



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
POSGRADO EN CIENCIAS (QUÍMICA)

“INTERACCIÓN DE COMPUESTOS DE VANADIO (IV) Y (V) CON ADN”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
(QUÍMICA)

QUE PRESENTA:
LUIS ANTONIO SORIANO AGUEDA

Matricula:2123803138
e-mail:lsorianoagueda@gmail.com

Directora: Dra. RUBICELIA VARGAS FOSADA

JURADO:

Presidenta: Dra. Ana Maria Martinez Vazquez

Secretaria: Dra. Annia Galano Jimenez

Vocal: Dra. Nelly Ma de la Paz Gonzalez Rivas

Vocal: Dr. Joel Ireta Moreno

Vocal: Dr. Francisco Mendez Ruiz

Iztapalapa, Ciudad de México a 26 de Julio del 2017

*A mi esposa Silvia y mis adorados hijos Alondra
y Jose Luis, por ser mi principal fuente de motivación.*

A la Dra. Rubicelia Vargas Fosada por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, paciencia y motivación me ha ayudado a concluir con mis estudios. Al Dr. Jorge Garza Olguin por compartir sus comentarios y conocimientos durante el desarrollo de este trabajo.

A mis padres, Ana Maria y Jose Luis por darme la oportunidad de desarrollarme en el ámbito escolar y apoyarme en momentos difíciles. A mis hermanas Monica y Guadalupe por darme siempre palabras de aliento.

En general, a los compañeros del área de Fisicoquímica Teórica de la UAM-Iztapalapa por su amistad y por el excelente ambiente de trabajo que existe dentro del grupo de trabajo.

Índice general

Resumen	7
1. Introducción	9
2. Objetivos	17
2.1. Objetivo General	17
2.2. Objetivos Específicos	17
3. Vanadio	19
4. Marco Teórico	23
4.1. Métodos Teóricos	23
4.1.1. Aproximación Hartree-Fock	23
4.1.2. Métodos post-Hartree-Fock	25
4.1.2.1. Método multiconfiguracional de campo autoconsistente	25
4.1.2.2. Cúmulos Acoplados con excitaciones Simples y Dobles	29
4.1.2.3. Teoría de Perturbaciones Møller-Plesset	32
4.1.3. Métodos Semiempíricos	33
4.1.4. Teoría de Funcionales de la Densidad	35
4.1.4.1. Método de Kohn-Sham (DFT-KS)	36
4.1.5. Funciones de Base	38
4.2. Pruebas metodológicas	39
4.2.1. Carácter Multireferencial de Compuestos de Vanadio (IV) y (V)	39
4.2.1.1. Introducción	39
4.2.1.2. Metodología	40
4.2.1.3. Resultados y Discusión	41
4.2.1.4. Conclusiones	43
4.2.2. Estudio de puentes de hidrógeno con métodos semiempíricos	44
4.2.2.1. Introducción	44
4.2.2.2. Metodología	46
4.2.2.3. Resultados y Discusión	49

4.2.2.4. Conclusiones	57
5. Formación de Radicales Libres por compuestos de vanadio (IV) y (V)	59
5.1. Introducción	59
5.2. Metodología	60
5.3. Resultados y Discusión	63
5.4. Conclusiones	68
6. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con modelos de ADN	69
6.1. Introducción	69
6.2. Metodología	70
6.2.1. Resultados	76
6.2.1.1. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina	76
6.2.1.2. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con nucleótidos de guanina y adenina	86
6.2.1.3. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el par de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina	93
6.2.1.4. Análisis de la densidad en los puntos críticos correspondientes a los puentes de hidrógeno	98
6.2.2. Conclusiones	102
7. Conclusiones y perspectivas	103
7.1. Conclusiones	103
7.2. Perspectivas	104
8. Anexos	107
8.1. Valores de la densidad en los puntos críticos de enlace correspondientes a puentes de hidrógeno	107
8.2. Correcciones térmicas para aductos de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina	120
8.3. Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina	125
8.4. Energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina.	143
8.5. Clasificación de ligantes de compuestos de vanadio	146
8.6. Energías de interacción entre compuestos de vanadio (IV) y (V) con los sitios probados en los modelos de ADN	147
8.7. Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el nucleótido de guanina y adenina	151

8.8. Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el par de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina	157
---	-----

Bibliografía	163
---------------------	------------

Resumen

En esta tesis se muestra un estudio de la interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con algunos modelos que representan al ADN (ácido desoxirribonucleico). Primero se estudio la formación de radicales libres a partir de algunos compuestos de vanadio considerados en este trabajo, a través de reacciones tipo Fenton y Haber-Weiss; encontramos que estos compuestos no inducen la formación de radicales $OH\cdot$.

Posteriormente se analizó la interacción del centro metálico de los compuestos de vanadio con guanina y adenina, en donde se encontró que existe mayor preferencia de los compuestos hacia la guanina. También se probó la interacción de compuestos de vanadio con el nucleótido de guanina (guanina+azúcar+fosfato) y adenina (adenina+azúcar+fosfato), considerando más sitios en donde los compuestos de vanadio pueden interactuar. Aquí se observó que en el nucleótido de guanina los compuestos de vanadio presentan mayores energías de interacción, mientras que para el nucleótido de adenina las energías de enlace son menores.

Finalmente se consideró un modelo de ADN incluyendo el nucleótido complementario de guanina (guanina-citosina) y el nucleótido complementario de adenina (adenina-timina). En esta parte se encontró que algunos compuestos de vanadio dejan de tener preferencia por el nucleótido de guanina, para unirse preferentemente en el nucleótido de adenina.

Además se encontró que al aplicar la Teoría de Átomos en Moléculas, los valores de la densidad electrónica en los puntos críticos de los puentes de hidrógeno que unen a los pares de nucleótidos se ven modificados, esto como consecuencia de la presencia de los compuestos de vanadio.

Capítulo 1

Introducción

La comprensión de la interacción de los iones y compuestos metálicos con ADN (ácido desoxirribonucleico) se ha convertido en un área de investigación muy activa [1–6]; es parte de la interfase entre la química, la biología molecular y la medicina. Los iones y compuestos metálicos han sido reconocidos como componentes de gran importancia para entender la química de los ácidos nucleicos, tanto en la activación o inactivación de genes. [7].

Se sabe que los iones metálicos al interactuar con ADN no sólo influye en su estructura canónica, sino también son esenciales en la formación de formas no canónicas, tales como tríplex, cuádruplex, etc [3]. Se ha estudiado la interacción de ADN con varios iones metálicos como Cu^+ , Ag^+ , Au^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} [3–6], entre otros. Estos interactúan con muchos grupos en diferentes sitios de los ácidos nucleicos: Los cationes monovalentes interactúan principalmente con los grupos fosfato del esqueleto (ver Figura 1.1).

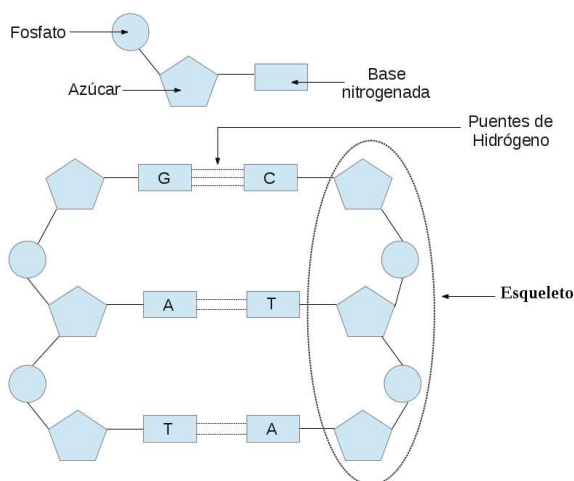


Figura 1.1: Representación del ADN.

Mientras que los iones metálicos bivalentes pueden interactuar tanto con el fosfato como con las bases nitrogenadas [8]. Con estas últimas interactúan directamente o a través de una molécula de agua, ya que los cationes siempre están solvatados; se ha observado también una coordinación simultánea a la base nitrogenada y al grupo fosfato [8].

También los compuestos de iones metálicos pueden interaccionar con muchos sitios diferentes en los ácidos nucleicos, y conducir a la estructura canónica de ADN a adoptar formas no canónicas [9, 10]. En general, los sitios preferidos de estos compuestos son los grupos fosfato cargados negativamente y los átomos ricos en electrones, tales como N y O que se encuentran presentes en las bases de ADN. La interacción entre los compuestos metálicos y ADN puede clasificarse como: interrupción de hebra, alquilante, intercalación y ataque de radicales libres [11].

En los compuestos clasificados como interruptores de hebra (ver hebra del ADN en la Figura 1.2), las interacciones prevalentes son las que implican la coordinación entre los iones metálicos y posiciones nucleofílicas en las bases del ADN [11]. Se considera que la hebra es interrumpida cuando los puentes de hidrógeno que las unen modifican sus parámetros geométricos. La estructura de *cis* - $(NH_3)_2Pt$ - *dGpG* [12] es un ejemplo de un compuesto interruptor de hebra, su centro de platino se coordina generalmente con la posición N7 de la base guanina.

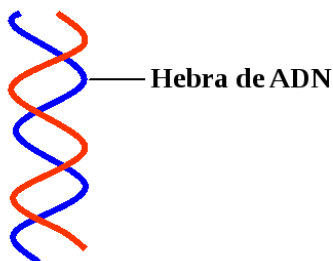


Figura 1.2: Hebras del ADN unidas por puentes de hidrógeno. En color azul se muestra una hebra y en color rojo se muestra otra de las hebras del ADN.

Aunque tomando en cuenta el ADN completo, es probable que el centro de cisplatino se coordine con dos residuos vecinos de guanina en una hebra. Otros sitios nucleofílicos donde pueden unirse los centros metálicos, incluyen la posición N7 de adenina. En el ADN de doble hélice sólo las posiciones N7 sobre las purinas son fácilmente accesibles en el surco mayor de la hélice (ver Figura 1.3) [11].

La unión en la posición N7 de las purinas no se limita a los iones metálicos blandos¹, tales como $Pt(II)$, $Pd(II)$, y $Ru(II)$, también se ha observado la coordinación en estos sitios con iones de metales de transición de la primera fila, específicamente $Cu(II)$ y $Zn(II)$ [13]. Los iones de metales de transición que disminuyen su blandura como $Ru(II)$, $Rh(II)$, $Ag(II)$ al formar compuestos, son capaces de coordinar también a los átomos de oxígeno de fosfato [11].

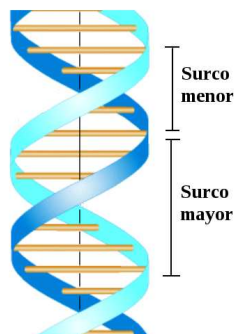


Figura 1.3: Estructura del ADN en donde se muestra el surco menor y mayor.

Son usuales también las interacciones de puentes de hidrógeno de los ligandos de compuestos metálicos con el ADN. Surgen, en particular, con los átomos de oxígeno de fosfato del nucleótido [11].

Otro de los mecanismos por el cual pueden actuar los compuestos metálicos es como agentes alquilantes, en donde se forman enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversos sitios nucleofílicos presentes en el ADN. Las interacciones de compuestos metálicos o agentes alquilantes con el ADN, no se limitan a las que implican la coordinación directa del centro metálico o grupo alquil con la base, ya que existen una gran cantidad de interacciones no covalentes entre los ligandos de compuestos de metales y el ácido nucleico.

Existen compuestos que cuentan con ligandos heterocíclicos aromáticos planares como fenantrolina y terpiridina, estos pueden apilarse entre los pares de bases de ADN [11], a estos compuestos se les conoce como intercaladores. Los compuestos de metales de Tris (fenantrolina) de $Ru(II)$, $Co(III)$ y $Rh(III)$ representan ejemplos de compuestos de coordinación que se asocian con ácidos nucleicos [14,15]. Estos son octaédricos y como resultado de esta saturación de coordinación, los compuestos se unen a ADN de doble hélice a través de una mezcla de interacciones no covalentes, por intercalación en el surco mayor y a través de la asociación hidrófoba en el surco menor [16,17]. En general, ligandos heterocíclicos aromáticos con un aumento de superficie de áreas planas se unen al ADN a través de la intercalación, independientemente de la carga en el centro metálico. Dependiendo del ligando puede existir la intercalación o la interacción directa con las bases del ADN, por ejemplo en el $(Pt(terpy)Cl)^+$, tanto la intercalación del

¹Son iones grandes que se polarizan con facilidad.

ligando terpiridilo como la coordinación directa del centro de platino están presentes, pero no simultáneamente, puede ser que la coordinación del platino a la base probablemente posiciona el ligando de terpiridilo lejos de la pila de bases en el surco mayor del ADN, lo que impide la intercalación [18].

Un mecanismo de acción indirecto de los compuestos metálicos es por medio de las reacciones tipo Fenton ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH\cdot + OH^-$), las cuales producen principalmente radicales hidroxilo ($OH\cdot$) cuando reacciona el compuesto metálico con peróxido de hidrógeno [11]. Cuando la reacción involucra metales oxidados y peróxido de hidrógeno para producir O_2^- , la reacción es clasificada como recombinación tipo Haber-Weiss, ésta se da en dos pasos ($Fe^{3+} + O_2^- \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ y $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH\cdot$). Estas especies reactivas de oxígeno se unen a varios sitios en el ADN, principalmente a C8 de la guanina [19] (ver Figura 1.4).

Una de las aplicaciones más directas de la interacción de compuestos metálicos con ADN, es el diseño de fármacos que combaten el cáncer. Entre los tratamientos más comunes para esta enfermedad, se encuentra la quimioterapia que se centra en el uso de fármacos antineoplásicos, algunos de ellos basados en compuestos metálicos que interactúan con el ADN para provocar la muerte de la célula [20].

Los fármacos a base de Pt son los más conocidos, el más utilizado y estudiado es el compuesto cisplatino [21–24]; ésta fue la primera droga basada en este metal. Ha sido bien establecido que este compuesto se une al N7 de la guanina del ADN (ver Figura 1.4), provocando la apoptosis de las células [25]. El cisplatino tiene una alta toxicidad causando efectos secundarios no deseados, además de los problemas con la resistencia a fármacos en los cánceres primarios y metastásicos [26]. Debido a estas limitaciones hay un creciente interés en los compuestos de metales *no platino* que muestran actividad biológica contra el cáncer sin los problemas secundarios, como son pérdida de cabello, vómitos intensos y náuseas entre otros. [26].

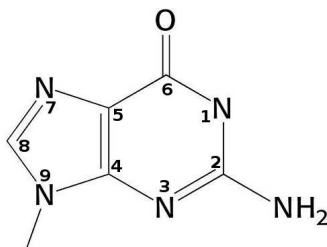


Figura 1.4: Guanina.

Existen diversos reportes en donde la interacción de algunos compuestos metálicos diferentes a Pt ha sido estudiada, estos metales incluyen $Co(III)$, $Ru(II)$, $Rh(III)$, $Pd(II)$, $Cu(II)$, entre otros [16, 17, 27–30].

El vanadio es uno de los metales de transición más prometedores en este campo, los efectos antitumorales de vanadio han sido ampliamente estudiados in vitro utilizando un gran número de líneas de células malignas, incluyendo el linfoma de células B y leucemia humana, hepatomas, osteosarcomas testicular, de mama, de ovario, riñón, pulmón, la faringe y la laringe, además de carcinomas de células T [14,31–33]. El conocimiento y los resultados de compuestos de vanadio estudiados in vitro han conducido a pruebas in vivo, es decir han llegando a la etapa preclínica. Los efectos anticancerígenos de compuestos de vanadio se informaron por primera vez por Kopf-Maier, que describió la actividad antitumoral del dicloruro de vanadoceno (VCp_2Cl_2) mostrado en la Figura 1.5 [31].

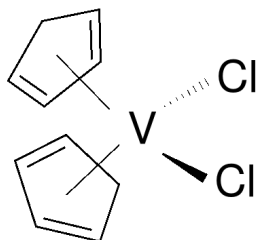


Figura 1.5: Dicloruro de vanadoceno.

Este compuesto contiene vanadio en el estado de oxidación +4, y tiene una alta actividad antitumoral contra tumor ascítico de Ehrlich, así como carcinomas de pulmón, mama, tracto gastrointestinal, próstata, testículo, ovario e hígado [27–29, 34–38]; además, tiene menos toxicidad y menos efectos secundarios que el cisplatino. Sin embargo, se sabe poco acerca del mecanismo de acción de este compuesto, pero probablemente éste es llevado a la célula por la transferrina, donde se propone que se une al ADN. En un estudio experimental, donde se mide la interacción de los nucleótidos de guanina, adenina, citosina y timina con dicloruro de vanadoceno, se encontró que a una cierta concentración de VCp_2Cl_2 existe una interacción con el N7 de purinas. Un compuesto similar al VCp_2Cl_2 es el $VCp_2(OH)_2$, se ha sugerido que este compuesto puede interaccionar con el grupo fosfato del ADN por medio de puentes de hidrógeno (Figura 1.6) [39].

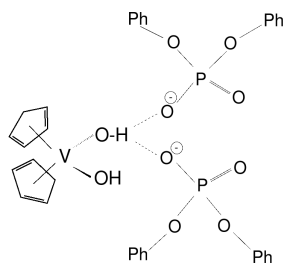


Figura 1.6: Modelo de la interacción de $VCp_2(OH)_2$ con grupos fosfato.

Recientemente $VCp_2(OH)_2$ fue probado con éxito para combatir células de cáncer de colon resistentes a los compuestos de Pt. Se mostró además que este vanadoceno forma aductos con el ADN, lo cual indica que éste es su blanco biológico [40].

El compuesto de bis-peroxovanadio, $[bpV(phen)]^-$ y análogos sustituidos que contienen 1,10-fenantrolinas, también presentan actividad antitumoral [34]. El objetivo biológico para estos compuestos de bis-peroxovanadio parece ser la enzima fosfatasa, que es responsable de la eliminación de residuos de fosfato de tirosina, treonina y serina, grupos de proteínas que se requieren para el crecimiento celular. La enzima fosfatasa se sobreexpresa en varios cánceres humanos, y estudios in vitro mostraron que estos compuestos de vanadio inhiben esa enzima, por lo tanto, puede ser su objetivo en la célula. Sin embargo, análisis mediante electroforesis en gel de agarosa, muestran que el $[bpV(phen)]^-$ también es un agente interruptor de hebra del ADN [14].

El compuesto $[VO(H_2O)_2(phen)]^{2+}$, que contiene vanadilo, puede incidir en el ADN en presencia de H_2O_2 por un mecanismo que implica, probablemente, la generación de radicales hidroxilo [35]. Otros compuestos que pueden ir por este mecanismo son el sulfato de vanadio y ortovanadato de sodio que inhiben el crecimiento de la proliferación de células tumorales en cultivo, pero tienen poco efecto en las células no proliferantes, y la citotoxicidad se incrementa cuando se añade H_2O_2 [28]. Inyecciones subcutáneas in vivo de ortovanadato en ratones que contienen tumores dieron como resultado la inhibición del crecimiento tumoral en un 85-100 % [28].

Con lo anterior es claro que el vanadio forma diferentes compuestos con actividad anticancerígena. La síntesis y el ensayo de nuevos compuestos de vanadio contra el cáncer es uno de los temas más productivos, tanto en número como variedad de ligandos orgánicos utilizados. Aunque se han hecho intentos para clasificar y racionalizar el tipo de compuestos de vanadio que tienen actividad anticáncer, el hecho es que el diseño de estos compuestos se basa esencialmente en la observación de los efectos biológicos de los compuestos predecesores y la intención de mejorar en propiedades fisicoquímicas y estructurales, en los ciclos de ensayo y error [41].

Por lo tanto, este trabajo presenta un estudio sistemático del papel de los ligandos en compuestos de vanadio y su interacción con bases y nucleótidos de ADN. Se utilizó Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) que se ha aplicado con éxito para los metales de transición, especialmente vanadio [42–46]. No es nuestra intención proponer nuevos fármacos, pero consideramos que a través de este estudio podemos contribuir al conocimiento de los posibles sitios de interacción de compuestos de vanadio con bases de ADN. Este conocimiento podría apoyar en el futuro en un diseño más racional de los compuestos de vanadio con propósitos terapéuticos que tienen como diana biológica al ADN.

Estudiar el ADN con métodos *ab initio* es complicado ya que se tienen que considerar cientos de átomos, se han propuesto diferentes modelos de ADN para estudiar las interacciones con compuestos metálicos. La mayoría de estos modelos consideran a las bases aisladas, en esta tesis se usan modelos distintos, en donde se considera a los nucleótidos (base+azúcar+fosfato), y su nucleótido complementario.

De los cuatro mecanismos diferentes a través de los cuales los compuestos metálicos pueden interactuar con el ADN (como interruptores de hebra, por formación de radicales libres, como alquilantes y como intercaladores), elegimos compuestos de vanadio que pueden actuar, por su geometría, principalmente como interruptores de hebra, aunque también analizaremos la posibilidad de la formación de radicales libres.

En el siguiente capítulo se describe el objetivo general de este trabajo, así como los objetivos específicos. En el capítulo tres se describen algunos aspectos de la química del vanadio. El capítulo cuatro está enfocado a describir la metodología que fue usada, en donde se reporta un estudio del posible carácter multireferencial de los compuestos de vanadio (IV) y (V). Además se hace uso de la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM por sus siglas en inglés) para el estudio de puentes de hidrógeno con métodos *ab initio* y un método semiempírico, con el fin de encontrar una metodología que permita aplicar AIM en el ADN con un bajo costo computacional. En el capítulo cinco se discute la posibilidad de que algunos compuestos de vanadio puedan inducir la formación de radicales libres. Por último, en el capítulo seis se estudia la interacción de algunos compuestos de vanadio (IV) y (V) con bases aisladas del ADN, en particular con guanina y adenina, por último se presenta el estudio realizado a compuestos de vanadio (IV) y (V) que pueden actuar como interruptores de hebra, considerando para ello varios modelos de ADN.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivo General

El objetivo de este trabajo es investigar el papel de los ligandos de compuestos de vanadio (IV) y (V), en la interacción de estos con bases aisladas y nucleótidos de ADN, para poder determinar si estas uniones afectan a los puentes de hidrógeno que mantienen unidos a los nucleótidos del ADN y verificar si los compuestos pueden actuar como interruptores de hebra.

2.2. Objetivos Específicos

- Determinar a la metodología adecuada dentro de la DFT en el contexto de Kohn-Sham, para describir de forma correcta (geométrica y energéticamente) los compuestos de vanadio (IV) y (V).
- Encontrar un método computacionalmente eficiente para estudiar interacciones tipo puentes de hidrógeno en modelos de ADN.
- Explorar la posibilidad de que los compuestos de vanadio (IV) y (V) induzcan la formación de especies reactivas de oxígeno.
- Investigar las interacciones de compuestos de vanadio con sitios nucleofílicos del ADN.
- Estudiar el efecto de la interacción de compuestos de vanadio con ADN sobre los puentes de hidrógeno que mantienen unidos a los nucleótidos en el ADN.

Capítulo 3

Vanadio

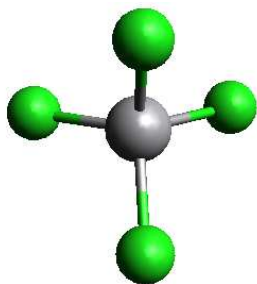
El vanadio es un elemento con una historia peculiar. A diferencia de la mayoría de los elementos de la tabla periódica, este metal no fue descubierto una sino dos veces. En 1801 Andrés Manuel del Río descubrió en el plomo pardo ($Pb_5(VO_4)_3Cl$) de Zimapán (actual estado de Hidalgo) un nuevo elemento al que por el color rojo intenso de sus sales, llamo eritronio [47]. Este descubrimiento fue puesto en duda en 1803 por Humboldt quien sugirió que el plomo pardo contenía cromo y no un nuevo metal. A raíz de esta controversia, en 1805 una muestra del mineral fue enviada a Francia en donde fue analizada, concluyendo de forma incorrecta, que el mineral contenía sales de cromo y no un nuevo metal [47].

En 1830 Nils Gabriel Sefström descubrió el elemento antes descrito por del Río. Sefström nombró al nuevo metal vanadio en honor a Vanadis, diosa de la belleza en la mitología escandinava [47]. En 1867 Henry Enfield Roscoe, aisló una muestra pura del nuevo metal, con lo que su identidad quedó totalmente establecida.

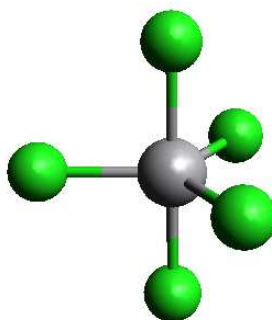
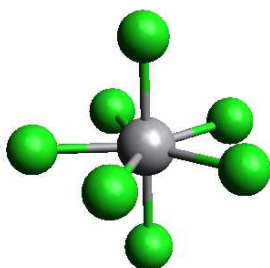
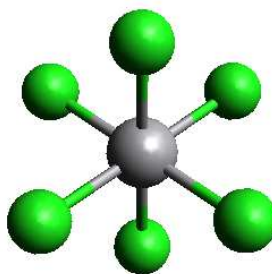
Hoy en día es el vigésimo segundo elemento más abundante en la corteza terrestre. Se encuentra en 68 minerales diferentes y se extrae en Sudáfrica (42,2 %), Rusia (39,2 %) y China (12,7 %), en donde existen las mayores reservas [48].

Vanadio es un elemento químico con número atómico 23 y configuración electrónica $[Ar]3d^34s^2$, situado en el grupo V, período cuatro de la tabla periódica. Existen diferentes estados de oxidación para el vanadio, que van desde -3 hasta $+5$, y generalmente pasa de un estado a otro por la transferencia de un electrón a través de procesos de óxido-reducción.

El vanadio (V) puede formar compuestos con diferentes números de coordinación, que presentan geometrías tetraédricas, bipirámides tanto trigonales como pentagonales y octaédricas. En la Figura 3.1 se muestran las geometrías que puede adoptar vanadio (V) [14].



Geometría tetraédrica.

Geometría de
bipirámide trigonal.Geometría de
bipirámide pentagonal.

Geometría octaédrica.

Figura 3.1: Geometrías que pueden adoptar los compuestos de vanadio V.

El vanadio (IV) forma compuestos con geometría tetraédrica, de pirámide de base cuadrada y octaédricos distorsionados. En la Figura 3.2 se pueden ver las geometrías [14].

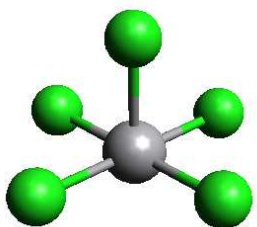
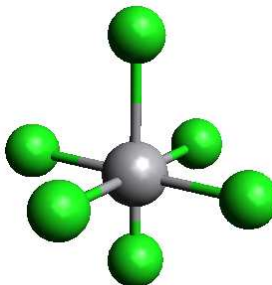
Geometría de pirámide
de base cuadrada.Geometría octaédrica
distorsionada.

Figura 3.2: Geometrías que pueden adoptar los compuestos de vanadio IV.

En el medio ambiente los principales estados de oxidación de vanadio son +2, +3, +4, +5, que se encuentran en forma de VO , V_2O_3 , VO_2 y V_2O_5 , respectivamente: En medio biológico los estados de oxidación más estables son +4 y +5, que pueden presentarse en distintas especies como los cationes VO_3^+ y VO^{2+} , o en forma de anión como HVO_4^{2-} , $V_4O_{12}^{4-}$ y $V_{10}O_{28}^{6-}$.

Se encuentra también naturalmente en los combustibles derivados del petróleo y el carbón. Los combustibles crudos contienen trazas de vanadio y las cenizas de la combustión del petróleo contienen más de un 80 % de V_2O_5 [48].

En la biosfera, el vanadio se encuentra en mayor proporción en la flora y fauna marina, aunque alcanza una importante concentración en hongos y otras especies terrestres. El vanadio es esencial para ciertas especies tales como pollos y ratas en las cuales su deficiencia produce: retardo del crecimiento, problemas de reproducción y alteraciones del metabolismo lipídico. En otros animales tales como las cabras el déficit de vanadio provoca abortos y disminución de producción de leche, anormalidades físicas y esqueléticas en los miembros y aumento de los niveles de glucosa sanguínea.

En el cuerpo humano hay entre 20 o 25 mg de vanadio los cuales están dispersos por todo el cuerpo. Las fuentes alimentarias de vanadio son: el trigo, la soja, el perejil, los huevos, la zanahoria, el ajo, el tomate, semillas de girasol, maíz y frijoles.

Vanadio se ha utilizado como catalizador industrial, en la fabricación de materiales cerámicos, como colorante, y en superconductores. El pentóxido de vanadio (V_2O_5) se utiliza principalmente en la fabricación de acero y en menor cantidad en la producción de plásticos, caucho y otros productos químicos [48].

En los últimos años distintos compuestos de coordinación de vanadio y ligantes orgánicos e inorgánicos han adquirido una importancia especial en farmacología, y tienen actividad contra la diabetes y la obesidad, como anticonceptivo vaginal, e inclusive como inhibidor de crecimiento tumoral [48].

Capítulo 4

Marco Teórico

4.1. Métodos Teóricos

4.1.1. Aproximación Hartree-Fock

La ecuación de Schrödinger proporciona la energía de una partícula que depende de la función de onda asociada a dicha partícula [49]:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = E\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N). \quad (4.1)$$

En donde Ψ es la función de onda y $\hat{H}$ es conocido como el operador Hamiltoniano, que contiene la información para determinar la energía cinética de los electrones, $-\frac{1}{2}\nabla^2$, un término debido al potencial externo $V_{ext}(\vec{r}_i)$, además del generado por la interacción entre los electrones, $(\frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|})$:

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N (-\frac{1}{2}\nabla^2) + \sum_{i=1}^N V_{ext}(\vec{r}_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}. \quad (4.2)$$

Aunque la ecuación de Schrödinger nos permite describir el comportamiento de los sistemas, para un sistema de varios electrones es imposible encontrar una solución analítica exacta a la ecuación de Schrödinger. Debido a esto se han planteado diferentes aproximaciones, una de ellas es la de Hartree-Fock, en donde se propone representar a la función de onda como un determinante de Slater [49];

$$\Psi_{HF}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{r}_1) & \chi_2(\vec{r}_1) \dots & \chi_N(\vec{r}_1) \\ \chi_1(\vec{r}_2) & \chi_2(\vec{r}_2) \dots & \chi_N(\vec{r}_2) \\ \chi_1(\vec{r}_N) & \chi_2(\vec{r}_N) \dots & \chi_N(\vec{r}_N) \end{vmatrix}. \quad (4.3)$$

En donde χ es un orbital atómico y N es el número de electrones.

Si se aplica el principio variacional para encontrar los orbitales que minimizan a la energía del sistema:

$$E = \langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle. \quad (4.4)$$

Se obtienen las ecuaciones de Hartree-Fock:

$$\hat{F}_i \chi_i(\vec{r}_i) = \varepsilon_i \chi_i(\vec{r}_i), \quad (4.5)$$

donde $\hat{F}$ el operador de Fock definido como:

$$\hat{F}_i = h_i + \sum_{j=1} \hat{J}_j(i) - \sum_{j=1} \hat{K}_j(i), \quad (4.6)$$

con

$$\begin{aligned} h_i &= -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_k \frac{Z_k}{r_{ik}}, \\ \hat{J}_j(i) \chi_i(\vec{r}_i) &= \chi_i(\vec{r}_i) \int \frac{\chi_j(1) \chi_j(1)}{r_{i1}} d\vec{r}_1, \\ \hat{K}_j(i) \chi_i(\vec{r}_i) &= \chi_j(\vec{r}_i) \int \frac{\chi_j(1) \chi_i(1)}{r_{i1}} d\vec{r}_1. \end{aligned}$$

Entonces se calcula la energía orbital utilizando el operador de Fock

$$\varepsilon = \int \phi^* \hat{F} \phi d\nu. \quad (4.7)$$

Sustituyendo el operador de Fock en la ecuación 4.7:

$$\varepsilon_i = \langle \phi_i | h | \phi_i \rangle + \sum [2 \langle \phi_i | \hat{J}_i | \phi_i \rangle - \langle \phi_i | \hat{K}_j | \phi_i \rangle], \quad (4.8)$$

o bien:

$$\varepsilon_i = h + \sum_{j=1}^{\frac{N}{2}} (2\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}), \quad (4.9)$$

en donde finalmente la energía HF queda de la siguiente forma :

$$E_{HF} = 2 \sum_{i=1}^{\frac{N}{2}} \varepsilon_i \hat{h}_{ij} - \sum_{i=1}^{\frac{N}{2}} \varepsilon_i \sum_{j=1}^{\frac{N}{2}} \varepsilon_i (2\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}) + V_{NN}. \quad (4.10)$$

La aproximación de Hartree-Fock marca el inicio de los métodos basados en la función de onda, es una teoría que usa la representación de la función de onda como un determinante de Slater, pero no siempre es suficiente representarla de esta manera. En ocasiones es necesario tomar en cuenta más determinantes, debido a que existen sistemas con múltiples estados electrónicos cuasidegenerados y podrían existir configuraciones electrónicas que son muy cercanas en energía

a la configuración del estado basal. Otro aspecto importante es la correlación electrónica, que no es considerada en este método, y es importante para describir adecuadamente a los sistemas. Los métodos que se basan en Hartree-Fock son conocidos como métodos post-Hartree-Fock, que incluyen a la correlación electrónica, a continuación se describe el método multiconfiguracional de campo autoconsistente, el método de cúmulos acoplados con excitaciones simples y dobles, y la teoría de perturbaciones Møller-Plesset.

4.1.2. Métodos post-Hartree-Fock

4.1.2.1. Método multiconfiguracional de campo autoconsistente

Un método que usa más de un determinante es el llamado multiconfiguracional de campo autoconsistente (MCSCF por sus siglas en inglés). En éste la función de onda se escribe como una combinación lineal de determinantes de Slater (configuraciones electrónicas) [50]. Usualmente estos determinantes se seleccionan con base en la degeneración de los orbitales moleculares, el tamaño del cálculo a realizar lo hace impráctico más allá de ciertos límites, ya que se pueden generar millones de determinantes, ocasionando que el cálculo sea imposible. En MCSCF se optimizan los coeficientes b_i (utilizando el teorema variacional) de la siguiente combinación lineal de determinantes:

$$\Psi_{MCSCF} = b_0\Phi_0 + \sum_{r,a} b_a^r \Phi_a^r + \sum_{a<b, r<s} b_{ab}^{rs} \Phi_{ab}^{rs} + \sum_{a<b<c, r<s<t} b_{abc}^{rst} \Phi_{abc}^{rst} + \dots \quad (4.11)$$

Donde Φ_0 corresponde al determinante de referencia, $\sum_{r,a} \Phi_a^r$ son las excitaciones simples a partir del determinante de referencia, mientras que $\sum_{a<b, r<s} \Phi_{ab}^{rs}$ y $\sum_{a<b<c, r<s<t} \Phi_{abc}^{rst}$ son las excitaciones dobles y triples respectivamente.

Simultáneamente, en cada ciclo se reoptimizan los coeficientes C_k de los orbitales moleculares (Φ) en las configuraciones, en donde los orbitales moleculares se escriben como combinaciones lineales de funciones de base:

$$\Phi_0 = \sum_k^n C_k \chi_k = C_1 \chi_1 + C_2 \chi_2 + C_3 \chi_3 + \dots + C_n \chi_n. \quad (4.12)$$

Finalmente la energía MCSCF es obtenida al minimizar:

$$E = \min \langle \Psi_{MCSCF} | \hat{H} | \Psi_{MCSCF} \rangle. \quad (4.13)$$

Ya que en el procedimiento MCSCF los orbitales varían, es importante considerar el tiempo de cómputo requerido.

Una forma de elegir los determinantes que participan en la función de onda MCSCF es realizar lo que se conoce como SCF completo en el espacio activo (complete-active-space SCF, CASSCF), en este caso los determinantes se eligen de forma que se incluyan todas las excitaciones posibles dentro de un subespacio. Los orbitales que son usados en las configuraciones electrónicas son activos (también llamado espacio activo) e inactivos; los orbitales inactivos se deben mantener doblemente ocupados, mientras que los orbitales activos pueden tener o no doble ocupación. La elección del espacio activo generalmente se realiza en base a la degeneración de los orbitales moleculares, seleccionando aquellos que se encuentren degenerados o cercanos en energía. Los electrones que están en los orbitales activos son llamados electrones activos.

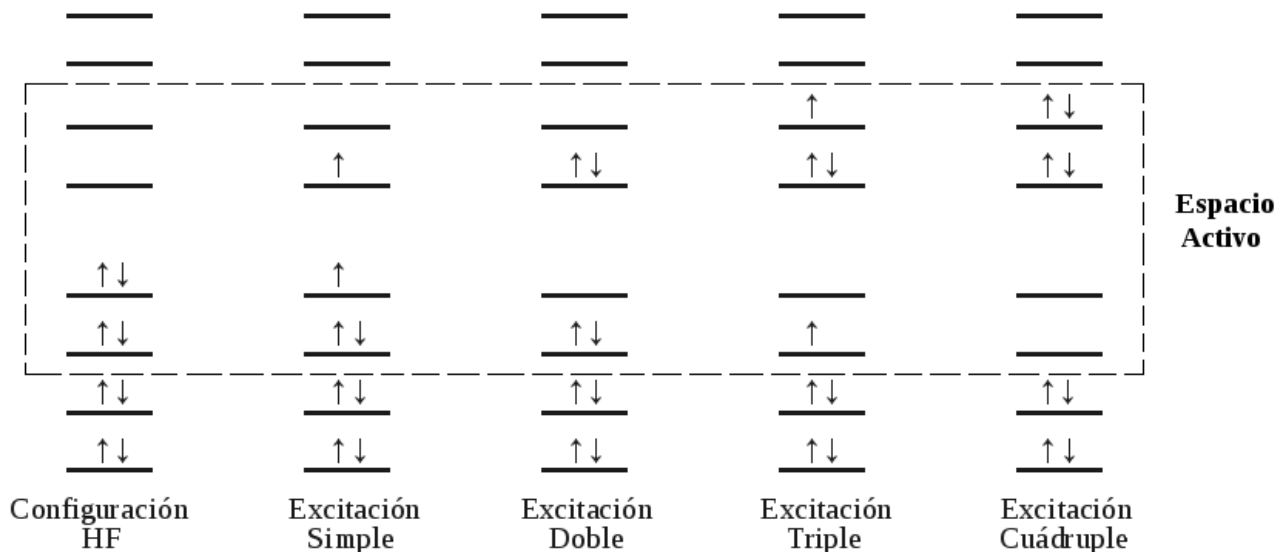


Figura 4.1: Espacio activo en el método CASSCF, en donde se muestra una excitación simple, doble, triple y cuádruple.

Por lo tanto, la función de onda se escribe como la combinación lineal de todas las configuraciones electrónicas posibles que surgen de distribuir los electrones activos en los orbitales activos. En la Figura 4.1 se muestra un ejemplo en donde el espacio activo consta de cuatro orbitales, dos ocupados y dos desocupados. Los electrones de los orbitales ocupados se distribuyen en los orbitales desocupados, generando todas las excitaciones simples, dobles, triples y cuádruples. Posteriormente se lleva a cabo un cálculo MCSCF para encontrar los coeficientes óptimos, b_i, c_{ri} . El método CASSCF realiza un cálculo de interacción de configuraciones completo (Full-CI) con los orbitales moleculares activos y los electrones que los ocupan en la configuración de referencia, de modo que la elección del espacio activo en el método CASSCF es crucial si se desea describir correctamente el sistema en estudio.

En general, el número de configuraciones que se pueden formar para una distribución de m electrones en n orbitales es:

$$N = \frac{n!(n+1)!}{(\frac{m}{2})!(\frac{m}{2}+1)!(n-\frac{m}{2})!(n-\frac{m}{2}+1)!}. \quad (4.14)$$

Deben de ser consideradas las dificultades técnicas en el método CASSCF ya que la expansión CI aumenta enormemente con el tamaño del espacio activo.

Existe un método alternativo dentro de MCSCF, que es el método RASSCF (Restricted Active Space Self-Consistent Field), en el cual los orbitales del espacio activo se dividen en tres categorías diferentes de RAS (Restricted Active Space) cada uno con distintas restricciones del número de excitaciones permitidas. El espacio activo se divide en tres (Figura 4.2), el primero de ellos es conocido como RAS1, en donde los orbitales moleculares deben estar doblemente ocupados en el determinante de referencia HF. El segundo es RAS2, presenta las mismas características que el espacio activo en la función de onda CASSCF, en donde son generadas todas las excitaciones posibles. El RAS3, está formado por orbitales vacíos en el determinante de referencia HF, de forma que pueden ser ocupados sólo por un número limitado de electrones. En general, en el método RASSCF se hace un cálculo Full-CI sólo en el RAS2, mientras que que del RAS2 al RAS3 y del RAS1 al RAS2 y al RAS3 se consideran sólo excitaciones simples y dobles.

La función de onda MCSCF, ya sea por medio de CASSCF o RASSCF, es muy útil para considerar la correlación no dinámica¹.

¹Cuando la representación monodeterminantal es inapropiada para la descripción del sistema.

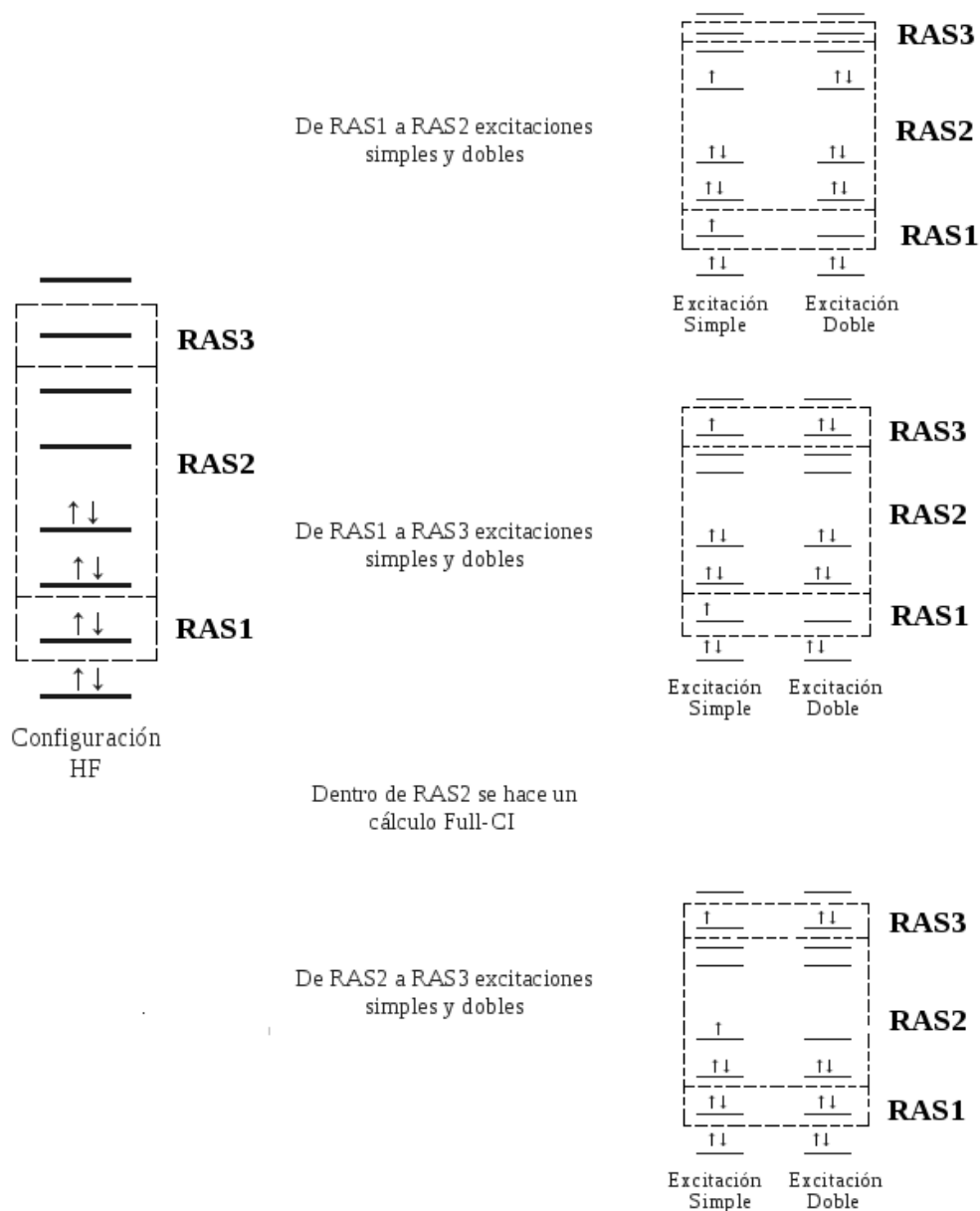


Figura 4.2: Espacio activo en el método RASSCF, en donde se muestra la distribución de los electrones en cada RAS.

4.1.2.2. Cúmulos Acoplados con excitaciones Simples y Dobles

Antes de introducir el método cúmulos acoplados (CC por sus siglas en inglés), es importante tener conocimiento sobre los operadores de creación y aniquilación. Éstos operadores son utilizados para “crear” o “destruir”, respectivamente, una partícula (fotón, bosón, electrón, etc.) en el estado i en un sistema cuántico determinado. Supongamos que $|>$ representa un determinante de Slater sin ningún electrón, si aplicamos el operador de creación, $\hat{k}^\dagger$, se obtiene:

$$\hat{k}^\dagger |> = |k> = |\chi_k> . \quad (4.15)$$

Mientras que el operador de aniquilación sobre este último determinante, hará lo contrario:

$$\hat{k}^\dagger |k> = |> . \quad (4.16)$$

Supongamos que tenemos un determinante de Slater de la forma $|\chi_k\chi_j\cdots\chi_a\chi_b\cdots\chi_l>$, si se aplica primero el operador de aniquilación ($\hat{a}$) y después el operador de creación ($\hat{r}^\dagger$) se tiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} & \hat{r}^\dagger \hat{a} |\chi_k\chi_j\cdots\chi_a\chi_b\cdots\chi_l> = \\ & -\hat{r}^\dagger \hat{a} |\chi_a\chi_j\cdots\chi_k\chi_b\cdots\chi_l> = \\ & -\hat{r}^\dagger |-\cdots-\chi_j\cdots\chi_k\chi_b\cdots\chi_l> = \\ & -|\chi_r\chi_j\cdots\chi_k\chi_b\cdots\chi_l> = \\ & |\chi_k\chi_j\cdots\chi_r\chi_b\cdots\chi_l> . \end{aligned}$$

Se ve que el resultado final de aplicar los operadores, es que desaparece un electrón en el orbital χ_a y aparece un electrón en el orbital χ_r . Con lo anterior queda de manifiesto que los operadores de creación y aniquilación permiten generar excitaciones a partir de un determinante de Slater.

El método de cúmulos acoplados es una de las técnicas más precisas de química cuántica para incluir el efecto de la correlación electrónica no dinámica. En lugar de una expansión lineal de la función de onda como en otros métodos, CC usa una expansión exponencial [50]. La forma de la función de onda es la siguiente:

$$|\Psi> = e^{\hat{T}} |\Phi_0> . \quad (4.17)$$

donde $|\Phi_0>$ es un determinante de Slater que usualmente es construido a partir de orbitales moleculares de Hartree-Fock, y el operador de cúmulos $\hat{T}$, es un operador de excitaciones que actúa sobre $|\Phi_0>$ para producir una combinación lineal de determinantes de Slater excitados. Realizando una expansión en series de Taylor del término exponencial

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T} + \frac{1}{2}\hat{T}^2 + \frac{1}{6}\hat{T}^3 + \dots \quad (4.18)$$

Sustituyendo la ecuación 4.18 en 4.17 la función de onda queda expresada de la siguiente manera:

$$|\Psi\rangle = [1 + \hat{T} + \frac{1}{2}\hat{T}^2 + \frac{1}{6}\hat{T}^3 + \dots]|\Phi_0\rangle. \quad (4.19)$$

Donde el operador de cúmulos $\hat{T}$ es escrito como una suma de operadores que generan determinantes de excitaciones simples, dobles, triples, etc. Este operador tiene la forma:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_N. \quad (4.20)$$

En donde $\hat{T}_1$, $\hat{T}_2$, $\hat{T}_3$ son operadores contruidos con los operadores de creación y aniquilación que permiten generar excitaciones sobre un determinante de referencia. En la última ecuación N es el número de electrones de la molécula. El operador de excitación de una partícula $\hat{T}_1$ se define como:

$$\hat{T}_1 = \sum_{ia} t_i^a \hat{a}^\dagger \hat{i}. \quad (4.21)$$

Mientras que el operador de excitación de dos partículas $\hat{T}_2$ es:

$$\hat{T}_2 = \sum_{ijab} t_{ij}^{ab} \hat{a}^\dagger \hat{b}^\dagger \hat{j} \hat{i}. \quad (4.22)$$

En las ecuaciones 4.21 y 4.22 los coeficientes, t_i^a y t_{ij}^{ab} , son conocidos como amplitudes. De forma general los operadores de excitación de m partículas se pueden construir con la relación:

$$\hat{T}_m = \frac{1}{(m!)^2} \sum_{ij\dots ab\dots} t_{ij\dots}^{ab\dots} \hat{a}^\dagger \hat{b}^\dagger \hat{j} \hat{i} \dots \quad (4.23)$$

El factor $(m!)^2$ es necesario para cancelar los términos repetidos, ya que el intercambio de índices produce las mismas contribuciones.

Aplicando las ecuaciones 4.21 y 4.22 a un determinante de Slater se tiene:

$$\hat{T}_1 |\Phi_0\rangle = \sum_{ia} t_i^a \hat{a}^\dagger \hat{i} |\Phi_0\rangle = \sum_{ia} t_i^a |\Phi_i^a\rangle. \quad (4.24)$$

$$\hat{T}_2 |\Phi_0\rangle = \sum_{ijab} t_{ij}^{ab} \hat{a}^\dagger \hat{b}^\dagger \hat{j} \hat{i} |\Phi_0\rangle = \sum_{ia} t_{ij}^{ab} |\Phi_{ij}^{ab}\rangle. \quad (4.25)$$

Donde Φ_i^a es un determinante de Slater monoexcitado con el espín orbital ocupado χ_i substituido por el espín orbital virtual χ_a , y t_i^a es un coeficiente numérico cuyo valor depende de i y que se determina requiriendo que se satisfaga la ecuación 4.17. El operador $\hat{T}_1$ convierte el determinante de Slater $|\chi_1 \dots \chi_n\rangle = \Phi_0$ en una combinación lineal de todos los determinantes de Slater monoexcitados. Además, Φ_{ij}^{ab} es un determinante de Slater con los espín orbitales χ_i y χ_j reemplazados por los espín orbitales virtuales χ_a y χ_b , respectivamente; t_{ij}^{ab} es un coeficiente numérico. Definiciones similares son aplicables de $\hat{T}_3$ hasta $\hat{T}_N$.

Generalmente el operador $\hat{T}$ se trunca para tomar sólo algunas excitaciones, cuando esto sucede algunos términos se hacen cero, cuando se incluye sólo el operador $\hat{T}_1$ no se obtiene ninguna mejora con respecto a Hartree-Fock. La aproximación más simple dentro de esta teoría es CCSD (con excitaciones simples y dobles), donde se toma

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2. \quad (4.26)$$

Sustituyendo las ecuaciones 4.21 y 4.22 en esta última:

$$\hat{T} = \sum_{ia} t_i^a \hat{a}^\dagger \hat{i} + \sum_{ijab} t_{ij}^{ab} \hat{a}^\dagger \hat{b}^\dagger \hat{j} \hat{i}. \quad (4.27)$$

Por lo tanto la función de onda queda expresada como:

$$|\Psi\rangle = [1 + (\hat{T}_1 + \hat{T}_2) + \frac{1}{2}(\hat{T}_1 + \hat{T}_2)^2 + \frac{1}{6}(\hat{T}_1 + \hat{T}_2)^3 + \dots]|\Phi_0\rangle. \quad (4.28)$$

Desarrollando:

$$|\Psi\rangle = [1 + \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \frac{1}{2}\hat{T}_1^2 + \hat{T}_1\hat{T}_2 + \frac{1}{2}\hat{T}_2^2 + \frac{1}{6}\hat{T}_1^3 + \frac{1}{2}\hat{T}_1^2\hat{T}_2 + \frac{1}{2}\hat{T}_1\hat{T}_2^2 + \frac{1}{6}\hat{T}_2^3 + \dots]|\Phi_0\rangle. \quad (4.29)$$

Al sustituir $\hat{T}_1$ y $\hat{T}_2$ (ecuaciones 4.21 y 4.22) en la ecuación 4.29 es claro que la función de onda genera excitaciones simples, dobles, triples, cuádruples, quintuples y séxtuples. Lo importante de esta expresión es que excitaciones mayores a las dobles se generan como el producto de excitaciones dobles, esto es consecuencia de cómo se construye el operador $\hat{T}$.

En el método CC es necesario encontrar las amplitudes, para la función de onda se debe de cumplir:

$$\hat{H}e^{\hat{T}}\Phi_0 = Ee^{\hat{T}}\Phi_0. \quad (4.30)$$

Aplicando por la izquierda $e^{-\hat{T}}$, tendremos:

$$e^{-\hat{T}}\hat{H}e^{\hat{T}}\Phi_0 = E\Phi_0. \quad (4.31)$$

Las amplitudes correspondientes a las excitaciones simples se pueden obtener al multiplicar por la izquierda la ecuación 4.31 por Φ_i^a

$$\langle \Phi_i^a | e^{-\hat{T}} \hat{H} e^{\hat{T}} | \Phi_0 \rangle = 0. \quad (4.32)$$

Una vez obtenidas las amplitudes, la energía puede calcularse como:

$$\langle \Phi_0 | e^{-\hat{T}} \hat{H} e^{\hat{T}} | \Phi_0 \rangle = E. \quad (4.33)$$

Las amplitudes de las excitaciones dobles se encuentran de forma similar.

La cantidad de correlación electrónica no dinámica puede ser determinada con el test T1 a través de cálculos CCSD. El valor de T1 se obtiene por medio de la norma correspondiente a los valores de las amplitudes de excitaciones simples. Se ha demostrado que el test T1 es un mejor cuantificador de la correlación electrónica que los coeficientes obtenidos en una función de onda multiconfiguracional [51].

4.1.2.3. Teoría de Perturbaciones Møller-Plesset

La Teoría de Perturbaciones provee una manera diferente de obtener la función de onda electrónica y está basada en el desarrollo de la energía y la función de onda para cada orden [50]. Su aplicación más exitosa es la teoría de perturbaciones de Møller Plesset (MPPT), para la que el determinante de Slater de HF, en la representación canónica, constituye la función de onda de orden cero.

La base de esta teoría consiste en suponer que se conoce la solución a la ecuación de Schrödinger para un hamiltoniano, $\hat{H}^{(0)}$, muy similar al hamiltoniano exacto. La idea es particionar este último en la forma:

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + U, \quad (4.34)$$

donde U es la perturbación. Posteriormente se introduce un parametro λ que después se toma como uno.

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda U. \quad (4.35)$$

Donde $\hat{H}^{(0)}$ es el hamiltoniano de nuestro sistema de referencia, en donde la energía corresponde a la energía Hartree-Fock y cuya solución es la función de onda de Hartree-Fock. Por lo tanto:

$$\hat{H}^{(0)}|\Psi_0\rangle = E_0^0|\Psi_0\rangle. \quad (4.36)$$

Con:

$$E_0^0 = \sum_{a=1}^N \varepsilon_a. \quad (4.37)$$

A primer orden, la energía corresponde a la de Hartree-Fock, por lo tanto debemos ir a segundo orden en donde toma la siguiente forma:

$$E_0^2 = \sum_{n=0} \frac{|\langle \Psi_0^{(0)} | U | \Psi_n^{(0)} \rangle|^2}{(E_0^0 - E_n^0)}. \quad (4.38)$$

Con $\langle \Psi_0^{(0)} | = |\Psi_{HF}\rangle$ y $|\Psi_n^{(0)}\rangle$ como determinantes de Slater formados a partir de las excitaciones que se pueden formar de $|\Psi_{HF}\rangle$.

4.1.3. Métodos Semiempíricos

Existen grandes dificultades prácticas para utilizar métodos *ab initio* en el estudio de moléculas de tamaño considerable, por lo que se han desarrollado métodos aproximados, como son los métodos semiempíricos. Los primeros métodos semiempíricos trataban solamente a los electrones π de moléculas conjugadas, ejemplos de estos son: el método de Hückel y el método de Pariser-Parr-Pople que se aplican solamente a moléculas conjugadas planas.

Posteriormente surgieron otros métodos semiempíricos aplicables a todo tipo de moléculas, que tratan explícitamente sólo a los electrones de valencia, por ejemplo el método en donde se ignora por completo el traslape (CNDO) y el método en el cual no se considera parte del traslape (INDO), en donde el Hamiltoniano de los electrones de valencia tienen la siguiente forma:

$$\hat{H}_{val} = \sum_{i=1}^{n_{val}} \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V(i) \right] + \sum_{i=1}^{n_{val}} \sum_{j>i}^{n_{val}} \frac{1}{r_{ij}}. \quad (4.39)$$

En la ecuación anterior n_{val} es el número de electrones de valencia, $V(i)$ es la energía potencial del electrón de valencia i . Los métodos CNDO e INDO son métodos que resuelven iterativamente las ecuaciones de Roothan ² usando aproximaciones para las integrales en los elementos de la matriz de Fock. La energía electrónica viene dada por:

$$E = 2 \sum_{i=1}^{n_{val}/2} -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V(i) + \sum_{i=1}^{n_{val}/2} \sum_{j=1}^{n_{val}/2} (2J_{ij} - K_{ij}) + V_{cc}. \quad (4.40)$$

Con V_{cc} igual a la energía de repulsión core-core:

$$V_{cc} = \sum_a \sum_{b>a} \frac{C_a C_b}{R_{ab}}, \quad (4.41)$$

y C_a la carga de core, igual al número atómico del átomo a menos el número de electrones de core a . Los elementos de la matriz de Fock están dados por:

$$F_{val,rs} = \hat{H}_{val,rs} + \sum_{t=1}^b \sum_{u=1}^b P_{tu} [(rs|tu) - \frac{1}{2}(ru|ts)]. \quad (4.42)$$

El método CNDO usa la aproximación ZDO (traslape nulo) para todas las parejas de orbitales atómicos en las integrales de traslape y repulsión electrónica. El método INDO es una mejora a CNDO, ya que el traslape entre orbitales atómicos del mismo átomo es considerado en las integrales de repulsión electrónica de un centro $(rs|tu)$, pero se ignoran todavía las integrales de repulsión electrónica de dos centros, así se consideran menos integrales bielectrónicas que en CNDO. Existe además, un método en donde no es considerado el traslape diferencial diatómico

²Son la transcripción de las ecuaciones de HF cuando se ha definido una base de orbitales atómicos para expandir los orbitales espaciales.

(NDDO), éste es una mejora a INDO.

Dewar y colaboradores propusieron teorías semiempíricas (teorías tipo Dewar) que se parecen mucho a los métodos NDDO e INDO [50]. En tales teorías se toman las integrales de repulsión electrónica de un centro como parámetros cuyos valores se escogen de forma que se ajusten a los datos de niveles de energía atómicos experimentales, y calculan las integrales electrónicas de dos centros a partir de los valores de las integrales electrónicas de un centro. Las integrales restantes se evalúan a partir de fórmulas aproximadas que contienen parámetros. Las teorías tipo Dewar se parametrizan de forma que se obtengan buenos valores de las entalpías de formación estándar en fase gaseosa $\Delta H_{f,298}^0$, esta cantidad es calculada considerando la energía electrónica de valencia molecular, U_{val} , incluyendo la repulsión nuclear, que se toma como la suma de la energía electrónica de los electrones de valencia y la energía de repulsión core-core, como sigue:

$$U_{val} = E_{ele} + V_{cc}. \quad (4.43)$$

La aproximación V_{cc} se puede escribir como:

$$V_{cc} = \sum_{B>A} \sum_A [C_A C_B < S_A S_A | S_B S_B > + f_{AB}]. \quad (4.44)$$

En donde C_A y C_B son las cargas del core A y B, además $< S_A S_A | S_B S_B >$ es la integral de repulsión electrónica que involucra los orbitales de valencia de los átomos A y B, mientras que f_{AB} es el valor que varía según el método semiempírico con el que se esté trabajando y que concuerda con los datos experimentales. La geometría de equilibrio se obtiene entonces minimizando U_{val} para obtener la energía electrónica de valencia de equilibrio.

La ecuación usada para calcular los valores $\Delta H_{f,298}^0$ en las teorías tipo Dewar es:

$$\Delta H_{f,298}^0 = N_A U_{val,M} - N_A \sum_i E_{val,A_i} + \sum_i \Delta H_{f,298,A_i(g)}^0. \quad (4.45)$$

En donde N_A es la constante de Avogadro y $\Delta H_{f,298}^0$ se toman de las tablas termodinámicas. La primera teoría tipo Dewar útil fue el método MINDO/3 (tercera versión del INDO modificado) aunque no cumplió con las expectativas, debido a que los errores en $\Delta H_{f,298}^0$ eran mayores de lo que Dewar pretendía. Posteriormente fue desarrollado MNDO (en donde es modificado el traslape diatómico), en este método las integrales de repulsión electrónica se evalúan de la siguiente forma: En la aproximación ZDO todas las integrales de repulsión electrónica (IRE) de tres y cuatro centros se anulan. Las IRE de un centro no se evalúan por integración, sino que se les asignan los valores que dan un buen ajuste a las energías de ionización del estado de valencia. Las IRE de dos centros no se evalúan directamente por integración, sino que se obtienen a partir de los valores de las IRE de un centro y distancias internucleares. En MNDO, el término de repulsión viene dado por V_{cc} de la ecuación 4.44 con:

$$f_{AB}^{MNDO} = C_A C_B (S_A S_A | S_B S_B) (e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}). \quad (4.46)$$

Donde α_A y α_B son parámetros para los átomos A y B.

En 1985, Dewar y colaboradores publicaron una versión mejorada de MNDO llamada AM1. La principal diferencia entre MNDO y AM1 es que la función de repulsión core-core en AM1 viene dada por la ecuación 4.44 con:

$$f_{AB}^{AM1} = f_{AB}^{MNDO} + \frac{C_A C_B}{R_{AB}} \left[\sum_k a_{kA} \exp[-b_{kA}(R_{AB} - C_{kA})^2] + \sum_k a_{kB} \exp[-b_{kB}(R_{AB} - C_{kB})^2] \right]. \quad (4.47)$$

En la última ecuación a_{kA} , b_{kA} y c_{kA} son parámetros.

En 1989 Stewart reparametrizó AM1 para obtener el método PM3, éste difiere de AM1 en que las IRE monocéntricas se toman como parámetros a optimizar (en lugar de obtenerlas a partir de datos espectrales atómicos).

Posteriormente PM3 fue modificado y se han generado versiones como PM6 y PM7, ambos se encuentran parametrizados para interacciones tipo puente de hidrógeno, por lo tanto funcionan bien para sistemas que contengan interacciones débiles.

4.1.4. Teoría de Funcionales de la Densidad

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) es un procedimiento variacional aplicado a sistemas electrónicos, esta teoría es una alternativa a la solución de la ecuación de Schrödinger. Una ventaja es que la densidad es una magnitud dependiente de menos variables espaciales que la función de onda, por lo que en la práctica son accesibles sistemas mucho más complejos, es decir sistemas de mayor tamaño.

En 1964 Hohenberg y Kohn establecieron esta teoría a través de dos teoremas [52]. El primer teorema nos dice que “el potencial externo $\nu(\vec{r})$ es determinado, hasta una constante aditiva, por la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ ”. Esto quiere decir que no pueden existir dos potenciales $\nu(\vec{r})$, diferentes entre sí, que generen la misma densidad electrónica $\rho(\vec{r})$. Este teorema nos permite escribir a la energía como un funcional de la densidad electrónica de la siguiente forma:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{ne}[\rho]. \quad (4.48)$$

En donde $T[\rho]$ corresponde al funcional de la energía cinética, $V_{ee}[\rho]$ al de la energía de interacción electrón-electrón y $V_{ne}[\rho]$ al de interacción núcleo-electrón. La expresión anterior la podemos escribir como:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int \rho(\vec{r}) \nu(\vec{r}) d\vec{r}. \quad (4.49)$$

De la última expresión Hohenberg y Kohn definieron lo que se conoce como el funcional universal de Hohenberg y Kohn:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho]. \quad (4.50)$$

Por lo tanto la ecuación 4.49 se puede escribir como:

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(\vec{r})\nu(\vec{r})d\vec{r}. \quad (4.51)$$

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn nos permite buscar a la densidad electrónica de cualquier sistema a través del método variacional, por lo tanto se asegura que:

$$E_\nu[\rho_0] < E_\nu[\rho]. \quad (4.52)$$

En donde ρ_0 representa a la densidad electrónica del estado basal y ρ es cualquier densidad electrónica de prueba, la densidad debe integrar al número de electrones:

$$\int \rho(\vec{r})d\vec{r} = N. \quad (4.53)$$

El problema es que no se conoce el F_{HK} de forma exacta, Kohn y Sham [53] presentaron una manera de aproximar el funcional universal de Hohenberg y Kohn, lo cuál será visto en la próxima sección.

4.1.4.1. Método de Kohn-Sham (DFT-KS)

Partiendo de los teoremas de de Hohenberg y Kohn, Kohn y Sham desarrollaron una teoría para poder llevar a la práctica estos teoremas [53]. En 1965 propusieron un sistema de referencia de partículas independientes, tal sistema es representado por un determinante de Slater y por lo tanto la energía cinética puede ser escrita de manera exacta como:

$$T_s = \langle \chi_i | -\frac{1}{2}\nabla^2 | \chi_i \rangle. \quad (4.54)$$

Este sistema de referencia no representa a la energía cinética real del sistema (T), por lo tanto existe una diferencia entre ellas:

$$\Delta T = T - T_s. \quad (4.55)$$

Por otro lado la interacción electrón-electrón (V_{ee}) de HK es dividida en una parte clásica (energía coulombica):

$$V_{ee}^{clas} = J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}'. \quad (4.56)$$

y otra no clásica, $V_{ee}^{no-clásica}$.

Por lo tanto el funcional universal de Hohenberg y Kohn toma la siguiente forma:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = \Delta T + T_s + J[\rho] + V_{ee}^{no-clásica}. \quad (4.57)$$

Por último Kohn y Sham definen al funcional de intercambio y correlación, como:

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T - V_{ee}^{no-clásica} = T - T_s + V_{ee} - J. \quad (4.58)$$

De tal manera que el F_{HK} toma la siguiente forma bajo el contexto de Kohn-Sham:

$$F_{KS}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (4.59)$$

donde $E_{xc}[\rho]$ es el funcional de intercambio y correlación. La energía total del sistema queda espresada como:

$$E_{KS}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int \rho(\vec{r})\nu(\vec{r})d\vec{r}. \quad (4.60)$$

En la última expresión conocemos todas las cantidades de manera exacta, excepto $E_{xc}[\rho]$, este término se aproxima de diversas maneras.

Una clasificación de las aproximaciones al $E_{xc}[\rho]$ se puede encontrar en la escalera de Jacob definida por John. P. Perdew [54]. La primera aproximación para este funcional se conoce como Aproximación Local a la Densidad (LDA) y consiste en suponer que en cada punto, la energía de intercambio y correlación depende sólo de la densidad en ese punto, este valor se considera como el que tendría un gas de electrones.

El segundo escalón en la escalera de Perdew lo constituyen las aproximaciones que se conocen como Aproximaciones de Gradiente Generalizado (GGA), estas consideran en cada punto el valor de la densidad y sus gradientes. En este tipo de funcionales podemos encontrar el propuesto por Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) [55], el cual no tiene parámetros empíricos. Una aproximación más completa de acuerdo a la escalera de Perdew son los funcionales de intercambio y correlación meta-GGA donde además de tomar el gradiente de la densidad también se considera el Laplaciano de ella.

Además, dentro de esta clasificación se encuentran los funcionales híbridos, en donde se hace una combinación de intercambio exacto con intercambio-correlación de DFT. Dentro de este tipo de funcionales se encuentra PBE0 [56,57], donde se combina PBE con 25 % del intercambio exacto. También se encuentra el propuesto por Truhlar y Zhao (M06) [58], construido con un ajuste empírico de sus parámetros, el cual tiene 27 % de intercambio exacto. Este funcional de intercambio y correlación genera buenos resultados para compuestos organometálicos e interacciones no covalentes. Otro funcional dentro de los híbridos es el M06-2X [59] en donde se tiene 54 % de intercambio exacto, este funcional de intercambio y correlación también fue propuesto por Truhlar y Zhao.

4.1.5. Funciones de Base

En este trabajo se hace uso de métodos *ab initio* los cuales generalmente representan a los orbitales atómicos a través de funciones tipo Gaussianas (GTO). Además es utilizado un método semiempírico el cual usa funciones tipo Slater (STO), por lo tanto es importante describir estos conjuntos de funciones de base.

Los STOs tienen la forma funcional:

$$\chi_{\xi,n,l,m} = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{n-1}e^{\xi r} \quad (4.61)$$

donde N es la constante de normalización y $Y_{l,m}$ son los esféricos armónicos.

La dependencia exponencial asegura una rápida convergencia con el incremento del número de funciones. Sin embargo, los cálculos de integrales bielectrónicas que involucran de 3 a 4 centros no pueden ser resueltos analíticamente.

Los GTO's tienen la siguiente forma:

$$\chi_{\xi,n,l,m} = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{2n-2-l}e^{\xi r^2} \quad (4.62)$$

El uso de estas funciones tienen sus ventajas y desventajas: La dependencia de r^2 en la exponencial hacen que el GTO decaiga más rápido en r que el STO. En el núcleo ($r = 0$) los GTO son derivables y los STO, no. Para grandes valores de r los GTOs decaen más rápido que los STOs, es decir que la cola de las funciones de onda son representadas pobremente por los GTOs. Son necesarios más GTOs si se quiere alcanzar el nivel de calidad de los STOs. A pesar de esto, el incremento en el número de funciones base se compensa en el hecho de facilitar el cálculo de integrales bielectrónicas; en términos de eficiencia computacional son más convenientes los GTOs.

Además existen funciones primitivas y funciones contraídas, en las primeras cada orbital es representado por una función STO o GTO, mientras que en las funciones contraídas cada orbital es representado por una función que se obtiene como combinación lineal de un conjunto de funciones primitivas.

Dentro de las funciones GTOs se encuentran las bases de Pople [49], un ejemplo de ellas es 6-311++G**, en donde cada electrón de la capa interna se describe con una función contraída que resulta de la combinación de seis funciones primitivas, mientras que cada electrón de la capa de valencia se describe con tres funciones, una formada por la combinación lineal de tres funciones primitivas y las dos restantes corresponden a funciones primitivas. Además a cada átomo de hidrógeno se le añade un conjunto de orbitales d (f) y un conjunto de orbitales 2p. A los átomos diferentes de hidrógeno se les añade un conjunto de funciones difusas (s,px,py,pz) y además una gaussiana difusa tipo s.

Existen también las bases de Dunning [49], que a diferencia de las bases de Pople usan un esquema de contracción general, es decir se utiliza un conjunto único de funciones primitivas para construir todas las funciones contraídas. Un ejemplo de este tipo de bases es la aug-cc-pVDZ, en donde los conjuntos de bases “correlación consistente (cc)” se optimizan utilizando funciones

de onda correlacionadas (CISD). El conjunto de base cc-pVDZ significa correlación consistente de doble valencia polarizada y el término aug significa que se incluyen funciones difusas, las cuales permiten que los orbitales ocupen una gran región del espacio y son importantes para sistemas en donde los electrones están lejos de los núcleos.

4.2. Pruebas metodológicas

4.2.1. Carácter Multireferencial de Compuestos de Vanadio (IV) y (V)

4.2.1.1. Introducción

Los compuestos de metales de transición son sistemas con múltiples estados electrónicos cuasidegenerados, por lo cual estudiarlos con métodos de un sólo determinante puede dar como resultado una mala descripción de los mismos. Dado que esta tesis tiene como sistemas de estudio compuestos de vanadio, es importante hacer pruebas sobre el carácter multireferencial de estos.

El origen del carácter multireferencial es la llamada correlación electrónica no dinámica, [60] que está relacionada con el hecho de que en algunos casos el determinante de Slater del estado basal no es una buena aproximación al estado basal real, ya que existen otros determinantes con energías similares. También es necesario, incluir la correlación dinámica³ [60] para tener resultados más confiables.

El método DFT-KS sigue siendo adecuado para tales sistemas y éste es, en algunos casos, sorprendentemente preciso. Este hecho tiene la ventaja de la eficiencia computacional que hace de DFT-KS un método útil para el estudio de la química de los metales de transición.

En el caso específico de vanadio, la evaluación del método DFT-KS para describir su química de coordinación se ha considerado en pocos casos. Brendan et al [61] probaron el rendimiento de este método sobre nueve compuestos de organovanadio diseñados con diferentes ligandos. El objetivo del estudio fue la descripción geométrica de los compuestos de organovanadio. En ese trabajo sólo se consideraron funcionales de intercambio y correlación (XC) híbridos. Los autores concluyeron que el funcional de XC PBE0 [56,57] fue el mejor para describir parámetros estructurales. Antes de esa investigación sobre el tema, la mayoría de los trabajos de DFT-KS aplicado a vanadio estaban relacionados con el metal, sus óxidos o cúmulos ([61] y referencias ahí citadas). Los resultados de ese estudio coinciden con uno anterior en el que se ensayó DFT-KS en compuestos de oxovanadio y se encontró que los funcionales de XC híbridos tienen un mejor rendimiento que los GGAs y metaGGAs [62]. Sin embargo, ninguno de los estudios mencionados anteriormente presenta una discusión sobre el posible carácter multireferencial y la fiabilidad de los resultados con esos métodos.

³Energía debida al carácter dinámico de las interacciones electrónicas.

Por lo tanto, se necesitan estudios teóricos adicionales para establecer una metodología, o una familia de ellas, basadas en DFT-KS para estudiar compuestos de vanadio de tamaño medio o grande. Así, en este capítulo se probarán diferentes metodologías para algunos compuestos de vanadio (IV) y (V), dentro DFT-KS, que serán comparadas con métodos multiconfiguracionales, tales como MCSCF y CCSD.

Los compuestos de vanadio (IV) que se considerarán en esta parte de la tesis, son: VCl_4 , VCl_3OH , $[VCl_3NH_3]^+$, $[VCl_3H_2O]^+$ y $[VCl_2 - en]^{2+}$ (*en*, representa etilendiamina) mientras que para vanadio (V) serán los mismos compuestos con su carga correspondiente, todos ellos con geometría tetraédrica.

4.2.1.2. Metodología

Para realizar un análisis del posible carácter multireferencial con MCSCF, fueron seleccionados de la muestra solamente los compuestos VCl_4 y VCl_3OH de vanadio (IV) y (V). Se consideraron estos dos compuestos porque son de los más simétricos (tienen más operaciones de simetría) que serán considerados en esta tesis.

Primero se hicieron optimizaciones de geometría con los siguientes funcionales de XC: PBE [55], PBE0 [56, 57], B3LYP [63], M06 [58] y M06-2X [59] con el conjunto de base aug-cc-pVDZ [64]. A partir de estas geometrías se realizó un cálculo Hartree-Fock para cada uno con el mismo conjunto de base para poder seleccionar un espacio activo, tanto para el estado singulete de vanadio (V) como para el doblete de vanadio (IV). El espacio activo, en el caso de vanadio (V) fue de seis orbitales ocupados y seis desocupados, mientras que para vanadio (IV) fueron seis orbitales ocupados y siete desocupados. Una vez seleccionado el espacio activo se hicieron cálculos de un solo punto con MCSCF. De los cálculos de MCSCF se obtuvo el porcentaje de contribución a la energía del primer determinante para poder descartar el posible carácter multireferencial. También se realizaron optimizaciones de geometría y cálculos de frecuencias para los compuestos de vanadio (IV) con MCSCF, para comparar las estructuras optimizadas con este método con aquellas obtenidas con PBE, PBE0, B3LYP, M06 y M06-2X. Para esta comparación se obtuvo la desviación cuadrática media (RMS) con el paquete gOpenmol. Todos los cálculos de MCSCF así como las optimizaciones con DFT-KS se hicieron con el paquete computacional NWChem 6.3 [65].

Otra metodología usada para determinar la posibilidad de un probable carácter multireferencial, es la evaluación de la norma de la primera contribución al operador de excitaciones $\hat{T}$ del método Coupled Cluster (CC). Para los cinco compuestos considerados se realizó el test T1 de CC en Gaussian 09, [66] para comparar con la información obtenida de MCSCF. Para este test se hizo un cálculo de un solo punto CCSD en todas las estructuras optimizadas de los cálculos DFT-KS con cada uno de los funcionales de XC. Se sabe que los sistemas no presentan carácter multireferencial si el valor del test T1 es menor a 0,05 [67].

Además se calcularon las diferencias de doblete-cuadruplete y singulete-triplete para los compuestos V (IV) y V (V), respectivamente. Para esto, sobre las geometrías obtenidas por los cuatro funcionales de XC probados, se calcularon estas diferencias de energía mediante los métodos DFT-KS y CCSD combinados con la base aug-cc-pVDZ [64].

4.2.1.3. Resultados y Discusión

La Tabla 4.1 muestra los porcentajes de contribución a la energía del primer determinante. Se puede ver que para los compuestos de vanadio (V) $[VCl_4]^+$ y $[VCl_3OH]^+$ se obtuvieron porcentajes del primer determinante menores al 90 %; en el sistema más simétrico ($[VCl_4]^+$), se obtienen valores más altos del porcentaje que para el menos simétrico ($[VCl_3OH]^+$). En el caso de los compuestos de vanadio (IV) suben los porcentajes del primer determinante con respecto a los de vanadio (V). En los compuestos de vanadio (IV) nuevamente se observa que el sistema más simétrico tiene porcentajes más altos que el sistema menos simétrico. Estos valores son mayores o muy cercanos al 90 % necesario para poder descartar el carácter multireferencial.

Tabla 4.1: Porcentajes de contribución a la energía del primer determinante en MCSCF. Las estructuras fueron optimizadas con PBE, PBE0, B3LYP, M06, M06-2X y el conjunto de base aug-cc-pvDZ.

Funcionales	$[VCl_4]^+$	$[VCl_3OH]^+$	VCl_4	VCl_3OH
PBE	83,93	81,12	90,07	88,57
PBE0	86,74	82,72	90,33	89,26
B3LYP	84,21	81,82	90,02	88,75
M06	89,01	88,36	90,96	89,39
M06-2X	86,81	82,88	87,28	89,29

La discusión anterior es concerniente a la parte energética, pero además se analizó la parte geométrica, mostrada en la Tabla 4.2. Se puede ver que la RMS de las estructuras optimizadas con DFT-KS y MCSCF para vanadio (IV) son menores al 10 %, por lo cual no existen grandes diferencias geométricas entre ambos métodos. La menor desviación se obtiene con M06-2X.

Tabla 4.2: RMS de las geometrías obtenidas con DFT-KS con respecto a las MCSCF. El conjunto de base usado fue aug-cc-pVDZ.

Compuesto	PBE	PBE0	B3LYP	M06	M06-2X
VCl_4	0,096	0,072	0,099	0,1314	0,069
VCl_3OH	0,076	0,081	0,079		0,081

Se encontró en la literatura que el método MCSCF utilizado para descartar el carácter multireferencial, puede llegar a ser poco preciso porque depende del espacio activo que el usuario elija [51]. En principio, cuanto menor sea el espacio activo, mayor probabilidad se tiene de obtener porcentajes mayores del 90 % del primer determinante, mientras que si el espacio activo es mayor, muy probablemente los porcentajes estarán por debajo del 90 %. Por lo cual es importante considerar otra metodología para descartar el carácter multireferencial, como puede ser el test T1 basado en CC. Este test T1 da una idea cualitativa de la importancia de la correlación no dinámica. Un valor grande del T1 sugiere que un determinante es inapropiado para describir al sistema. Sin embargo el término “grande” es relativo ya que existen diferentes valores de referencia para decidir si existe carácter multireferencial o no [67–69]. Se decidió tomar el valor sugerido para compuestos de metales de transición. Si el test T1 da mayor a 0,05 [67] entonces un determinante sera inapropiado para el estudio del compuesto, sin embargo si T1 resulta por debajo de este valor, un determinante es suficiente para hacerlo.

Los valores del test T1 se muestran en la Tabla 4.3. Se puede ver en ella que los valores encontrados están por debajo de 0,05, por lo cual podemos concluir que ninguno de los compuestos presenta carácter multireferencial.

Tabla 4.3: Valores de T1 para compuestos de vanadio (IV) y (V). Para el cálculo CCSD se tomaron las estructuras optimizadas con PBE, PBE0, B3LYP, M06, M06-2X/aug-cc-pvDZ.

Compuestos	PBE	PBE0	B3LYP	M06	M06-2X
V(IV)					
VCl_4	0,034	0,033	0,034	0,033	0,033
VCl_3OH	0,033	0,032	0,033	0,032	0,032
$[VCl_3NH_3]^+$	0,035	0,034	0,035	0,12	0,034
$[VCl_3H_2O]^+$	0,036	0,035	0,036	0,035	0,035
$[VCl_2 - en]^{2+}$	0,031	0,031	0,031	0,031	0,037
V(V)					
$[VCl_4]^+$	0,039	0,038	0,039	0,038	0,037
$[VCl_3OH]^+$	0,039	0,037	0,038	0,037	0,037
$[VCl_3NH_3]^{2+}$	0,044	0,042	0,043	0,042	0,041
$[VCl_3H_2O]^{2+}$		0,043		0,044	0,042
$[VCl_2 - en]^{3+}$	0,040	0,038	0,039	0,038	0,037

En la misma línea de la confiabilidad DFT-KS para compuestos de vanadio, se calcularon las diferencias doblete-cuadruplete y singulete-triplete para los compuestos de V (IV) y V (V), respectivamente. El error relativo, en porcentaje, entre los resultados de DFT-KS y CCSD se muestra en la Tabla 4.4. Sin duda, el funcional PBE está dando los errores más grandes a estas diferencias de energía. El impacto del intercambio exacto en los resultados de GGA es evidente ya que PBE0 reduce los errores relativos significativamente. Para B3LYP, se observa

un comportamiento similar al PBE0, corroborando que el intercambio exacto es un factor importante para describir los compuestos V (IV) y V (V) [61, 62]. Es importante mencionar que el funcional de XC M06 da errores mayores que M06-2X.

Tabla 4.4: Porcentaje de error relativo para las diferencias de energía singlete-triplete y doblete-cuadruplete calculadas con CCSD y DFT-KS y el conjunto de base aug-cc-pVDZ.

Compuestos	PBE	PBE0	B3LYP	M06	M06-2X
doblete $\rightarrow$ cuadruplete					
VCl_4	18,56	2,75	4,58	24,90	2,55
VCl_3OH	16,99	3,50	4,92	16,78	2,35
$[VCl_3NH_3]^+$	36,04	10,41	14,66	38,60	0,76
$[VCl_3H_2O]^+$	39,98	12,04	17,07	34,22	1,10
$[VCl_2 - en]^{2+}$	35,24	12,06	16,93	27,13	3,09
singlete $\rightarrow$ triplete					
$[VCl_4]^+$	40,47	11,33	17,90	33,15	5,80
$[VCl_3OH]^+$	65,73	16,33	21,86	31,90	3,07
$[VCl_3NH_3]^{2+}$	75,19	25,07	36,65	34,15	6,43
$[VCl_3H_2O]^{2+}$	88,50	27,88	40,77	66,11	1,43
$[VCl_2 - en]^{3+}$	96,21	35,23	41,71	65,79	11,80

Cabe destacar que el funcional M06-2X da el menor porcentaje de error, en particular para compuestos de vanadio (IV). En el compuesto $[VCl_2 - en]^{3+}$ se obtiene que con PBE el error es prácticamente del 100,0 % y este error desciende de forma importante conforme aumenta el intercambio exacto, obteniendo el menor error (11,8 %) con M06-2X. Para los otros casos, dicho error es inferior al 10,0 % y para los compuestos V (IV) el error relativo es inferior al 3,1 %. Este comportamiento es similar a lo que se informó anteriormente para los compuestos de óxido de vanadio [62], en donde los funcionales híbridos tienen mejor rendimiento que los metaGGAs.

4.2.1.4. Conclusiones

De acuerdo a los resultados encontrados para el diagnóstico T1, podemos concluir que DFT-KS con funcionales híbridos puede ser una metodología adecuada para estudiar compuestos de vanadio. Además el funcional de XC M06-2X provee los resultados con menor error para los compuestos de vanadio estudiados. Tal y como Brendan et al. reportaron, incluir el intercambio exacto por medio de los funcionales de XC híbridos es importante para la descripción correcta de estos compuestos. Dado que se encontró que el mejor funcional de XC para describir compuestos de vanadio es M06-2X, de aquí en adelante se usará este funcional para todos los cálculos que se realicen.

4.2.2. Estudio de puentes de hidrógeno con métodos semiempíricos

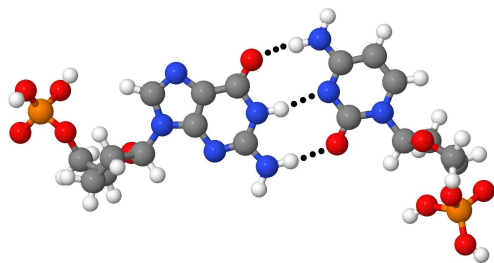
4.2.2.1. Introducción

La formación de puentes de hidrógeno es determinante en la configuración espacial de las macromoléculas que constituyen los sistemas biológicos, como proteínas y ácidos nucleicos [70,71], así como en la formación y estabilización de asociaciones complejas entre las macromoléculas [72], como sucede con los lípidos y las proteínas de las membranas celulares.

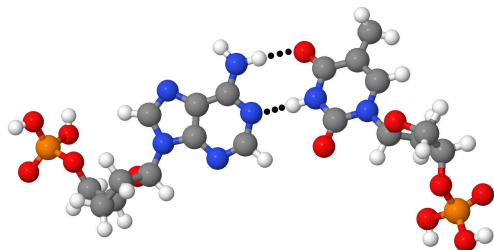
Los puentes de hidrógeno que se establecen entre ciertos átomos de las macromoléculas ocasionan que las cadenas orgánicas adopten complejas estructuras tridimensionales que, en último término, dependen de la estructura primaria o secuencia lineal de los monómeros que constituyen la molécula [73].

En el ADN, los puentes de hidrógeno actúan estabilizando a la doble hélice uniendo ambas hebras a través de sus bases nitrogenadas [74], mediante tres puentes de hidrógeno entre los nucleótidos guanina-citosina y dos puentes de hidrógeno entre los nucleótidos de adenina-timina (ver Figura 4.3). Debido a que en esta tesis se analizará la interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con modelos de ADN, se presenta la validación de una metodología eficiente que puede ser utilizada para analizar la $\rho(\vec{r})$ en los puentes de hidrógeno.

La metodología que se presenta en esta sección de la tesis, puede aplicarse a sistemas con cientos y miles de átomos



(a) Par de nucleótidos guanina-citosina



(b) Par de nucleótidos adenina-timina

Figura 4.3: Estructura molecular de nucleótidos

Existen diferentes herramientas para poder caracterizar a un puente de hidrógeno, una de ellas es por medio de parámetros geométricos: distancias $H \cdots A$ y $X \cdots A$, donde X es el átomo donador y A el aceptor del átomo de hidrógeno, así como en el ángulo $X-H \cdots A$. En general, los puentes de hidrógeno son más fuertes a distancias cortas y ángulos lineales. Serán más débiles a distancias largas y ángulos menos lineales [75].

Otra forma de caracterizar a los puentes de hidrógeno, es mediante el estudio de la densidad y sus campos escalares [49]. Recientemente, Johnson et al definieron el índice de interacciones no covalentes, el cual está basado en el análisis de la densidad electrónica y su gradiente reducido $s(r)$: [76]

$$s(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (4.63)$$

Esta cantidad nos da información de las interacciones de baja densidad, por lo tanto identifica puentes de hidrógeno e incluso interacciones de menor fuerza.

Una de las herramientas más utilizadas con éxito para caracterizar interacciones débiles como puentes de hidrógeno es la teoría de átomos en moléculas (AIM, por sus siglas en inglés) [77]. En la teoría de AIM se propone caracterizar la estructura y enlace químico por medio de los valores de la densidad en sus puntos críticos. De esta manera cuando r_0 es un punto crítico:

$$\nabla\rho(r, R)|_{r_0} = \left(\frac{\partial\rho}{\partial x}, \frac{\partial\rho}{\partial y}, \frac{\partial\rho}{\partial z}\right) = (0, 0, 0) \quad (4.64)$$

La matriz hessiana (H) se usa para caracterizar un punto crítico.

$$H = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x\partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial y\partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y\partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial z\partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z\partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (4.65)$$

Las curvaturas (valores propios del Hessiano de ρ) indican el tipo de cada punto crítico. Éste es identificado por dos cantidades. La primera de ellas se le conoce como rango, que es el número de valores propios del Hessiano que son diferentes de cero. La segunda, la firma, indica la diferencia entre los valores propios de Hessiano positivos y negativos. Por ejemplo (3,-1) es conocido como un punto crítico de enlace, en este caso el rango es 3 y la firma -1. Existen cuatro tipos de puntos críticos, que se describen en la Tabla 4.5

El valor de la densidad en los puntos críticos de enlace se ha relacionado con la fuerza del enlace [77]. Si tenemos un valor grande de la densidad en el punto crítico de enlace, entonces la fuerza de ese enlace será mayor que si tenemos una densidad más pequeña en el mismo punto.

En moléculas de gran tamaño como el ADN es complicado, con métodos *ab initio*, obtener los coeficientes de las funciones de base que nos ayuden a construir a la densidad electrónica para posteriormente realizar el análisis AIM. Hacerlo con DFT-KS es viable con el poder de computo de hoy en día, sin embargo se necesita una metodología que ayude a realizar el análisis AIM de manera más eficiente para este tipo de sistemas, por lo tanto es importante probar un método semiempírico, ya que utilizan solamente a los orbitales de valencia, así la obtención de los coeficientes de las funciones base es más barato computacionalmente.

Tabla 4.5: Clasificación de puntos críticos.

Tipo de punto crítico	Signo de las curvaturas	Elemento de la estructura molecular
$(3, -3)$	Tres curvaturas negativas	Punto crítico nuclear (NCP)
$(3, -1)$	Dos curvaturas negativas	Punto crítico de enlace (BCP)
$(3, +1)$	Dos curvaturas positivas	Punto crítico de anillo (RCP)
$(3, +3)$	Tres curvaturas positivas	Punto crítico de caja (CCP)

4.2.2.2. Metodología

En esta parte del trabajo se presenta la comparación de la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace en moléculas modelo (dímeros), utilizando MP2 [78], DFT-KS [53] y PM7 [79], para poder seleccionar una metodología que pueda aplicarse después, a sistemas de muchos electrones como el ADN.

Primero se estudiaron dímeros de no más de 30 átomos que se encuentran unidos por un puente de hidrógeno. Se seleccionó un conjunto de 70 dímeros, que se muestran en la Tabla 4.6, para poder realizar el análisis de la densidad en el punto crítico de enlace, dentro de este conjunto se encuentran presentes sistemas con puentes de hidrógeno de los siguientes tipos: $\text{OH} \cdots \text{O}$, $\text{OH} \cdots \text{N}$, $\text{NH} \cdots \text{O}$, $\text{NH} \cdots \text{N}$, $\text{CH} \cdots \text{O}$ y $\text{CH} \cdots \text{N}$, que también son posibles en ADN.

Para todo el conjunto de dímeros se realizaron optimizaciones de geometría a nivel MP2 con el conjunto de base 6-311++G** [80]. Sobre las estructuras optimizadas con MP2 se realizaron cálculos de punto simple con el método semiempírico PM7 (PM7//MP2). Esto último se hizo con el propósito de poder observar el cambio en el valor de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace, cuando se tienen funciones de bases tipo Gaussianas (MP2) y cuando se tienen funciones de base tipo Slater (PM7). Además sobre las estructuras optimizadas con MP2, se llevaron a cabo cálculos con PM7 donde solamente se relajaron los átomos de hidrógeno (PM7(H)//MP2).

En el desarrollo de este trabajo no solamente se hizo uso de MP2 y PM7, también se analizó la densidad electrónica en el punto crítico de enlace con DFT-KS, mediante el funcional de XC M06-2X y el mismo conjunto de base. Para ello se realizaron cálculos de punto simple con M06-2X, partiendo de las estructuras optimizadas con MP2 (M06-2X//MP2). Además, se calcularon las densidades en los puntos críticos de enlace cuando se optimizan los átomos de hidrógeno con M06-2X (M06-2X(H)//MP2).

Tabla 4.6: Fórmula molecular de dímeros estudiados. Para los sistemas se sigue la notacion, grupo donador $\cdots$ grupo aceptor y en negritas el átomo aceptor.

Fórmula molecular		
HCOO-H $\cdots$ H ₂ O	CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	CO N-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N
HO-H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	NC-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	C ₃ H ₇ C-H $\cdots$ H ₂ O
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ OH	CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	C ₃ H ₇ C-H $\cdots$ NH ₃
HO-H $\cdots$ NH ₃	CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	C ₃ H ₅ C-H $\cdots$ CO O
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ O CH ₃	CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	C ₃ H ₅ C-H $\cdots$ HCN
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ C ₃ H ₇ OH	C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	C ₃ H ₅ C-H $\cdots$ CH ₃ OH
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OH	C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ NH ₃	C ₃ H ₅ C-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N
HO-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ OH	C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CHONH ₂	C ₂ H ₆ N-H $\cdots$ H ₂ O
HO-H $\cdots$ CH ₃ OH	C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ HCN	C ₂ H ₆ N-H $\cdots$ CH ₃ OH
CH ₃ OH $\cdots$ CH ₃ CH ₂ OH	C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ H ₂ O	CH C-H $\cdots$ H ₂ O
HO-H $\cdots$ H ₂ O	C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₃ CN	CH C-H $\cdots$ CO O
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ O CH ₃	C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	CH C-H $\cdots$ CH ₃ NO
CHONH-H $\cdots$ CHONH ₂	C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ HCN	CH C-H $\cdots$ CH ₃ OH
HO-H $\cdots$ CH ₃ O CH ₃	C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ NH ₃	C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CO O
HO-H $\cdots$ CH ₃ CHO	NC-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₃ OH
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	CH ₃ O-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ CO O
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ CHO	CH C-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ HCN
HO-H $\cdots$ HCN	CH C-H $\cdots$ NH ₃	C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ CH ₃ OH
NH ₂ -H $\cdots$ NH ₃	CH C-H $\cdots$ HCN	C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N
NH ₂ -H $\cdots$ HCN	CH C-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	N C-H $\cdots$ H ₂ O
HO-H $\cdots$ CH ₃ CN	CO N-H $\cdots$ CH ₃ CN	N C-H $\cdots$ C ₃ H ₂ O
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	CO N-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	N C-H $\cdots$ HCN
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	CO N-H $\cdots$ NH ₃	
HO-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	CO N-H $\cdots$ HCN	

Por último, a partir de las estructuras PM7, se optimizaron solamente los átomos de hidrógeno y se realizaron cálculos de punto simple con M06-2X (M06-2X//PM7(H)). Para el conjunto de dímeros en donde se relajan solamente los átomos de hidrógeno con PM7 se obtuvo el porcentaje de Error Relativo (%ER) sobre los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno con respecto a MP2.

Los valores de la densidad obtenidos con cada una de las metodologías estudiadas se muestran en la sección 8.1 de Anexos. Además se da la información de las coordendas de los puntos críticos de enlace y el porcentaje de error relativo con respecto a los valores obtenidos con MP2.

Para probar la metodología en sistemas de mayor tamaño, se realizó la búsqueda de puntos críticos de enlace sobre secuencias de aminoácidos con PM7, usando como referencia un artículo en donde contabilizan los puntos críticos de enlace correspondientes a puentes de hidrógeno y reportan la suma de los valores de la densidad que corresponde a esos puntos críticos [81].

También se realizó la búsqueda de puntos críticos de enlace sobre el par de nucleótidos guanina-citosina (figura 4.3a), partiendo de una estructura experimental del ADN obtenida por resonancia magnética nuclear (RMN) [82]. Primero se realizó un cálculo de punto simple con PM7 en este par, después se obtuvieron los puntos críticos de enlace correspondientes a los tres puentes de hidrógeno que lo unen.

Todos los cálculos PM7 se realizaron con el código MOPAC [79], mientras que los cálculos MP2 y DFT-KS fueron realizados en Gaussian 09 [66]. La búsqueda de puntos críticos se realizó con el código GPUAM con una malla de 10 puntos por unidad atómica [83].

Dado que el código GPUAM no contaba con la implementación de AIM con métodos semiempíricos, y era necesaria para realizar esta parte de la tesis, se programó dentro de este código la AIM con métodos semiempíricos. La programación se hizo sobre tarjetas gráficas (GPU's) en el lenguaje CUDA C.

4.2.2.3. Resultados y Discusión

En la Figura 4.4 se muestra la comparación de los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace obtenidos con PM7 y MP2. Se puede ver que con la metodología PM7//MP2 los valores obtenidos sobreestiman a los de MP2, sin embargo el coeficiente de correlación es de 0,96, lo cual predice una buena correlación entre estos dos métodos. Además deja de manifiesto que el uso de funciones de base tipo Gaussianas da densidades electrónicas en los puntos críticos de enlace similares a cuando se usan funciones tipo Slater.

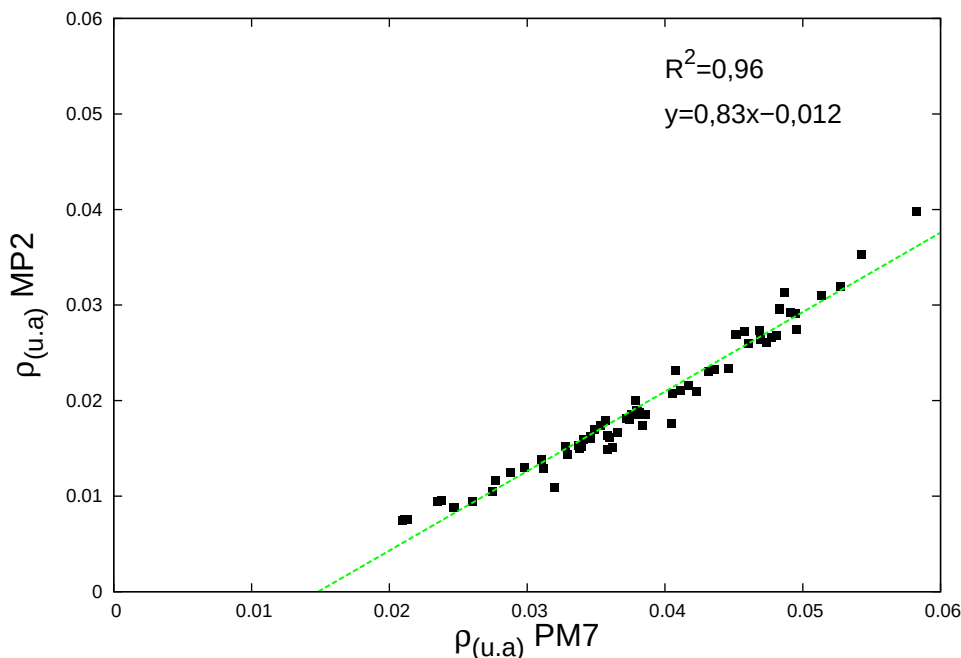


Figura 4.4: Gráfica de densidades en los puntos críticos de enlace obtenidas con PM7//MP2.

En la Figura 4.5 se presentan los resultados donde se relajan solamente los átomos de hidrógeno con la metodología PM7(H)//MP2. Se puede ver que se siguen sobreestimando los valores correspondientes a MP2 cuando se usa PM7. La correlación en este caso es de 0,95, que sigue indicando una buena correlación entre ambos resultados.

Las pendientes y ordenadas al origen de las rectas de las Figuras 4.4 y 4.5 son reportadas en la Tabla 4.7, se observa que la pendiente (m) y la ordenada al origen (b) son prácticamente iguales, lo cual indica que los valores de la densidad en el punto crítico de enlace son similares. También se ve que cuando se relajan solamente a los átomos de hidrógeno con PM7, estos no se mueven sustancialmente con respecto a la geometría de inicio que corresponde a la geometría optimizada con MP2. Por lo tanto, es de esperarse que los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno no cambien significativamente entre ambos métodos.

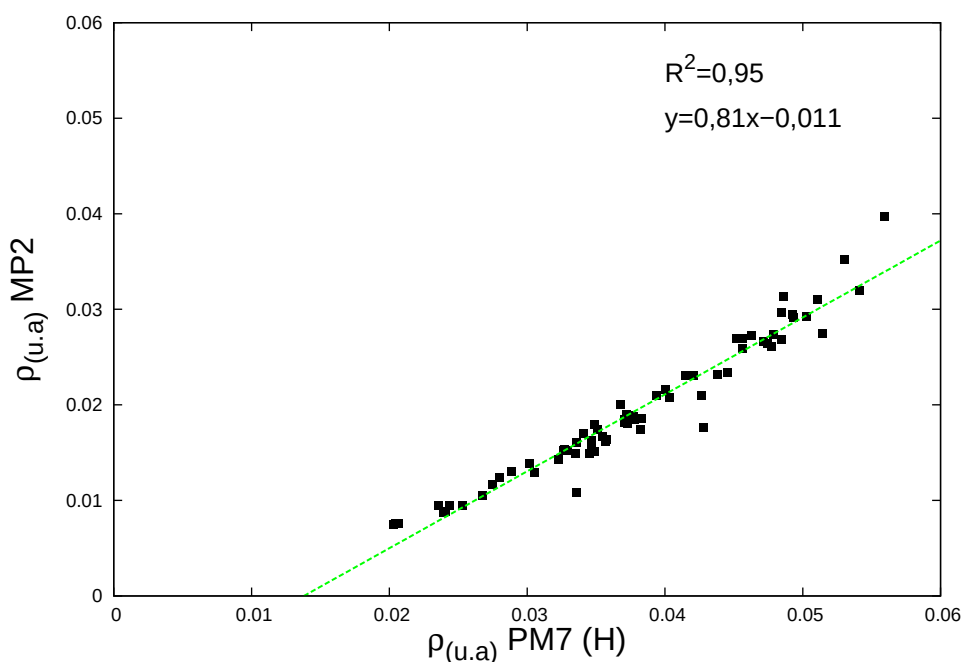


Figura 4.5: Gráfica de densidades en los puntos críticos de enlace obtenidas con PM7(H)//MP2.

En la Figura 4.6 se graficaron los resultados obtenidos con la metodología M06-2X//MP2. Los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace se encuentran sobre una línea recta, con una pendiente 1 y ordenada al origen cero (ver Tabla 4.7). Es decir, ambos métodos dan la misma información del punto crítico de enlace, con prácticamente los mismos valores de la densidad.

Los resultados correspondientes a la optimización de los átomos de hidrógeno con M06-2X (M06-2X(H)//MP2) se presentan en la Figura 4.7. Esta optimización de los átomos mencionados, ocasiona que algunos sistemas se desvíen un poco de la tendencia lineal. El sistema que se encuentra por debajo de la línea de tendencia es un sistema en donde se tiene a la molécula

Tabla 4.7: Coeficientes de correlación y ecuaciones de las rectas de las Figuras 4.4 - 4.8.

Figura	Metodología	R^2	Ecuación de la Recta
3.4	PM7//MP2	0,96	$y = 0,83x - 0,012$
3.5	PM7(H)//MP2	0,95	$y = 0,81x - 0,011$
3.6	M06-2X//MP2	0,99	$y = 1,0x + 0,000095$
3.7	M06-2X(H)//MP2	0,99	$y = 1,0x + 0,00046$
3.8	M06-2X//PM7(H)	0,96	$y = 0,81x - 0,012$

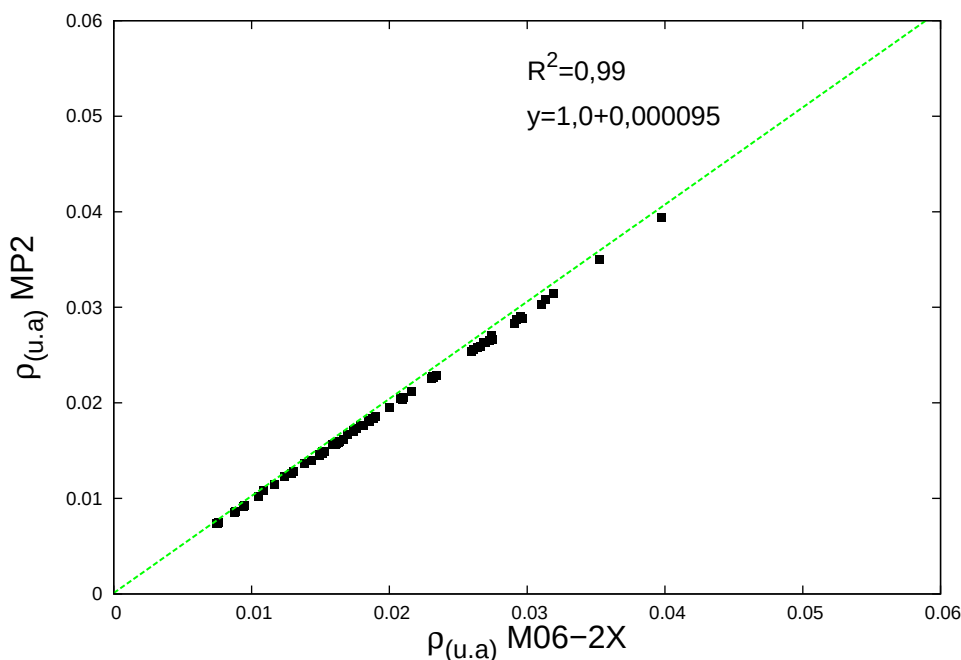


Figura 4.6: Gráfica de densidades en los puntos críticos de enlace obtenidas con M06-2X//MP2.

de metilacetileno como donadora del átomo de hidrógeno, mientras que el que se encuentra por arriba es un sistema que involucra un grupo amino. A pesar de los dos sistemas que se encuentran fuera de la tendencia, la pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación son de la misma magnitud (ver Tabla 4.7) que en la Figura 4.6. Por lo tanto, la optimización de los átomos de hidrógeno con M06-2X, no ocasiona cambios significativos en los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace y nuevamente se espera que los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno obtenidos con ambos métodos sean similares entre sí.

En la Figura 4.8 se muestran los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace, obtenidos con la metodología M06-2X//PM7(H). Se puede observar que PM7 sobreestima los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace, con respecto a los obtenidos con M06-2X. Se ve que la recta de la Figura 4.5 y de la Figura 4.8 presentan pendientes y ordenadas al origen similares. Esto es congruente con lo observado previamente, ya que en la Figura 4.5 se compara contra MP2 y en la Figura 4.8 se compara contra M06-2X. Como se había mencionado MP2 y M06-2X dan la misma información de la densidad en los puntos críticos de enlace, por lo que usar cualquiera de estos métodos como referencia es válido. Si se comparan la Figura 4.4 y la Figura 4.8 nos daremos cuenta de que las pendientes y las ordenadas al origen son las mismas en ambos casos (ver Tabla 1), lo cual quiere decir que para el conjunto de dímeros estudiados usar PM7, ya sea por medio del cálculo de un punto simple o relajando solamente los átomos de hidrógeno, es una buena opción para estudiar sistemas unidos por puentes de hidrógeno.

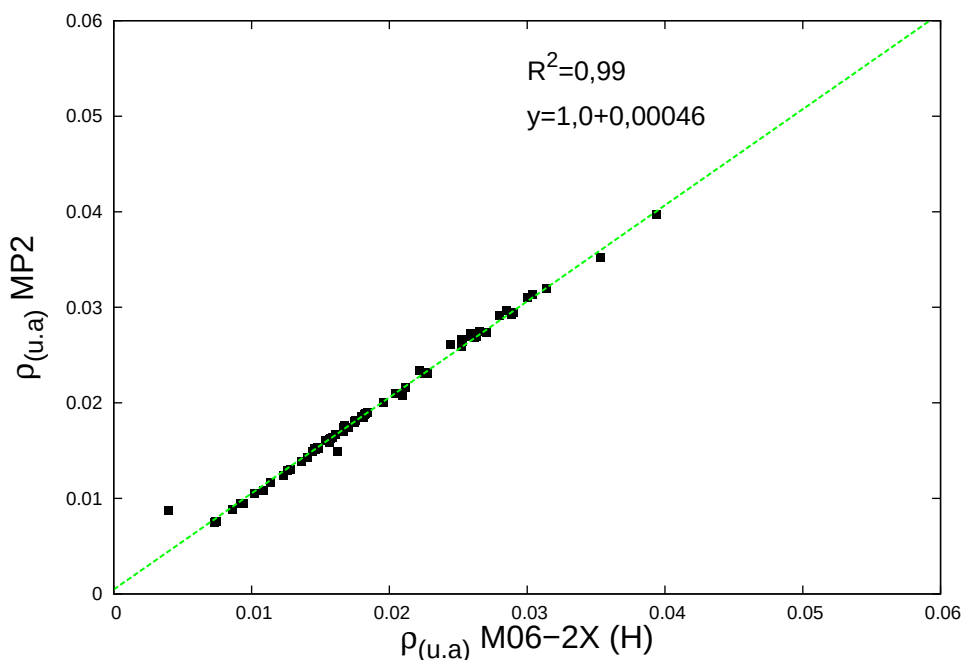


Figura 4.7: Gráfica de densidades en los puntos críticos de enlace obtenidas con M06-2X(H)//MP2.

Los %ER correspondientes a las distancias entre los átomos de hidrógeno y los átomos aceptores se presentan en la Tabla 4.8. Se observa que el error más grande en distancias $H \cdots A$ se alcanza en los sistemas tipo $NH \cdots O$ (3 %). Para los ángulos diedros formados entre los átomos donadores, hidrógenos y los átomos aceptores, los errores son menores al 2%. En los sistemas con $NH \cdots O$ se obtiene un error mayor en el parámetro de distancia $H \cdots O$, por lo cual se esperaría que en los ángulos diedros $N-H \cdots O$, se obtuviera un error más grande, pero no es así.

Tabla 4.8: %ER entre PM7(H)//MP2.

Puente	distancia ($H \cdots A$)	θ ($X-H \cdots A$)
OH $\cdots$ O	0,1	2.
OH $\cdots$ N	0,1	2.
NH $\cdots$ O	3.	1.
NH $\cdots$ N	1.	2.
CH $\cdots$ O	1.	0.
CH $\cdots$ N	1.	0.

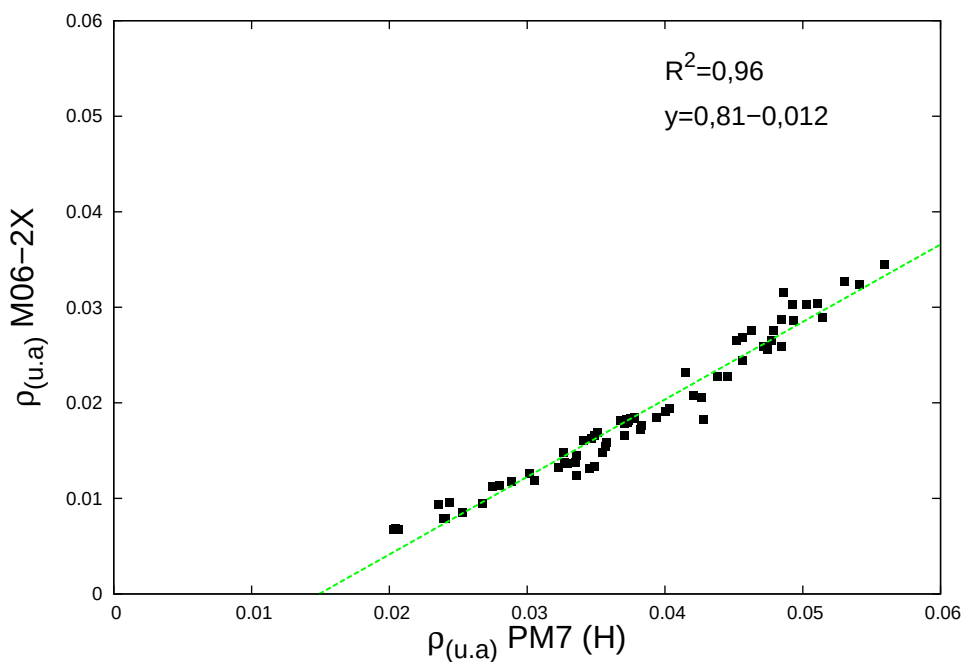


Figura 4.8: Gráfica de densidades en los puntos críticos de enlace obtenidas con M06-2X//PM7(H).

Del análisis anterior se desprende que PM7 es una buena opción para describir puentes de hidrógeno, independientemente de sus parámetros geométricos o naturaleza, por lo cual se probó en sistemas más grandes en donde existen más de un puente de hidrógeno, como son las secuencias de aminoácidos. Para ello, se usó como referencia un trabajo en donde se reportan los números de puntos críticos de enlace correspondientes a los puentes de hidrógeno en secuencias de aminoácidos [81], además de la suma de los valores de la densidad correspondientes a esos puentes de hidrógeno.

En particular, los autores de ese trabajo estudiaron dos tipos de puente de hidrógeno que son mostrados en la Figura 4.9, la primera de ellas es llamada interacción del tipo $NH \cdots O (i+3)$. Esta notación indica que se parte del grupo NH de la cadena principal de la secuencia de aminoácidos, esta posición se denota por i , a partir de aquí se recorre la cadena principal, a donde se encuentra el primer oxígeno se le llama posición $i+1$, el segundo oxígeno en posición $i+2$ y por último a donde se encuentra el tercer oxígeno le corresponde la posición $i+3$. La misma lógica se sigue para la interacción $NH \cdots O (i+4)$. La metodología usada en ese trabajo fue B971/6-31G(d,p).

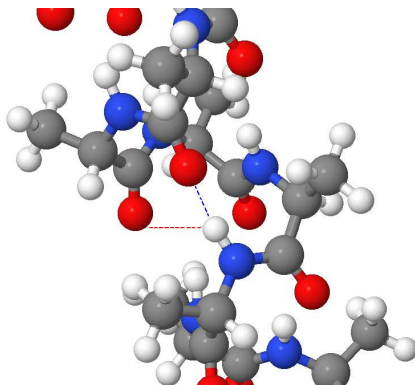


Figura 4.9: Estructura molecular de una secuencia de aminoácidos. Rojo: Interacción $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+3). Azul: Interacción $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+4).

En la Tabla 4.9 se muestran el número de puntos críticos de puentes de hidrógeno, correspondientes a la interacción tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+3) reportada para B971 y la calculada en esta tesis.

Tabla 4.9: Número de puentes de hidrógeno encontrados con PM7 y B971/6-31G(d,p).

Secuencia de aminoácido	PM7 $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+3)	B971 $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+3)	PM7 $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+4)	B971 $\text{NH}\cdots\text{O}$ (i+4)
<i>Ala</i>	5	5	6	6
<i>Asn</i>	6	6	6	6
<i>Asp</i>	7	7	4	4
<i>Cys</i>	7	7	3	3
<i>Gln</i>	6	6	6	6
<i>Glu</i>	5	5	4	4
<i>Gly</i>	6	6	6	6
<i>His_n</i>	7	7	4	4
<i>Ile</i>	8	8	3	3
<i>Leu</i>	8	7	4	4
<i>Phe</i>	7	7	4	4
<i>Ser</i>	7	7	4	4
<i>Thr</i>	7	7	3	3
<i>Trp</i>	6	5	7	7
<i>Tyr</i>	7	7	4	4
<i>Val</i>	5	5	6	6

De la Tabla 4.9 podemos decir que en general, también en estos sistemas se obtiene el mismo número de puntos críticos correspondientes a puentes de hidrógeno cuando se usa DFT-KS y cuando se usa PM7. Por otro lado, es importante analizar los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace con ambas metodologías. Así, en la gráfica 4.10 se muestran los valores de la densidad en los puntos críticos de B971 contra los de PM7.

El coeficiente de correlación para estos datos es de 0,97, lo cual indica que PM7 da las mismas tendencias que B971 para los valores de la densidad en los puntos críticos en las secuencias de aminoácidos.

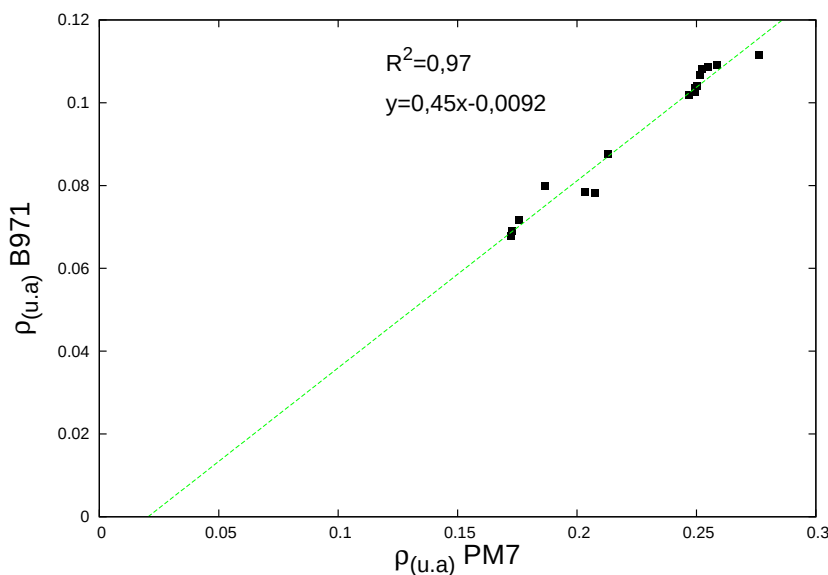


Figura 4.10: Gráfica de la densidad en el punto crítico de enlace de la interacción $\text{NH} \cdots \text{O}$ (i+3).

También se obtuvo el número de puntos críticos correspondientes a la interacción $\text{NH} \cdots \text{O}$ (i+4), estos resultados se muestran en la Tabla 4.9. En esta Tabla se nota que para la interacción $\text{NH} \cdots \text{O}$ (i+4) se obtiene, en todos los casos, el mismo número de puntos críticos. Nuevamente se graficaron los valores de la densidad correspondientes a B971 y los de PM7 que se comparan en la Figura 4.11. En este caso el coeficiente de correlación es de 0,94, lo que significa que ambas metodologías dan las mismas tendencias para los valores de la densidad en los puntos críticos.

Por último, se analizaron los puentes de hidrógeno en un par de nucleótidos complementarios del ADN (guanina-citosina). Para ello selecciono una estructura de ADN obtenida por RMN [82], se recortó hasta tener solamente el par de nucleótidos mencionados, para esta estructura se hizo la búsqueda de puntos críticos con M06-2X/6-311++G**. Se encontraron los tres puentes de hidrógeno característicos de este par de nucleótidos (ver figura 4.12(A)). Con la misma estructura se realizó la búsqueda de puntos críticos con PM7 que se muestra en la Figura 4.12 (B). En este caso, M06-2X y PM7 dan los mismos puentes de hidrógeno que se sabe existen en el par de nucleótidos guanina-citosina.

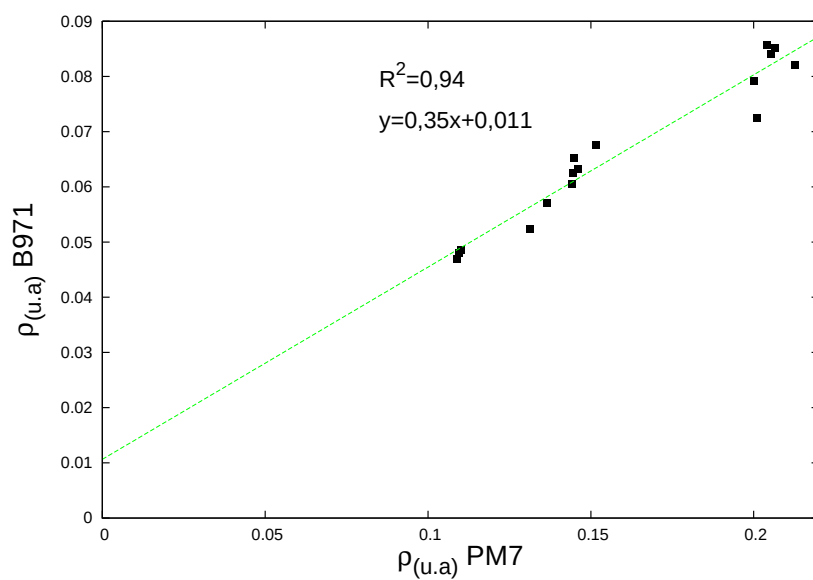


Figura 4.11: Gráfica de la densidad en el punto crítico de enlace de la interacción $\text{NH} \cdots \text{O}$ (i+4).

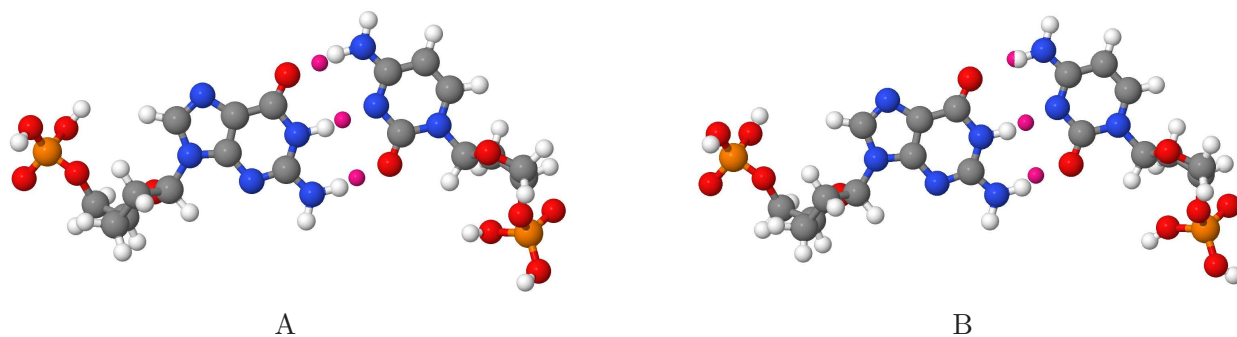


Figura 4.12: Puntos críticos de enlace de puentes de hidrógeno obtenidos con M06-2X (A) y PM7 (B). Las esferas en color rosa son los puntos críticos.

4.2.2.4. Conclusiones

De acuerdo a los datos presentados para el conjunto de dímeros, el método semiempírico PM7 muestra la misma tendencia de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace que el método MP2. También es importante señalar que M06-2X da la misma información en los puntos críticos de enlace que MP2, por lo tanto cualquiera de las dos metodologías puede ser utilizada como referencia.

En las secuencias de aminoácidos, con B971 y PM7 se obtiene la misma cantidad de puntos críticos de enlace correspondientes a puentes de hidrógeno, excepto en Leu y Trp para el tipo de interacción $\text{NH} \cdots \text{O} (i+3)$. Los valores de la densidad en estas secuencias de aminoácidos dan las mismas tendencias de la densidad electrónica, como en el caso de los dímeros. Algo importante de resaltar es el tiempo de cómputo que se utilizó en la búsqueda de puntos críticos de enlace. Con B971 el tiempo promedio de cómputo fue de 35 horas, mientras que con PM7 el promedio es de 4 horas.

Con lo que respecta al par de nucleótidos de guanina-citosina se encuentran los mismos puntos críticos de enlace que corresponden a los puentes de hidrógeno con PM7 y M06-2X. Con este trabajo, ya se tiene una metodología que nos permite calcular la densidad en los puntos críticos de enlace correspondientes a puentes de hidrógeno con el mismo grado de confiabilidad que métodos *ab initio*, pero con la diferencia de que el costo computacional es menor. Esta metodología consiste en tomar una estructura de la molécula de interés y obtener los coeficientes de las funciones de base con PM7, que posteriormente se usarán para realizar el cálculo de la densidad en los puntos críticos de enlace.

Dentro de las perspectivas de este trabajo se ha planteado estudiar modelos de ADN de mayor tamaño que involucren cientos de átomos, por lo tanto, obtener la densidad electrónica en puntos críticos correspondientes a puentes de hidrógeno con PM7 en sistemas de este tamaño se vuelve práctico.

Capítulo 5

Formación de Radicales Libres por compuestos de vanadio (IV) y (V)

5.1. Introducción

La química del vanadio es reconocida como compleja y algunas ocasiones impredecible. Es bien sabido que el vanadio exhibe varios estados de oxidación. Los compuestos con vanadio (IV) y (V) son predominantes en sistemas biológicos, en particular en los usados en el tratamiento de algunas enfermedades crónicas [14]. La química de coordinación del vanadio (IV) y (V) es muy flexible, ya que presenta compuestos con distintas geometrías. [84] Sin embargo, se propone que los efectos biológicos de los compuestos de vanadio son consecuencia de sus propiedades químicas relacionadas con la permeabilidad de la membrana celular y la capacidad de generar radicales libres [85].

Los radicales libres son especies que tienen electrones desapareados, esto los hace altamente reactivos, ya que tienden a compensar el desequilibrio electrónico cediendo o capturando electrones de otras moléculas en el entorno. Los radicales pueden ser neutros, aniónicos o catiónicos, además existen radicales que se encuentran centrados en el carbono, como por ejemplo los radicales alquilo o arilo.

Acercas del impacto de los compuestos de vanadio sobre el ADN, se ha encontrado que el ion vanadyl y algunos compuestos relacionados, provocan en solución la formación de radicales hidroxilo, cuando éstos interactúan con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en una reacción no-enzimática de Fenton [86]. Los radicales hidroxilo resultantes, reaccionan con un gran número de biomoléculas como el ADN. Este proceso ha sido postulado como un mecanismo para construir fármacos basados en vanadio [87, 88]. Por lo tanto, en este capítulo se analiza la posible formación de radicales hidroxilo a partir de los compuestos de vanadio considerados en esta tesis.

5.2. Metodología

Se seleccionó un conjunto de compuestos de vanadio (IV) y (V) con diferentes ligandos, buscando aquellos que se han utilizado en algunos medicamentos contra el cáncer y que tienen interés biológico, tales como Cl^- , OH^- , NH_3 , oxalato ($[C_2O_4]^{2-}$) y grupos oxo, además incluimos el agua como un sustituyente debido a que se ha sugerido que tiene un papel importante en la interacción de compuestos metálicos con ADN. Las geometrías de vanadio (IV) y (V) de los compuestos seleccionados se muestran en la Figura 5.1.

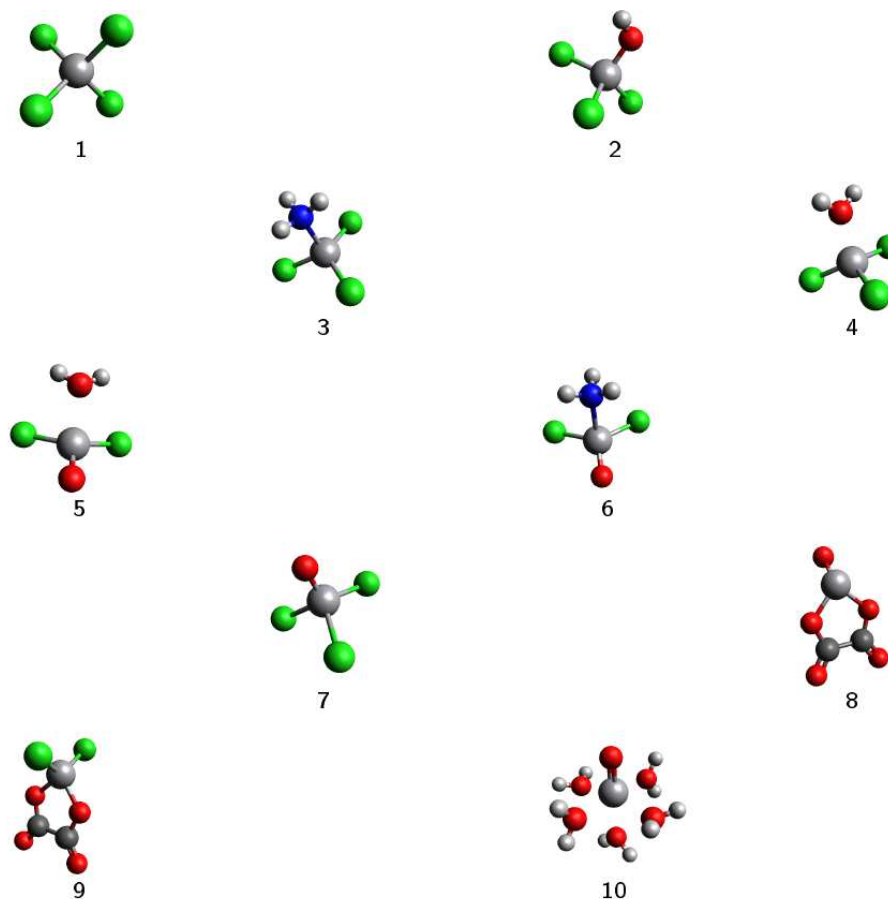
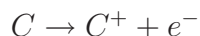


Figura 5.1: Fórmula molecular y estructuras de compuestos de vanadio (IV) y (V) con diferentes ligantes. (1) VCl_4 ($[VCl_4]^+$), (2) VCl_3OH ($[VCl_3OH]^+$), (3) $[VCl_3NH_3]^+$ ($[VCl_3NH_3]^{2+}$), (4) $[VCl_3H_2O]^+$ ($[VCl_3H_2O]^{2+}$), (5) $VOCl_2H_2O$ ($[VOCl_2H_2O]^+$), (6) $VOCl_2NH_3$ ($[VOCl_2NH_3]^+$), (7) $[VOCl_3]^-$ ($[VOCl_3]$), (8) VOC_2O_4 ($[VOC_2O_4]^+$), (9) $VCl_2C_2O_4$ ($[VCl_2C_2O_4]^+$), (10) $[VO(H_2O)_5]^{2+}$ ($[VO_2(H_2O)_4]^+$). Los complejos en parentesis corresponden a vanadio (V).

El ligando cloruro fue seleccionado porque es muy importante en la química organometálica del vanadio. Diversos compuestos organometálicos se obtienen de sistemas de vanadio con cloruro. Por ejemplo el dicloruro de vanadoceno es sintetizado de VCl_4 . Así, en este estudio se inició con VCl_4 y se cambiaron uno o dos cloruros por otros ligandos, con la intención de obtener diferentes compuestos de vanadio, además se incluyó el ion vanadyl debido a que es uno de los oxocaciones de vanadio más utilizado en investigación farmacéutica. Los mismos compuestos fueron estudiados para vanadio (V), la carga de cada compuesto cambia y para el caso del ión vanadyl, el correspondiente compuesto para vanadio (V) es $[VO_2(H_2O)_4]^+$. La mayoría de los compuestos tienen cuatro ligandos con geometría tetraédrica, similar al vanadoceno, excepto el ion vanadyl que presenta seis ligandos tal y como se ha sugerido en la literatura [89].

Todas las geometrías de los compuestos fueron optimizadas con el funcional de XC M06-2X [59] con el conjunto de funciones base aug-cc-pVDZ [64], ya que de acuerdo al capítulo cuatro es la mejor metodología para describir a este tipo de compuestos de vanadio. El análisis de frecuencias fue llevado a cabo para asegurar un mínimo en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos fueron realizados con NWChem v6.3 [65]. Además se incluyó el efecto del disolvente con el modelo SMD [90] utilizando la constante dieléctrica del agua. Para ello se hicieron cálculos de energía sobre las estructuras optimizadas, esto con el código Gaussian 09 [66].

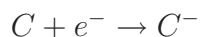
Los cambios de estados de oxidación en metales es observado con frecuencia en las reacciones tipo Fenton y Haber-Weiss [86, 91]. Para analizar estas posibilidades se utilizaron índices de reactividad tales como, energías de ionización (I), en donde este proceso es descrito por la siguiente reacción química:



La energía de ionización de la reacción anterior se obtiene como:

$$I = E(N - 1) - E(N). \quad (5.1)$$

Además se utilizaron afinidades electrónicas (A), representadas por la reacción:



La afinidad electrónica se encuentra de la siguiente forma:

$$A = E(N) - E(N + 1). \quad (5.2)$$

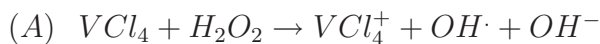
En donde $E(N)$ representa a la energía del compuesto de referencia con N electrones; $E(N-1)$ y $E(N+1)$ son las energías de los compuestos con un electrón menos y un electrón más, respectivamente. Usando I y A podemos obtener las potencias electrodonadoras (ω^-) y potencias electroceptoras (ω^+) definidas por Gázquez et al [92] como:

$$\omega^- \approx \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)}. \quad (5.3)$$

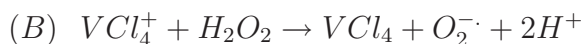
$$\omega^+ \approx \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)}. \quad (5.4)$$

Estas cantidades describen la capacidad de un sistema electrónico para donar o aceptar carga y no están restringidas a describir el proceso de donación o aceptación de un electrón como en el caso de I y A . Valores grandes de ω^- para los compuestos significa que éstos son malos donadores de carga, mientras que valores grandes de ω^+ indica que los compuestos son buenos aceptores de carga.

De acuerdo a las reacciones tipo Fenton y usando el compuesto **1** como ejemplo, la formación del radical hidroxilo ($OH^\cdot$) puede ser representada por la reacción:

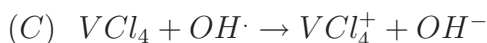


En donde el VCl_4^+ puede reaccionar [93] como:

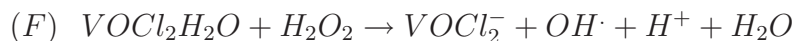


La reacción de Fenton es la descomposición dependiente de Fe (II) con peróxido de hidrógeno que produce un radical hidroxilo, que es extremadamente reactivo y tóxico para las moléculas biológicas [94]. De acuerdo a esta definición la reacción A es clasificada como reacción tipo Fenton. Cuando la reacción involucra metales oxidados y peróxido de hidrógeno puede inducir a la formación de especies reactivas de oxígeno, a este proceso se le llama reacción de Haber-Weiss [91], por lo tanto a la reacción B se le puede clasificar como reacción tipo Haber-Weiss que produce O_2^- .

Las siguientes dos reacciones están considerando a los compuestos de vanadio como eliminadores de radicales libres [93]:



Estas reacciones se sugieren de acuerdo a las propuestas para Fe (II) y (III) [95]. Para sustituyentes oxo-aqua se deben escribir reacciones distintas. Las siguientes reacciones son las correspondientes a vanadyl y $VOCl_2H_2O$:



Para el ion vanadyl se ha sugerido una reacción diferente en la literatura [86], ($VO^{2+} + H_2O_2 \rightarrow VO_2^+ + OH\cdot + H^+$), sin embargo en ese caso los autores consideraron al ion vanadyl como VO^{2+} y no como el complejo oxo-aqua, que es la forma reportada recientemente en la literatura [89]. Esta propuesta ha sido confirmada por medio de una espectroscopia XANES¹ estudiada por Levina et al. en cultivos de adipocitos 3T3-L1 [96].

Para analizar la formación de radicales libres de acuerdo a las reacciones de arriba, se consideraron las correcciones térmicas, así, se estimaron las energías libres de Gibbs (ΔG) a 298 K. Lo anterior para tener dos criterios que nos indiquen si las reacciones estudiadas pueden llevarse a cabo.

5.3. Resultados y Discusión

Los valores correspondientes a I , A , ω^+ y ω^- para los compuestos considerando el efecto del solvente se reportan en la Tabla 5.1. Para el análisis de estos resultados se debe de tener en cuenta que los compuestos de vanadio (IV) y (V) tienen diferentes cargas y multiplicidades. Claramente I y A son mucho más grandes para los compuestos de vanadio (V) que para los compuestos de vanadio (IV), por consecuencia ω^- y ω^+ presentan valores más grandes para este estado de oxidación.

Tabla 5.1: Índices de reactividad para compuestos de vanadio (IV) y (V) calculados con M06-2X/aug-cc-pVDZ. Todas las cantidades están en eV.

Compuesto	Fórmula Molecular	Vanadio (IV)				Fórmula Molecular	Vanadio (V)			
		I	A	ω^-	ω^+		I	A	ω^-	ω^+
1	VCl_4	8,49	4,51	14,10	7,60	$[VCl_4]^+$	11,17	7,84	32,10	22,60
2	VCl_3OH	8,07	3,97	12,11	6,09	$[VCl_3OH]^+$	10,72	7,31	28,51	19,50
3	$[VCl_3NH_3]^+$	9,13	5,00	15,88	8,82	$[VCl_3NH_3]^{2+}$	11,83	8,51	36,47	26,30
4	$[VCl_3H_2O]^+$	9,43	5,25	16,79	9,46	$[VCl_3H_2O]^{2+}$	11,84	8,72	39,23	28,95
5	$VOCl_2H_2O$	7,48	2,98	8,97	3,74	$[VOCl_2H_2O]^+$	10,21	6,25	21,44	13,21
6	$VOCl_2NH_3$	7,19	2,78	8,40	3,42	$[VOCl_2NH_3]^+$	10,27	6,36	22,11	13,79
7	$[VOCl_3]^-$	6,86	2,57	7,81	3,10	$VOCl_3$	9,68	5,80	19,57	11,82
8	VOC_2O_4	7,21	2,55	7,83	2,96	$[VOC_2O_4]^+$	9,24	6,07	22,50	14,85
9	$VCl_2C_2O_4$	7,57	3,97	12,35	6,58	$[VCl_2C_2O_4]^+$	10,82	7,30	28,08	19,02
10	$[VO(H_2O)_5]^{2+}$	7,99	2,77	8,56	3,18	$[VO_2(H_2O)_4]^+$	14,39	5,04	15,54	5,82

¹Técnica de rayos X. Se refiere a la estructura cercana al borde de absorción.

Los compuestos **3** y **4** son obtenidos del compuesto **1**, por el intercambio de un ligando cloruro(Cl^-) con un amoníaco (NH_3) o agua (H_2O), respectivamente. Por lo tanto los compuestos **3** y **4** tienen asociada la misma carga. Vale la pena notar que los ligandos amoníaco y agua provocan un incremento de I y de estos dos compuestos de vanadio el que presenta una molécula de agua tiene el mayor incremento de I con respecto al compuesto **1**. Se observa lo mismo para los compuestos **5** y **6** que son obtenidos del compuesto **7**. Este resultado implica que el compuesto **4** tiene una baja tendencia para donar carga con respecto a VCl_4 , esta observación es corroborada por las potencias electrodonadoras y electroceptoras: en el compuesto con un ligante agua ambas cantidades son más grandes que para el compuesto formado con amoníaco, lo que significa que éste es un mejor electroceptor. Este comportamiento se observa en ambos números de oxidación para los compuestos **5** y **6**. Estos resultados sugieren que una molécula de agua en un compuesto de vanadio incrementan su capacidad para aceptar electrones.

En la Figura 5.2 se muestra un mapa donador-aceptor que ha sido usado para predecir la capacidad antioxidante y de eliminación de radicales en un mecanismo de transferencia electrónica [97]. Para efectos de esta tesis se usará el mapa donador-aceptor para determinar los compuestos de vanadio que son buenos y malos donadores de carga.

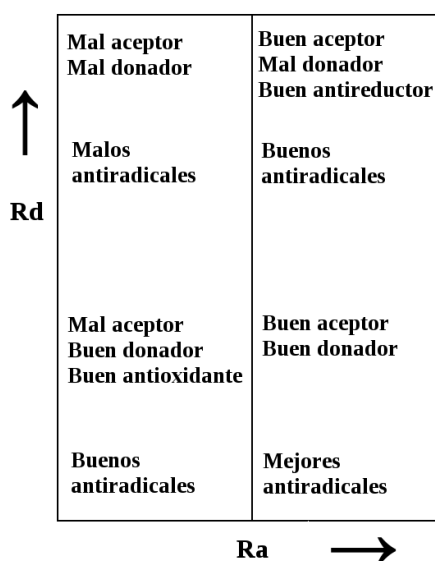


Figura 5.2: Mapa donador-aceptor. R_a es el índice de aceptación y R_d el índice de donación.

En la Figura 5.3 se grafican las potencias electrodonadoras y electroceptoras de la Tabla 5.1, de esta Figura se pueden ver claramente 2 grupos. Los compuestos en donde se encuentran presentes grupos oxo (**5**, **6**, **7**, **8** y **10**) tienen valores pequeños de potencias electrodonadoras y electroceptoras, mostrando que la capacidad de estos compuestos para donar electrones es mejor que aquellos compuestos en donde está ausente este grupo.

Es importante notar que el compuesto con oxalato (**8**) es parte de esta clasificación de compuestos que son principalmente donadores de electrones, esta observación corrobora lo encontrado en un estudio previo que muestra que el ligando oxalato es el que tiene más afinidad por el vanadoceno ($[VCp_2]^{2+}$) [98]. Contrario a lo anterior, los compuestos en donde el grupo oxo está ausente poseen una mejor capacidad de aceptar electrones (valores grandes de ω^- y ω^+). De todos los compuestos que contienen grupo oxo, el ion vanadilo es el que tiene mayor capacidad para donar electrones.

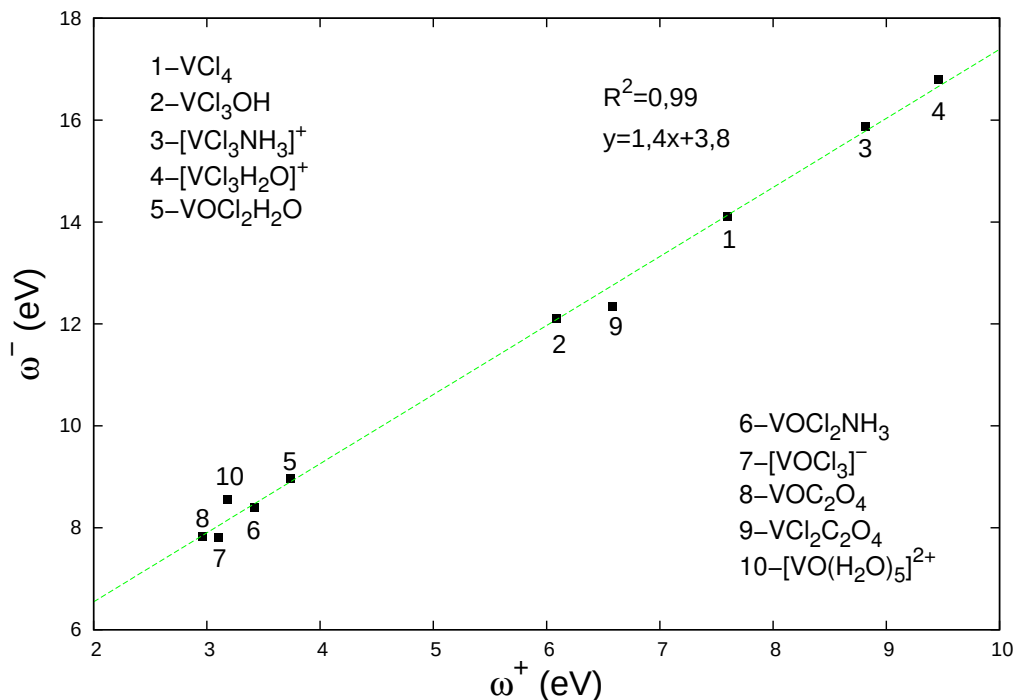


Figura 5.3: Potencia electrodonadora en función de la potencia electroaceptora para los compuestos de vanadio (IV).

También se ha demostrado que un proceso de transferencia de electrones es termodinámicamente factible ($\Delta G < 0$) si $I_{donador} \leq A_{aceptor}$ [99]. Esto significa que las reacciones (A), (E) y (F) serían posibles si la afinidad electrónica de H_2O_2 es mayor que las energías de ionización de todos los compuestos. Con el mismo nivel de teoría (M06-2X/aug-cc-pVDZ) obtuvimos que $A_{H_2O_2} = 0,22$ eV. Comparando este valor con las energías de ionización de los compuestos listados en la tabla 5.1, se puede decir que estas reacciones no son viables. Sin embargo, la reacción (B) en donde el compuesto es el aceptor y H_2O_2 es el donador, la condición se cumple para los compuestos **3** y **4** de vanadio (V).

La energía de ionización para H_2O_2 es de 8,13 eV, para la reacción (C) el aceptor es el radical hidroxilo ($OH\cdot$) y su afinidad electrónica es de 5,46 eV, ninguno de los compuestos tiene una energía de ionización más baja, así que la reacción no es viable. En el caso de la reacción (D), el donador es el radical O_2^- con una energía de ionización de 5,90 eV, la mayoría de los compuestos con vanadio (V) cumplen con la condición, significa que esta reacción es termodinámicamente posible.

En la Figura 5.4 las potencias electrodonadoras y electroceptoras para el radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y el anión peróxido se agregaron a los datos de la Figura 5.3. Como se puede ver en esta Figura H_2O_2 y O_2^- se encuentran dentro de la zona donadora de electrones, esta observación corrobora los argumentos del párrafo anterior. No podemos esperar que la reacción (A) sea factible ya que H_2O_2 no es una especie electroaceptora, mientras que en la reacción (B) esta es una especie electrodonadora y entonces podría ser posible, lo mismo puede decirse del radical O_2^- en la reacción (D). Incluso cuando el radical $OH\cdot$ es un aceptor de electrones, la reacción (C) para compuestos con vanadio (IV), donde el grupo oxo no está presente, no podría ser exergónica ya que tienen casi la misma capacidad electroaceptora.

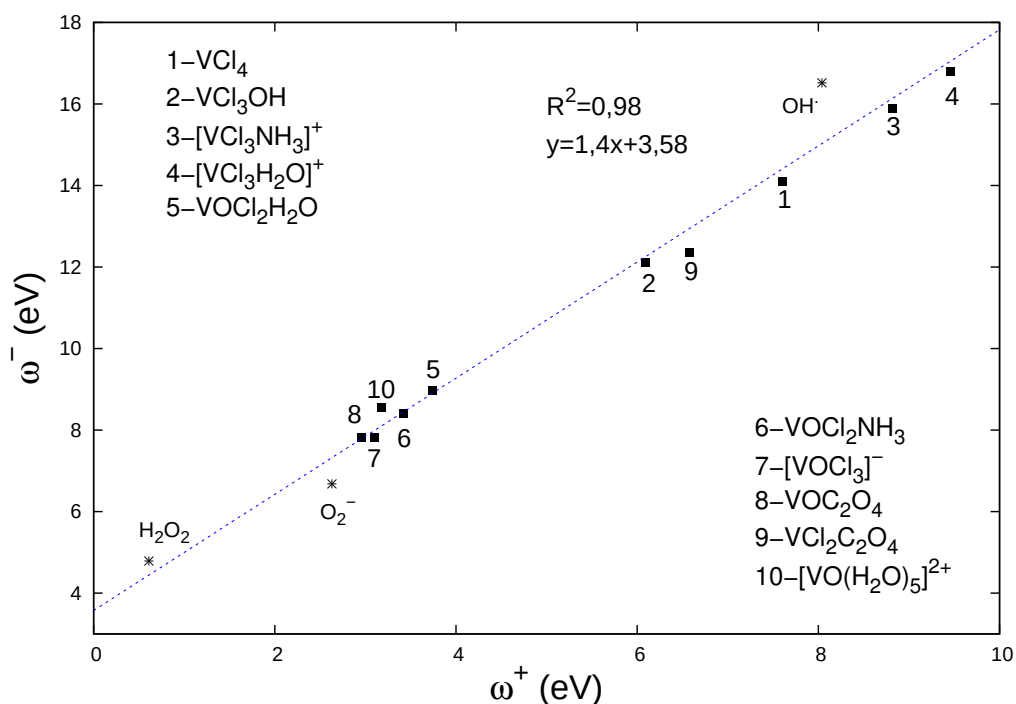


Figura 5.4: Potencia electrodonadora en función de la potencia electroaceptora para los compuestos de vanadio (IV), radical hidroxilo, peróxido de hidrógeno y el anión peróxido.

Finalmente, las energías libres de Gibbs a 298 K para las reacciones de la (A) a la (D) se presentan en la Tabla 5.2, de acuerdo con la discusión anterior, sólo las reacciones (B) y (D) son exergónicas; en ambas reacciones los compuestos con vanadio actúan como especies electroceptoras. Estas observaciones sugieren que este tipo de compuestos no induce, al menos directamente, la formación de $OH\cdot$, pero podrían producir O_2^- (reacción B). Nótese que en las reacciones con los compuestos **4** y **5**, la presencia de un grupo oxo reduce significativamente el valor de ΔG . Los compuestos en la Tabla 5.2 especialmente aquellos de vanadio (V) que contienen el grupo oxo, pueden actuar también como eliminadores de O_2^- (reacción D).

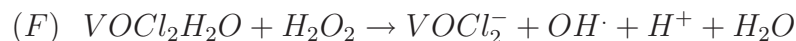
Analizando las energías libres de Gibbs para la reacción (B), podemos ordenar a los ligandos para la formación de ROS (especies reactivas de oxígeno) a través de una reacción de tipo Haber-Weiss de la siguiente manera:

$H_2O > NH_3 > Cl^- > OH^- > C_2O_4^{2-}, Cl^- > C_2O_4^{2-}, NH_3 > oxo, H_2O > oxo, NH_3 > oxo, Cl^-$. En el orden anterior H_2O es seguido por NH_3 y éste por Cl^- , también cuando el grupo oxo está presente, sin embargo $C_2O_4^{2-}$ aparentemente cambia el orden cuando aparece con estos ligandos.

Tabla 5.2: Energías libres a 298 K en agua para diferentes reacciones. Todas las cantidades estan en kcal/mol.

Compuesto	Fórmula molecular	A	C	Fórmula molecular	B	D
1	VCl_4	116,63	63,87	$[VCl_4]^+$	-43,04	-66,27
2	VCl_3OH	107,82	55,06	$[VCl_3OH]^+$	-34,23	-57,46
3	$[VCl_3NH_3]^+$	131,05	78,30	$[VCl_3NH_3]^{2+}$	-57,46	-80,70
4	$[VCl_3H_2O]^+$	134,65	81,89	$[VCl_3H_2O]^{2+}$	-61,05	-84,29
5	$VOCl_2H_2O$	86,59	33,84	$[VOCl_2H_2O]^+$	-13,00	-36,24
6	$VOCl_2NH_3$	86,46	33,70	$[VOCl_2NH_3]^+$	-12,87	-36,10
7	$[VOCl_3]^-$	75,85	23,10	$VOCl_3$	-2,26	-25,50
8	VOC_2O_4	90,84	38,09	$[VOC_2O_4]^+$	-17,25	-40,49
9	$VCl_2C_2O_4$	91,72	38,97	$[VCl_2C_2O_4]^+$	-18,13	-41,37

Retomando las reacciones (E) y (F):



Ambas son endergónicas, en donde los valores de ΔG son 23,83 y 13,48 respectivamente. Este resultado indica que la presencia del ligando Cl^- disminuye la posibilidad de que se lleve a cabo esta reacción.

La factibilidad para que el ion vanadyl pueda producir radicales $OH\cdot$ fue probado experimentalmente [86]. En el experimento se consideró al ion vanadyl (VO^{2+}) sin sustituyentes aquas sin embargo, aquí se muestra que el agua incrementa la habilidad para aceptar carga.

5.4. Conclusiones

En este capítulo se mostró que las especies de vanadyl inducen la formación de radicales $OH\cdot$ y que la sustitución de ligandos aqua por cloruros disminuyen esta posibilidad. Todos los otros compuestos analizados en este estudio no provocan, al menos directamente, la producción de $OH\cdot$, pero pueden producir radicales $O_2^{\cdot-}$ por medio de reacciones tipo Haber-Weiss. Se encontró que el orden de ligandos para compuestos de vanadio que pueden favorecer esta reacción es: $H_2O > NH_3 > Cl^- > OH^- > C_2O_4^{2-}, Cl^- > C_2O_4^{2-}, NH_3 > oxo, H_2O > oxo, NH_3 > oxo, Cl^-$. Otro aspecto importante es que los sustituyentes aqua provocan un incremento en la potencia electroaceptora de los compuestos.

Sin duda los estados de oxidación de vanadio son un factor determinante para diferentes efectos biológicos, incluyendo la regulación de radicales libres. La comprensión de estas últimas reacciones, la acción de iones de vanadio a través de la generación de especies reactivas de oxígeno en reacciones tipo Fenton y Haber-Weiss, resulta en una mejor comprensión de procesos como la inducción de apoptosis [100], y por supuesto, abre la posibilidad para el diseño de compuestos que pueden ser usados como fármacos.

Capítulo 6

Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con modelos de ADN

6.1. Introducción

En los compuestos clasificados como interruptores de hebra, las interacciones prevalentes son las que implican la coordinación entre los iones metálicos y posiciones nucleofílicas en las bases del ADN [11]. La estructura de *cis* – $(NH_3)_2Pt - dGpG$ [12] es un ejemplo de interruptor de hebra, su centro de platino se coordina con la posición N7 de la base guanina. Otros sitios nucleofílicos donde pueden unirse los centros metálicos, incluyen la posición N7 de adenina, la posición N3 de la citosina, y la posición N3 desprotonada en timina y uracilo [13] (Figura 6.1). En el ADN de doble hélice sólo las posiciones N7 sobre las purinas son fácilmente accesibles en el surco mayor de la hélice.

Se ha probado experimentalmente que algunos compuestos de vanadio, tal como dicloruro de vanadoceno interactúan con las bases que conforman el ADN. Sin embargo no se tiene certeza del sitio en donde estos compuestos se unen a ellas [28, 31, 34, 35, 38].

La mayoría de los reportes encontrados hasta el momento se enfocan en estudiar la interacción de compuestos metálicos con bases aisladas, en todos los casos obtienen las energías de interacción con el N7 de la guanina y el N7 de la adenina. Sin embargo, la acidez de Lewis de metales de transición y en consecuencia su afinidad por bases de Lewis tales como N u O hace que los compuestos de metales de transición puedan tener una interacción con distintos sitios del ADN. Hasta el momento existen pocos reportes teóricos en donde se consideren modelos más representativos del ADN [101]. En esta parte del trabajo se reporta la interacción de compuestos de vanadio con diferentes modelos, desde bases aisladas hasta la interacción con dos nucleótidos.

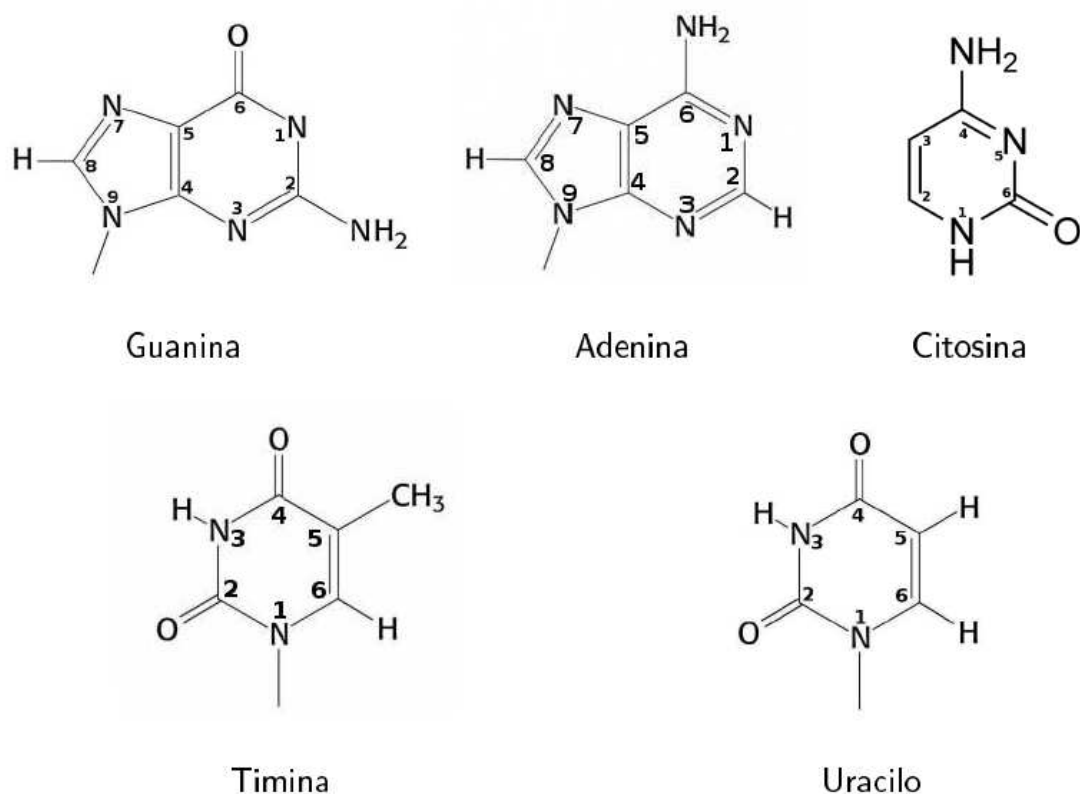


Figura 6.1: Representación molecular de purinas y pirimidinas en donde pueden unirse compuestos metálicos.

6.2. Metodología

Para la interacción de compuestos de vanadio (IV) con el N7 y O6 de guanina, además del N7 de adenina se seleccionaron los compuestos de vanadio: (1) VCl_4 , (2) VCl_3CH_3 , (3) VCl_3OH , (4) $[VCl_3H_2O]^+$, (5) $[VCl_3NH_3]^+$, (6) $[VOCl_3]^-$, (7) $VCl_2(OH)_2$, (8) $VOCl_2H_2O$, (9) $VOCl_2NH_3$, (10) $VCl_2C_2O_4$, (11) VOC_2O_4 (ver Figura 6.2); para vanadio (V) fueron estudiados los mismos compuestos con la carga correspondiente. Así, se estudiaron 22 compuestos de vanadio formando aductos con guanina y adenina, por lo tanto 66 de estos fueron analizados.

Todos estos compuestos de vanadio (IV) y (V) fueron optimizados con el funcional de XC M06-2X [59], con el conjunto de bases TZVP [102]. Se eligió esta metodología porque reduce el costo computacional con respecto a M062X/aug-cc-pVDZ, se comprobó que ambas metodologías siguen las mismas tendencias energéticas. Las bases de guanina, adenina y su correspondiente aducto (compuesto+base), fueron optimizados con la misma metodología.

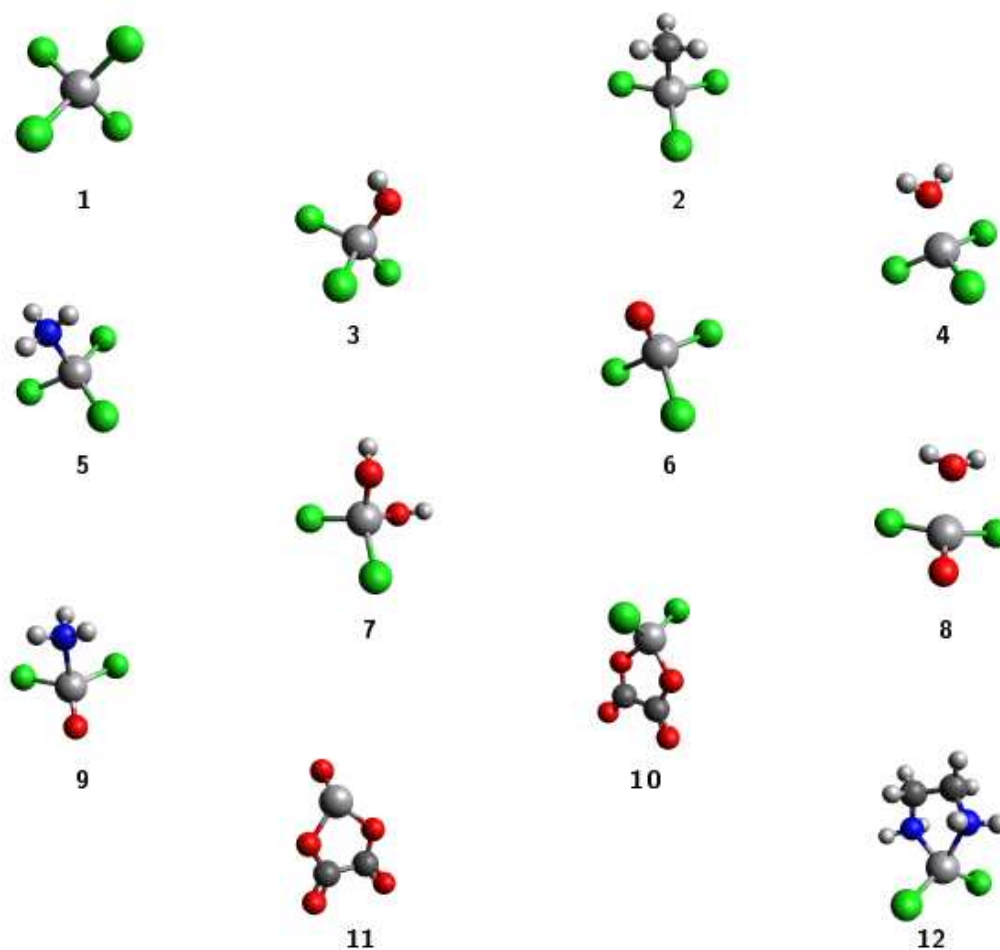


Figura 6.2: Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V). (1) $VCl_4([VCl_4]^+)$, (2) $VCl_3CH_3([VCl_3CH_3]^+)$, (3) $VCl_3OH([VCl_3OH]^+)$, (4) $[VCl_3H_2O]^+([VCl_3H_2O]^{2+})$, (5) $[VCl_3NH_3]^+([VCl_3NH_3]^{2+})$, (6) $VOCl_3([VOCl_3])$, (7) $VCl_2(OH)_2(VCl_2(OH)_2^+)$, (8) $VOCl_2H_2O([VOCl_2H_2O]^+)$, (9) $VOCl_2NH_3([VOCl_2NH_3]^+)$, (10) $VCl_2C_2O_4([VCl_2C_2O_4]^+)$, (11) $VOC_2O_4([VOC_2O_4]^+)$, (12) $[VCl_2-en]^{2+}([VCl_2-en]^{3+})$. Las formulas químicas fuera y dentro del parentesis denotan los complejos de vanadio (IV) y (V) respectivamente.

La formación de aductos fue considerada de la siguiente forma:



En donde la palabra *Compuesto* denota a cada uno de los compuestos de vanadio considerados en este estudio, *Base* representa a la guanina o adenina y *Aducto* corresponde al unión del compuesto de vanadio con la base de ADN. Se estimó la energía de interacción de la ecuación 5.1 como:

$$\Delta E = E_{Aducto} - (E_{Compuesto} - E_{Base}) \quad (6.2)$$

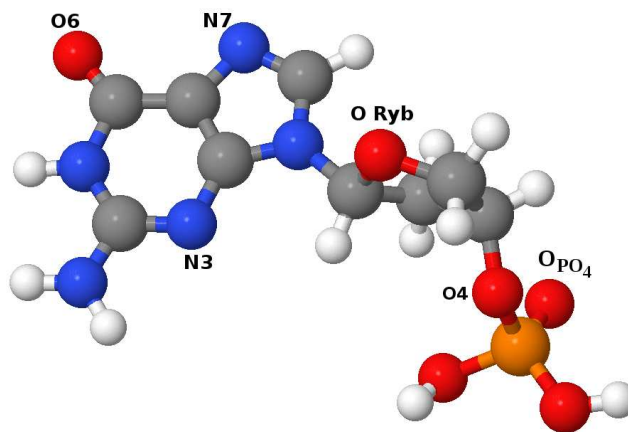
Se estimaron además las correcciones térmicas. Se cálculo el ΔG de la reacción. La información de los datos obtenidos se encuentra en la sección 8.2 de Anexos.

Debido a que se obtuvieron las energías de interacción para los sitios N7 y O6 de guanina con los compuestos de vanadio (IV) y (V). Se calculó un porcentaje de preferencia sobre un sitio u otro de la siguiente forma:

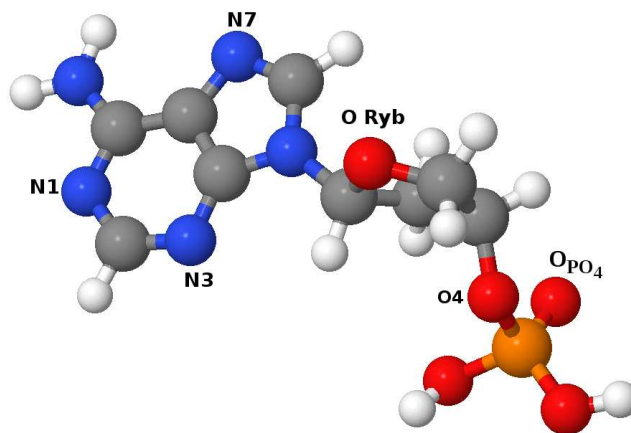
$$\%Preferencia = \frac{E_{int}(N7) - E_{int}(O6)}{E_{int}(N7)} 100 \% \quad (6.3)$$

Lo anterior para poder determinar los compuestos que se unen preferentemente al O6 de guanina o al N7 de la misma base. El error de superposición de base no es reportado debido a que es pequeño cuando se usa el método de Kohn-Sham y una base como la utilizada aquí [103]. El efecto del disolvente fue considerado utilizando un modelo implícito, a través de SMD [90], con la constante dieléctrica del agua. Lo anterior se realizó haciendo un cálculo de energía a partir de estructuras optimizadas en fase gas con el código Gaussian 09 [66]. Todos los aductos reportados corresponden a un mínimo, lo cual fue confirmado analizando los eigenvalores del Hessiano. Todos los cálculos fueron realizados en NWChem v6.3 [65].

En los modelos más complejos de ADN se consideraron los nucleótidos de adenina (adenina+azúcar+fósforo) y guanina (guanina+azúcar+fósforo). Los sitios de interacción que se probaron con el nucleótido de guanina se muestran en la Figura 6.3a y son: nitrógeno 3 (N3), nitrógeno 7 (N7), oxígeno 6 (O6), oxígeno del azúcar (O_{Ryb}), oxígeno del grupo fósforo (O_{PO_4}) y el oxígeno que se encuentra entre el azúcar y el grupo fósforo (O4). Para el nucleótido de adenina los sitios estudiados se muestran en la Figura 6.3b y son: nitrógeno 1 (N1), nitrógeno 3 (N3), nitrógeno 7 (N7), oxígeno del azúcar (O_{Ryb}), oxígeno del grupo fósforo (O_{PO_4}) y el oxígeno que se encuentra entre el azúcar y el grupo fósforo (O4). Para esta parte de la tesis se consideraron los siguientes compuestos de vanadio (IV): (1) VCl_4 , (3) VCl_3OH , (4) $[VCl_3H_2O]^+$, (5) $[VCl_3NH_3]^+$, (7) $VCl_2(OH)_2$, y (12) $[VCl_2-en]^{2+}$, que se pueden ver en la Figura 6.2. Para vanadio (V) fueron estudiados los mismos compuestos con su carga correspondiente. La energía de interacción de los compuestos con los nucleótidos se calculó de acuerdo a la ecuación 6.2, donde se sustituyó Base por nucleótido.



(a) Guanina

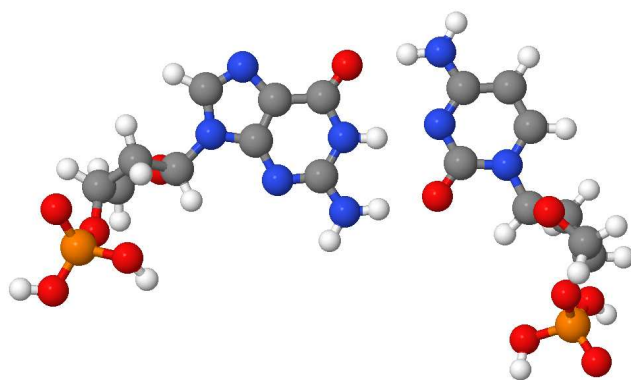


(b) Adenina

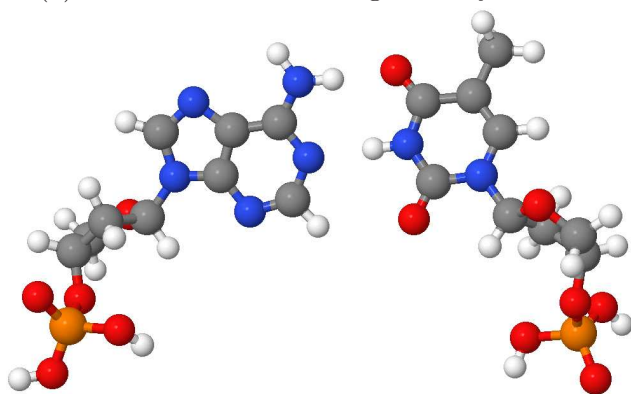
Figura 6.3: Sitios de posible interacción de los compuestos de vanadio (IV) y (V) con los nucleótidos.

Se estudiaron diferentes conformeros para cada sitio del nucleótido de guanina y adenina con cada uno de los compuestos de vanadio (IV) y (V), esto se realizó haciendo optimizaciones de geometría con el código bigDFT [104], con el funcional de XC PBE [55]. Partiendo del aducto más estable en cada uno de los casos se realizaron nuevamente optimizaciones de geometría con el funcional de XC M06-2X [59] y el conjunto de base TZVP [102] en el código NWChem v6.3 [65]. En todas las optimizaciones realizadas se mantuvieron fijas las coordenadas del nucleótido, optimizando solamente a los compuestos de vanadio y los sitios correspondientes.

Otro modelo de ADN utilizado en el desarrollo de este trabajo considera al nucleótido complementario, es decir, al nucleótido de guanina con el nucleótido de citosina (Figura 6.4a) y el nucleótido de adenina con el nucleótido de timina (Figura 6.4b). Los sitios para los cuales se obtuvieron las energías de interacción son los mismos que en los casos en donde solamente se consideró al nucleótido de guanina y adenina. Esto se hizo con dos propósitos en particular, el primero de ellos es para observar el efecto del nucleótido complementario en la energía de interacción entre los pares de nucleótidos con los compuestos de vanadio (IV) y (V), y el segundo para ver cómo estas interacciones repercuten en los puentes de hidrógeno que mantienen unidos a las nucleótidos de ADN.



(a) Par de nucleótidos de guanina y citosina.



(b) Par de nucleótidos de adenina y timina.

Figura 6.4: Estructura molecular de los nucleótidos.

Para el segundo propósito se hizo la búsqueda de puntos críticos en cada de uno de los pares de nucleótidos (ver Figura 6.4) sin la presencia de los compuestos de vanadio, para poder determinar el valor de la densidad ($\rho(\vec{r})$) en los puntos críticos que corresponden a los puentes de hidrógeno que se encuentran entre los pares de nucleótidos. Además se realizó la búsqueda de puntos críticos en los aductos formados entre cada uno de los pares de nucleótidos y los compuestos de vanadio, en esta parte se relajaron los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno que mantienen unidos a los pares de nucleótidos. La optimización de los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno se realizó con el método semiempírico PM7 [79] usando el código MOPAC [79]. La búsqueda de puntos críticos se realizó con el código GPUAM [83], con un grid de 10 puntos por unidad atómica usando el código implementado por el autor de esta tesis.

También se determinó el cambio en los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno con la presencia de los compuestos de vanadio. Una vez realizada la búsqueda de puntos críticos se obtuvo el valor promedio de la densidad de los puntos críticos correspondientes a los puentes de hidrógeno presentes entre los pares de nucleótidos de la siguiente forma:

$$\rho_{Promedio} = \sum_{PH=1}^N \frac{\rho_{PH}}{N} \quad (6.4)$$

En donde ρ_{PH} corresponde a la densidad electrónica de los puentes de hidrógeno que se encuentran entre los nucleótidos. Lo anterior se realizó para los pares de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina. También para los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV) y (V).

Con los valores promedio de la densidad se obtuvo el promedio de la densidad relativa que fue calculada de la siguiente forma:

$$\rho_{Relativa} = \sum_{PH=1}^N \rho_{PH(par-nucleótidos-ADN)} - \sum_{PH=1}^N \rho_{PH(par-nucleótidos-ADN-compuesto)} \quad (6.5)$$

En esta ecuación, *par – nucleótidos – ADN* denota el par de nucleótidos de guanina-citosina y adenina-timina, según sea el caso, mientras que *par – nucleótidos – ADN – compuesto* denota el aducto formado entre cada par de nucleótidos y los compuestos de vanadio (IV) y (V) en cada uno de los sitios marcados en la Figura 6.3.

En la sección 8.3 de Anexos se encuentran las geometrías optimizadas de los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina. En la sección de resultados se muestran algunas estructuras de los aductos.

6.2.1. Resultados

6.2.1.1. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina

Se puede ver en la Figura 6.2 que la mayoría de los compuestos tienen una geometría tetraédrica, en donde cada ligando se encuentra sobre el vértice del tetraedro y el átomo de vanadio en el centro, excepto el compuesto **11** en donde existen solo tres enlaces entre el vanadio y tres átomos de oxígeno. Por esta razón los aductos resultantes de la interacción con las bases de ADN y estos compuestos, en general, forman una estructura de bipirámide trigonal.

Los aductos obtenidos en esta parte del trabajo presentan la interacción V-N7 y V-O6 para guanina y V-N7 para adenina. La distancia V-N7 muestra diferentes valores dependiendo de la base de ADN y la carga del compuesto. Para vanadio (IV) estas distancias son en promedio 2,17 Å para adenina y 2,20 Å para guanina, para vanadio (V) éstas se acortan, ya que obtenemos un promedio de 2,08 Å para adenina y 2,17 Å para guanina. En la Figuras 6.5 y 6.6 se muestran algunas estructuras optimizadas de los aductos formados con guanina y adenina respectivamente.

En las Figuras se muestra la distancia V-N7 y los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno: distancias $H \cdots A$ y $X \cdots A$, donde X es el átomo donador y A el aceptor del átomo de hidrógeno, así como en el ángulo $X-H \cdots A$.

Mientras que para los aductos formados con el O6 de guanina la distancia promedio V-O6 es 2,07 para vanadio (IV) y 1,95 para vanadio (V). En la Figura 6.7 se muestran estructuras de aductos formados con el O6 de guanina y compuestos de vanadio (IV) y (V). Se observa la distancia V-O6 y los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno.

En conclusión, el N7 en adenina forma enlaces más cortos con los compuestos de vanadio que con el N7 guanina. El O6 de guanina tiene enlaces más cortos con los compuestos de vanadio que cualquiera de los dos casos anteriores.

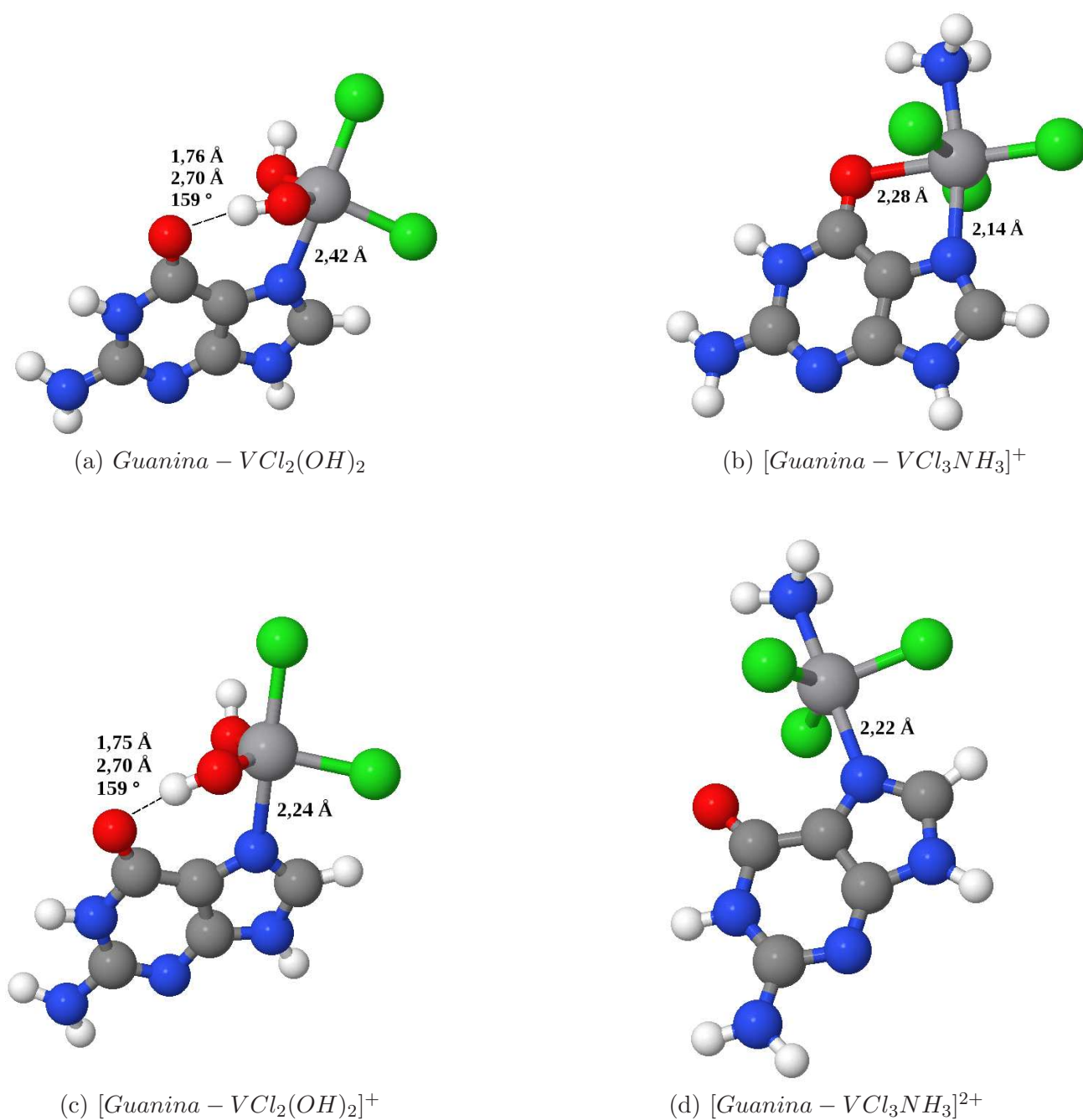


Figura 6.5: Estructura molecular de aductos formados con el N7 de guanina. (a) y (b) corresponden a vanadio (IV), (c) y (d) a vanadio (V).

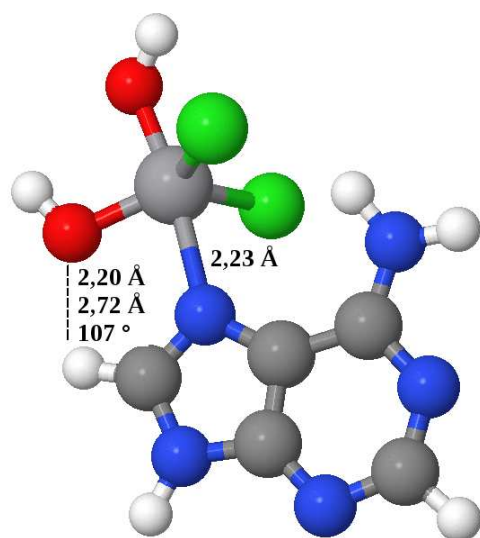
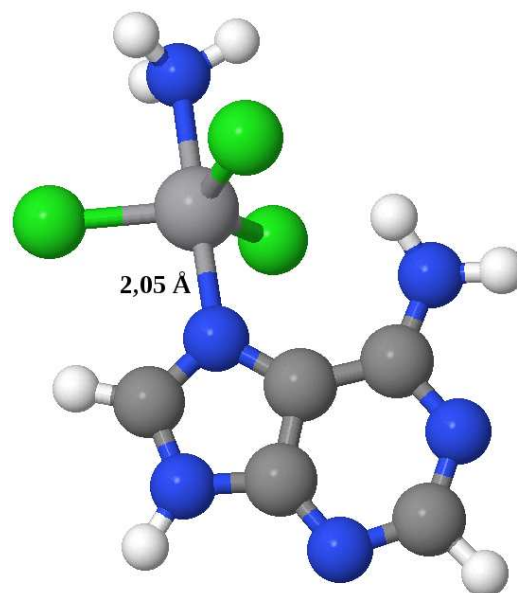
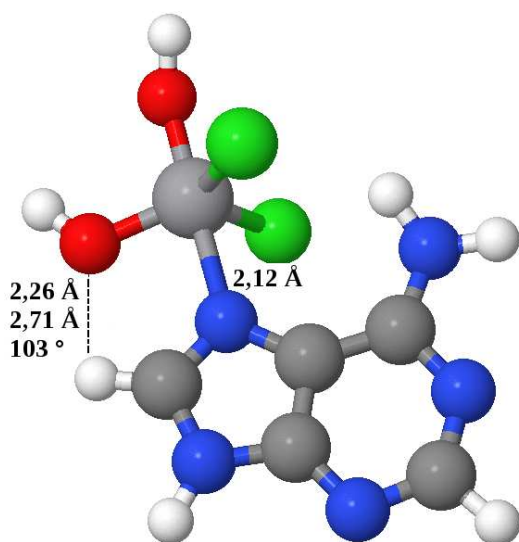
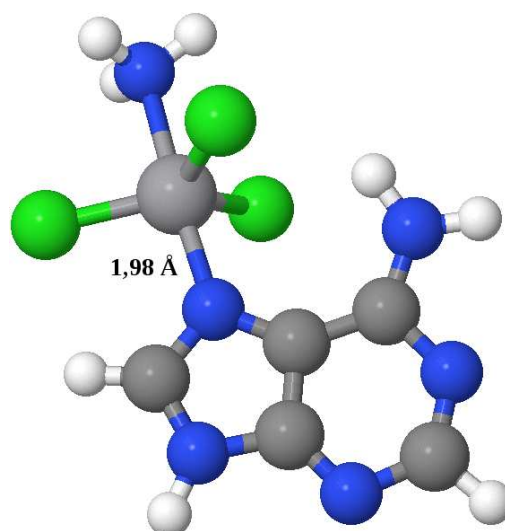
(a) $Adenina - VOCl_2(OH)_2$ (b) $[Adenina - VOCl_3NH_3]^+$ (c) $[Adenina - VOCl_2(OH)_2]^+$ (d) $[Adenina - VOCl_3NH_3]^{2+}$

Figura 6.6: Estructura molecular de aductos formados con el N7 de adenina. (a) y (b) corresponden a vanadio (IV), (c) y (d) a vanadio (V).

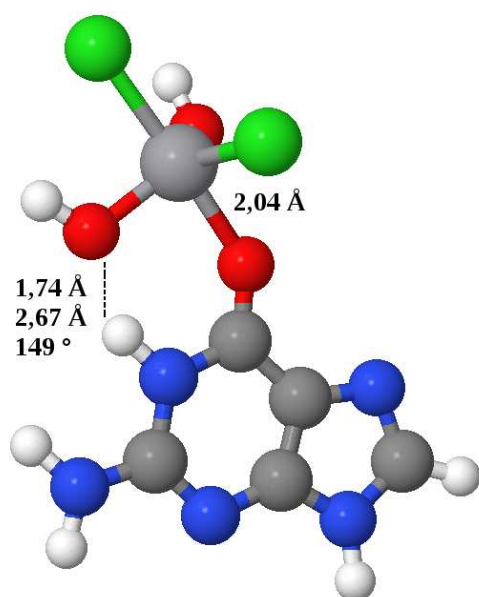
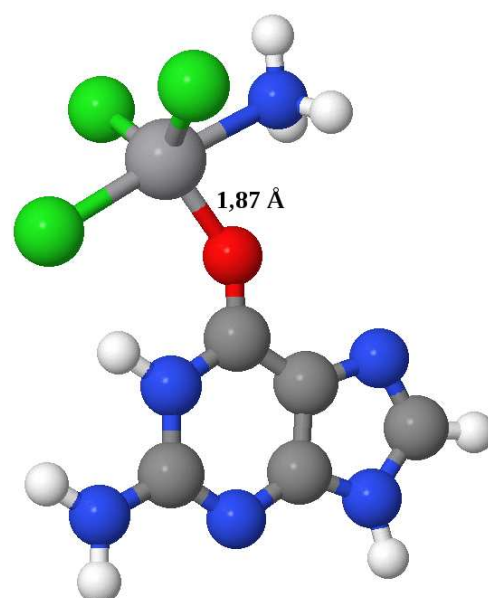
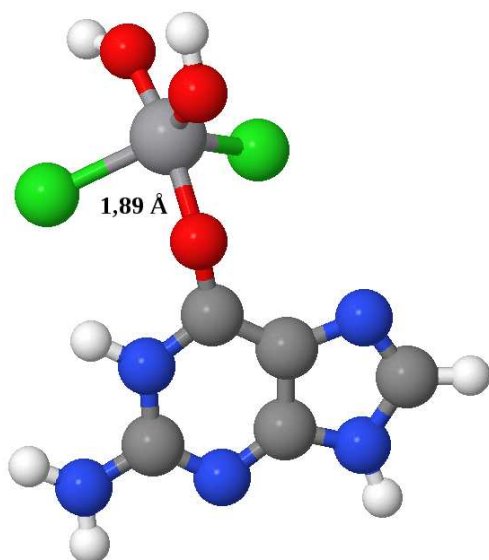
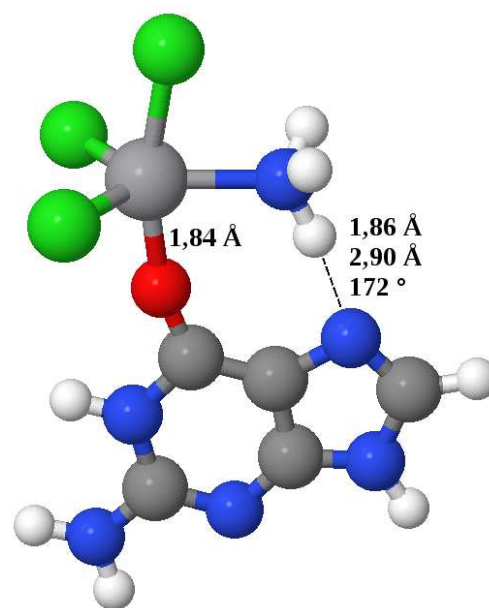
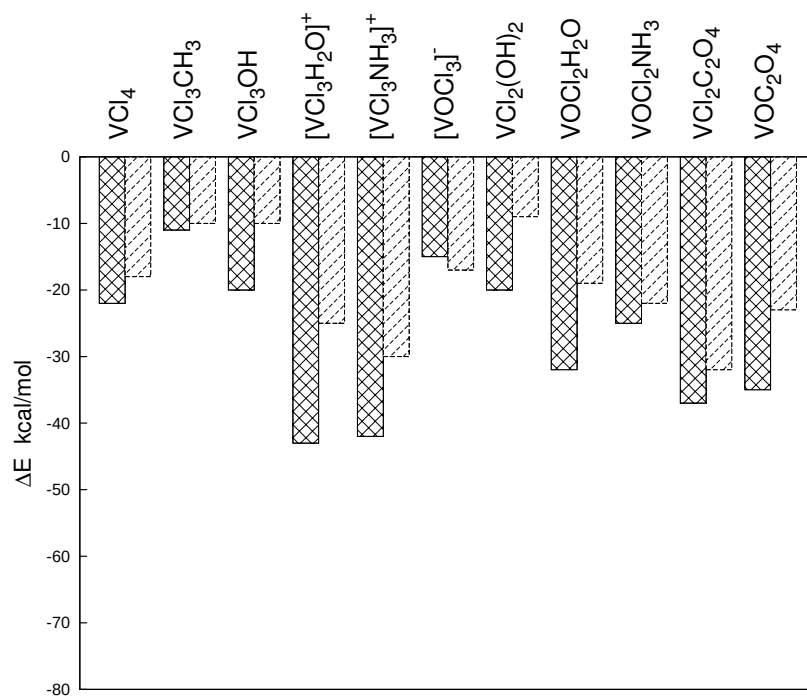
(a) *Guanina* – $VCl_2(OH)_2$ (b) [*Guanina* – VCl_3NH_3]⁺(c) [*Guanina* – $VCl_2(OH)_2$]⁺(d) [*Guanina* – VCl_3NH_3]²⁺

Figura 6.7: Estructura molecular de aductos formados con el O6 de guanina. (a) y (b) corresponden a vanadio (IV), (c) y (d) a vanadio (V).

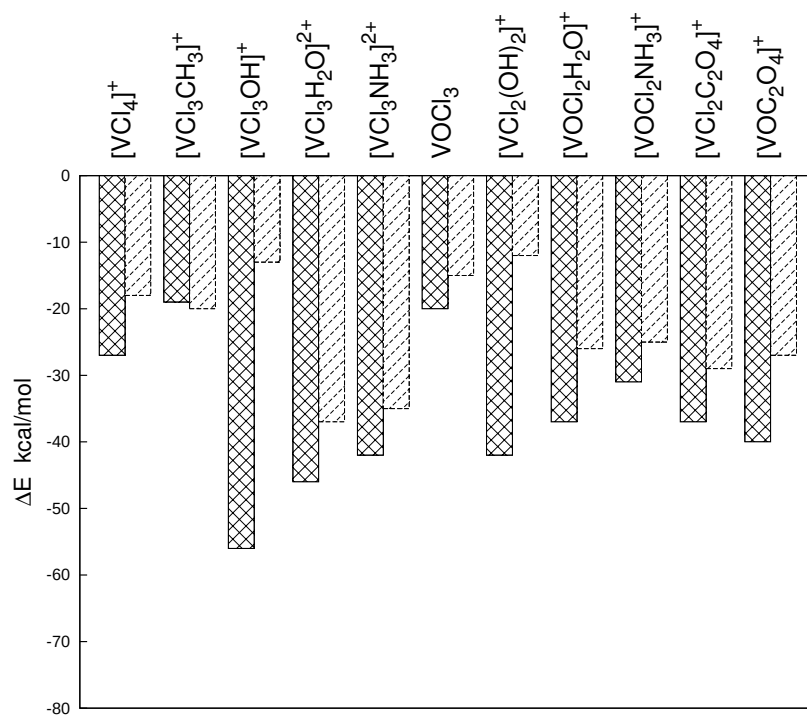
Se calcularon las energías de interacción con el O6 y N7 de guanina, así como con el N7 de adenina en fase gas y con disolvente. Estos resultados se presentan en las Figuras 8.11, 8.12 y 8.13, respectivamente en la sección 8.4 de Anexos. La interacción es en general, energéticamente más favorable en fase gas que considerando el disolvente. En la Figura 8.12a se nota una excepción para el aducto entre el N7 de guanina y el compuesto **6** de vanadio (IV), en donde la energía de interacción es claramente más grande cuando se considera el disolvente que en fase gas; es importante notar que este aducto es formado con el compuesto que está cargado negativamente. Sin embargo, con el N7 de adenina (Figura 8.13a) este compuesto se comporta como los otros, esto puede ser consecuencia del carácter más básico de N7 de la guanina. Estas diferencias de energías de interacción entre la fase gas y el disolvente son más grandes en aquellos aductos formados con compuestos de vanadio (V). Esto era de esperarse, ya que los compuestos tienen carga más grande y la reacción en el campo del disolvente es mayor. Además, las tendencias observadas en fase gas o en disolvente muestran grandes diferencias, como se observa para los compuestos **9**, **10** y **11** en las Figuras 8.11b, 8.12b y 8.13b mostrando que el efecto del disolvente es crucial para el estudio de estos aductos. A partir de este punto la discusión se centrará alrededor de los aductos en presencia del disolvente.

Comparando las energías de interacción para los aductos formados con N7 de adenina y N7 de guanina (Figura 6.8), se puede ver que en la mayoría de los casos, los aductos con guanina son más estables que aquellos formados con adenina, excepto en el aducto formado con el compuesto **6** de vanadio (IV), por la misma razón expresada anteriormente; el compuesto **6** está cargado negativamente y la guanina tiene más carácter básico. Este resultado es, a primera vista, contradictorio al hecho de que las distancias V-N7 son más cortas para adenina que para guanina, sugiriendo una interacción más grande de los compuestos de vanadio con adenina. Sin embargo, el átomo de oxígeno en guanina induce la formación de otras interacciones. Por ejemplo, se observa en la Figura 6.5 que el átomo de oxígeno, en guanina, forma un puente de hidrógeno con un OH del compuesto de vanadio, o directamente forma un enlace con el átomo de vanadio en el compuesto (Figura 6.5).

Analizando el efecto del ligando sobre la energía de interacción entre los compuestos de vanadio con guanina y adenina, en las Figuras 6.8 y 6.9 podemos ver que la energía de enlace no depende solamente de la carga. Los aductos de vanadio (IV) formados con los compuestos **1**, **2** y **3** con guanina o adenina (Figuras 6.8a y 6.9a) no tienen carga, pero el compuesto **2** interactúa más débilmente (ya sea con guanina o adenina) que los compuestos **1** y **3**, debido a que el sustituyente CH_3 es un mejor electrodonador (ver clasificación de los ligantes en la Tabla 8.7 del Anexo 8.5). El mismo resultado se observa para los aductos formados con los compuestos de vanadio (V) (Figuras 6.8b y 6.9b), excepto en el aducto formado con N7 de adenina y el compuesto **2**.

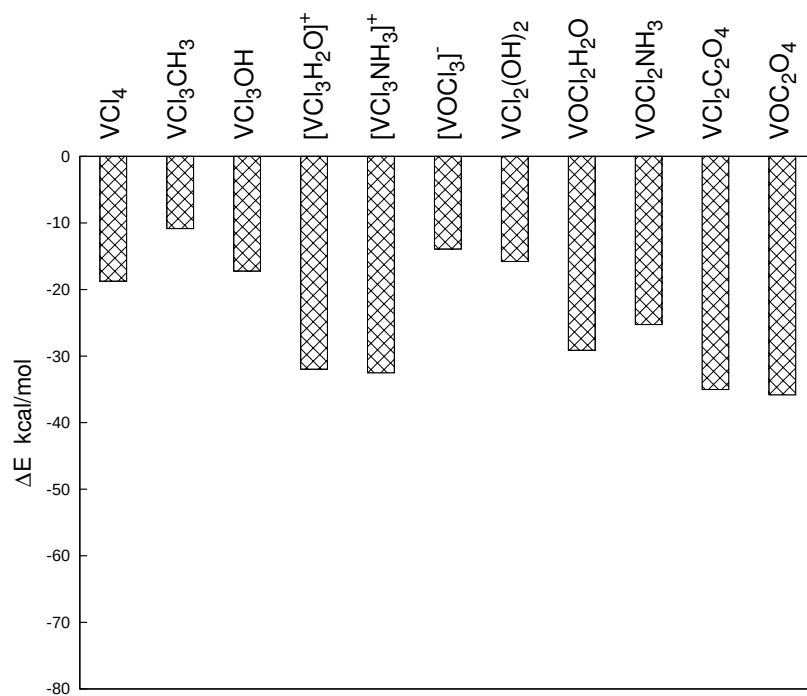


(a) Vanadio (IV)

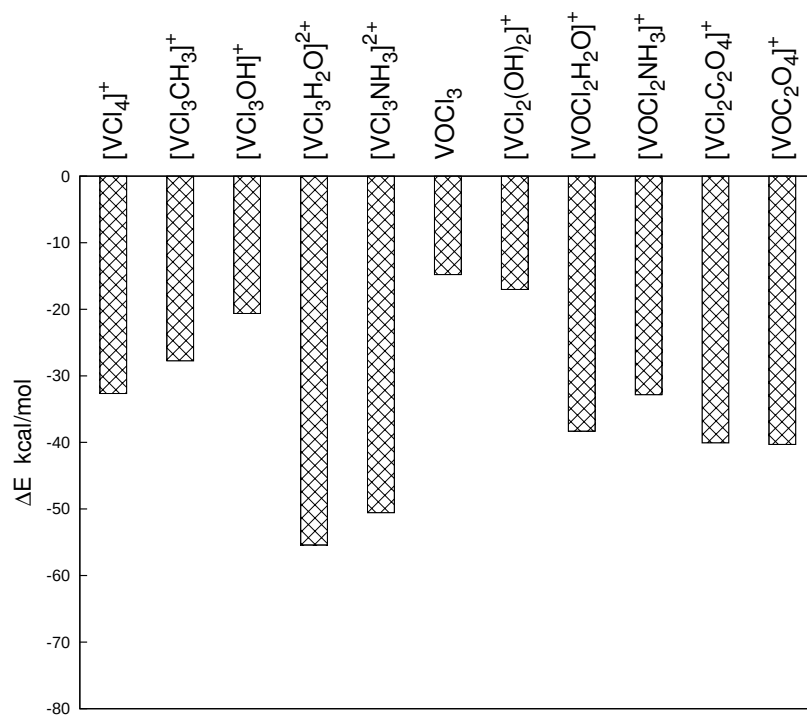


(b) Vanadio (V)

Figura 6.8: Energías de interacción de compuestos de vanadio con guanina y adenina considerando el disolvente. Malla: Guanina. Diagonales: Adenina.



(a) Vanadio (IV)



(b) Vanadio (V)

Figura 6.9: Energías de interacción de compuestos de vanadio con O6 de guanina considerando el disolvente.

Existen efectos importantes sobre las energías de interacción cuando algunos ligandos se cambian, por ejemplo, si un Cl^- del compuesto **1** es intercambiado por H_2O o NH_3 para obtener **4** y **5**, respectivamente, ya sea en los compuestos de vanadio (IV) o (V), entonces pueden formarse aductos más estables con guanina o adenina, esto como consecuencia de los ligantes H_2O y NH_3 son los que menos carga ceden a vanadio, como consecuencia éste se encuentra deficiente de densidad electrónica y por lo tanto se une con mayor energía a cada uno de los sitios ricos en electrones.

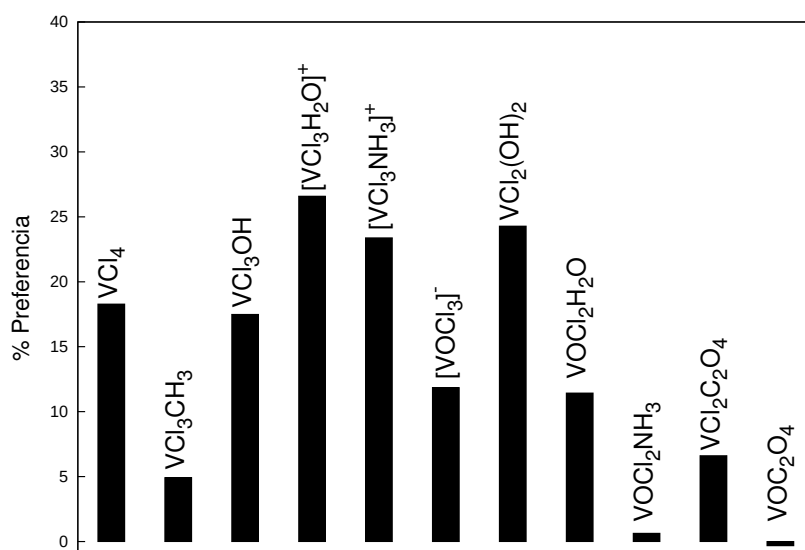
Si el mismo ligando Cl^- del compuesto **1** es sustituido por OH^- para obtener **3**, entonces las energías de interacción disminuyen, excepto para el aducto con N7 de guanina y el compuesto **3** de vanadio (V), como se puede apreciar en la figura 6.8b. Cuando el grupo oxo es un ligando en lugar de un Cl^- en los compuestos VCl_3H_2O (**4**) y VCl_3NH_3 (**5**) y se forman los compuestos **8** y **9** con la carga correspondiente, la interacción con ambas bases del ADN disminuye. Contrario a este efecto, compuestos con el grupo OH^- en donde la presencia del grupo oxo lleva a incrementar la energía de interacción.

Ha sido bien establecido que el oxalato ($[C_2O_4]^{2-}$) se encuentra presente en medios biológicos [33], además de que tiene una gran afinidad por vanadio. En las Figuras 6.8 y 6.9 se observa que cuando este ligando es reemplazado por un Cl^- , la afinidad por guanina y adenina aumenta de **1** a **10** y de **6** a **11**, respectivamente.

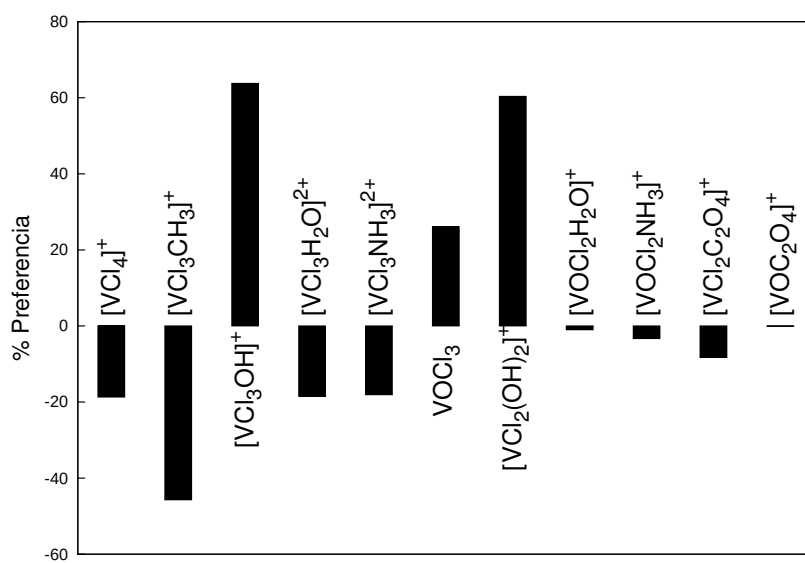
En la Figura 6.10 se presenta el porcentaje de preferencia de los aductos formados con N7 y O6 de guanina con los compuestos de vanadio (IV) y (V), de acuerdo a la definición de la ecuación 6.3, los valores positivos indican preferencia en N7, mientras que los valores negativos indican preferencia en el O6. Para los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV), es claro que la mayoría de los compuestos se unen preferentemente en el N7 de guanina, excepto el compuesto **11** (VOC_2O_4), que se une al O6. Para los compuestos de vanadio (V), los compuestos **3**, **6** y **7** tienen preferencia por el N7, y los otros compuestos se unen sobre el O6.

Los compuestos de vanadio forman aductos más estables con guanina que con adenina, que es lo mismo que se ha reportado para otros compuestos metálicos. Sin embargo, los compuestos no se unen necesariamente al N7 de guanina, ya que de acuerdo a los datos presentados, estos se pueden unir también al O6 de la misma base. Las energías de interacción no dependen sólo del ligando, sino que también dependen del número de oxidación.

Así, el orden de estabilidad de aductos formados con N7 de guanina y compuestos de vanadio (IV) es: **4** > **5** > **10** > **11** > **8** > **9** > **1** > **3** > **7** > **6** > **2**, mientras que para los aductos formados con compuestos de vanadio (V), el orden de estabilidad es el siguiente: **3** > **4** > **5** > **7** > **11** > **10** > **8** > **9** > **1** > **6** > **2**. Aquí el compuesto en donde la energía de enlace con guanina es más grande, corresponde a la sustitución de OH^- por Cl^- . En ambos estados de oxidación el CH_3 es un ligando que desfavorece la afinidad por las bases de ADN.



(a) Vanadio (IV)



(b) Vanadio (V)

Figura 6.10: Porcentajes de preferencia de compuestos de vanadio con N7 u O6 de guanina, considerando el disolvente.

Es importante resaltar que cuando el ligando oxalato está presente provoca mayor interacción con guanina; se ha encontrado experimentalmente que el oxalato desplaza a el ligando cloruro fácilmente de vanadoceno, esto podría aumentar la afinidad de este compuesto por esta base.

De este estudio podemos ver que los compuestos que provocan una mayor interacción con las bases en ambos estados de oxidación son el **3**, **4** y **5**, estos compuestos se usan para la siguiente parte del trabajo, además del **7** que se ha reportado interacciona con el grupo fosfato del ADN [39]. También se usará el compuesto **12** ya que posee el ligando etilendiamina, que es muy común en la formación de compuestos metálicos.

6.2.1.2. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con nucleótidos de guanina y adenina

Las energías de interacción entre los compuestos seleccionados de vanadio (IV) y los diferentes sitios en el nucleótido de guanina son presentadas en la Figura 6.11. Analizando estas energías podemos observar, que en general, el $O4$ y el O_{Ryb} son los sitios en el nucleótido de guanina en donde las energías de interacción son menores para todos los compuestos de vanadio (IV).

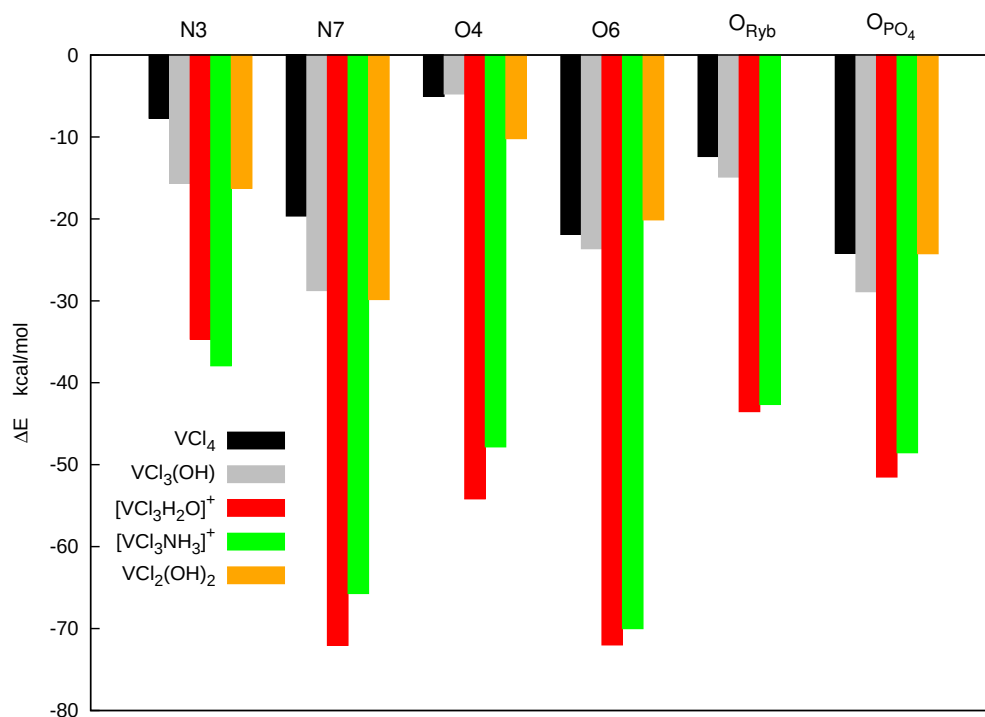


Figura 6.11: Energías de interacción de cada uno de sitios en el nucleótido de guanina marcados en la Figura 6.3a con los compuestos de vanadio (IV).

Los aductos formados con los compuestos **1** y **3** prefieren los sitios N7, O6 y O_{PO_4} . En la Figura 6.12 se muestran dos de los aductos más estables formados con los compuestos **1** (a) y **3** (b). Los otros sitios para estos compuestos tienen energías de interacción similares. Estas observaciones sugieren que sustituir un ligando Cl^- por un ligando OH^- no provoca cambios en los sitios de preferencia.

En el caso de los aductos que surgen de la unión con los compuestos **4** y **5** con el nucleótido, N7 y O6 son los sitios más favorecidos energéticamente. En la Figura 6.13 se pueden ver los aductos más estables formados con **4** (a) y con **5** (b).

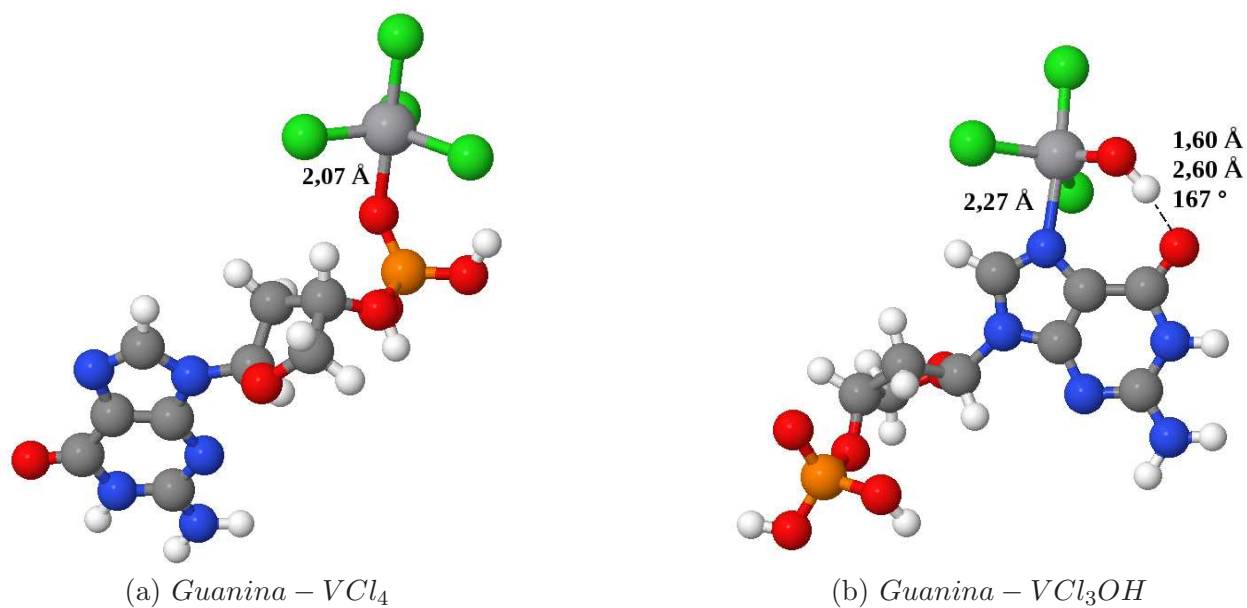


Figura 6.12: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de guanina y los compuestos **1** y **3** de vanadio (IV).

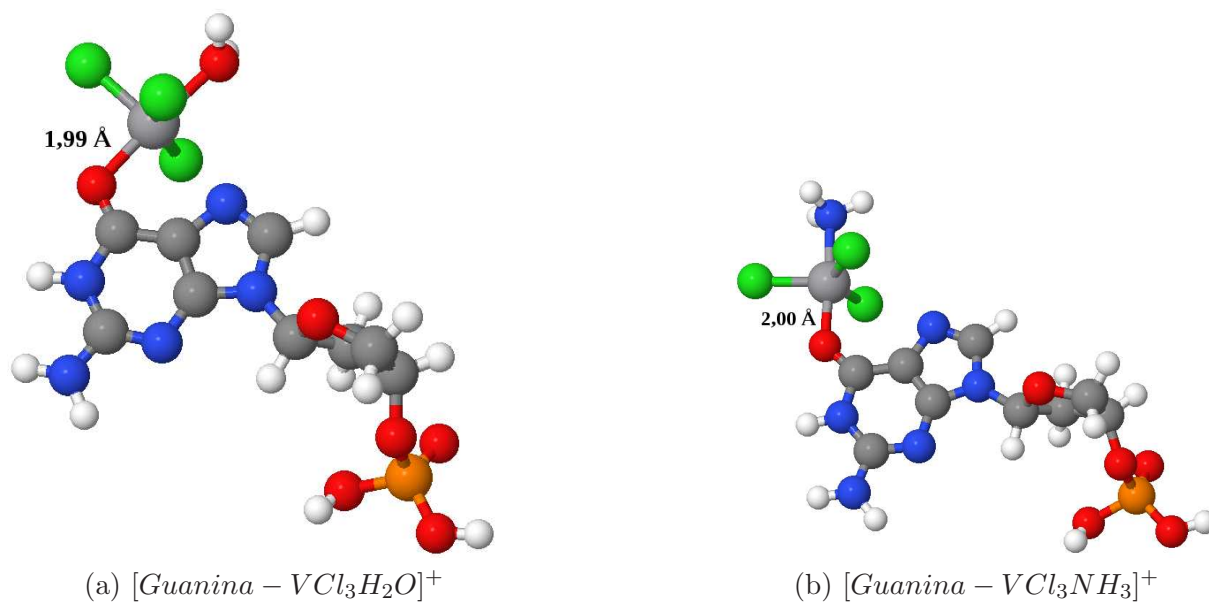


Figura 6.13: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de guanina y los compuestos **4** y **5** de vanadio (IV).

Así al sustituir un ligando Cl^- del compuesto **1** por un ligando NH_3 o una molécula de H_2O el sitio O_{PO_4} deja de ser un sitio preferencial. Además estas sustituciones del ligando, ocasionan que las energías aumenten con respecto al compuesto **1** y **3**, debido a la carga positiva de los compuestos **4** y **5**. La causa de que los compuestos formen aductos más estables con N7 y O6, puede deberse a que estos sitios no presentan impedimentos estéricos como los otros.

De acuerdo a las energías de interacción obtenidas para los aductos formados con el compuesto **7**, éste puede unirse a N7, O6 y O_{PO_4} como ha sido sugerido en la literatura. En la Figura 6.14 (a) se muestra el aducto más favorecido. La sustitución de un ligando Cl^- por un ligando OH^- no tiene mucho efecto sobre las energías de interacción con respecto a las del compuesto **3**.

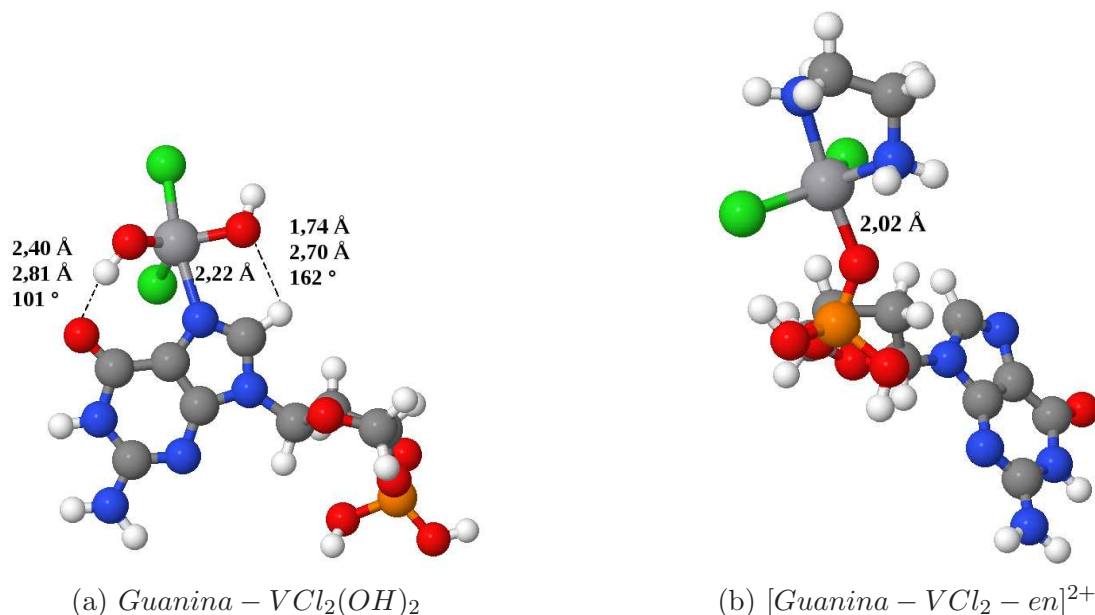


Figura 6.14: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de guanina y los compuestos **7** y **12** de vanadio (IV).

En la Figura 6.11 no se presentan los datos de los aductos con el compuesto **12**, debido a que para este complejo las energías de interacción con el nucleótido de guanina son de un orden mayor a las presentadas aquí (ver datos en la Tabla 8.8 del Anexo 8.6). Para este caso el sitio de unión preferente es O_{PO_4} , como puede ser observado en la Figura 6.14 (b), así la sustitución de los ligandos Cl^- por el ligando *en* permite tener sólo un sitio de unión preferente, además de que este ligando ocasiona que se formen aductos más estables con cada uno de los sitios del nucleótido de guanina. Este fenómeno es contrario a lo que se esperaba, ya que en principio los efectos estéricos del ligando *en* podrían ocasionar que las energías de interacción fueran más pequeñas que con otros ligandos de menor volumen. Además es bien sabido que el ligando *en* se comporta como un ligando electroceptor dentro de la química de coordinación.

Comparando con las energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) con guanina (fase gas), podremos percatarnos de que al considerar el nucleótido de guanina las energías aumentan en el sitio N7 para los compuestos **3** y **4**, mientras que en el O6 son similares. En ambos modelos (guanina y nucleótido de guanina) los compuestos **4** y **5** son los que se unen con mayor energía de interacción, esto se debe a que los ligantes NH_3 y H_2O son los que menor carga ceden a vanadio.

Las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (V) y los diferentes sitios en el nucleótido de guanina son presentadas en la Figura 6.15. En general, las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (V) y el nucleótido de guanina son más grandes comparadas con los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV).

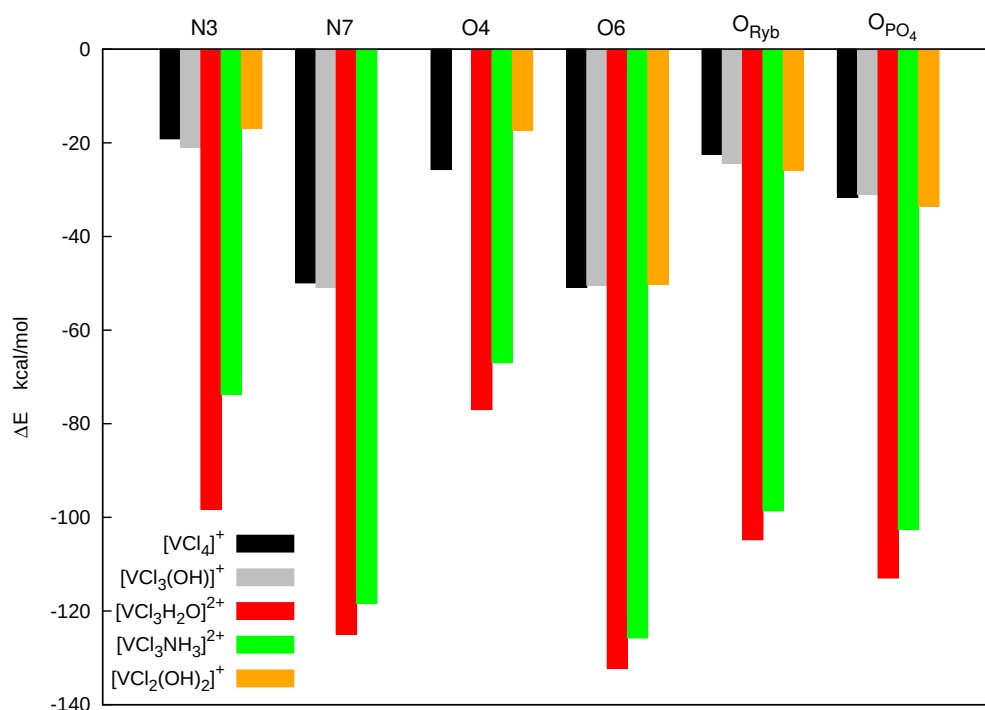


Figura 6.15: Energías de interacción de cada uno de los sitios en el nucleótido de guanina marcados en la figura 6.3a y los compuestos de vanadio (V).

Para los aductos formados con el compuesto **1** se tiene que los más estables se dan con los mismos sitios que en el caso de los aductos formados con el compuesto de vanadio (IV). En el caso del compuesto **3**, ahora se tienen solo dos sitios el N7 y el O6 con los mismos valores de energías de interacción entre ellos. Los aductos formados con los compuestos **4** y **5** tienen el mismo comportamiento que los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV).

Nuevamente los ligandos H_2O y NH_3 ocasionan que se formen aductos más estables en cada uno de los sitios. Para el aducto formado con el compuesto **7** el O6 es el sitio de unión preferente. Como en el caso anterior, no se graficaron las energías de interacción correspondientes a los aductos formados con el compuesto **12** y cada uno de los sitios del nucleótido de guanina, debido a que los valores de energía son más grandes.

Al comparar con las energías de interacción de compuestos de vanadio (V) con guanina, se nota que éstas son similares en el sitio N7. Para el sitio O6 las energías de interacción disminuyen al considerar el nucleótido de guanina.

Las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (IV) y los diferentes sitios en el nucleótido de adenina son presentadas en la Figura 6.16. De ésta se observa que los sitios O4 y O_{Ryb} del nucleótido de adenina, en ningún caso forma los aductos más estables con cada uno de los compuestos de vanadio (IV), como en el caso de los formados con compuestos de vanadio (V).

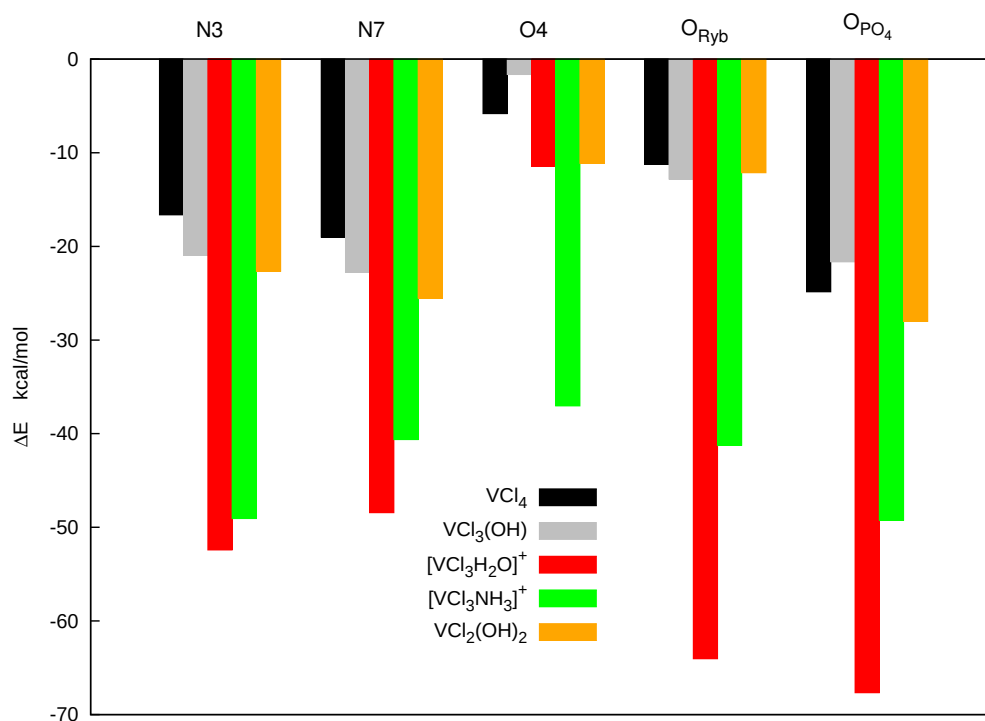


Figura 6.16: Energías de interacción de cada uno de los sitios en el nucleótido de adenina marcados en la figura 6.3b y los compuestos de vanadio (IV).

Analizando los aductos formados entre el compuesto **1** y los diferentes sitios en el nucleótido de adenina, se observa que N3, N7 y O_{PO_4} forman los aductos más estables, tal como se observa en la Figura 6.17 (a). En el caso de los aductos formados con el compuesto **3**, los sitios en donde puede unirse este compuesto son N3, N7 y O_{PO_4} , (ver Figura 6.17 (b)), debido a que las energías de interacción son prácticamente las mismas. Si comparamos los valores de energía con respecto a los aductos formados con el compuesto **1**, veremos que éstas no cambian considerablemente, así, sustituir un ligando Cl^- por un OH^- no tiene efecto sobre los valores de las energías, ni sobre los sitios de unión preferentes como fue observado para guanina.

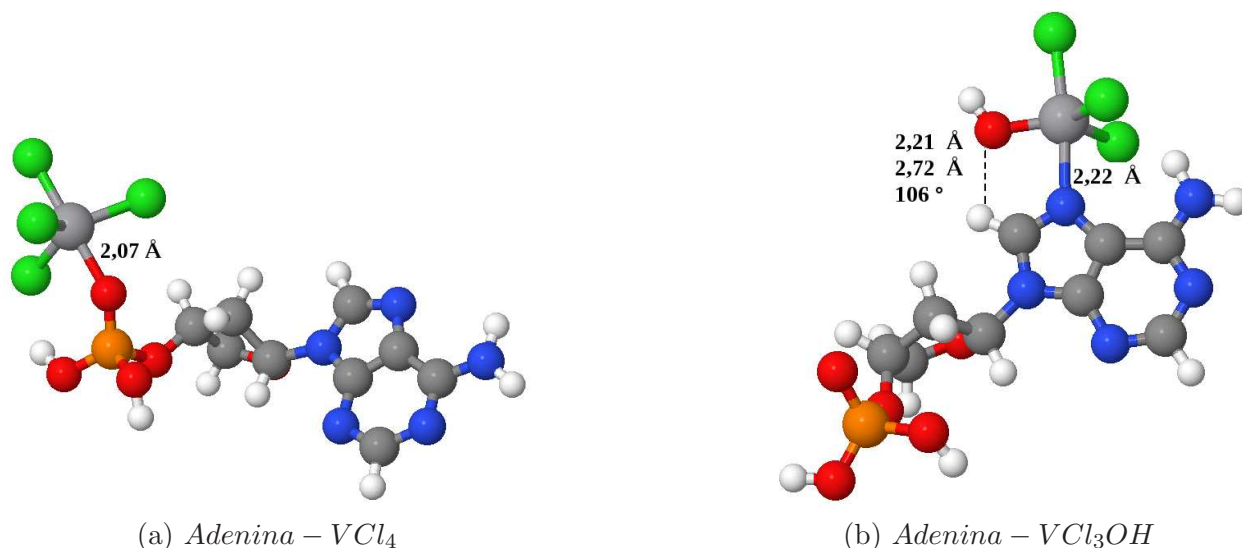


Figura 6.17: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de adenina y los compuestos **1** y **3** de vanadio (IV).

En los aductos formados con el compuesto **4** (ver Figura 6.18 (a)) las energías de interacción aumentan con respecto a los aductos formados con el compuesto **1**, esto es consecuencia de sustituir un ligando Cl^- por una molécula de H_2O , ya que no son los mejores electrodonadores, además de que son aductos más estables comparados con los aductos surgidos del compuesto **3** y **5** con el nucleótido. En este caso las energías más grandes se obtienen con O_{PO_4} y O_{Ryb} .

Para el compuesto **5** las energías de interacción aumentan con respecto a los aductos formados con los compuestos **1** y **3**. En estos aductos la estabilidad es muy similar, aunque N3 y O_{PO_4} son los sitios con mayores energías, en la Figura 6.18 (b) se muestra el aducto formado. Así que en este caso la sustitución de un ligando Cl^- por un NH_3 ocasiona que el aducto formado con el N7 deje de estar entre los más estables.

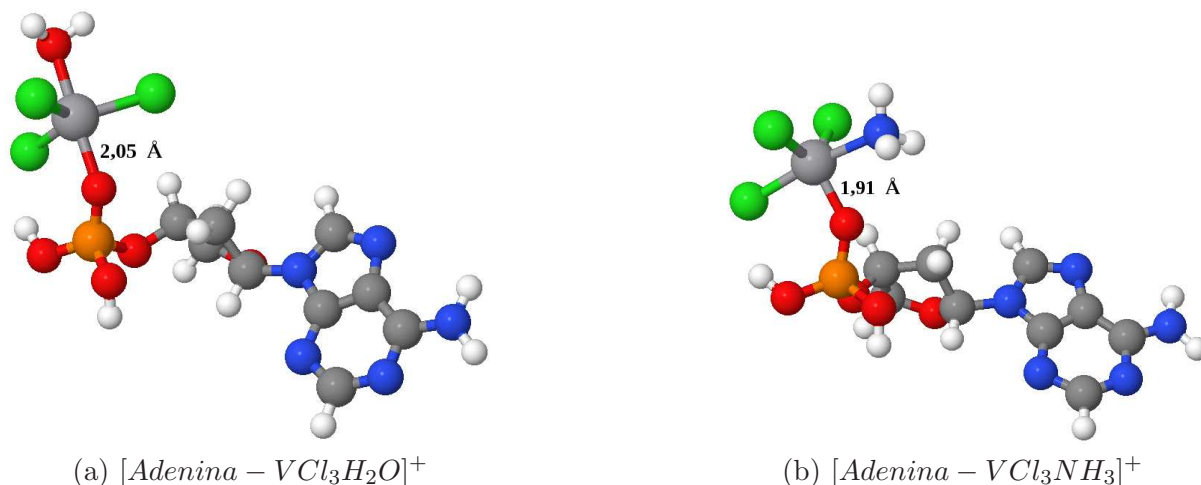


Figura 6.18: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de adenina y los compuestos **4** y **5** de vanadio (IV).

Por último para los aductos que surgen de la unión entre el compuesto **7** y los diferentes sitios en el nucleótido, se puede ver que las energías de interacción son muy similares a las que existen entre el nucleótido y los compuestos **1** y **3**. Por lo tanto no hay efecto alguno de sustituir dos ligandos Cl^- por dos OH^- .

Las energías de interacción para los compuestos **4** y **5** disminuyen al considerar el nucleótido de adenina con respecto a las energías con la adenina. Sin embargo para el compuesto **3** aumentan cuando se tiene al nucleótido de adenina.

Las energías de enlace de los compuestos de vanadio (V) con los diferentes sitios en el nucleótido de adenina son presentadas en la Figura 6.19. En todos los aductos formados entre los compuestos de vanadio (V) y cada uno de los sitios en el nucleótido de adenina, las energías de interacción son mayores comparadas con los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV).

Para los aductos que surgen de la unión del compuesto **1**, **3**, **5** y **7** con el nucleótido de adenina se observan los mismos comportamientos que los aductos formados con este nucleótido y compuestos de vanadio (IV).

En los aductos formados con el compuesto **4** las energías de interacción aumentan con respecto a los casos anteriores, en este caso es claro que el aducto más estable se forma con O_{PO_4} , así, la molécula de H_2O ocasiona que se tenga sólo un sitio de unión preferente, debido a que es uno de los ligandos que menor carga cede a vanadio. Las energías de interacción correspondientes a los aductos formados con el compuesto **12** se muestran en la Tabla 8.9 de la sección 8.6 de Anexos.

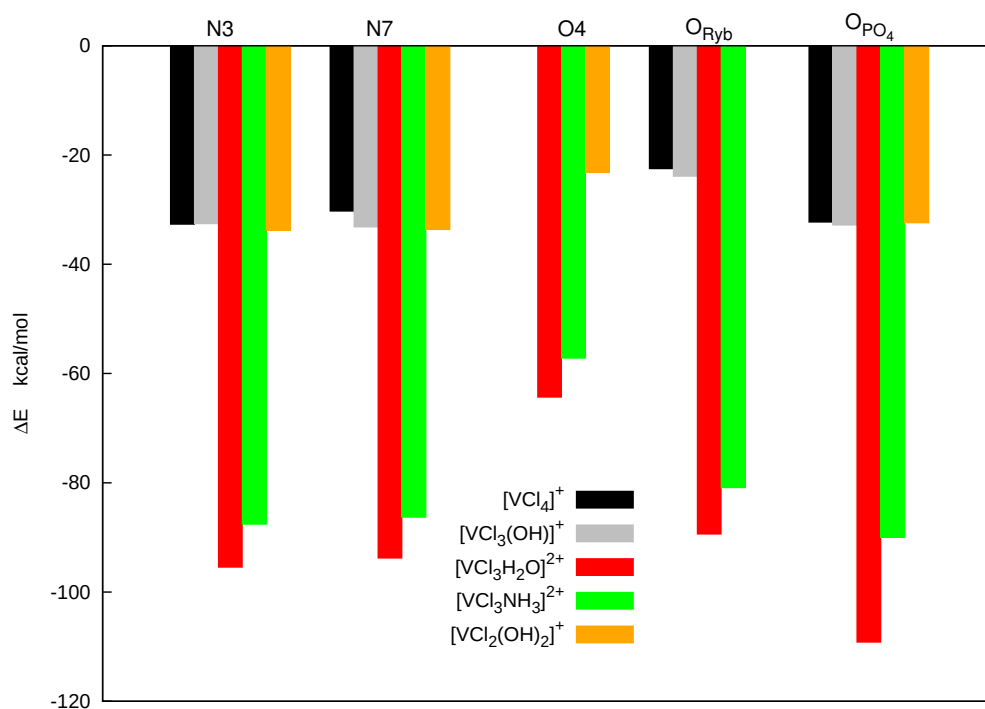


Figura 6.19: Energías de interacción de cada uno de los sitios en el nucleótido de adenina marcados en la figura 6.3b con los compuestos de vanadio (V).

En general, las energías de interacción son más grandes con el nucleótido de guanina que con el de adenina, tal como sucedía anteriormente, en donde las energías de interacción son mayores en la guanina y menores en la adenina.

Las geometrías de los aductos más estables formados con cada una de las posiciones estudiadas en los nucleótidos de guanina y adenina con los compuestos de vanadio (IV) y (V) se muestran en la sección 8.7 de Anexos.

6.2.1.3. Interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el par de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina

Otro modelo de ADN utilizado en el desarrollo de este trabajo considera a un par de nucleótidos. Las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (IV) y los diferentes sitios en el par de nucleótidos guanina-citosina son presentadas en la Figura 6.20.

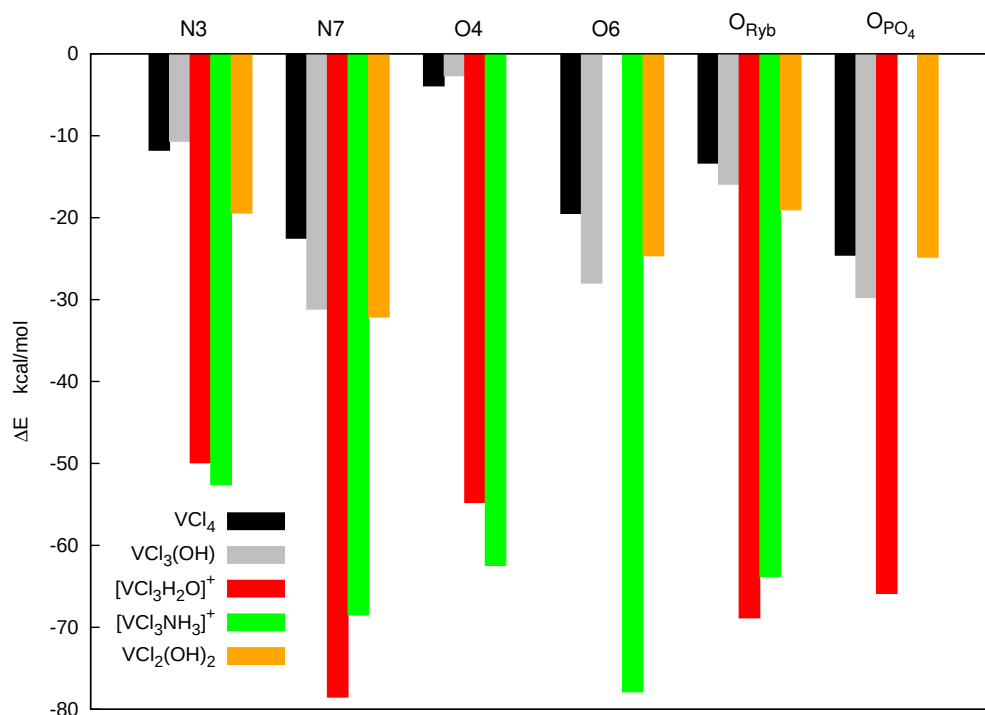


Figura 6.20: Energías de interacción de cada uno de los sitios en el par de nucleótidos guanina-citosina marcados en la figura 6.3a y los compuestos de vanadio (IV).

De los aductos formados con el compuesto **1**, vemos que los aductos más estables son aquellos que interactúan con N7, O6 y O_{Ph}. Si se comparan las energías de interacción con las que se obtuvieron con el nucleótido de guanina, podremos ver que son prácticamente las mismas, así, en este caso no hay efecto alguno de considerar el nucleótido complementario de guanina.

Para el caso de los aductos con el compuesto **3**, se tienen los mismos sitios y energías que cuando se usó sólo al nucleótido de guanina. Lo mismo ocurre con los aductos formados con el compuesto **5**.

En los aductos con el compuesto **4** el más estable es el que se forma con el N7 del par guanina-citosina. Para los aductos formados con el compuesto **7** es claro que el sitio de unión preferente es el N7, en este caso el nucleótido complementario sí tiene un efecto sobre el sitio de unión, ya que cuando se consideraba solamente al nucleótido de guanina existían tres sitios que tenían las mismas energías.

Las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (V) y los diferentes sitios en el par de nucleótidos guanina-citosina son presentadas en la Figura 6.21. Cuando se considera al nucleótido complementario de guanina no hay cambios en las tendencias que se obtienen cuando se considera solamente al nucleótido de guanina, las energías de interacción aumentan en cada sitio con cada uno de los compuestos al considerar el nucleótido de citosina.

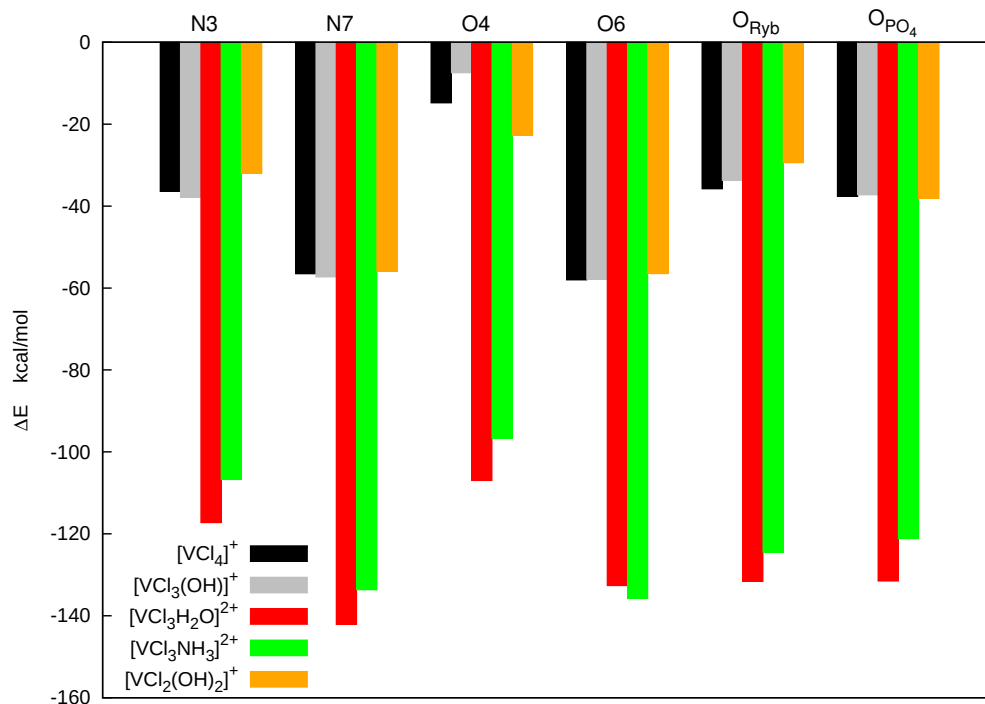


Figura 6.21: Energías de interacción de cada uno de los sitios en el par de nucleótidos guanina-citosina marcados en la figura 6.3a y los compuestos de vanadio (V).

Las energías de interacción para el par de nucleótidos de adenina-timina con los compuestos de vanadio (IV) se muestran en la Figura 6.22. De ésta, se observa que cuando se considera al nucleótido complementario de adenina, el orden de estabilidad no se ve afectado para los aductos formados con los compuestos **1**, **3**, **7** y **12**, con respecto al orden de estabilidad que se obtiene cuando se considera sólo al nucleótido de adenina, para los aductos formados con los compuestos **4** y **5** sí hay cambios. En el caso de los aductos formados con el compuesto **5**, los sitios de unión preferentes son N3 y N7 y no como en el caso del nucleótido de adenina en donde los sitios preferentes eran N3 y O_{Ph}. Para los aductos con el compuesto **4** sólo el sitio O_{Ph} es preferente.

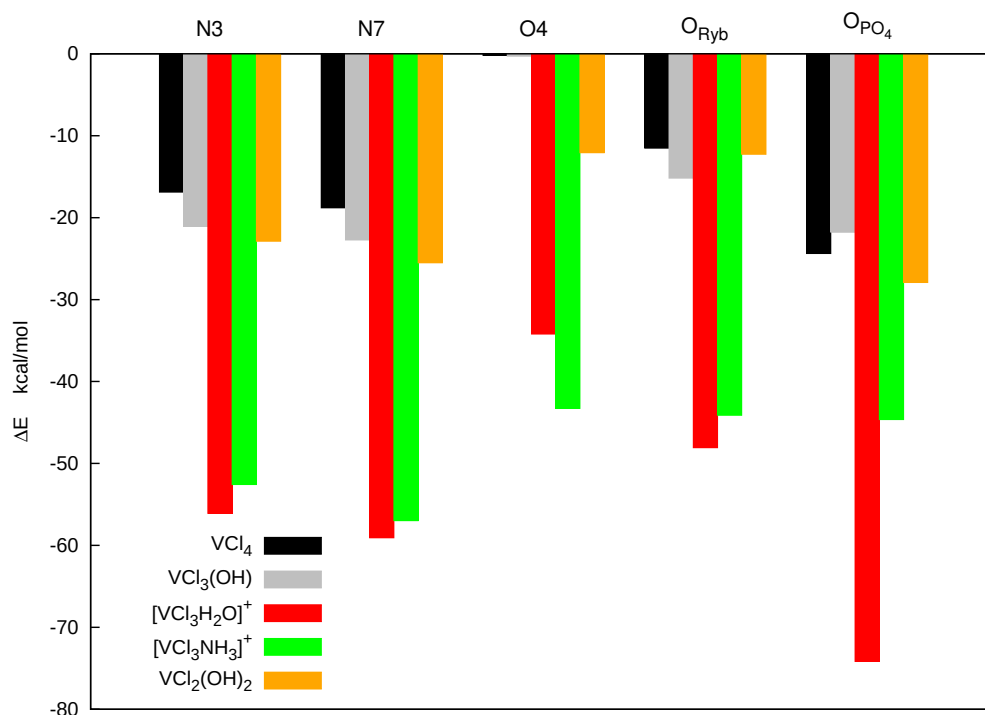


Figura 6.22: Energías de interacción de cada uno de los sitios en el par de nucleótidos adenina-timina marcados en la figura 6.3b y los compuestos de vanadio (IV).

Las energías de interacción con el par de nucleótidos de adenina-timina con los compuestos de vanadio (V) se muestran en la Figura 6.23. En el caso de los aductos formados entre el par de nucleótidos adenina-timina y los compuestos de vanadio (V) se mantienen los sitios de unión preferente y las mismas tendencias energéticas que cuando se consideró sólo al nucleótido de adenina.

En general, las energías de interacción son más grandes con los compuestos **4** y **5** con cada uno de los sitios estudiados, para los modelos de ADN utilizados, en parte por la carga, ya que **4** y **5** son los compuestos con mayor carga, pero además puede ser consecuencia del carácter menos electrodonador de los ligantes NH_3 y H_2O , tal como sucedía en el caso de la interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina.

Resumiendo, para los aductos formados con los compuestos de vanadio (IV) **1**, **3**, **4** y **5** no es importante considerar el nucleótido complementario de guanina, aunque sí lo es para el compuesto **7**. Para los aductos con los compuestos de vanadio (V) no es vital contemplar el nucleótido complementario.

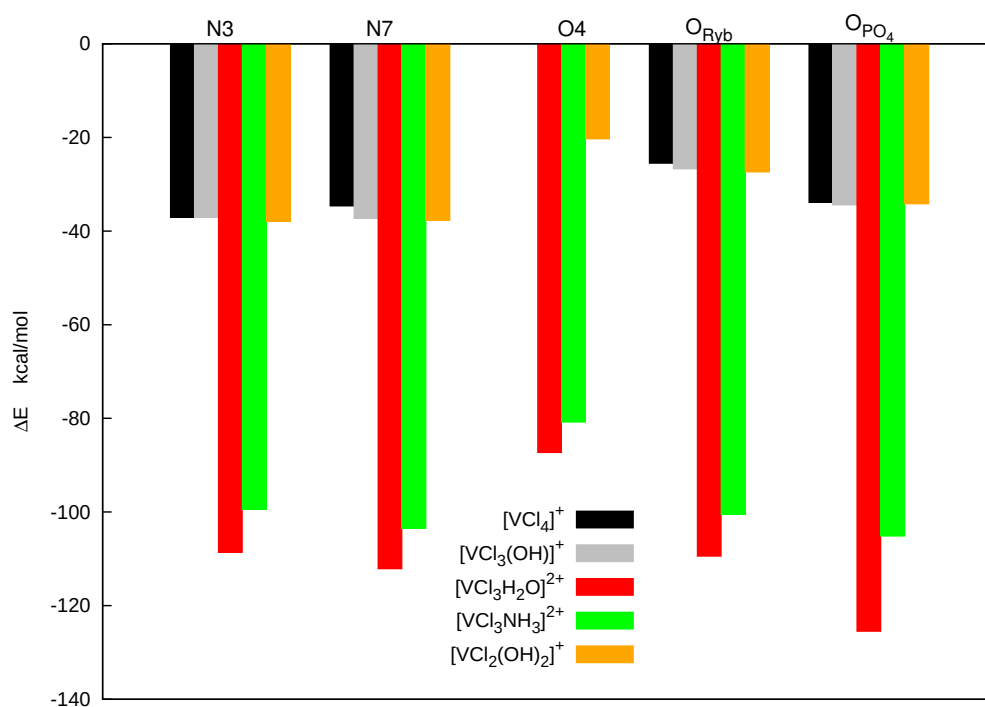


Figura 6.23: Energías de interacción con cada uno de los sitios en el par de nucleótidos adenina-timina marcados en la figura 6.3b y los compuestos de vanadio (V).

En los aductos que surgen con los compuestos de vanadio (IV) **4** y **5** es importante considerar el nucleótido complementario de adenina, es decir timina, para los compuestos **1**, **3**, **7** y **12** no lo es. En los aductos formados con los compuestos de vanadio (V) y el par de adenina-timina no es importante considerar a la timina.

Las estructuras de los aductos más estables formados de los compuestos de vanadio (IV) y (V) con los pares de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina se muestran en la sección 8.8 de Anexos.

6.2.1.4. Análisis de la densidad en los puntos críticos correspondientes a los puentes de hidrógeno

En la Figura 6.24 se muestra la gráfica de las energías de interacción para cinco de los seis compuestos (excepto el compuesto **12**), de vanadio (IV) con el sitio en donde se forma el aducto más estable para el par de nucleótidos guanina-citosina en función del promedio de la densidad relativa calculada de acuerdo a la ecuación 6.5. La notación de los puntos graficados es la siguiente: 3 – N7 significa que el compuesto tres se encuentra unido con el N7.

Es importante mencionar que cuando los valores promedio de la densidad relativa son negativos, indica que los valores de la densidad de los puntos críticos de los puentes de hidrógeno están aumentando cuando se encuentra presente el compuesto de vanadio con respecto a los valores en el par guanina-citosina, es decir, el puente de hidrógeno se vuelve más fuerte. En la Figura 6.24 se observa una tendencia lineal, lo cual sugiere que en la medida que las energías de interacción aumenten, la densidad relativa de los puentes de hidrógeno sufrirá un mayor cambio, en esta figura se omite el punto correspondiente al compuesto **12**, ya que rompe con la tendencia.

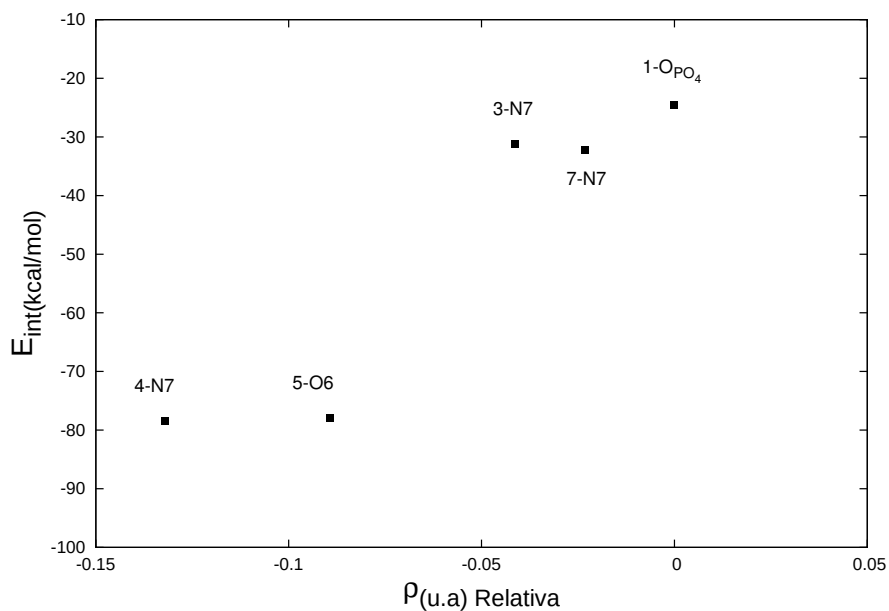


Figura 6.24: Energías de interacción vs ρ relativas para la interacción de compuestos de vanadio (IV) con el par de nucleótidos guanina-citosina.

Se observa un efecto importante de la energía de interacción en los valores promedio de la densidad relativa en los puntos críticos de enlace asociados a los puentes de hidrógeno, ya que entre mayor es la energía de interacción hay un cambio más significativo en los valores de la densidad, por ejemplo, se forman aductos más estables con el compuesto **4** y **5**, es evidente que para estos aductos hay un mayor cambio en los valores de la densidad, mientras que para los aductos formados con el compuesto **1**, **3** y **7** en donde las energías de interacción son más pequeñas y los cambios en los valores de la densidad son menores. En todos los casos se fortalecen los puentes de hidrógeno.

Con lo mencionado anteriormente sería natural pensar que el aducto formado con el compuesto **12** mostrará un mayor cambio en el valor promedio de la densidad relativa de los puntos críticos correspondientes a los puentes de hidrógeno. Sin embargo no sucede, esto se debe a la posición en que interactúa el compuesto de vanadio con el nucleótido, es decir, el compuesto de vanadio interacciona en un sitio lejano (OP_{O4}) de los puentes de hidrógeno que mantienen unidos a los nucleótidos.

En la Figura 6.25 se muestra la gráfica de las energías de interacción para cinco compuestos de vanadio (V) con el sitio en donde se forma el aducto más estable con el par de nucleótidos guanina-citosina en función del promedio de la densidad relativa. Nuevamente, como en el caso anterior, se observa una correlación entre la energía de interacción y los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace de los puentes de hidrógeno.

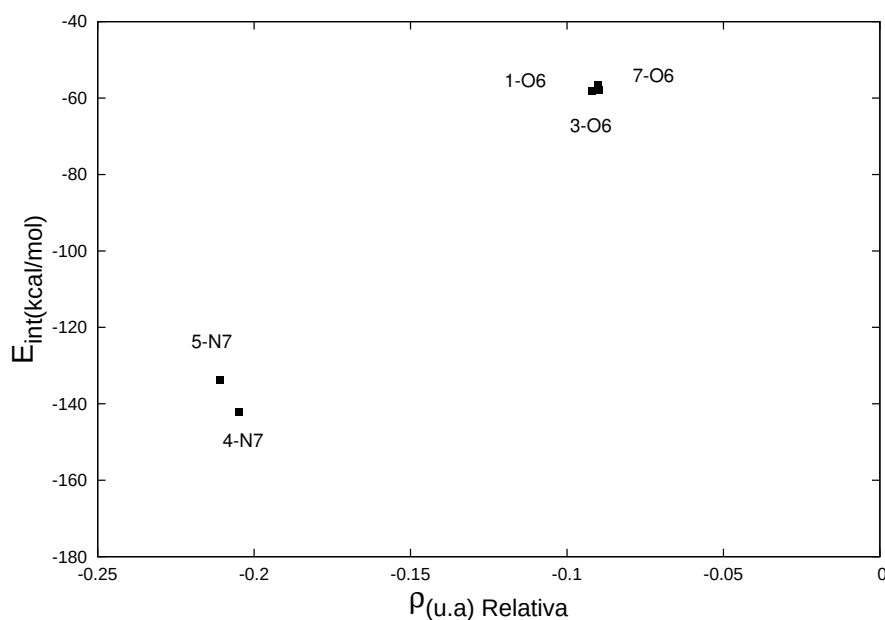


Figura 6.25: Energías de interacción vs ρ relativas para la interacción de compuestos de vanadio (V) con el par de nucleótidos guanina-citosina.

La interacción de los compuestos **4** y **5** que tienen energías de interacción más grandes con el par de nucleótidos, modifican de forma más apreciable los valores de la densidad en los puentes de hidrógeno, mientras que los aductos formados con los compuestos **1**, **3** y **7** con energías de interacción más pequeñas, modifican en menor proporción los valores de la densidad en los puentes de hidrógeno. Para el caso del aducto formado con el compuesto **12**, la energía de interacción es la más favorable, pero como se encuentra lejos de los puentes de hidrógeno, los valores de la densidad de éstos no sufren cambios considerables. Como en el caso de vanadio (IV) los valores promedio de la densidad relativa son negativos, excepto en el aducto formado con el compuesto **12**, lo cual indica que sólo con energías de interacción mayores a -250 kcal/mol se debilitan los puentes de hidrógeno que mantienen unidos al par de nucleótidos guanina-citosina.

En la Figura 6.26 se muestra la gráfica de las energías de interacción para los seis compuestos de vanadio (IV) con el sitio en donde se forma el aducto más estable con el par de nucleótidos adenina-timina en función del promedio de la densidad relativa. En este caso no existe un comportamiento lineal.

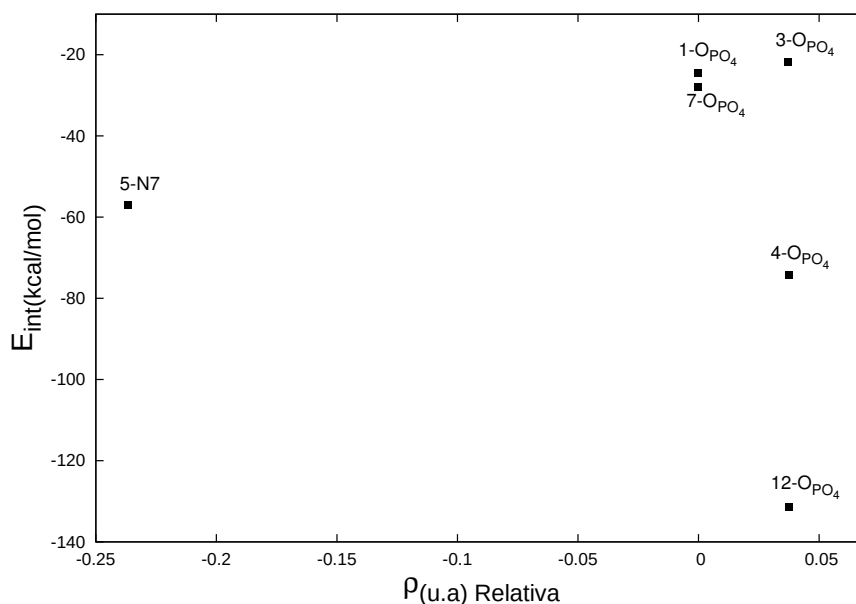


Figura 6.26: Energías de interacción vs ρ relativas para la interacción de compuestos de vanadio (IV) con el par de nucleótidos adenina-timina.

El aducto formado con el compuesto **5** aunque no es el más estable, es el compuesto que más afecta en los valores de la densidad en los puntos críticos de los puentes de hidrógeno, esto debido a que el sitio con el que interactúa (N7) se encuentra más cercano a los puentes de hidrógeno que mantienen unidos al par de nucleótidos. Nuevamente, a posiciones lejanas el cambio en el valor de la densidad en los puentes de hidrógeno es menor.

Para los aductos formados con los compuestos **1**, **5** y **7** los valores promedio de la densidad relativa son negativos, lo cual significa que los valores de la densidad en los puntos críticos de enlace aumentan. Además, para los aductos formados con los compuestos **3**, **4** y **12** los valores promedio de la densidad relativa son positivos, es decir los valores de la densidad en los puentes de hidrógeno disminuyen, lo que implica que se debiliten.

En la Figura 6.27 se muestra la gráfica de las energías de interacción para los seis compuestos de vanadio (V) con el sitio en donde se forma el aducto más estable para el par de nucleótidos adenina-timina en función del promedio de la densidad relativa. Como en los casos anteriores, se observa que cuando la interacción entre el compuesto y el par de nucleótidos es más cercana a la unión entre ellos, mayor cambio hay en los valores de la densidad de los puentes de hidrógeno. En este caso, para los aductos formados con los compuestos **1**, **3** y **7** los valores promedio de la densidad relativa son negativos, indicando que los puentes de hidrógeno se fortalecen.

Para los aductos formados con los compuestos **4**, **5** y **12** los valores promedio de la densidad relativa son positivos, es decir los valores de la densidad en los puentes de hidrógeno disminuyen.

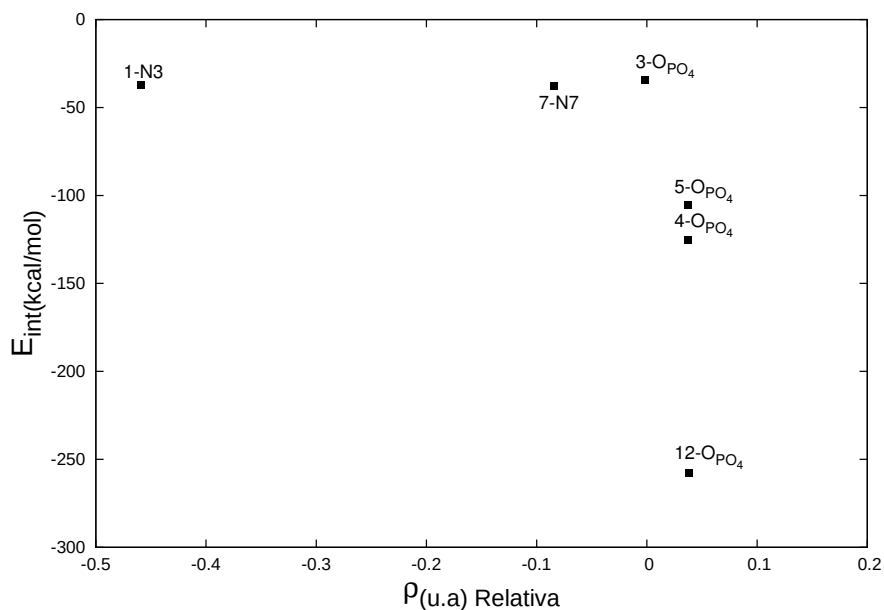


Figura 6.27: Energías de interacción vs ρ relativas para la interacción de compuestos de vanadio (V) con el par de nucleótidos adenina-timina.

6.2.2. Conclusiones

En esta parte del trabajo se hizo una predicción de la formación de aductos formados por compuestos de vanadio con guanina o adenina, con respecto a la afinidad de especies de vanadio para sitios específicos de ADN. Encontramos que las distancias V-N7 son más cortas para el N7 de adenina que en guanina, sin embargo las energías de interacción son más grandes con guanina porque existen interacciones adicionales a las que implican solamente el centro metálico y la base. El orden de estabilidad de aductos de guanina con compuestos de vanadio (IV) es diferente a la de vanadio (V); en los compuestos de vanadio (IV) en donde el H_2O sustituye un Cl^- , forma un aducto más favorable energéticamente con guanina, mientras que para vanadio (V) el compuesto en donde el enlace con guanina es más grande, corresponde a la sustitución de OH^- por un Cl^- . De aquí que tanto el carácter electrodonador del ligando, así como el número de oxidación son importantes en las energías de interacción de los compuestos con las bases del ADN.

Es claro que al considerar los nucleótidos de guanina y adenina se tiene un mayor número de sitios en donde los compuestos de vanadio (IV) y (V) pueden interactuar, sin embargo, en el caso del nucleótido de guanina las interacciones con el N7 y el O6 siguen siendo las más importantes. En cambio para el nucleótido de adenina los compuestos de vanadio (IV) prefieren unirse al O_{PO_4} y no al N7, pero los de vanadio (V) pueden unirse a N3, N7 u O_{PO_4} . Por lo tanto, los compuestos de vanadio (V) siempre tendrán preferencia por el N7 independientemente del modelo de ADN usado.

Al considerar el nucleótido complementario de guanina, es decir citosina, N7 y O6 siguen siendo los sitios en donde se unen preferentemente los compuestos. Para el par de nucleótidos adenina-timina N7 es de los preferentes, aunque también N3 y O_{PO_4} .

La presencia de los compuestos de vanadio (IV) y (V) ocasionan un aumento en los valores de la densidad electrónica de los puentes de hidrógeno que unen al par de nucleótidos guanina-citosina, y estos valores siguen una tendencia lineal con las energías de interacción. En el par adenina-timina sucede lo contrario, ya que los valores de la densidad electrónica aumentan y además no hay una correlación con la energía de interacción. En conclusión, los compuestos de vanadio (IV) y (V) afectan las uniones puentes de hidrógeno entre los nucleótidos, por lo que pueden actuar como interruptores de hebra.

Capítulo 7

Conclusiones y perspectivas

7.1. Conclusiones

De acuerdo a los datos presentados en esta tesis los compuestos de vanadio no tienen carácter multireferencial. Además la metodología DFT-KS con el funcional de XC M06-2X es adecuada para describirlos.

Analizando la formación de radicales libres se encontró que los compuestos de vanadio no inducen, al menos directamente, la formación de radicales $OH\cdot$. Sin embargo, el sustituyente oxo sí podría provocar la producción de radicales O_2^- , a través de una reacción tipo Haber-Weiss.

Al estudiar la interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina se encontró que los aductos formados con guanina son más estables que con adenina.

Cuando se consideró el nucleótido de guanina, los compuestos de vanadio (IV) y (V) tienen preferencia por el N7, sin embargo, con el nucleótido de adenina la posición O_{PO_4} forma aductos más estables con vanadio (IV) y los de vanadio (V) pueden unirse a N3, N7 u O_{PO_4} .

Por último cuando se incluye el nucleótido complementario de guanina (citosina), N7 y O6 siguen siendo los sitios con energías de interacción más grandes para todos los compuestos. Al tomar en cuenta el nucleótido complementario de adenina (timina), N7, N3 y O_{PO_4} son los sitios con mayor energía de interacción. Los compuestos de vanadio que incluyen los ligantes NH_3 y H_2O forman los aductos más estables, debido a que estos ligantes son los que menor carga ceden a vanadio.

Al aplicar la AIM con PM7, se obtienen resultados confiables de la densidad electrónica en puntos críticos, con la mismas tendencias que DFT-KS o MP2, por lo que este método puede ser usado para el análisis de la densidad electrónica en moléculas de gran tamaño como proteínas y ADN. Para efectos de esta tesis se usó AIM con PM7 para determinar los cambios que sufren

los puentes de hidrógeno en presencia de los compuestos. Encontramos que los compuestos de vanadio (IV) y (V) afectan las uniones puentes de hidrógeno entre los nucleótidos, por lo que podrían actuar como interruptores de hebra.

7.2. Perspectivas

Analizar la posibilidad de que otros compuestos de vanadio, por ejemplo los que presentan actividad anticancerígena, formen radicales libres que puedan atacar al ADN. Las metodologías probadas en esta tesis pueden ser usadas para este estudio.

Es posible considerar modelos más cercanos al ADN, para ello el siguiente paso es tomar dos pares de nucleótidos apilados, adyacentes (ver Figura 7.1), para analizar la posibilidad de que se formen aductos bifuncionales. Obtener las energías de interacción de este modelo con los compuestos de vanadio, probando los mismos sitios estudiados en este trabajo. Además es importante calcular el cambio de la densidad electrónica en los puentes de hidrógeno cuando se encuentran presentes los compuestos de vanadio, para cumplir este propósito se puede realizar la búsqueda de puntos críticos con PM7.

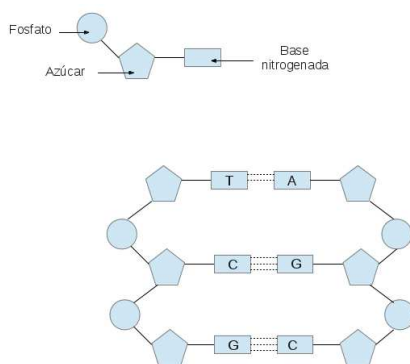


Figura 7.1: Representación del ADN, en donde se muestran 3 pares de nucleótidos.

El siguiente paso es incrementar el modelo representativo del ADN, considerando ahora 5 pares de nucleótidos, como se muestra en la Figura 7.2. Los objetivos de aumentar el modelo son los mismos que en el caso pasado.

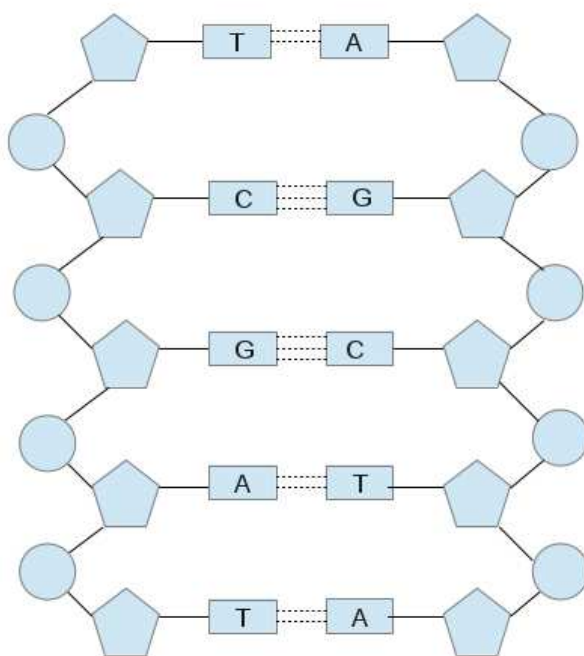


Figura 7.2: Representación del ADN, en donde se muestran 5 pares de nucleótidos.

Por supuesto, al aumentar el tamaño del sistema será más complicado estudiarlos con métodos *ab initio*, por lo tanto, utilizar un medio continuo que se asemeje al ADN es una opción posible. Esto se puede realizar en el modelo de la Figura 7.3.

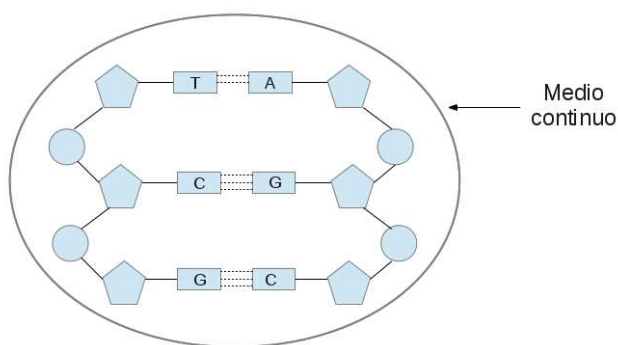


Figura 7.3: Representación del ADN.

Posteriormente se pueden calcular las energías de interacción de los compuestos de vanadio con este modelo y compararlas con las energías del modelo de ADN en donde se tienen cinco pares de nucleótidos, para observar el cambio en las energías de interacción y así determinar si utilizar una constante dieléctrica que se asemeje al ADN es una opción adecuada.

Capítulo 8

Anexos

8.1. Valores de la densidad en los puntos críticos de enlace correspondientes a puentes de hidrógeno

Los siguientes datos corresponden a los 70 dímeros estudiados en el capítulo 4.2.2. en donde se estudio la densidad electrónica con MP2, DFT-KS y PM7.

Tabla 8.1: Coordenadas y valor de la densidad de los puntos críticos para puentes de hidrógeno. Para los sistemas se sigue la notación, grupo donador $\cdots$ grupo aceptor y en negritas el átomo aceptor. Cálculos a nivel MP2.

Dímero	Coordenadas			Densidad
HCOO-H $\cdots$ H ₂ O	-1,2883571	0,2276429	0,0000300	0,0313648
HO-H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,5139749	0,4296610	0,0003619	0,0319303
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ OH	0,7573460	0,2231490	0,0002740	0,0292160
HO-H $\cdots$ NH ₃	-0,0670060	0,0460909	0,0001929	0,0273829
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,2574410	-0,0005810	-0,5486570	0,0291124
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ C ₃ H ₇ OH	-0,1254940	-1,0819272	0,3480190	0,0274821
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,1022760	-0,6165440	0,0072520	0,0261204
HO-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ OH	1,2510760	0,3374940	-0,0008770	0,0269461
HO-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,5466479	0,3369430	-0,0089220	0,0269250
CH ₃ OH $\cdots$ CH ₃ OH	-0,5751360	-0,0374699	-0,3622330	0,0272720
HO-H $\cdots$ H ₂ O	0,1103519	0,0002380	0,0159290	0,0231072
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,3096820	-0,0642080	0,4643690	0,0259508
CHONH-H $\cdots$ CH ONH ₂	-0,1547139	0,6467860	-0,1427450	0,0232160
HO-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	0,7956539	-0,0002900	-0,1924610	0,0296391
HO-H $\cdots$ CH ₃ CH O	-1,1442441	0,4912040	-0,0093160	0,0234130
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,4619670	0,5075651	0,1395820	0,0176040
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ CH O	0,1385279	0,7464620	-0,1791250	0,0209283
HO-H $\cdots$ HCN	0,5008530	0,0358270	-0,0013400	0,0151690
NH ₂ $\cdots$ NH ₃	-0,0015340	-0,0003569	-0,0042350	0,0108576
NH ₂ -H $\cdots$ HCN	-0,7306799	-0,0000870	-0,0001050	0,0207826
HO-H $\cdots$ CH ₃ CN	-1,4057990	-0,0747069	0,0013439	0,0173895
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,1274230	0,4737520	0,0091340	0,0185543
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	0,6549630	-0,4076420	-0,0112370	0,0185101
HO-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,9615940	-0,0456529	0,0573450	0,0169780
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,4367510	0,1329910	-0,4818320	0,0181122
NC-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,4222020	-0,0947190	-0,0003940	0,0143345
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	-1,2199370	-0,2269299	-0,3694380	0,0180364
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-0,5499390	0,2461890	-0,3507170	0,0188568
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-1,3138280	0,2526280	-0,2875670	0,0187957
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	0,1540350	0,5781780	-0,2620410	0,0189946
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ NH ₃	2,1432850	0,1497960	-0,0013770	0,0295040
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CH ONH ₂	0,9933030	0,7104940	0,2126780	0,0266069
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ HCN	-1,6918871	0,4877920	0,0146210	0,0162874
C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ H ₂ O	-1,8272759	-0,0019840	0,0286130	0,0130456
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,7289179	-0,0017160	-0,0031020	0,0185570
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,3611830	-0,0070610	-0,0864659	0,0163430
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ HCN	1,5244828	-0,0001850	0,0002990	0,0161651
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ NH ₃	1,9017541	0,0021150	0,0108650	0,0268176
NC-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	1,5010060	-0,0044620	0,1032870	0,0230834
CH ₃ O-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	-1,3158749	0,0004759	-0,4097930	0,0310335

Dímero	Coordenadas			Densidad
CH C-H ... CH ₂ CHCN	-1,4143441	-0,0998759	0,0004010	0,0104706
CH C-H ... NH ₃	-0,7940029	-0,0009090	-0,0001719	0,0149458
CH C-H ... HCN	-0,2058300	-0,0105840	0,0009130	0,0094503
CH C-H ... C ₅ H ₅ N	1,5022180	-0,0550289	0,1924300	0,0166371
CO N-H ... CH ₃ CN	0,0737619	0,4166750	-0,0104600	0,0216126
CO N-H ... CH ₂ CHCN	0,6569729	-0,2436010	0,3372840	0,0210274
CO N-H ... NH ₃	-1,3464009	0,1527640	-0,0000220	0,0352505
CO N-H ... HCN	0,8368560	0,3133330	-0,0004280	0,0185109
CO N-H ... C ₅ H ₅ N	0,8549560	0,0004099	0,3640600	0,0397462
C ₃ H ₇ C-H ... H ₂ O	1,8847480	-0,1192190	-0,0077970	0,0094866
C ₃ H ₇ C-H ... NH ₃	1,8664320	-0,1462840	0,0258800	0,0095083
C ₃ H ₅ C-H ... COO	1,2600629	-0,6651080	-0,0241600	0,0075358
C ₃ H ₅ C-H ... HCN	2,0000010	-0,0996460	-0,0048550	0,0088468
C ₃ H ₅ C-H ... CH ₃ OH	1,7371050	-0,4811070	-0,2332470	0,0152891
C ₃ H ₅ C-H ... C ₅ H ₅ N	0,0081159	-0,7235900	-0,1469710	0,0151178
C ₂ H ₆ N-H ... H ₂ O	-1,2099520	-0,0223199	-0,0186300	0,0158935
C ₂ H ₆ N-H ... CH ₃ OH	-0,5271940	-0,1707139	-0,7293539	0,0174075
CH C-H ... H ₂ O	-0,8386560	-0,0016970	-0,0203020	0,0138744
CH C-H ... COO	0,5248440	0,3174270	0,0002209	0,0076120
CH C-H ... CH ₃ NO	0,6356640	-0,2928910	-0,2037170	0,0124203
CH C-H ... CH ₃ OH	0,0778740	0,4761550	-0,0256990	0,0160770
C ₄ H ₄ N-H ... COO	0,9076310	-0,0380820	0,4307060	0,0116567
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ OH	-1,3017480	-0,2017160	-0,5588960	0,0264102
C ₂ H ₃ C-H ... COO	-0,4936650	-0,5044300	0,0001509	0,0074832
C ₂ H ₃ C-H ... HCN	-1,2442341	-0,0006179	-0,0000340	0,0087697
C ₂ H ₃ C-H ... CH ₃ OH	-1,0453360	-0,5685430	-0,0241239	0,0151852
C ₂ H ₃ C-H ... C ₅ H ₅ N	-0,6549140	-0,8204160	-0,0338139	0,0149017
N C-H ... H ₂ O	0,7700090	-0,0048120	-0,0125200	0,0179423
N C-H ... C ₃ H ₂ O	0,8606650	-0,6837510	0,0001169	0,0200278
N C-H ... HCN	-0,1557470	-0,0070440	0,0000600	0,0128703

Tabla 8.2: Coordenadas y valor de la densidad de los puntos críticos para puentes de hidrógeno. Se optimizaron los átomos de hidrógeno con PM7 partiendo de estructuras MP2. Además se incluye el porcentaje de error relativo (%ER) con respecto a MP2.

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
HCOO-H $\cdots$ H ₂ O	-1,2336850	0,3046640	0,0000390	0,048575	54,87
HO-H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,5648700	0,2703170	-0,0003119	0,054144	69,57
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ OH	0,6797970	0,2644790	0,0002440	0,050252	72,00
HO-H $\cdots$ NH ₃	0,0241270	-0,0476279	-0,0000310	0,047865	74,80
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,3386100	-0,0003920	-0,5804680	0,049353	69,53
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ C ₃ H ₇ OH	-0,1295030	-1,0000141	0,2165539	0,051448	87,21
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,0406160	-0,5891960	-0,0679370	0,047701	82,62
HO-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ OH	1,2991580	0,2370070	-0,0295379	0,045204	67,76
HO-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,5957089	0,2211180	0,0226040	0,045666	69,60
CH ₃ OH $\cdots$ CH ₃ OH	-0,5500060	-0,1137549	-0,3607770	0,046273	69,67
HO-H $\cdots$ H ₂ O	0,0228390	0,0011260	-0,0295820	0,041518	79,68
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,2372760	-0,1098520	0,4811459	0,045632	75,84
CHONH-H $\cdots$ CHONH ₂	-0,0887239	0,6121610	-0,0871170	0,043831	88,80
HO-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	0,8615160	-0,0001729	-0,0478569	0,048428	63,39
HO-H $\cdots$ CH ₃ CHO	-1,2052851	0,3707060	-0,0367660	0,044566	90,35
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,4925600	0,3083570	-0,0210890	0,042778	143,00
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ CHO	0,0711900	0,6884950	-0,1091670	0,042638	103,73
HO-H $\cdots$ HCN	0,5759309	-0,0122580	0,0007400	0,032663	115,33
NH ₂ $\cdots$ NH ₃	-0,0004090	-0,0004409	-0,0010110	0,033598	209,44
NH ₂ -H $\cdots$ HCN	-0,6202010	-0,0001240	-0,0000579	0,040316	93,99
HO-H $\cdots$ CH ₃ CN	-1,4773920	-0,0239120	0,0145450	0,035104	101,87
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,0615099	0,4993720	0,0023929	0,037511	102,17
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	0,7198339	-0,4311310	0,0021419	0,037763	104,01
HO-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	2,0222710	0,0401499	-0,0015719	0,034107	100,89
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,5014850	0,1767270	-0,4737070	0,037063	104,63
NC-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,5051410	-0,0885380	-0,0003720	0,032252	125,00
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	-1,2837700	-0,2629910	-0,3538110	0,037259	106,58
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-0,6139410	0,3051280	-0,2961180	0,037358	98,11
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-1,3750091	0,3052070	-0,2373370	0,037695	100,55
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	0,0906490	0,6147440	-0,1816270	0,037199	95,84
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ NH ₃	2,0711956	0,1937590	0,0012270	0,049286	67,05
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CHONH ₂	0,9196870	0,6736900	0,2843710	0,047159	77,24
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ HCN	-1,6277070	0,5152420	0,0042660	0,034639	112,67
C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ H ₂ O	-1,7480760	-0,0012650	0,0542509	0,028884	121,41
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,6628670	-0,0015990	-0,0030060	0,038296	106,37
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,2975540	-0,0067350	-0,0841809	0,035780	118,93
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ HCN	-0,0	1,4570450	0,0001139	0,035711	120,91
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ NH ₃	1,8117509	0,0007760	0,0059970	0,048464	80,72
NC-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	1,6099670	-0,0036580	0,0904699	0,042063	82,22
CH ₃ O-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	-1,3961850	0,0003510	-0,4427920	0,051059	64,53

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
CH C-H ... CH ₂ CHCN	-1,4884659	-0,0945370	0,0003129	0,026754	155, 52
CH C-H ... NH ₃	-0,6971340	-0,0005410	-0,0001300	0,033471	123, 95
CH C-H ... HCN	-0,1305169	-0,0095370	0,0005949	0,025311	167, 83
CH C-H ... C ₅ H ₅ N	1,5981381	-0,0449700	0,1667870	0,035440	113, 02
CO N-H ... CH ₃ CN	0,1351139	0,5099699	-0,0240210	0,040042	85, 27
CO N-H ... CH ₂ CHCN	0,7232739	-0,3176500	0,4102090	0,039376	87, 26
CO N-H ... NH ₃	-1,2722281	0,2449260	0,0002069	0,053067	50, 54
CO N-H ... HCN	0,7801460	0,4085930	0,0050820	0,037043	100, 11
CO N-H ... C ₅ H ₅ N	0,9368480	0,0000340	0,4668510	0,055934	40, 73
C ₃ H ₇ C-H ... H ₂ O	1,8240678	-0,0598819	-0,0013840	0,023589	148, 66
C ₃ H ₇ C-H ... NH ₃	1,7954250	-0,1283340	0,0181550	0,024355	156, 14
C ₃ H ₅ C-H ... COO	1,1947950	-0,6795860	-0,0240030	0,020679	174, 41
C ₃ H ₅ C-H ... HCN	1,9242290	-0,1079970	-0,0030070	0,024060	171, 96
C ₃ H ₅ C-H ... CH ₃ OH	1,6523800	-0,4235620	-0,1883130	0,032737	114, 12
C ₃ H ₅ C-H ... C ₅ H ₅ N	0,1296300	-0,5849079	-0,1465039	0,034896	130, 83
C ₂ H ₆ N-H ... H ₂ O	-1,1599250	0,0085330	-0,0805750	0,034706	118, 37
C ₂ H ₆ N-H ... CH ₃ OH	-0,4631019	-0,1601360	-0,6402530	0,038233	119, 64
CH C-H ... H ₂ O	-0,7614869	-0,0014830	-0,0417689	0,030140	117, 23
CH C-H ... COO	0,5751480	0,3139859	0,0001830	0,020478	169, 02
CH C-H ... CH ₃ NO	0,6979769	-0,2693540	-0,2054780	0,027978	125, 26
CH C-H ... CH ₃ OH	-0,0037440	0,4250180	-0,0506289	0,033606	109, 03
C ₄ H ₄ N-H ... COO	0,8618080	-0,0371510	0,4300440	0,027513	136, 03
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ OH	-1,2261101	-0,1898910	-0,4886640	0,047423	79, 56
C ₂ H ₃ C-H ... COO	-0,4333140	-0,5078860	0,0001099	0,020288	171, 11
C ₂ H ₃ C-H ... HCN	-1,1677430	-0,0005539	-0,0000430	0,023943	173, 02
C ₂ H ₃ C-H ... CH ₃ OH	-0,9531171	-0,5062629	-0,0518549	0,032948	116, 97
C ₂ H ₃ C-H ... C ₅ H ₅ N	-0,7822669	-0,6811120	-0,0302730	0,034560	131, 92
N C-H ... H ₂ O	0,6856850	-0,0031930	-0,0311759	0,034900	94, 51
N C-H ... C ₃ H ₂ O	0,9505681	-0,6613400	0,0001190	0,036759	83, 54
N C-H ... HCN	-0,0723580	-0,0067200	0,0002150	0,030544	137, 32

Tabla 8.3: Coordenadas y valor de la densidad de los puntos críticos para puentes de hidrógeno. Se realizó un cálculo de punto simple con PM7 partiendo de las estructuras optimizadas con MP2. Además se incluye el porcentaje de error relativo (%ER) con respecto a MP2.

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
HCOO-H ... H ₂ O	-1,2188240	0,2541740	0,0000129	0,048653	55, 12
HO-H ... CH ₃ NH ₂	-0,5910970	0,3349850	0,0000980	0,052771	65, 27
NH ₂ -H ... CH ₃ OH	0,6736780	0,2400390	0,0001910	0,049087	68, 01
HO-H ... NH ₃	0,0232840	0,0098669	0,0001350	0,046838	71, 05
CH ₃ O-H ... CH ₃ OCH ₃	-0,3411440	-0,0003740	-0,5508020	0,049511	70, 07
C ₃ H ₇ O-H ... C ₃ H ₇ OH	-0,0981780	-1,0184120	0,2365700	0,049519	80, 19
CH ₃ O-H ... CH ₃ OH	0,0318189	-0,5785800	-0,0398880	0,047359	81, 31
HO-H ... CH ₃ CH ₂ OH	1,3169850	0,2904880	0,0006100	0,045174	67, 65
HO-H ... CH ₃ OH	0,6139080	0,2891500	-0,0073519	0,045087	67, 45
CH ₃ OH ... CH ₃ OH	-0,5356590	-0,0956700	-0,3378690	0,045803	67, 95
HO-H ... H ₂ O	0,0271100	0,0010020	0,0114819	0,040740	76, 31
CHONH-H ... CH ₃ OCH ₃	-0,2378840	-0,0722820	0,4772950	0,046050	77, 45
CHONH-H ... CHONH ₂	-0,0789350	0,6226780	-0,1199460	0,043621	87, 89
HO-H ... CH ₃ OCH ₃	0,8802530	-0,0002350	-0,1506870	0,048310	62, 99
HO-H ... CH ₃ CHO	-1,2069450	0,3748850	-0,0188840	0,044598	90, 48
NH ₂ -H ... CH ₃ NH ₂	-0,5257620	0,3734580	0,0724640	0,040464	129, 86
CHONH-H ... CH ₃ CHO	0,0590119	0,6997630	-0,1437480	0,042258	101, 92
HO-H ... HCN	0,5758900	0,0055369	-0,0013260	0,032807	116, 28
NH ₂ ... NH ₃	-0,0002300	-0,0001760	-0,0009380	0,031970	194, 45
NH ₂ -H ... HCN	-0,6344040	-0,0000690	-0,0000839	0,040568	95, 20
HO-H ... CH ₃ CN	-1,4776680	-0,0402440	0,0013910	0,035344	103, 25
CH ₃ CH ₂ O-H ... CH ₃ CN	-0,0564399	0,4757930	0,0088589	0,037592	102, 61
CH ₃ O-H ... CH ₃ CN	0,7253810	-0,4043360	-0,0102699	0,037815	104, 29
HO-H ... CH ₂ CHCN	2,0316610	-0,0264779	0,0293800	0,034903	105, 58
CH ₃ CH ₂ O-H ... CH ₃ CN	0,5080330	0,1333040	-0,4770630	0,037237	105, 59
NC-H ... CH ₂ CHCN	1,4976870	-0,0892420	-0,0003640	0,032902	129, 53
CH ₃ O-H ... CH ₂ CHCN	-1,2907370	-0,2216980	-0,3575670	0,037427	107, 51
CH ₃ CH ₂ O-H ... CH ₃ CH ₂ CN	-0,6210220	0,2493730	-0,3462410	0,037994	101, 49
CH ₃ O-H ... CH ₃ CH ₂ CN	-1,3844570	0,2521560	-0,2789590	0,038185	103, 16
C ₃ H ₇ O-H ... CH ₃ CH ₂ CN	0,0829209	0,5872800	-0,2593410	0,037909	99, 58
C ₃ H ₇ O-H ... NH ₃	2,0632641	0,1729920	-0,0012910	0,048336	63, 83
C ₃ H ₇ O-H ... CHONH ₂	0,9139780	0,6532580	0,2554620	0,047758	79, 49
C ₃ H ₇ O-H ... HCN	-1,6189471	0,4946950	0,0135710	0,034620	112, 56
C ₂ H ₃ C-H ... H ₂ O	-1,7584380	-0,0011440	0,0490449	0,029767	128, 18
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ CN	-0,6657410	-0,0015970	-0,0029390	0,038615	108, 09
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₂ CHCN	0,2983369	-0,0067129	-0,0854520	0,035865	-119, 45
C ₄ H ₄ N-H ... HCN	-0,0	1,4594648	-0,0001649	0,035945	122, 36
C ₄ H ₄ N-H ... NH ₃	1,8195419	0,0015789	0,0076620	0,048091	79, 33
NC-H ... C ₅ H ₅ N	1,5992350	-0,0035800	0,0861730	0,043187	87, 09
CH ₃ O-H ... C ₅ H ₅ N	-1,4006529	0,0003250	-0,4106860	0,051363	65, 51

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
CH C-H ... CH ₂ CHCN	-1,4787431	-0,0958870	0,0003059	0,027484	162, 49
CH C-H ... NH ₃	-0,7141369	-0,0006749	-0,0002100	0,033795	126, 12
CH C-H ... HCN	-0,1403470	-0,0098090	0,0010170	0,026001	175, 13
CH C-H ... C ₅ H ₅ N	1,5859690	-0,0450389	0,1629060	0,036539	119, 62
CO N-H ... CH ₃ CN	0,1376780	0,4335419	-0,0090370	0,041708	92, 98
CO N-H ... CH ₂ CHCN	0,7206449	-0,2462710	0,3555560	0,041142	95, 66
CO N-H ... NH ₃	-1,2634120	0,1730840	-0,0000190	0,054263	53, 94
CO N-H ... HCN	0,7726629	0,3318900	-0,0003609	0,038476	107, 86
CO N-H ... C ₅ H ₅ N	0,9392850	0,0001640	0,3877550	0,058244	46, 54
C ₃ H ₇ C-H ... H ₂ O	1,8200040	-0,0826910	-0,0009160	0,023489	147, 60
C ₃ H ₇ C-H ... NH ₃	1,7962742	-0,1475509	0,0183020	0,023815	150, 47
C ₃ H ₅ C-H ... COO	1,2046480	-0,6795540	-0,0239660	0,021342	183, 21
C ₃ H ₅ C-H ... HCN	1,9341290	-0,1045920	-0,0051540	0,024749	179, 75
C ₃ H ₅ C-H ... CH ₃ OH	1,6642220	-0,4261610	-0,1899370	0,033698	120, 41
C ₃ H ₅ C-H ... C ₅ H ₅ N	0,1142910	-0,5904479	-0,1455399	0,036174	139, 28
C ₂ H ₆ N-H ... H ₂ O	-1,1537759	0,0079140	-0,0525789	0,034064	114, 33
C ₂ H ₆ N-H ... CH ₃ OH	-0,4668250	-0,1583240	-0,6236650	0,038378	120, 47
CH C-H ... H ₂ O	-0,7714100	-0,0013300	-0,0391770	0,031028	123, 63
CH C-H ... COO	0,5665790	0,3193780	0,0002380	0,021084	176, 98
CH C-H ... CH ₃ NO	0,6872470	-0,2692040	-0,2025090	0,028805	131, 92
CH C-H ... CH ₃ OH	0,0075540	0,4256730	-0,0465200	0,034610	115, 28
C ₄ H ₄ N-H ... COO	0,8633860	-0,0370610	0,4352950	0,027696	137, 60
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ OH	-1,2338630	-0,1898530	-0,4968660	0,046920	77, 66
C ₂ H ₃ C-H ... COO	-0,4432590	-0,5088800	0,0001609	0,020948	179, 93
C ₂ H ₃ C-H ... HCN	-1,1779171	-0,0006039	-0,0000310	0,024625	180, 80
C ₂ H ₃ C-H ... CH ₃ OH	-0,9649400	-0,5067389	-0,0482920	0,033978	123, 76
C ₂ H ₃ C-H ... C ₅ H ₅ N	-0,7663010	-0,6859550	-0,0296180	0,035850	140, 58
N C-H ... H ₂ O	0,6927429	-0,0038480	-0,0274809	0,035704	98, 99
N C-H ... C ₃ H ₂ O	0,9363150	-0,6505221	0,0001070	0,037863	89, 05
N C-H ... HCN	-0,0797230	-0,0061669	0,0000739	0,031147	142, 01

Tabla 8.4: Coordenadas y valor de la densidad de los puntos críticos para puentes de hidrógeno. Se realizó un cálculo de punto simple con el XC M06-2X partiendo de las estructuras optimizadas con MP2. Además se incluye el porcentaje de error relativo (%ER) con respecto a MP2.

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
HCOO-H $\cdots$ H ₂ O	-1,2860951	0,2283140	0,0000289	0,0308002	1,80
HO-H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,5151550	0,4280510	0,0003540	0,0314346	1,55
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ OH	0,7554350	0,2254350	0,0002750	0,0287379	1,64
HO-H $\cdots$ NH ₃	-0,0650280	0,0448060	0,0001929	0,0270423	1,24
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,2592200	-0,0005810	-0,5527020	0,0283213	2,72
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ C ₃ H ₇ OH	-0,1235100	-1,0812442	0,3465980	0,0266797	2,92
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,1007910	-0,6190870	0,0036540	0,0255467	2,20
HO-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ OH	1,2523360	0,3365680	0,0004459	0,0263408	2,25
HO-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,5479870	0,3362470	-0,0102480	0,0263435	2,16
CH ₃ OH $\cdots$ CH ₃ OH	-0,5733320	-0,0386860	-0,3615230	0,0265536	2,63
HO-H $\cdots$ H ₂ O	0,1088219	0,0011689	0,0163609	0,0227518	1,54
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,3080300	-0,0647019	0,4663880	0,0253636	2,26
CHONH-H $\cdots$ CHONH ₂	-0,1519560	0,6476740	-0,1429380	0,0226718	2,34
HO-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	0,7972280	-0,0002900	-0,1934240	0,0288313	2,73
HO-H $\cdots$ CH ₃ CHO	-1,1460020	0,4901390	-0,0105790	0,0228546	2,38
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,4640550	0,5047450	0,1378439	0,0173254	1,58
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ CHO	0,1359409	0,7471261	-0,1794410	0,0203732	2,65
HO-H $\cdots$ HCN	0,5017090	0,0332609	-0,0013460	0,0149148	1,68
NH ₂ $\cdots$ NH ₃	-0,0015020	-0,0003510	-0,0044100	0,0108664	0,08
NH ₂ -H $\cdots$ HCN	-0,7262449	-0,0000860	-0,0001020	0,0204529	1,59
HO-H $\cdots$ CH ₃ CN	-1,4069580	-0,0718970	0,0013530	0,0170931	1,70
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,1257329	0,4763879	0,0091110	0,0181207	2,34
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	0,6567130	-0,4104760	-0,0111460	0,0180901	2,27
HO-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,9627310	-0,0440360	0,0545419	0,0166826	1,74
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,4385799	0,1346819	-0,4841040	0,0176810	2,38
NC-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,4261241	-0,0943639	-0,0003900	0,0139861	2,43
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	-1,2218821	-0,2290050	-0,3714639	0,0176163	2,33
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-0,5516479	0,2485040	-0,3519970	0,0184136	2,35
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-1,3155569	0,2551610	-0,2888710	0,0183656	2,29
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	0,1525060	0,5809329	-0,2621770	0,0185438	2,37
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ NH ₃	2,1415890	0,1520730	-0,0013760	0,0289981	1,71
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CHONH ₂	0,9906890	0,7112279	0,2150310	0,0258739	2,75
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ HCN	-1,6908242	0,4903220	0,0145660	0,0159021	2,37
C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ H ₂ O	-1,8232390	-0,0019560	0,0310190	0,0127903	1,96
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,7274390	-0,0017100	-0,0030950	0,0181028	2,45
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,3596270	-0,0070280	-0,0863199	0,0159401	2,47
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ HCN	1,5233180	-0,0001850	0,0002999	0,0157747	2,42
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ NH ₃	1,8997788	0,0021110	0,0109040	0,0263063	1,91
NC-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	1,5049980	-0,0044460	0,1021280	0,0224994	2,53
CH ₃ O-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	-1,3180499	0,0004799	-0,4124050	0,0302576	2,50

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
CH C-H ... CH ₂ CHCN	-1,4185529	-0,0995180	0,0003900	0,0101806	2,77
CH C-H ... NH ₃	-0,7887270	-0,0008920	-0,0001669	0,0146422	2,03
CH C-H ... HCN	-0,2018930	-0,0104760	0,0009039	0,0091874	2,78
CH C-H ... C ₅ H ₅ N	1,5065640	-0,0547349	0,1900090	0,0161200	3,11
CO N-H ... CH ₃ CN	0,0749010	0,4177570	-0,0104240	0,0211753	2,02
CO N-H ... CH ₂ CHCN	0,6582510	-0,2439200	0,3385859	0,0205945	2,06
CO N-H ... NH ₃	-1,3458279	0,1532960	-0,0000220	0,0350164	0,66
CO N-H ... HCN	0,8360160	0,3143190	-0,0004240	0,0181390	2,01
CO N-H ... C ₅ H ₅ N	0,8554370	0,0004129	0,3650080	0,0393512	0,99
C ₃ H ₇ C-H ... H ₂ O	1,8806989	-0,1151860	-0,0074560	0,0092690	2,29
C ₃ H ₇ C-H ... NH ₃	1,8609989	-0,1448960	0,0256230	0,0092853	2,35
C ₃ H ₅ C-H ... COO	1,2542300	-0,6623729	-0,0239440	0,0073849	2,00
C ₃ H ₅ C-H ... HCN	1,9964951	-0,1000030	-0,0048100	0,0085985	2,81
C ₃ H ₅ C-H ... CH ₃ OH	1,7334870	-0,4809790	-0,2300080	0,0148988	2,55
C ₃ H ₅ C-H ... C ₅ H ₅ N	0,0124160	-0,7189309	-0,1470700	0,0146588	3,04
C ₂ H ₆ N-H ... H ₂ O	-1,2078800	-0,0200259	-0,0205549	0,0156572	1,49
C ₂ H ₆ N-H ... CH ₃ OH	-0,5241380	-0,1732510	-0,7294050	0,0170151	2,25
CH C-H ... H ₂ O	-0,8343320	-0,0016920	-0,0225849	0,0136104	1,90
CH C-H ... COO	0,5302439	0,3142060	0,0002199	0,0074476	2,16
CH C-H ... CH ₃ NO	0,6414251	-0,2903239	-0,1999740	0,0122694	1,21
CH C-H ... CH ₃ OH	0,0741550	0,4750000	-0,0287320	0,0156691	2,54
C ₄ H ₄ N-H ... COO	0,9050221	-0,0379570	0,4291180	0,0115027	1,32
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ OH	-1,2998910	-0,2031400	-0,5579020	0,0258506	2,12
C ₂ H ₃ C-H ... COO	-0,4880500	-0,5010240	0,0001509	0,0073312	2,03
C ₂ H ₃ C-H ... HCN	-1,2406130	-0,0006120	-0,0000340	0,0085222	2,82
C ₂ H ₃ C-H ... CH ₃ OH	-1,0417970	-0,5672760	-0,0273539	0,0147978	2,55
C ₂ H ₃ C-H ... C ₅ H ₅ N	-0,6594910	-0,8157810	-0,0333140	0,0144509	3,03
N C-H ... H ₂ O	0,7659939	-0,0047800	-0,0142980	0,0176517	1,62
N C-H ... C ₃ H ₂ O	0,8655680	-0,6830240	0,0001149	0,0195562	2,35
N C-H ... HCN	-0,1522030	-0,0069750	0,0000630	0,0125595	2,41

Tabla 8.5: Coordenadas y valor de la densidad de los puntos críticos para puentes de hidrógeno. Se realizó un cálculo de punto simple con el XC M06-2X partiendo de las estructuras en donde se optimizaron los átomos de hidrógeno con PM7. Además se incluye el porcentaje de error relativo (%ER) con respecto a MP2.

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
HCOO-H $\cdots$ H ₂ O	-1,3092300	0,2779710	0,0000579	0,0315524	0,60
HO-H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,4878590	0,3591740	0,0000579	0,0324042	1,48
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ OH	0,7714829	0,2487830	0,0003379	0,0303123	3,75
HO-H $\cdots$ NH ₃	-0,0677940	-0,0177650	0,0002259	0,0275269	0,53
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,2516330	-0,0006049	-0,5822049	0,0285888	1,80
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ C ₃ H ₇ OH	-0,1561330	-1,0544899	0,3306160	0,0289744	5,43
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,1161809	-0,6306910	-0,0251550	0,0264781	1,37
HO-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ OH	1,2344749	0,2845290	-0,0315620	0,0264731	1,76
HO-H $\cdots$ CH ₃ OH	0,5259290	0,2672780	0,0203539	0,0268237	0,38
CH ₃ OH $\cdots$ CH ₃ OH	-0,5934080	-0,0542220	-0,3829679	0,0275854	1,15
HO-H $\cdots$ H ₂ O	0,1096360	0,0013200	-0,0240080	0,0231583	0,22
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	-0,3044460	-0,1036230	0,4711310	0,0244606	5,74
CHONH-H $\cdots$ CHONH ₂	-0,1617880	0,6348470	-0,1082070	0,0227281	2,10
HO-H $\cdots$ CH ₃ OCH ₃	0,7788080	-0,0002389	-0,0885600	0,0287307	3,06
HO-H $\cdots$ CH ₃ CHO	-1,1450970	0,4867280	-0,0300369	0,0227879	2,67
NH ₂ -H $\cdots$ CH ₃ NH ₂	-0,4307960	0,4338590	0,0341720	0,0182553	3,70
CHONH-H $\cdots$ CH ₃ CHO	0,1482360	0,7339829	-0,1426100	0,0205602	1,76
HO-H $\cdots$ HCN	0,5020520	0,0159410	0,0006110	0,0147950	2,47
NH ₂ $\cdots$ NH ₃	-0,0012850	-0,0006330	-0,0021480	0,0123791	14,01
NH ₂ -H $\cdots$ HCN	-0,7098920	-0,0001200	-0,0000569	0,0194308	6,50
HO-H $\cdots$ CH ₃ CN	-1,4071909	-0,0557199	0,0139880	0,0168609	3,04
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,1355079	0,4988500	0,0026200	0,0183829	0,92
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CN	0,6451050	-0,4359320	0,0013730	0,0184601	0,27
HO-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,9517741	0,0232870	0,01859599	0,0160694	5,35
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,4265840	0,1779110	-0,4795040	0,0178953	1,20
NC-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	1,4393420	-0,0932680	-0,0003940	0,0131894	7,99
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	-1,2079351	-0,2700250	-0,3664300	0,0179293	0,59
CH ₃ CH ₂ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-0,5387460	0,3066320	-0,3001670	0,0181940	3,51
CH ₃ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	-1,2988560	0,3098120	-0,2454140	0,0183748	2,24
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CH ₃ CH ₂ CN	0,1659439	0,6094430	-0,1829590	0,0182447	3,95
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ NH ₃	2,1576998	0,1710670	0,0014100	0,0303294	2,80
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ CHONH ₂	0,9988850	0,7373940	0,2448320	0,0258727	2,76
C ₃ H ₇ O-H $\cdots$ HCN	-1,7043880	0,5084240	0,0054820	0,0162463	0,25
C ₂ H ₃ C-H $\cdots$ H ₂ O	-1,8037609	-0,0020910	0,0365469	0,0117970	9,57
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₃ CN	-0,7214920	-0,0017120	-0,0031730	0,0175845	5,24
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ CH ₂ CHCN	0,3578710	-0,0070600	-0,0853140	0,0158183	3,21
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ HCN	-0,0	1,5183021	0,0001149	0,0154180	4,62
C ₄ H ₄ N-H $\cdots$ NH ₃	1,8931910	0,0013890	0,0088000	0,0259116	3,38
NC-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	1,5231820	-0,0045330	0,1059440	0,0207236	10,22
CH ₃ O-H $\cdots$ C ₅ H ₅ N	-1,3084099	0,0005039	-0,4457459	0,0304206	1,97

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
CH C-H ... CH ₂ CHCN	-1,4362990	-0,0976619	0,0003910	0,0094375	9, 87
CH C-H ... NH ₃	-0,7678030	-0,0007739	-0,0000770	0,0137886	7, 74
CH C-H ... HCN	-0,1840790	-0,0102219	0,0005090	0,0085173	9, 87
CH C-H ... C ₅ H ₅ N	1,5276688	-0,0548939	0,1931000	0,0147820	11, 15
CO N-H ... CH ₃ CN	0,0749370	0,5099600	-0,0284690	0,0190909	11, 67
CO N-H ... CH ₂ CHCN	0,6643300	-0,3295760	0,4047680	0,0184436	12, 29
CO N-H ... NH ₃	-1,3590798	0,2458410	0,0006720	0,0326544	7, 36
CO N-H ... HCN	0,8414250	0,4046630	0,0059230	0,0165787	10, 44
CO N-H ... C ₅ H ₅ N	0,8557560	0,0002799	0,4633320	0,0344824	13, 24
C ₃ H ₇ C-H ... H ₂ O	1,8861251	-0,0921679	-0,0077770	0,0093654	1, 28
C ₃ H ₇ C-H ... NH ₃	1,8660040	-0,1273790	0,0254760	0,0095711	0, 66
C ₃ H ₅ C-H ... COO	1,2354509	-0,6621690	-0,0238710	0,0067688	10, 18
C ₃ H ₅ C-H ... HCN	1,9782432	-0,1043010	-0,0028200	0,0079425	10, 22
C ₃ H ₅ C-H ... CH ₃ OH	1,7123841	-0,4792860	-0,2293880	0,0137646	9, 97
C ₃ H ₅ C-H ... C ₅ H ₅ N	0,0359890	-0,7213369	-0,1490010	0,0132926	12, 07
C ₂ H ₆ N-H ... H ₂ O	-1,2187871	-0,0182689	-0,0488460	0,0162724	2, 38
C ₂ H ₆ N-H ... CH ₃ OH	-0,5226989	-0,1764450	-0,7484160	0,0171705	1, 36
CH C-H ... H ₂ O	-0,8158380	-0,0018419	-0,0254880	0,0125864	9, 28
CH C-H ... COO	0,5470280	0,3078430	0,0001699	0,0068623	9, 85
CH C-H ... CH ₃ NO	0,6597330	-0,2899840	-0,2018720	0,0113135	8, 91
CH C-H ... CH ₃ OH	0,0538589	0,4747760	-0,0330200	0,0145007	9, 80
C ₄ H ₄ N-H ... COO	0,9007010	-0,0380669	0,4234420	0,0112451	3, 53
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ OH	-1,2928790	-0,1994380	-0,5461640	0,0256378	2, 92
C ₂ H ₃ C-H ... COO	-0,4691190	-0,4988860	0,0001030	0,0067117	10, 31
C ₂ H ₃ C-H ... HCN	-1,2220579	-0,0005659	-0,0000450	0,0078745	10, 21
C ₂ H ₃ C-H ... CH ₃ OH	-1,0204669	-0,5685040	-0,0308969	0,0136520	10, 10
C ₂ H ₃ C-H ... C ₅ H ₅ N	-0,6832060	-0,8197670	-0,0336340	0,0130976	12, 11
N C-H ... H ₂ O	0,7524520	-0,0041870	-0,0193080	0,0166121	7, 41
N C-H ... C ₃ H ₂ O	0,8858940	-0,6898980	0,0001269	0,0181479	9, 39
N C-H ... HCN	-0,1391139	-0,0074680	0,0001969	0,0118632	7, 82

Tabla 8.6: Coordenadas y valor de la densidad de los puntos críticos para puentes de hidrógeno. Se optimizaron los átomos de hidrógeno con el XC M06-2X partiendo de estructuras MP2. Además se incluye el porcentaje de error relativo (%ER) con respecto a MP2.

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
HCOO-H ... H ₂ O	-1,2894400	0,2377600	0,0002440	0,0304162	3,02
HO-H ... CH ₃ NH ₂	-0,5162020	0,4275520	0,0000040	0,0314133	1,62
NH ₂ -H ... CH ₃ OH	0,7582779	0,2360120	0,0031980	0,0288315	1,32
HO-H ... NH ₃	-0,0643530	0,0444129	0,0002029	0,0270810	1,10
CH ₃ O-H ... CH ₃ OCH ₃	-0,2592970	-0,0005979	-0,5656200	0,0279884	3,86
C ₃ H ₇ O-H ... C ₃ H ₇ OH	-0,1278970	-1,0942230	0,3428000	0,0265137	3,52
CH ₃ O-H ... CH ₃ OH	0,1052500	-0,6590020	-0,0125760	0,0244709	6,31
HO-H ... CH ₃ CH ₂ OH	1,2539930	0,3368130	0,0077640	0,0262977	2,41
HO-H ... CH ₃ OH	0,5509290	0,3490090	0,0022690	0,0258887	3,85
CH ₃ OH ... CH ₃ OH	-0,5719969	-0,0323760	-0,3789439	0,0259275	4,93
HO-H ... H ₂ O	0,1063300	-0,0003019	0,0282590	0,0227495	1,55
CHONH-H ... CH ₃ OCH ₃	-0,3087960	-0,0820549	0,4702950	0,0252421	2,73
CHONH-H ... CHONH ₂	-0,1529980	0,6489121	-0,1384470	0,0226599	2,40
HO-H ... CH ₃ OCH ₃	0,8014610	-0,0021610	-0,2039350	0,0284823	3,90
HO-H ... CH ₃ CHO	-1,1566290	0,5006130	-0,0163019	0,0221910	5,22
NH ₂ -H ... CH ₃ NH ₂	-0,4674390	0,5038840	0,1657329	0,0167796	4,68
CHONH-H ... CH ₃ CHO	0,1384860	0,7483460	-0,1714790	0,0204213	2,42
HO-H ... HCN	0,5019160	0,0263390	-0,0153220	0,0148563	2,06
NH ₂ ... NH ₃	-0,0015120	-0,0003069	-0,0045600	0,0108609	0,03
NH ₂ -H ... HCN	-0,7295710	0,0153270	-0,0042920	0,0209704	0,90
HO-H ... CH ₃ CN	-1,4065140	-0,0658580	0,0009480	0,0170577	1,91
CH ₃ CH ₂ O-H ... CH ₃ CN	-0,1266300	0,4862640	0,0094300	0,0179732	3,13
CH ₃ O-H ... CH ₃ CN	0,6558230	-0,4205070	-0,0111310	0,0179602	2,97
HO-H ... CH ₂ CHCN	1,9620321	-0,0438179	0,0455530	0,0166432	1,97
CH ₃ CH ₂ O-H ... CH ₂ CHCN	0,4377970	0,1391680	-0,4930510	0,0175302	3,21
NC-H ... CH ₂ CHCN	1,4252080	-0,0945910	-0,0003910	0,0140458	2,01
CH ₃ O-H ... CH ₂ CHCN	-1,2212651	-0,2353120	-0,3793130	0,0174721	3,13
CH ₃ CH ₂ O-H ... CH ₃ CH ₂ CN	-0,5503340	0,2566740	-0,3576640	0,0182634	3,15
CH ₃ O-H ... CH ₃ CH ₂ CN	-1,3141819	0,2632859	-0,2949839	0,0182284	3,02
C ₃ H ₇ O-H ... CH ₃ CH ₂ CN	0,1546790	0,5910369	-0,2640679	0,0183870	3,20
C ₃ H ₇ O-H ... NH ₃	2,1461650	0,1632100	-0,0174460	0,0289747	1,79
C ₃ H ₇ O-H ... CHONH ₂	0,9896500	0,7267529	0,2326100	0,0252109	5,25
C ₃ H ₇ O-H ... HCN	-1,6935221	0,5008250	0,0153910	0,0157620	3,23
C ₂ H ₃ C-H ... H ₂ O	-1,8227739	-0,0224130	0,0471510	0,0127933	1,93
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ CN	-0,7261220	-0,0017140	-0,0030960	0,0179918	3,05
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₂ CHCN	0,3583410	-0,0070840	-0,0856180	0,0158439	3,05
C ₄ H ₄ N-H ... HCN	1,5220649	-0,0001969	0,0004409	0,0156830	2,98
C ₄ H ₄ N-H ... NH ₃	1,8981600	0,0017930	0,0097940	0,0262096	2,27
NC-H ... C ₅ H ₅ N	1,5046499	-0,0044850	0,1080930	0,0225863	2,15
CH ₃ O-H ... C ₅ H ₅ N	-1,3178679	0,0004970	-0,4211610	0,0299942	3,35

Dímero	Coordenadas			Densidad	%ER
CH C-H ... CH ₂ CHCN	-1,4183650	-0,0997009	0,0006889	0,0101906	2, 67
CH C-H ... NH ₃	-0,7379439	0,0577989	-0,0170900	0,0162746	8, 89
CH C-H ... HCN	-0,2020350	-0,0097940	0,0001580	0,0091929	2, 72
CH C-H ... C ₅ H ₅ N	1,5077659	-0,0555260	0,1989419	0,0161144	3, 14
CO N-H ... CH ₃ CN	0,0739249	0,4216560	-0,0087140	0,0211956	1, 93
CO N-H ... CH ₂ CHCN	0,6572290	-0,2458730	0,3422220	0,0206218	1, 93
CO N-H ... NH ₃	-1,3480519	0,1574730	-0,0000030	0,0353272	0, 22
CO N-H ... HCN	0,8375460	0,3198320	-0,0005710	0,0181522	1, 94
CO N-H ... C ₅ H ₅ N	0,8550300	0,0003789	0,3657330	0,0394184	0, 82
C ₃ H ₇ C-H ... H ₂ O	1,8777200	-0,1127799	-0,0046240	0,0093848	1, 07
C ₃ H ₇ C-H ... NH ₃	1,8599279	-0,1438970	0,0235359	0,0092934	2, 26
C ₃ H ₅ C-H ... COO	1,2536260	-0,6669929	-0,0240540	0,0073605	2, 33
C ₃ H ₅ C-H ... HCN	1,9963722	-0,1007630	-0,0031890	0,0085903	2, 90
C ₃ H ₅ C-H ... CH ₃ OH	1,7317301	-0,4917839	-0,2316750	0,0147762	3, 35
C ₃ H ₅ C-H ... C ₅ H ₅ N	0,0125750	-0,7191990	-0,1461880	0,0146555	3, 06
C ₂ H ₆ N-H ... H ₂ O	-1,2099410	-0,0173510	-0,0285050	0,0156376	1, 61
C ₂ H ₆ N-H ... CH ₃ OH	-0,5224349	-0,1778670	-0,7417200	0,0166485	4, 36
CH C-H ... H ₂ O	-0,8348130	-0,0021900	-0,0280990	0,0136350	1, 73
CH C-H ... COO	0,5309509	0,3183930	0,0001469	0,0074400	2, 26
CH C-H ... CH ₃ NO	0,6420720	-0,2941010	-0,2043260	0,0123021	0, 95
CH C-H ... CH ₃ OH	0,0739300	0,4928300	-0,0334830	0,0153327	4, 63
C ₄ H ₄ N-H ... COO	0,9023720	-0,0382599	0,4370280	0,0113844	2, 34
C ₄ H ₄ N-H ... CH ₃ OH	-1,2971451	-0,2108610	-0,5665390	0,0253137	4, 15
C ₂ H ₃ C-H ... COO	-0,4869130	-0,5060950	0,0000970	0,0073076	2, 35
C ₂ H ₃ C-H ... HCN	-5,5462610	-0,5585770	0,0679590	0,0039941	54, 46
C ₂ H ₃ C-H ... CH ₃ OH	-1,0416380	-0,5812049	-0,0301249	0,0145594	4, 12
C ₂ H ₃ C-H ... C ₅ H ₅ N	-0,6601121	-0,8178300	-0,0352830	0,0144183	3, 24
N C-H ... H ₂ O	0,7690440	0,0013880	-0,0259660	0,0174812	2, 57
N C-H ... C ₃ H ₂ O	0,8686990	-0,6930890	0,0001220	0,0195648	2, 31
N C-H ... HCN	-0,1529080	-0,0090930	0,0002140	0,0125992	2, 11

8.2. Correcciones térmicas para aductos de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina

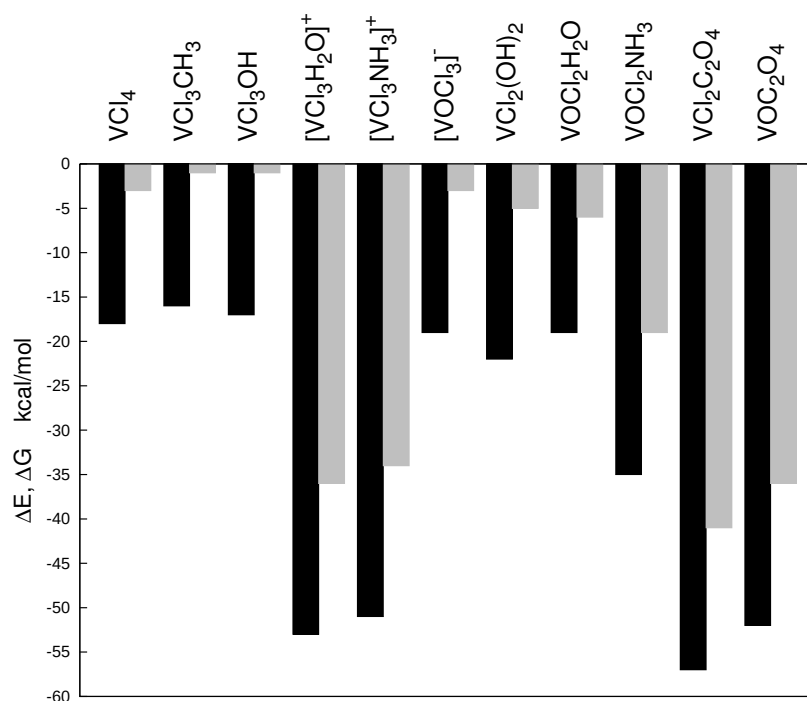
Las gráficas que se presentan a continuación corresponden a las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina en los sitios N7 y O6, y con adenina en N7, además se incluyen las correcciones térmicas a 298,15 K. El valor de ΔG se obtuvo de la siguiente forma:

$$\Delta G = G(Aducto) - G(Compuesto) - G(Base) \quad (8.1)$$

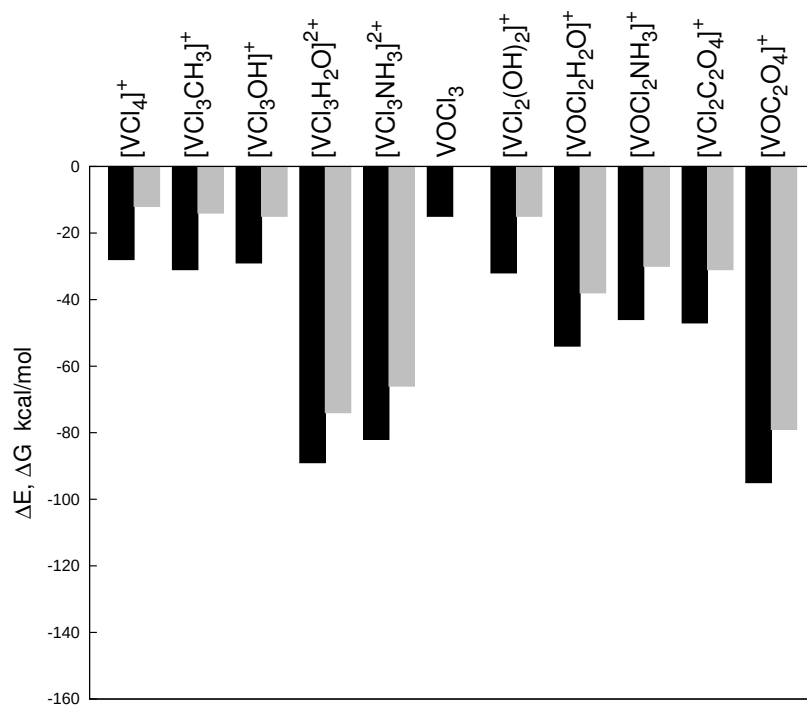
En donde $G(Aducto)$ representa la energía libre de Gibbs del aducto, mientras que $G(Compuesto)$ y $G(Base)$ son las energías libres de cada uno de los compuestos de vanadio y la base (guanina o adenina), respectivamente.

Además se incluyen las energías de interacción, es decir, las energías en donde no se consideran las correcciones térmicas, lo anterior con el objetivo de poder determinar los efectos de estas correcciones.

En general, se observa que los valores de las energías libres de Gibbs son menores que las energías de interacción. Es importante señalar que al comparar ambas cantidades las tendencias no se son afectadas.

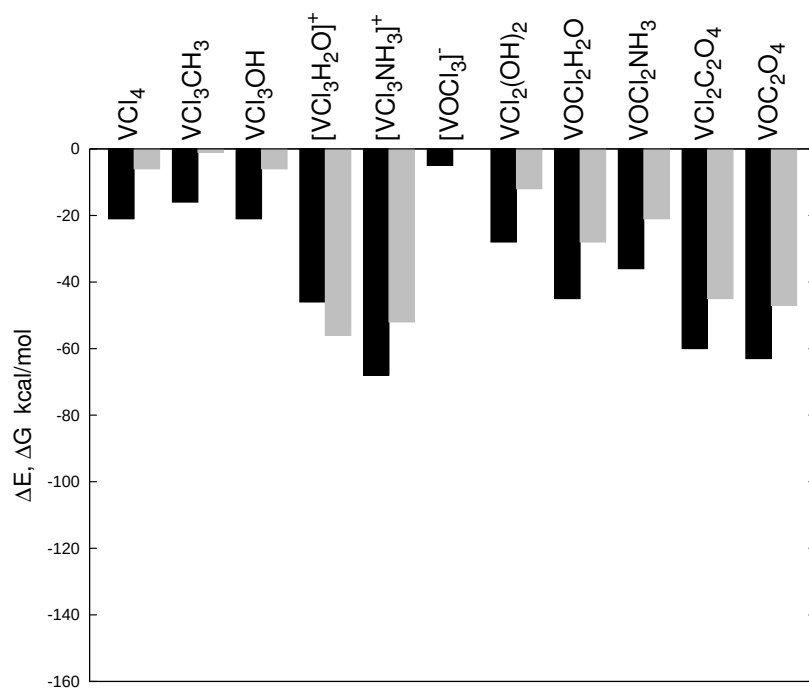


(a) Vanadio (IV)

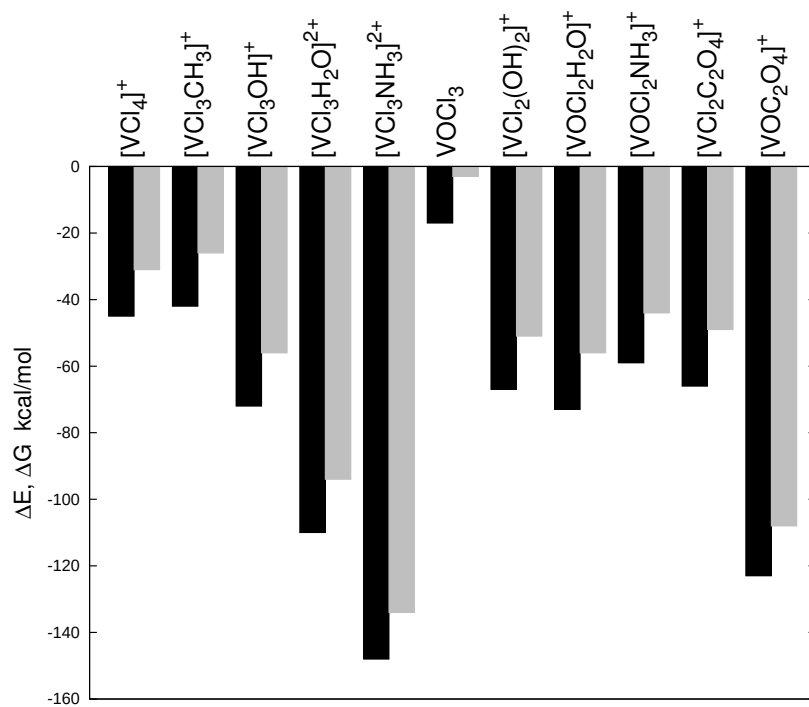


(b) Vanadio (V)

Figura 8.1: Aductos de compuestos de vanadio con N7 de adenina. Columnas negras para ΔE . Columnas grises para ΔG .

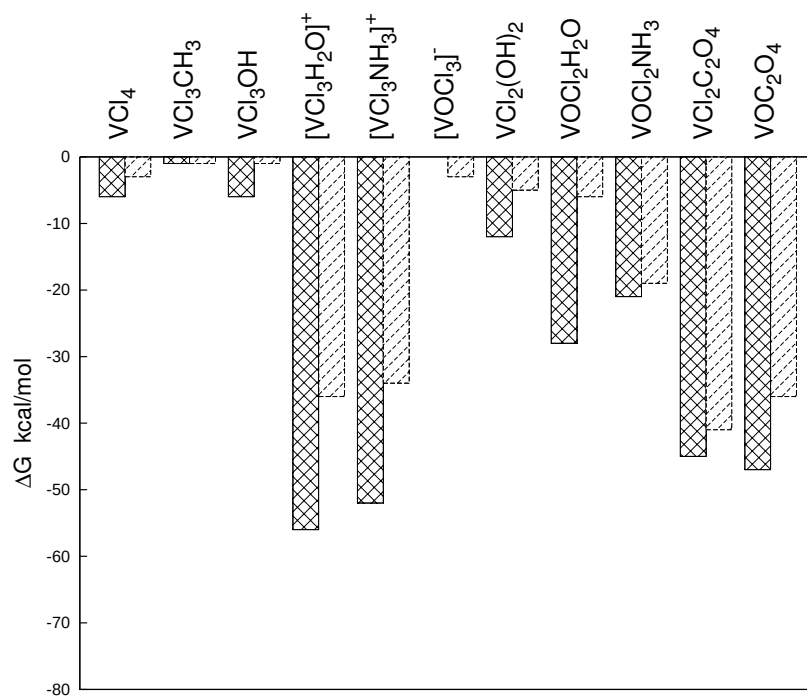


(a) Vanadio (IV)

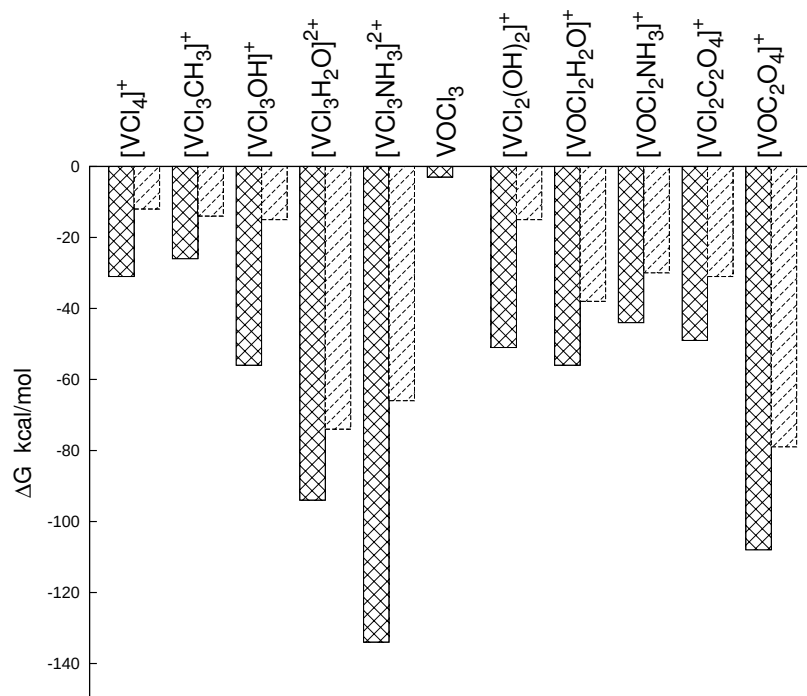


(b) Vanadio (V)

Figura 8.2: Aductos de compuestos de vanadio con N7 de guanina. Columnas negras para ΔE . Columnas grises para ΔG .

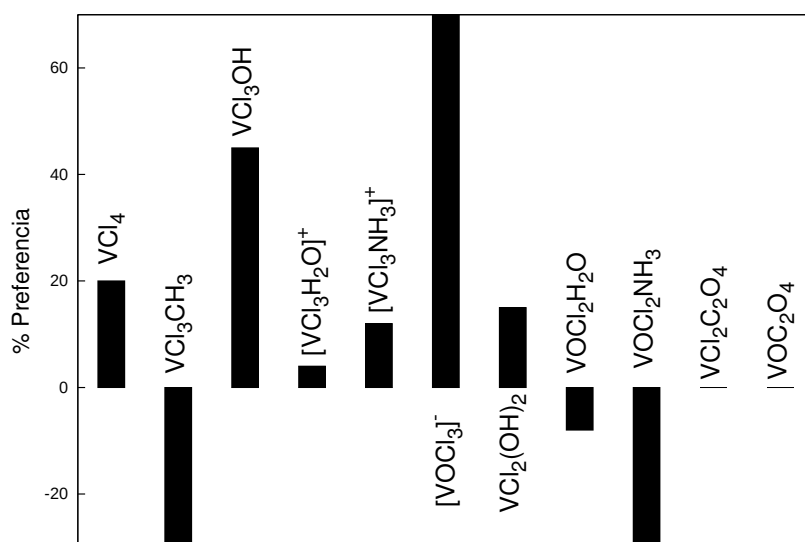


(a) Vanadio (IV)

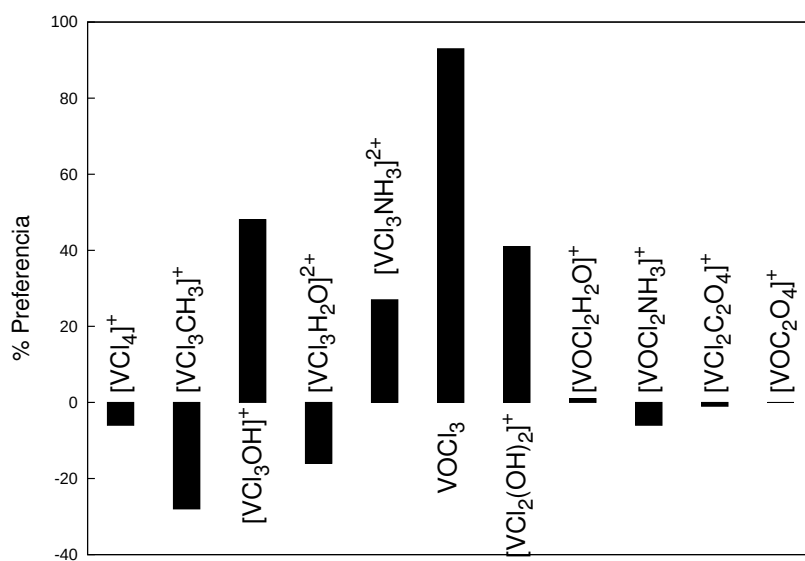


(b) Vanadio (V)

Figura 8.3: Aduetos de compuestos de vanadio con N7 de guanina y adenina, considerando las correcciones térmicas. Malla: Guanina. Diagonales: Adenina.



(a) Vanadio (IV)

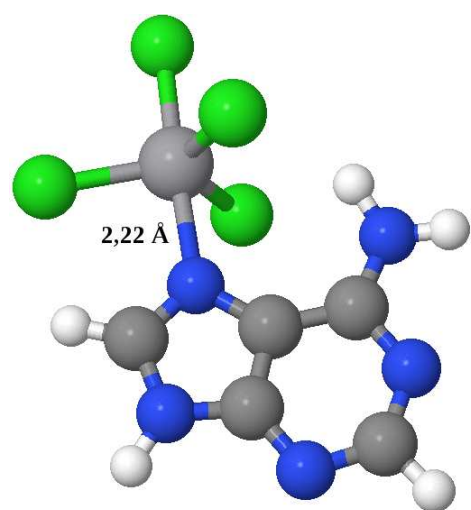


(b) Vanadio (V)

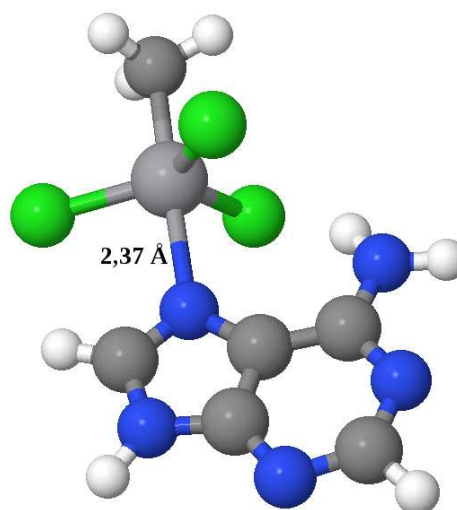
Figura 8.4: Porcentajes de preferencia de compuestos de vanadio por N7 u O6 de guanina, considerando las correcciones térmicas. Malla: Guanina. Diagonales: Adenina.

8.3. Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina

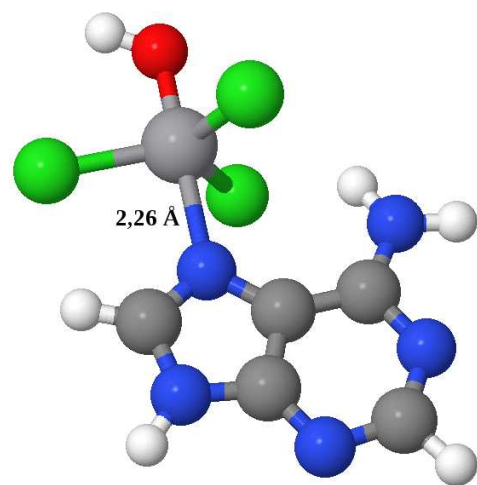
Figura 8.5: Estructura molecular de aductos formados con el N7 de adenina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-N7, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



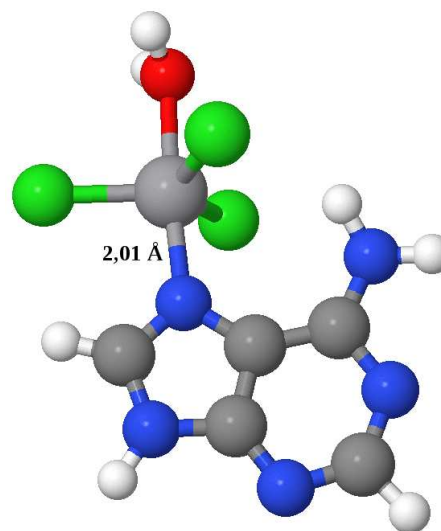
Adenina – VOCl₄



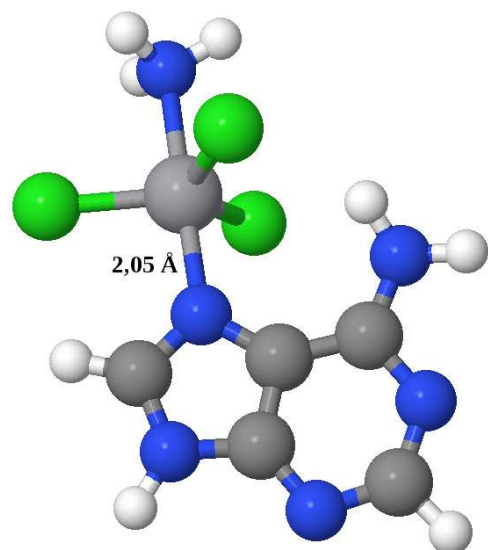
Adenina – VOCl₃CH₃



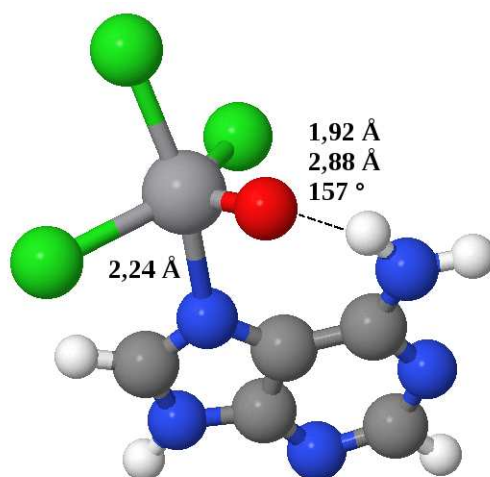
Adenina – VOCl₃OH



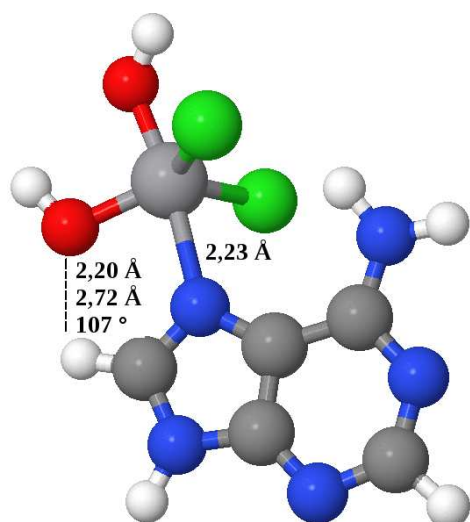
[Adenina – VOCl₃H₂O]⁺



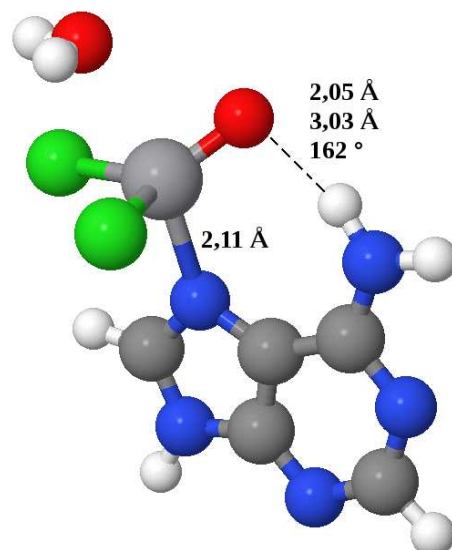
$[Adenina - VCl_3NH_3]^+$



$[Adenina - VOCl_3]^-$



$Adenina - VCl_2(OH)_2$



$Adenina - VOCl_2H_2O$

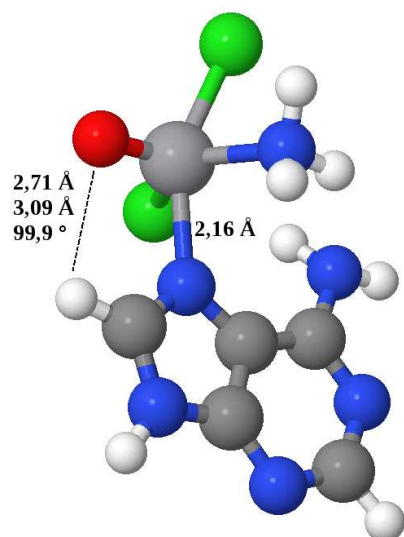
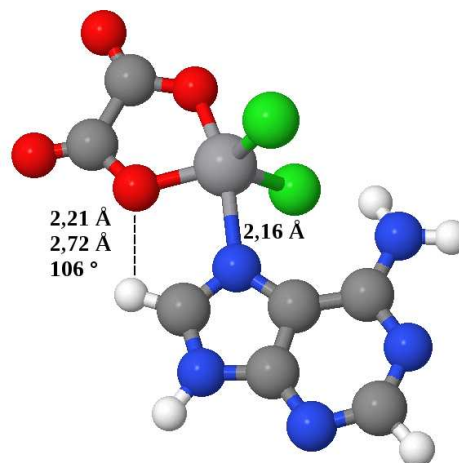
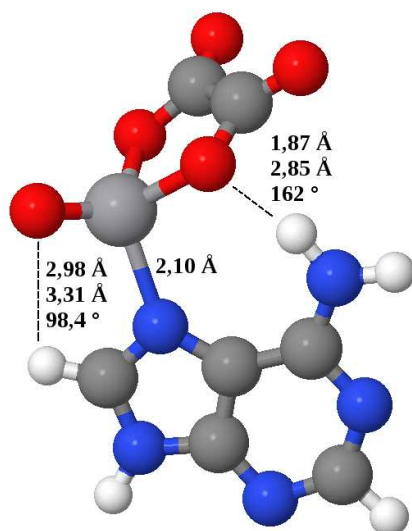
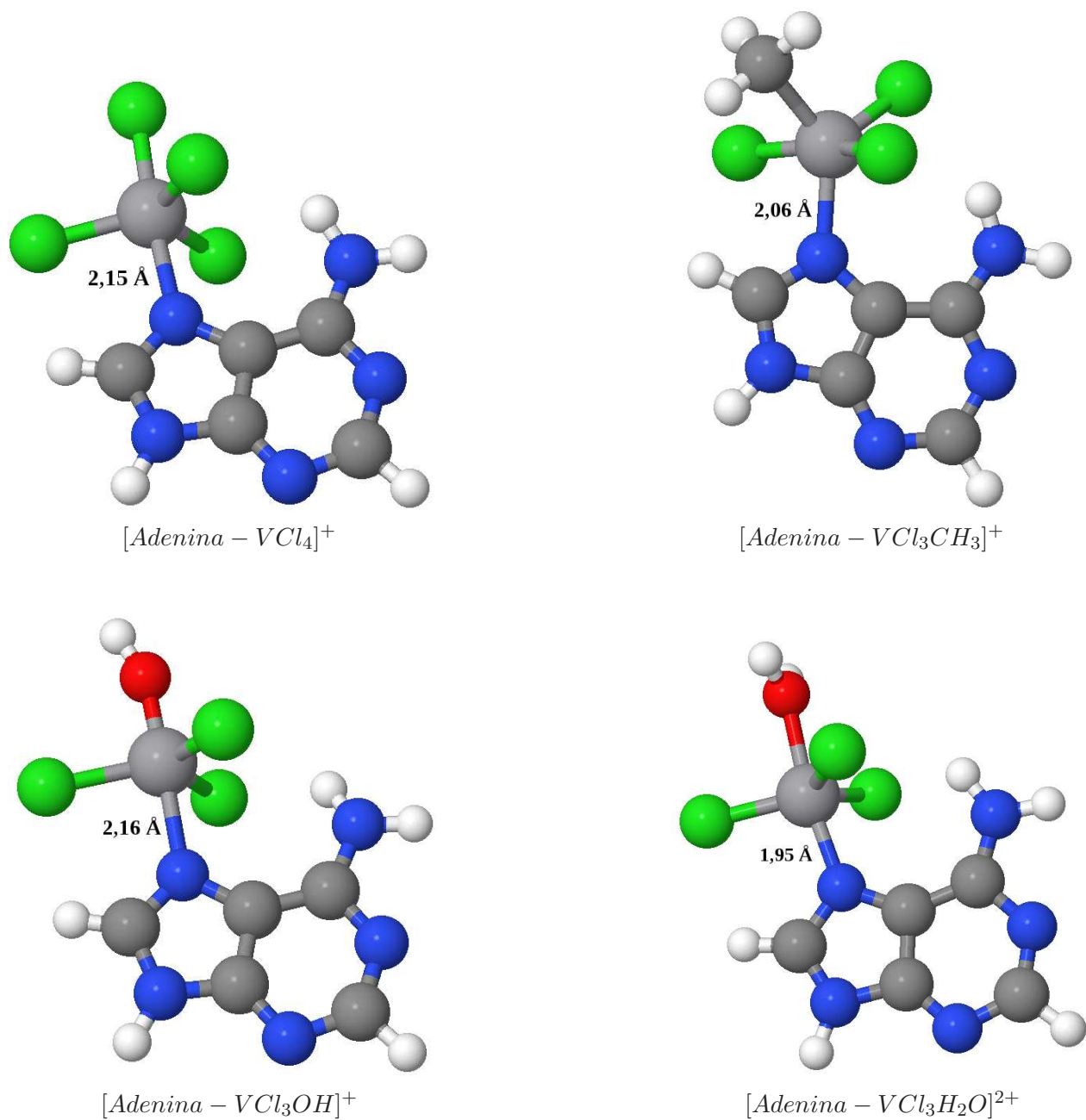
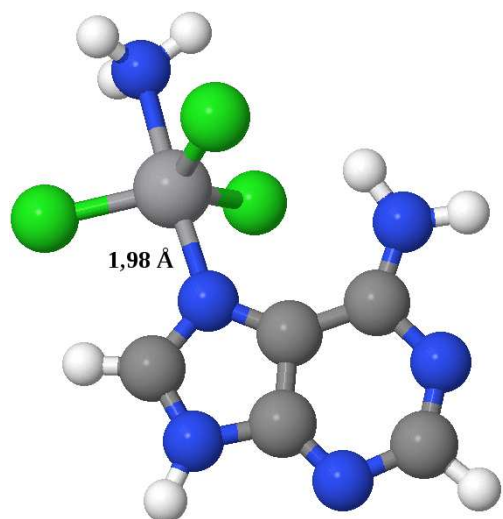
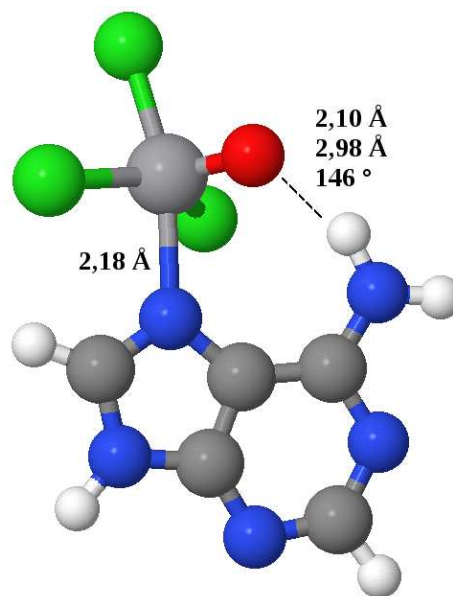
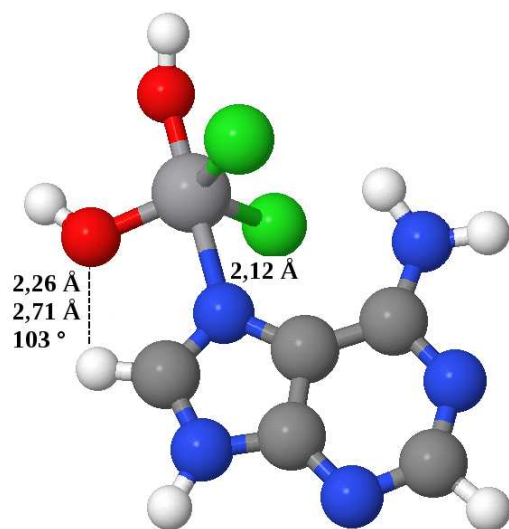
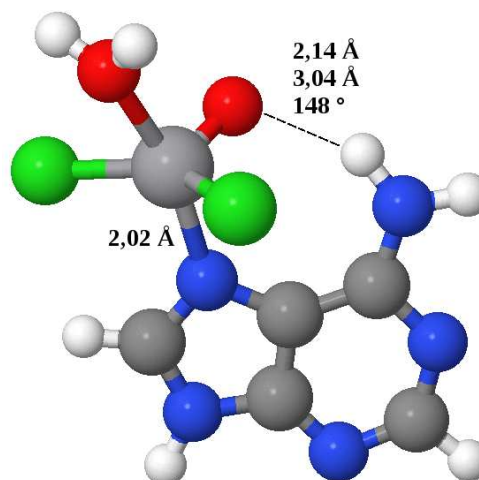
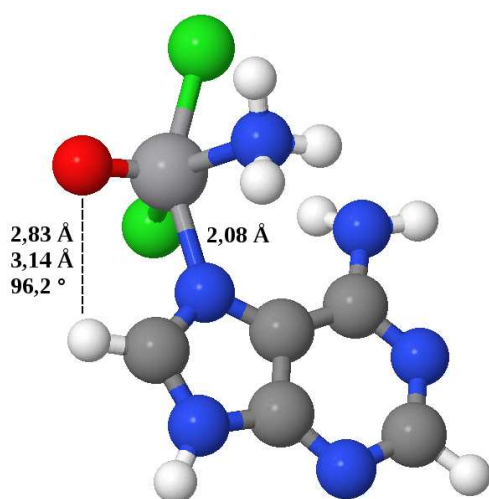
*Adenina – VOCl₂NH₃**Adenina – VCl₂C₂O₄**Adenina – VOC₂O₄*

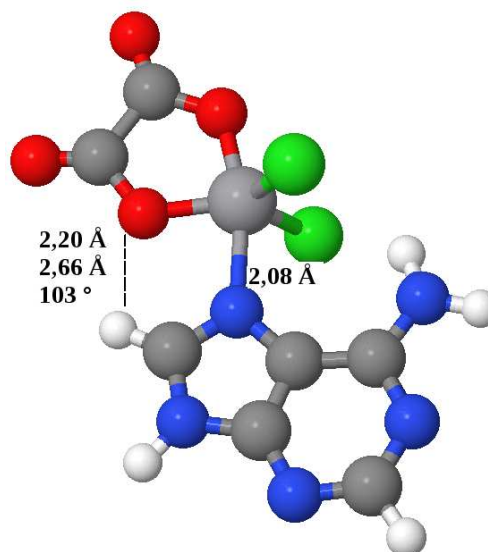
Figura 8.6: Estructura molecular de aductos formados con el N7 de adenina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-N7, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



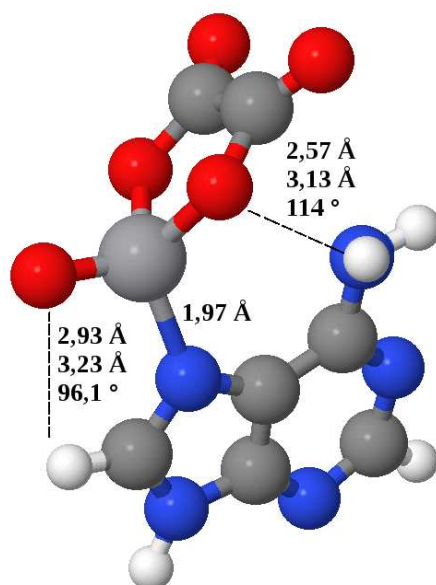
 $[Adenina - VCl_3NH_3]^{2+}$  $Adenina - VOCl_3$  $[Adenina - VCl_2(OH)_2]^+$  $[Adenina - VOCl_2H_2O]^+$



$[Adenina - VOCl_2NH_3]^+$

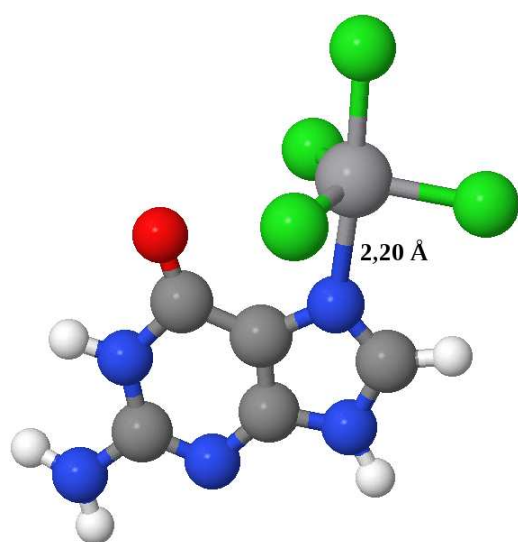


$[Adenina - VCl_2C_2O_4]^+$

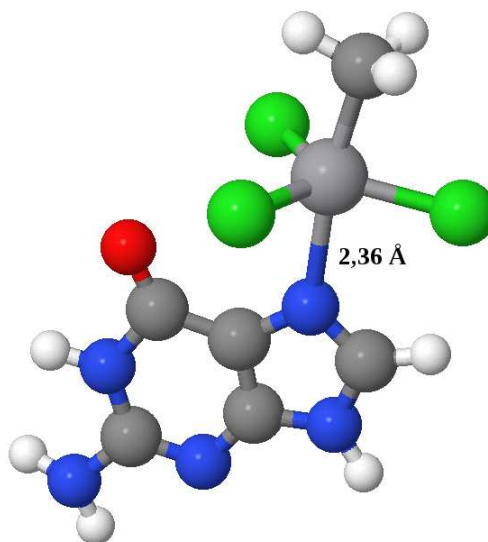


$[Adenina - VOC_2O_4]^+$

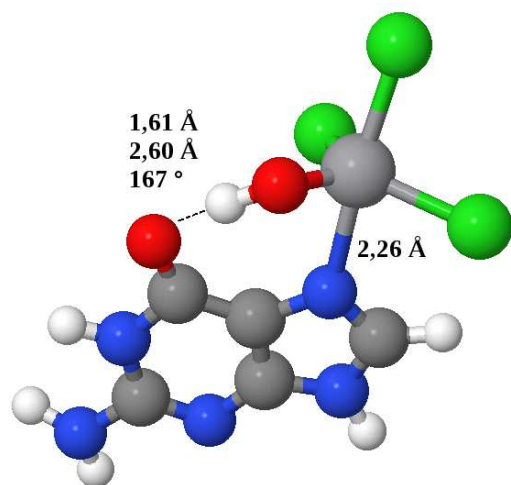
Figura 8.7: Estructura molecular de aductos formados con el N7 de guanina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-N7, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



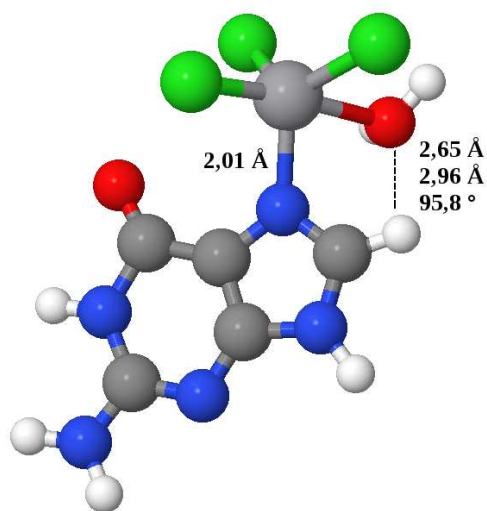
Guanina – VCl_4



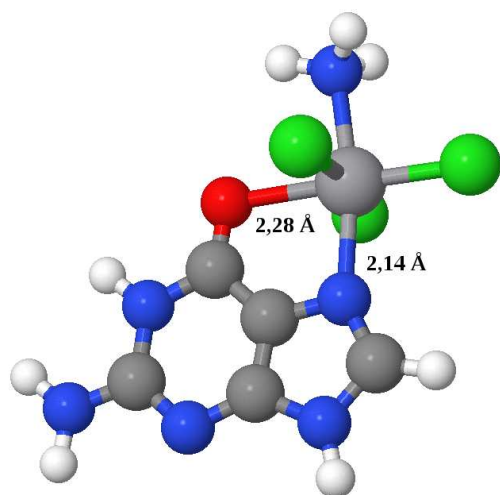
Guanina – VCl_3CH_3



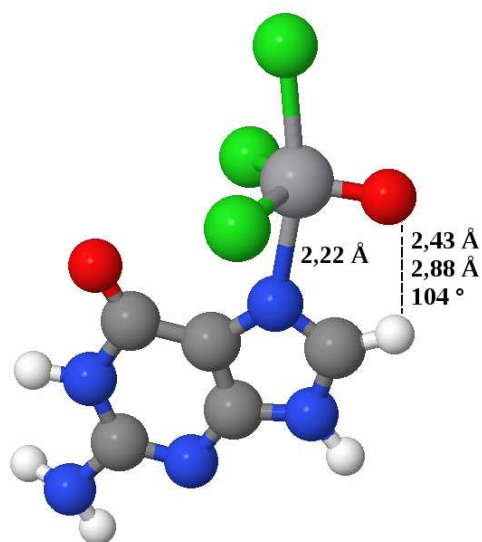
Guanina – VCl_3OH



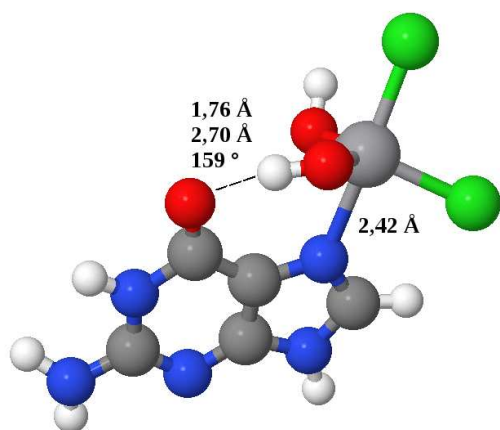
$[Guanina - VCl_3H_2O]^+$



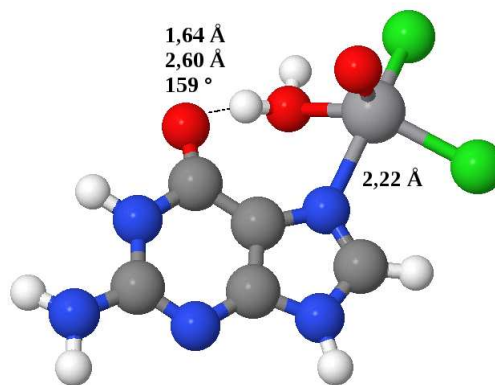
$[Guanina - VCl_3NH_3]^+$



$[Guanina - VOCl_3]^-$



$Guanina - VCl_2(OH)_2$



$Guanina - VOCl_2H_2O$

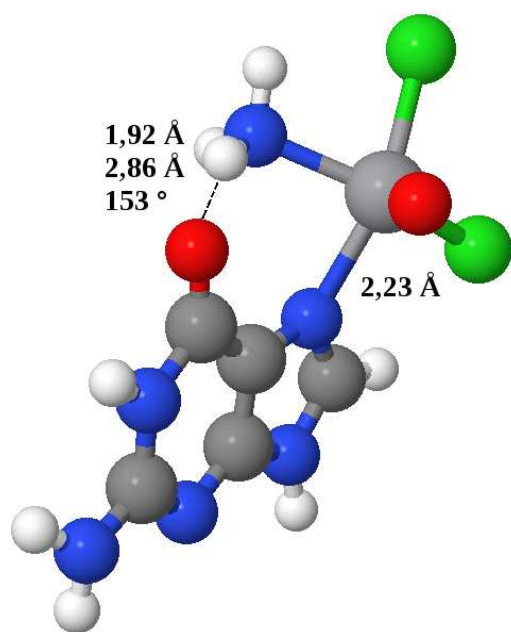
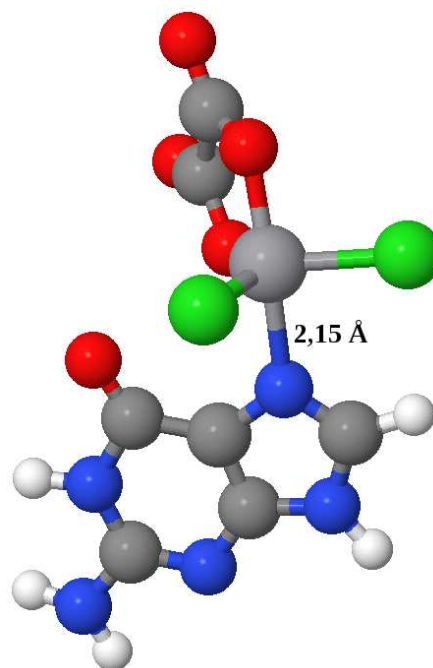
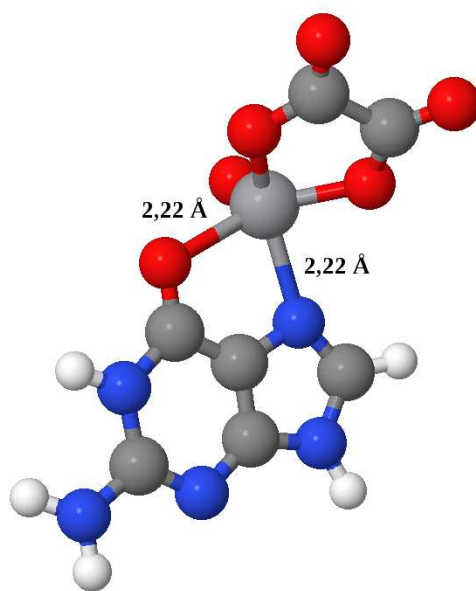
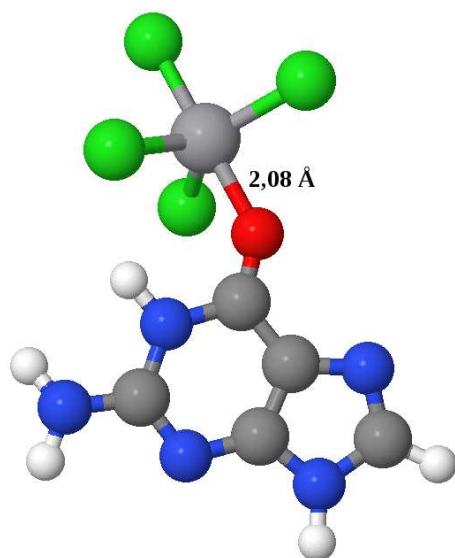
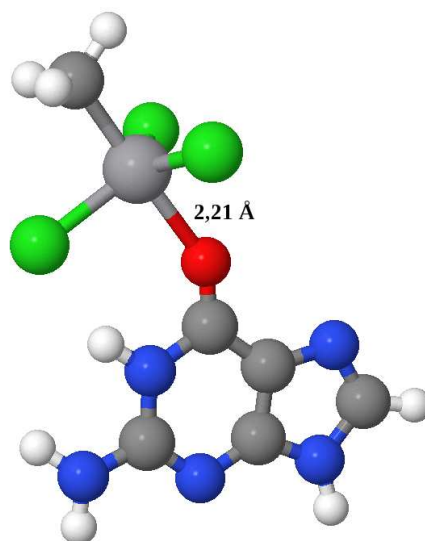
*Guanina – VOCl₂NH₃**Guanina – VCl₂C₂O₄**Guanina – VOC₂O₄*

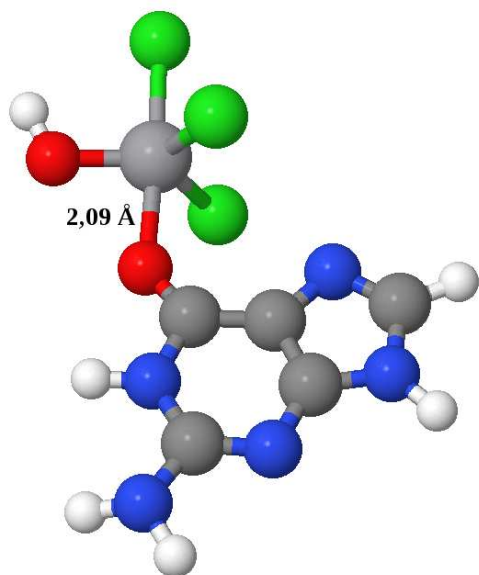
Figura 8.8: Estructura molecular de aductos formados con el O6 de guanina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-O6, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



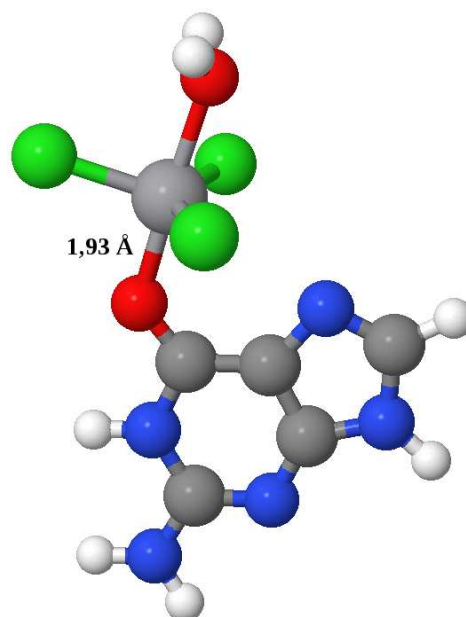
Guanina – VCl_4



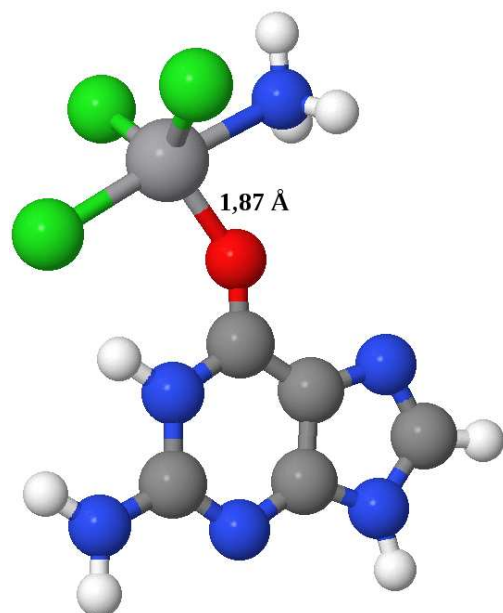
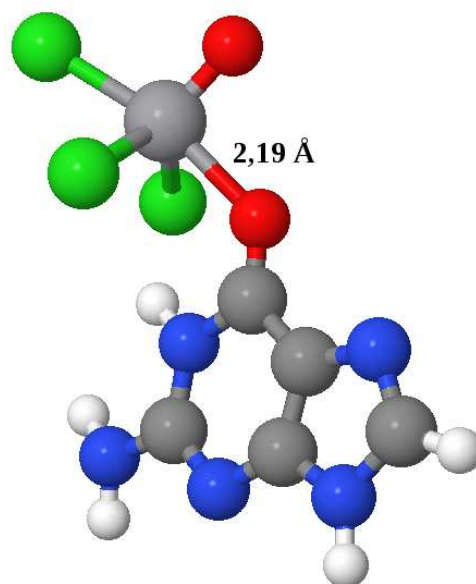
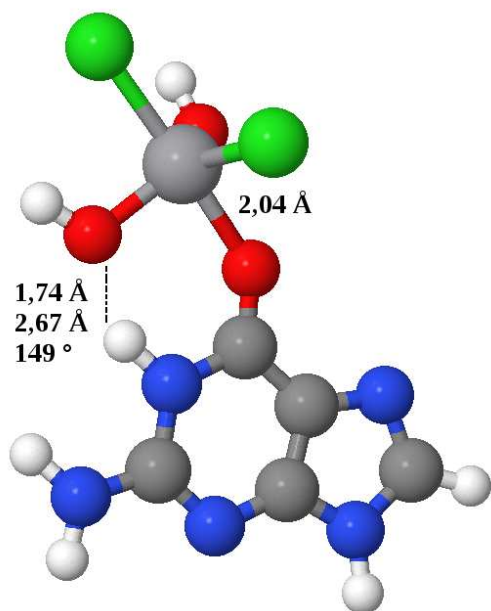
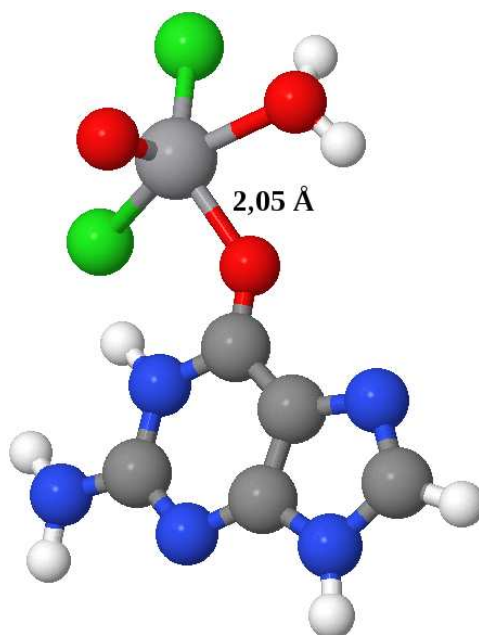
Guanina – VCl_3CH_3

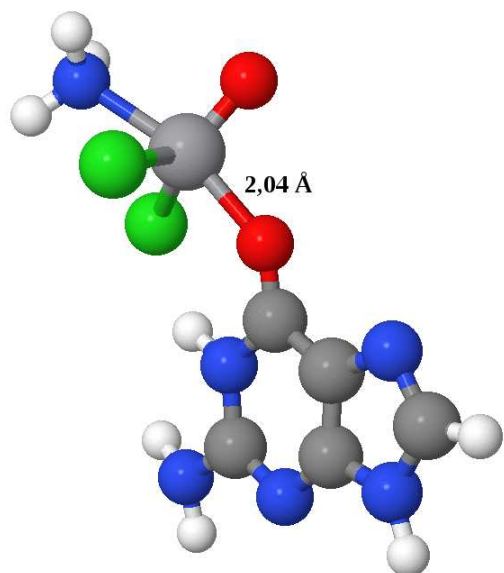


Guanina – VCl_3OH

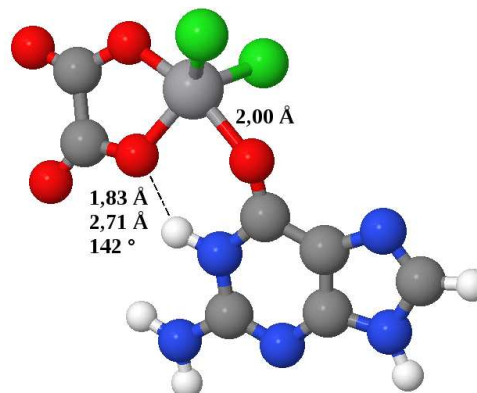


$[Guanina - VCl_3H_2O]^+$

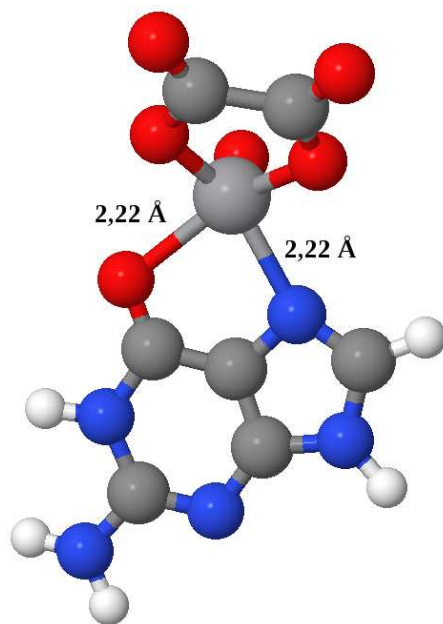
 $[Guanina - VCl_3NH_3]^+$  $[Guanina - VOCl_3]^-$  $Guanina - VCl_2(OH)_2$  $Guanina - VOCl_2H_2O$



Guanina – VOCl₂NH₃

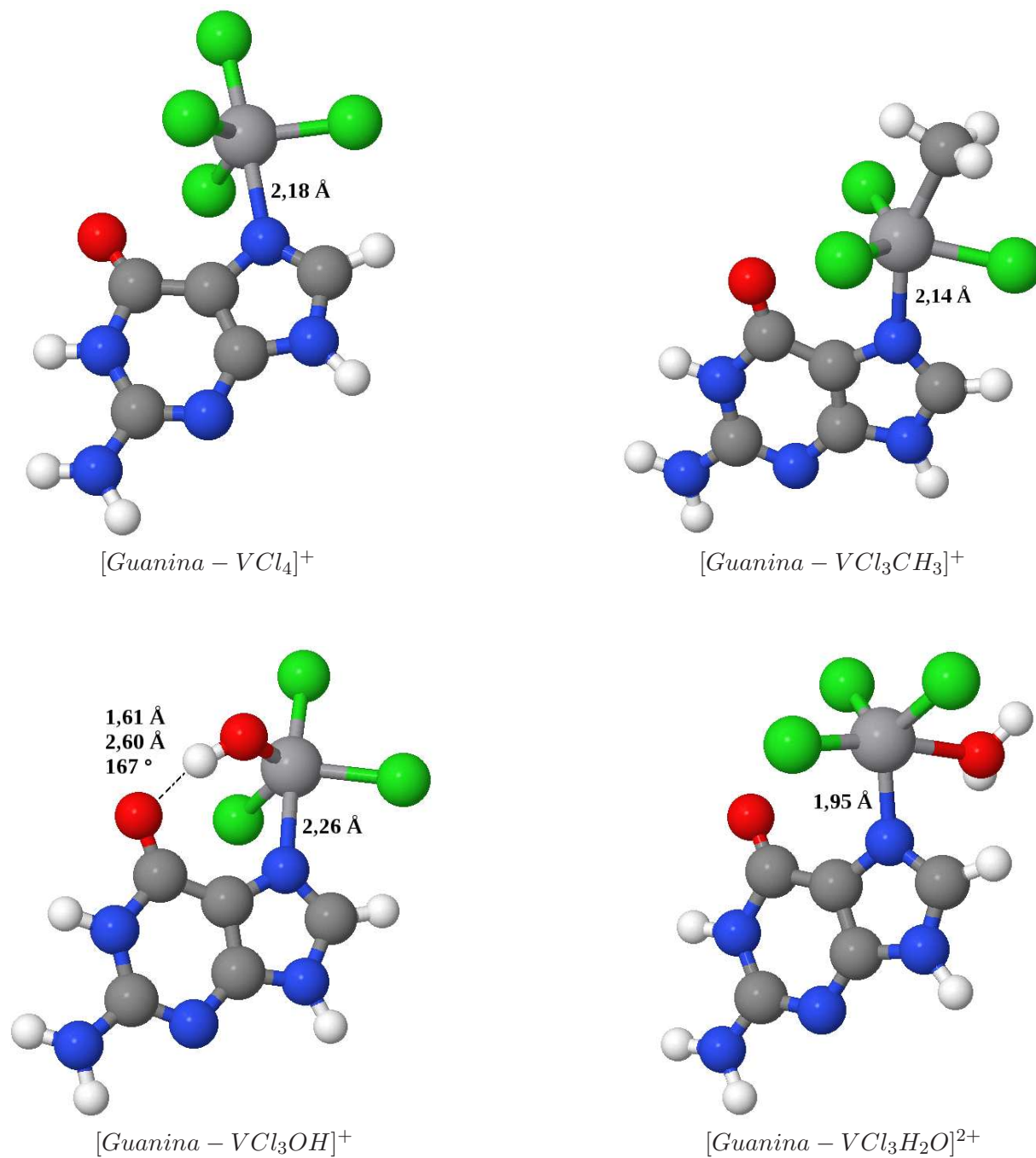


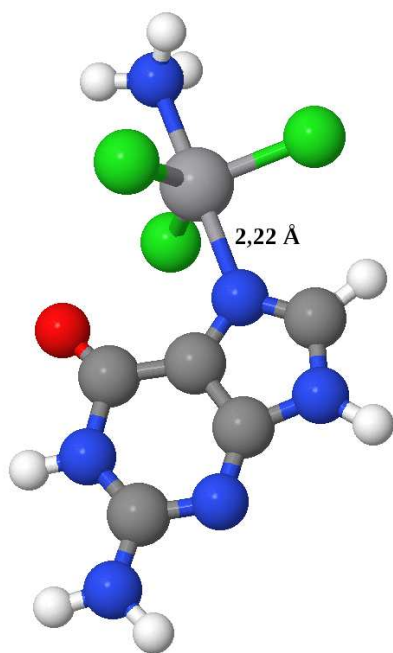
Guanina – VCl₂C₂O₄



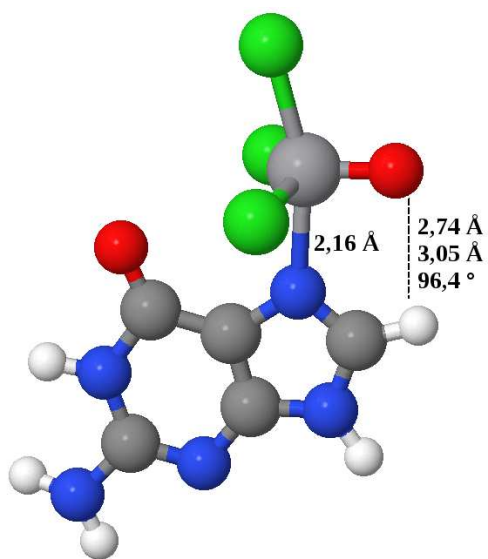
Guanina – VOC₂O₄

Figura 8.9: Estructura molecular de aductos formados con el N7 de guanina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-N7, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.

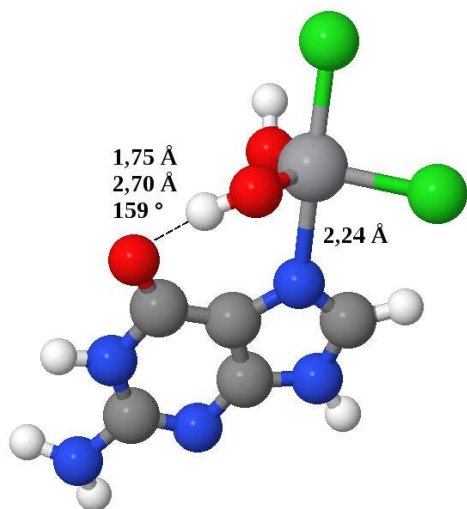




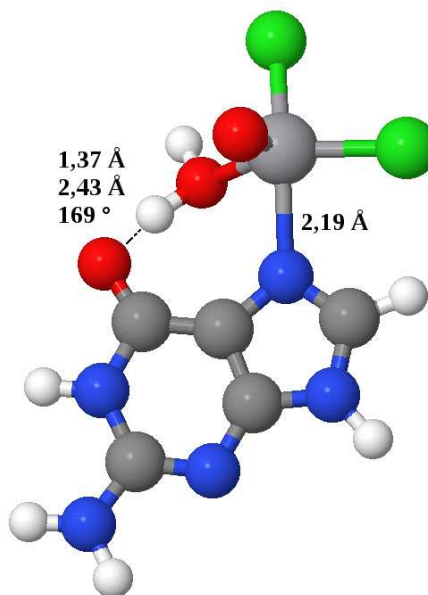
$[Guanina - VCl_3NH_3]^{2+}$



$Guanina - VOCl_3$



$[Guanina - VCl_2(OH)_2]^+$



$[Guanina - VOCl_2H_2O]^+$

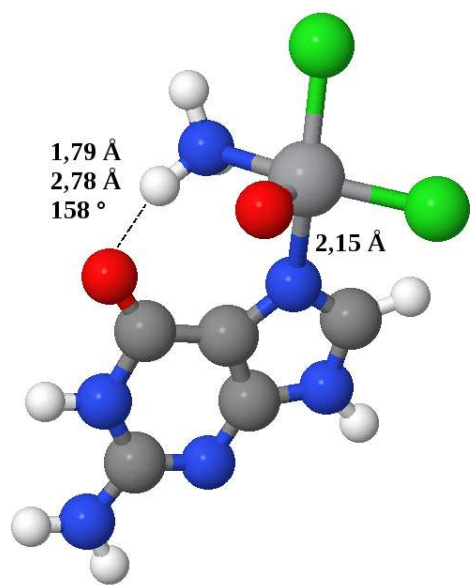
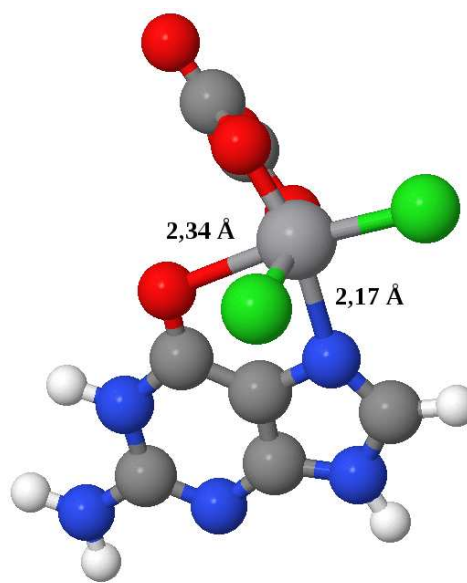
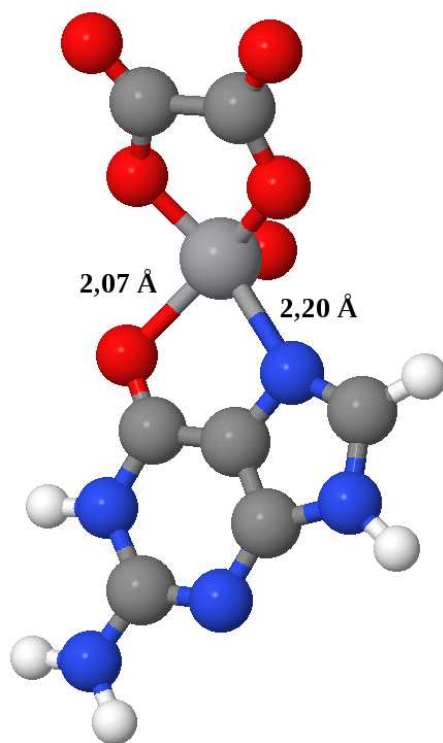
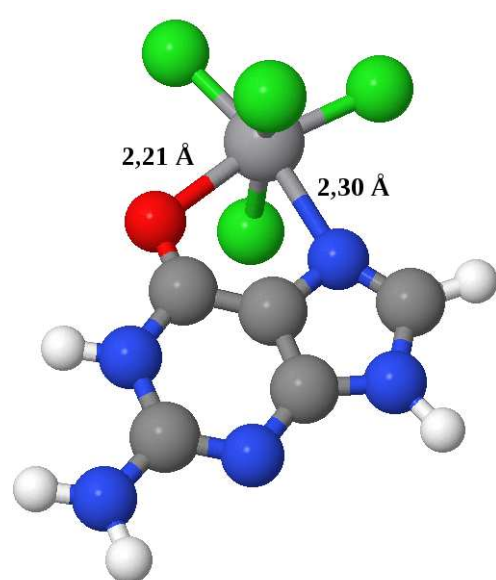
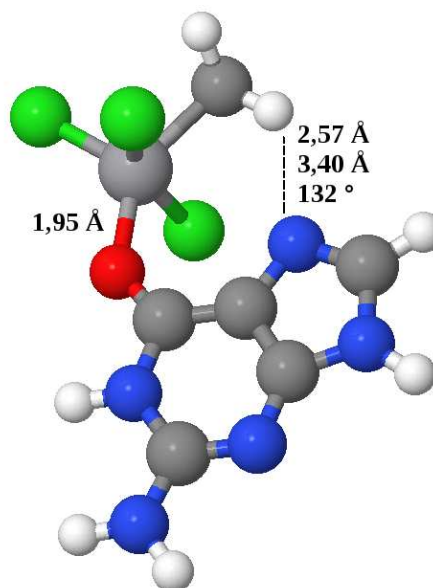
 $[Guanina - VOCl_2NH_3]^+$  $[Guanina - VCl_2C_2O_4]^+$  $[Guanina - VOC_2O_4]^+$

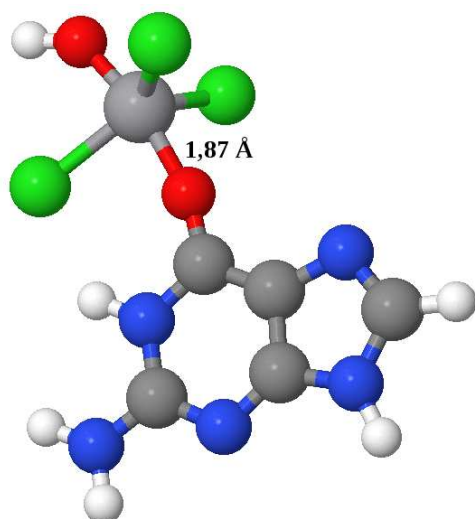
Figura 8.10: Estructura molecular de aductos formados con el O6 de guanina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-O6, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



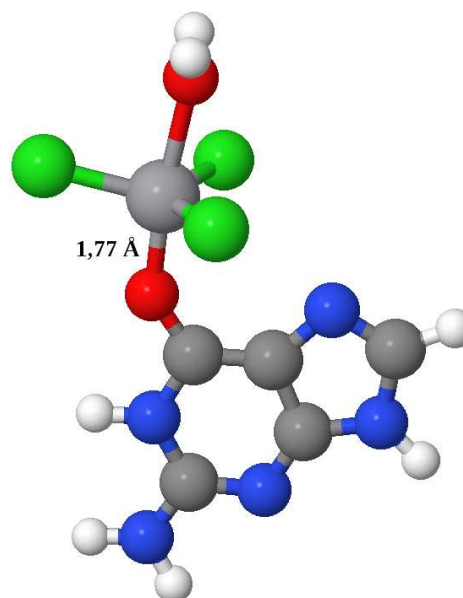
$[Guanina - VCl_4]^+$



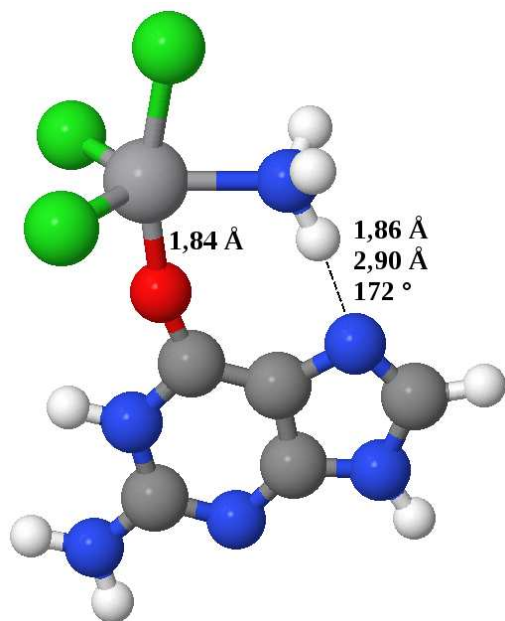
$[Guanina - VCl_3CH_3]^+$



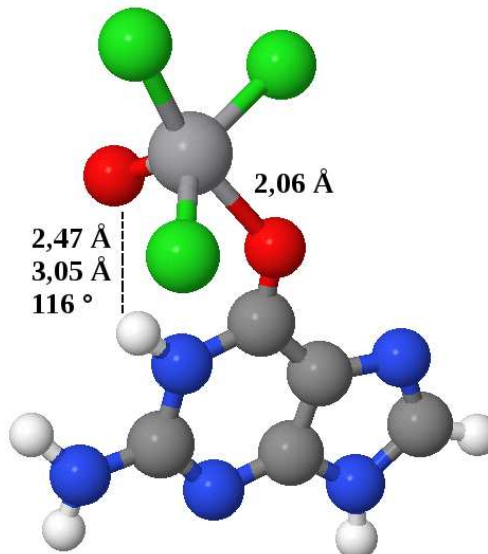
$[Guanina - VCl_3OH]^+$



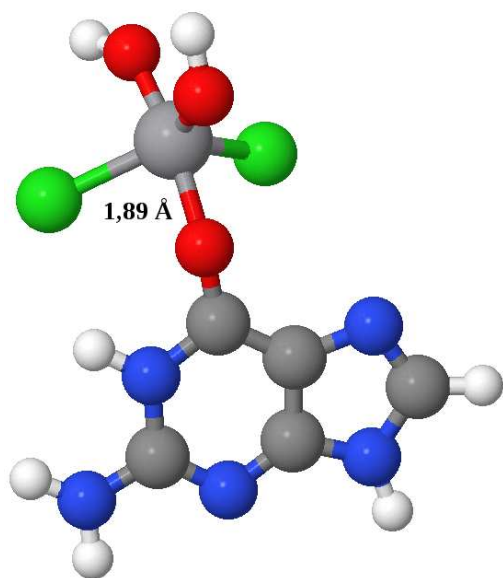
$[Guanina - VCl_3H_2O]^{2+}$



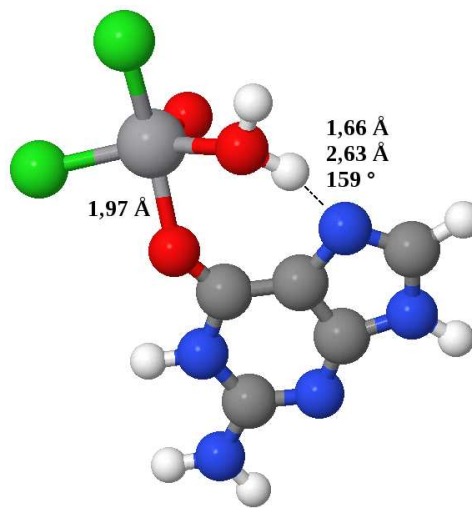
$[Guanina - VCl_3NH_3]^{2+}$



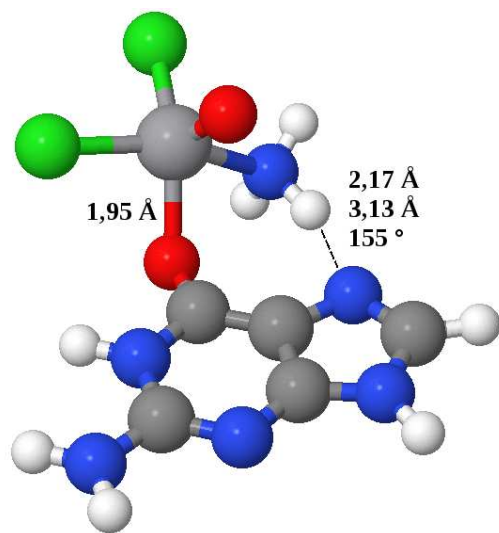
$Guanina - VOCl_3$



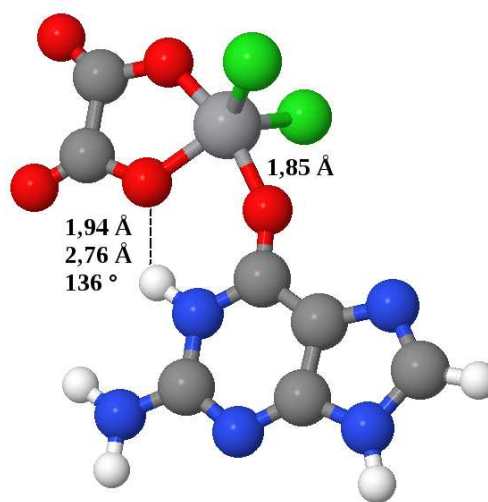
$[Guanina - VCl_2(OH)_2]^+$



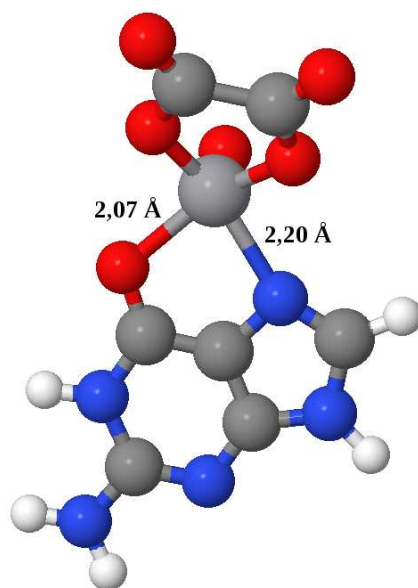
$[Guanina - VOCl_2H_2O]^+$



$[Guanina - VOCl_2NH_3]^+$



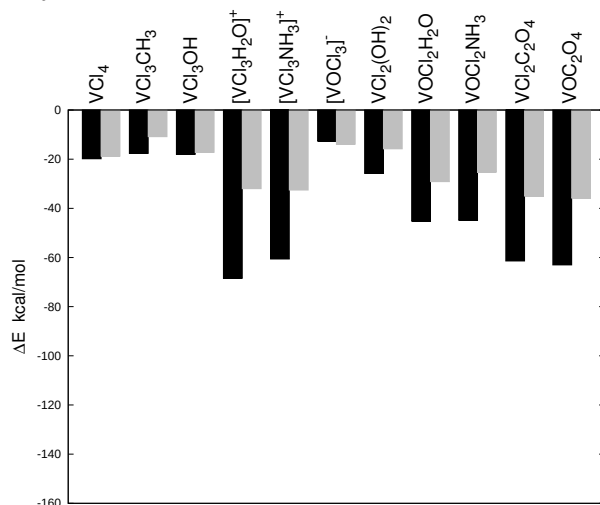
$[Guanina - VCl_2C_2O_4]^+$



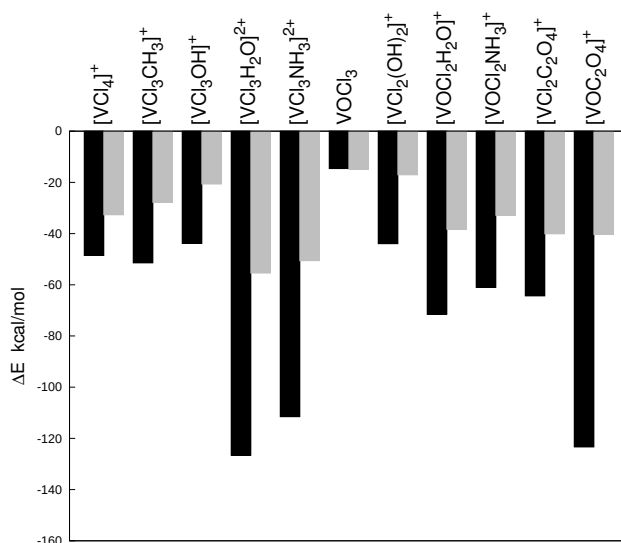
$[Guanina - VOC_2O_4]^+$

8.4. Energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina y adenina.

Las gráficas que se presentan a continuación corresponden a las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (IV) y (V) con guanina en los sitios N7 y O6, y con adenina en N7, considerando el disolvente y sin él.

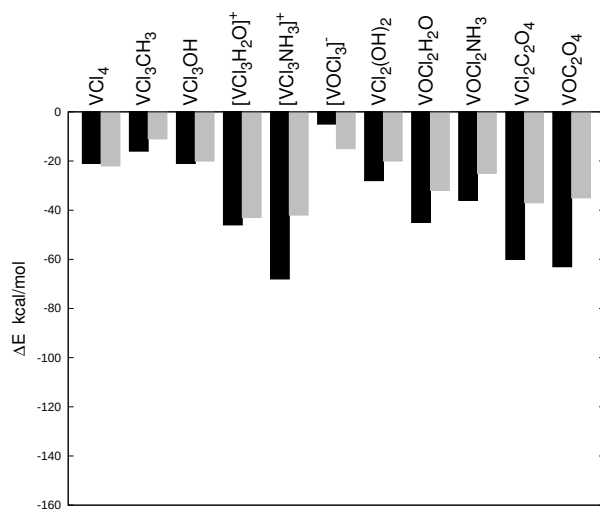


(a) Vanadio (IV)

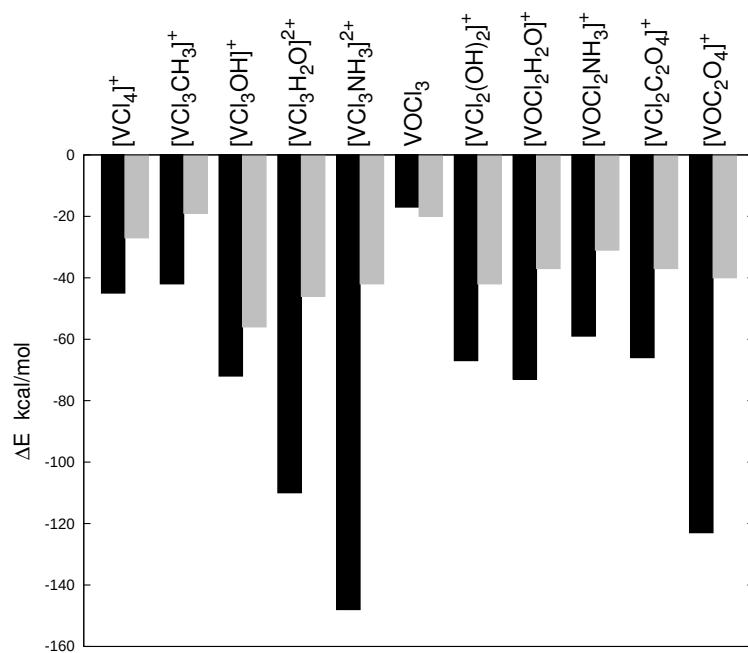


(b) Vanadio (V)

Figura 8.11: Energías de interacción de compuestos de vanadio con O6 de guanina. Columnas negras para fase gas, columnas grises con disolvente.

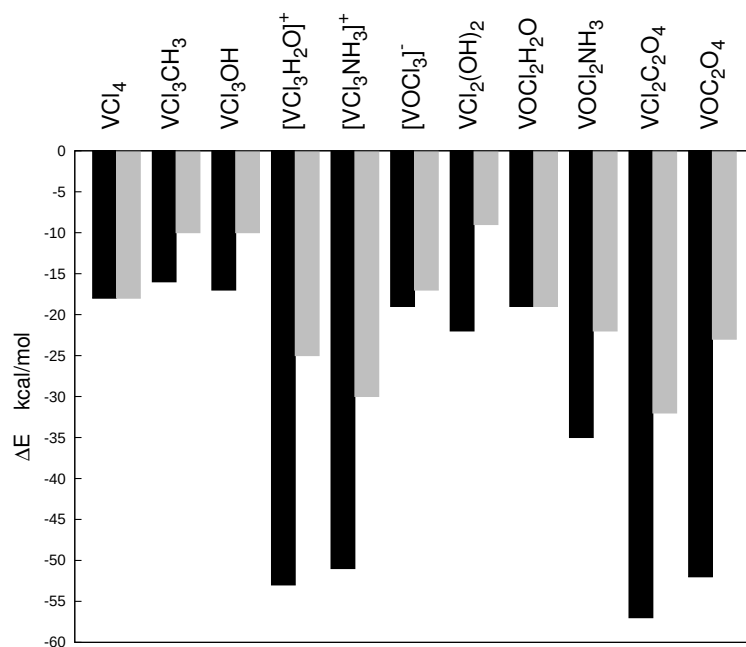


(a) Vanadio (IV)

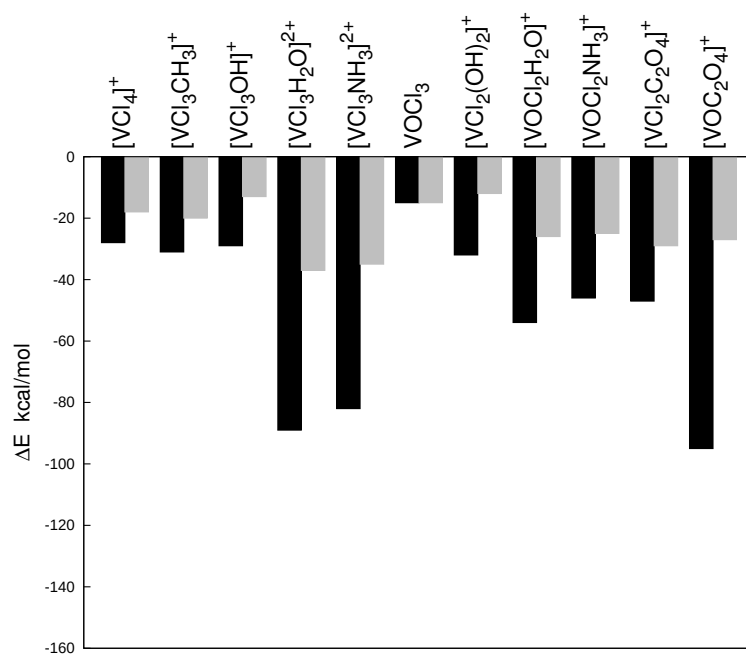


(b) Vanadio (V)

Figura 8.12: Energías de interacción de compuestos de vanadio con N7 de guanina. Columnas negras para fase gas, columnas grises con disolvente.



(a) Vanadio (IV)



(b) Vanadio (V)

Figura 8.13: Energías de interacción de compuestos de vanadio con N7 de adenina. Columnas negras para fase gas, columnas grises con disolvente.

8.5. Clasificación de ligantes de compuestos de vanadio

Los ligantes que presentan los compuestos de vanadio (IV) y (V) se comportan como electro-donadores, es decir, ocasionan que el metal obtenga densidad electrónica de ellos. Sin embargo, algunos cederán más carga que otros, así, la afinidad de vanadio por sitios ricos en electrones dependerá de los ligandos de éste. Con base en lo anterior se realizó una clasificación de los ligantes usados en esta tesis.

La Tabla 8.7 muestra las energías de ionización, afinidades electrónicas, ω^+ y ω_{rel}^+ de los compuestos de vanadio (IV) y (V) respectivamente, en donde:

$$\omega_{rel}^+ = \omega_{compuesto}^+ - \omega_{referencia}^+ \quad (8.2)$$

Para obtener ω_{rel}^+ , se utilizó el compuesto VCl_4 como referencia ($\omega_{referencia}^+$), por lo tanto $\omega_{compuesto}^+$ corresponde al resto de los compuestos.

Los compuestos que tienen una $\omega_{rel}^+ > 0$, indican que los sustituyentes ceden menor carga con respecto al compuesto de referencia (VCl_4), mientras que los que tienen $\omega_{rel}^+ < 0$, sugieren que los ligantes ceden más carga. En este sentido los ligandos NH_3 y H_2O ocasionan que el vanadio tenga más afinidad por especies con electrones para compartir, mientras que CH_3^- , OH^- , $C_2O_4^{2-}$ y *oxo* tendrán el efecto contrario.

Tabla 8.7: Índices de reactividad para los compuestos de vanadio (IV) calculados con M06-2X/TZVP, considerando el disolvente agua con SMD. Cantidades en eV.

Compuesto	I	A	ω^+	ω_{rel}^+
$[VCl_3H_2O]^+$	9,32	5,15	9,18	1,92
$[VCl_3NH_3]^+$	9,04	4,92	8,61	1,35
VCl_4	8,35	4,38	7,26	0
VCl_3OH	7,95	3,87	5,86	-1,40
VCl_3CH_3	7,40	3,44	4,94	-2,32
$VCl_2(OH)_2$	7,42	3,20	4,29	-2,97
$VCl_2C_2O_4$	8,26	3,13	3,79	-3,47
$VOCl_2H_2O$	7,39	2,93	3,66	-3,60
$VOCl_2NH_3$	7,10	2,72	3,32	-3,94
$VO C_2O_4$	7,14	2,53	2,95	-4,31
$[VOCl_3]^-$	6,73	2,47	2,94	-4,32

8.6. Energías de interacción entre compuestos de vanadio (IV) y (V) con los sitios probados en los modelos de ADN

Las tablas mostradas a continuación corresponden a las energías de interacción entre los compuestos de vanadio (IV) y (V) con los nucleótidos de guanina, adenina y el par de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina.

Tabla 8.8: Energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con diferentes sitios en el nucleótido de guanina. Energías en kcal/mol. Los datos faltantes no fueron obtenidos debido a que no fue posible obtener convergencia en el SCF.

Compuestos	N3	N7	O4	O6	O_{Ryb}	O_{PO_4}
V (IV)						
VCl_4	-7,72	-19,65	-5,06	-21,91	-12,39	-24,18
VCl_3OH	-15,66	-28,75	-4,75	-23,65	-14,90	-28,90
$[VCl_3H_2O]^+$	-37,94	-65,73	-47,84	-70,02	-42,66	-48,55
$[VCl_3NH_3]^+$	-34,68	-72,06	-54,17	-72,00	-43,53	-51,51
$VCl_2(OH)_2$	-16,27	-29,85	-10,21	-20,12	—	-24,26
$[VCl_2 - en]^{2+}$	-50,84	-116,88	-110,65	-125,29	-74,08	-145,94
V (V)						
$[VCl_4]^+$	-19,14	-49,93	-25,70	-50,88	-22,41	-31,68
$[VCl_3OH]^+$	-20,96	-50,87	1,98	-50,41	-24,32	-31,03
$[VCl_3H_2O]^{2+}$	-73,73	-118,32	-66,98	-125,77	-98,61	-102,48
$[VCl_3NH_3]^{2+}$	-98,26	-125,01	-76,97	-132,29	-104,77	-112,96
$[VCl_2(OH)_2]^+$	-16,97	—	-17,38	-50,26	-25,83	-33,53
$[VCl_2 - en]^{3+}$	—	-200,56	—	-206,91	-187,45	-223,01

Tabla 8.9: Energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con diferentes sitios en el nucleótido de adenina. Energías en kcal/mol. No fue posible obtener algunos datos de la interacción con el N1, O4 y O_{Ryb} a causa de la repulsión entre los ligantes de los compuestos de vanadio y los electrones de los anillos en los nucleótidos.

Compuestos	N1	N3	N7	O4	O_{Ryb}	O_{PO_4}
V (IV)						
VCl_4	-4, 35	-16, 63	-19, 02	-5, 82	-11, 26	-24, 48
VCl_3OH	-6, 01	-20, 97	-22, 78	-1, 65	-12, 81	-21, 65
$[VCl_3H_2O]^+$	--	-49, 06	-40, 63	-37, 04	-41, 24	-49, 23
$[VCl_3NH_3]^+$	-23, 62	-52, 42	-48, 44	-11, 44	-64, 04	-67, 67
$VCl_2(OH)_2$	--	-22, 65	-25, 52	-11, 13	-12, 14	-28, 01
$[VCl_2 - en]^{2+}$	-73, 86	-77, 82	-72, 71	-96, 13	-73, 41	-135, 24
V (V)						
$[VCl_4]^+$	-17, 59	-32, 67	-30, 27	--	-22, 51	-32, 28
$[VCl_3OH]^+$	--	-32, 57	-33, 18	--	-23, 89	-32, 84
$[VCl_3H_2O]^{2+}$	--	-87, 59	-86, 30	-57, 18	-80, 91	-90, 02
$[VCl_3NH_3]^{2+}$	-68, 99	-95, 46	-93, 78	-64, 32	-89, 38	-109, 17
$[VCl_2(OH)_2]^+$	--	-33, 79	-33, 64	-23, 20	--	-32, 40
$[VCl_2 - en]^{3+}$	--	-162, 32		-169, 36	-166, 77	-206, 22

Tabla 8.10: Energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el par de nucleótidos guanina-citosina. Energías en kcal/mol. Los datos faltantes en N3 y O_{Ryb} no fue posible obtenerlos por la repulsión entre ligantes de los compuestos y los anillos de los nucleótidos, mientras que los valores que corresponden a N3 y O_{PO_4} no se presentan debido a que la energía oscilaba en el procedimiento SCF.

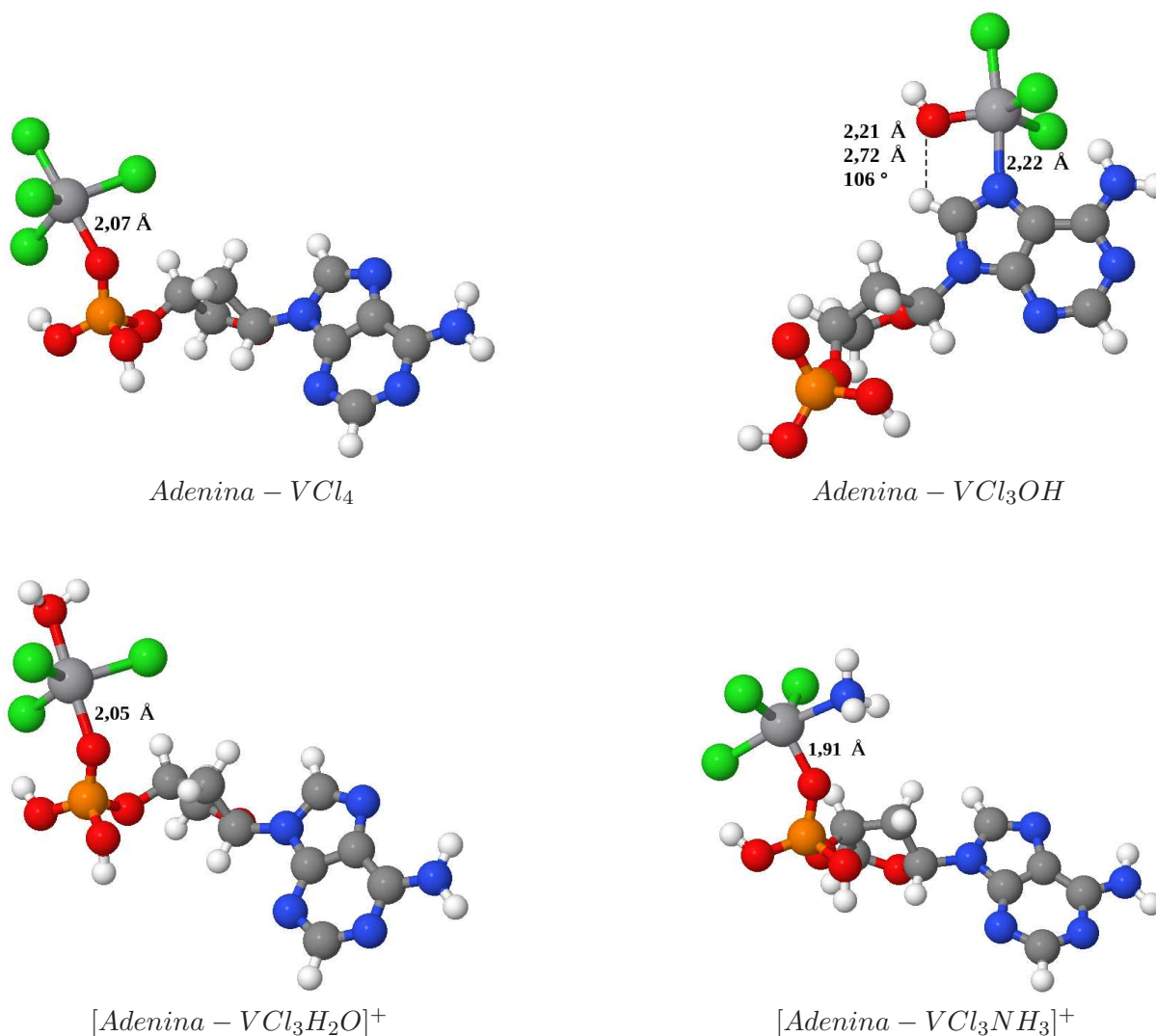
Compuestos	N3	N7	O4	O6	O_{Ryb}	O_{PO_4}
V (IV)						
VCl_4	-11, 78	-22, 52	-3, 92	-19, 48	-13, 35	-24, 58
VCl_3OH	-10, 68	-31, 17	-2, 69	-27, 98	-15, 92	-29, 77
$[VCl_3H_2O]^+$	-52, 55	-68, 48	-62, 46	-77, 88	-63, 81	—
$[VCl_3NH_3]^+$	-49, 92	-78, 52	-54, 76	—	-68, 85	-65, 86
$VCl_2(OH)_2$	-19, 44	-32, 14	—	-24, 65	-19, 05	-24, 83
$[VCl_2 - en]^{2+}$	-107, 13	-126, 31	-131, 83	-144, 04	—	-165, 31
V (V)						
$[VCl_4]^+$	-36, 43	-56, 54	-14, 80	-58, 04	-35, 78	-37, 61
$[VCl_3OH]^+$	-37, 83	-57, 28	-7, 46	-57, 85	-33, 66	-37, 26
$[VCl_3H_2O]^{2+}$	-106, 75	-133, 64	-96, 64	-135, 75	-124, 47	-121, 17
$[VCl_3NH_3]^{2+}$	-117, 28	-142, 11	-107, 00	-132, 64	-131, 63	-131, 52
$[VCl_2(OH)_2]^+$	-32, 03	-55, 94	-22, 74	-56, 49	-29, 40	-38, 14
$[VCl_2 - en]^{3+}$	—	-244, 26	-245, 39	-235, 01	-243, 43	-276, 07

Tabla 8.11: Energías de interacción de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el par de nucleótidos adenina-timina. Energías en kcal/mol.

Compuestos	N3	N7	O4	O_{Ryb}	O_{PO_4}
V (IV)					
VCl_4	-16,88	-18,80	-0,19	-11,51	-24,38
VCl_3OH	-21,06	-22,72	-0,30	-15,18	-21,79
$[VCl_3H_2O]^+$	-52,57	-56,98	-43,29	-44,12	-44,64
$[VCl_3NH_3]^+$	-56,09	-59,08	-34,20	-48,07	-74,17
$VCl_2(OH)_2$	-22,88	-25,51	-12,08	-12,26	-27,91
$[VCl_2 - en]^{2+}$	-121,08	-119,84	-107,15	-114,36	-131,40
V (V)					
$[VCl_4]^+$	-37,08	-34,63	2,16	-25,53	-33,89
$[VCl_3OH]^+$	-37,07	-37,29	0,73	-26,70	-34,42
$[VCl_3H_2O]^{2+}$	-99,44	-103,50	-80,82	-100,50	-105,16
$[VCl_3NH_3]^{2+}$	-108,61	-112,14	-87,31	-109,45	-125,47
$[VCl_2(OH)_2]^+$	-37,92	-37,73	-20,31	-27,39	-34,19
$[VCl_2 - en]^{3+}$	-212,68	-217,11	-227,88	-219,77	-257,93

8.7. Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el nucleótido de guanina y adenina

Figura 8.14: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de adenina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



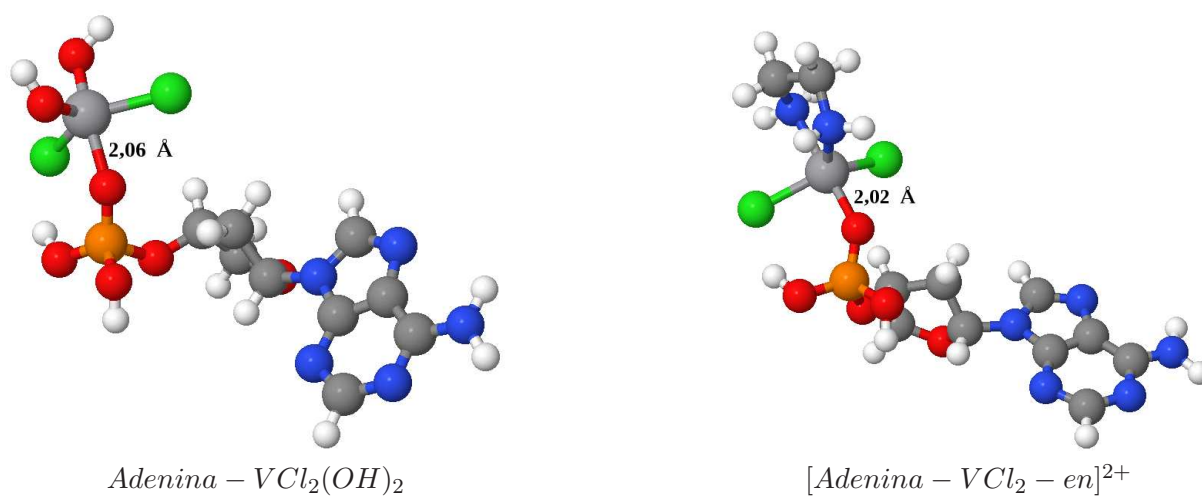
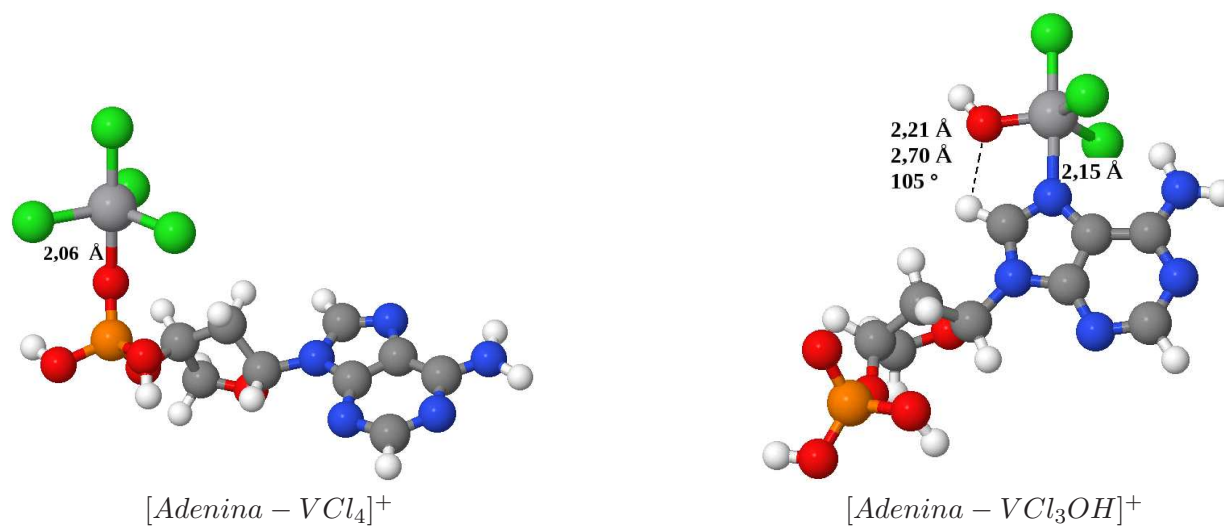


Figura 8.15: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de adenina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



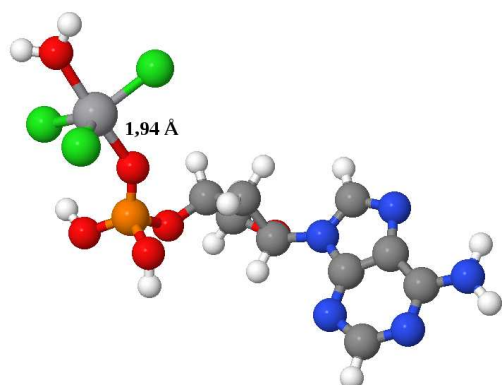
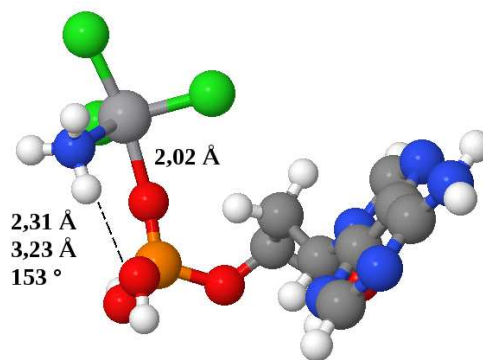
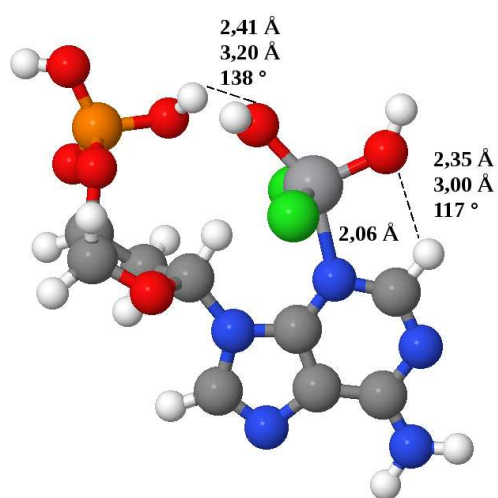
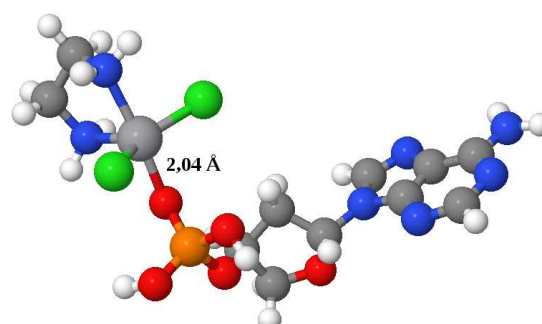
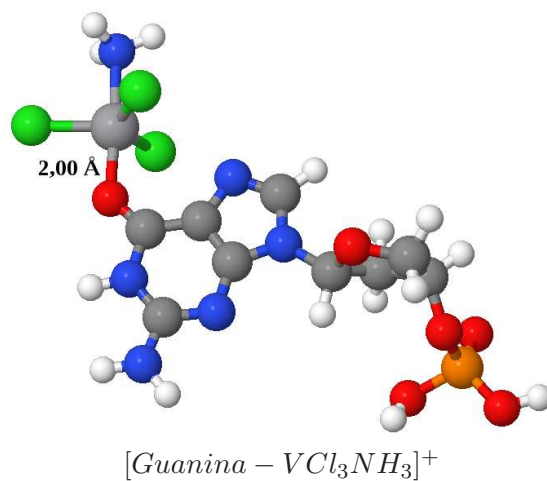
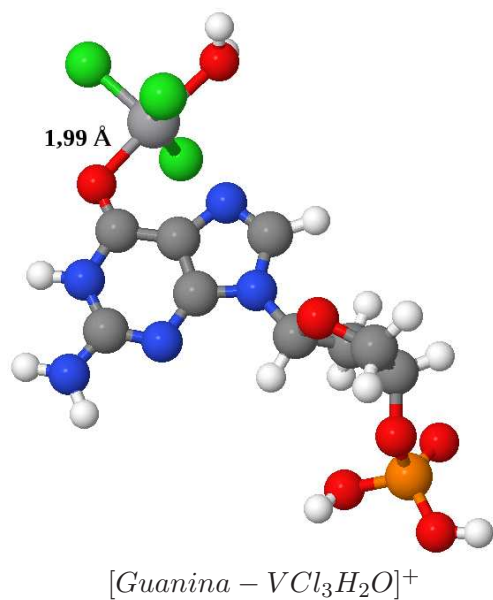
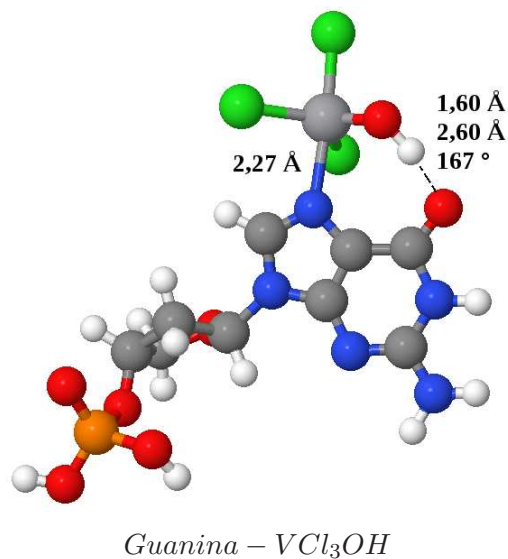
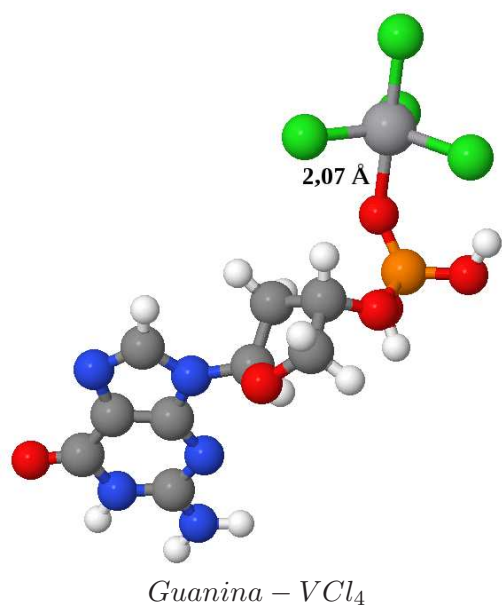

 $[Adenina - VCl_3H_2O]^{2+}$

 $[Adenina - VCl_3NH_3]^{2+}$

 $[Adenina - VCl_2(OH)_2]^+$

 $[Adenina - VCl_2 - en]^{3+}$

Figura 8.16: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de adenina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



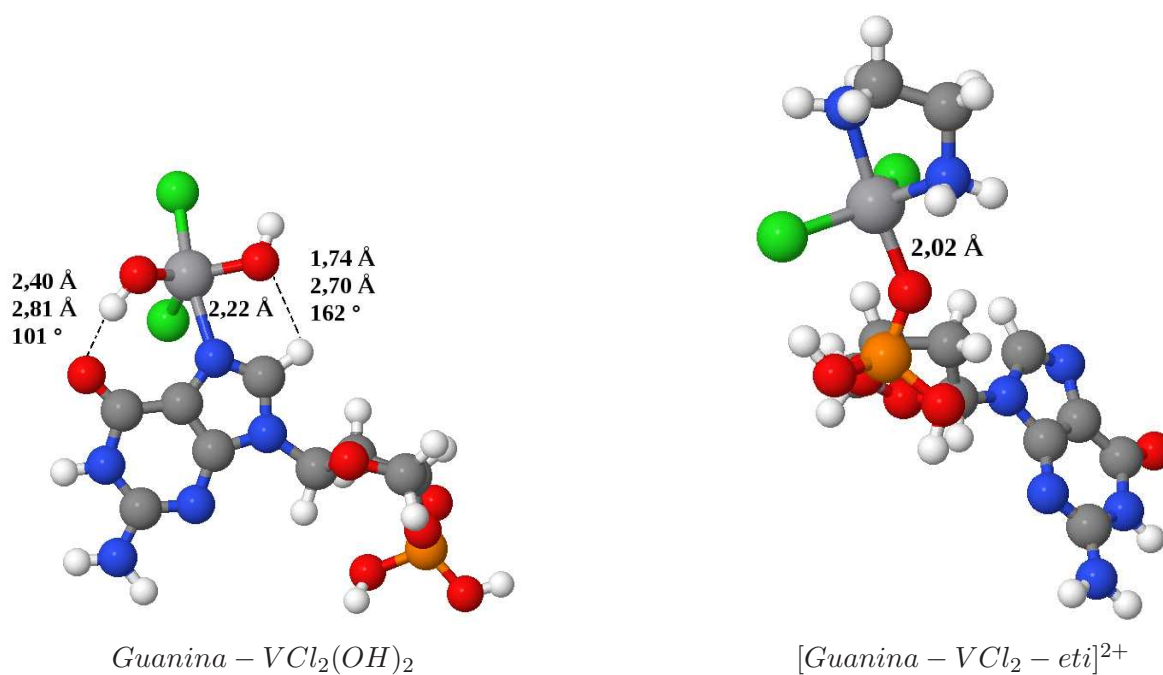
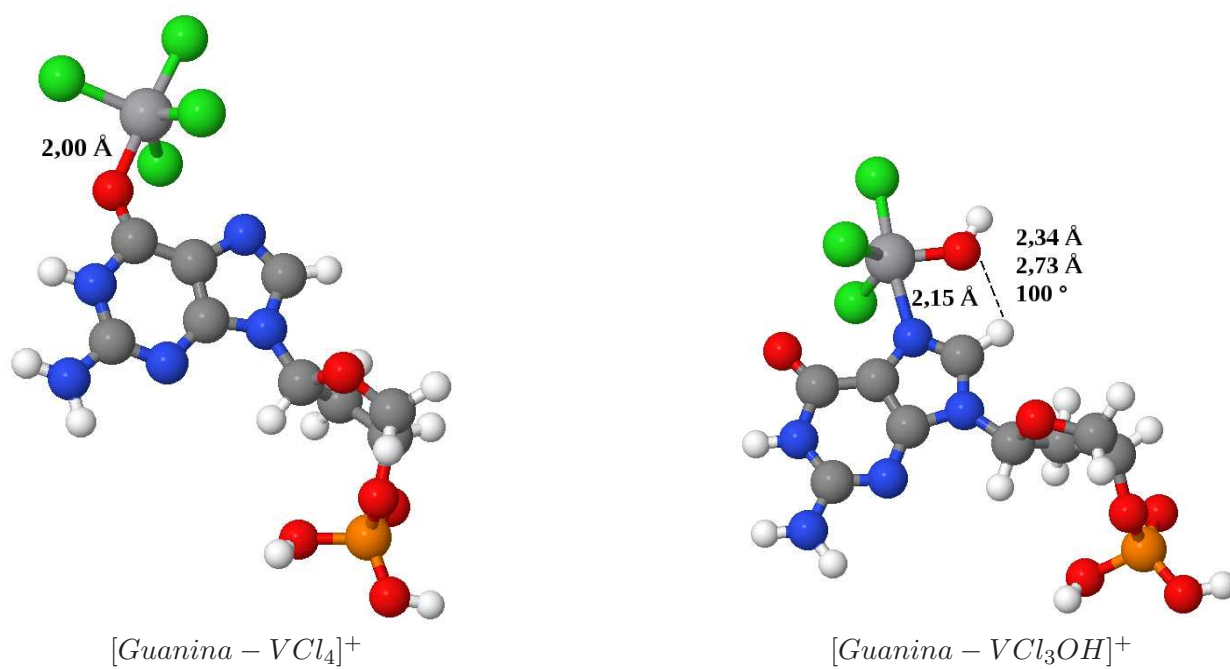
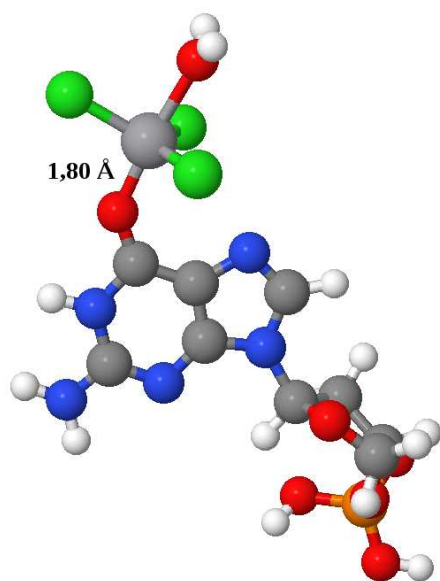
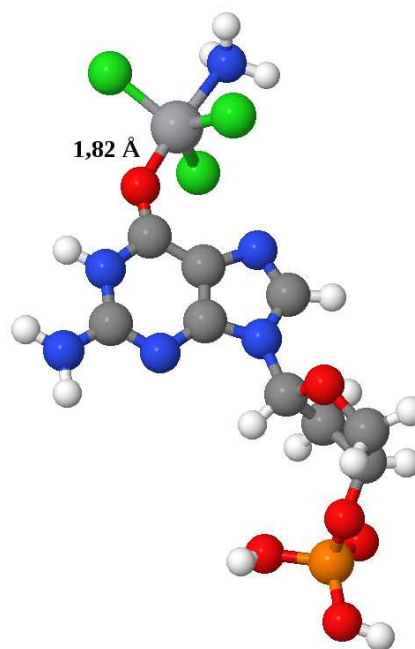
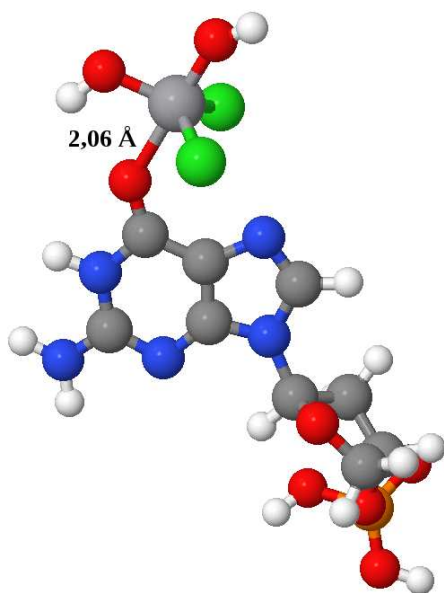
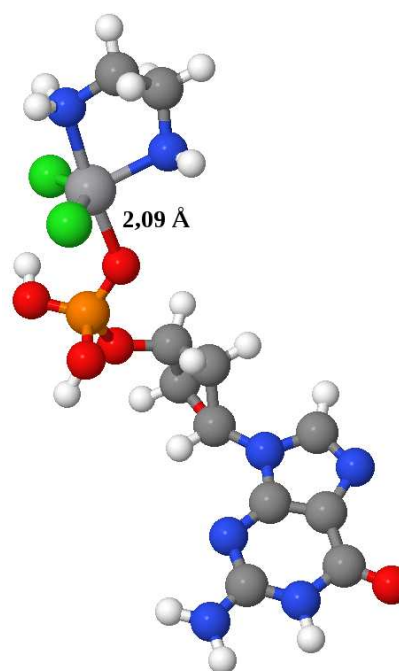


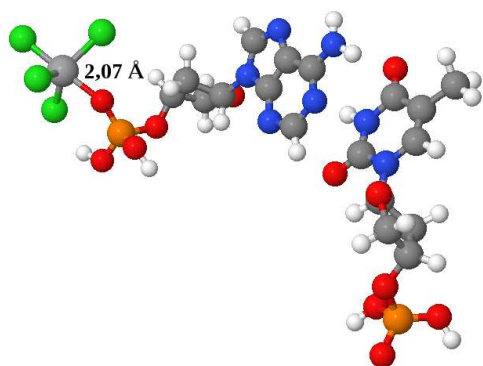
Figura 8.17: Estructura molecular de aductos formados con el nucleótido de adenina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica, además se muestran los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno formados.



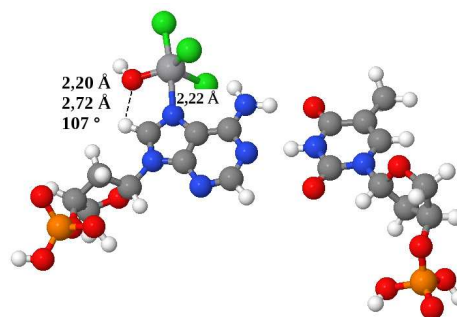

 $[Guanina - VCl_3H_2O]^{2+}$

 $[Guanina - VCl_3NH_3]^{2+}$

 $[Guanina - VCl_2(OH)_2]^+$

 $[Guanina - VCl_2 - en]^{3+}$

8.8. Estructuras optimizadas de compuestos de vanadio (IV) y (V) con el par de nucleótidos guanina-citosina y adenina-timina

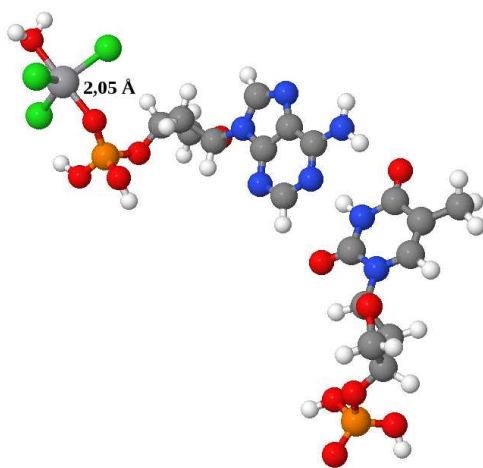
Figura 8.18: Estructura molecular de aductos formados con el par de nucleótidos adenina-timina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica y los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno.



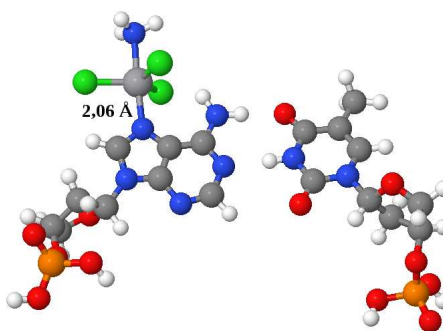
Adenina – Timina VCl_4



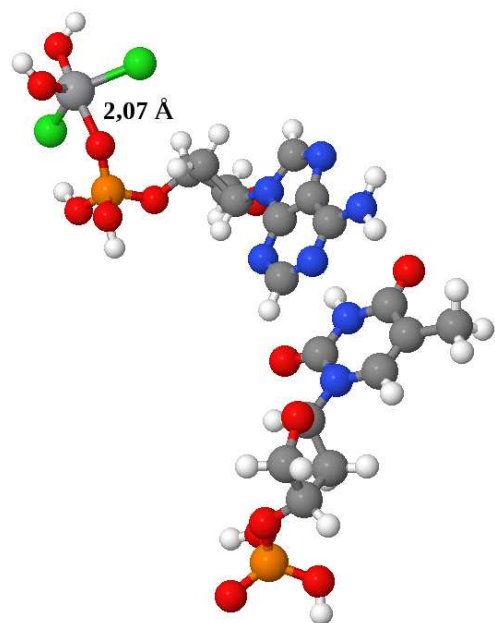
Adenina – Timina – VCl₃OH



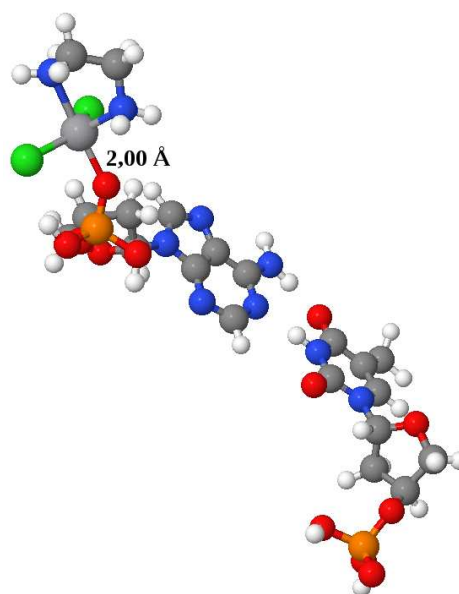
[Adenina – Timina – VCl₃H₂O]⁺



[Adenina – Timina – VCl₃NH₃]⁺

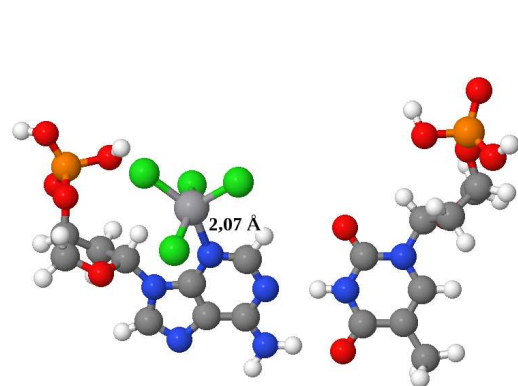


$[Adenina - Timina - VCl_3H_2O]^+$

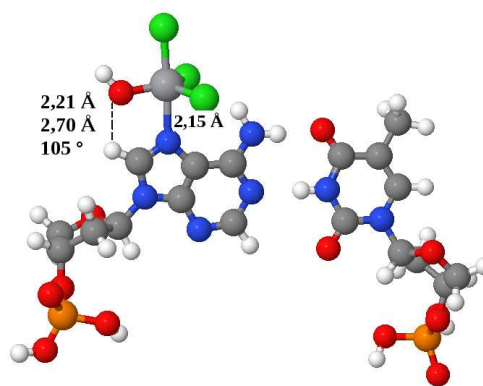


$[Adenina - Timina - VCl_3NH_3]^+$

Figura 8.19: Estructura molecular de aductos formados con el par de nucleótidos adenina-timina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica y los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno.



$[Adenina - TiminaVCl_4]^+$



$[Adenina - Timina - VCl_3OH]^+$

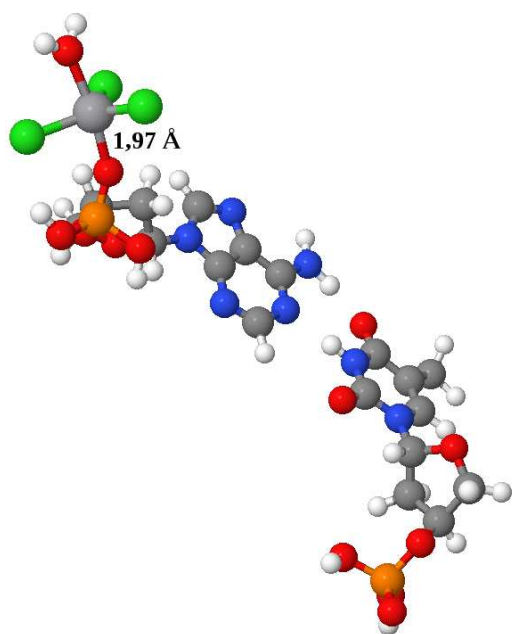
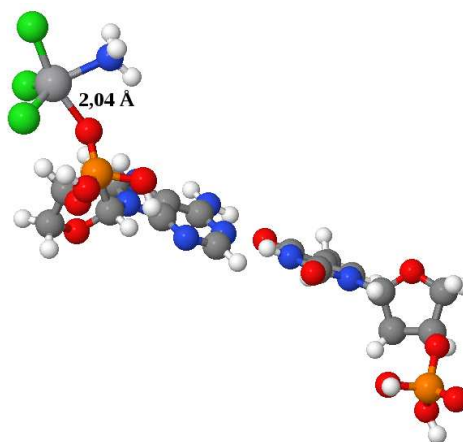
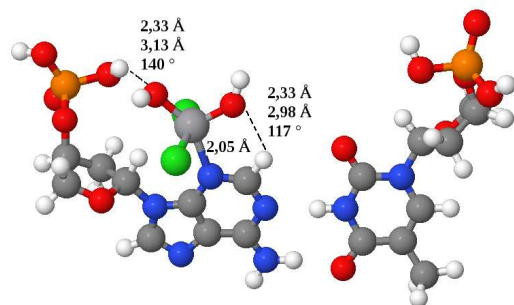
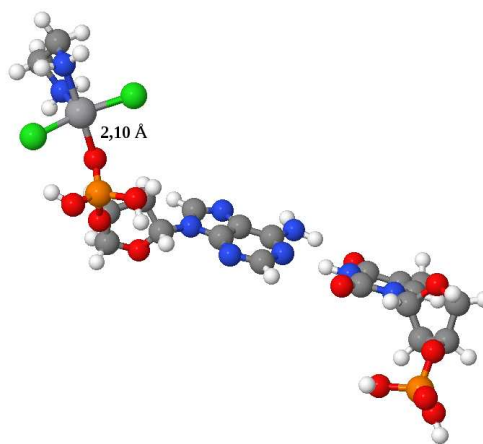
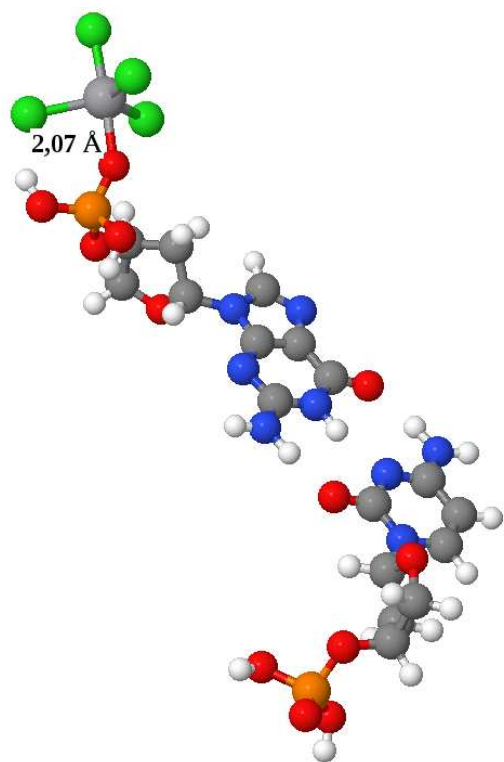
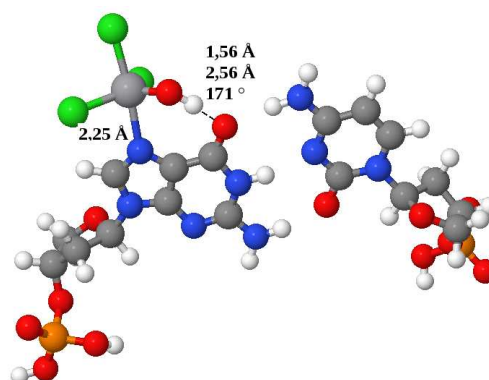

 $[Adenina - TiminaVCl_3H_2O]^{2+}$

 $[Adenina - Timina - VCl_3NH_3]^{2+}$

 $[Adenina - TiminaVCl_2(OH)_2]^+$

 $[Adenina - Timina - VCl_2 - en]^{3+}$

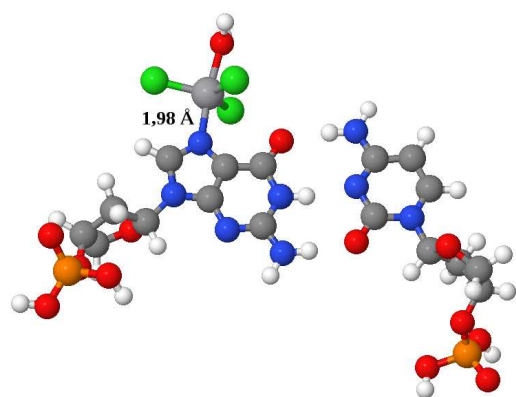
Figura 8.20: Estructura molecular de aductos formados con el par de nucleótidos guanina-citosina y compuestos de vanadio (IV). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica y los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno.



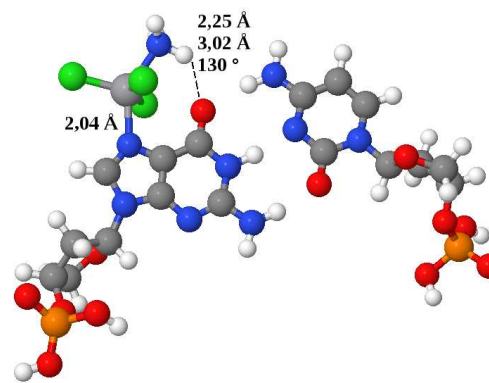
Guanina – Citosina – VCl_4



Guanina – Citosina – VCl_3OH



[Guanina – Citosina – VCl_3H_2O]⁺



[Guanina – Citosina – VCl_3NH_3]⁺

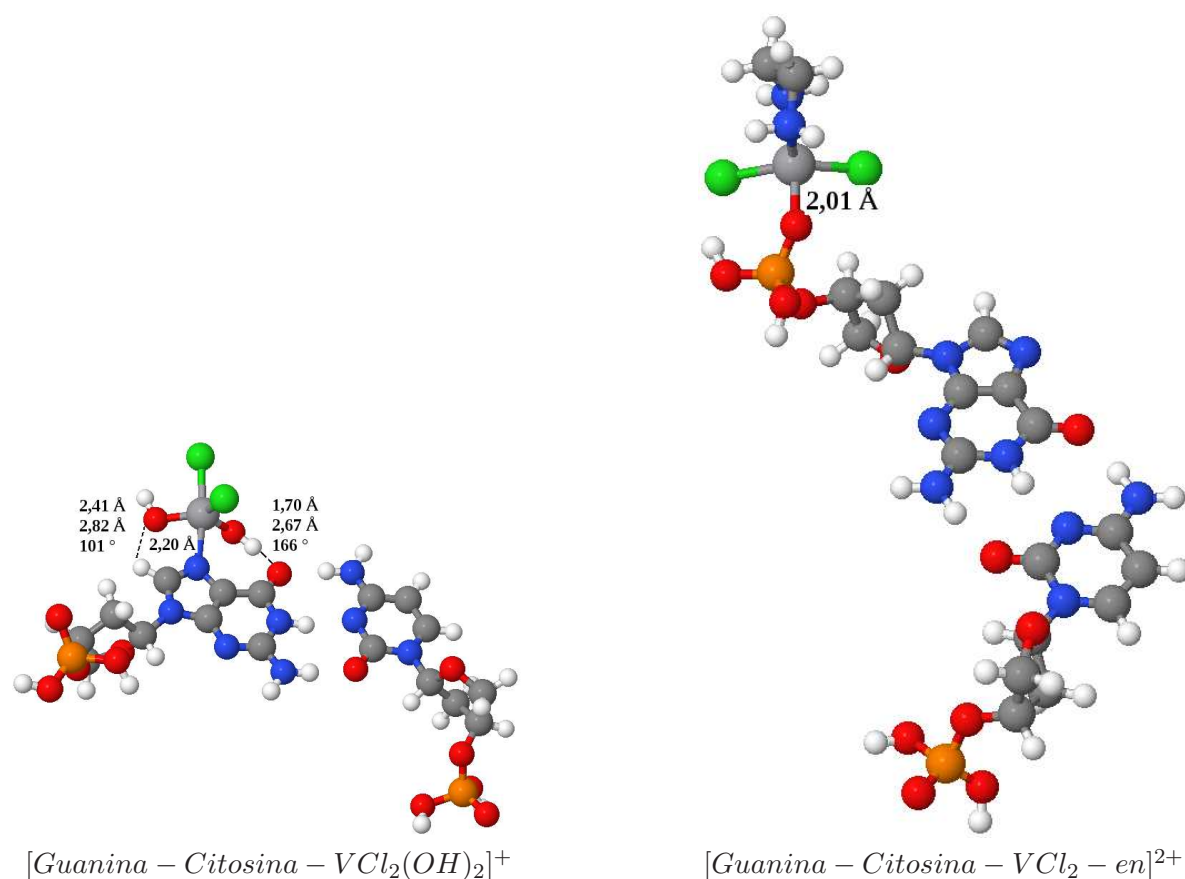
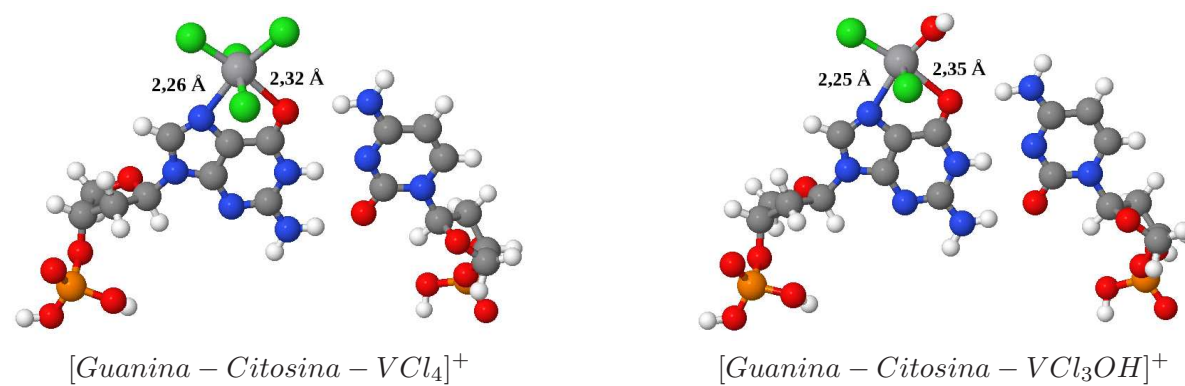
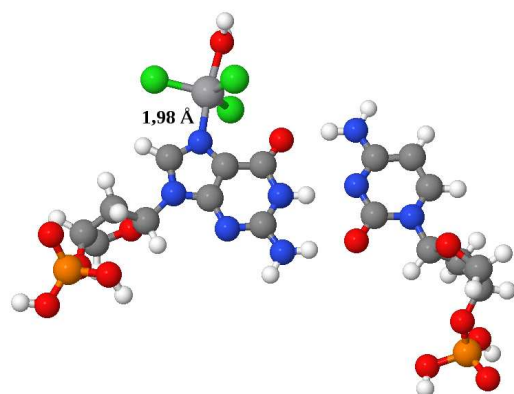
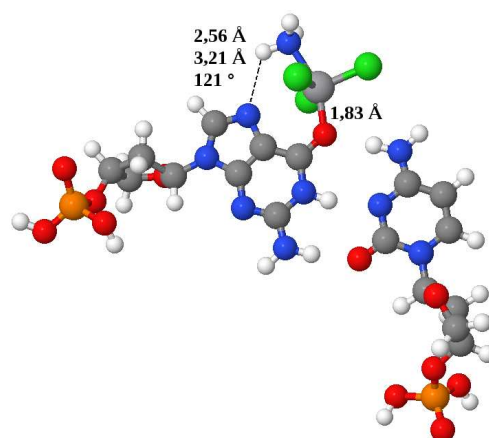


Figura 8.21: Estructura molecular de aductos formados con el par de nucleótidos guanina-citosina y compuestos de vanadio (V). Se muestra la distancia vanadio-posición nucleofílica y los parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno.

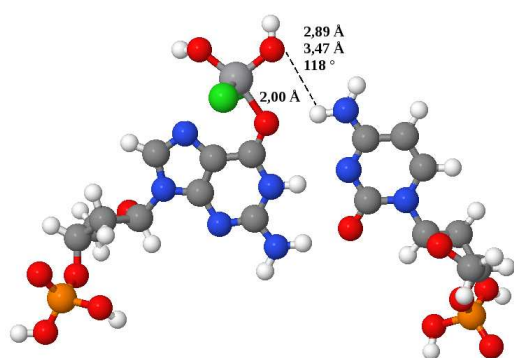




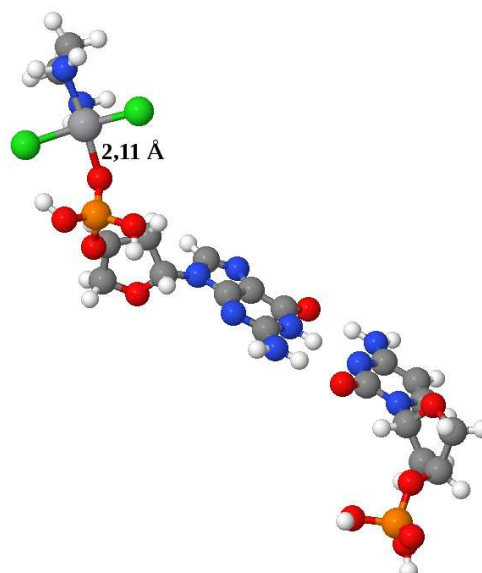
$[Guanina - Citosina - VCl_3H_2O]^{2+}$



$[Guanina - Citosina - VCl_3NH_3]^{2+}$



$[Guanina - Citosina - VCl_2(OH)_2]^+$



$[Guanina - Citosina - VCl_2 - en]^{3+}$

Bibliografía

- [1] Fu, Q.; Zhou, L.; Li, J. *Structural Chemistry* **2012**, *23*, 1931–1940.
- [2] Martinez-Lillo, J.; Mastropietro, T. F.; Lappano, R.; Madeo, A.; Alberto, M. E.; Russo, Ñ.; Maggiolini, M.; De Munno, G. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 5283–5285.
- [3] Burda, J.; Sponer, J.; Leszczynski, J.; Hobza, P. *Journal of Physical Chemistry B* **1997**, *101*, 9670–9677.
- [4] Poater, J.; Sodupe, M.; Bertran, J.; Sola, M. *Molecular Physics* **2005**, *103*, 163–173.
- [5] Sigel, H. *Chemical Society Reviews* **1993**, *22*, 255–267.
- [6] Robertazzi, A.; Platts, J. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2005**, *10*, 854–866.
- [7] McNeill, J.; Yuen, V.; Dai, S.; Orvig, C. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1995**, *153*, 175–180, Vanadium Symposium, Montreal, Canada, Jul 29-31, 1994.
- [8] Burda, J.; Sponer, J.; Hobza, P. *Journal of Physical Chemistry* **1996**, *100*, 7250–7255.
- [9] Potaman, V.; Soyfer, V. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* **1994**, *11*, 1035–1040.
- [10] Guschlbauer, W.; Chantot, J.; Thiele, D. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* **1990**, *8*, 491–511.
- [11] *J. Bioinorganic Chemistry*; 1st ed.; University Science Books: United States., 1994.
- [12] Sherman, S.; Gibson, D.; Wang, A.; Lippard, S. *Science* **1985**, *230*, 412–417.
- [13] Hodgson, D. *Prog. Inorg. Chem.* **1977**, *23*, 211.
- [14] *Metals in Medicine*; Dabrowiak, J., Ed., 1st ed.; John Wiley: West Sussex, 2009.
- [15] *Metals Complex-DNA Interactions*; Hadjiliadis, Ñ., Ed., 1st ed.; John Wiley: Department of Chemistry, University of Ioannina, Greece, 2009.

- [16] Pyle, A.; Barton, J. *Progress in Inorganic Chemistry* **1990**, *38*, 413–475.
- [17] Barton, J. *Science* **1986**, *233*, 727–734.
- [18] Jennette, K.; Lippard, S.; Vassiliades, G.; Bauer, W. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1974**, *71*, 3839–3843.
- [19] Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. *Organic Letters* **2009**, *11*, 5114–5117, PMID: 19839587.
- [20] Mayer, Z.; G, H. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* **2012**, *3*, 73–78.
- [21] Rosenber.B.; Vancamp, L.; Krigas, T. *Nature* **1965**, *205*, 698–&.
- [22] Baik, M.; Friesner, R.; Lippard, S. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 14082–14092.
- [23] Sarmah, P.; Deka, R. C. *International Journal of Quantum Chemistry* **2008**, *108*, 1400–1409.
- [24] Basch, H.; Krauss, M.; Stevens, W.; Cohen, D. *Inorganic Chemistry* **1985**, *24*, 3313–3317.
- [25] Jamieson, E.; Lippard, S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467–2498.
- [26] Ott, I.; Gust, R. *Arch. Pharm.* **2007**, *340*, 117–126.
- [27] Clarke, M.; Zhu, F.; Frasca, D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2511–2533.
- [28] Cruz, T.; Morgan, A.; Min, W. *Mol. Cell. Biochem.* **1995**, *153*, 161–166, Vanadium Symposium, Montreal, Canada, Jul 29-31, 1994.
- [29] Dong, Y.; Narla, R.; Sudbeck, E.; Uckun, F. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *78*, 321–330.
- [30] Pyle, A.; Barton, J. *Progress in Inorganic Chemistry* **1990**, *38*, 413–475.
- [31] Kopfmaier, P.; Kopf, H. *Anticancer Res.* **1986**, *6*, 227–233.
- [32] Toney, J.; Brock, C.; Marks, T. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 7263–7274.
- [33] Sanna, D.; Ugone, V.; Micera, G.; Pivetta, T.; Valletta, E.; Garribba, E. *Inorganic Chemistry* **2015**, *54*, 8237–8250.
- [34] Scrivens, P. J.; Alaoui-Jamali, M.; Giannini, G.; Wang, T.; Loignon, M.; Batist, G.; Sandor, V. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 1053–1059.

- [35] Sakurai, H.; Tamura, H.; Okatani, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *206*, 133–137.
- [36] Narla, R.; Chen, C.; Dong, Y.; Uckun, F. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2124–2133.
- [37] D’Cruz, O.; Uckun, F. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2002**, *11*, 1829–1836.
- [38] Hwang, J.; Larson, R.; Abu-Omar, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 7967–7977.
- [39] *Bioinorganic Vanadium Chemistry*; 1st ed.; John Wiley: New Jersey, 2008.
- [40] Hilger, A.; Alex, D.; Deally, A. *Letters in Drug Design & Discovery.* **2011**, *8*, 904–910.
- [41] Isaza, C.; Arias, S.; Juan, C. *Colombia Médica* **2009**, *40*, 327–346.
- [42] Tshipis, C. *Comments on Inorganic Chemistry* **2004**, *25*, 19–74.
- [43] Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, *11*, 10757–10816.
- [44] Neese, F. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 526–563.
- [45] Maslowsky, Jr., E. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, *255*, 2746–2763.
- [46] Sosa, C.; Andzelm, J.; Elkin, B.; Wimmer, E.; Dobbs, K.; Dixon, D. *Journal of Physical Chemistry* **1992**, *96*, 6630–6636.
- [47] *Revista hispano-americana de Ciencias puras y aplicadas*; Masson, Ed.; Patronato de Ciencia: México, D.F., 1965.
- [48] García, B. *Acta Toxicológica de Argentina* **2006**, *14*, 32–36.
- [49] *I. Fisicoquímica*; Desiraju, Ed., 5th ed.; McGraw-Hill: x, 2004.
- [50] *Modern Quantum Chemistry*; Szabo, A.; Ostlund, N., Eds.; Mc-Millan Publishing: New York, 1982.
- [51] Kollias, A.; Domin, D. *American Chemical Society.* **2004**, *49*, 390.
- [52] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review B* **1964**, *136*, B864+.
- [53] Kohn, W.; Shan, L. *Physical Review* **1965**, *140*, 1133–&.
- [54] Perdew, J.; Schmidt, K. Density Functional Theory and its Application to Materials, 2 Huntington Quadrangle, STE 1NO1, Melville, NY 11747-4501 USA, 2001; pp 1–20, International Conference on Density Functional Theory and its Applications to Materials, Antwerp, Belgium, Jun 08-10, 2000.

- [55] Perdew, J.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Physical Review Letters* **1996**, *77*, 3865–3868.
- [56] Ernzerhof, M.; Perdew, J. *Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 3313–3320.
- [57] Adamo, C.; Barone, V. *Journal of Chemical Physics* **1999**, *110*, 6158–6170.
- [58] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215–241.
- [59] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120*, 215–241, Meeting on Practicing Chemistry with Theoretical Tools, Maui, HI, Jan 15-18, 2007.
- [60] Cremer, D. *Molecular Physics* **2001**, *99*, 1899–1940.
- [61] Sheppard, B. J. H.; Shaver, M. P.; Pearson, J. K. *Journal of Physical Chemistry A* **2015**, *119*, 8537–8546.
- [62] Micera, G.; Garribba, E. *International Journal of Quantum Chemistry* **2012**, *112*, 2486–2498.
- [63] Becke, A. *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [64] Dunning, T. *Journal of Chemical Physics* **1989**, *90*, 1007–1023.
- [65] Valiev, M.; Bylaska, E. J.; Govind, N.; Kowalski, K.; Straatsma, T. P.; Van Dam, H. J. J.; Wang, D.; Nieplocha, J.; Apra, E.; Windus, T. L.; de Jong, W. *Comput. Phys. Commun.* **2010**, *181*, 1477–1489.
- [66] *Gaussian 09 Revision E.01*, Gaussian Inc. Wallingford CT 2016.
- [67] Jiang, W.; DeYonker, N. J.; Wilson, A. K. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2012**, *8*, 460–468.
- [68] Lee, T.; Taylor, P. *International Journal of Quantum Chemistry* **1989**, 199–207.
- [69] Rienstra-Kiracofe, J.; Allen, W.; Schaefer, H. *Journal of Physical Chemistry A* **2000**, *104*, 9823–9840.
- [70] Pauling, L.; Corey, R.; Branson, H. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1951**, *37*, 205–211.
- [71] *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Jeffrey, G., Ed.; Oxford University: New York, 1997.
- [72] *Estructura de Macromoléculas*; de Granada, U., Ed.; &.
- [73] *Principles of Biochemistry*; Lehninger, Ed., 5th ed.; Freeman, 2005.

- [74] Watson, J.; Crick, F. *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- [75] Desiraju, G. R. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 52–59.
- [76] Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6498–6506.
- [77] *Atoms in molecules: A Quantum Theory*; Bader, Ed.; Oxford University Press: New York, 1990.
- [78] Moller, C.; Plesset, M. *Physical Review* **1934**, *46*, 0618–0622.
- [79] Stewart, J. *Stewart Computational Chemistry*; Colorado Springs, CO 90821, 2007.
- [80] Krishnan, R.; Binkley, J.; Seeger, R.; Pople, J. *Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 650–654.
- [81] LaPointe, S. M.; Farrag, S.; Bohorquez, H. J.; Boyd, R. J. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 10957–10964.
- [82] Donahue, P.; Szulik, M.; Stone, M.; 2014.
- [83] Hernandez-Esparza, R.; Mejia-Chica, S.-M.; Zapata-Escobar, A. D.; Guevara-Garcia, A.; Martinez-Melchor, A.; Hernandez-Perez, J.-M.; Vargas, R.; Garza, J. *Journal of Computational Chemistry* **2014**, *35*, 2272–2278.
- [84] Rehder, D. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, *182*, 297–322.
- [85] Narla, R.; Dong, Y.; D'Cruz, O.; Navara, C.; Uckun, F. *Clinical Cancer Research* **2000**, *6*, 1546–1556.
- [86] Sakurai, H.; Nakai, M.; Miki, T.; Tsuchiya, K.; Takada, J.; Matsushita, R. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1992**, *189*, 1090–1095.
- [87] Kioseoglou, E.; Petanidis, S.; Gabriel, C.; Salifoglou, A. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *301*, 87–105.
- [88] Sakurai, H.; Tamura, H.; Okatani, K. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1995**, *206*, 133–137.
- [89] Krakowiak, J.; Lundberg, D.; Persson, I. *Inorganic Chemistry* **2012**, *51*, 9598–9609.
- [90] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [91] Valko, M.; Rhodes, C.; Moncol, J.; Izakovic, M.; Mazur, M. *Chemico-Biological Interactions* **2006**, *160*, 1–40.

- [92] Gazquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A. *Journal of Physical Chemistry* **2007**, *111*, 1966–1970.
- [93] Halliwell, B.; Gutteridge, J. *Biochemical Journal* **1984**, *219*, 1–14.
- [94] Manke, A.; Wang, L.; Rojanasakul, Y. *Biomed Research International* **2013**.
- [95] Halliwell, B.; Gutteridge, J. *Biochemical Journal* **1984**, *219*, 1–14.
- [96] Levina, A.; McLeod, A. I.; Pulte, A.; Aitken, J. B.; Lay, P. A. *Inorganic Chemistry* **2015**, *54*, 6707–6718.
- [97] Martínez, A.; Rodríguez-Gironés, M. A.; Barbosa, A.; Costas, M. *The Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112*, 9037–9042.
- [98] Sanna, D.; Ugone, V.; Micera, G.; Pivetta, T.; Valletta, E.; Garribba, E. *Inorganic Chemistry* **2015**, *54*, 8237–8250.
- [99] Martinez, A.; Hernandez-Marin, E.; Galano, A. *Food & Function* **2012**, *3*, 442–450.
- [100] Goc, A. *Central European Journal of Biology* **2006**, *1*, 314–332.
- [101] Matsui, T.; Shigeta, Y.; Hirao, K. *The Journal of Physical Chemistry B* **2007**, *111*, 1176–1181.
- [102] Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [103] Garza, J.; Ramirez, J.; Vargas, R. *Journal of Physical Chemistry A* **2005**, *109*, 643–651.
- [104] Genovese, L.; Neelov, A.; Goedecker, S.; Deutsch, T. *Journal of Chemical Physics* **2008**, *129*, 014109–014109–14.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00136

Matrícula: 2123803138

INTERACCIÓN DE COMPUESTOS DE
VANADIO (IV) Y (V) CON ADN.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas del día 26 del mes de julio del año 2017 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ
DR. FRANCISCO MENDEZ RUIZ
DR. JOEL IRETA MORENO
DRA. NELLY MA DE LA PAZ GONZALEZ RIVAS
DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

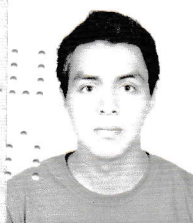
DOCTOR EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: LUIS ANTONIO SORIANO AGUEDA

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



Luis

LUIS ANTONIO SORIANO AGUEDA
ALUMNO

REVISÓ

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JOSE GILBERTO CORDOBA HERRERA

PRESIDENTA

DRA. ANA MARIA MARTINEZ VAZQUEZ

VOCAL

CANCELADO
DR. FRANCISCO MENDEZ RUIZ

VOCAL

DR. JOEL IRETA MORENO

VOCAL

DRA. NELLY MA DE LA PAZ GONZALEZ RIVAS

SECRETARIA

DRA. ANNIA GALANO JIMENEZ