



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**MAESTRÍA EN FISICOQUÍMICA  
(MÉTODOS Y METROLOGÍA)**

*“Estudio Teórico de la Estructura Molecular de Compuestos de Platino con  
Actividad Antitumoral usando el Método Funcional de Densidad mPW1PW  
con el Conjunto de Bases LanL2DZ”*

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**ALEJANDRO DÍAZ GARCÍA**

Tutor: Dr. Enrique R. Ángeles Anguiano



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.

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

*Dedico esta tesis a la memoria de Ernestina García Chávez “Mamá Jefa”.*

*A Juvencio Díaz Trujillo “Papá Juve”.*

*A mi querida esposa Claudia Puebla Chávez quien en todo momento me ha apoyado y que ha comprendido mis ideales, mi pasión por la ciencia y lo absorbente de mi trabajo además de mis manías y mis estados de mal humor. Soy muy feliz al lado tuyo y de nuestra hermosa hija. Recuerda que todos nuestros esfuerzos como familia han tenido y seguirán rindiendo frutos.*

*A mi amada hija -mi linda princesita- Alejandra Yunuén, aunque para hacer este trabajo he sacrificado tiempo muy valioso que hubiera podido dedicarles a ti, a tu madre y a toda nuestra familia, creo que ha valido la pena porque es un paso más para seguir creciendo en nuestra vida y espero que todos estos esfuerzos y sacrificios que hemos hecho ayuden a que seamos cada vez más felices y te sirvan de aliciente para tu formación futura. Eres un niña que se apasiona por conocer y aprender cosas nuevas y se que siempre tendrás un brillo especial en toda tu vida.*

*A mi madre Rosario Díaz García por haberme guiado e inculcado desde niño el gusto por el estudio y por haberme apoyado en todos los aspectos para lograr mi formación profesional. Todos nuestros anhelos pueden cumplirse si en verdad estamos dispuestos a alcanzarlos y así, podemos tener no sólo bienes materiales sino también espirituales.*

*A mis hermanos Giovanni y Sandy, deseo que sigan con la motivación de seguir estudiando y que logren obtener una satisfactoria carrera profesional.*

*A mi hermana Vanesa, a mí cuñado Carlos y a mi sobrino Iber Alejandro, que siempre me han apoyado en buenas y en malas rachas, y quienes han sido para mí un pilar importante desde que decidí formar mi propia familia. Les agradezco mucho que siempre hayamos sido muy unidos.*

*A mi tía Mónica quien ha sido parte medular en mi carrera profesional y que me ha apoyado tanto en mi vida personal y familiar.*

*A mis tías Titina, Juvenia, Concha, Carmela, Marielena, a mi tío Luis y a sus respectivas familias. Recuerden que lo más importante es la unión familiar, siempre debemos estar juntos para apoyarnos.*

*A todos los amigos que he tenido durante toda mi vida.*

*Al Dr. Enrique Ángeles por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis con él y haberme guiado. Usted ha sido motivante para el inicio de mi carrera en la investigación y en inclinación científica que tengo hacia la Química Medicinal, la cual quiero continuar y poder contribuir a su desarrollo.*

*A la FES Cuautitlán y a mi “alma mater” la UNAM.*

*A los compañeros del Laboratorio de Química Medicinal de la FES Cuautitlán.*

*A todos los profesores que contribuyeron a mi formación profesional.*

*A todo el equipo de trabajo del área de Investigación y Desarrollo de Signa. Principalmente a mis compañeros investigadores con quienes comparto la vocación por el quehacer científico en el que no sólo se trabaja arduamente y se tienen muchos sacrificios personales y familiares sino que también brinda grandes satisfacciones al encontrar respuestas a algunas de nuestras miles de preguntas, al generar conocimiento, al ver que nuestro trabajo es productivo y que la tecnología que desarrollamos da como resultado medicamentos para uso humano, entre muchas otras. No puede faltar el agradecimiento al Dr. Miguel Lazcano que con su “presión” hizo que doblara esfuerzos para culminar este trabajo.*

*¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta: simplemente porque aún no hemos aprendido a usarla con tino.*

*Albert Einstein*

*La frase mas excitante que se puede oír en ciencia, la que anuncia nuevos descubrimientos, no es “¡Eureka!” ((Lo encontré!) sino  
“Es extraño...”*

*Isaac Asimov*

# **ÍNDICE**

<b>I. RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>III. ANTECEDENTES</b>	
<b>III-1. ESTUDIOS DE ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS DE PLATINO</b>	<b>6</b>
<b>III-2. ESTUDIOS TEÓRICOS DE COMPUESTOS DE PLATINO</b>	<b>22</b>
<b>III-3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL</b>	<b>27</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>80</b>
<b>V. METODOLOGÍA</b>	<b>81</b>
<b>VI. DISCUSIÓN Y RESULTADOS</b>	<b>85</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>106</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>109</b>

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### Índice de figuras:

Figura 1.	<b>Posibles modos de unión del cisplatin al DNA</b>	<b>15</b>
Figura 2.	<b>Especies moleculares postuladas para el cisplatin</b>	<b>16</b>
Figura 3.	<b>Modelo de unión del cisplatin al DNA: cis-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[d(pGpG)]</b>	<b>17</b>
Figura 4.	<b>Confórmeros del cisplatin con simetría C<sub>2v</sub></b>	<b>89</b>
Figura 5.	<b>Confórmeros del cisplatin con simetría C<sub>S</sub></b>	<b>89</b>
Figura 6.	<b>Confórmeros del cisplatin con simetría C<sub>2</sub></b>	<b>90</b>
Figura 7.	<b>Estructura de la geometría optimizada del carboplatin</b>	<b>93</b>
Figura 8.	<b>Formas isoméricas de la 1,2-ciclohexandiamina</b>	<b>95</b>
Figura 9.	<b>Conformación de los isómeros ópticos del oxaliplatin</b>	<b>95</b>
Figura 10.	<b>Configuración absoluta del oxaliplatin obtenida por rayos X</b>	<b>96</b>
Figura 11.	<b>Gráfico de distribución de cargas para diferentes compuestos de Pt</b>	<b>98</b>
Figura 12.	<b>Diferencia de cargas NBO entre Pt y N</b>	<b>100</b>
Figura 13.	<b>Diferencia de cargas NBO entre Pt y X</b>	<b>101</b>
Figura 14.	<b>Análisis por XRPD del oxaliplatin</b>	<b>105</b>

### Índice de tablas:

Tabla 1.	<b>Compuestos de platino en estudios clínicos desde 1971 en orden cronológico</b>	<b>8</b>
Tabla 2.	<b>Esfera de ligandos de compuestos de platino clínicamente estudiados</b>	<b>13</b>
Tabla 3.	<b>Situación clínica actual de algunos compuestos de platino antitumorales</b>	<b>83</b>
Tabla 4.	<b>Comparación de resultados para el cisplatin entre diferentes versiones de <i>Gaussian</i></b>	<b>85</b>
Tabla 5.	<b>Comparación de resultados para el carboplatin entre versiones de <i>Gaussian</i></b>	<b>85</b>
Tabla 6.	<b>Propiedades moleculares de las geometrías optimizadas de los compuestos de Pt</b>	<b>86</b>
Tabla 7.	<b>Parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace) de los compuestos de Pt (II)</b>	<b>87</b>
Tabla 8.	<b>Parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace) de compuestos de Pt (IV)</b>	<b>88</b>
Tabla 9.	<b>Energías de las diferentes configuraciones del cisplatin</b>	<b>90</b>
Tabla 10.	<b>Comparación de la geometría teórica vs experimental del cisplatin</b>	<b>91</b>
Tabla 11.	<b>Comparación de la geometría teórica vs experimental del carboplatin</b>	<b>93</b>
Tabla 12.	<b>Comparación de la geometría teórica vs experimental del oxaliplatin</b>	<b>97</b>
Tabla 13.	<b>Cargas atómicas de los compuestos de Pt</b>	<b>102</b>

**“ESTUDIO TEÓRICO DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR DE COMPUESTOS  
DE PLATINO CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL USANDO EL MÉTODO  
FUNCIONAL DE DENSIDAD mPW1PW CON EL CONJUNTO DE BASES  
LanL2DZ”**

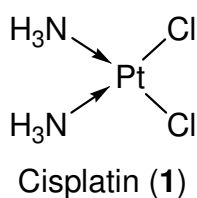
**I. RESUMEN**

En este trabajo se realizaron cálculos mecánico-cuánticos para optimizar la geometría de una serie de compuestos de platino (II) y (IV) con actividad anticancerígena conocida, usando el método DFT híbrido de un parámetro mPW1PW y el potencial de core efectivo (ECP) de Hay y Wadt con el conjunto de bases LanL2DZ. Dicho estudio se realizó con la finalidad de predecir las geometrías moleculares de diversos complejos de platino y así, puedan usarse para calcular propiedades moleculares que sean útiles en futuros estudios de relación estructura-actividad.



## II. INTRODUCCIÓN

El amplio interés en los complejos de platino radica en la bien establecida actividad anticancerígena que algunos de estos presentan. El descubrimiento del *cis*-diaminodicloroplatino (II), *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] o cisplatín (1) como un fármaco antitumoral<sup>1-2</sup> ha conducido a numerosas investigaciones tanto experimentales<sup>3-11</sup> como teóricas<sup>12-16</sup> acerca de las propiedades moleculares y el mecanismo de acción de este compuesto.

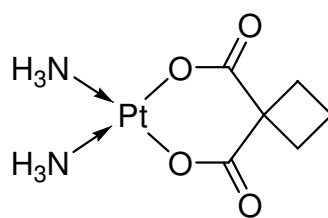


De los miles de compuestos de Pt evaluados como agentes antitumorales sólo una pequeña fracción de ellos ha sido suficientemente prometedora durante la evaluación preclínica para ingresar a ensayos clínicos en humanos. La reducción de la toxicidad, el incremento del espectro de actividad y la administración oral han sido los objetivos principales del desarrollo de nuevos fármacos de platino. En contraste a las décadas de los 1970's y 1980's en que se privilegió el estudio de la relación estructura-actividad y la síntesis de análogos del cisplatino, en la actualidad el diseño de fármacos de Pt de tercera generación se ha dirigido hacia compuestos capaces de sortear mecanismos específicos de resistencia, y hacia el diseño de compuestos de Pt no convencionales con modos de acción radicalmente diferentes. Algunos de estos compuestos novedosos de Pt están pasando por ensayos clínicos, y es de esperarse que estos demuestren significativas ventajas clínicas sobre los medicamentos comunes, particularmente en el área de la resistencia a fármacos<sup>17-19</sup>.

Actualmente, el cisplatín se usa frecuentemente en terapia clínica y es considerado como un fármaco muy exitoso, principalmente contra carcinomas testiculares pero también contra los ováricos, además de tumores de cabeza y cuello, vejiga y pulmón<sup>2-8, 20-44</sup>.

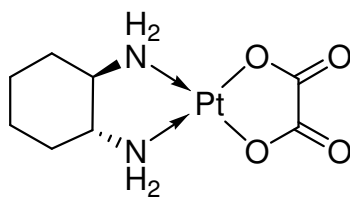
A pesar de su utilidad clínica, el cisplatín tiene un índice terapéutico relativamente reducido y está asociado con efectos colaterales adversos que incluyen emesis, nefrotoxicidad, mielosupresión, neurotoxicidad, entre otros<sup>36</sup>. Aunque la nefrotoxicidad del cisplatín puede reprimirse, otros efectos laterales tóxicos han sido severos y, en realidad, ha estimulado una intensa investigación hacia el diseño de nuevos agentes quimioterapéuticos de platino<sup>17, 20-44</sup>.

Desde la introducción del cisplatín, una gran variedad de derivados de Pt han sido sintetizados y evaluados como agentes antitumorales potenciales; 34 compuestos han entrado a ensayos clínicos con humanos<sup>19</sup> (tabla 1), pero sólo el carboplatín (**2**) ha recibido aprobación a nivel mundial y logrado uso clínico rutinario<sup>23-24</sup>.



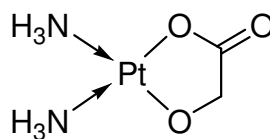
Carboplatin (**2**)

Esto se debe a que el carboplatín es menos tóxico que el cisplatín y puede administrarse a dosis mucho mayores que el cisplatín<sup>21</sup>. Desafortunadamente, el carboplatín es activo sólo en el mismo rango de tumores que el cisplatín y todavía se administra por vía intravenosa. Adicionalmente, dos compuestos más se han aprobado para su uso en algunos países. Así, el oxaliplatín (**3**) se aprobó en Francia y otros países europeos para el tratamiento secundario del cáncer colorrectal metastásico<sup>23</sup>.



Oxaliplatin (3)

El nedaplatin (4) se aprobó en Japón<sup>23</sup>. Hasta ahora, el oxaliplatin y el nedaplatin no han demostrado tener ventajas claras sobre el cisplatin y el carboplatin, aunque durante evaluaciones preclínicas el oxaliplatin ha mostrado potencial para su uso en tumores resistentes a cisplatin<sup>19</sup>.



Nedaplatin (4)

Con la finalidad de diseñar un compuesto activo de administración oral menos tóxico, que no tenga resistencia cruzada con cisplatin y carboplatin, se continúan los estudios para obtener nuevos derivados de Pt<sup>17</sup>. Desde que se estableció que el carboplatin es menos tóxico y en ocasiones una alternativa al cisplatin igualmente efectiva, ha decaído considerablemente el interés en desarrollar análogos sólo con el objetivo de mejorar la tolerancia en comparación al cisplatin<sup>19</sup>. Por otra parte, en estudios recientes<sup>19</sup> se ha establecido como objetivo encontrar nuevos agentes adecuados para el tratamiento de tumores resistentes a cisplatin, así como proporcionar una alta selectividad tumoral a los compuestos de Pt.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es la obtención de la geometría estructural de los compuestos de platino con actividad anticancerígena que hayan entrado a estudios clínicos, con la finalidad de contar con información estructural detallada y en posteriores estudios, valiéndose de los principios del diseño racional de fármacos, se seleccionen compuestos que puedan usarse en la investigación de los mecanismos de acción y toxicidad para ayudar al entendimiento de cómo la

actividad pueda mejorarse y la toxicidad disminuirse. Adicionalmente, con modelos estructurales apropiados, podrán obtenerse datos de la lipofilicidad de los compuestos de Pt, las cargas atómicas, reactividad química, la estereoquímica que da lugar a las interacciones Pt/DNA, entre otros; y así podrá abordarse un diseño racional de nuevos compuestos mediante estudios de correlación entre estructura y actividad.

### III. ANTECEDENTES

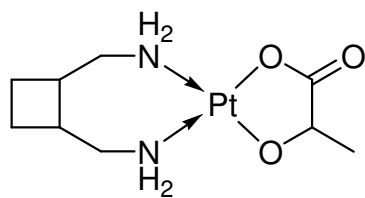
#### III-1. ESTUDIOS DE ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS DE PLATINO

El amplio interés en las propiedades farmacológicas de los compuestos de platino surgió con el trabajo pionero de Barnett Rosenberg, quien a finales de la década de los 1960's descubrió casualmente los efectos citostáticos del cisplatino (1) y compuestos relacionados<sup>1-2</sup>. Rosenberg estudió el crecimiento de la bacteria *E. coli* bajo la influencia de un campo eléctrico: la bacteria no se dividía pero continuaba creciendo formando ahora filamentos largos. Estos efectos inesperados se atribuyeron fiablemente a la formación de complejos de platino en cantidades trazas como resultado de la oxidación electrolítica del electrodo de platino usado en el medio de cloruro de amonio<sup>45-49</sup>.

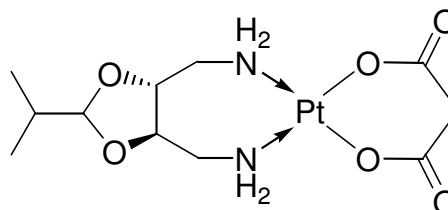
Hasta ahora, el cisplatino se ha convertido en uno de los fármacos antineoplásicos más exitosos, por un lado, debido a que ha hecho al cáncer metastásico de células germinales testiculares una enfermedad curable en el 90% de los casos, y por otra parte por su notable eficacia terapéutica en una amplia variedad de otros tumores sólidos. Gracias al impresionante impacto del cisplatino en la quimioterapia para el cáncer, se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar nuevos derivados con propiedades farmacológicas mejoradas, de tal manera que el cisplatino se ha convertido en el prototipo de una clase única de agentes antineoplásicos que ahora comprende innumerables derivados, muchos de los cuales han sido abandonados en etapas preclínicas o clínicas tempranas de su desarrollo, mientras que unos cuantos han tenido éxito para establecerse en la práctica clínica<sup>19</sup>.

Entre los 34 agentes de platino que han entrado a ensayos clínicos después del comienzo de estudios clínicos con cisplatino en los inicios de los 1970's (**Tabla 1**), sólo uno, el carboplatino (2), ha recibido aprobación a nivel mundial hasta ahora. Cuatro fármacos: oxaliplatino (3), nedaplatino (4),

lobaplatin (5) y el SKI 2053R (6), han ganado aprobación regionalmente limitada, y otros ocho continúan siendo evaluados en estudios clínicos.

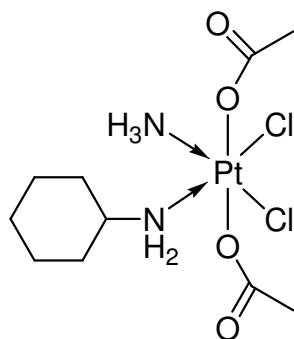


Lobaplatin (5)

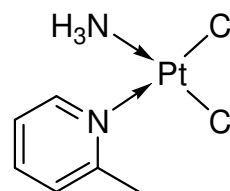


SKI 2053R (6)

Dos de ellos: JM-216 (7) y ZD0473 (8), han entrado recientemente a estudios de fase III<sup>19</sup>.



JM-216 (7)



ZD0473 (8)

La gran mayoría de estos compuestos y todos los compuestos de platino clínicamente establecidos pertenecen al tipo clásico de complejos neutros de platino (II) de geometría cuadrada plana con configuración *cis* descritos por la fórmula general *cis*-[PtA<sub>2</sub>X<sub>2</sub>], A<sub>2</sub> representa a los ligantes amino estables, ya sea dos monodentados o un bidentado, mientras que X<sub>2</sub> representa a los ligantes salientes aniónicos, ya sea dos monodentados o un bidentado (**Tabla 2**)<sup>50</sup>. Este tipo de complejos fue favorecido desde los primeros estudios de Cleare y Hoeschele<sup>51-52</sup> acerca de la correlación estructura-actividad con compuestos de platino (II), realizados poco después del reconocimiento de las propiedades antineoplásicas del cisplatino. Estos estudios han proporcionado la pauta para el desarrollo de nuevos compuestos de platino y ya se han demostrado las propiedades favorables del carboplatin, el cual después surgió como el más exitoso fármaco de Pt de segunda generación debido a que presenta menor toxicidad severa.

Tabla 1. Compuestos de platino en estudios clínicos desde 1971 en orden cronológico

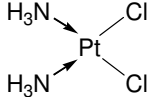
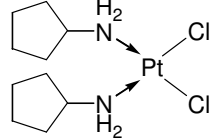
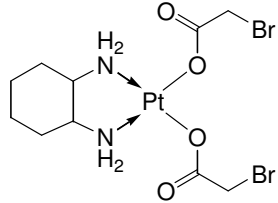
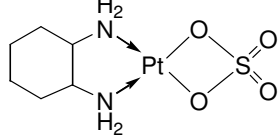
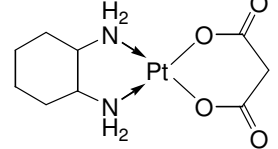
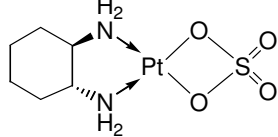
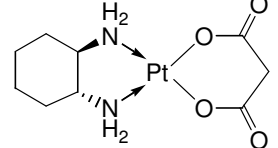
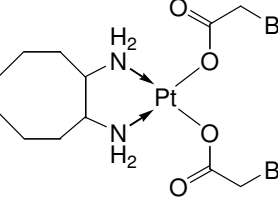
Compuesto		Estructura	Estado actual
<b>Estudios clínicos iniciados en los 1970's</b>			
Cisplatin (CDDP)	1		Aprobado a nivel mundial para una amplia gama de neoplasmas sólidos
PAD	11		Abandonado durante la fase I (solubilidad insuficiente)
Azul de platino uracilo (PUB)	-	Estructura indefinida	Abandonado durante la fase I (toxicidad cardiaca)
MBA	12		Abandonado durante la fase I (un caso de hipersensibilidad severa)
JM-20 (SHP)	13		Abandonado durante la fase I (severas reacciones alérgicas)
JM-74 (PHM)	14		Abandonado durante la fase II (nefrototoxicidad, actividad inferior)
Neo-SHP	15		Abandonado durante la fase I (severas reacciones alérgicas)
Neo-PHM	16		Abandonado durante la fase II (nefrototoxicidad, actividad inferior)
BOP	17		Abandonado durante la fase I (solubilidad insuficiente)

Tabla 1. Compuestos de platino en estudios clínicos desde 1971 en orden cronológico (continuación)

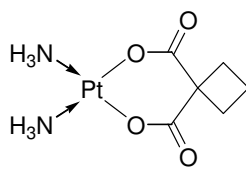
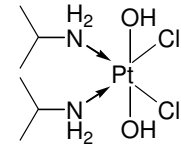
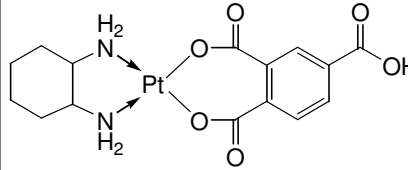
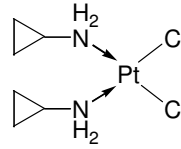
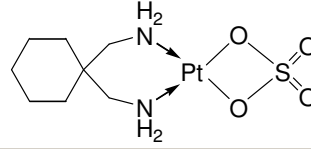
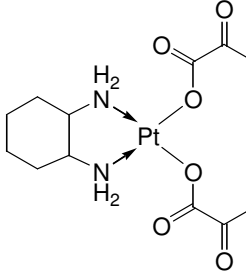
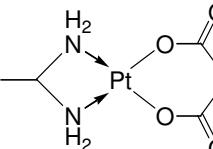
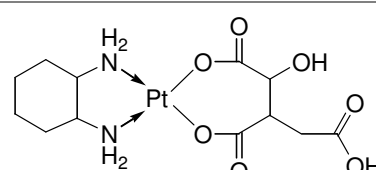
Compuesto		Estructura	Estado actual
<b>Estudios clínicos iniciados en los 1980's</b>			
Carboplatin (CBDCA; JM-8)	2		Aprobado a nivel mundial para una amplia gama de neoplasmas sólidos
Iproplatin (CHIP; JM-9)	10		Abandonado durante la fase III (actividad más baja que carboplatino)
JM-82 (DACCP)	18		Abandonado durante la fase II (inestabilidad química, baja actividad)
JM-11	19		Abandonado después del estudio farmacocinético
Spiroplatin (TNO-6)	20		Abandonado durante la fase II (nefrotoxicidad)
PYP	21		Abandonado durante la fase I (nefrotoxicidad + mielosupresión)
JM-40	22		Abandonado durante la fase I (nefrotoxicidad)
PHIC	23		Abandonado durante la fase I (dificultades en la síntesis)



Tabla 1. Compuestos de platino en estudios clínicos desde 1971 en orden cronológico (continuación)

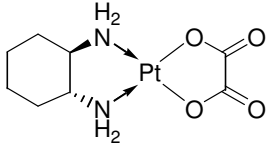
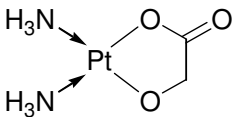
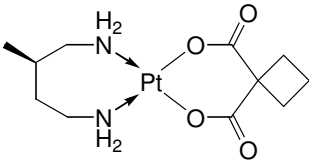
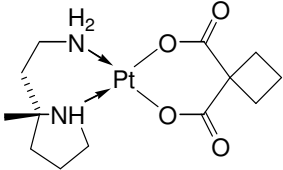
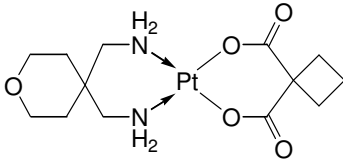
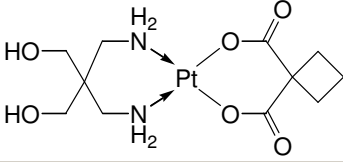
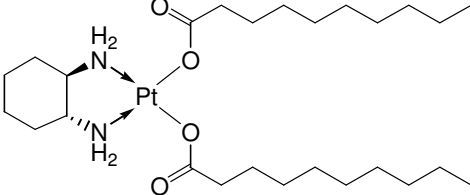
Compuesto		Estructura	Estado actual
<b>Estudios clínicos iniciados en los 1980's</b>			
Oxaliplatin ( <i>L</i> -OHP)	3		Aprobado en más de 60 países para cáncer colorrectal metastásico
Nedaplatin (254-S)	4		Aprobado en Japón para varios neoplasmas sólidos
CI-973 (NK-121)	24		Abandonado durante la fase II (falta de actividad)
DWA2114R (miboplatin)	25		Abandonado durante la fase III (ninguna ventaja sobre el cisplatino)
Enloplatin	26		Abandonado durante la fase II (nefrotoxicidad)
Zeniplatin	27		Abandonado durante la fase II (nefrotoxicidad)
L-NDDP (aroplatin)	28		En fase II

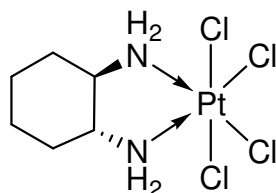
Tabla 1. Compuestos de platino en estudios clínicos desde 1971 en orden cronológico (continuación)

Compuesto		Estructura	Estado actual
<b>Estudios clínicos iniciados en los 1990's</b>			
Lobaplatin (D-19466)	5		Aprobado en China
Ormaplatin (tetraplatin)	9		Abandonado durante la fase I (neurotoxicidad)
Cycloplatin	29		En fase II
JM-216 (satraplatin)	7		En fase III
SKI 2053R	6		Aprobado in Corea del Sur para cáncer gástrico avanzado
ZD0473 (AMD473)	8		En fase III
SPI-77		Cisplatino liposomal	En fase II
TRK-710	30		En fase I
BBR3464	31		En fase II

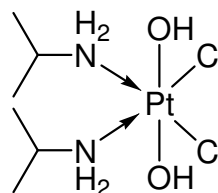
Tabla 1. Compuestos de platino en estudios clínicos desde 1971 en orden cronológico (continuación)

Compuesto	Estructura	Estado actual
Estudios clínicos iniciados en los 2000's		
AP5280		En fase I

Otros tres agentes clínicamente estudiados<sup>19</sup>: ormaplatin (**9**), JM-216 (**7**) e iproplatin (**10**), pertenecen a un tipo de complejos octaédricos de platino (IV) descritos por la fórmula general  $cis-[PtA_2X_2Y_2]$ ,  $Y_2$  representa a otros dos ligantes salientes aniónicos monodentados. Así, este último tipo difiere del anterior sólo por el estado de oxidación, que es más alto, del catión platino central y por la presencia de dos ligantes salientes axiales.



Ormaplatin (**9**)



Iproplatin (**10**)

**Tabla 2. Esfera de ligantes de compuestos de platino clínicamente estudiados**

Compuesto	Ligantes ecuatoriales		Ligantes axiales
	No salientes (número de ligantes)	Salientes (número de ligantes)	
Compuestos clásicos de platino (II)			
Cisplatín (1)	Amino (2)	Cloruro (2)	—
SPI-77 (Cisplatín liposomal)	Amino (2)	Cloruro (2)	—
Carboplatín (2)	Amino (2)	1,1-Ciclobutandicarboxilato	—
Nedaplatín (4)	Amino (2)	Glicolato	—
AP5280 (32)	Amino (2)	Aminomalonato (ligado a HPMA)	—
Cycloplatam (29)	Amino/ciclopentanamina	Malato	—
ZD0473 (8)	Amino/2-metilpiridina	Cloruro (2)	—
PAD (11)	Ciclopentanamina (2)	Cloruro (2)	—
JM-11 (19)	Ciclopropanamina (2)	Cloruro (2)	—
JM-40 (22)	Etandiamina	Malonato	—
Compuestos clásicos de platino (II)			
CI-973 (24)	2-Metil-1,4-butandiamina	1,1-Ciclobutandicarboxilato	—
DWA2114R (miboplatín) (25)	2-Pirrolidinmetanamina	1,1-Ciclobutandicarboxilato	—
Enloplatín (26)	Tetrahydro-4H-piran-4,4-dimetanamina	1,1-Ciclobutandicarboxilato	—
Zeniplatín (27)	2,2-Bis(aminometil)-1,3-propanodiol	1,1-Ciclobutandicarboxilato	—
Lobaplatín (5)	1,2-Ciclobutandimetanamina	2-Hidroxiopropanoato	—
SKI 2053R (6)	2-(1-Metiletil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanamina	Malonato	—
MBA (12)	1,2-Ciclohexandiamina	Bromoacetato (2)	—
PYP (21)	1,2-Ciclohexandiamina	Piruvato (2)	—
JM-82 (18)	1,2-Ciclohexandiamina	4-Carboxifalato	—
PHIC (23)	1,2-Ciclohexandiamina	Isocitrato	—
JM-74 (PHM) (14)	1,2-Ciclohexandiamina	Malonato	—
JM-20 (SHP) (13)	1,2-Ciclohexandiamina	Sulfato	—
L-NDDP (28)	<i>trans-R,R</i> -1,2-Ciclohexandiamina	Neodecanoato (2)	—
Neo-SHP (15)	<i>trans-R,R</i> -1,2-Ciclohexandiamina	Sulfato	—
Neo-PHM (16)	<i>trans-R,R</i> -1,2-Ciclohexandiamina	Malonato	—
TRK-710 (30)	<i>trans-R,R</i> -1,2-Ciclohexandiamina	3-Acetil-5-metil-2,4(3H,5H)-furandionato	—
Oxaliplatín (3)	<i>trans-R,R</i> -1,2-Ciclohexandiamina	Oxalato	—
Spiroplatín (20)	1,1-Ciclohexandimetanamina	Sulfato	—
BOP (17)	1,2-Ciclooctandiamina	Bromoacetato (2)	—
Compuestos clásicos de platino (IV)			
Ormaplatín (9)	<i>trans</i> -1,2-Ciclohexandiamina	Cloruro (2)	Cloruro (2)
JM-216 (7)	Amino/ciclohexanamina	Cloruro (2)	Acetato (2)
Iproplatín (10)	Isopropanamina (2)	Cloruro (2)	Hidroxiilo (2)
Compuestos Misceláneos			
BBR3464 (31)	Complejo trinuclear de platino (II) no clásicos		
Azul de platino uracilo	Estructura indefinida		

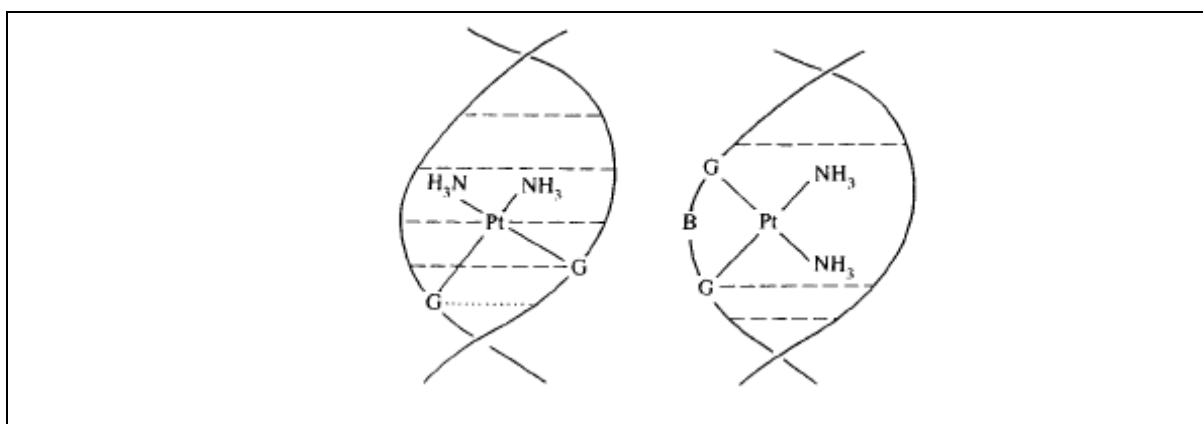
En la última década, compuestos de este tipo, que tienden a ser menos reactivos que sus contrapartes de Pt (II), han recibido atención como medios potenciales para proporcionar un fármaco de Pt conveniente para la administración oral, y su exploración para este propósito continúa. Después de su administración, estos agentes se transforman eventualmente en complejos del tipo anterior por reducción del platino al estado de oxidación +2, acompañado por la pérdida de los ligantes axiales<sup>19</sup>. Por lo tanto, estos tienden a considerarse como profármacos de agentes de Pt (II) del tipo clásico, más que excepciones sustanciales de las reglas establecidas por Cleare y Hoeschele<sup>19, 51-52</sup>.

En años recientes, el ejemplo del oxaliplatín ha demostrado que los esfuerzos en el desarrollo guiados por estas reglas pueden incluso proporcionar fármacos con actividad en tumores inherentemente resistentes al cisplatín, y a pesar de la discrepancia entre el inmenso número de complejos de platino clásicos, que han sido probados para su actividad antineoplásica en estudios preclínicos, y la escasez de fármacos de Pt de tercera generación bien establecidos, no existe la necesidad de asumir que las posibilidades de continuar con un enfoque clásico se han agotado. Sin embargo, prometedores desarrollos recientes de agentes de platino no clásicos, incluyendo complejos *trans* activos y especialmente complejos multinucleares cargados (los primeros ya han procedido a estudios clínicos de fase II), están forzando a la comunidad investigadora relacionada con el problema, a darse cuenta que las guías estructurales, que han sido ampliamente tomadas como una especie de dogma, tengan innecesariamente reducida su perspectiva<sup>17-19</sup>.

A pesar del tremendo progreso logrado por el cisplatín y sus derivados, no puede ignorarse que aún en tumores con alta velocidad de respuesta (excepto el cáncer de células germinales testiculares) el éxito terapéutico sigue limitado en la gran mayoría de los casos, con una respuesta incompleta o una eventual recaída después de la remisión completa de todos los signos aparentes de la enfermedad, acompañada por el desarrollo de resistencia al fármaco. No obstante, la experiencia con cultivos celulares muestra que ni la resistencia inherente ni la inducida por terapia

es absoluta. Más bien, las concentraciones requeridas para la eficacia terapéutica se aumentan a niveles que no pueden lograrse en el paciente debido a toxicidades limitadas por la dosis. Por eso, las estrategias para lograr una acumulación selectiva del fármaco (o activación) en tejidos tumorales y superar los problemas de respuesta incompleta y resistencia al fármaco, han llegado a ser el principal campo de investigación, con algunos de ellos actualmente explorados en el campo clínico. Intentos para liberar fármacos bien conocidos por mecanismos apropiados de liberación, así como complejos de Pt completamente nuevos dotados con afinidades para tumores específicos están dentro del alcance de estas estrategias resumidas bajo el término de “drug targeting” (transporte dirigido del fármaco)<sup>17-19</sup>.

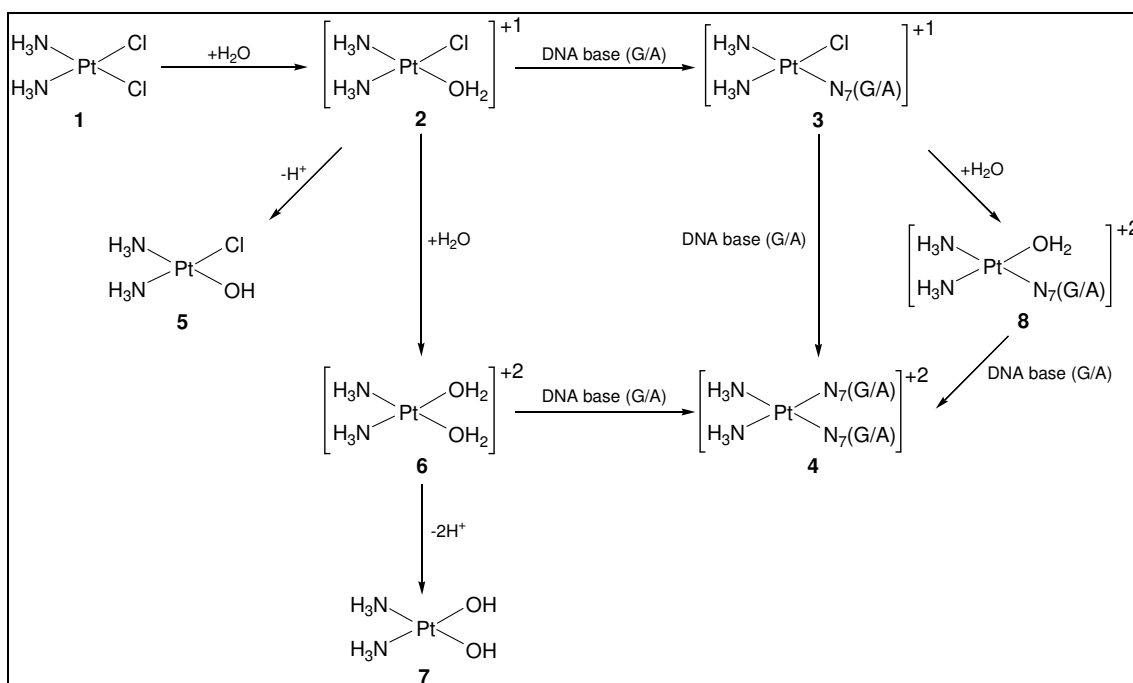
Se han utilizado diversos métodos para elucidar el mecanismo de acción del cisplatín y otros complejos de Pt. Se sabe que el cisplatín interacciona con el DNA por una unión específica al átomo N-7 de la guanina (**Figura 1**). Las uniones a N-3 en citidina, N-1 y N-7 en adenina también son posibles, pero son menos comunes. Una segunda interacción de unión fácilmente toma lugar sobre la misma cadena de DNA, más frecuentemente con otra base de guanina que sea vecina adyacente. Las uniones cruzadas intercatenarias también son posibles<sup>50</sup>.



**Figura 1. Posibles modos de unión del cisplatín al DNA**

Se ha postulado que el mecanismo citotóxico primario para la destrucción de células tumorales por el cisplatín, involucra un desplazamiento inicial de uno de los cloros por una molécula de agua formando mono-aquo-mono-cloro-cisplatín dentro de la célula (**2, Fig. 2**). Se cree

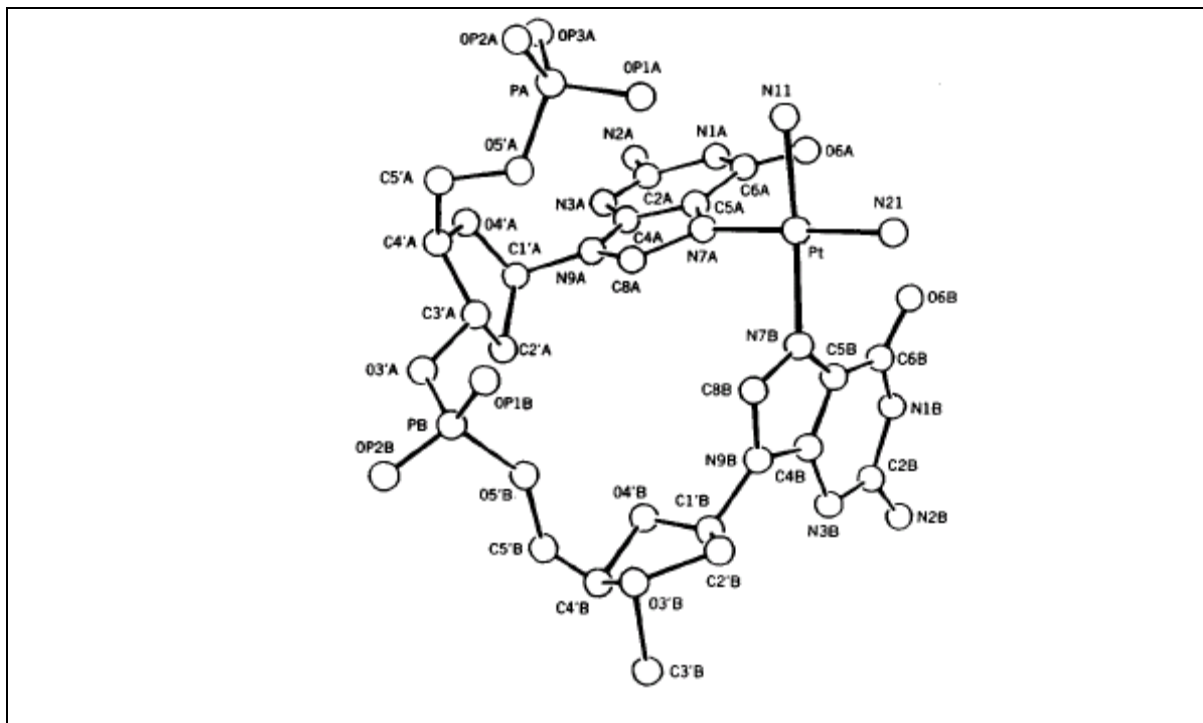
que **2** es el principal derivado reactivo de cisplatin que se une a una de las bases del DNA. El átomo N7 rico en electrones de las bases del DNA, guanina (G) o adenina (A), es el sitio de enlace primario de ataque para **2** que conduce a **3**. La subsiguiente remoción del segundo átomo de cloro de **3** por otra molécula de agua conduce a **8**. Este derivado mono-acuo-cisplatin posteriormente se une al átomo N7 adyacente intracadena de G o A, formado finalmente a **4**<sup>6, 53-62</sup>. Se piensa que la unión de cisplatin monoacuo a las bases del DNA ocurre ampliamente en la forma de uniones cruzadas intracadena 1,2- o 1,3-DNA; algunos investigadores han postulado que las uniones cruzadas platino-DNA también son posibles<sup>63-65</sup>.



**Figura 2. Especies moleculares postuladas para el cisplatin**

Se ha obtenido información experimental detallada<sup>19</sup> de la naturaleza de unión del cisplatin al DNA a partir de estudios de los complejos modelo que consisten en cisplatin unido a pequeños fragmentos de DNA. La estructura exacta en solución del aducto  $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{-[d(GpG)]}^+$  ha sido estudiada usando técnicas de RMN de alta resolución, y la estructura en estado sólido del muy similar aducto  $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{-[d(pGpG)]}$  fue resuelta usando difracción de rayos X (**Figura 3**). Se demostró que la geometría de los dos aductos (en solución y en estado sólido) fue sustancialmente

la misma. Las uniones de Pt a las dos bases guanina del dinucleótido por coordinación mediante N-7 y los cambios conformacionales de la estructura global del nucleótido están limitados a pequeños cambios en la posición del anillo de azúcar en el lado 5' de d(GpG) y del ángulo diedro entre las bases de guanina. La distorsión de la estructura del DNA después de la quelación del cisplatín a la secuencia GG por lo tanto, debería ser menor<sup>19, 50</sup>.



**Figura 3. Modelo del compuesto cis-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[d(pGpG)] (unión del cisplatín al DNA)**

Estudios de RMN<sup>66</sup> del compuesto modelo de doble hélice preparado a partir del quelato de Pt del decanucleótido d(TCTCGGTCTC) por la adición de la cadena complementaria d(GAGACCGAGA), muestran que el enlace de hidrógeno normal tipo Watson-Crick sigue siendo posible después de la platinación. En conjunto, los estudios modelo sugieren una distorsión de la hélice, que puede ser mejor descrita como un bucle o un doblez en los ejes de las hélices de aproximadamente 40°. Las consecuencias biológicas de la menor distorsión del DNA no son muy claras, pero parece que ésta es suficientemente grande como para dificultar la replicación celular. Los efectos citotóxicos del cisplatín debieran considerarse, sin embargo, que son debidos a los efectos combinados de varias lesiones.



Se ha demostrado que los complejos *trans*-PtA<sub>2</sub>X<sub>2</sub>, se unen al DNA, pero estos complejos tienen un efecto citotóxico mucho menor y no presentan actividad anticancerígena. Como las afinidades de unión a las nucleobases son muy comparables con aquellas de los complejos *cis*, la actividad diferente puede originarse de diferencias relacionadas a la unión bifuncional. Estudios de RMN han demostrado que los compuestos *trans*-Pt pueden coordinarse con secuencias GNG (N = A, T o C) mediante los átomos N-7 de la guanina, pero la distorsión del DNA después de la unión *trans* es mayor. Esto ha motivado la hipótesis de que las enzimas de reparación reconocen y remueven al compuesto *trans* más fácilmente que al compuesto *cis*. Se ha demostrado que los ligantes planos, como son las piridinas, intensifican dramáticamente la citotoxicidad de los complejos *trans*-Pt. La razón de esto se desconoce<sup>19, 50</sup>.

Se han sintetizado y probado varios miles de análogos de cisplatín para aumentar el índice terapéutico. Hasta ahora muchos análogos se han encontrado que pueden ser mejor nombrados versiones “yo también” del cisplatín. El único que ha proporcionado una ventaja definitiva sobre el cisplatín es el carboplatín. Este tiene, sin embargo, sólo un beneficio permitido en la reducción de algunos de los efectos tóxicos colaterales. Este tiene el mismo espectro de actividad anticancerígena y no es activo en cánceres resistentes a cisplatín<sup>19, 50</sup>.

### **Diseño de nuevos fármacos de platino antitumorales**

De los diferentes compuestos de Pt evaluados para su actividad antitumoral, la mayoría de ellos se apegan al conjunto de correlaciones estructura-actividad resumidas por Cleare y Hoeschele. Estas correlaciones indican que para que un complejo de Pt presente actividad, el complejo de Pt (II) o de Pt (IV) debe tener una geometría *cis* con la fórmula general *cis*[PtA<sub>2</sub>X<sub>2</sub>] o *cis*[PtA<sub>2</sub>X<sub>2</sub>Y<sub>2</sub>], donde X e Y son los grupos salientes y A es una amina inerte con al menos un grupo N-H. Los grupos salientes X e Y deber ser aniones con una fuerza de unión al platino intermedia y tener un débil efecto *trans* para evitar la labilización de la amina. Los complejos con grupos

salientes lábiles tales como  $(\text{ClO}_4)^-$  o  $(\text{NO}_3)^-$  son altamente tóxicos, mientras que los compuestos con malos grupos salientes son generalmente inactivos<sup>17-19</sup>.

Los primeros estudios de correlación estructura-actividad de compuestos de *cis*-Pt rindieron las siguientes conclusiones<sup>50</sup>:

1. Los complejos de Pt con geometría *trans* son inactivos.
2. La naturaleza del grupo saliente en  $\text{PtA}_2\text{X}_2$  determina la velocidad de las reacciones de sustitución. La introducción de grupos muy lábiles, tales como  $\text{H}_2\text{O}$  o  $(\text{NO}_3)^-$ , da lugar a compuestos muy tóxicos con poca o ninguna actividad antitumoral. Por otra parte, la unión de grupos fuertemente ligados, tales como el tiocianato, son inactivos en sistemas biológicos.
3. La naturaleza del grupo amino A coordinado al platino también influye en la actividad anticancerígena. Los compuestos activos tienen al menos un átomo de hidrógeno en el átomo N del ligante amino, el cual no debe ser muy grande.
4. La carga neta de los complejos tiene que ser cero.

Estas correlaciones estructura-actividad dominaron el diseño de fármacos de Pt durante 20 años y permanecieron válidas hasta hace relativamente poco. Esto se refleja en el hecho de que todos los compuestos de Pt que han entrado a estudios clínicos hasta ahora se apegan a este conjunto de guías. Sin embargo, ha sido muy evidente que análogos simples del cisplatino o carboplatino probablemente no ofrecerán algunas ventajas clínicas sustanciales sobre los fármacos existentes. Un gran número de investigadores han tomado un enfoque totalmente diferente para el diseño de fármacos de Pt y han preparado compuestos que violan las correlaciones estructura-actividad pero que aún muestran actividad antitumoral.

Muchas de las reglas estructura-actividad, o corolarios de ellas, descritas anteriormente han sido transgredidas, específicamente:

1. Que los compuestos *trans* son inactivos
2. Que los compuestos cargados son inactivos.
3. Que los complejos con átomos de Pt que tienen sólo un grupo saliente son inactivos.
4. Que sólo los compuestos con dos ligantes amino, cada uno con al menos un átomo de H son activos.

Se han dirigido esfuerzos hacia el diseño racional de compuestos con características específicas que puedan permitir que sean administrados oralmente o para burlar mecanismos conocidos de resistencia a fármacos de Pt<sup>17-19</sup>. Algunas de las estrategias utilizadas recientemente para el desarrollo de nuevos fármacos de Pt antitumorales basadas en nuevos hallazgos de relación estructura-actividad son las siguientes<sup>17-19</sup>:

- Complejos de Pt estéricamente impedidos
- Complejos de Pt (IV)
- Complejos de Pt *trans*
- Complejos de Pt multinucleares
- Complejos de Pt de diaminociclohexano (DACH)
- Complejos con ligantes acarreadores biológicamente activos
- Complejos solubles en agua
- Preparaciones liposomales de complejos de Pt
- Complejos de Pt conjugados con polímeros

Es claro que las correlaciones entre estructura y actividad son extremadamente complejas y parece poco probable que puedan surgir nuevas correlaciones ampliamente aplicables. Esto no es sorprendente, cuando son tomados en cuenta los diversos factores que pueden influenciar la actividad. En primer lugar, las reacciones, la velocidad y los mecanismos previos al paso intracelular, la desactivación previa a la unión al DNA, la velocidad de unión, el perfil del aducto

resultante y la reparación y remoción de los aductos de DNA tienen el potencial de influir profundamente la actividad del complejo de Pt. Cada uno de estos aspectos puede además diferir substancialmente entre un tipo de tumor y otro, y la respuesta de diferentes tumores, incluso si todos los factores permanecen iguales, pueden ser dramáticamente diferentes. Por lo tanto, cuando surgen reglas estructura-actividad unificadoras, son probablemente indicativas de clases de compuestos que actúan por mecanismos similares. Pero, en ausencia de un conocimiento de cuales de los factores son críticos, cada correlación es poco útil para moverse racionalmente hacia una mejora en la actividad<sup>17-19</sup>.

Si el objetivo principal a largo plazo es mejorar la actividad en tumores que ahora son resistentes, entonces lo que se necesita es un conocimiento detallado de cada papel que juegan esos factores determinantes de la actividad y como varían de un tumor a otro. En primera instancia, si puede establecerse que un tumor particular no es sensible a compuestos de Pt debido a un paso intracelular reducido, entonces puede buscarse la relación entre la estructura y el paso intracelular y usarse para diseñar racionalmente compuestos que superen al paso reducido hacia el interior de la célula<sup>17-19</sup>.

Sin embargo, sigue siendo generalmente verdadero que los compuestos que se apegan a las reglas estructura-actividad pueden esperarse que sean activos. Es probable que los compuestos que son activos pero que no se apegan a estas reglas operen por mecanismos diferentes. Así, las correlaciones estructura-actividad son potencialmente útiles para categorizar complejos dentro de grupos con mecanismos de acción comunes. Además, los compuestos que se adhieren a un conjunto dado de reglas estructura-actividad pero son inactivos pueden ser particularmente útiles para entender los factores que influyen en la actividad<sup>17-19</sup>.

### III-2. ESTUDIOS TEÓRICOS DE COMPUESTOS DE PLATINO

En la continua investigación de nuevos fármacos de platino con actividad anticancerígena mejorada, han sido preparados y probados contra varios tipos de tumores cerca de 3000 análogos del cisplatino y otros complejos de platino (II) y platino (IV) <sup>17-24</sup>

La predicción teórica exacta de estructuras moleculares, usando avanzados métodos mecánico-cuánticos, puede facilitar considerablemente el diseño de nuevos compuestos. Además, la predicción confiable de la frecuencia vibracional y la intensidad IR (o actividad Raman) de la vibración, puede hacer posible la identificación de la nueva molécula, debido a que la correspondencia entre los espectros de infrarrojo y Raman teóricos y experimentales indican que la geometría molecular calculada es correcta<sup>67</sup>. Se ha demostrado<sup>68-69</sup>, que en el caso de que la estructura molecular de un nuevo compuesto no pueda establecerse directamente mediante análisis por rayos X, la predicción *ab initio* de las frecuencias y las intensidades en infrarrojo complementadas con estudios experimentales de espectros vibracionales juegan un papel principal en la elucidación de la estructura del compuesto.

Para obtener un entendimiento mecanístico de las propiedades fisicoquímicas y electrónicas de los complejos de Pt que son claves para la actividad anticancerígena y/o la toxicidad, se necesita una adecuada información estructural. En ausencia de datos experimentales extensos, incluyendo información de la estructura cristalina, las geometrías y estructuras electrónicas obtenidas de estudios teóricos pueden proporcionar valiosa información para guiar y complementar los datos existentes<sup>70-100</sup>.

Hasta finales de los 1980's, no se habían intentado estudios teóricos de compuestos de platino muy detallados debido a que es crítico para el platino, que es un átomo metálico de la tercera serie de los metales de transición, considerar efectos relativistas<sup>101</sup>. Actualmente se encuentran disponibles una variedad de conjuntos de bases y pseudopotenciales para centros

(cores) de la tercera serie, y pueden usarse para obtener mejores geometrías y estructuras electrónicas para especies de platino<sup>102-109</sup>.

Se han hecho pocos estudios teóricos para el cisplatino y sus derivados, y muchos de estos se basan en cálculos de campos de fuerza<sup>14, 110-135</sup>.

Durante varios años, la teoría de funcionales de la densidad (DFT) ha surgido como una prometedora alternativa a los métodos convencionales *ab initio* HF y MP2 en la química computacional. En particular, la implementación de segundas derivadas analíticas del funcional de la densidad de energía corregido por gradiente<sup>136</sup>, y el reciente progreso en los funcionales no locales (corregidos por gradiente)<sup>137-145</sup>, han aumentado la exactitud de cálculos de estructuras moleculares y espectros vibracionales. Recientemente, varios grupos de investigadores han demostrado que los métodos corregidos por gradiente son herramientas computacionales eficientes y exactas en estudios de sistemas de reacción reales conteniendo metales de transición<sup>146-153</sup>. Dedieu reportó una amplia revisión de estudios teóricos de la química de platino y paladio<sup>154</sup>. Se han investigado el enlace y las estructuras de complejos *trans*-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub><sup>+2</sup> con nucleobases de ADN con un método DFT por Carloni y Andreoni<sup>155</sup> y por otros investigadores<sup>156</sup> (usando el método B3LYP). Por otra parte, Carloni y colaboradores realizaron un estudio del cisplatino usando DFT en la aproximación de la densidad local corregida por gradiente y su propio esquema pseudopotencial para el platino y reportaron buena correspondencia con las longitudes de enlace experimentales<sup>110</sup>.

A pesar del amplio Interés en la química teórica del platino, solamente existen pocos reportes acerca de la aplicación de los métodos DFT para el estudio de los espectros vibracionales de complejos de platino. Jonas y Thiel<sup>157</sup> ejecutaron cálculos de los espectros vibracionales de series de carbonilos con metales de transición (incluyendo Pt) usando funcionales no híbridos corregidos por gradiente (BP86, B3LYP y PW91) y compararon los resultados teóricos con los espectros de infrarrojo experimentales. Desafortunadamente, sólo tres vibraciones (dos

alargamientos C—O y un alargamiento Pt—C) han sido observadas para el Pt(CO)<sub>4</sub> en la matriz de Ar a bajas temperaturas (este compuesto es muy inestable a temperatura ambiente)<sup>157</sup>.

Pavankumar y col.<sup>15</sup> realizaron cálculos químico-cuánticos de la estructura y vibraciones del cisplatino usando los métodos HF y post-HF y varios conjuntos de bases. Los parámetros geométricos optimizados y las frecuencias vibracionales del cisplatino fueron comparados con valores experimentales, y se analizó el efecto de variar los conjuntos de bases y los tratamientos de correlación (al nivel MP) sobre los parámetros geométricos y las frecuencias vibracionales. Ellos concluyeron que los niveles de teoría MP2/6-311G\* y HF/6-311G\* son las mejores elecciones para estudiar propiedades moleculares de los complejos de Pt. Sin embargo, se sabe que el método HF es insuficiente para dar predicciones confiables de frecuencias vibracionales e intensidades IR, mientras que los métodos basados en DFT, los cuales incluyen una fracción significativa de correlación electrónica, dan resultados de una calidad comparable (o aún mejor) que los obtenidos con la teoría de perturbación de Möller-Plesset de segundo orden<sup>136, 158-159</sup>.

No se había intentado analizar la aplicación de varios métodos DFT y diferentes potenciales de core efectivo (ECP's) para cálculos exactos de espectros vibracionales de complejos grandes de platino (II) hasta que Wysocki y Michalska<sup>67</sup> hicieron una comparación de diferentes modelos de funcionales de la densidad para la predicción de estructuras moleculares, frecuencias vibracionales, intensidad en IR y actividades de dispersión Raman de los fármacos antitumorales de platino (II), cisplatino y carboplatino. En ese estudio se aplicaron diferentes métodos funcionales de densidad:

DFT's puros:

- a) mPWPW, introducido por Adamo y Barone<sup>137</sup>, que es la modificación del funcional de intercambio Perdew-Wang corregido por gradiente, PW91, combinado con el funcional de correlación no local.
- b) PW91PW91 original<sup>138-140</sup>, abreviado como PWPW.

- c) Combinación del funcional de intercambio corregido por gradiente propuesto por Gill (G96)<sup>141</sup> y el funcional de correlación PW91 (conocido como G96PW). Debe notarse que G96 es el más simple funcional de intercambio de todos los métodos considerados.
- d) Combinación del funcional de intercambio G96 y el funcional de correlación LYP (Lee-Yang-Parr), abreviado como G96LYP<sup>142</sup>.

DFT's híbridos de 3 parámetros:

- a) B3LYP<sup>142-144</sup>.
- b) B3PW91 (abreviado como B3PW)<sup>138-140</sup>.

DFT's híbridos de 1 parámetro:

- a) mPW1PW, introducido por Adamo y Barone<sup>137</sup>, que es un funcional de un parámetro (estilo Becke) acoplado con el funcional de intercambio Perdew-Wang modificado y el funcional de correlación.
- b) mPW1LYP, en el que la correlación no local está proporcionada por la expresión LYP.

Debe mencionarse que tanto el protocolo mPW1PW y mPW1LYP son modelos exactos de conexión adiabática, por ejemplo, estos no contienen parámetros optimizados para mezclar intercambios exactos y de funcionales de densidad. Para la comparación, se ejecutaron cálculos con métodos Hartree-Fock y Möller-Plesset de segundo orden (MP2)<sup>160</sup>.

Se utilizaron tres diferentes potenciales de core efectivos (ECP's) que sustituyen los orbitales del core más interno del átomo de platino y simultáneamente explica efectos relativistas, siendo esto muy importante en cálculos *ab initio* para átomos pesados.

- a) El ECP de Hay y Wadt<sup>105-107, 161</sup> y el concomitante conjunto de bases LanL2DZ, el cual emplea el conjunto de bases de valencia (8s6p3d)/[5s3p2d]-GTO para el átomo de platino. La capa de electrones de valencia para el platino incluye orbitales  $n = 5(s,p,d)$  y  $n = 6(s)$ .



Los cálculos también se realizaron con el conjunto de bases LanL2DZ aumentado por funciones de polarización 5D sobre los átomos pesados, usando los siguientes exponentes: 0.864 para N; 0.514 para Cl; y 0.0747 para Pt<sup>161</sup>.

- b) El potencial de Stuttgart/Dresden con el correspondiente conjunto de bases SDD<sup>108</sup>. Este método emplea el conjunto de bases de valencia (8s7p6d)/[6s5p3d]-GTO para el platino.
- c) El pseudopotencial efectivo compacto de Stevens, Basch y Krauss<sup>102, 162</sup>, usado con el conjunto de bases de valencia de separación triple (CEP-121G). Esta elección conduce al conjunto de bases de valencia (7sp5d)/[4sp3d]-GTO para el platino.

Los investigadores encontraron que el método mPW1PW es muy superior a otros métodos DFT (incluyendo B3LYP), además, los cálculos realizados con el método mPW1PW y el potencial de core efectivo de Hay y Wadt (conjunto de bases LanL2DZ) dan geometrías y frecuencias en mejor correspondencia con los experimentales que las obtenidas con el método MP2. Por otra parte, encontraron que el uso de conjuntos de bases más extendidas no confiere mejoras importantes en las longitudes y ángulos de enlace platino-ligante y frecuencias vibracionales. Además, los métodos de funcionales de la densidad puros (mPWPW, PWPW, G96PW y G96LYP) dan resultados satisfactorios para frecuencias vibracionales, sin embargo, estos no reproducen bien las intensidades IR y las actividades Raman, especialmente para las vibraciones N—H. Para el caso del cisplatino, B3LYP es el más deficiente en la predicción de la geometría molecular y las frecuencias vibracionales. Por lo anterior, el método mPW1PW/LanL2DZ debe considerarse entre los mejores niveles de teoría para la predicción de geometrías moleculares y espectros vibracionales de compuestos de coordinación de platino (II) relativamente grandes.

### III-3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL

#### III-3.1 Química Computacional y Modelos Químicos<sup>163</sup>

Todos los químicos utilizan modelos; de hecho, algunos filósofos de la ciencia argumentan que la Química en sí –en realidad toda la Ciencia– funciona como un modelo de ciertos aspectos del universo físico. Los estudiantes principiantes de Química usan modelos plásticos para ayudarse a entender y visualizar la estructura de las moléculas. Actualmente, tanto los estudiantes como investigadores experimentados usan programas de dibujo químico para el mismo propósito.

No todos los modelos son objetos físicos o ilustrados. Por ejemplo, el mecanismo SN2 es un modelo simple para una clase particular de reacciones que explica exitosamente diversos hechos químicos. Lo que tienen en común estas situaciones es que estas usan un conjunto de objetos y reglas predefinidos para aproximarse a procesos y entidades químicas reales.

De igual forma, la *Química Computacional* simula estructuras y reacciones químicas numéricamente, basándose completamente o en parte en las leyes fundamentales de la física. Esta permite a los químicos estudiar fenómenos químicos mediante la ejecución de cálculos en computadoras en vez de examinar reacciones y compuestos experimentalmente. Algunos métodos pueden usarse para modelar no sólo moléculas estables, sino también intermediarios de reacción de corta vida e incluso estados de transición. De esta manera, pueden proporcionar no sólo información acerca de las moléculas y las reacciones que sería difícil de obtener mediante la observación (por ejemplo, estructuras del estado de transición) sino que también ayudan a interpretar resultados obtenidos en el laboratorio para la determinación experimental de propiedades moleculares (por ejemplo, la interpretación espectroscópica). Los cálculos químico-computacionales son usados actualmente como una guía válida para el trabajo experimental y están revolucionando la forma de hacer química. La Química Computacional es, por lo tanto, un área de investigación complementaria a los estudios experimentales.

## Panorama de la Química Computacional<sup>163-164</sup>

Existen dos áreas importantes, entre otras, dentro de la Química Computacional dedicadas a la estructura de moléculas y su reactividad: la *mecánica molecular* y la *teoría de la estructura electrónica*. Ambas realizan básicamente los mismos tipos de cálculos:

- ❖ Cálculo de la energía de una estructura molecular particular (arreglo espacial de átomos o núcleos y electrones). Además pueden predecirse por algunos métodos las propiedades relacionadas con la energía.
- ❖ Ejecución de optimizaciones de geometría, las cuales localizan la estructura moléculas de más baja energía en cercana proximidad a la estructura inicial especificada; estrictamente hablando, las optimizaciones no siempre encuentran estructuras de mínima energía. Las optimizaciones dependen principalmente del gradiente de energía; la primera derivada de la energía con respecto a las posiciones atómicas.
- ❖ Cálculo de las frecuencias vibracionales de moléculas resultantes del movimiento interatómico dentro de la molécula. Las frecuencias dependen de la segunda derivada de la energía con respecto a la estructura atómica, y los cálculos de las frecuencias pueden además predecir otras propiedades que dependen de las segundas derivadas. Los cálculos de frecuencias no son posibles o prácticos para todos los métodos químicos computacionales.
- ❖ Además, por medio de métodos apropiados de estructura electrónica pueden obtenerse propiedades moleculares a partir de funciones de onda moleculares aproximadas y usando los operadores apropiados, tales como: momentos dipolares, constantes de apantallamiento de Resonancia Magnética Nuclear, estructura de estados de transición y constantes de velocidad, etc. También con ayuda de la mecánica estadística podemos

obtener propiedades termodinámicas como la entropía y capacidades caloríficas (a partir de cantidades moleculares como la energía electrónica, geometría de equilibrio y frecuencias vibracionales),

Aparte de estas dos amplias áreas, en la Química Computacional existen los métodos de *dinámica química* para realizar búsquedas conformacionales de moléculas grandes, tales como: el método de búsqueda sistemática; el método de búsqueda al azar o estocástico (Monte Carlo); el método del algoritmo genético; el método de dinámica molecular; el método de búsqueda de Monte Carlo Metropolis; el método de templado simulado; y el método de la ecuación de difusión. En estos métodos, debido a los muchos conformeros posibles, la parte de optimización de geometría de una búsqueda conformacional para una molécula grande se hace usualmente usando mecánica molecular en lugar de un cálculo mecánico-cuántico. Por ejemplo, la dinámica molecular examina (usando las leyes de movimiento de Newton) la conducta de sistemas dependientes del tiempo, incluyendo vibraciones o movimiento browniano mediante una descripción mecánica clásica. Sin embargo, la dinámica molecular combinada con la teoría funcional de densidad conduce al método Carr-Parrinello.

### **Mecánica Molecular**<sup>163-166</sup>

Las simulaciones de mecánica molecular usan las leyes de la Física Clásica para predecir las estructuras y propiedades de las moléculas. La energía total del sistema molecular se obtiene mediante la definición clásica

$$E = T + V$$

donde  $T$  es el término para la energía cinética y  $V$  es la energía potencial. Los métodos de mecánica molecular (MM) no están basados en la mecánica cuántica ya que no tienen relación con el hamiltoniano electrónico ni con la función de onda y tampoco con la densidad electrónica, sino

más bien en las leyes de la mecánica clásica, y usan como modelo una molécula compuesta por átomos (considerándolos partículas puntuales dotadas de masa y carga) unidos por enlaces que se pueden comparar con resortes. A partir del uso de varios parámetros como la constante de fuerza de alargamiento del enlace y de la introducción de términos que permiten considerar interacciones entre los átomos no enlazados, el método construye una expresión para la energía potencial que es función de las posiciones atómicas.

Los métodos de Mecánica Molecular están disponibles en muchos programas computacionales, incluyendo MM3, HyperChem, Quanta, Sybyl, Alchemy, entre otros. Cada uno de estos se caracteriza por su particular *campo de fuerza*. Un campo de fuerza tiene los siguientes componentes:

- ❖ Un conjunto de ecuaciones que definen cómo la energía potencial de una molécula varía con las localizaciones de sus átomos componentes. En los métodos de MM se analizan las contribuciones a la energía potencial de las moléculas debidas a: alargamiento del enlace ( $V^{alarg}$ ), deformación del ángulo de enlace ( $V^{def}$ ), deformación fuera del plano ( $V^{oop}$ ), rotación interna alrededor de un enlace también llamada torsión ( $V^{tor}$ ), interacciones entre estas clases de movimientos (que producen el término cruzado  $V^{cruz}$ ), atracciones y repulsiones de van der Waals entre los átomos no enlazados ( $V^{vdw}$ ) e interacciones electrostáticas entre los átomos ( $V^{elec}$ ). La suma de estas contribuciones produce la energía potencial  $V$ , para una conectividad y conformación molecular deseada

$$V = V^{alarg} + V^{def} + V^{oop} + V^{tor} + V^{cruz} + V^{vdw} + V^{elec}$$

Las expresiones explícitas para cada término de esta ecuación definen lo que se llama un campo de fuerzas en MM y las derivadas de la energía potencial determinan las fuerzas que actúan en cada átomo. Un campo de fuerzas contiene fórmulas analíticas para los

términos de esta ecuación, así como los valores para todos los parámetros que aparecen en estas fórmulas.

- ❖ Una serie de tipos atómicos que definen las características de un elemento dentro de un contexto químico específico. Los tipos de átomos prescriben diferentes características y conducta para un elemento dependiendo de su ambiente. Por ejemplo, un átomo de carbono en un carbonilo es tratado de manera distinta que uno que este enlazado a tres hidrógenos. El tipo atómico depende de la hibridación, carga y el tipo de otros átomos al cual esté unido.
- ❖ Uno o más conjuntos de parámetros que ajusten las ecuaciones y tipos de átomos a los datos experimentales. Los conjuntos de parámetros definen las *constantes de fuerza*, que son valores usados en las ecuaciones para relacionar las características atómicas a los componentes de energía, y a los datos estructurales tales como longitudes y ángulos de enlace.

La Mecánica Molecular no trata explícitamente a los electrones en un sistema molecular. En cambio, realiza cálculos basados en las interacciones entre los átomos. Los efectos electrónicos están implícitamente incluidos en campos de fuerza mediante una parametrización.

Esta aproximación hace a los cálculos de Mecánica Molecular muy económicos computacionalmente y permite que estos sean usados para sistemas muy grandes conteniendo muchos miles de átomos. Sin embargo, también conlleva varias limitaciones. Entre los más importantes se encuentran los siguientes:

- ❖ Cada campo de fuerza consigue buenos resultados sólo para una limitada clase de moléculas, relacionado a aquellas para la cual está parametrizado. Un campo de fuerza no puede ser usado generalmente para todos los sistemas químicos de interés.

- ❖ El desprecio de las interacciones electrónicas significa que los métodos de mecánica molecular no pueden tratar problemas químicos donde los efectos electrónicos predominen. Por ejemplo, estos no pueden describir procesos que involucren formación o rompimiento de enlaces. Las propiedades moleculares que dependen de sutiles detalles electrónicos también no son reproducibles por los métodos de Mecánica Molecular.

### **Métodos de Estructura Electrónica**

Los métodos de estructura electrónica usan las leyes de la Mecánica Cuántica<sup>167-171</sup> en vez de la Física Clásica, como las bases para sus cálculos. La Mecánica Cuántica plantea que la energía de una molécula puede obtenerse resolviendo la ecuación de Schrödinger,

$$H\Psi = E\Psi$$

Sin embargo, para cualquier sistema excepto los más pequeños, las soluciones a la ecuación de Schrödinger no son computacionalmente prácticas. Los métodos de estructura electrónica se caracterizan por sus diversas aproximaciones matemáticas para resolver dicha ecuación. Además la Mecánica Cuántica permite el cálculo de las propiedades moleculares a partir de funciones de onda electrónicas moleculares aproximadas. Existen tres principales clases de métodos de estructura electrónica<sup>163-164, 172-176</sup>:

- ❖ **Métodos semiempíricos:** Tales como AM1, MINDO/3 y PM3, implementados en programas como MOPAC, AMPAC, HyperChem y Gaussian, los cuales usan parámetros derivados de datos experimentales para simplificar su cálculo. Estos resuelven una forma aproximada a la ecuación de Schrödinger que depende de que se cuente con los parámetros apropiados disponibles para el tipo de sistema químico bajo investigación. Los diferentes métodos semiempíricos están principalmente caracterizados por sus conjuntos de parámetros distintivos.

❖ **Métodos *ab initio*:** A diferencia de los métodos de mecánica molecular o los semiempíricos, no usan parámetros experimentales en sus cálculos. En cambio, sus cálculos están basados solamente en las leyes de la Mecánica Cuántica –los primeros principios referidos en el nombre *ab initio*– y en los valores de un pequeño número de constantes físicas:

- La velocidad de la luz
- Las masas y cargas de electrones y núcleos
- La constante de Planck

Los métodos *ab initio* calculan soluciones a la ecuación de Schrödinger usando una serie de rigurosas aproximaciones matemáticas<sup>163-164, 172-176</sup>. Los métodos semiempíricos y *ab initio* difieren en el costo computacional y la exactitud del resultado. Los cálculos semiempíricos son relativamente económicos y proporcionan descripciones cualitativas razonables de sistemas moleculares y descripciones cuantitativas bastante exactas de energías y estructuras en sistemas para los que existen buenos conjuntos de parámetros<sup>163-164, 172-176</sup>.

En contraste, los cálculos *ab initio* proporcionan predicciones cuantitativas de alta calidad para un amplio rango de sistemas. Estos no están limitados para alguna clase específica de sistema. Los primeros programas *ab initio* estuvieron muy limitados en cuanto al tamaño del sistema que podían manejar. Sin embargo, esto no sucede con los modernos programas *ab initio*. Actualmente, en una estación de trabajo típica, se pueden calcular las energías y propiedades relacionadas para sistemas que contienen una docena de átomos pesados en un corto tiempo. Los correspondientes sistemas mayores pueden ser manejados en sistemas de supercómputo, basándose en las características específicas de desempeño del CPU<sup>163</sup>.

Los métodos *ab initio* en programas como *Gaussian*<sup>176-178</sup>, son también capaces de manipular cualquier tipo de átomo, incluyendo metales. También calculan una variedad de propiedades moleculares junto con las energías y las estructuras, y pueden estudiar moléculas en sus estados excitados y en solución.



❖ **Métodos de Funcionales de la Densidad**<sup>163, 179-190</sup>: Actualmente, una tercera clase de métodos de estructura electrónica se utiliza ampliamente: los *métodos de funcionales de la densidad (DFT)*. Estos métodos DFT son similares a los métodos *ab initio* en muchas formas. Los cálculos DFT requieren más o menos la misma cantidad de recursos computacionales que la teoría Hartree-Fock, que es método *ab initio* menos costoso.

La teoría DFT está basada en el teorema de Hohenberg-Kohn de que la densidad de probabilidad electrónica  $\rho$  del estado fundamental determina la energía del estado. La versión Kohn-Sham (KS) de DFT utiliza un sistema de referencia ficticio de electrones no interactuantes cuya densidad de probabilidad  $\rho$  es la misma que la de la molécula en el estado fundamental. La teoría KS es en principio exacta, pero en la práctica es aproximada, puesto que la forma verdadera de la cantidad más importante que es el funcional de correlación intercambio  $E^{XC}$  no se conoce. Las aproximaciones de gradiente corregido a  $E^{XC}$  (especialmente los funcionales híbridos) dan generalmente resultados exactos para moléculas pequeñas y de tamaño medio, pero no son tan exactos como los métodos *ab initio* de alto nivel tales como los de la teoría de pares acoplados (coupled cluster).

Los métodos DFT son atractivos porque incluyen efectos de *correlación electrónica* –el hecho de que los electrones en un sistema molecular responden al movimiento de otros e intentan mantenerse alejados de éstos– en el modelo. Los cálculos Hartree-Fock consideran este efecto sólo en un sentido promedio –cada electrón siente y responde a una densidad electrónica promedio– mientras que los métodos que incluyen correlación electrónica explican las interacciones instantáneas de pares de electrones con espines opuestos. Esta aproximación causa que los resultados Hartree-Fock sean menos exactos para algunos tipos de sistemas. Así, los métodos DFT pueden proporcionar los beneficios de algunos métodos *ab initio* más costosos esencialmente a un costo Hartree-Fock.

## Modelos Químicos Computacionales<sup>163</sup>

La filosofía teórica que fundamenta a la Química Computacional está caracterizada por el siguiente principio:

*Un modelo teórico debería ser uniformemente aplicable a sistemas moleculares de cualquier tipo y tamaño, hasta un tamaño máximo determinado sólo por la disponibilidad de los recursos computacionales.*

Esto contrasta con un punto de vista alternativo que sostiene que el nivel de teoría más alto (más exacto) que es práctico deberá ser usado por cualquier sistema molecular dado. La ecuación de Schrödinger puede aproximarse mucho más cercanamente para sistemas pequeños que para los mayores (y puede incluso ser resuelta exactamente para el sistema más pequeño posible: el átomo de hidrógeno). Sin embargo, usando diferentes niveles de teoría para moléculas de distinto tamaño hace poco fiable la comparación entre los resultados de los sistemas.

Este principio tiene varias implicaciones:

- ❖ Un modelo teórico deberá estar *únicamente definido* para una configuración determinada de núcleos y electrones: posición y carga de los núcleos y el número de electrones. Esto significa que la especificación de una estructura molecular es todo lo que se requiere para producir una solución aproximada a la ecuación de Schrödinger; no se necesitan otros parámetros para especificar el problema o su solución.
- ❖ Un modelo teórico deberá ser *imparcial*. Este no contará con presuposiciones acerca de la estructura molecular o procesos químicos que lo harían inaplicable a clases de sistemas o fenómenos donde esas suposiciones no se aplicaron. Este no invocará en general a

procedimientos especiales para tipos específicos de moléculas. La implementación de tal modelo teórico es llamado un *modelo químico teórico* o simplemente un *modelo químico*.

Una vez que se ha definido e implementado un modelo teórico, este deberá ser probado sistemáticamente sobre una variedad de sistemas químicos, y sus resultados deberán compararse con valores experimentales conocidos. En cuanto el modelo demuestre que puede reproducir resultados experimentales, éste puede usarse para predecir propiedades de sistemas para los cuales no existan datos.

Otras características deseables de un modelo químico incluyen:

- ❖ **Consistencia del tamaño:** los valores de energía dados para un sistema de moléculas infinitamente separadas la una de la otra deberán ser iguales a la suma de los resultados obtenidos para cada molécula individual calculada por separado. Otra forma de describir este requerimiento es que el error en las predicciones de algún método escalará aproximadamente en proporción al tamaño de la molécula. Cuando la consistencia del tamaño no se mantiene, la comparación de la energía de las moléculas de diferentes tamaños no resultará en diferencias cuantitativamente significativas.
  
- ❖ **Reproducción de la solución exacta para un problema relevante de  $n$  electrones:** Un método deberá dar los mismos resultados como la solución exacta a la ecuación de Schrödinger lo más que sea posible. Lo cual significa que depende específicamente de la teoría que fundamente al método. Así, la teoría Hartree-Fock deberá ser (y lo es) capaz de reproducir la solución exacta al problema de un electrón, significando que este deberá ser capaz esencialmente de tratar casos como el  $H_2^+$  y el  $HeH^+$  de manera exacta. Los métodos de orden más alto deberán reproducir la solución exacta a sus problemas correspondientes. Los métodos que incluyen excitaciones dobles deberán reproducir la solución exacta al problema de 2 electrones, los métodos que incluyen excitaciones triples,

como el QCISD(T), deberán reproducir la solución exacta al problema de 3 electrones, y así sucesivamente.

- ❖ **Variacional:** las energías predichas por un método deberán estar en un límite superior a la energía real resultante de la solución exacta a la ecuación de Schrödinger; aunque no siempre, como en el caso de la teoría de perturbaciones.
- ❖ **Eficiente:** los cálculos con un método deberán ser prácticos con la tecnología computacional existente.
- ❖ **Exacto:** idealmente, un método deberá producir resultados cuantitativos muy exactos. Mínimo, un método deberá predecir tendencias cualitativas en propiedades moleculares para grupos de sistemas moleculares.

No todos los modelos pueden lograr completamente todos estos ideales.

### Definición del modelo químico<sup>163</sup>

Los modelos químicos se caracterizan por la combinación de un procedimiento teórico y un conjunto de bases.

Los programas computacionales contienen una jerarquía de procedimientos correspondientes a diferentes métodos de aproximación (comúnmente referidos como los diferentes *niveles de teoría*). Los métodos más exactos llegan a ser de manera correspondiente computacionalmente más costosos. Aunque los anteriores no aplica para los métodos DFT.

Un *conjunto de funciones base* se utiliza para representar matemáticamente a los orbitales moleculares en una molécula. El conjunto de bases puede interpretarse como la restricción de

cada electrón a una región particular del espacio. Los conjuntos de bases más grandes imponen pocas restricciones a los electrones y se aproximan más precisamente a los orbitales moleculares exactos. Estos requieren correspondientemente más recursos computacionales.

### **Capa abierta contra capa cerrada**<sup>163-164, 172-174</sup>

Existe un tercer componente en todos los cálculos que involucra como es tratado el espín electrónico: si éste se realiza usando un modelo de *capa abierta* o uno de *capa cerrada*; las dos opciones son también referidas como cálculos *no restringidos* y cálculos *restringidos* respectivamente. Para moléculas de capa cerrada, que tienen un número par de electrones divididos en pares de espín opuesto, le corresponde un modelo de espín restringido por regla general. En otras palabras, los cálculos de capa cerrada usan orbitales doblemente ocupados, conteniendo cada uno de ellos dos electrones de espín opuesto.

Los sistemas de capa abierta –por ejemplo, aquellos con número distinto de electrones de espín derecho y espín izquierdo– comúnmente se modelan por un modelo de espín no restringido (que es el que les corresponde por regla). Los cálculos de capa cerrada, restringidos, mantienen a cada par electrónico en un orbital espacial sencillo, mientras que los cálculos de capa abierta usan orbitales espaciales separados para los electrones de espín derecho y espín izquierdo ( $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente).

Los cálculos no restringidos son necesarios para sistemas con electrones desapareados, incluyendo:

- ❖ Moléculas con número impar de electrones (por ejemplo, algunos iones).
- ❖ Estados excitados (pero no cuando es un singulete).
- ❖ Otros sistemas con estructura electrónica inusual (por ejemplo, dos o más electrones externos desapareados).

- ❖ Procesos tales como la disociación de enlaces que requiere la separación de un par electrónico y para los cuales los cálculos restringidos conducen a productos incorrectos (incluso pensando que hay un número par de electrones). Sin embargo, para este caso puede no ser la mejor opción hacer un cálculo restringido ya que pueden obtenerse energías de disociación muy imprecisas. En lugar de esto, puede usarse una función de onda multireferencial (que es una función de onda de interacción de configuraciones), la cual es una combinación lineal de una función de onda de campo autoconsistente multiconfiguracional (MCSCF) y de funciones de estado configuracional (CSF) formadas por excitación de electrones de orbitales ocupados de la función MCSCF<sup>168</sup>.

### **Modelos compuestos**<sup>163-164, 172-174</sup>

Los cálculos de energía de estructura electrónica tradicionales consisten de sólo un trabajo. Sin embargo, un cálculo a un nivel de teoría muy exacto puede tomar un tiempo muy largo para completarse. En un esfuerzo por lograr resultados de alta exactitud a un menor costo computacional, se han definido varios modelos químicos para ser corridos como series de cálculos con un procedimiento para combinar estos resultados y así, predecir un valor de energía para la molécula bajo investigación. Incluso considerando que se corren cálculos múltiples en un modelo compuesto, su costo computacional total es aún significativamente menor que el de un cálculo único de alta exactitud, porque está diseñado para aproximarlos.

Una meta deseable es calcular una energía termodinámica, como la energía de atomización molecular o la entalpía de formación, con precisión química, lo cual significa una precisión de 1 Kcal/mol. Los funcionales actualmente disponibles en DFT no pueden hacer esto. Métodos de alto nivel como CCSD(T), QCISD(T), CISDTQ y MP96 con bases grandes pueden hacerlo, pero son mucho más costosos de realizar, excepto para moléculas muy pequeñas. El objetivo de los métodos compuestos G3 y CBS es lograr 1 Kcal/mol de precisión con un tiempo de

cálculo que permita cálculos de moléculas con varios átomos diferentes del hidrógeno. Estos métodos compuestos usan una serie de cálculos ab initio más correcciones empíricas<sup>168</sup>.

### III-3.2. Los Fundamentos Teóricos

La teoría del orbital molecular ab initio concierne con la predicción de propiedades de sistemas atómicos y moleculares. Está basada en las leyes fundamentales de la Mecánica Cuántica y usa una variedad de transformaciones matemáticas y técnicas de aproximación para resolver las ecuaciones fundamentales<sup>167-171</sup>.

#### **La Ecuación de Schrödinger**<sup>167-171</sup>

La Mecánica Cuántica explica por qué entidades como los electrones tienen características tanto de partícula como de onda. La ecuación de Schrödinger describe la función de onda de una partícula

$$\left\{ \frac{-h^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + \mathbf{V} \right\} \Psi(\mathbf{r}, t) = \frac{ih}{2\pi} \cdot \frac{\partial \Psi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} \quad (1)$$

En esta ecuación,  $\Psi$  es la función de onda,  $m$  es la masa de la partícula,  $h$  es la constante de Planck y  $V$  es el campo potencial en el cual la partícula se mueve.

El producto de  $\Psi$  con su complejo conjugado ( $\Psi^*\Psi$ , a menudo se escribe como  $|\Psi|^2$ ) se interpreta como la distribución de probabilidad de la partícula.

La ecuación de Schrödinger es muy similar para una colección de partículas como lo es una molécula. En este caso,  $\Psi$  sería una función de las coordenadas de todas las partículas en el sistema así como de  $t$ .

La energía de la partícula puede obtenerse resolviendo la ecuación de Schrödinger para  $\Psi$ , sujeto a las condiciones límite apropiadas. Otras propiedades se calculan con los operadores apropiados. Muchas diferentes funciones de onda son soluciones de ésta, correspondientes a diferentes estados estacionarios del sistema.

Si  $V$  no es función del tiempo, la ecuación de Schrödinger puede simplificarse usando la técnica matemática conocida como separación de variables. Si escribimos la función de onda como el producto de una función espacial y una función del tiempo

$$\Psi(\mathbf{r}, t) = \psi(\mathbf{r})\tau(t) \quad (2)$$

Y entonces sustituimos esas nuevas funciones en la ecuación 1, obtendremos dos ecuaciones, una de las cuales depende de la posición de la partícula independiente del tiempo y la otra es una función del tiempo solamente. Para los problemas en los que estamos interesados, esta separación es válida, y nos enfocamos completamente en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

$$\mathbf{H}\psi(\mathbf{r}) = E\psi(\mathbf{r}) \quad (3)$$

Donde  $E$  es la energía de la partícula y  $H$  es el *operador Hamiltoniano* igual a

$$\mathbf{H} = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + \mathbf{V} \quad (4)$$



Las diversas soluciones a la ecuación 3 corresponden a diferentes estados estacionarios de la partícula. Al estado con la energía más baja se le llama el *estado basal*. La ecuación 3 es una descripción no relativista del sistema que no es válida cuando las velocidades de la partícula se aproximan a la de la luz. Así, la ecuación 3 no proporciona una descripción exacta de los electrones del *core* en núcleos grandes.

Nótese además que la ecuación 3 es una *ecuación de valor propio*: una ecuación en la que un operador que actúa sobre una función produce un múltiplo de la misma función como resultado, teniendo la forma general

$$\mathbf{Op}f = cf \quad (5)$$

Donde  $\mathbf{Op}$  es un operador,  $f$  es una función y  $c$  es una constante. El conjunto de funciones por la cual la ecuación se satisface son sus *funciones propias*, cada una de las cuales tiene un valor asociado para  $c$ , conocido como *valor propio*. En el caso de la ecuación de Schrödinger, los valores propios son las energías correspondientes a los diferentes estados estacionarios del sistema molecular.

## **El Hamiltoniano Molecular**<sup>167-171</sup>

Para un sistema molecular,  $\Psi$  es una función de las posiciones y espín de los electrones y la posición de los núcleos en la molécula, las cuales designaremos como  $\mathbf{r}$  y  $\mathbf{R}$ , respectivamente. Estos símbolos son una notación para el conjunto de vectores componentes que describen la posición de cada partícula. Usaremos notación especial para denotar los vectores correspondientes a un electrón o núcleo particular:  $\mathbf{r}_i$  y  $\mathbf{R}_j$ . Nótese que los electrones son tratados individualmente, mientras que cada núcleo es tratado como un agregado; el componente nuclear no es tratado individualmente.

El Hamiltoniano consiste en los términos energía potencial y energía cinética

$$\mathbf{H} = \mathbf{T} + \mathbf{V} \quad (6)$$

La energía cinética se define sobre todas las partículas en la molécula

$$\mathbf{T} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m_k} \left( \frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \right) \quad (7)$$

El componente energía potencial es la repulsión coulombica entre cada par de entidades cargadas (tratando cada núcleo atómico como una masa cargada sencilla)

$$\mathbf{V} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_j \sum_{k < j} \frac{e_j e_k}{\Delta r_{jk}} \quad (8)$$

Donde  $\Delta r_{jk}$  es la distancia entre las dos partículas y  $e_j$  y  $e_k$  son las cargas sobre las partículas  $j$  y  $k$ . Para un electrón, la carga es  $-e$ , mientras que para un núcleo la carga es  $Ze$ , donde  $Z$  es el número atómico para el átomo. Así, de esta manera,

$$\mathbf{V} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left( - \sum_i \sum_I \left( \frac{Z_I e^2}{\Delta r_{iI}} \right) + \sum_i \sum_{j < i} \left( \frac{e^2}{\Delta r_{ij}} \right) + \sum_I \sum_{J < I} \left( \frac{Z_I Z_J e^2}{\Delta R_{IJ}} \right) \right) \quad (9)$$

El primer término corresponde a la atracción electrón-núcleo, el segundo a la repulsión electrón-electrón y el tercero a la repulsión núcleo-núcleo.

## Unidades Atómicas<sup>167-171</sup>

Las ecuaciones fundamentales de la Química Cuántica comúnmente se expresan en unidades diseñadas para simplificar su forma por eliminación de las constantes fundamentales. La unidad atómica de la longitud es el *radio de Bohr*

$$a_0 = \frac{h^2}{4\pi^2 m_e e^2} = 0.52917725 \text{ \AA} \quad (10)$$

Las coordenadas pueden transformarse a bohrs dividiéndolas entre  $a_0$ . Las energías se miden en *hartrees*, definidos como la repulsión coulombica entre dos electrones separados por 1 bohr

$$1 \text{ hartree} = \frac{e^2}{a_0} \quad (11)$$

Las masas también están especificadas en términos de unidades de masa electrónica (por ejemplo, se define  $m_e=1$ ).

Se usarán estas unidades en todas las futuras ecuaciones.

## Restricciones sobre la Función de Onda<sup>167-171</sup>

La función de onda  $\psi$  de un estado estacionario de energía  $E$  debe satisfacer la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (3). Sin embargo, la mecánica cuántica postula que no todas las funciones que la satisfagan, son aceptables para el sistema. Además de ser solución de (3), una función de onda debe satisfacer las siguientes tres condiciones:

- a) La función de onda debe ser univaluada.

- b) La función de onda debe ser continua.
- c) La función de onda debe ser cuadráticamente integrable.
- d) Las primeras y segundas derivadas de la función de onda deben ser continuas.

La condición (a) significa que  $\psi$  tiene uno y sólo un valor en cada punto del espacio. La condición (b) significa que  $\psi$  no da saltos bruscos de valor. La condición (c) significa que la integral extendida a todo el espacio  $\int |\psi|^2 d\tau$  es un número finito. Esta condición permite multiplicar a la función de onda por una constante que normalice, es decir que haga

$$\int |\psi|^2 d\tau = 1 \quad (12)$$

Una función que obedezca las condiciones (a), (b) y (c) se dice que es aceptable.

### **La Aproximación de Born-Oppenheimer**<sup>167-171</sup>

Esta es la primera de varias aproximaciones usadas para simplificar la solución de la ecuación de Schrödinger. Esta simplifica el problema molecular general separando los movimientos electrónicos y nucleares. Esta aproximación es razonable ya que la masa de un núcleo típico es miles de veces más grande que la de un electrón. Los núcleos se mueven muy lentamente con respecto a los electrones, y los electrones responden esencialmente de manera instantánea a cambios en la posición nuclear. Así, la distribución electrónica en un sistema molecular depende de las posiciones del núcleo y no de sus velocidades. Dicho de otra forma, los núcleos aparecen fijos a los electrones, y el movimiento electrónico puede describirse como un suceso en un campo de núcleos fijos.

El Hamiltoniano completo para el sistema molecular puede escribirse como

$$\mathbf{H} = \mathbf{T}^{elec}(\mathbf{r}) + \mathbf{T}^{nucl}(\mathbf{R}) + \mathbf{V}^{nucl-elec}(\mathbf{R}, \mathbf{r}) + \mathbf{V}^{elec}(\mathbf{r}) + \mathbf{V}^{nucl}(\mathbf{R}) \quad (13)$$

La aproximación de Born-Oppenheimer permite que las dos partes del problema sean resueltas independientemente, así podemos construir un Hamiltoniano electrónico que desprecie el término de energía cinética para los núcleos

$$\mathbf{H}^{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i^{electrones} \left( \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \sum_i^{electrones} \sum_I^{núcleos} \left( \frac{Z_I}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{r}_i|} \right) + \sum_i^{electrones} \sum_{j < i} \left( \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \right) + \sum_I^{núcleos} \sum_{J < I} \left( \frac{Z_I Z_J}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} \right) \quad (14)$$

Nótese que las constantes físicas fundamentales se retiran con el uso de las unidades atómicas.

Este Hamiltoniano es entonces usado en la ecuación de Schrödinger que describe el movimiento de electrones en el campo de los núcleos fijos

$$\mathbf{H}^{elec} \psi^{elec}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = E^{eff}(\mathbf{R}) \psi^{elec}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (15)$$

Resolviendo esta ecuación para la función de onda electrónica se producirá la función potencial nuclear efectiva  $E^{eff}$ . Para un conjunto dado de coordenadas nucleares, esta corresponde a la energía total predicha por un cálculo de energía en un punto sencillo, aunque tales cálculos, por supuesto, no resuelven esta ecuación exactamente. Esta depende de las coordenadas nucleares y describe la superficie de energía potencial para el sistema.

Así pues,  $E^{eff}$  es también usada como el potencial efectivo para el Hamiltoniano nuclear

$$\mathbf{H}^{nucl} = \mathbf{T}^{nucl}(\mathbf{R}) + E^{eff}(\mathbf{R}) \quad (16)$$

Este Hamiltoniano es usado en la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear, describiendo los estados traslacionales, rotacionales y vibracionales de los núcleos. La solución de la ecuación de Schrödinger (al menos aproximadamente) es necesaria para la predicción de los espectros vibracionales de las moléculas.

### Espín electrónico<sup>163-164, 167-175</sup>

Antes de continuar es necesario revisar algunas características que debe tener la función de onda y que están relacionadas con el espín electrónico. Los electrones pueden tener *espín hacia arriba* (+1/2) o *espín hacia abajo* (-1/2).

Definimos dos funciones de espín  $\alpha$  y  $\beta$  de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \alpha(\uparrow) &= 1 & \alpha(\downarrow) &= 0 \\ \beta(\uparrow) &= 0 & \beta(\downarrow) &= 1 \end{aligned} \tag{17}$$

La función  $\alpha$  es igual a 1 para un electrón de *espín hacia arriba* y la función  $\beta$  es igual a 1 cuando el electrón es de *espín hacia abajo*. Las notaciones  $\alpha(i)$  y  $\beta(i)$  designaran los valores de  $\alpha$  y  $\beta$  para el electrón  $i$ , así,  $\alpha(1)$  es el valor de  $\alpha$  para el electrón 1.

La multiplicación de una función orbital molecular por  $\alpha$  o  $\beta$  incluirá al espín electrónico como parte de la función de onda electrónica global  $\psi$ . El producto del orbital molecular y una función de espín se define como un *orbital de espín*, una función tanto de la posición electrónica y su espín. Nótese que esos orbitales de espín son además ortonormales cuando los orbitales moleculares componentes lo son.

Por otra parte,  $\psi$  debe ser *antisimétrica*, significando que ésta debe cambiar de signo cuando dos partículas idénticas sean intercambiadas. Para una función simple, la antisimetría significa que se mantiene la siguiente relación

$$f(i, j) = -f(j, i) \quad (18)$$

Para una función de onda electrónica, la antisimetría es un requerimiento físico siguiendo del hecho de que los electrones son fermiones. Los fermiones son partículas que tienen las propiedades de la antisimetría y un número cuántico de espín de  $\frac{1}{2}$  entre otras. Es esencialmente un requerimiento que  $\psi$  concuerde con los resultados experimentales. Más específicamente, este requerimiento significa que alguna función de onda válida debe satisfacer la siguiente condición

$$\psi(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) = -\psi(q_2, q_1, q_3, \dots, q_n) \quad (19)$$

$q_i$  representa a las coordenadas  $x_i, y_i, z_i$  y al espín electrónico  $s_i$ .

Ahora podemos construir una función de onda de capa cerrada definiendo orbitales moleculares  $n/2$  para un sistema con  $n$  electrones, y entonces asignando electrones a esos orbitales en pares de espín opuesto

$$\psi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{r}_1)\alpha(1) & \phi_1(\mathbf{r}_1)\beta(1) & \phi_2(\mathbf{r}_1)\alpha(1) & \phi_2(\mathbf{r}_1)\beta(1) & \dots & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_1)\alpha(1) & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_1)\beta(1) \\ \phi_1(\mathbf{r}_2)\alpha(2) & \phi_1(\mathbf{r}_2)\beta(2) & \phi_2(\mathbf{r}_2)\alpha(2) & \phi_2(\mathbf{r}_2)\beta(2) & \dots & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_2)\alpha(2) & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_2)\beta(2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots \\ \phi_1(\mathbf{r}_i)\alpha(i) & \phi_1(\mathbf{r}_i)\beta(i) & \phi_2(\mathbf{r}_i)\alpha(i) & \phi_2(\mathbf{r}_i)\beta(i) & \dots & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_i)\alpha(i) & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_i)\beta(i) \\ \phi_1(\mathbf{r}_j)\alpha(j) & \phi_1(\mathbf{r}_j)\beta(j) & \phi_2(\mathbf{r}_j)\alpha(j) & \phi_2(\mathbf{r}_j)\beta(j) & \dots & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_j)\alpha(j) & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_j)\beta(j) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots \\ \phi_1(\mathbf{r}_n)\alpha(n) & \phi_1(\mathbf{r}_n)\beta(n) & \phi_2(\mathbf{r}_n)\alpha(n) & \phi_2(\mathbf{r}_n)\beta(n) & \dots & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_n)\alpha(n) & \phi_{n/2}(\mathbf{r}_n)\beta(n) \end{vmatrix} \quad (20)$$

Cada fila está formada por la representación de todas las posibles asignaciones del electrón  $i$  a todas las combinaciones espín-orbital. El factor inicial es necesario para la normalización. El intercambio de dos electrones corresponde a intercambiar 2 filas del determinante que tendrá el efecto de cambiar su signo.

Esta formulación no es sólo un truco matemático para formar una función de onda antisimétrica. La Mecánica Cuántica especifica que la posición de un electrón no es determinista sino más bien consiste en una densidad de probabilidad; en este sentido, el electrón puede estar en cualquier lugar. Este determinante mezcla todos los posibles orbitales de todos los electrones en el sistema molecular para formar la función de onda, y satisface el principio de exclusión de Pauli, pero el producto de Hartree no lo hace.

### III-3.3. Teoría Hartree-Fock<sup>163-164, 167-175</sup>

Una solución exacta a la ecuación de Schrödinger no es posible para cualquier sistema molecular salvo los más triviales. Sin embargo, varias suposiciones y procedimientos simplificadores hacen posible una solución aproximada para un amplio rango de moléculas.

### **Orbitales Moleculares**<sup>163-164, 167-175</sup>

La primera aproximación que consideraremos viene de la interpretación de  $|\psi|^2$  como una densidad de probabilidad para los electrones dentro del sistema. La función de onda de Hartree-Fock está escrita como un producto antisimétrico (como un determinante de Slater) de espín orbitales  $\phi_i$ . Para satisfacer algunas de las condiciones de  $\psi$  que se discutieron anteriormente, elegimos un conjunto ortogonal de orbitales moleculares normalizado



$$\begin{aligned} \iiint \phi_i^* \phi_i dx dy dz &= 1 \\ \iiint \phi_i^* \phi_j dx dy dz &= 0; i \neq j \end{aligned} \quad (21)$$

La forma más simple de hacer a  $\psi$  a partir de estos orbitales moleculares es formando sus *productos Hartree*

$$\psi(\mathbf{r}) = \phi_1(\mathbf{r}_1), \phi_2(\mathbf{r}_2), \dots, \phi_n(\mathbf{r}_n) \quad (22)$$

Sin embargo, tal función no es antisimétrica, ya que el intercambio de dos de las  $r_i$  –equivalente al intercambio los orbitales de dos electrones– no resulta en un cambio de signo. Por lo tanto, este producto Hartree es una función de onda inadecuada.

La ecuación 22 asume que cada orbital molecular tiene sólo un electrón. Sin embargo, muchos cálculos son de capa cerrada, usando orbitales doblemente ocupados, teniendo dos electrones de espín opuesto.

### Conjuntos de bases <sup>163-164, 167-175</sup>

La siguiente aproximación involucra expresar los orbitales moleculares como combinaciones lineales de un conjunto predefinido de funciones monoeléctricas conocidas como funciones base. Estas funciones base están comúnmente centradas sobre los núcleos atómicos y así tengan alguna semejanza con los orbitales atómicos. Sin embargo, el tratamiento matemático real es más general que éste, y puede usarse cualquier conjunto de funciones apropiadamente definidas.

Un orbital molecular individual está definido como

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (23)$$

Donde los coeficientes  $c_{\mu i}$  son conocidos como los *coeficientes de expansión orbital molecular*. También se opta por normalizar a las funciones base  $\chi_1 \dots \chi_N$ . Seguimos la convención que usa subíndices romanos en las funciones orbitales moleculares y subíndices griegos en las funciones base. Así,  $\chi_{\mu}$  se refiere a una función base arbitraria de la misma forma que  $\phi_i$  se refiere a un orbital molecular arbitrario.

*Gaussian* y otros programas de estructura electrónica *ab initio* usan funciones atómicas tipo gaussianas como funciones base. Las funciones gaussianas tienen la forma general

$$g(\alpha, \mathbf{r}) = c x^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (24)$$

Donde  $\mathbf{r}$  está por supuesto compuesta de  $x$ ,  $y$  y  $z$ ,  $\alpha$  es una constante que determina el tamaño de la función (extensión radial). En una función gaussiana,  $e^{-\alpha r^2}$  se multiplica por potencias (posiblemente 0) de  $x$ ,  $y$  y  $z$ , y una constante de normalización, de tal forma que

$$\int_{\text{todo el espacio}} g^2 = 1 \quad (25)$$

Así,  $c$  depende de  $\alpha$ ,  $l$ ,  $m$  y  $n$ .

Por ejemplo, las tres funciones gaussianas representativas (tipos  $s$ ,  $p_y$  y  $d_{xy}$  respectivamente) son las siguientes:

$$\begin{aligned}
g_s(\alpha, \mathbf{r}) &= \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha r^2} \\
g_y(\alpha, \mathbf{r}) &= \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} ye^{-\alpha r^2} \\
g_{xy}(\alpha, \mathbf{r}) &= \left(\frac{2048\alpha^7}{\pi^3}\right)^{1/4} xye^{-\alpha r^2}
\end{aligned}
\tag{26}$$

Las combinaciones lineales de *gaussianas primitivas* como éstas se usan para formar las funciones base reales; las segundas son llamadas *gaussianas contraídas* y tienen la forma

$$\chi_\mu = \sum_p d_{\mu p} g_p
\tag{27}$$

Donde los  $d_{\mu p}$  son constantes fijas en un conjunto de bases dado. Nótese que las funciones contraídas están además normalizadas en la práctica común.

Todas estas construcciones resultan en la siguiente expansión para orbitales moleculares.

$$\phi_i = \sum_\mu c_{\mu i} \chi_\mu = \sum_\mu c_{\mu i} \left( \sum_p d_{\mu p} g_p \right)
\tag{28}$$

## El Principio Variacional<sup>163-164, 167-175</sup>

El problema ahora es cómo resolver el conjunto de coeficientes de expansión orbital molecular  $c_{\mu i}$ . La teoría de Hartree-Fock toma ventaja del principio variacional, que dice que para el estado basal de cualquier función normalizada antisimétrica de las coordenadas electrónicas, que denotaremos  $\Xi$ , el valor esperado para la energía correspondiente a  $\Xi$  siempre será más grande que la energía para la función de onda exacta

$$E(\Xi) \geq E(\Psi) \quad (29)$$

En otras palabras, la energía calculada por cualquier otra función antisimétrica normalizada sirve como una cota superior para la energía de la función de onda exacta. Así, el problema llega a ser el encontrar el conjunto de coeficientes que minimicen la energía de la función de onda resultante.

### Las Ecuaciones de Roothaan-Hall<sup>163-164, 167-175</sup>

El principio variacional conduce a las siguientes ecuaciones que describen los coeficientes de expansión orbital molecular  $c_{vi}$

$$\sum_{v=1}^N (F_{\mu v} - \varepsilon_i S_{\mu v}) c_{vi} \quad (30)$$

$$\mu = 1, 2, \dots, N$$

La ecuación 30 puede describirse en forma matricial

$$FC = SC\varepsilon \quad (31)$$

Donde cada elemento es una matriz;  $\varepsilon$  es una matriz diagonal de energías orbitales, cada uno de los elementos  $\varepsilon_i$  es la energía del orbital monoeléctrico del orbital molecular  $\chi_i$ .  $S$  es la *matriz de traslape*.  $F$  es nombrada la *matriz de Fock*, y representa los efectos promedio del campo de todos los electrones sobre cada orbital. Para un sistema de capa cerrada, sus elementos son

$$F_{\mu\nu} = \mathbf{H}_{\mu\nu}^{core} + \sum_{\lambda=1}^N \sum_{\sigma=1}^N P_{\lambda\sigma} \left[ \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle \right] \quad (32)$$

Donde  $H_{\mu\nu}^{core}$  es otra matriz que representa la energía de un electrón sencillo en el campo del núcleo descubierto, y P es la *matriz densidad* y se define como

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{i=1}^{ocupado} c_{\lambda i}^* c_{\sigma i} \quad (33)$$

Los coeficientes se suman solamente sobre los orbitales ocupados, y el factor de dos viene del hecho de que cada orbital tiene 2 electrones.

Finalmente, la matriz S de la ecuación 31 es la *matriz de solapamiento o traslape*, que indica el traslape entre orbitales.

La matriz de Fock (mediante la matriz densidad) y los orbitales dependen de los coeficientes de expansión orbital molecular. Así, la ec. 31 no es lineal y debe ser resuelta iterativamente. El procedimiento que se hace se llama *método del campo autoconsistente (SCF)*. Al converger, la energía es mínima y los orbitales generan un campo que produce los mismos orbitales, lo cual explica el nombre de este método. La solución produce un conjunto de orbitales, tanto ocupados ( $\phi_{i,j,\dots}$ ) como virtuales (desocupados, convencionalmente denotados como  $\phi_{a,b,\dots}$ ). El número total de orbitales es igual al número de funciones base usadas.

El término  $(\mu\nu|\lambda\sigma)$  en la ecuación 32 indica a las *integrales de repulsión bielectrónicas*. Bajo el tratamiento Hartree-Fock, cada electrón ve a los otros electrones como una distribución promedio, no está incluida la interacción instantánea electrón-electrón. Los métodos a un nivel más elevado intentan remediar el desprecio de correlación electrónica en diversas formas, como se verá más adelante.

La estrategia general usada por el método SCF es la siguiente:

- ❖ Configuración inicial. Se definen la carga de la molécula, la multiplicidad de espín y la estructura molecular (átomos presentes en la molécula y las posiciones de los núcleos en el espacio).
- ❖ Evaluar las integrales. En un algoritmo convencional, estas son almacenadas en el disco y leídas para cada iteración. En un algoritmo directo, las integrales son calculadas un poco a la vez que la matriz de Fock se va formando.
- ❖ Formar una suposición inicial para los coeficientes orbitales moleculares y construye la matriz densidad.
- ❖ Formar la matriz de Fock.
- ❖ Resolver la matriz densidad.
- ❖ Probar la convergencia. Si esta falla, comienza la siguiente iteración. Si esta tiene éxito, se continúa con la ejecución de otras partes del cálculo (como el análisis de población).

### Métodos de Capa Abierta 163-164, 167-175

Hasta el momento se ha considerado sólo el método Hartree-Fock restringido. Para los sistemas de capa abierta, se necesita un método no restringido capaz de tratar electrones desapareados. Para este caso, los electrones  $\alpha$  y  $\beta$  están en diferentes orbitales, resultando en dos conjuntos de coeficientes orbitales moleculares

$$\begin{aligned}\phi_i^\alpha &= \sum_{\mu} c_{\mu i}^\alpha \chi_{\mu} \\ \phi_i^\beta &= \sum_{\mu} c_{\mu i}^\beta \chi_{\mu}\end{aligned}\tag{34}$$

Los dos conjuntos de coeficientes resultan en dos conjuntos de matrices de Fock (y sus matrices densidad asociadas), y finalmente a una solución produciendo dos conjuntos de orbitales. Estos orbitales separados producen una adecuada disociación para separar átomos, corregir orbitales deslocalizados para sistemas resonantes y otras características de los sistemas de capa

abierta. Sin embargo, las funciones propias no son estados de espín puros, sino que contienen alguna cantidad de *contaminación de espín* de estados más altos (por ejemplo, los dobletes están contaminados en algún grado por funciones correspondientes a cuartetos y estados más altos).

### III-3.4. Métodos de Correlación Electrónica<sup>163. 191-193</sup>

Las funciones de onda SCF de Hartree-Fock tienen en cuenta las interacciones entre los electrones solamente de forma promediada. En realidad, debemos considerar las interacciones instantáneas entre los electrones. Como los electrones se repelen entre sí, tienden a alejarse unos de otros. Por ejemplo, en el He, si un electrón está cerca del núcleo, en un determinado instante, es energéticamente más favorable que el otro electrón esté lejos del núcleo en ese mismo instante. A veces se habla de un *hueco de Coulomb*, que rodea a cada electrón en el átomo. Este hueco define una región en la que la probabilidad de encontrar a otro electrón es pequeña. Los movimientos de los electrones están correlacionados entre sí, de modo que hablamos de *correlación electrónica*. Debemos encontrar un modo de introducir la correlación electrónica instantánea en la función de onda.

Ciertamente, las funciones de onda de Hartree-Fock contienen ya cierto grado de correlación de electrónica instantánea. Una función de Hartree-Fock satisface el requisito de antisimetría del principio de Pauli, y por lo tanto, la función se anula [ec. (18)] cuando dos electrones con el mismo espín tienen las mismas coordenadas espaciales. Para una función de Hartree-Fock hay poca probabilidad de encontrar electrones con el mismo espín en la misma región del espacio, lo que indica que una función de Hartree-Fock incluye una correlación de los movimientos de los electrones con el mismo espín. Esto hace que la energía de Hartree-Fock sea más baja que la de Hartree. A veces se hace referencia a un *hueco de Fermi* alrededor de cada electrón en una función de onda de Hartree-Fock, indicando, de este modo, una región en la que la probabilidad de encontrar otro electrón con el mismo espín es pequeña.

Como se ha notado en varias ocasiones, la teoría de Hartree-Fock proporciona un tratamiento inadecuado de la correlación entre los movimientos de los electrones en un sistema molecular, especialmente la que se da entre electrones de espín opuesto.

Cuando la teoría de Hartree-Fock satisface el requerimiento de que  $|\Psi^2|$  no varíe con respecto al intercambio de alguno de dos electrones por la antisimetrización de la función de onda, ésta automáticamente incluye los principales efectos de correlación que se dan entre pares de electrones con el mismo espín. Esta correlación es llamada *correlación de intercambio*. Sin embargo, el movimiento de electrones de espín opuesto permanece sin correlación bajo la teoría de Hartree-Fock. Cualquier método que vaya más allá del método SCF en un intento de tratar este fenómeno propiamente, es conocido como método de *correlación electrónica* (a pesar del hecho que la teoría Hartree-Fock incluye algunos efectos de correlación electrónica) o un método *post-SCF*.

### **Interacción de Configuración** <sup>163. 191-193</sup>

Los métodos de interacción de configuración (CI) comienzan notando que la función de onda exacta  $\Psi$  no puede expresarse como un determinante sencillo, como supone la teoría Hartree-Fock. La CI procede construyendo otros determinantes reemplazando uno o más orbitales ocupados dentro del determinante Hartree-Fock con un orbital virtual.

En una *sustitución sencilla*, un orbital virtual llamado  $\phi_a$ , reemplaza un orbital ocupado  $\phi_i$  en el determinante. Esto es equivalente a excitar un electrón a un estado energético más alto.

De manera similar, en una *doble sustitución*, dos orbitales ocupados son reemplazados por orbitales virtuales:  $\phi_a \leftarrow \phi_i$  y  $\phi_b \leftarrow \phi_j$ ; por ejemplo,  $\Psi_{ia} = | \phi_1, \dots, \phi_i, \phi_{a+1}, \dots, \phi_{i-1}, \phi_a, \dots, \phi_n |$ . Las *sustituciones triples* intercambiarán tres orbitales, y así sucesivamente.



## Interacción de configuración completa<sup>163. 191-193</sup>

El método de CI completa forma la función de onda  $\psi$  como una combinación lineal de todas las posibles configuraciones electrónicas

$$\psi = b_0\psi_0 + \sum_{s>0} b_s\psi_s \quad (35)$$

Donde el término con subíndice cero es el nivel Hartree-Fock y  $s$  va sobre todas las posibles excitaciones. Las  $b$ 's son el conjunto de coeficientes a ser resueltos, otra vez por minimización de la energía de la función de onda resultante. A un nivel físico, la ecuación 35 representa una mezcla de todos los posibles estados electrónicos de la molécula, todos estos tienen la misma probabilidad de llegar a estar de acuerdo con las leyes de la mecánica cuántica. La CI completa es el tratamiento no relativista más completo del posible sistema molecular, dentro de las limitaciones impuestas por el conjunto de bases elegido. Esto representa los posibles estados cuánticos del sistema mientras se modela la densidad electrónica de acuerdo con la definición del conjunto de bases en uso. Por esta razón, aparece en la columna del extremo derecho de la siguiente tabla de métodos:

	Correlación electrónica →						
Tipo de conjunto de bases	HF	MP2	MP3	MP4	QCISD(T)	...	CI completa
Mínima						...	
Valencia desdoblada						...	
Polarizada						...	
Difusa						...	
Alto momento angular						...	
...	...	...	...	...	...		...
$\infty$	Límite HF					...	Ecuación de Schrödinger

Como el conjunto de bases se hace infinitamente flexible, la CI completa aproxima la solución exacta de la ecuación de Schrödinger no relativista independiente del tiempo.

### **Interacción de Configuración Truncada**<sup>163, 191-193</sup>

El método CI completo tiene muchas de las características deseables de un modelo teórico. Este está bien definido, es consistente en tamaño y variacional. Sin embargo, es además muy costoso e impráctico para todos los sistemas salvo los muy pequeños.

Los métodos prácticos de interacción de configuración aumentan el Hartree-Fock adicionando un conjunto limitado de sustituciones, truncando la expansión CI a algún nivel de sustitución. Por ejemplo, el método CIS adiciona excitaciones sencillas al determinante Hartree-Fock, CID adiciona excitaciones dobles, CISD adiciona es dobles y sencillas, CISDT adiciona sencillas, dobles, triples, y así sucesivamente.

Una desventaja de todos estas limitadas variantes de CI es que no son consistentes en tamaño. El método de Interacción de Configuración Cuadrática (QCI) fue desarrollado para corregir esta deficiencia. El método QCISD adiciona términos a CISD para restaurar la consistencia en tamaño. El método QCISD está además estrechamente relacionado a la teoría del cluster acoplado con excitaciones sencillas y dobles (CCSD). QCISD también cuenta para algunos efectos de correlación a un orden infinito. QCISD(T) adiciona sustituciones triples a QCISD, proporcionando una exactitud aún más grande. Similarmente, QCISD(TQ) adiciona tanto triples como cuádruples a partir de la expansión CI completa a QCISD.

### **Teoría de Perturbaciones de Møller-Plesset**<sup>163, 194-198</sup>

Otra aproximación a la correlación electrónica es la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset. Cuantitativamente, esta teoría adiciona excitaciones superiores a la teoría de Hartree-Fock

en forma de una corrección no iterativa, basándose en técnicas provenientes del área de la física matemática conocidas como teoría de perturbaciones de muchos cuerpos.

La teoría de perturbación se basa en dividir el hamiltoniano en dos partes:

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_0 + \lambda \mathbf{V} \quad (36)$$

De tal forma que  $H_0$  es totalmente solucionable,  $\lambda V$  es una *perturbación* aplicada a  $H_0$ , una corrección que se asume que sea pequeña en comparación a ésta.

La suposición de que  $V$  es una perturbación pequeña a  $H_0$  sugiere que la función de onda perturbada y la energía pueden expresarse como series de potencias en  $V$ . La manera usual para hacerlo es en términos del parámetro  $\lambda$ :

$$\begin{aligned} \psi &= \psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \lambda^2 \psi^{(2)} + \lambda^3 \psi^{(3)} + \dots \\ E &= E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots \end{aligned} \quad (37)$$

La función de onda y la energía perturbadas se sustituyen en la ecuación de Schrödinger:

$$(\mathbf{H}_0 + \lambda \mathbf{V})(\psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \dots) = (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \dots)(\psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \dots) \quad (38)$$

Después de expandir los productos, podemos igualar los coeficientes en cada lado de la ecuación para cada potencia de  $\lambda$ , conduciendo a series de relaciones representando sucesivamente órdenes superiores de perturbación. Aquí se muestran las tres primeras de tales ecuaciones (después de algunos rearrreglos), correspondientes a potencias de 0, 1 y 2 de  $\lambda$ :

$$\begin{aligned}
(H_0 - E^{(0)})\psi^{(0)} &= 0 \\
(H_0 - E^{(0)})\psi^{(1)} &= (E^{(1)} - \mathbf{V})\psi^{(0)} \\
(H_0 - E^{(0)})\psi^{(2)} &= (E^{(1)} - \mathbf{V})\psi^{(1)} + E^{(2)}\psi^{(0)}
\end{aligned}
\tag{39}$$

Hasta ahora, hemos presentado sólo los resultados de la teoría general de perturbación. Ahora volveremos al caso particular de la teoría de perturbación de Møller-Plesset. Aquí,  $H_0$  está definido como la suma de los operadores de Fock monoeléctricos:

$$\mathbf{H}_0 = \sum_i F^i
\tag{40}$$

El determinante de Hartree-Fock y todos los determinantes sustituidos son valores propios de  $H_0$ ; esas son soluciones a la parte del hamiltoniano dividido para el cual tenemos una solución. Así:

$$\mathbf{H}_0\psi_s = E_s\psi_s
\tag{41}$$

Para todas las funciones de onda de determinantes sustituidos.

Consideraremos a cada una de las relaciones en la ecuación 39. En el primer caso, formando el producto interno de cada lado con  $\langle\psi^{(0)}$ , obtenemos la siguiente expresión para  $E^{(0)}$ :

$$\begin{aligned}
\langle\psi^{(0)}|\mathbf{H}_0 - E^{(0)}|\psi^{(0)}\rangle &= 0 \Rightarrow \\
\langle\psi^{(0)}|\mathbf{H}_0|\psi^{(0)}\rangle &= E^{(0)}\langle\psi^{(0)}|\psi^{(0)}\rangle = E^{(0)}
\end{aligned}
\tag{42}$$

Debido a que las  $\psi$ 's son ortonormales, el producto interno de cualquiera consigo mismo es igual a uno, y el producto interno de cualquiera de dos distintos a ellos es igual a cero.

Ya que  $H_0$  es la suma de operadores de Fock, entonces  $E^{(0)}$  es la suma de las energías orbitales:

$$E^{(0)} = \langle \psi^{(0)} | \mathbf{H}_0 | \psi^{(0)} \rangle = \sum_i \varepsilon_i \quad (43)$$

Comenzamos de nuevo formando el producto interno de ambos lados de la segunda relación a partir de la ecuación 39 con  $\langle \psi^{(0)}$ :

$$\begin{aligned} \langle \psi^{(0)} | \mathbf{H}_0 - E^{(0)} | \psi^{(1)} \rangle &= \langle \psi^{(0)} | E^{(1)} - \mathbf{V} | \psi^{(0)} \rangle \Rightarrow \\ \langle \psi^{(0)} | \mathbf{H}_0 | \psi^{(1)} \rangle - E^{(0)} \langle \psi^{(0)} | \psi^{(1)} \rangle &= E^{(1)} \langle \psi^{(0)} | \psi^{(1)} \rangle - \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi^{(0)} \rangle \end{aligned} \quad (44)$$

Ahora, ya que  $H_0 \psi^{(0)} = E^{(0)} \psi^{(0)}$  y  $H_0$  es un operador hermitiano, el lado izquierdo de la ecuación final 44 da 0, dejando esta expresión para  $E^{(1)}$ :

$$E^{(1)} = \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi^{(0)} \rangle \quad (45)$$

Sumando  $E^{(0)}$  y  $E^{(1)}$  se obtiene la energía de Hartree-Fock (ya que  $\mathbf{H}_0 + \mathbf{V}$  es el hamiltoniano completo):

$$\begin{aligned} E^{(0)} + E^{(1)} &= \langle \psi^{(0)} | \mathbf{H}_0 | \psi^{(0)} \rangle + \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi^{(0)} \rangle \\ &= \langle \psi^{(0)} | (\mathbf{H}_0 + \mathbf{V}) | \psi^{(0)} \rangle = \langle \psi^{(0)} | \mathbf{H} | \psi^{(0)} \rangle = E^{HF} \end{aligned} \quad (46)$$

Comenzaremos a examinar la tercera relación en la ecuación 39 de la misma forma:

$$\begin{aligned} \langle \psi^{(0)} | (\mathbf{H}_0 - E^{(0)}) | \psi^{(2)} \rangle + \langle \psi^{(0)} | (E^{(1)} - \mathbf{V}) | \psi^{(1)} \rangle + E^{(2)} \langle \psi^{(0)} | \psi^{(0)} \rangle &\Rightarrow \\ E^{(2)} = \langle \psi^{(0)} | (\mathbf{V} - E^{(1)}) | \psi^{(1)} \rangle = \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi^{(1)} \rangle \end{aligned} \quad (47)$$

Necesitamos encontrar  $\psi^{(1)}$  antes para poder determinar  $E^{(2)}$ . Formaremos esta como una combinación lineal de funciones de onda sustituidas y resolveremos para los coeficientes:

$$\psi^{(1)} = \sum_s a_s \psi_s \ni \mathbf{H}_0 \psi_s = E_s \psi_s \quad (48)$$

Regresaremos a la segunda relación en la ecuación 39, y esta vez se usa para encontrar los coeficientes para  $\psi^{(1)}$ :

$$(\mathbf{H}_0 - E^{(0)}) \sum_s a_s \psi_s = (E^{(1)} - \mathbf{V}) \psi^{(0)} \quad (49)$$

Formaremos el producto interno de ambos lados de la ecuación 49 con una función sustituida arbitraria  $\psi_t$ , y entonces resolver para  $a_t$ :

$$\begin{aligned} \langle \psi_t | (\mathbf{H}_0 - E^{(0)}) \left| \sum_s a_s \psi_s \right\rangle &= \langle \psi_t | (E^{(1)} - \mathbf{V}) \psi^{(0)} \rangle \Rightarrow \\ \sum_s a_s \langle \psi_t | (\mathbf{H}_0 - E^{(0)}) \psi_s \rangle &= E^{(1)} \langle \psi_t | \psi^{(0)} \rangle - \langle \psi_t | \mathbf{V} \psi^{(0)} \rangle \Rightarrow \\ \sum_s a_s \langle \psi_t | \mathbf{H}_0 \psi_s \rangle - \langle \psi_t | E^{(0)} \psi_s \rangle &= E^{(1)} \langle \psi_t | \psi^{(0)} \rangle - \langle \psi_t | \mathbf{V} \psi^{(0)} \rangle \end{aligned} \quad (50)$$

El lado izquierdo de la ecuación final 50 es diferente a cero sólo cuando  $s=t$ , dando:

$$\begin{aligned} a_t (E_t - E^{(0)}) &= - \langle \psi_t | \mathbf{V} \psi^{(0)} \rangle \Rightarrow \\ a_t &= \frac{\langle \psi_t | \mathbf{V} \psi^{(0)} \rangle}{E^{(0)} - E_t} \end{aligned} \quad (51)$$

El resultado en la ecuación 51 indica que las sustituciones cercanas en energía al estado basal hacen contribuciones mayores a la perturbación. De manera similar, a un estado más fuertemente mezclado con el estado basal, mayor es la contribución a la perturbación.

Estos coeficientes resultan en la siguiente expresión para  $\psi^{(1)}$ :

$$\psi^{(1)} = \sum_t \left( \frac{\langle \psi_t | \mathbf{V} | \psi^{(0)} \rangle}{E^{(0)} - E_t} \right) \psi_t \quad (52)$$

Ahora podemos regresar a la expresión para  $E^{(2)}$ :

$$\begin{aligned} E^{(2)} &= \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi^{(1)} \rangle = \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \sum_t a_t \psi_t \rangle = \sum_t a_t \langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi_t \rangle \\ &= \sum_t \frac{\langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi_t \rangle \langle \psi_t | \mathbf{V} | \psi^{(0)} \rangle}{E^{(0)} - E_t} = - \sum_t \frac{|\langle \psi^{(0)} | \mathbf{V} | \psi_t \rangle|^2}{E_t - E^{(0)}} \end{aligned} \quad (53)$$

Los dos factores en el numerador de la primera expresión en la segunda línea son conjugados complejos del uno al otro, y así reducen el cuadrado de sus módulos en la expresión final.

Nótese que tanto el numerador como el denominador en la expresión final son siempre expresiones positivas; en el caso del denominador, conocemos esto porque  $E^{(0)}$  es el valor propio de menor energía del sistema no perturbado. (El denominador se reduce a la diferencia en energías orbitales).

Así, el valor de  $E^{(2)}$ , la primera perturbación a la energía de Hartree-Fock, será siempre negativa. Disminuir la energía es lo que la corrección exacta debería hacer, aunque la corrección

de la teoría de perturbación de Møller-Plesset es capaz de sobre corregirla, ya que no es variacional (y las correcciones de orden superior pueden ser positivas).

Por un proceso similar aunque más elaborado, las correcciones de energía de tercer y cuarto orden pueden derivarse.

### **Teoría de Funcionales de la Densidad**<sup>163, 179-190</sup>

Los métodos basados en la teoría de funcionales de la densidad (DFT) derivan de investigaciones en mecánica cuántica desde los 1920's, especialmente el modelo Thomas-Fermi-Dirac y fundamentalmente del trabajo de Slater en química cuántica en los 1950's. La aproximación DFT está basada en una estrategia de modelar la correlación electrónica vía funcionales generales de la densidad electrónica.

Un *funcional* es una función de una función. Recordemos que una función  $f(x)$  es una regla que asocia un número a cada valor de la variable  $x$  para el que la función  $f$  está *definida*. Un *funcional*  $F[f]$  es una regla que asocia un número a cada función  $f$ .

Tales métodos deben sus orígenes al teorema de Hohenberg-Kohn, publicado en 1964, el cual demostró la existencia de un único funcional que determina la energía del estado basal con la densidad exactamente. Sin embargo, el teorema no proporciona la forma del funcional.

Siguiendo sobre el trabajo de Kohn y Sham, los funcionales aproximados empleados por los métodos DFT particionan la energía electrónica en varios términos:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (54)$$



Donde  $E^T$  es el término de la energía cinética (que surge del movimiento de los electrones),  $E^V$  incluye términos que describen la energía potencial de la atracción núcleo-electrón y de la repulsión entre pares de núcleos,  $E^J$  es el término de repulsión electrón-electrón, y  $E^{XC}$  es el término correlación-intercambio e incluye la parte remanente de las interacciones electrón-electrón.

Todos los términos excepto la repulsión núcleo-núcleo son funciones de  $\rho$ , la densidad electrónica.  $E^J$  está dada por la siguiente expresión:

$$E^J = \frac{1}{2} \iint \rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2) r_{12}^{-1} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (55)$$

$E^T + E^V + E^J$  corresponde a la energía clásica de la distribución de carga  $\rho$ . El término  $E^{XC}$  en la ecuación 54 explica los términos remanentes en la energía:

- La energía de intercambio que surge de la antisimetría de la función de onda mecánico-cuántica.
- La correlación dinámica en los movimientos de los electrones individuales.

Hohenberg y Kohn demostraron que  $E^{XC}$  está determinada completamente (es un funcional de) por la densidad electrónica. En la práctica,  $E^{XC}$  es comúnmente aproximada como una integral que involucra sólo las densidades de espín y posiblemente sus gradientes:

$$E^{XC}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(\mathbf{r}), \rho_\beta(\mathbf{r}), \nabla \rho_\alpha(\mathbf{r}), \nabla \rho_\beta(\mathbf{r})) d^3\mathbf{r} \quad (56)$$

Usamos  $\rho_\alpha$  para referirnos a la densidad de espín  $\alpha$ ,  $\rho_\beta$  para referirnos a la densidad de espín  $\beta$  y  $\rho$  para referirnos a la densidad electrónica total ( $\rho_\alpha + \rho_\beta$ ).

$E^{XC}$  usualmente se divide en partes separadas, referidas como las partes de *intercambio* y *correlación*.

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho) \quad (57)$$

Los tres términos son de nuevo funcionales de la densidad electrónica, y los funcionales que definen a los dos componentes en el lado derecho de la ecuación 57 se denominan *funcionales de intercambio* y *funcionales de correlación*, respectivamente. Ambos componentes pueden ser de dos tipos distintos: funcionales *locales* que dependen sólo de la densidad electrónica  $\rho$ , mientras que los funcionales *corregidos por gradiente* dependen tanto de  $r$  como de su gradiente,  $\nabla\rho$ .

Daremos un breve vistazo de algunos funcionales de ejemplo. El funcional de intercambio local siempre está virtualmente definido de la siguiente manera:

$$E_{LDA}^X = -\frac{3}{2} \left( \frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3} d^3\mathbf{r} \quad (58)$$

Donde  $\rho$  es por supuesto una función de  $r$ . Esta forma fue desarrollada para reproducir la energía de intercambio de gas uniforme de electrones. Sin embargo, tiene debilidades por sí mismo, para describir sistemas moleculares.

Becke formuló en 1988, el siguiente funcional de intercambio corregido por gradiente basándose en el funcional de intercambio LDA, el cual es ahora de un amplio uso:

$$E_{Becke88}^X = E_{LDA}^X - \gamma \int \frac{\rho^{4/3} x_2}{(1 + 6\gamma \sinh^{-1} x)} d^3\mathbf{r} \quad (59)$$

Donde  $x = \rho^{-4/3} |\nabla \rho|$ .  $\gamma$  es un parámetro elegido para ajustar las energías de intercambio conocidas de los átomos de gas inerte, y Becke define su valor como 0.0042 Hartrees. Como la ecuación 50 se hace clara, el funcional de Becke se define como una corrección al funcional de intercambio local LDA y este tiene éxito para remediar muchas de las deficiencias de los funcionales LDA.

De manera similar, hay funcionales de correlación, locales y corregidos por gradiente. Por ejemplo, aquí está la formulación de Perdew y Wang de la parte local de su funcional de correlación 1991 (el cual está muy relacionado al funcional de correlación local de Vosko, Wilk y Nussair, VWN):

$$\begin{aligned}
 E^C &= \int \rho \varepsilon_c(r_s(\rho(r)), \zeta) d^3r \\
 r_s &= \left[ \frac{3}{4\pi\rho} \right]^{1/3} \\
 \zeta &= \frac{\rho_\alpha - \rho_\beta}{\rho_\alpha + \rho_\beta} \\
 \varepsilon_c(r_s, \zeta) &= \varepsilon_c(\rho, 0) + a_c(r_s) \frac{f(\zeta)}{f'(0)} (1 - \zeta^4) + [\varepsilon_c(\rho, 1) - \varepsilon_c(\rho, 0)] f(\zeta) \zeta^4 \\
 f(\zeta) &= \frac{[(1 + \zeta)^{4/3} + (1 - \zeta)^{4/3} - 2]}{(2^{4/3} - 2)}
 \end{aligned} \tag{60}$$

$r_s$  se llama el parámetro de densidad,  $\zeta$  es la polarización de espín relativa.  $\zeta=0$  corresponde a densidades  $\alpha$  y  $\beta$  iguales.  $\zeta=1$  corresponde a todas las densidades  $\alpha$ , y  $\zeta=-1$  corresponde a todas las densidades  $\beta$ . Nótese que  $f(0)=0$  y  $f(\pm 1)=1$ .

La expresión general para  $\varepsilon_c$  involucra tanto  $r_s$  como  $\zeta$ . Su término final desempeña una interpolación para casos de espines mezclados.

La siguiente función G se usa para calcular los valores de  $\varepsilon_C(r_s,0)$ ,  $\varepsilon_C(r_s,1)$  y  $-a_C(r_s)$  del funcional PW91:

$$G(r_s, A, \alpha_1, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, P) = -2A(1 + \alpha_1 r_s) \ln \left( 1 + \frac{1}{2A(\beta_1 r_s^{1/2} + \beta_2 r_s + \beta_3 r_s^{3/2} + \beta_4 r_s^{P+1})} \right) \quad (61)$$

En la ecuación 61, todos los argumentos para G excepto  $r_s$  son parámetros elegidos por Perdew y Wang para reproducir cálculos exactos en gases uniformes de electrones. Los conjuntos de parámetros difieren para G cuando este se usa para evaluar cada uno de  $\varepsilon_C(r_s,0)$ ,  $\varepsilon_C(r_s,1)$  y  $-a_C(r_s)$ .

De manera análoga al funcional de intercambio que se examinó anteriormente, puede además mejorarse un funcional de correlación local adicionando una corrección por gradiente.

Los métodos DFT puros están definidos por un apareamiento de un funcional de intercambio con un funcional de correlación. Por ejemplo, El bien conocido funcional B3LYP aparea el funcional de intercambio corregido por gradiente de Becke con el de Lee, Yang y Parr.

### III-3.5. Funcionales Híbridos <sup>163, 179-190</sup>

En la práctica actual, los cálculos DFT autoconsistentes de Kohn-Sham son ejecutados de una manera iterativa que es análoga a un cálculo SCF. Esta similaridad a la metodología de la teoría de Hartree-Fock fue señalada por Kohn y Sham.

La teoría de Hartree-Fock también incluye un término de intercambio como parte de su formulación. Becke formuló funcionales que incluyen una mezcla de Hartree-Fock e intercambio DFT junto con correlación DFT, conceptualmente se define  $E^{XC}$  como:

$$E_{\text{híbrido}}^{XC} = c_{HF} E_{HF}^X + c_{DFT} E_{DFT}^{XC} \quad (62)$$

Donde las  $c$  son constantes. Por ejemplo, un funcional de tres parámetros estilo Becke puede definirse vía la siguiente expresión:

$$E_{B3LYP}^{XC} = E_{LDA}^X + c_0 (E_{HF}^X - E_{LDA}^X) + c_X \Delta E_{B88}^X + E_{VWN3}^C + c_C (E_{LYP}^C - E_{VWN3}^C) \quad (63)$$

Aquí, el parámetro  $c_0$  permite que se utilice cualquier mezcla de Hartree-Fock e intercambio local LDA. En adición, la corrección por gradiente de Becke para el intercambio LDA también está incluido, escalado por el parámetro  $c_X$ . De igual forma, se usa el funcional de correlación local VWN3, y puede opcionalmente corregirse por la corrección por la correlación de LYP vía el parámetro  $c_C$ . En el funcional B3LYP, los valores de los parámetros son aquellos especificados por Becke, quien determinó mediante el ajuste de los potenciales de ionización, energías de atomización, afinidades protónicas y energías atómicas de la primera hilera en el conjunto molecular G1:  $c_0=0.20$ ,  $c_X=0.72$  y  $c_C=0.81$ . Nótese que Becke usó el funcional de correlación de Perdew-Wang 1991 es su trabajo original en vez de VWN3 y LYP. El hecho de que los mismos coeficientes trabajen bien con diferentes funcionales refleja la justificación física fundamental para usar tal mezcla de intercambio DFT y Hartree-Fock y fue señalada por vez primera por Becke.

Pueden construirse diferentes funcionales de la misma forma mediante la variación de los componentes de los funcionales –por ejemplo, sustituyendo el funcional de correlación corregido por gradiente de Perdew-Wang 1991 por el de LYP- y ajustando los valores de los tres parámetros.

## Cuadraturas de integración y cálculos DFT<sup>163, 179-190</sup>

En general, los cálculos DFT proceden de la misma forma que los cálculos Hartree-Fock, con la adición de la evaluación del término extra  $E^{xc}$ . Este término no puede ser evaluado analíticamente para los métodos DFT, de tal forma que tiene que evaluarse vía integración numérica.

Estos cálculos emplean una cuadratura de puntos en el espacio para ejecutar la integración numérica. Las cuadraturas se especifican como un número de capas radiales alrededor de cada átomo, cada una de las cuales contiene un conjunto numérico de puntos de integración. Por ejemplo, en la cuadratura (75,302), 75 capas radiales contienen cada una 302 puntos, resultando en un total de 22,650 puntos de integración.

Han sido definidas versiones *uniformes* y *cortas* de muchas cuadraturas. Las cuadraturas uniformes contienen el mismo número de puntos angulares a cada distancia radial, mientras que las cuadraturas cortas se reducen de su forma completa tal que unos pocos puntos se usan en las capas cerca del core y lejos del núcleo, donde se necesita menos energía para un nivel dado de exactitud computacional. Dicho de otra forma, las cuadraturas cortas se diseñan para estar aglomeradas en la región del átomo donde las propiedades están cambiando más rápidamente.

Por ejemplo, la cuadratura corta (75,302) denotada "(75,302)p" contiene cerca de 7,500 puntos de integración por átomo. En general, el acortamiento reduce el tamaño de una cuadratura uniforme en cerca del 66%.

A partir de este escrito, (75,302)p es la cuadratura por default en *Gaussian* para todos los cálculos en punto sencillo usando una convergencia estándar DCF (incluyendo cálculos **SCF=Tight**). La cuadratura SG1, una cuadrícula corta (50,194) que contiene 3,600 puntos por átomo se usa para cálculos en punto sencillo de más baja exactitud.

La cuadratura (75,302)p produce resultados más exactos que SG1, y así pues es ampliamente recomendada para cálculos de energía final (donde **SCF=Tight** debería además usarse en general) y para todas las optimizaciones de energía y cálculos de frecuencia. (75,302)p también tiene mejores propiedades concordantes que SG1 y es mucho más adecuado para sistemas moleculares que involucren metales de transición y cálculos que usen pseudopotenciales.

### III-3.6. Extrapolación de Conjuntos Completos de Bases (CBS)<sup>163, 199-206</sup>

La familia de métodos CBS incluye un componente que se extrapola a partir de cálculos que usan un conjunto de bases finito para estimar el límite del conjunto completo de bases.

La extrapolación para el límite de energía del CBS se basa en la expansión de Møller-Plesset  $E = E^{(0)} + E^{(1)} + E^{(2)} + E^{(3)} + E^{(4)} + \dots$ . Recordando que  $E^{(0)} + E^{(1)}$  es la energía de Hartree-Fock. Denotaremos  $E^{(3)}$  y todos los términos superiores como  $E^{3 \rightarrow \infty}$ , resultando en esta expresión para E:

$$E = E^{HF} + E^{(2)} + E^{3 \rightarrow \infty} \quad (64)$$

Hay que recordar que los modelos CBS comienzan con un cálculo SCF bastante largo para obtener el nivel deseado de exactitud; por lo tanto no se incluye una extrapolación explícita de la energía SCF. La extrapolación CBS involucra calcular las correcciones a la energía de segundo orden y de orden infinito.

Schwartz demostró que para un ión semejante al helio (en el límite de carga nuclear infinita), la contribución a la energía Møller-Plesset de segundo orden a partir del componente del momento angular / puede aproximarse mediante la siguiente expresión:

$$\lim_{l \rightarrow \infty} \Delta E_l^{(2)} = -\frac{45}{256} \left( l + \frac{1}{2} \right)^{-4} \quad (65)$$

Esta expresión describe como la energía converge a medida que adicionamos sucesivas funciones s, p, d, f, y así sucesivamente, a átomos esféricos.

Petersson y col. Han extendido esta formulación bielectrónica de convergencia asintótica a átomos de muchos electrones. Ellos notaron que la energía de correlación Møller-Plesset de segundo orden para un sistema de muchos electrones puede escribirse como la suma de energías pares, cada una describiendo el efecto energético de la correlación electrónica entre pares de electrones:

$$\begin{aligned} E^{(2)} &= \sum_{i,j} e_{ij}^{(2)} = \sum_{i,j} \sum_{a,b}^{occ, virt} C_{ij}^{ab} V_{ij}^{ab} \\ V_{ij}^{ab} &= \langle ij | (\Delta r_{12})^{-1} | ab \rangle \\ C_{ij}^{ab} &= \frac{V_{ij}^{ab}}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b} \end{aligned} \quad (66)$$

Donde los  $V_{ij}^{ab}$  son elementos de la matriz Hamiltoniana que acoplan orbitales  $i$  y  $j$  con orbitales virtuales  $a$  y  $b$ .  $C_{ij}^{ab}$  son los coeficientes de la función de onda de primer orden.

Para los pares de electrones  $\alpha\beta$ , la matriz coeficiente  $\mathbf{C}$  puede diagonalizarse, dando como resultado la expansión de las energías pares: *el orbital natural par (PNO)*.

$$\alpha\beta e_{ij}^{(2)} = \sum_a^{PNO} C_{ij}^{aa} V_{ij}^{aa} \quad (67)$$



Se ha demostrado que en la forma orbital natural, la convergencia asintótica de  ${}^{\alpha\beta} e_{ij}^{(2)}$  tiene la siguiente forma, resultando en el límite CBS,  $e_{ij}^{(2)}(CBS)$ :

$${}^{\alpha\beta} e_{ij}^{(2)}(CBS) = \lim_{N \rightarrow \infty} {}^{\alpha\beta} e_{ij}^{(2)}(N) - \left( \frac{25}{512} \right) {}^{\alpha\beta} f_{ij} (N + \delta_{ij})^{-1} \quad (68)$$

$${}^{\alpha\beta} e_{ij}^{(2)}(N) = \sum_{a=2}^N \mathbf{C}_{ij}^{aa} \mathbf{V}_{ij}^{aa}$$

$f$  es el *factor de traslape*, y proporciona la atenuación exacta de los pares interorbitales relativos a los pares intraorbitales para un modelo que involucre dos iones semejantes a helio infinitamente separados.

El parámetro  $\delta_{ij}$  sirve para retener la consistencia de tamaño en la extrapolación CBS para valores finitos de  $N$ . Pueden obtenerse energías pares CI,  ${}^{\alpha\beta} e_{ij}^{(\infty)}(N)$ , por diagonalización del Hamiltoniano del par CI:

$$\langle \phi_{ij}^{ab} | \mathbf{H} | \phi_{ij}^{cd} \rangle \quad (69)$$

Donde  $\phi_{ij}^{ab}$  es una configuración en la cual los orbitales ocupados  $i$  y  $j$  son reemplazados por orbitales virtuales  $a$  y  $b$ . Se ha demostrado que las energías pares de orden infinito resultantes convergen en el límite CBS de acuerdo a la siguiente expresión:

$${}^{\alpha\beta} e_{ij}^{\infty}(CBS) = \lim_{N \rightarrow \infty} {}^{\alpha\beta} e_{ij}^{(\infty)}(N) - \left[ \sum_{a=1}^N \mathbf{C}_{ij}^{a_i, a_j} \right]^2 \left( \frac{25}{512} \right) {}^{\alpha\beta} f_{ij} (N + \delta_{ij})^{-1} \quad (70)$$

La suma sobre los coeficientes CI es un *factor de interferencia* que resulta del hecho de que las energías pares CI convergen más rápido que las energías pares de segundo orden.

Los modelos químicos CBS hacen la corrección resultante de esas extrapolaciones a la energía de correlación de segundo orden (MP2):

$$\Delta E^{(2)} = \sum_{ij} \left[ e_{ij}^{(2)}(CBS) - e_{ij}^{(2)}(N) \right] \quad (71)$$

Una corrección de orden infinito se hace de manera similar a las energías MP4 o QCISD(T) (energías CI completas aproximadas):

$$\Delta E^{(\infty)} = \sum_{ij} \left\{ \left[ \sum_{\mu_{ij}}^{N_{virt}+1} \mathbf{C}_{\mu_{ij}} \right]^2 \left[ e_{ij}^{(2)}(CBS) - e_{ij}^{(2)}(N) \right] \right\} \quad (72)$$

Debido a que la cúspide interelectrónica es difícil de describir bien con funciones base monoeléctricas, las energías de correlación pares convergen mucho más lentamente que las energías SCF (como  $N^{-1}$ ; las energías pares  $\alpha\alpha$  y  $\beta\beta$  (triplete) convergen como  $N^{-5/3}$ ). Este hecho hace muy benéfico el uso de extrapolaciones CBS de la energía de correlación en términos tanto de exactitud como de costo computacional.

### III-3.7. [Análisis de población](#)<sup>168</sup>

Debido a que la carga atómica no es un observable mecánico-cuántico, todos los métodos para calcularla son necesariamente arbitrarios. El análisis poblacional de Mulliken calcula las cargas distribuyendo el solapamiento orbital entre los dos átomos involucrados. El análisis poblacional natural se realiza en términos de unidades de “enlazamiento” del par electrónico localizado. Es un análisis más detallado que incluye el número de electrones core, electrones de valencia, y electrones Rydberg, localizados en orbitales difusos. Este análisis también distribuye la carga sobre cada átomo entre los orbitales atómicos<sup>163</sup>.

Un método ampliamente usado (y ampliamente criticado) para analizar las funciones de onda SCF, es el análisis de población introducido por Mulliken. Propuso un método que distribuye los electrones de una molécula de  $n$  electrones en poblaciones netas  $n_r$  para las funciones de base  $\chi_r$ , y en poblaciones de solapamiento  $n_{r-s}$  para todos los posibles pares de funciones de base.

Para la serie de funciones de base  $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_b$ , cada OM  $\phi_i$  tiene la forma

$$\phi_i = \sum_s c_{si} \chi_s = c_{1i} \chi_1 + c_{2i} \chi_2 + \dots + c_{bi} \chi_b \quad (73)$$

Para simplificar, supondremos que los  $c_{si}$  y las  $\chi_s$  son reales. La densidad de población asociada a cada electrón en  $\phi_i$  es

$$|\phi_i|^2 = c_{1i}^2 \chi_1^2 + c_{2i}^2 \chi_2^2 + \dots + 2c_{1i} c_{2i} \chi_1 \chi_2 + 2c_{1i} c_{3i} \chi_1 \chi_3 + 2c_{2i} c_{3i} \chi_2 \chi_3 + \dots \quad (74)$$

Integrando esta ecuación para el espacio tridimensional y usando el hecho de que  $\phi_i$  y las  $\chi_s$  están normalizadas, tenemos

$$1 = c_{1i}^2 + c_{2i}^2 + \dots + 2c_{1i} c_{2i} S_{12} + 2c_{1i} c_{3i} S_{13} + 2c_{2i} c_{3i} S_{23} + \dots \quad (75)$$

Donde las  $S$  son las integrales de solapamiento  $S_{12} = \int \chi_1 \chi_2 dv_1 dv_2$ , etc. Mulliken propuso que los términos de (75) fueran distribuidos como sigue. Un electrón del OM  $\phi_i$  contribuye con  $c_{2i}^2$  a la población neta de  $\chi_1$ , etc., y contribuye con  $2c_{1i} c_{2i} S_{12}$  a la población de solapamiento entre  $\chi_1$  y  $\chi_2$ , con  $2c_{1i} c_{3i} S_{13}$  a la población de solapamiento entre  $\chi_1$  y  $\chi_3$ , etc.

Sea  $n_i$  los electrones del OM  $\phi_i$  ( $n_i = 0, 1, 2$ ), y simbolizamos con  $n_{r,i}$  y  $n_{r-s,i}$  las contribuciones de los electrones del OM  $\phi_i$  a las poblaciones netas en  $\chi_r$  y las de solapamiento entre  $\chi_r$  y  $\chi_s$ , respectivamente. Tenemos

$$n_{r,1} = n_i c_{ri}^2, \quad n_{r-s,1} = n_i (2c_{ri}c_{si}S_{rs}) \quad (76)$$

Sumando para todos los OM ocupados, obtenemos la *población neta* de Mulliken,  $n_r$ , en  $\chi_r$ , y la *población de solapamiento*,  $n_{r-s}$ , para el par  $\chi_r$  y  $\chi_s$ , como

$$n_r = \sum_i n_{r,i} \quad \text{y} \quad n_{r-s} = \sum_i n_{r-s,i} \quad (76)$$

La suma de las poblaciones neta y de solapamiento es igual al número total de electrones de la molécula

$$\sum_r n_r + \sum_{r>s} \sum_s n_{r-s} = n. \quad (76)$$

Para decidir cuando es enlazante el OM  $\phi_i$  en una molécula covalente, examinamos la suma de las contribuciones a la población de solapamiento,  $n_{r-s,i}$  con las que las funciones base  $\chi_r$  y  $\chi_s$  están ligadas a los diferentes átomos. Si esta contribución a la población de solapamiento interatómica es sustancialmente positiva, el OM es enlazante; si es sustancialmente negativa, el OM es antienlazante. Si es cero o próxima a cero, el OM es no enlazante.

En lugar de distribuir los electrones entre las poblaciones netas para las funciones base y entre las poblaciones de solapamiento para las parejas de funciones base, es conveniente para algunos propósitos, distribuir los electrones entre las funciones base solamente, sin población de solapamiento. Mulliken propuso que esto se hace desdoblado cada población de solapamiento  $n_{r-s}$  por igual entre las funciones base  $\chi_r$  y  $\chi_s$ . Para Cada función base  $\chi_r$ , esto da una *población*

bruta  $N_r$  en  $\chi_r$ , que es igual a la población neta  $n_r$  más la mitad de la suma de las poblaciones de solapamiento entre  $\chi_r$  y las otras funciones base

$$N_r = n_r + \frac{1}{2} \sum_{s \neq r} n_{r-s} \quad (77)$$

La suma de todas las poblaciones brutas es igual al número total de electrones de la molécula

$$\sum_{r=1}^b N_r = n. \quad (78)$$

La suma de las poblaciones brutas para todas las funciones base centradas en el átomo B da la *población atómica bruta*  $N_B$  para el átomo B

$$N_B = \sum_{r \in B} N_r. \quad (79)$$

Donde la notación  $r \in B$  denota todas las funciones base centradas en el átomo B. Con la condición de que todas las funciones base estén centradas en los átomos (lo cual es cierto usualmente), la suma de las poblaciones atómicas brutas es igual al número de electrones de la molécula. La *carga atómica neta*  $q_B$ , sobre el átomo B con número atómico  $Z$  se define como

$$q_B \equiv Z_B - N_B. \quad (80)$$

Una mejora del análisis de población de Mulliken (MPA) es el *análisis de población natural* (NPA), que utiliza ideas relacionadas con los orbitales naturales. Aquí, primero se calculan una serie de orbitales atómicos naturales ortonormales (NAO) a partir de bases de OA  $\chi_r$ . Los NAO se usan entonces, para calcular la serie de orbitales de enlace naturales ortonormales (NBO), donde cada

NBO ocupado se clasifica como core, par solitario u orbital de enlace. Usando estos NBO, se lleva a cabo el análisis de población. Las cargas atómicas netas NPA muestran menor dependencia de la base que las que provienen del análisis de población de Mulliken.

### **Orbitales naturales de enlace (NBO)<sup>214</sup>**

Los NBO's son orbitales localizados de pocos centros ("pocos" se refiere normalmente a 1 o 2, pero ocasionalmente pueden ser más) que describen el patrón de enlace molecular de tipo Lewis de pares electrónicos (o de electrones individuales en el caso de capa abierta) de una manera óptimamente compacta. De manera precisa, los NBO's son un conjunto ortonormal de orbitales localizados de "máxima ocupación" cuyos miembros principales  $N/2$  (o miembros  $N$  en el caso de capa abierta) dan una descripción de tipo Lewis lo más exacta posible para la densidad total de  $N$  electrones.

Ni la forma de los enlaces híbridos ni las posiciones de enlaces localizados y pares solitarios son predeterminadas. Más bien, el programa NBO investiga todas las posibles maneras de dibujar los enlaces y pares solitarios para el patrón de enlace variacionalmente óptimo que coloca a la máxima ocupación (porcentaje más alto de la densidad electrónica total) en los NBO's principales  $N/2$  de tipo Lewis (normalmente  $>99.9\%$  para moléculas orgánicas comunes. Los NBO's de tipo Lewis determinan la representación de la función de onda como la *estructura natural de Lewis* (NLS) localizada, en tanto que los NBO's remanentes de tipo "no Lewis" completan la extensión de la base y describen los "efectos de deslocalización" residuales (por ejemplo, desviaciones de una estructura de Lewis localizada sencilla). Así, los NBO's proporcionan una descripción tipo enlace-valencia de la función de onda, estrechamente ligada a los conceptos clásicos de estructura de Lewis. Como es el caso de los NAO, la única entrada para los algoritmos NBO es la función de onda molecular  $\Psi$ , tal que la representación de la estructura de Lewis determinada numéricamente es "natural" a  $\Psi$  por sí misma.

#### IV. OBJETIVOS

- Realizar cálculos mecánico-cuánticos usando el método DFT híbrido de un parámetro mPW1PW y el potencial de core efectivo (ECP) de Hay y Wadt con el conjunto de bases LanL2DZ para obtener la geometría molecular de una serie de compuestos de Pt (II) y (IV) con actividad antitumoral que hayan entrado a estudios clínicos en humanos. Dicha información será útil para futuros estudios de relación estructura-actividad dirigidos hacia el diseño de nuevos compuestos con actividad terapéutica mejorada.
- Obtener propiedades moleculares de los compuestos de Pt como son; la energía de equilibrio de la molécula, el momento dipolar y las cargas atómicas de Mulliken y NBO.
- Comparar los ángulos y longitudes de enlace de las geometrías optimizadas de los compuestos de Pt con datos cristalográficos del monocristal obtenidos por difracción con rayos X.
- Generar el patrón de difracción con rayos X en polvos (XRPD) del oxaliplatino a partir de las coordenadas atómicas obtenidas teóricamente y comparar con el difractograma experimental y el generado a partir de los datos cristalográficos del monocristal.

## V. METODOLOGÍA

### Métodos computacionales

Los cálculos DFT realizados en este estudio están basados en el método funcional de densidad de Kohn-Sham (implementado en el programa de estructura electrónica molecular *Gaussian*<sup>177-178</sup>).

Se aplicó el modelo híbrido de un parámetro mPW1PW introducido por Adamo y Barone, el cual es un funcional de un parámetro tipo Becke acoplado con el funcional de intercambio Perdew-Wang modificado y el funcional de correlación<sup>137</sup>.

Se usó un potencial de core efectivo (ECP), que sustituye los orbitales del core más interno del átomo de platino en base a un cálculo que incluye efectos relativistas, siendo esto muy importante en cálculos *ab initio* para átomos pesados. Este ECP se debe a Hay y Wadt<sup>105-105, 161</sup> (de *Los Álamos Laboratory*), y se refiere al conjunto de bases LanL2DZ, el cual emplea el conjunto de bases de valencia (8s6p3d)/[5s3p2d]-GTO para el átomo de platino. La capa de electrones de valencia para el platino incluye orbitales  $n = 5(s,p,d)$  y  $n = 6(s)$ .

Para este estudio se optimizaron cinco posibles configuraciones para el cisplatino<sup>67</sup> (que difieren en las posiciones de los átomos de hidrógeno), bajo restricciones impuestas por los grupos puntuales: dos de  $C_{2v}$ , otros dos de  $C_s$ , y uno de simetría  $C_2$ . Para el resto de las moléculas dentro de este estudio no fueron impuestas restricciones a la estructura.

Se optimizó la geometría de las moléculas haciendo el cálculo DFT a un estado basal, con función de onda de capa cerrada usando el método DFT mPW1PW con el conjunto de bases LanL2DZ, con carga neutra (con excepción del compuesto TRK-710 que es un catión



monovalente) y multiplicidad de espín singulete, se escribe la conectividad y se realiza un análisis completo de la población de orbitales atómicos naturales.

### **Equipo de cómputo**

Los cálculos fueron ejecutados con el programa *Gaussian 98* corrido en la supercomputadora de la UNAM, *ORIGIN 2000* con 32 procesadores, mediante una estación de trabajo *Silicon Graphics Octane* con 2 procesadores de 600 MHz y 4 Gb en RAM. Además, unos cálculos se ejecutaron con *Gaussian 03W* auxiliado con *GaussView*, dichos programas fueron corridos en un PC *Dell Pentium IV* a 2.8 GHz y 714 Gb en RAM.

### **Criterio de selección de compuestos de platino para este estudio**

La tabla III incluye los fármacos de platino que actualmente están siendo estudiados clínicamente, los que ya han sido aprobados, ya sea a nivel mundial o regional; y algunos que fueron abandonados durante los estudios clínicos. Esta tabla incluye compuestos de platino (II) y (IV) clásicos y compuestos misceláneos.

Para este estudio se seleccionaron 11 compuestos, algunos que ya fueron aprobados clínicamente o que actualmente se encuentran en estudios clínicos sin que éstos hayan sido abandonados: cisplatín, carboplatín, oxaliplatín, nedaplatín, lobaplatín, JM-216, L-NDDP, Cycloplatam, SKI 2053R, ZD0473, TRK-710 y JM-216. Todos estos son compuestos de platino (II) clásicos con excepción del JM-216 que es un compuesto clásico de platino (IV).

También fueron incluidos 5 compuestos que fueron abandonados durante estudios clínicos: 4 compuestos clásicos de Pt (II): zeniplatín, enloplatín, DWA2114R (miboplatín) y CI-973 y uno clásico de Pt (IV): ormaplatín.

No se incluye el BBR3464 que es un complejo de Pt trinuclear no clásico ni el AP5280, que aunque se considera dentro de la categoría de compuestos de Pt clásicos, la molécula es muy compleja y representa dificultades para los cálculos al nivel de teoría que se pretende utilizar. Tampoco consideramos el SPI-77, ya que éste es una formulación liposomal del cisplatino.

**Tabla 3. Situación clínica actual de algunos compuestos de platino antitumorales**

Compuesto	Estructura	Toxicidad limitante	Estatus clínico
Cisplatin (CDDP)	1	Nefrotoxicidad	Aprobado a nivel mundial
Carboplatin (CBDCA; JM-8)	2	Mielosupresión (trombocitopenia)	Aprobado a nivel mundial
Oxaliplatin ( <i>l</i> -OHP)	3	Neuropatía	Aprobado en más de 60 países
Nedaplatin (254-S)	4	Mielosupresión	Aprobado en Japón
Lobaplatin (D-19466)	5	Trombocitopenia	Aprobado en China
JM-216 (satraplatin)	7	Mielosupresión	Fase III
L-NDDP (aroplatin)	28	Neutropenia, trombocitopenia	Fase II
Cycloplatin	29	Mielosupresión	Fase II
SKI 2053R	6	Hepatoxicidad, mielosupresión, nefrotoxicidad	Aprobado en Corea del Sur
ZD0473 (AMD473)	8	Aún no determinada	Fase III
BBR3464	31	Neutropenia, náusea y vómito	Fase II
SPI-77 (CDDP liposomal)	-	Aún no determinada	Fase II
TRK-710	30	Aún no determinada	Fase I
AP5280	32	Aún no determinada	Fase I
Ormaplatin	9	Neurotoxicidad periférica impredecible	Abandonado
Zeniplatin	27	Mielosupresión, nefrotoxicidad	Abandonado
Enloplatin	26	Nefrotoxicidad	Abandonado
Miboplatin (DWA2114R)	25	Mielosupresión	Abandonado
CI-973 (NK-121)	24	Mielosupresión	Abandonado

## **Cálculos realizados**

Se optimizaron las geometrías de las moléculas y se obtuvo su energía E(RmPW+HF-PW91) el gradiente normalizado de la raíz cuadrada media (RMS Gradient Norm) y el momento dipolar. A partir de las estructuras optimizadas se obtuvieron los parámetros geométricos de ángulos y longitudes de enlace. Se realizó un análisis comparativo de la geometría obtenida teóricamente contra datos experimentales reportados en la literatura para cisplatín, carboplatín y oxaliplatín.

Por otra parte, se calcularon también las cargas atómicas de los compuestos tanto por análisis poblacional de Mulliken como por orbitales naturales de enlace (NBO's).

## **Análisis de difracción de rayos X en polvos (XRPD) del oxaliplatín**

Se realizó un análisis por difracción de rayos X en polvos (XRPD) de una muestra de oxaliplatín, y se comparó con los datos de la estructura cristalina obtenida por cristalografía de rayos X monocristal reportados en la literatura<sup>208</sup> y con las coordenadas atómicas teóricas obtenidas en este estudio. Este análisis se ejecutó en un Difractómetro de rayos X Marca Bruker Modelo D8 Advance, con monocromador de grafito en el haz secundario y configuración Theta-Theta.

El estudio de XRPD fue realizado en el Laboratorio de Refinamiento de Estructuras Cristalinas del Instituto de Física de la UNAM.

## VI. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

### GEOMETRÍA MOLECULAR

La primera parte de este trabajo consistió en reproducir los cálculos mPW1PW/LanL2DZ realizados por Wysokinski y Michalska<sup>67</sup> con el programa *Gaussian 98*<sup>177</sup> para el cisplatino y el carboplatino, pero con el programa *Gaussian 03W*<sup>178</sup>. En la **Tabla 4** y la **Tabla 5** se muestran las comparaciones para el cisplatino y el carboplatino respectivamente,

**Tabla 4. Comparación de resultados para el cisplatino entre diferentes versiones de *Gaussian***

Programa	r(Pt-N)	r (Pt-Cl)	∠(N-Pt-N)	∠(Cl-Pt-Cl)
<b>Gaussian 98</b>	2.085	2.386	99.2	96.3
<b>Gaussian 03W</b>	2.08602	2.38581	99.194	96.233

**Tabla 5. Comparación de resultados para el carboplatino entre versiones de *Gaussian***

Resultado	r(Pt-N)	r (Pt-O)	∠(O-Pt-N)	∠(O-Pt-O')	∠(N-Pt-N')	∠(O-Pt-N')
<b>Gaussian 98</b>	2.082	1.993	78.9	96.8	105.4	175.1
<b>Gaussian 03W</b>	2.08156	1.99234	78.869	96.818	105.364	175.088

Una vez que se reprodujeron los resultados de la literatura, se procedió a la optimización del resto de los compuestos. Se presenta en la **Tabla 6** la energía en equilibrio para los compuestos estudiados, junto con el gradiente normalizado de la raíz cuadrada media y el momento dipolar. En la **Tabla 7** se presentan los parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace de los compuestos de Pt (II) y en la **Tabla 8** se muestran los resultados para los compuestos de Pt (IV).

**Tabla 6. Propiedades moleculares de las geometrías optimizadas de los compuestos de Pt**

Compuesto	Energía (au)	Energía (Kcal/mol) X10 <sup>3</sup>	RMS Gradient Norm (au X 10 <sup>-6</sup> )	Momento dipolar (debye)
Cisplatin (C <sub>2v</sub> )	-262.31491956	-164.6051	51.83	11.9054
Carboplatin	-765.29023787	-480.2269	8.72	13.7047
Oxaliplatin (1S,2S)	-842.68640871	-528.7937	15.65	20.3053
Oxaliplatin (1R,2R)	-842.68624292	-528.7936	12.88	20.3012
Nedaplatin	-535.30477278	-335.9088	17.03	11.8161
Lobaplatin	-768.64430594	-482.3316	3.18	12.5422
JM-216	-950.02954634	-596.1526	11.44	7.0150
L-NDDP	-1551.28098898	-973.4436	10.92	16.7865
Cycloplatam	-958.39861255	-601.4042	8.53	14.8124
SKI-2053	-1110.95530203	-697.1350	4.69	13.8818
ZD0473	-493.27052587	-309.5319	25.59	12.9911
TRK-710	-803.79332656	-504.3879	3.07	12.9719
Ormaplatin	-562.64135436	-353.0628	7.83	14.6062
Zeniplatin	-1110.93680497	-697.1234	8.86	19.9945
Enloplatin	-1113.13068760	-698.5001	4.67	14.8196
Miboplatin	-1037.94279624	-651.3190	3.47	16.0956
CI-973	-960.55805634	-602.7593	7.25	15.5137

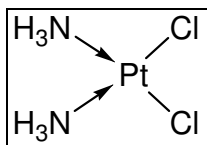
Tabla 7. Parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace) de los compuestos de Pt (II)

Compuesto	Ángulo de enlace								Longitud de enlace			
	N <sup>1</sup> -Pt-N <sup>2</sup>	X <sup>1</sup> -Pt-X <sup>2</sup>	N <sup>1</sup> -Pt-X <sup>1</sup>	N <sup>2</sup> -Pt-X <sup>2</sup>	N <sup>1</sup> -Pt-X <sup>2</sup>	N <sup>2</sup> -Pt-X <sup>1</sup>	N <sup>1</sup> -Pt	N <sup>2</sup> -Pt	X <sup>1</sup> -Pt	X <sup>2</sup> -Pt		
Cisplatin (C <sub>2v</sub> )	99.194	96.233	82.286	82.286	178.519	178.519	2.08602	2.08602	2.38581	2.38581		
Carboplatin	105.364	96.818	78.869	78.850	175.151	175.088	2.08156	2.08229	1.99234	1.99344		
Oxaliplatin (1S,2S)	83.699	83.699	96.307	96.328	179.669	179.617	2.07690	2.07706	1.99934	1.99945		
Oxaliplatin (1R,2R)	83.697	83.699	96.322	96.314	179.652	179.642	2.07697	2.07695	1.99942	1.99939		
Nedaplatin	106.501	86.961	84.211	82.326	171.173	169.288	2.10208	2.08448	1.99221	1.98147		
Lobaplatin	106.855	86.789	84.118	82.236	170.852	169.025	2.09432	2.08662	1.99745	1.99004		
L-NDDP	84.975	100.719	87.389	87.068	171.515	171.658	2.06601	2.06622	2.01144	2.00998		
Cycloplatam	99.995	103.852	78.199	77.706	175.359	176.214	2.00091	2.00496	2.07220	2.07110		
SKI 2053R	104.202	97.760	78.610	79.426	176.370	176.701	2.07982	2.07380	1.99845	1.99759		
ZD0473	95.899	94.776	82.724	86.597	177.483	178.467	2.08928	2.03445	2.39102	2.38023		
TRK-710	99.587	95.431	82.022	82.960	177.452	178.39	2.06627	2.06681	2.00770	2.00954		
Zeniplatin	90.923	96.366	86.347	86.325	176.844	176.949	2.05450	2.05495	1.99861	1.99936		
Enloplatin	95.893	96.795	83.622	83.687	179.467	179.210	2.06162	2.06232	1.99516	1.99682		
Miboplatin	95.120	94.587	82.452	87.841	177.037	177.539	2.05760	2.09050	2.00233	2.00535		
CI-973	102.775	96.629	79.784	80.725	175.770	176.643	2.06899	2.06790	1.99964	2.00029		

Tabla 8. Parámetros geométricos (longitudes y ángulos de enlace) de compuestos de Pt (IV)

JM-216										
$\angle(N^1-Pt-N^2)$	$\angle(X^1-Pt-X^2)$	$\angle(N^1-Pt-X^1)$	$\angle(N^2-Pt-X^2)$	$\angle(N^1-Pt-X^2)$	$\angle(N^2-Pt-X^1)$	$\angle(X^2-Pt-Y^1)$	$r(N^1-Pt)$	$r(X^1-Pt)$	$r(X^2-Pt)$	$r(Y^2-Pt)$
95.865	97.178	84.159	82.798	178.660	179.955	95.434	2.06283	2.40620	2.39854	
$\angle(N^1-Pt-Y^1)$	$\angle(N^1-Pt-Y^2)$	$\angle(N^2-Pt-Y^1)$	$\angle(N^2-Pt-Y^2)$	$\angle(X^1-Pt-Y^1)$	$\angle(X^1-Pt-Y^2)$	$\angle(X^2-Pt-Y^2)$	$r(N^2-Pt)$	$r(Y^1-Pt)$	$r(Y^2-Pt)$	
84.459	84.198	82.132	82.394	97.834	97.646	95.515	2.09351	2.02779	2.02773	
Ormaplatin										
$\angle(N^1-Pt-N^2)$	$\angle(X^1-Pt-X^2)$	$\angle(N^1-Pt-X^1)$	$\angle(N^2-Pt-X^2)$	$\angle(N^1-Pt-X^2)$	$\angle(N^2-Pt-X^1)$	$\angle(X^2-Pt-Y^1)$	$r(N^1-Pt)$	$r(X^1-Pt)$	$r(X^2-Pt)$	$r(Y^2-Pt)$
84.995	95.933	89.539	89.537	174.512	174.513	92.499	2.06855	2.37980	2.37981	
$\angle(N^1-Pt-Y^1)$	$\angle(N^1-Pt-Y^2)$	$\angle(N^2-Pt-Y^1)$	$\angle(N^2-Pt-Y^2)$	$\angle(X^1-Pt-Y^1)$	$\angle(X^1-Pt-Y^2)$	$\angle(X^2-Pt-Y^2)$	$r(N^2-Pt)$	$r(Y^1-Pt)$	$r(Y^2-Pt)$	
87.678	86.861	86.870	87.660	92.454	92.514	92.459	2.06856	2.41264	2.41267	

### CISPLATIN:



Se optimizaron cinco posibles confórmeros del *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$  (que difieren en las posiciones de los átomos de hidrógeno) bajo imposiciones de simetría hechas por los grupos puntuales: dos de simetría  $C_{2v}$  (**figura 3**), dos de  $C_s$  (**figura 4**) y una de  $C_2$  (**figura 5**).

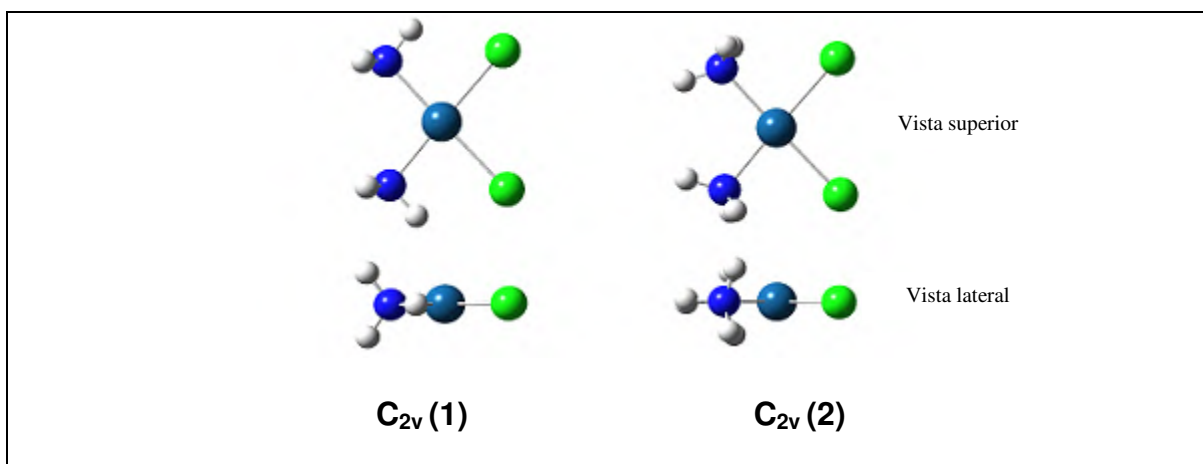


Figura 4. Confórmeros del cisplatin con simetría  $C_{2v}$

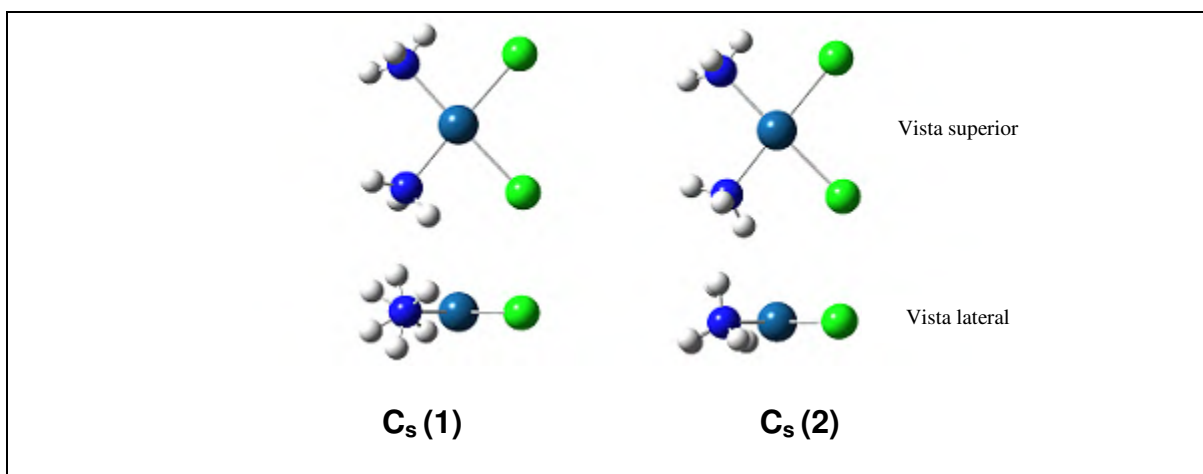


Figura 5. Confórmeros del cisplatin con simetría  $C_s$



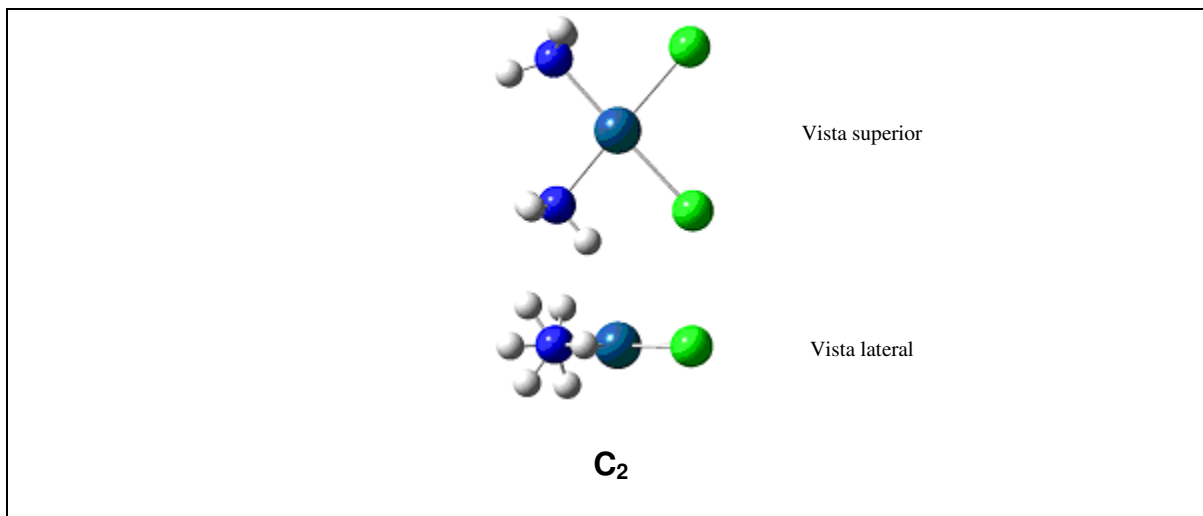


Figura 6. Conformeros del cisplatín con simetría  $C_2$

Tabla 9. Energías de las diferentes configuraciones del cisplatín

Simetría	Energía (a.u.)	Energía (Kcal/mol) $\times 10^3$	$\Delta E^*$ cal/mol
$C_{2v}$ (1)	-262.31491980	-164.60510	-
$C_s$ (1)	-262.31225073	-164.60343	1.67
$C_2$	-262.31225073	-164.60343	1.67
$C_{2v}$ (2)	-262.30997069	-164.60200	3.11
$C_s$ (2)	-262.30869583	-164.60120	3.91

\* Diferencia respecto a la energía correspondiente a la simetría  $C_{2v}$ (1). Sin corrección de punto cero.

De acuerdo a los resultados obtenidos (**tabla 9**), la estructura de más baja energía es la de simetría  $C_{2v}$  (1), en cuya configuración, los dos átomos de hidrógeno de los dos grupos amonio se encuentran dentro del plano molecular de los cuadrantes N-Pt-Cl.

En orden de energía, siguen a continuación las estructuras con simetrías  $C_s$  (1) y  $C_2$ , que resultan ser estados degenerados; en la primera, ningún átomo de hidrógeno se encuentra en el cuadrante N-Pt-Cl, pero estos están alternados; en la segunda, tenemos sólo un átomo de hidrógeno en el cuadrante N-Pt-Cl y están también alternados.

Posteriormente, tenemos la estructura con simetría  $C_{2v}$  (**2**), en la que los átomos de hidrógeno se encuentran alternados entre ellos, pero los átomos de hidrógeno que se encuentran en el plano N-Pt-Cl están hacia fuera de éste.

Por último, con la energía más alta tenemos la estructura con simetría  $C_s$  (**2**), en la que ningún átomo de hidrógeno se encuentra en el plano N-Pt-Cl y además todos están eclipsados entre ellos.

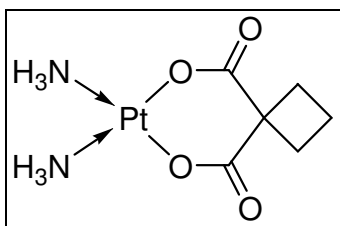
Haciendo comparación de los parámetros geométricos calculados con el análisis cristalográfico de rayos X del cisplatino (**Tabla 10**), notamos que las interacciones intermoleculares en el cisplatino sólido conducen a una distorsión significativa del esqueleto  $PtCl_2N_2$  (los dos enlaces Pt-N se reportan que son diferentes aproximadamente en 0.1 Å). Por lo tanto, los resultados experimentales para el cisplatino sólido no pueden servir como una prueba rigurosa para los estudios teóricos, a menos que el cálculo se haga en estado sólido. No obstante, la aparente discrepancia entre los valores teóricos y los experimentales se deben a que los cálculos teóricos en este estudio se hicieron *in vacuo*, es decir, para una molécula individual en fase gaseosa, mientras que el análisis de rayos X se aplicó al compuesto en estado sólido (monocristal), en el cual se dan lugar interacciones entre las diversas moléculas que componen a la celda unitaria. Aunque, los estudios teóricos realizados para el cisplatino por Wysokinski y Michalska<sup>67</sup> demostraron que el modelo usado en este trabajo rinde una buena correspondencia con los valores experimentales respecto a otros métodos, y lo consideran entre los mejores niveles de teoría para la predicción de geometrías moleculares para estudios de compuestos de platino.

**Tabla 10. Comparación de la geometría teórica vs experimental del cisplatino**

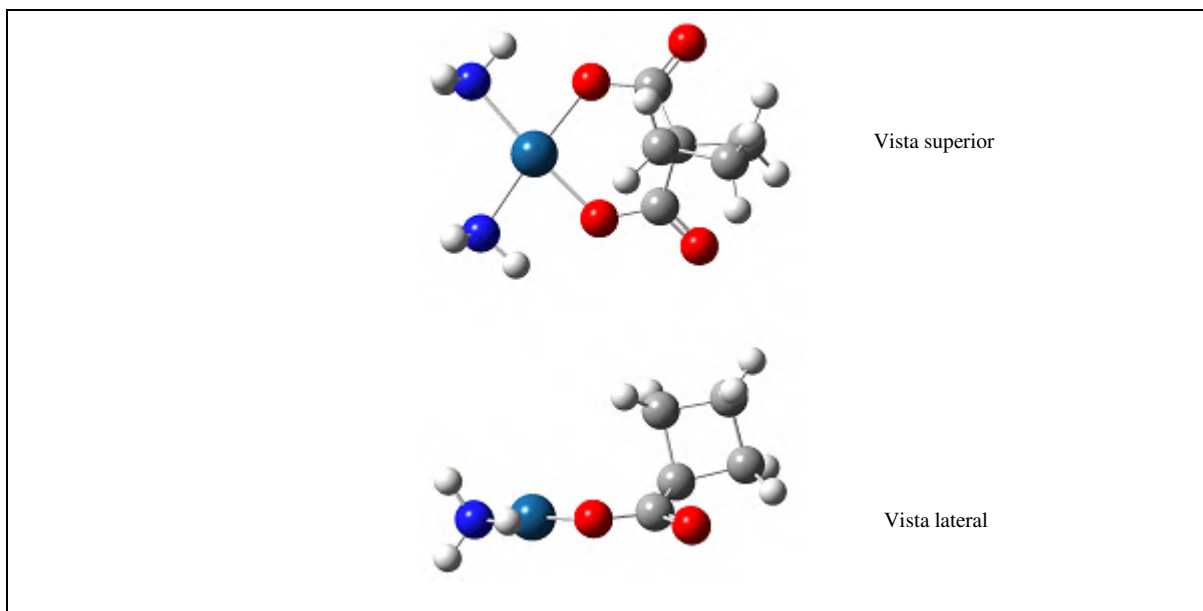
Resultado	$\angle(N-Pt-N)$	$\angle(Cl-Pt-Cl)$	$\angle(N-Pt-Cl)$	$r(N-Pt)$	$r(Cl-Pt)$
Experimental	87.0±1.5	91.9±0.4	92.0±1.0	2.01±0.04	2.33±0.01
Teórico	99.194	96.233	82.286	2.08602	2.38581

El ángulo N-Pt-N calculado ( $99.194^\circ$ ) es mucho mayor que el experimental ( $87^\circ$ ). También el ángulo Cl-Pt-Cl calculado ( $96.233^\circ$ ) es mucho mayor que el experimental ( $91.9^\circ$ ). Estos resultados indican que en una molécula aislada de cisplatino (en fase gaseosa) las interacciones intramoleculares N-H...Cl abren los ángulos N-Pt-N y Cl-Pt-Cl. La distancia calculada N-H...Cl de  $2.37832 \text{ \AA}$  y el ángulo de  $113.928^\circ$  indican un enlace de hidrógeno débil. Sin embargo, parece que en el cisplatino sólido, la interacción molecular o repulsión estérica entre moléculas vecinas llega a ser más importante que los enlaces de hidrógeno intramoleculares; por lo tanto, los valores experimentales de los enlaces N-Pt-N y Cl-Pt-Cl son más pequeños que los predichos teóricamente para la molécula libre.

#### CARBOPLATIN:



En el carboplatin (**2**) los átomos de cloro son reemplazados por grupos ciclobutan-dicarboxilato, mientras que los dos grupos amino están en posición *cis*. De acuerdo a los resultados teóricos obtenidos, el ambiente del átomo de platino es casi plano, y el anillo del quelato de seis miembros tiene una conformación de bote (**Figura 5, vista lateral**), que corresponde con los datos experimentales de difracción de rayos X medidos al cristal de carboplatino. Además, los cálculos teóricos revelan que el anillo de ciclobutano está ligeramente torcido, lo cual está soportado por los datos experimentales.



**Figura 7. Estructura de la geometría optimizada del carboplatin**

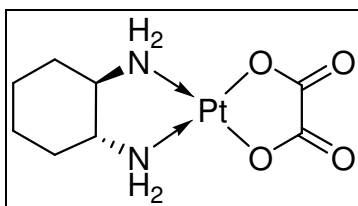
Como podemos ver, en la **Tabla 12**, se notan algunas diferencias entre los ángulos de enlace teóricos (molécula aislada) y los experimentales (estado sólido) de la esfera de coordinación. Para la molécula aislada, los cálculos teóricos arrojan que los ángulos N-Pt-N y O-Pt-O son mayores a los experimentales debido a que existen interacciones moleculares entre el H del ligando amoniac y el oxígeno del carboxilato dando lugar a un enlace débil de H en el cuadrante plano H-N-Pt-O. Por otra parte, para el carboplatin sólido, los datos cristalográficos experimentales indican que existe interacción intermolecular entre los grupos amoniac y los átomos de oxígeno del carboxilato de la molécula vecina en el carboplatino sólido.

**Tabla 11. Comparación de la geometría teórica vs experimental del carboplatin**

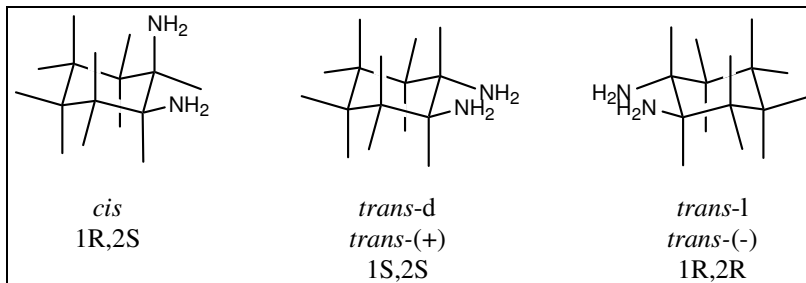
Resultado	$\angle(\text{O-Pt-N})$	$\angle(\text{O-Pt-O}')$	$\angle(\text{N-Pt-N})$	$\angle(\text{O-Pt-N}')$	r(N-Pt)	r(O-Pt)
Experimental	88.2	88.9	93.6	177.9	2.010	2.029
Teórico	78.869	96.818	105.364	175.151	2.08156	1.99234

Debe notarse en los resultados teóricos, que los enlaces Pt-N en el carboplatin (2.08156 Å) son más cortos que aquellos que en el cisplatin (2.08602 Å), esto podemos explicarlo analizando las cargas atómicas (**tabla 13**): en el carboplatin el átomo de platino tiene una carga NBO positiva (0.824) mayor que en el cisplatin (0.591), mientras que las cargas negativas sobre los átomos de nitrógeno es prácticamente la misma (-1.079), lo cual da como resultado que en el carboplatin al haber mayor separación de cargas entre estos átomos, el enlace sea más corto que en el cisplatin.

### OXALIPLATIN:



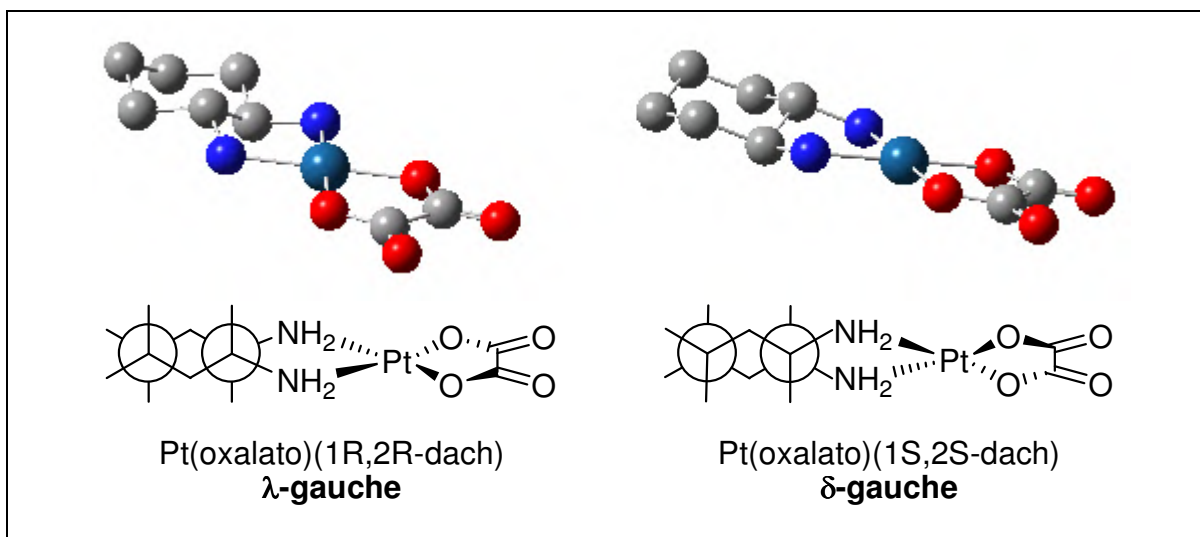
Este compuesto (**3**) tiene como ligando amino a 1,2-ciclohexandiamina (DACH). El ligando DACH tiene 3 formas isoméricas (**Figura 8**), dos de las cuales son isómeros ópticos uno del otro. Los primeros estudios de actividad<sup>208</sup> de este compuesto se condujeron con complejos preparados a partir de mezclas no resueltas. Los estudios posteriores que se realizaron con complejos preparados a partir de los isómeros separados mostraron que estos tienen actividades diferentes. Se encontró, por ejemplo, que los complejos  $[Pt(trans-l-DACH)]^{+2}$  (*1R,2R*) tienen una actividad ligeramente más alta que los correspondientes complejos de *trans-d-DACH* (*1S,2S*) o *cis-DACH* (*1R,2S*). En ambos isómeros *trans*, el plano de coordinación y el ciclohexano son casi coplanares, mientras que en el isómero *cis* son casi perpendiculares; por lo que se puede sugerir que los isómeros *trans* están favorecidos en el acercamiento al DNA, mientras que el anillo de ciclohexano de los complejos *cis-DACH* puede provocar un efecto estérico. Sin embargo, la diferencia de actividad entre los isómeros *trans* puede explicarse por diferencias en la unión al DNA debidas al carácter quiral tanto del complejo como de la cadena de DNA a la que se una.



**Figura 8. Formas isoméricas de la 1,2-ciclohexandiamina**

La geometría molecular obtenida muestra que el anillo de ciclohexano tiene una configuración de silla, con los dos grupos amino en posiciones ecuatoriales.

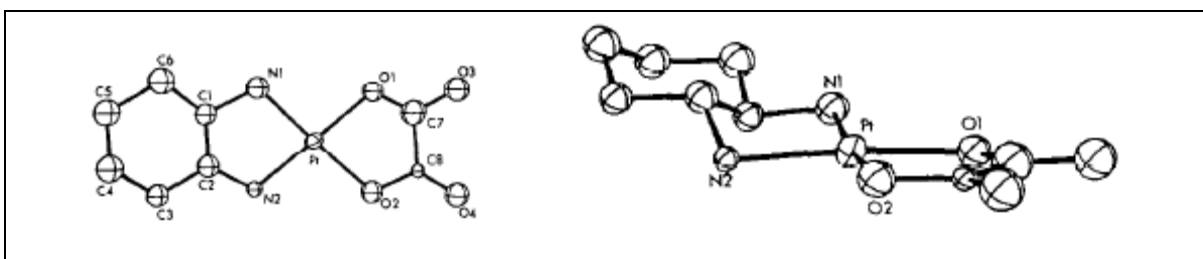
La conformación del anillo de quelatación en el oxaliplatín puede ser  $\lambda$  o  $\delta$ . Cuando los complejos son vistos desde el lado diamino del plano de coordinación, si se rota (por un ángulo  $<90^\circ$ ) la línea que conecta a los dos átomos de la cadena carbonada que une a los dos átomos de nitrógeno, para poder alinearse con el eje que conecta a los dos nitrógenos, en sentido de las manecillas del reloj, entonces la conformación es  $\lambda$ -gauche, o si se hace en sentido contrario corresponde a la  $\delta$ -gauche.



**Figura 9. Conformación de los isómeros ópticos del oxaliplatín**

La única diferencia entre los dos isómeros ópticos es conformacional (**figura 9**). El Pt(oxalato)(1*R*,2*R*-DACH) (*trans*-l-DACH) toma la forma  $\lambda$ -gauche, mientras que Pt(oxalato)(1*S*,2*S*-DACH) (*trans*-d-DACH) toma la forma  $\delta$ -gauche. Es probable que la conformación  $\lambda$ -gauche puede más acercarse fácilmente que la  $\delta$ -gauche al surco mayor de la hélice dextrógira de la molécula de DNA.

Los resultados experimentales de rayos X<sup>208</sup> (**Figura 10**) no muestran alguna característica estructural inusual o inesperada. Así, se confirma la naturaleza monomérica del oxaliplatino y muestra que el ligando oxalato se coordina en un modo de quelatación, a través de un átomo de oxígeno de cada uno de los grupos de ácido carboxílico.



**Figura 10. Configuración absoluta del oxaliplatino obtenida por rayos X**

Algunas diferencias son notables entre los ángulos y longitudes de enlace teóricos y los experimentales (**Tabla 12**), principalmente en el ligando oxalato (distancias O1-C7 y C7-O3 y ángulos C7-O1-Pt y C8-O2-Pt). Esto puede explicarse por lo expuesto anteriormente para el oxaliplatino en estado sólido en contraste con los resultados teóricos para la molécula aislada.

**Tabla 12. Comparación de la geometría teórica vs experimental del oxaliplatino**

Distancia	Experimental	Teórico	$\Delta_{\text{calc-exp}}$	Ángulo	Experimental	Teórico	$\Delta_{\text{calc-exp}}$
Pt-O1	2.01	1.99942	<b>0.01058</b>	O2-Pt-O1	82.5	83.669	<b>1.169</b>
Pt-O2	2.04	1.99939	<b>0.04061</b>	N1-Pt-O1	96.0	96.322	<b>0.322</b>
Pt-N1	2.06	2.07697	<b>0.01697</b>	N2-Pt-O1	175.6	179.642	<b>4.042</b>
Pt-N2	2.04	2.07695	<b>0.03695</b>	N1-Pt-O2	169.7	179.652	<b>9.952</b>
O1-C7	1.21	1.35444	<b>0.14444</b>	N2-Pt-O2	98.6	96.314	<b>2.286</b>
O2-C8	1.32	1.35438	<b>0.03438</b>	N2-Pt-N1	83.8	83.697	<b>0.103</b>
C7-C8	1.56	1.56002	<b>0.00002</b>	C7-O1-Pt	102.0	114.040	<b>12.040</b>
C7-O3	1.29	1.23238	<b>0.05762</b>	C8-O2-Pt	141.0	114.044	<b>26.956</b>
C8-O4	1.19	1.23240	<b>0.04240</b>	C8-C7-O1	122.0	114.124	<b>7.876</b>
N1-C1	1.54	1.50088	<b>0.03912</b>	O3-C7-O1	124.0	123.438	<b>0.562</b>
N2-C2	1.54	1.50088	<b>0.03912</b>	O3-C7-C8	114.0	122.438	<b>8.438</b>
C1-C2	1.49	1.53832	<b>0.04832</b>	C7-C8-O2	110.0	114.123	<b>4.123</b>
C1-C6	1.57	1.53304	<b>0.03696</b>	O4-C8-O2	124.0	123.439	<b>0.561</b>
C2-C3	1.51	1.53310	<b>0.02310</b>	O4-C8-C7	125.0	122.438	<b>2.562</b>
C6-C5	1.61	1.53934	<b>0.07066</b>	C1-N1-Pt	107.0	109.043	<b>2.043</b>
C3-C4	1.50	1.53933	<b>0.03933</b>	C2-N2-Pt	106.0	109.044	<b>3.044</b>
C5-C4	1.53	1.53780	<b>0.00780</b>	C2-C1-N1	107.0	108.214	<b>1.214</b>
				C6-C1-N1	105.0	114.237	<b>9.237</b>
				C6-C1-C2	111.0	110.914	<b>0.086</b>
				C1-C2-N2	103.0	114.641	<b>11.641</b>
				C3-C2-N2	114.0	113.642	<b>0.358</b>
				C3-C2-C1	111.0	110.905	<b>0.095</b>
				C5-C6-C1	106.0	110.830	<b>4.830</b>
				C4-C3-C2	111.0	110.583	<b>0.417</b>
				C4-C5-C6	112.0	111.452	<b>0.548</b>
				C5-C4-C3	111.0	111.453	<b>0.453</b>

Para analizar las diferencias entre los parámetros geométricos experimentales del oxaliplatino y los calculados se obtiene la media de todas las diferencias en porcentaje tanto de las longitudes de enlace como de los ángulos de enlace (% media total) usando las diferencias absolutas  $\Delta_{\text{calc-exp}}$  entre los valores calculados y los experimentales, tanto como para las longitudes como para los ángulos de enlace, de la siguiente manera:

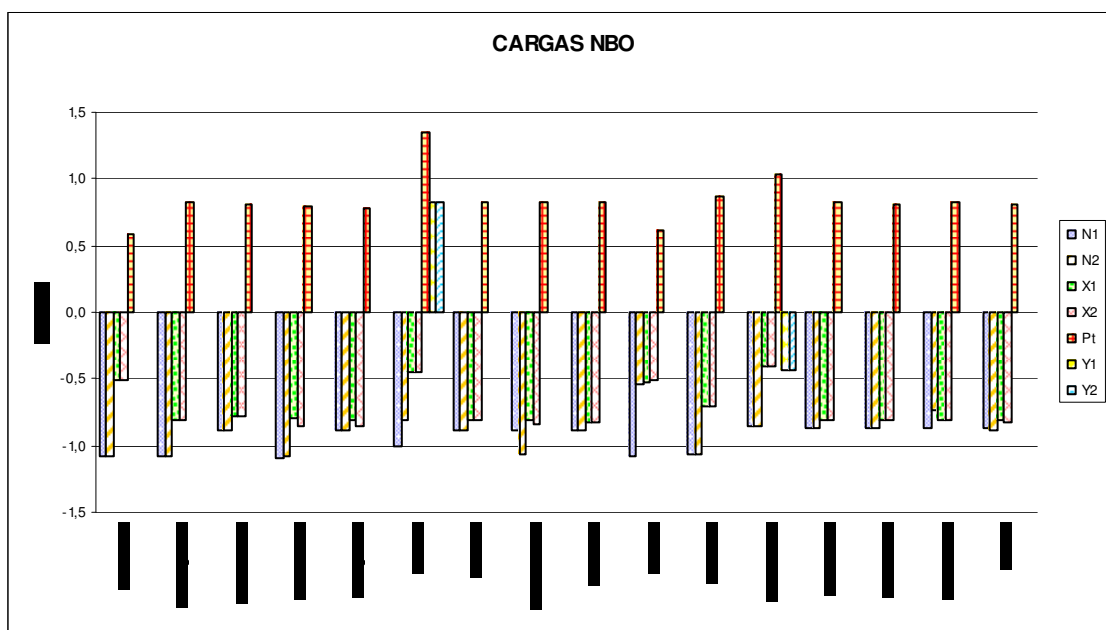
$$\% \_media \_total = \frac{100\%}{n} \left[ \sum^n \frac{\Delta_{\text{calc-exp}}}{\text{Valor}_{\text{exp}}} \right]$$



De esta forma, se obtiene una media de todas las diferencias en porcentaje de 3.34% que indica que la estructura calculada es muy parecida a la experimental. No obstante, la diferencia entre las estructuras puede deberse a las interacciones intermoleculares que se dan en la estructura cristalina del oxaliplatino, en contraste con la estructura teórica para la molécula *in vacuo* en estado gaseoso sin ninguna interacción intermolecular.

## CARGAS ATÓMICAS

En este estudio se realiza un análisis de cargas atómicas mediante un análisis poblacional de Mulliken y se compara con un análisis poblacional de orbitales naturales de enlace. Para todas las moléculas estudiadas la carga negativa se distribuye principalmente sobre los átomos de nitrógeno de las aminas no salientes que se encuentran en coordinación con el Pt, en virtud del par de electrones libres que tienen los átomos de N. En la **tabla 13** se muestran las cargas atómicas para los compuestos de este estudio y en la **figura 11** puede observarse el gráfico correspondiente.



**Figura 11.** Gráfico de distribución de cargas para diferentes compuestos de Pt

Las mayores cargas negativas para dichos átomos de N corresponden a grupos  $\text{NH}_3$  (cisplatino, carboplatino y nedaplatino con 2  $\text{NH}_3$ ; JM-216, cycloplatin y ZD0473 con 1  $\text{NH}_3$ ), disminuyendo el valor negativo con los átomos de N de aminas primarias, posteriormente los de aminas secundarias (oxaliplatino, lobaplatino, L-NDDP, SKI-2053, TRK-710, ormaplatino, zeniplatino y enloplatin con 2 N primarios; JM-216 y cycloplatin con 1 N primario y uno secundario); y finalmente con el menor valor negativo corresponde al nitrógeno de una amina terciaria (miboplatino con un nitrógeno terciario y uno primario) o aromática (ZD0473 con 1 N terciario aromático y uno secundario).

Para los ligandos salientes X, la carga negativa se distribuye en menor proporción, resultando que la menor carga negativa corresponde a ligandos cloruro en el ormaplatino, JM-216, cisplatino y ZD0473. Enseguida, tenemos al ligando 3-acetil-5-metil-2,4(3*H*,5*H*)-furandionato del TRK-710, pero hay que recalcar que la estructura corresponde a un catión monovalente con la carga positiva deslocalizada entre los carboxilatos, la cual provoca que se retire la densidad electrónica de los átomos de oxígeno ligados con el átomo de platino. Sigue en orden creciente de carga negativa el ligando de tipo carboxilato del oxaliplatino, que es un oxalato. Después con magnitud de carga negativa intermedia tenemos a zeniplatino, enloplatin, miboplatino y CI-973 con el ligando 1,1-ciclobutandicarboxilato. A estos le siguen L-NDDP con neodecanoato, SKI-2053 con malonato, nedaplatino con glicolato, cycloplatin con malato y lobaplatino con 2-hidroxipropanoato. Para el caso de carboplatino, con ciclobutandicarboxilato, la carga en los carboxilatos se hace más negativa que en zeniplatino, CI-973 y enloplatin con el mismo ligando, por efecto de los ligandos amoniacos que por su alta densidad electrónica actúan como electrodonadores y hacen que la carga negativa se distribuya en mayor proporción sobre los oxígenos del ligando saliente.

Para el átomo de Pt notamos que el valor más positivo de carga corresponde al catión TRK-710, que por la deslocalización de carga en el ligando saliente se retira densidad electrónica del átomo de platino. Por el contrario, el valor menos positivo para el Pt pertenece al ZD0473 que difiere del cisplatino con 2  $\text{NH}_3$ , en que tiene un ligando no saliente 2-metilpiridina y un amoniaco;

aquí el anillo aromático actúa como electroattractor, haciendo que la carga del Pt sea menor en ZD0473 que en cisplatino.

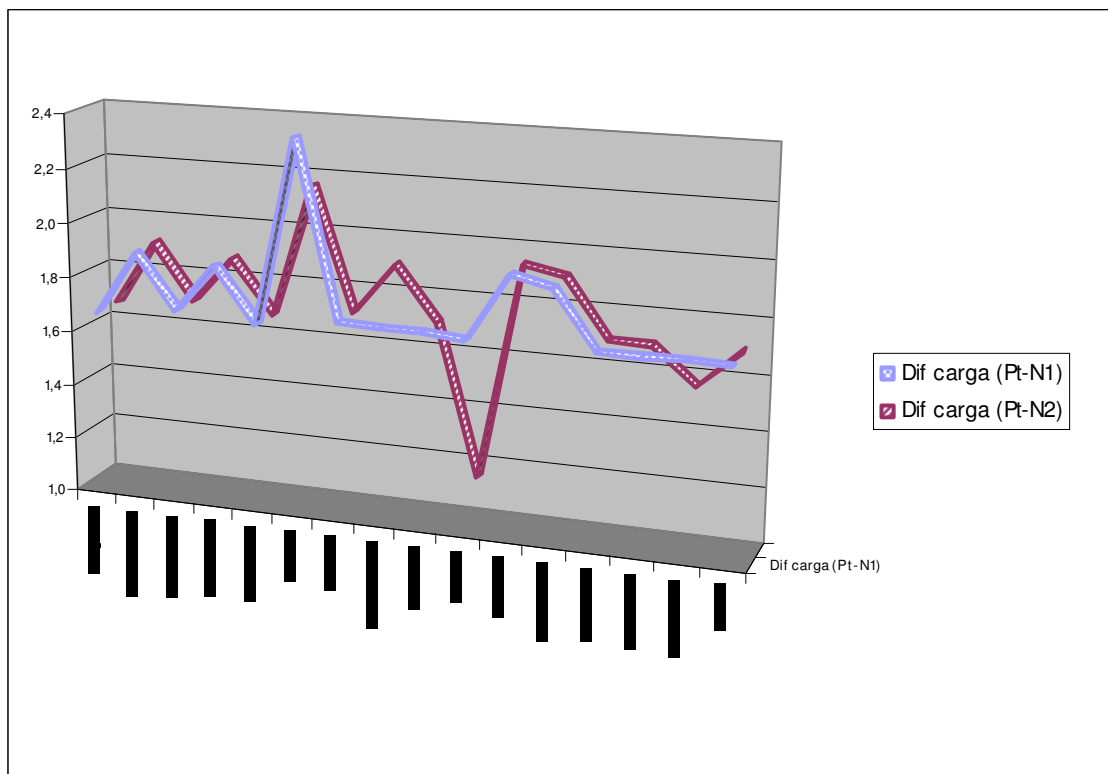
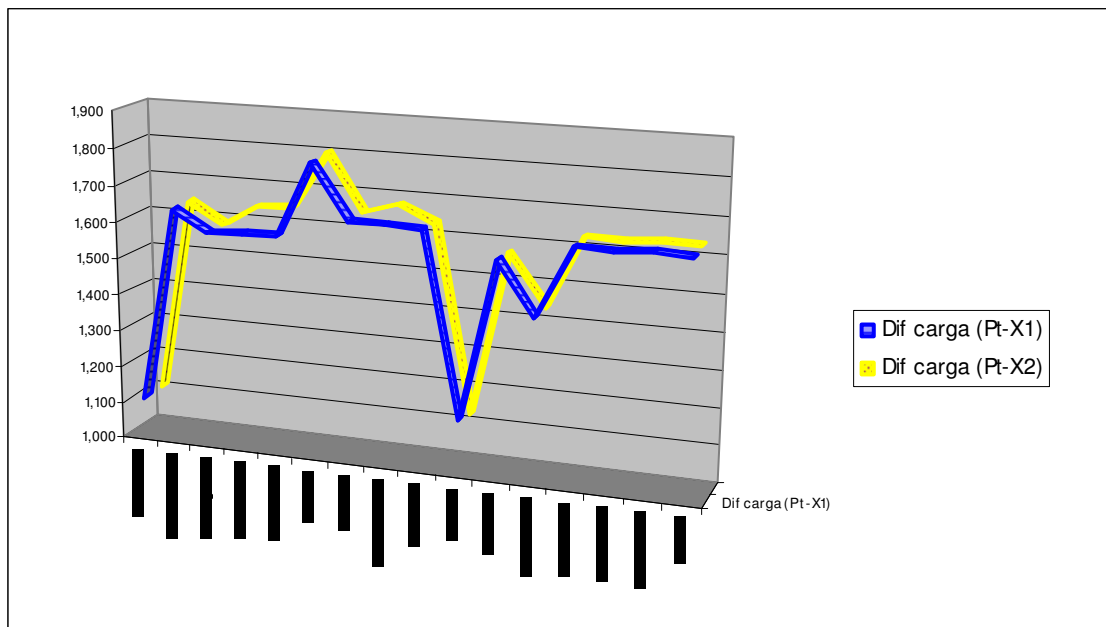


Figura 12. Diferencia de cargas NBO entre Pt y N



**Figura 13. Diferencia de cargas NBO entre Pt y X**

En JM-216, un compuesto de Pt(IV); podemos ver que el átomo de oxígeno en los ligandos axiales acetatos posee una carga positiva (0,820) en contraste con el ormaplatin, donde los ligandos son cloruros y el átomo tiene carga negativa (-0.434). El átomo de oxígeno unido al Pt en el ligando acetato presenta una carga positiva debido al efecto electroattractor del carbonilo adyacente. Sin embargo, el átomo de cloro presenta un efecto electrodonador confiriendo al átomo de Pt del ormaplatin una carga menos positiva (1.042) que el Pt que está unido al acetato en JM-216 (1.345).

Tabla 13. Cargas atómicas de los compuestos de Pt

Compuesto	Tipo de carga	Cargas atómicas							
		N1	N2	X1	X2	Pt	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	
Cisplatin		amoniaco	amoniaco	cloruro	cloruro				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.944 -1.078	-0.944 -1.078	-0.239 -0.517	-0.239 -0.517	0.033 0.591	-	-	-
Carboplatin		amoniaco	amoniaco	1,1-ciclobutandicarboxilato					
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.972 -1.079	-0.971 -1.078	-0.531 -0.815	-0.529 -0.815	0.589 0.824	-	-	-
Oxaliplatin		<i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-ciclohexandiamina		oxalato					
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.817 -0.889	-0.817 -0.889	-0.470 -0.773	-0.470 -0.773	0.558 0.811	-	-	-
Nedaplatin		amoniaco	amoniaco	glicolato					
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.980 -1.090	-0.977 -1.082	-0.514 -0.802	-0.561 -0.852	0.530 0.789	-	-	-
Lobaplatin		1,2-ciclobutandimetanamina		2-hidroxiopropanoato					
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.789 -0.890	-0.769 -0.890	-0.505 -0.805	-0.546 -0.858	0.482 0.787	-	-	-
JM-216		amoniaco	ciclohexanamina	cloruro	cloruro		acetato		
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.859 -1.012	-0.745 -0.815	-0.124 -0.448	-0.127 -0.456	0.169 1.345	0.492 0.820	0.493 0.820	
L-NDDP		<i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-ciclohexandiamina		neodecanoato					
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.806 -0.881	-0.811 -0.881	-0.509 -0.813	-0.497 -0.815	0.438 0.832	-	-	-
Cycloplatin		ciclopentanamina	amoniaco	malato					
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.833 -0.878	-0.969 -1.067	-0.523 -0.815	-0.550 -0.846	0.593 0.830	-	-	-

Tabla 13. Cargas atómicas de los compuestos de Pt (continuación)

Compuesto	Tipo de carga	Cargas atómicas							
		N1	N2	X1	X2	Pt	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2</sup>	
SKI-2053		2-(1-metiltetil)-1,3-dioxolano-4,5-dimetanamina			malonato				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.798 -0.887	-0.788 -0.882	-0.524 -0.824	-0.516 -0.818	0.571 0.818	- -	- -	
ZD0473		amoniaco	2-metilpiridina	cloruro	cloruro				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.941 -1.076	-0.417 -0.537	-0.235 -0.531	-0.225 -0.515	0.014 0.613	- -	- -	
TRK-710		<i>trans</i> -(1R,2R)-ciclohexandiamina	3-Acetil-5-metil-2,4-(3H,5H)-furanodionato						
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.959 -1.064	-0.961 -1.065	-0.402 -0.702	-0.477 -0.699	0.601 0.875	- -	- -	
Ormaplatin		<i>trans</i> -(1R,2R)-ciclohexandiamina		cloruro	cloruro				cloruro
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.717 -0.862	-0.717 -0.862	-0.089 -0.398	-0.089 -0.398	0.391 1.042	-0.126 -0.434	-0.126 -0.434	
Zeniplatin		2,2-Bis(aminometil)-1,3-propanodiol			1,1-Ciclobutandicarboxilato				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.794 -0.873	-0.794 -0.873	-0.496 -0.807	-0.496 -0.810	0.536 0.822	- -	- -	
Enloplatin		Tetrahidro-4H-piran-4,4-dimetanamina			1,1-Ciclobutandicarboxilato				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.798 -0.876	-0.798 -0.876	-0.501 -0.810	-0.501 -0.811	0.539 0.816	- -	- -	
Miboplatin		2-Pirrolidinmetanamina			1,1-Ciclobutandicarboxilato				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	R1NH2 -0.768 -0.874	RR'NH -0.649 -0.741	-0.498 -0.810	-0.502 -0.812	0.536 0.823	- -	- -	
CI-973		2-Metil-1,4-butandiamina			1,1-Ciclobutandicarboxilato				
	Cargas de Mulliken Cargas NBO	-0.774 -0.875	-0.786 -0.885	-0.496 -0.810	-0.517 -0.818	0.539 0.815	- -	- -	

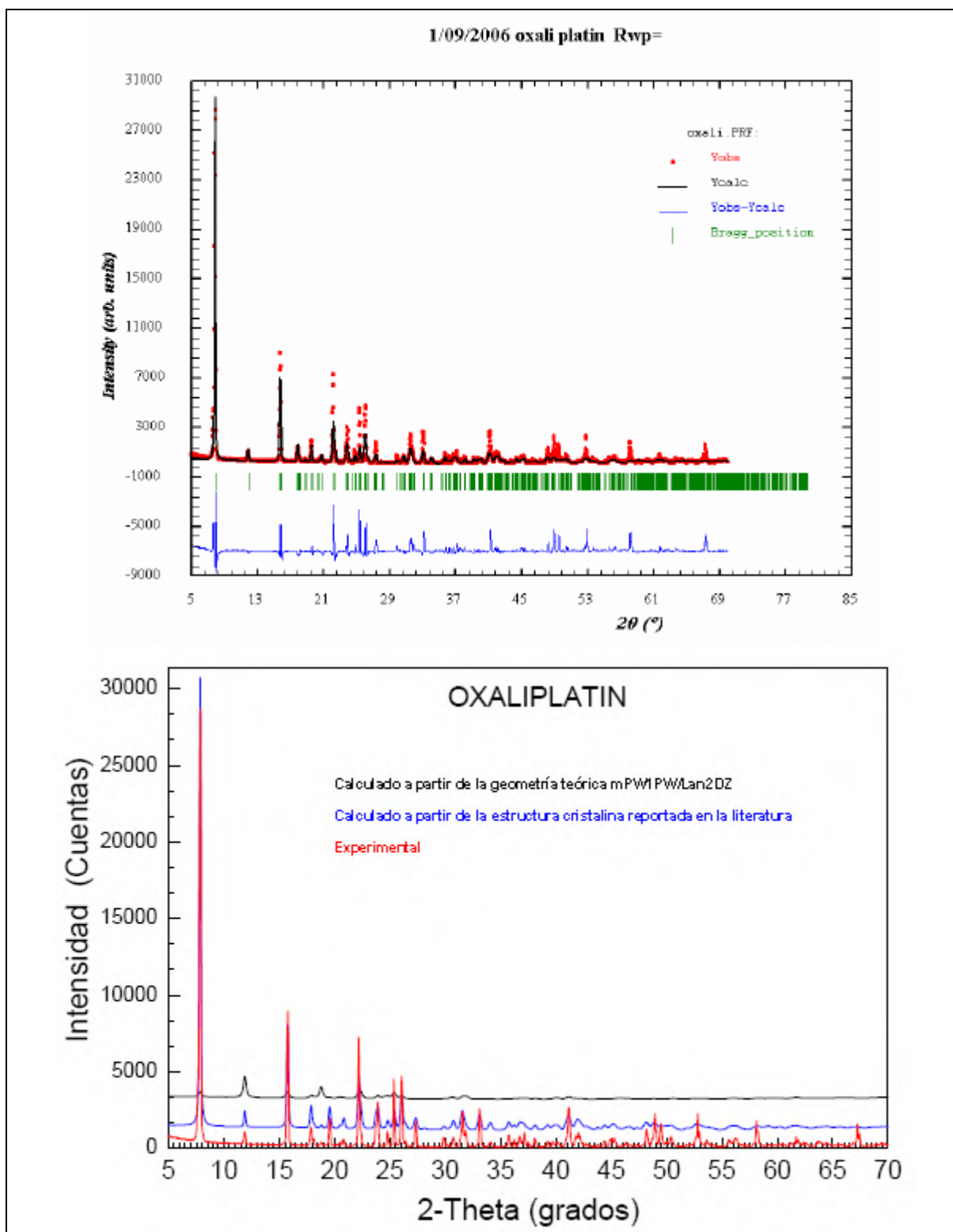
## DIFRACCION DE RAYOS X EN POLVOS (XRPD)

Es bien sabido, que para realizar un análisis estructural convencional es necesario contar con monocristales adecuados. Sin embargo, cuando no se cuenta con estos, los polvos microcristalinos pueden caracterizarse convenientemente usando difracción de rayos X en polvos (XRPD) y mediante cálculos obtener las coordenadas atómicas. Se ha demostrado que dicha técnica aunque limitada permite tener acceso a información estructural inaccesible por falta de un monocristal<sup>209-213</sup>.

En el presente trabajo, se generó un difractograma a partir de las coordenadas atómicas teóricas y se comparó contra el patrón de difracción experimental para una muestra de oxaliplatino y con el obtenido a partir de los datos reportados en la literatura de difracción de rayos X del monocristal.

Puede observarse en la **figura 14**, que el difractograma generado a partir de las coordenadas teóricas calculadas (fase gas, *in vacuo*) en este estudio no difieren significativamente del experimental ni del obtenido con las coordenadas atómicas de la estructura del monocristal. Aunque las intensidades son mucho menores, los picos observados entre 0 a 45 2-Theta (grados) son los mismos. En contraste con el cisplatino, el método DFT mPW1PW/LanL2DZ puede proporcionar adecuada información estructural para el oxaliplatino.

Por lo tanto, puede ser posible validar un modelo teórico comparando el XRPD generado a partir de la geometría teórica, con el experimental realizado a una muestra que no necesariamente sea un monocristal, sino un polvo microcristalino.



**Figura 14. Análisis por XRPD del oxaliplatin**



## VIII. CONCLUSIONES

1. En la literatura se reporta que el método mPW1PW/LanL2DZ es muy útil para la predicción de la estructura molecular de los compuestos de platino con actividad anticancerígena. Sin embargo, en este estudio, se encontró que la geometría molecular teórica para el cisplatín, carboplatín y oxaliplatín difiere ligeramente de la experimental obtenida por cristalografía de rayos X. Estas diferencias pueden explicarse por las siguientes razones:

- Por ejemplo, para el cisplatín, la estructura de más baja energía es la que tiene la simetría  $C_{2v}$ . Para lograr esta estabilidad respecto a las otras simetrías, es necesario que los átomos de H no estén eclipsados y que éstos se encuentren formando parte del cuadrante plano H-N-Pt-Cl en el cual se forma un enlace de H débil N-H...Cl que estabiliza a la molécula. Por lo tanto, en la molécula aislada (en estado gaseoso), tienen gran efecto sobre la estructura molecular las interacciones intramoleculares entre los átomos de H del grupo amino y el átomo X del grupo saliente en el cuadrante plano formado, dando lugar a puentes de H. Gracias a las interacciones N-H...X, se obtienen ángulos calculados N-Pt-N y X-Pt-X mayores a los experimentales, y por consiguiente el ángulo N-Pt-X teórico es menor al experimental. Por lo tanto, las interacciones intramoleculares no son tan relevantes en el cisplatín sólido, pero sí lo son las interacciones intermoleculares, tal como lo demuestran los resultados experimentales (en estado sólido) en contraste con los cálculos teóricos (en fase gas).
- Por otra parte, debido a las interacciones intermoleculares y/o repulsiones estéricas que tienen lugar en el estado sólido, puede darse lugar a distorsiones significativas del esqueleto  $PtX_2N_2$ , estas interacciones tienen un mayor efecto sobre la estructura molecular que los enlaces de hidrógeno intramoleculares en la molécula aislada.

A pesar de lo descrito anteriormente, no es totalmente cuestionable el uso del método mPW1PW/LanL2DZ para la predicción de la estructura molecular de los compuestos de Pt y su

uso en estudios de relación estructura-actividad, ya que las interacciones entre el fármaco y el receptor se llevan a cabo en solución acuosa, en presencia de diversos iones, por lo que la estructura calculada para la molécula aislada puede funcionar adecuadamente para dichos estudios.

2. El análisis de las cargas atómicas en los compuestos de Pt es extremadamente útil para describir e interpretar propiedades moleculares en términos de los átomos constituyentes, principalmente para el estudio de la electronegatividad y la densidad electrónica responsables de la actividad biológica. Por ejemplo, los cálculos teóricos indican que la longitud de enlace Pt-N depende directamente de la magnitud de la diferencia de cargas NBO entre los átomos de Pt y los de N del grupo no saliente. Asimismo, se obtiene información de la distribución de carga sobre la molécula. De esta forma, pueden modelarse aspectos estereoelectrónicos para lograr una reactividad deseada o una mejor unión con una cadena de DNA con una determinada secuencia nucleotídica.
3. Cuando la estructura molecular de un nuevo compuesto no pueda establecerse directamente mediante análisis monocristal de rayos X, es posible usar la predicción de los cálculos teóricos con el modelo adecuado para la elucidación de la estructura del compuesto. Asimismo, puede obtenerse el patrón de difracción de polvos por rayos X a partir de las coordenadas teóricas y compararse con el experimental para validar un modelo teórico, partiendo del hecho de que puede generarse el difractograma de polvos a partir de los datos cristalográficos de un monocristal.

### **Perspectiva futura**

Puede obtenerse información a partir de la geometría de los compuestos de Pt obtenida por cálculos teóricos, que puede ser útil para futuros estudios acerca de la reactividad química, termodinámica y propiedades moleculares para investigar acerca del mecanismo de acción de dichos compuestos y permita dirigir racionalmente el diseño de nuevos compuestos con actividad anticancerígena mejorada y/o menor toxicidad hacia células sanas. Para esto, pueden proponerse

modificaciones estructurales para alterar la lipofilicidad de los compuestos, las cargas atómicas y/o densidad electrónica que afecten la reactividad química, la estereoquímica de los complejos que da lugar a interacciones Pt/DNA específicas, y otros descriptores fisicoquímicos y propiedades electrónicas que ayuden a explicar y mejorar las nuevas estrategias utilizadas recientemente para el desarrollo de nuevos fármacos de Pt antitumorales. Como la actividad anticancerígena de los compuestos de Pt se debe a una combinación de diferentes mecanismos, no puede obtenerse un conjunto sencillo de correlaciones estructura-actividad. Sin embargo, puede abordarse un estudio QSAR más complejo en donde se tomen en cuenta todas las características estructurales (parámetros hidrofóbicos, descriptores electrónicos y estéricos) que participen en cada uno de los diferentes mecanismos que den lugar a la actividad antitumoral; por ejemplo, un estudio 3D-QSAR mediante técnicas tales como el CoMFA (Análisis Comparativo de Campos Moleculares).

Estudios más detallados de correlación estructura-actividad de los compuestos de Pt pueden mejorar el diseño de nuevas moléculas de Pt con actividad mejorada, menor toxicidad y activos sobre tumores resistentes. Con esto, mejoraría drásticamente la terapéutica contra el cáncer repercutiendo en la salud a nivel mundial.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature* (1965), **205**,698.
2. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature* (1969), **222**, 385.
3. Sherman, S. E.; Lippard, S. J. *Chem Rev* (1987), **87**, 1153.
4. Bruhn, S. L.; Toney, J. H. En: *Progress in Inorganic Chemistry: Bioinorganic Chemistry*; Lippard, S. J., Ed.; Wiley: New York, 1990, p. 477, vol. 38.
5. Bancroft, D. P.; Lepre, C. A.; Lippard, S. J. *J Am Chem Soc* (1990), **112**, 6860.
6. Fichtinger-Schepman, A. M. J.; van der Veer, J. L.; den Hartog, J. H. J.; Lohman, P. H. M.; Reedijk, J. *Biochemistry* (1985), **24**, 707.
7. Reedijk, J.; Fichtinger-Schepman, A. M. J.; Van Osterom, A. T.; Van de Putte, P. *Struct Bonding (Berlin)* (1987), **67**, 53.
8. van der Veer, J. L.; Reedijk, J. *Chem Br* (1988), **24**, 775.
9. Miller, S. E.; House, D. A. *Inorg Chim Acta* (1991), **187**, 125.
10. Miller, S. E.; Gerard, K. J.; House, D. A. *Inorg Chim Acta* (1991), **190**, 135.
11. Jamieson, E. R.; Lippard, S. J. *Chem Rev* (1999), **99**, 2467.
12. Basch, H.; Krauss, M. Stevens, W. J.; Cohen, D. *Inorg Chem* (1985), **24**, 3313.
13. Krauss, M.; Basch, H.; Miller, K. J. *Chem Phys Lett* (1988), **14**, 577.
14. Carloni, P.; Andreoni, W.; Hutter, J.; Curioni, A.; Giannozzi, P.; Parrinello, M. *Chem Phys Lett* (1995), **234**, 50.
15. Pavankumar, P. N. V.; Seetharamulu, P.; Yao, S.; Saxe, J. D.; Reddy, D. G.; Hausheer, F. H. *J Comput Chem* (1999), **20**, 365-382.
16. Pelmeshnikov, A.; Zilberberg, I.; Leszczynski, J.; Famulari, A.; Sironi, M.; Raimondi, M. *Chem Phys Lett* (1999), **314**, 496.
17. Wong, E; Giandomenico, C. M. *Chem Rev* (1999), **99**, 2451-2466.
18. Hambley, T. W. *Coord Chem Rev* (1997), **166**, 181-223.
19. Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Keppler, B. K. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* (2003), **146**, 1-53.

20. Reedijk, J. *Chem Rev* (1999), **99**, 2499.
21. Reedijk, J. *Chem Commun* (1996), 801.
22. Lippert, B. *Coord Chem Rev* (1999), **182**, 263.
23. Lebowitz, D.; Canetta, R. *Eur J Cancer* 1998, **34**, 1522.
24. Weiss, R. B.; Christian, M. C. *Drugs* (1993), **46**, 360.
25. Farrell, N. En: James, B. R.; Ugo, R., eds. *Catalysis by Metal Complexes*. Reidel-Kluwer: Dordrecht, 1989, The Netherlands, pp 46-66.
26. Pratt, W. B.; Ruddon, R. W.; Ensminger, W. D.; Maybaum, J. *The Anti-Cancer Drugs*. 2nd Ed., Oxford University Press: New York, 1994, pp 133-139.
27. Zou, Y.; Houten, B. V.; Farrell, N. *Biochemistry* (1993), **32**, 9632.
28. Lippert, B. *Prog Inorg Chem* (1989), **37**, 1.
29. Sundqvist, W. I.; Lippard, S. J. *Coord Chem Rev* (1990), **100**, 293.
30. Arpalahti, J. En: Sigel, H.; Sigel, A., eds. *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 32; Marcel Dekker, New York, 1996, pp 379-395.
31. Farrell, N. En: Sigel, H.; Sigel, A., eds. *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 32; Marcel Dekker: New York, 1996, pp 603-639.
32. Pinto, A. L.; Lippard, S. J. *Biochem Biophys Acta* (1985), **780**, 167.
33. Reedijk, J. *Pure Appl Chem* (1987), **59**, 181.
34. Lippard, S. J. *Pure Appl Chem* (1987), **59**, 731.
35. Lippert, B. *Gazz Chim Ital* (1988), **118**, 153.
36. Rosenberg, B. *Cancer* (1985), **55**, 2303.
37. O'Dwyer, P. J.; Johnson, S. W.; Hamilton, T. C. En: Devita, V. T.; Hellman, S.; Rosenberg, S. A., eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Lippincott-Raven: Philadelphia, 1997, pp 418-462.
38. Reedijk, J.; Lohman, P. H. M. *Pharm Week Sci Ed* (1985), **7**, 173.
39. Prestayko, A. W.; Crooke, S. T.; Carter, S. K., eds. En: *Cisplatin: Current Status and New Developments*; Academic: New York, 1980.
40. Loehrer, P. J.; Einhorn, L. H. *Ann Intern Med* (1984), **100**, 704.

41. Lim, M. C.; Martin, R. B. *J Inorg Nucl Chem* (1976), **38**, 1911.
42. Aprile, F.; Martin, D. S., Jr. *Inorg Chem* (1962), **1**, 551.
43. Lepre, C. A.; Lippard, S. J. *Nucleic Acids and Molecular Biology*, Vol. 4; Springer: Berlin, 1990, p 9.
44. Reedijk, J. *Inorg Chim Acta* (1992), **198**, 873.
45. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Grimley, E. B.; Thomson, A. J. *J Biol Chem* (1967), **242**, 1347.
46. Rosenberg, B. *Plat Met Rev* (1971), **15**, 42.
47. Rosenberg, B.; Renshaw, E.; Van Camp, L.; Hartwick, J.; Drobnik, J. *J Bacteriol* (1967), **93**, 716.
48. Rosenberg, B.; Van Camp, L. *Cancer Res* (1970), **30**, 1799.
49. Kociba, R. J.; Sleight, S. D.; Rosenberg, B. *Cancer Chemoter Rep* (1970), (Part I **54**), 325.
50. Kjøller, I. En: *A Textbook of Drug Design and Development*. Eds. Liljefors, T. 2a ed. Harwood Academic Publishers. Amsterdam, 1996. pag: 472-475.
51. Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Plat Met Rev* (1973); **17**, 2-13.
52. Cleare, M. J.; Hoeschele, J. D. *Bioinorg Chem* (1973), **2**, 187-210.
53. Fichtinger-Schepman, A. M. J.; Lohman, P. H. M.; Reedijk, J. *Nucl Acids Res* (1982), **10**, 5345.
54. Eastman, A. *Biochemistry* (1985), **24**, 5027.
55. Eastman, A. *Chem Biol Interact* (1987), **61**, 241.
56. Eastman, A. *Pharmacol Ther* (1987), **34**, 155.
57. Johnson, N. P.; Hoeschele, J. D.; Rahn, R. O. *Chem-Biol Interact* (1980), **30**, 151.
58. Eastman, A. *Biochemistry* (1983), **22**, 3927.
59. Comess, K. M.; Burstyn, J. N.; Essigmann, J. M.; Lippard, S. J. *Biochemistry* (1992), **31**, 3975.
60. Lippert, B.; Schollhorn, H.; Thewalt, U. *Inorg Chim Acta* (1992), **198**, 723.
61. Pinto, A. L.; Naser, N. J.; Essigmann, J. M.; Lippard, S. J. *J Am Chem Soc* (1986), **108**, 7405.
62. Eastman, A. *Biochemistry* (1986), **25**, 3912.

63. Jones, J. C.; Zhen, W.; Reed, E.; Parker, R. J.; Sancar, A.; Bohr, V. A. *J Biol Chem* (1991), **266**, 7101.
64. Zhen, W.; Link, C. J., Jr.; O'Connor, P. M.; Reed, E.; Parker, R. J.; Howell, S. B.; Bohr, V. A. *Mol Cell Biol* (1992), **12**, 3689.
65. Corda, Y.; Job, C.; Anin, M. F.; Leng, M.; Job, D. *Biochemistry* (1993), **32**, 8582.
66. Reedijk, J. En: *NMR Spectroscopy in Drug Research*. Eds. Jaroszewski, J. W.; Schaumburg, K.; Kofod, H. Copenhagen, 1988.
67. Wysokinski, R; Michalska, D. *J Comput Chem* (2001), **22**, 901.
68. Michalska, D.; Chojnacki, H.; Hess, B. A., Jr.; Schaad, L. J. *Chem Phys Lett* (1987), **141**, 376.
69. Hess, B. A., Jr.; Michalska, D.; Schaad, L. J. *J Am Chem Soc* (1985), **107**, 1449.
70. Milburn, G. H. W.; Truter, M. R. *J Chem Soc A* (1966), 1609.
71. Raudaschl, G.; Lippert, B.; Hoeschele, J. Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L.; Pilon, P. *Inorg Chim Acta* (1985), **106**, 141.
72. Faggiani, R.; Lippert, B.; Lock, C. J. L.; Rosenberg, B. *Inorg Chem* (1977), **16**, 1192.
73. Faggiani, R.; Lippert, B.; Lock, C. J. L.; Rosenberg, B. *J Am Chem Soc* (1977), **99**, 777.
74. Gust, R.; Schonenberger, H.; Kritzenberger, J.; Range, K.-J.; Klement, U.; Burgemeister, T. *Inorg Chem* (1993), **32**, 5939.
75. Sherman, S. E.; Gibson, D.; Wang, A. H.-J.; Lippard, S. J. *J Am Chem Soc* (1988), **110**, 7368.
76. Bloemink, M. J.; Engelking, H.; Karentzopoulos, S.; Krebs, B.; Reedijk, J. *Inorg Chem* (1996), **35**, 619.
77. Talman, E. G.; Bruning, W.; Reedijk, J.; Spek, A. L.; Veldman, N. *Inorg Chem* (1997), **36**, 854.
78. Connick, W. B.; Marsh, R. E.; Schaefer, W. P.; Gray, H. B. *Inorg Chem* (1997), **36**, 913.
79. Vicente, J.; Chicote, M. T.; Beswick, M. A.; de Arellano, M. C. R. *Inorg Chem* (1996), **35**, 6592.
80. Hitchcock, A. P.; Lock, C. J. L.; Lippert, B. *Inorg Chim Acta* (1986), **124**, 101.
81. Sugiura, C. *J Phys Soc Jpn* (1990), **59**, 2134.

82. Sugiura, C.; Muramatsu, S. *J Phys Chem Solids* (1985), **46**, 1215.
83. Mazalov, L. N.; Voityuk, A. A.; Kravtsova, E. A. *J Struct Chem* (1981), **22**, 169.
84. Wei, C. H.; Hingerty, B. E.; Busing, W. R. *Acta Crystallogr* (1989), **45C**, 26.
85. Alston, D. R.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J Chem Soc Chem Commun* (1985), 532.
86. Miller, S. E.; Wen, H.; House, D. A.; Robinson, W. T. *Inorg Chim Acta* (1991), **184**, 111.
87. Colamarino, P.; Orioli, P. L. *J Chem Soc Dalton Trans* (1975), 1656.
88. Cini, R.; Caputo, P. A.; Intini, F. P.; Natile, G. *Inorg Chem* (1995), **34**, 1130.
89. Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L.; Turner, G.; Zvagulis, M. *Can J Chem* (1981), **59**, 2737.
90. Graves, B. J.; Hodgson, D. J.; Kralingen, C. G. v.; Reedijk, J. *Inorg Chem* (1978), **17**, 3007.
91. Kubiak, M.; Jaworska, J. K. *Acta Crystallogr* (1986), **42C**, 1703.
92. Iball, J.; Scrimgeour, S.N. *Acta Crystallogr* (1977), **33B**, 1194.
93. Lock, C. J. L.; Speranzini, R. A.; Zvagulis, M. *Acta Crystallogr* (1980), **36B**, 1789.
94. Dion, C.; Beauchamp, A. L.; Rochon, F. D.; Melanson, R. *Acta Crystallogr* (1989), **45C**, 852.
95. Rochon, F. D.; Melanson, R. *Acta Crystallogr* (1986), **42C**, 1291.
96. Lock, C. J. L.; Zvagulis, M. *Inorg Chem* (1981), **20**, 1817.
97. Barnes, J. C.; Iball, J.; Weakley, T. J. R. *Acta Crystallogr* (1975), **31B**, 1435.
98. Huang, H.; Zhu, L.; Reid, B. R.; Drobny, G. P.; Hopkins, P. B. *Science* (1995), **270**, 1842.
99. Schroder, G.; Kozelka, J.; Sabat, M.; Fouchet, M. H.; Pfnur, R. B.; Lippert, B. *Inorg Chem* (1996), **35**, 1647.
100. Takahara, P. M.; Rosenzweig, A. C.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J. *Nature* (1995), **377**, 649.
101. Pyykko, P. *Chem Rev* (1988), **88**, 563.
102. Stevens, W. J.; Krauss, M.; Basch, H.; Jasien, P. G. *Can J Chem* (1992), **70**, 612.
103. Stevens, W. J.; Basch, H.; Krauss, M. *J Chem Phys* (1984), **81**, 6026.
104. Krauss, M.; Stevens, W. J. *Annu Rev Phys Chem* (1984), **35**, 357.
105. Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J Chem Phys* (1985), **82**, 284.
106. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J Chem Phys* (1985), **82**, 299.
107. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J Chem Phys* (1985), **82**, 270.



108. Andrae, D.; Haussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor Chim Acta* (1990), **77**, 123.
109. Ross, R. B.; Powers, J. M.; Atashroo, T.; Ermler, W. C.; LaJohn, L. A.; Christiansen, P. A. *J Chem Phys* (1990), **93**, 6654.
110. Basch, H.; Krauss, M.; Stevens, W. J.; Cohen, D. *Inorg Chem* (1985), **24**, 3313.
111. Basch, H.; Krauss, M.; Stevens, W. J.; Cohen, D. *Inorg Chem* (1986), **25**, 684.
112. Miller, K. J.; Taylor, E. R.; Basch, H.; Krauss, M.; Stevens, W. J. *J Biomol Struct Dynam* (1985), **2**, 1157.
113. Barnett, G. *Molec Pharmacol* (1986), **29**, 378.
114. Hambley, T. W. *Inorg Chem* (1988), **27**, 1073.
115. Hambley, T. W. *Inorg Chem* (1991), **30**, 937.
116. Hambley, T. W.; Ling, Kozelka, J.; Chottard, J.C. *Biophys Chem* (1990), **35**, 165.
117. E. C. H.; Messerle, B. *Inorg Chem* (1996), **35**, 4663.
118. Kozelka, J.; Savinelli, R.; Berthier, G.; Flament, J.-P.; Lavery, R. *J Comput Chem* (1993), **11**, 45.
119. Kozelka, J.; Petsko, G. A.; Lippard, S. J.; Quigley, G. J. *J Am Chem Soc* (1985), **107**, 4079.
120. Yao, S.; Plastaras, J. P.; Marzilli, L. G. *Inorg Chem* (1994), **33**, 6061.
121. McCarthy, S. L.; Hinde, R. J.; Miller, K. J.; Anderson, J. S.; Basch, H.; Krauss, M. *Biopolymers* (1990), **29**, 823.
122. Jespersen, M.-B. K.; Altonen, A. *Inorg Chem* (1987), **26**, 2084.
123. Navarro, J. A. R.; Romero, M. A.; Salas, J. M.; Quiros, M.; Bahraoui, J. E.; Molina, J. *Inorg Chem* (1996), **35**, 7829.
124. Tulub, A. A. *Russ J Inorg Chem* (1992), **36**, 1332.
125. Nikolov, G. St.; Trendafilova, N.; Schoenenberger, H.; Gust, R.; Kritzenberger, J.; Yersin, H. *Inorg Chim Acta* (1994), **217**, 159.
126. Zuloaga, F.; Perez, R. A. *J Phys Chem* (1986), **90**, 4491.
127. Palkin, V. A.; Kuzina, T. A. *Russ J Inorg Chem* (1992), **37**, 2314.
128. Allured, V. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R. *J Am Chem Soc* (1991), **113**, 1.

129. Louwen, J. N.; Hengelmolen, R.; Grove, D. M.; Stufkens, D. J.; Oskam, A. *J Chem Soc Dalton Trans* (1986), 141.
130. Yakovlev, V. N.; Panina, N. S.; L'vovskii, V. E. *J Struct Chem* (1991), **32**, 22.
131. Hambley, T. W. *Inorg Chim Acta* (1987), **137**, 15.
132. Kozelka, J.; Petsko, G. A.; Quigley, G. J.; Lippard, S. J. *Inorg Chem* (1986), **25**, 1075.
133. Cundari, T. R.; Fu, W.; Moody, E. W.; Slavin, L. L.; Snyder, L. A.; Sommerer, S. O.; Klinckman, T. R. *J Phys Chem* (1996), **100**, 18057.
134. Tornaghi, E.; Andreoni, W.; Carloni, P.; Hutter, J.; Parrinello, M. *Chem Phys Lett* (1995), **246**, 469.
135. Lipinski, J. *Inorg Chim Acta* (1988), **152**, 151.
136. Johnson, B. G.; Frisch, M. J. *J Chem Phys* (1994), **100**, 7429.
137. Adamo, C.; Barone, V. *J Chem Phys* (1998), **108**, 664.
138. Burke, K.; Perdew, J. P.; Wang, Y. En: *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*; Dobson, J. F.; Vignale, G.; Das, M. P., Eds.; Plenum: New York, 1998.
139. Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. *Phys Rev B* (1996), **54**, 16533.
140. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys Rev B* (1992), **45**, 13244.
141. Gill, P. M.W. *Mol Phys* (1996), **89**, 433.
142. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys Rev B* (1988), **37**, 785.
143. Becke, A. D. *J Chem Phys* (1993), **98**, 5648.
144. Becke, A. D. *J Chem Phys* (1996), **104**, 1040.
145. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford Univ. Press. Oxford, 1989.
146. Niu, S.; Hall, M. B. *Chem Rev* (2000), **100**, 353.
147. Siegbahn, P. E. M.; Crabtree, R. H. *J Am Chem Soc* (1999), 2750.
148. Siegbahn, P. E. M.; Crabtree, R. H. *J Am Chem Soc* (1997), **119**, 3103.
149. Siegbahn, P. E. M.; Crabtree, R. H. *J Am Chem Soc* (1996), **118**, 4442.
150. Siegbahn, P. E. M. *Inorg Chem* (1999), **38**, 2880.

151. Siegbahn, P. E. M.; Blomberg, M. R. A. *Chem Rev* (2000), **100**, 421.
152. Salahub, D. R.; Castro, M.; Fournier, R.; Calaminici, P.; Godbout, N.; Goursot, A.; Jamorski, C.; Kobayashi, H.; Martinez, A.; Papai, I.; Proynov, E.; Russo, N.; Sirois, S.; Ushio, J.; Vela, A.; Papai, I.; Proynov, E.; Russo, N.; Sirois, S.; Ushio, J.; Vela, A. En: *Theoretical and Computational Approaches to Interface Phenomena*; Sellers, H.; Olab, J., Eds.; Plenum: New York, 1995, p. 187.
153. Musaev, D. G.; Morokuma, K. En: *Advances in Chemical Physics*; Rice, S. A.; Prigogine, I., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1996, p. 61, vol. XCV.
154. Dedieu, A. *Chem Rev* (2000), **100**, 543.
155. Carloni, P.; Andreoni, W. *J Phys Chem* (1996), **100**, 17797.
156. Šponer, J.; Šponer, J. E.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Lippert, B. *J Phys Chem A* (1999), **103**, 11406.
157. Jonas, V.; Thiel, W. *J Chem Phys* (1995), **102**, 8474.
158. Michalska, D.; Bienko, D. C.; Abkowicz-Bienko, A. J.; Latajka, Z. *J Phys Chem A* (1996), **100**, 17786.
159. Abkowicz-Bienko, A. J.; Latajka, Z.; Bienko, D. C.; Michalska, D. *Chem Phys* (1999), **250**, 123.
160. Möller, C.; Plesset, M. S. *Phys Rev* (1934), **46**, 618.
161. Dunning, T. H., Jr.; Hay, P. J. En: *Modern Theoretical Chemistry*; Schaefer, H. F., III, Ed.; Plenum: New York 1976, 3, 1.
162. Stevens, W. J.; Basch, H.; Krauss, M. *J Chem Phys* (1984), **81**, 6026.
163. Foresman, J. B.; Frisch, M. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Second edition. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
164. Vinter, J. G.; Gardner, M. (eds). *Molecular Modelling and Drug Design*. CRC Press Inc. USA, 1994.
165. Ermer, J. O. *Calculation of Molecular Properties using Force Fields. Structure and Bonding* **27**, Springer-Verlag. 1976, pag: 161.
166. Altona, C.; Faber, D. H. *Empirical Force Fields Calculations. Topics in Currents Chemistry* **45**,

1974.

167. Schiff, L. I. *Quantum Mechanics*. McGraw-Hill, New York, 1968.
168. Levine, I. N. *Quantum Chemistry*. 5th edition. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 2001.
169. Hinchliffe, A. *Computational Quantum Chemistry*. Wiley, New York, 1988.
170. Schrödinger, E. *Ann Physik* (1926), **79**, 361.
171. Born, M.; Oppenheimer, J. R. *Ann Physic* (1927), **84**, 457.
172. Foresman, J. B. "Ab initio Techniques in Chemistry: Interpretation and Visualization" Chapter 14. En: *What Every Chemist Should Know About Computing*, Ed. Swift, M. L. and Ostlund, N. S. Modern Quantum Chemistry. McGraw-Hill, New York, 1982.
173. Roothaan, C. C. J. *Rev Mod Phys* (1951), **23**, 69.
174. Hall, G. G. *Proc Roy Soc (London)* (1951), **A205**, 541.
175. Hehre, W. J.; Radom, L.; Scheleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley, New York, 1986.
176. Frisch, M. J.; Frisch, M. J.; Foresman, J. B. *Gaussian 94 User's Reference*. Gaussian, Inc., Pittsburgh, 1995.
177. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. A.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, K. D.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzales, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M.; Anders, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98 (Revision A1)*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.

178. M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople. *Gaussian 03, Revision B.04*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
179. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys Rev* (1964), **136**, B864.
180. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys Rev* (1965), **140**, A1133.
181. Slater, J. C. *Quantum Theory of Molecular and Solids*. Vol. 4: *The Self-Consistent Field for Molecular and Solids*. McGraw-Hill, New York, 1974.
182. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Canadian J Phys* (1980), **58**, 1200.
183. Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem Phys Lett* (1989), **157**, 200.
184. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys Rev B* (1988), **37**, 785.
185. Becke, A. D. *Phys Rev A* (1988), **38**, 3098.
186. Becke, A. D. *J Chem Phys* (1993), **98**, 1372.
187. Becke, A. D. *J Chem Phys* (1993), **98**, 5648.
188. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys Rev B* (1992), **45**, 13244.
189. Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford Univ. Press. Oxford, 1989.
190. Salahub, D. R.; Zerner, M. C. (eds). *The Challenge of d and f electrons*. ACS. Washington, D. C., 1989.
191. Cizek, J. *Adv Chem Phys* (1969), **14**, 35.

192. Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *J Chem Phys* (1982), **76**, 1910.
193. Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J Chem Phys* (1987), **87**, 5968.
194. Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys Rev* (1934), **46**, 618.
195. Brillouin, L. *Actualities Soc Ind* (1934), **71**, 159.
196. Pople, J. A.; Seeger, R.; Krishnan, R. *Int J Quantum Chem Symp* (1977), **11**, 149.
197. Pople, J. A.; Binkley, J. S.; Seeger, R. *Int J Quantum Chem Symp* (1976), **10**, 1.
198. Krishnan, R.; Pople, J. A. *Int J Quantum Chem* (1978), **14**, 91.
199. Schwartz, C. *Phys Rev* (1962), **126**, 1015.
200. Schwartz, C. En: *Methods in Computational Physics*. Vol. 2. Eds: Alder, B.; Fernback, S.; Rotenberg, M. Academic Press. New York, 1963.
201. Nyden, M. R.; Petersson, G. A. *J Chem Phys* (1981), **75**, 1843.
202. Pettersson, G. A.; Nyden, M. R. *J Chem Phys* (1981), **75**, 3423.
203. Pettersson, G. A.; Yee, A. K.; Bennett, A. *J Chem Phys* (1985), **83**, 5105.
204. Pettersson, G. A.; Al-Laham, M. A. *J Chem Phys* (1991), **94**, 6081.
205. Ochterski, J. W.; Pettersson, G. A.; Montgomery, J. A. Jr. *J Chem Phys* (1996), **104**, 2598.
206. Ochterski, J. W. *Complete Basis Set Model Chemistries*. Ph. D. Thesis. Wesleyan Univ. Middletown, CT, 1993.
207. Kidani, Y.; Inagaki, K.; Iigo, M.; Hoshi, A.; Kuretani, K. *J Med Chem* (1978), **21**, 1315.
208. Bruck, M. A.; Bau, R.; Noji, M.; Inagaki, K.; Kidani, Y. *Inorg Chim Acta* (1984), **92**, 279.
209. Masciocchi, N.; Sironi, A. J. *J Chem Soc Dalton Trans* (1997), 4643.
210. David, W. I. F.; Shankland, K.; McCusker, L. B.; Baerlocher, Ch. *Structure Determination from Powder Diffraction Data*. Oxford University Press. New York, 2002.
211. Masciocchi, N.; Ardizzoia, G. A.; LaMonica, G.; Master, A.; Sironi, A. *Angew Chem Int Ed* (1998), **37**, 3366.
212. Navarro, J. A.; Freisinger, E.; Lippert, B. *Inorg Chem* (2000), **39**, 1059.
213. Quirós, M. *Acta Crystallogr* (1994), **C50**, 1236.
214. Natural Bond Orbital NBO 5.0 Home. <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/>.