ca <sup>+</sup>	-18.2
(cit-Cd) <sup>+</sup> + Zn <sup>+</sup> $\longrightarrow$ (cit-Zn) <sup>+</sup> + Cd <sup>+</sup>	-11.3
(cit-Ca) <sup>2+</sup> + Cd <sup>2+</sup> $\longrightarrow$ (cit-Cd) <sup>2+</sup> + Ca <sup>+</sup>	-58.9
(cit-Ca) <sup>2+</sup> + Zn <sup>2+</sup> $\longrightarrow$ (cit-Zn) <sup>2+</sup> + Ca <sup>+</sup>	-90.5
(cit-Cd) <sup>2+</sup> + Zn <sup>2+</sup> $\longrightarrow$ (cit-Zn) <sup>2+</sup> + Cd <sup>+</sup>	-31.6

**Cuadro 4-3:** Diferencias de energía para el intercambio de metales ( $\Delta E_M$ ), en kcal/mol, entre compuestos neutros y iónicos de citosina con Ca, Zn y Cd.

En el primer grupo de reacciones en el **Cuadro 4-3** se observa que el calcio puede reemplazar favorablemente al Zn y al Cd de sus compuestos neutros (liberando 9.3 y 8.7 kcal/mol, respectivamente), debido a la mayor estabilidad del complejo citosina-Ca. En tanto que el reemplazo de Cd por Zn tiene un bajo valor de  $\Delta E_M$  (-0.6 kcal/mol), de modo que ambas reacciones pueden estar en equilibrio, ya que ambos compuestos tienen energías de formación de órdenes semejantes y por eso tienen estabilidad similar. En el segundo grupo de reacciones presentadas en el **Cuadro 4-3** se observa que las reacciones donde el Zn<sup>+</sup> reemplaza al Ca<sup>+</sup> ( $\Delta E_M$  = -18.2 kcal/mol) y al Cd<sup>+</sup> ( $\Delta E_M$  = -11.3 kcal/mol) son favorables, lo mismo que el reemplazo de Ca<sup>+</sup> por el Cd<sup>+</sup> ( $\Delta E_M$  = -7.0 kcal/mol). El tercer grupo, con las reacciones de reemplazo entre dicaciones, muestra que es el Zn<sup>2+</sup> el que reemplaza al

$\text{Ca}^{2+}$  ( $\Delta E_M = -90.5$  kcal/mol) y al  $\text{Cd}^{2+}$  ( $\Delta E_M = -31.6$  kcal/mol) en sus compuestos con citosina; adicionalmente, la reacción donde  $\text{Cd}^{2+}$  reemplaza al  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\Delta E_M = -58.9$  kcal/mol) también resulta bastante favorable.

Las reacciones de intercambio de metal entre los compuestos de citosina-M pueden verse como una reacción global que ocurre en dos etapas. En el primer paso, la disociación de un compuesto citosina- $M_1$  libera a la citosina para reaccionar con el metal  $M_2$  produciendo el nuevo compuesto citosina- $M_2$ , de modo que la suma de las energías para las reacciones de ambas etapas ( $\Delta E_1$  y  $\Delta E_2$ ) es igual a la energía de la reacción global ( $\Delta E_M$ ):



Resulta notable que al usar las reacciones calculadas en el **Cuadro 4-2** para tratar de reproducir los valores reportados en el **Cuadro 4-3**, sólo las energías de algunos esquemas de reacción coinciden con los resultados esperados. A modo de ilustración, consideremos la reacción en que se reemplaza el  $\text{Ca}^+$  con  $\text{Cd}^+$  (primera fila del segundo bloque de reacciones en el **Cuadro 4-3**),



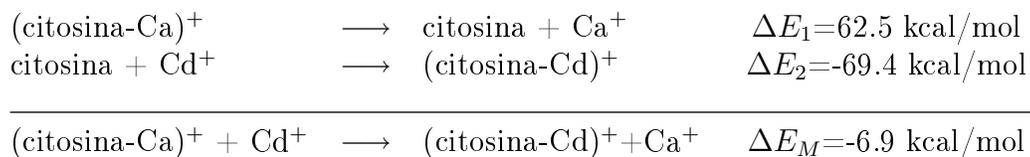
puede verse como la suma de dos reacciones simples: la disociación de  $(\text{citosina} - \text{Ca})^+$  ( $\Delta E_{\text{dis}} = -\Delta E_f = 62.5$  kcal/mol),



seguida de la formación de  $(\text{citosina} - \text{Cd})^+$  ( $\Delta E_f = -69.4$  kcal/mol),



El  $\Delta E$  neto para esta reacción concertada (-6.9 kcal/mol)



es muy cercano al valor calculado a partir de las energías totales de productos y reactivos reportado en el **Cuadro 4-3** para la misma reacción global.

Esta concordancia entre los valores discutidos sugiere que hay una ruta preferida para la formación de las especies  $(\text{citosina-M})^+$ :



la reacción en la fila **c** del **Cuadro 4-3**. Procediendo de forma análoga con los dicaciones, la reacción preferida para su formación se corresponde con el esquema de reacción en la fila **d** del **Cuadro 4-3**:



El análisis de las reacciones de formación de los compuestos citosina-metal nos ha permitido obtener algunas conclusiones respecto a la afinidad de las especies de citosina y de los metales estudiados (Ca, Zn y Cd) y con esta información, comparar las diferentes estabildades de los compuestos descritos anteriormente. Revisemos estos resultados brevemente: en primer lugar, como era de esperarse, los metales dicatiónicos forman compuestos con citosina neutra más estables que aquellos formados por las otras especies, es decir, que la estabilidad de un compuesto base-metal disminuye en la siguiente forma:



también pudimos concluir que las estabildades de los compuestos de citosina siguen un patrón complejo, que la estabilidad entre los diferentes compuestos metálicos es, en general, como sigue: para las especies neutras



mientras que para las especies catiónicas tenemos:

$$(\text{citosina} - \text{Zn})^+ > (\text{citosina} - \text{Cd})^+ \approx (\text{citosina} - \text{Ca})^+$$

y para las especies dicatiónicas,

$$(\text{citosina} - \text{Zn})^{2+} > (\text{citosina} - \text{Cd})^{2+} > (\text{citosina} - \text{Ca})^{2+}$$

En general, la formación de los compuestos catiónicos de citosina con Zn es la más favorable.

Por último, se analizó la posibilidad de que un metal con mayor afinidad por la citosina reemplace a los metales con menor afinidad en los compuestos con esta base, lo cual resultó consistente con nuestra discusión de la estabilidad. Ahora bien, ¿existe alguna correlación entre estas estabilidades y los resultados previos del cálculo de propiedades electrónicas?, de acuerdo a la discusión previa, los orbitales de la capa de valencia de los metales, de tipo *ns*, son de naturaleza mucho más difusa que los orbitales de tipo *nd*. Como consecuencia, los bajos valores de EI observados para los compuestos metálicos de citosina, pueden explicarse recurriendo a la repulsión electrostática entre aquellos electrones de valencia y la nube electrónica en el anillo de citosina. Adicionalmente, los valores de EI de los compuestos citosina-metal se correlacionan con las EI de los metales en sí, de tal modo que a mayor valor de EI del metal también es mayor la EI del complejo citosina-M.

En el **Cuadro 4-4** se reportan las energías de ionización (del primer y del segundo electrón) y las afinidades electrónicas adiabáticas de los compuestos de citosina con Ca, Zn y Cd. Actualmente no se encuentran valores experimentales disponibles para estos compuestos.

Se espera que el metal con menor radio atómico, Zn, que posee los más altos valores de la primera y segunda EI (9.17 eV y 17.21 eV, respectivamente) produjera los compuestos neutros citosina-M con las EI más altas también. El siguiente átomo en radio atómico, el Cd, posee EI próximas a los valores del

Zn (8.81 eV y 16.32 eV), por tanto los valores calculados para sus compuestos con citosina resultan también semejantes: 1a.-EI=5.73 eV y 2a.-EI=11.39 eV para citosina-Zn, 5.85 eV y 11.39 eV para citosina-Cd, lo cual es consistente con los cálculos de la energética de la formación de esos compuestos que predicen estabilidades parecidas.

Compuestos Base-Metal	EI		AE
	1ra.	2nda.	
cit-Ca	4.16	9.08	-0.76
cit-Zn	5.73	11.39	0.20
cit-Cd	5.85	11.39	0.14

**Cuadro 4-4:** Energías de ionización (**EI**) y afinidades electrónicas (**AE**) adiabáticas de los compuestos metálicos de citosina, en eV. Valores calculados a partir de las energías de las geometrías optimizadas al nivel B3LYP/LANL2DZ..

Como se esperaba, la mayor estabilidad de los cationes mono y divalentes se correlaciona con la disminución de la densidad de carga en el metal, que conlleva al incremento de la intensidad de la interacción electrostática con la citosina. De ser este el mecanismo de estabilización operante, debería observarse una afinidad creciente de la citosina por los metales dicatiónicos respecto a los metales catiónicos y neutros, tendencia que de hecho ha sido confirmada a través del análisis de la energética de estos sistemas.

Una discusión alternativa sobre la estabilidad de los compuestos metálicos de citosina con Ca, Zn y Cd se sigue del cálculo de los índices de aromaticidad basados en el modelo del oscilador armónico<sup>[20, 21, 19, 22, 23]</sup> (HOMA):

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{93.52}{6} \sum_{i=1}^6 (d_i^{\text{opt}} - d_i)^2 \quad (4.1)$$

donde  $d_i^{\text{opt}}$  es una distancia óptima (1.334 Å para enlaces C-N, y 1.3973 Å para enlaces C-C) basada en el modelo del oscilador armónico.

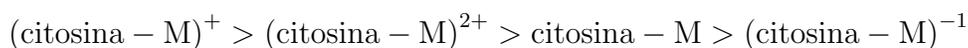
Este índice se calcula con base en las distancias de enlace entre los átomos de un anillo (de seis miembros en este caso) y se compara con las distancias

optimizadas de un compuesto de referencia (el benceno) cuya aromaticidad se toma como la unidad. De esta forma puede evaluarse el índice HOMA usando información de las distancias, obtenida ya de cálculos teóricos, o bien, a partir de mediciones instrumentales.

Especie	Anión	Neutro	Catión	Dicación
citosina-Ca	0.70	0.88	0.83	0.82
citosina-Zn	0.67	0.74	0.87	0.80
citosina-Cd	0.66	0.77	0.84	0.82
citosina	0.62	0.70	0.85	na

**Cuadro 4-5:** Medidas de aromaticidad basadas en el oscilador armónico (HOMA) calculadas para las especies neutras e iónicas de más estables de los compuestos metálicos de citosina con Ca, Zn y Cd. (na = no aplicable.)

Los valores calculados se muestran en el **Cuadro 4-5**. El índice HOMA muestra que entre los compuestos neutros de citosina-metal, el de citosina-Ca es más aromático que los de Zn y Cd, mientras que para estos últimos el índice HOMA predice aromaticidades similares, lo cual concuerda con nuestra discusión previa, pues esperaríamos que a mayor valor del índice de aromaticidad correspondiera también una estabilidad mayor. Se observa pues que la tendencia general indica un aumento de aromaticidad en los compuestos de citosina-Zn y citosina-Cd, conforme aumenta la carga positiva sobre los metales (de izquierda a derecha en el **Cuadro 4-5**), la misma tendencia observada en la discusión sobre las energías de formación. En el compuesto citosina-Ca se tiene una reducción en la aromaticidad al ir del neutro al catión, mientras que el catión es ligeramente más aromático que el dicatión. La aromaticidad, entonces, decrece en el siguiente orden



para los compuestos de citosina con Zn y Cd. Al compararlos contra la citosina neutra (HOMA=0.70), la interacción con los metales aumenta la aromaticidad del anillo, produciendo compuestos estables. En el caso de los compuestos neutros, la estabilidad decrece en el orden:

$$\text{citosina-Ca (0.88)} > \text{citosina-Cd (0.77)} \approx \text{citosina-Zn (0.74)}$$

El catión de citosina tiene un índice HOMA (0.85) cercano a los valores correspondientes a  $(\text{citosina-Cd})^+$  y  $(\text{citosina-Ca})^+$ , pero ligeramente menor que el índice de  $(\text{citosina-Zn})^+$ . La aromaticidad de los cationes cambia como sigue:

$$(\text{citosina-Zn})^+ (0.87) > (\text{citosina-Cd})^+ (0.84) \approx (\text{citosina-Ca})^+ (0.83)$$

donde  $(\text{citosina-Zn})^+$  es más aromático, y más estable. Por último, la semejanza en las aromaticidades de los cationes de citosina y sus compuestos con Cd y Ca favorece la reacción de los metales catiónicos con citosina neutra sobre la reacción de metales neutros con  $\text{citosina}^+$ . Estas observaciones son consistentes con la discusión previa respecto a la energética de la formación de estos compuestos.

**§ El estudio de la interacción de citosina con Ca, Zn y Cd arroja varios resultados relevantes**

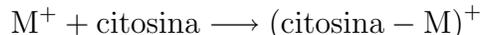
En resumen, Se encontraron varios isómeros de cada sistema citosina-M (M=Ca, Zn, Cd) en un intervalo de 10 kcal/mol, relacionados con tres tautómeros de citosina (véase **Figura 4-2**). El sistema citosina-Ca tiene tres estructuras, mientras los sistemas citosina-Zn y citosina-Cd incluyen cinco estructuras cada uno.

La especie más estable (estado basal) de cada sistema neutro o iónico de citosina-M es un derivado del tautómero de Watson-Crick de citosina (tautómero **A** en la **Figura 3-2**). Sin embargo, la separación energética entre los dos isómeros más estables de cada sistema se acorta conforme aumenta su carga positiva, hasta llegar a ser virtualmente isoenergéticos en los dicationes. La evidencia reunida en el análisis de orbitales moleculares sugiere que ninguno de los metales estudiados forma interacciones de tipo covalente con la citosina. No obstante, la interacción con estos metales —principalmente de naturaleza electrostática— promueve una estabilización significativa de los complejos citosina-M. Como se esperaba, la interacción electrostática es mayor

cuando aumenta la carga positiva en el metal; por tanto, las interacciones más fuertes se dan en los complejos de citosina con los dicaciones  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  y  $\text{Cd}^{2+}$ . Los índices de aromaticidad HOMA calculados con base en las distancias en el anillo de citosina también concuerdan con esta conclusión.

El calcio neutro tiene mayor afinidad por la citosina neutra que el Zn y el Cd (que tienen afinidades semejantes); por tanto, forma los complejos neutros más estables. Sin embargo, las diferencias entre las afinidades de las especies neutras y iónicas de los diferentes metales y la citosina cambian el orden de las estabildades entre las especies cargadas positivamente, donde los complejos (citosina-Zn) $^{n+}$  (con  $n = 1, 2$ ) son más estables que los respectivos complejos con cadmio y calcio (en ese orden).

Basados en el análisis de las energías de formación de las especies catiónicas y dicatiónicas de citosina-M, y en las energías para el reemplazo de metales (véase **Cuadro 4-3**), las rutas preferidas para su formación son



para los cationes, y



para los dicaciones. Como estas reacciones involucran metales catiónicos y dicatiónicos, las energías de ionización (EI) de los metales influyen en la estabilidad de los complejos que forman con citosina. En general, los cationes mono y divalentes de Ca, Zn y Cd estabilizan efectivamente otros tautómeros de citosina que son incompatibles con la doble hélice del ADN, uniéndose con más fuerza conforme la EI del metal aumenta.

De acuerdo a lo que se ha reportado en la literatura, el  $\text{Zn}^{2+}$  juega un papel en el desarrollo de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, mediante un mecanismo que podría involucrar cambios en la especificidad enzima-sustrato a través de la unión del metal en diferentes puntos de la hebra de ADN. En nuestro estudio hemos hallado evidencia

que podría apoyar la hipótesis de los efectos sobre la especificidad enzima-sustrato, dado que el  $\text{Zn}^{2+}$  se une con mayor fuerza que el  $\text{Cd}^{2+}$  a la citosina, y los metales dicatiónicos estabilizan un tautómero de citosina distinto del de Watson-Crick, necesario para la formación de la doble hélice del ADN. Así, la unión electrostática del metal con la citosina en puntos particulares de una hebra de ADN, podría interferir con el proceso de reconocimiento molecular, necesario para el desarrollo de procesos fundamentales para la vida de la célula, como la reparación y la transcripción del ADN.

Por último, este estudio de la estructura y la reactividad de complejos metálicos de citosina ha revelado más similitudes que diferencias entre los complejos citosina-Zn y citosina-Cd, por lo tanto, basados únicamente en estos resultados, no se dispone de suficiente información para explicar los diferentes papeles que estos metales desempeñan en sistemas biológicos.

El manuscrito que reporta estos resultados fue sometido al *Journal of Physical Chemistry A* (manuscrito no. **jp068577b**) y se encuentra en revisión. El texto completo se anexa a este documento.

# Bibliografía

- [1] Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974–12980.
- [2] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review B* **1964**, *136*, 864–871.
- [3] Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review A* **1965**, *140*, 1133–1138.
- [4] Frisch, M. J. et al. *Gaussian 03, Revision C.02*, 2004.
- [5] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- [6] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [7] Mielich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chemical Physics Letters* **1989**, *157*, 200.
- [8] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.
- [9] Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
- [10] Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.
- [11] Foresman, J. B.; Frisch, Æ. *Exploring chemistry with electronic structure methods*, 2nd ed.; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 1996.

- [12] Ochterski, J. W. *Vibrational Analysis in Gaussian*, On line, [http://www.gaussian.com/g\\_whitepap/vib/vib.pdf](http://www.gaussian.com/g_whitepap/vib/vib.pdf), 1999, *Gaussian White Papers*, help@gaussian.com.
- [13] Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- [14] Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1999**, *50*, 221.
- [15] Piacenza, M.; Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, *25*, 83.
- [16] Shishkin, O. V.; Gorb, L.; Luzanov, A. V.; Elstner, M.; Suhai, S.; Leszczynski, J. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **2003**, *625*, 295.
- [17] Lippert, B. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, *200-202*, 487.
- [18] de Oliveira, A. E.; Guadagnini, P. H.; Haiduke, R. L. A.; Bruns, R. E. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4918–4924.
- [19] Kruszewski, J.; Krygowski, T. M. *Tetrahedron Letters* **1972**, *13*, 3839.
- [20] Krygowski, T. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70.
- [21] Krygowski, T. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70.
- [22] Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10255.
- [23] Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 1385.
- [24] Flükiger, P.; Lüthi, H. P.; Portmann, S.; Weber, J. *Molekel v. 4.3*, Computer software, 2000–2002, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland).
- [25] Portmann, S.; Lüthi, H. P. *Chimia* **2000**, *54*, 776–770.

- [26] Schaftenaar, G.; Noordik, J. H. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **2000**, *14*, 123.
- [27] Müller, N.; Falk, A. *Ball & Stick 3.5, molecular graphics application for MacOS computers*, Computer software, 2000, Johannes Kepler University Linz.
- [28] Sugar, J.; Corliss, C. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1985**, *14*, Suppl. 2, primer y segundo potenciales de ionización del calcio.
- [29] Sugar, J.; Musgrove, J. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 1803, Primer y segundo potenciales de ionización del zinc.
- [30] Brown, C. M.; Tilford, S. G.; Ginter, M. L. *J. Opt. Soc. Am.* **1975**, *65*, 1404, Primer potencial de ionización del cadmio.
- [31] Shenstone, A. G.; Pittenger, J. T. *J. Opt. Soc. Am.* **1949**, *39*, 219, segundo potencial de ionización del cadmio.
- [32] Crespo-Hernandez, C. E.; Arce, R.; Ishikawa, Y.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Close, D. M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6373.
- [33] Rienstra-Kiracofe, J. C.; Tschumper, G. S.; Schaefer, III, H. F.; Nandi, S.; Ellison, G. B. *Chemical Reviews* **2002**, *102*, 231.
- [34] Vázquez, M.-V.; Martínez, A.; Dolgounitcheva, O.; Ortiz, J. V. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11174–11177.
- [35] Ramalho, T. C.; Figueroa-Villar, J. D. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **2002**, *580*, 217.
- [36] Giaginis, C.; Gatzidou, E.; Theocharis, S. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2006**, *213*, 282.
- [37] Witkiewicz-Kucharczyk, A.; Bal, W. *Toxicology Letters* **2006**, *162*, 29.

- [38] Vázquez, M.-V.; Martínez, A. *J. Phys. Chem. A* **2007**, Sometido.

# Capítulo 5

## Conclusiones

1. El isómero más estable de  $\text{Cito}^-$  es un compuesto de tipo imino-oxo con una ligera deformación en el anillo que lo desvía de la planaridad. Otros dos isómeros, un imino-oxo, isómero rotacional del isómero basal y otro de tipo amino-oxo, son muy cercanos en estabilidad, por lo que los tres isómeros podrían estar presentes en una muestra experimental para la determinación del espectro de ionización fotoelectrónica.

Se espera que en el espectro fotoelectrónico se observen picos en 3.4 eV, y en el intervalo de 5.0 a 5.4 eV, con contribuciones de los tres isómeros principales, por lo que no podría distinguirse la presencia de un isómero particular en la muestra. Por otra parte, únicamente el isómero **III** tiene dos energías de ionización en 4.3 y 4.7 eV, por lo que la presencia de picos en el espectro fotoelectrónico en esos valores identificaría la presencia de este isómero.

Esta información puede ser útil para grupos experimentales interesados en este tema. Esperamos que sea motivación suficiente para promover la realización del experimento y la subsecuente corroboración de estos resultados teóricos.

2. La especie más estable (estado basal) de cada sistema neutro o iónico

---

de citosina-M es un derivado del tautómero de Watson-Crick de citosina. por lo tanto, la interacción con metales no estabiliza tautómeros de la citosina incompatibles con la doble hélice característica de los ácidos nucleicos, salvo en el sistema dicatiónico donde otro isómero parece tener la misma estabilidad y, por consiguiente podría alterar la estructura de doble hélice.

3. Las especies iónicas no presentan mayor estabilidad para diversos tautómeros; sin embargo, la separación energética entre los dos isómeros más estables de cada sistema disminuye conforme aumenta su carga positiva, hasta llegar a ser virtualmente isoenergéticos en los dicationes. El calcio neutro tiene mayor afinidad por la citosina neutra que el Zn y el Cd (que tienen afinidades semejantes); por tanto, forma los complejos neutros más estables. Sin embargo, las diferencias entre las afinidades de las especies neutras y iónicas de los diferentes metales y la citosina cambian el orden de las estabilidades entre las especies cargadas positivamente, donde los complejos (citosina-Zn)<sup>n+</sup> (con  $n = 1, 2$ ) son más estables que los respectivos complejos con cadmio y calcio (en ese orden).
4. La evidencia reunida en el análisis de orbitales moleculares sugiere que ninguno de los metales estudiados forma interacciones de tipo covalente con la citosina. No obstante, la interacción con estos metales —principalmente de naturaleza electrostática— promueve una estabilización significativa de los complejos citosina-M. Como es sabido, la interacción electrostática es mayor cuando aumenta la carga positiva en el metal; por tanto, de acuerdo a lo esperado, las interacciones más fuertes se dan en los complejos de citosina con los dicationes Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> y Cd<sup>2+</sup>. Los índices de aromaticidad HOMA calculados con base en las distancias en el anillo de citosina también concuerdan con esta conclusión.

5. De acuerdo a lo que se ha reportado en la literatura, el  $\text{Zn}^{2+}$  juega un papel en el desarrollo de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, mediante un mecanismo que podría involucrar cambios en la especificidad enzima-sustrato a través de la unión del metal en diferentes puntos de la hebra de ADN. En nuestro estudio hemos hallado evidencia que soporta esa hipótesis: en resumen, el  $\text{Zn}^{2+}$  se une con mayor fuerza que el  $\text{Cd}^{2+}$  a la citosina, y los metales dicatiónicos estabilizan un tautómero de citosina distinto del de Watson-Crick, necesario para la formación de la doble hélice del ADN. Así, la unión electrostática del metal con la citosina en puntos particulares de una hebra de ADN, puede interferir en los sitios de reconocimiento molecular necesarios para el desarrollo de procesos fundamentales para la vida de la célula, como la reparación y la transcripción del ADN.

Por último, este estudio de la estructura y la reactividad de complejos metálicos de citosina ha revelado más similitudes que diferencias entre los complejos citosina-Zn y citosina-Cd, por lo tanto, basados únicamente en estos resultados, no se dispone de suficiente información para explicar los diferentes papeles que estos metales desempeñan en sistemas biológicos.

# Epílogo

El estudio teórico de sistemas de interés biológico es un título amplio que resulta oportuno para reunir los resultados examinados a lo largo de este manuscrito (que por las diferentes aproximaciones y desarrollos pudieran considerarse temas suficientemente distintos para ser presentados por separado), bajo un enfoque unificado. La selección de métodos de cálculo y de los sistemas adecuados para aplicarlos, con el propósito de ofrecer una aproximación válida y objetiva a un problema concreto, permite también ahondar en el comportamiento íntimo de los sistemas en busca de claves que permitan interpretar la información experimental disponible (por ejemplo, al asignar estructuras moleculares a espectros de ionización fotoelectrónica, obtenidos experimentalmente) y con ello comenzar a trazar una imagen clara de los eventos detrás de fenómenos importantes como las interacciones de factores físicos (radiaciones) y químicos (interacción con metales, moléculas del disolvente) con el ADN.

Las conclusiones alcanzadas tras nuestro trabajo, condensadas en el capítulo 5, ofrecen evidencia concreta sobre aspectos relevantes de la interacción citosina-metal, a saber, que los dicaciones metálicos estabilizan al menos un tautómero de citosina distinto del de Watson-Crick; una consecuencia inmediata es que la fijación de metales en los sitios del ADN donde haya moléculas de citosina puede dar lugar a la tautomerización y con ello producir sitios que

---

interfieran con el reconocimiento molecular de enzimas encargadas tanto de la reparación del ADN como de otras tareas fundamentales como la transcripción o la formación misma de la doble hélice. Este podría ser el primer paso en los mecanismos de acción detrás de enfermedades que involucran la interacción de metales y sus cationes con el ADN. Otro resultado interesante, que la citosina dopada con metales tiene una menor energía de ionización (lo cual favorece la transferencia de carga a través de una hebra de ADN) puede ser la antesala para la utilización de hebras de ADN como alambres moleculares y contribuir a explicar el comportamiento del fenómeno de transferencia de carga sobre distancias cortas o largas. Los valores calculados de propiedades electrónicas de los complejos citosina-metal caen dentro del intervalo accesible a las determinaciones experimentales, por lo que nuestras predicciones constituyen en sí mismas una invitación a que la comunidad experimental aborde el estudio de estos sistemas.

La investigación iniciada con este modelo de interacción base-metal no ha sido agotada aún. La interacción del ADN con radiaciones ionizantes puede producir especies aniónicas al remover un protón no aromático de la citosina. Las nuevas técnicas experimentales para determinar espectros de ionización fotoelectrónica y la calidad de las predicciones ofrecidas auguran un futuro promisorio para la relación teoría-experimento; al mismo tiempo nos hace preguntarnos si la interacción entre los isómeros de citosina desprotonada (cargados negativamente) y los cationes metálicos se verá aún más favorecida que la reacción con citosina neutra, ¿en esta nueva interacción cómo se estabilizarán los diferentes tautómeros de citosinato?, ¿qué estructuras se producirán?, ¿qué propiedades electrónicas poseerán esos compuestos?, y más preguntas que ameritan un estudio completo. El efecto del disolvente (agua) también espera ser abordado, por lo que se pueden anticipar varias preguntas: ¿cómo afectará la presencia del disolvente el orden y la magnitud de la estabilización energética de los diversos compuestos estudiados, citosinatos y compuestos citosina-metal?, ¿la interacción con el disolvente estabilizará

otros tautómeros de citosina que antes fueron descartados?, ¿cómo afectará a las propiedades electrónicas de los citosinatos y de los compuestos citosina-metal?

La metodología desarrollada, en varias comparaciones con resultados experimentales o teóricos reportados en la literatura, ha mostrado ser confiable, objetiva y computacionalmente accesible a los sistemas abordados. Por ello es deseable extender el estudio a las bases restantes (adenina, timina) e incluir en la muestra de metales tratados otros de interés biológico o toxicológico como K, Mg, Fe, y Pb. En el presente esfuerzo se ha logrado dar respuesta a las interrogantes planteadas al inicio del manuscrito, se ha conseguido construir una imagen consistente y coherente de la interacción citosina-metal que servirá de modelo para estudios subsecuentes abriéndose con ello nuevas y variadas líneas de trabajo para el futuro inmediato.