



Teoría de Funcionales
de la Densidad en el
Estudio de
la α -Ciclodextrina y
algunos Complejos de
Inclusión.

TESIS QUE PRESENTA LA
Q.F.B. Hilda Macrina Santillán Vargas
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS (QUÍMICA).

Marzo, 2005

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN EL ÁREA DE
FISICOQUÍMICA TEÓRICA DEL DEPARTAMENTO
DE QUÍMICA, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA.
RUBICELIA VARGAS FOSADA

EL EXAMEN DE GRADO SE LLEVÓ A CABO EL DÍA 15
DE MARZO DE 2005 A LAS 15:00 HRS, EN LA SALA
CUICACALLI DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA- IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO FORMADO
POR LOS SIGUIENTES SINODALES:

DRA. ANNIK VIVIER JEGOUX
DR. ANDRES CEDILLO ORTIZ
DR. ALBERTO VELA AMIEBA

(PRESIDENTE)
(SECRETARIO)
(VOCAL)

AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud y respeto a la Dra. Annik Vivier Jegoux, al Dr. Andrés Cedillo y al Dr. Alberto Vela, por la revisión de esta tesis y por sus valiosos comentarios.

Agradezco a CONACyT por la beca-crédito No. 169490 que me fue otorgada como financiamiento para mis estudios de posgrado.

Este trabajo no se habría realizado sin la formación que recibí en el Departamento de Química y en el área de Físicoquímica Teórica de la Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa, ya que a través las discusiones académicas que se generaban ahí, fueron siempre valiosas y fructíferas para mí.

Agradezco a Ruby y Jorge por su disposición en ofrecerme todo el apoyo, consejos y elementos necesarios para mi formación académica. Gracias por todo.

Al Dr. Arturo Rojo por todas las atenciones y facilidades en la búsqueda de geometrías durante el desarrollo de este trabajo de tesis.

A mi profesor Enrique Ángeles, por la confianza que ha depositado en mí en todo momento a lo largo de estos años y por iniciarme en el camino de la ciencia y la investigación. A Ana María Velásquez por confiar en mi y por alentarme a continuar y sobre todo por su amistad. Mil gracias.

También agradezco al Laboratorio de Visualización y Cómputo en Paralelo de la UAMI, por las facilidades que me dieron para usar sus equipos de cómputo.

A los compañeros del Área de Físicoquímica Teórica de la UAM-I, toda mi gratitud por su amistad.

Agradezco a todos los que contribuyeron en mi formación académica.

A Dios, que me concedió concluir esta tesis

A mis padres por darme la mejor herencia del mundo: mi educación.

Y por confiar en mi y apoyarme en todo momento. Los amo.

Gracias a mi familia por su amor y comprensión.

*A Roberto, por amarme, por tu cariño y comprensión.
Gracias por vivir junto a mí la experiencia de este trabajo.
Tu me complementas. Te amo.*

Gracias a todos, en especial, por ayudarme a ser mejor persona.

Con cariño...

hsv

*It has been said that something as small
as the flutter of a butterfly's wing can ultimately
cause a typhoon halfway around the world*

Chaos Theory

CONTENIDO

Introducción	<i>i</i>
Capítulo 1. Generalidades de las ciclodextrinas	1
1.1. Características	1
1.2. Aplicaciones e importancia	4
1.3. Estudios Teóricos Previos	5
1.4. Complejos de inclusión. Interacciones intermoleculares	8
Capítulo 2. Metodología	12
Capítulo 3. Discusión y análisis de resultados	15
3A. Análisis geométrico de la α -CD	15
3B. Potencial electrostático de la α -CD	17
3C. Complejos de α -CD. Geometrías y energías de complejación	24
3D. Potenciales electrostáticos en los complejos de α -CD	34
3E. Puentes de hidrógeno y potencial electrostático	43
Capítulo 4. Conclusión y perspectivas	49
Apéndice A	
A.1 Teoría de Funcionales de la Densidad	52
A.2 Funcionales de intercambio y correlación local (LDA)	56
A.3 Funcionales corregidos por gradientes (GGA)	57
A.4 Funcionales híbridos	58
A.5 Funciones Base	58
Apéndice B	
Potencial Electrostático	61
Referencias	63

Introducción.

Hoy en día uno de los campos más importantes de investigación en la Química Computacional, es el estudio de sistemas de gran tamaño. En este sentido, una de las áreas de investigación más activa es el campo de la Química Supramolecular, la cual involucra el estudio de interacciones no covalentes que entre otras, son las que participan en la estabilidad de una molécula en particular durante el proceso de complejación, fenómeno que juega un papel relevante en los procesos químicos. En la actualidad es posible aplicar el uso combinado de teoría y técnicas computacionales con el propósito de entender y predecir estructuras moleculares, con la complejidad de los problemas que aparecen en la Química Supramolecular.

En estos problemas es crucial examinar las interacciones entre las moléculas así como el ambiente químico que les rodea. Un caso muy especial ocurre cuando, por medio de estas interacciones intermoleculares débiles, se generan estructuras supramoleculares que poseen cavidades apropiadas energética y estereoquímicamente, para albergar en forma selectiva, ciertas especies "huésped", aptas para ocupar esos espacios y producir así un fenómeno de reconocimiento molecular entre la cavidad y el huésped o sustrato.

Para este propósito, en años anteriores se habían aplicado métodos teóricos tales como la Mecánica Molecular, el cual en su momento era la mejor opción, dada la complejidad de las moléculas, pues los métodos *ab initio* resultaban ser muy costosos desde el punto de vista computacional. Tal es el caso del tratamiento de sistemas de gran tamaño como las ciclodextrinas, que son muy importantes en el ámbito de la industria, pues albergan una gran variedad de huéspedes.¹ Con respecto a los métodos de Mecánica Molecular que han sido los más comúnmente empleados en éste tipo de sistemas, junto con los métodos semiempíricos, han mostrado ser inadecuados, ya que la descripción que se obtiene de la geometría y energética no es de buena calidad debido a que estos métodos fueron parametrizados para reproducir propiedades intramoleculares más que intermoleculares.²

Por otro lado, el avance de la tecnología ha permitido que métodos como los de Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) puedan ser aplicados en algunos sistemas de más de 100 átomos,³ pero aún así nos queda mucho por investigar. Es por ello que esta tesis presenta un estudio teórico que contribuye a la descripción de la naturaleza de las interacciones huésped-hospedero usando TFD a través del análisis del potencial electrostático. Siendo el objetivo principal del presente trabajo, aplicar dos diferentes funcionales de intercambio y correlación dentro de la TFD para lograr la descripción de las interacciones α -

ciclodextrina-sustrato. Analizando el potencial electrostático de la α -ciclodextrina aislada y los cambios que sufre cuando forma complejos de inclusión con sustratos de diferente naturaleza.

La tesis está estructurada de la siguiente manera, en el primer capítulo se describen, en forma general, las características de las ciclodextrinas (CDs) incluyendo los estudios teóricos que se han realizado hasta el momento. En un apartado especial se muestran estudios donde se analiza la naturaleza de las interacciones no covalentes entre las CDs y algunos sustratos.

Para explicar las interacciones no covalentes presentes durante el proceso de complejación, en el segundo capítulo se describe detalladamente la metodología usada durante el estudio teórico, tomando como objeto de estudio a la α -ciclodextrina y sus complejos. Además se propone emplear moléculas modelo que faciliten el estudio de contactos tipo O-H..O y C-H..O, los cuales están presentes en las CDs.

Como se verá en el tercer capítulo, se presentan los resultados y el análisis de éstos de acuerdo a la metodología desarrollada. En este capítulo se explican las interacciones no covalentes ciclodextrina-sustratos a través del potencial electrostático. Así como análisis de las energías de asociación de cada

complejo. Finalmente, en el cuarto y último capítulo se presentan las conclusiones generales y las perspectivas del trabajo.

Debido a que los métodos usados en esta tesis son ampliamente revisados en una gran cantidad de literatura especializada, en el apéndice A de esta tesis se muestran solamente algunos conceptos fundamentales de la TFD, así como las aproximaciones a los funcionales de intercambio y correlación, sin la idea de ser exhaustivos. Por la misma razón el apéndice B, está dedicado al potencial electrostático.

Capítulo 1. GENERALIDADES

1.1. Características

Las ciclodextrinas (CDs) son de los oligosacáridos cíclicos más frecuentemente empleados en la Química Supramolecular, están formadas por distinto número de residuos de D(+)-glucopiranososa unidos mediante enlaces alfa (1-4), de tal manera que tienen una estructura molecular cónica o en forma de toroide.^{1,4} Se tiene conocimiento de estas moléculas desde 1891 en que Villiers⁵ publicó la primera referencia de las CDs generadas a partir de la digestión de almidón con *Bacillus macerans*. Villiers aisló una sustancia cristalina, la cual llamó “celulosina” debido a su semejanza con la celulosa. Años más tarde en 1903, Schardinger^{6,7,8} inició la caracterización de las CDs de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas. De estos estudios se derivó que las CDs son obtenidas de la digestión del almidón a través de la enzima *glucosil transferasa*, producida por *Bacillus macerans* y que de forma selectiva se obtienen anillos de seis, siete u ocho monómeros de glucosa, denotándose alfa, beta o gama-ciclodextrina respectivamente (ver figura 1).

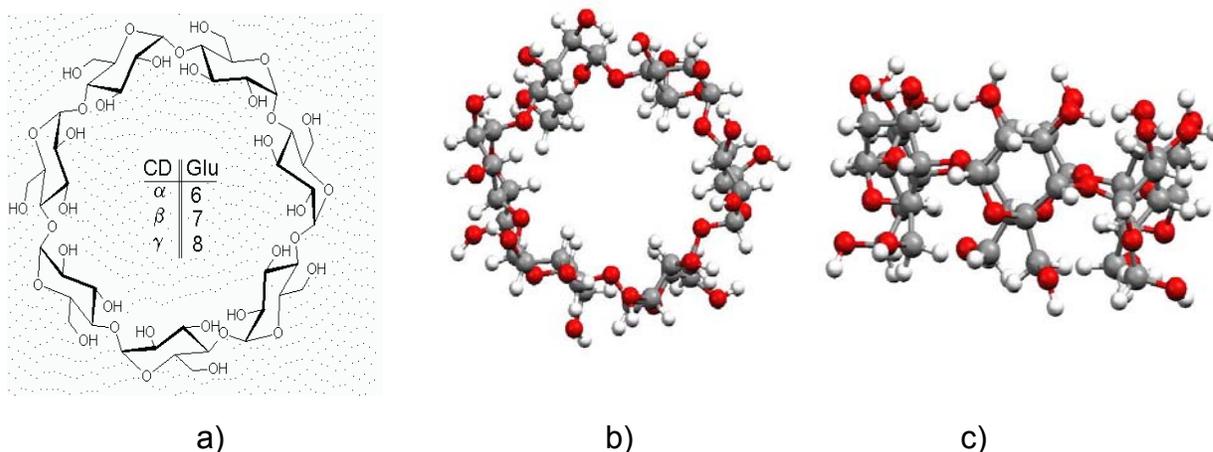


Figura 1. Representación de CDs a) β-CD, b) Vista superior de α-CD, c) Vista lateral de α-CD

Dadas las características particulares de estos macrociclos, Freudenberg y colaboradores⁸ a principios de los años treinta, se dieron a la tarea de caracterizar a las dextrinas descritas por Schardinger, encontrando monómeros de maltosa unidos por enlaces glucosídicos α -1,4. A principios de los años cincuenta, los esfuerzos se dirigieron a la elucidación de las propiedades fisicoquímicas de las CDs,^{9,10} derivando después un conjunto de parámetros estructurales para las α , β y γ -ciclodextrinas. Fue hasta 1953 que la publicación de la patente por Freudenberg, Cramer y Plieninger,¹⁰ describieron los aspectos más importantes sobre las CDs, en relación a la caracterización y aplicación de éstos macrociclos en formulaciones usando fármacos, evaluando sus propiedades empleándolos como agentes acomplejantes de diversos compuestos. Algunas propiedades de estos compuestos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros moleculares de α -, β - y γ -Ciclodextrinas.¹

	α -CD	β -CD	γ -CD
Residuos de glucosa	6	7	8
Peso molecular	973	1135	1297
Solubilidad (g/100ml) 25°C	14.5	1.85	23.2
Diámetro de la cavidad (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Altura del cono (Å)	7.9 \pm 0.1	7.9 \pm 0.1	7.9 \pm 0.1
$[\alpha]_D$ 25°C	150 \pm 0.5	162.5 \pm 0.5	177.4 \pm 0.5
Constante de difusión a 40°C	3.443	3.224	3.000
pK (por potenciometría) a 25°C	12.332	12.202	12.081
Contenido de agua (% peso)	10.2	13.2-14.5	8.13-17.7
Formación de cristales (en agua)	Placas hexagonales	Paralelogramos monoclinicos	Prismas cuadráticos
Apariencia	Polvos blancos cristalinos	Polvos blancos cristalinos	Polvos blancos cristalinos

El acoplamiento específico de monómeros de glucosa con tres grupos OH (dos de tipo secundario y uno de tipo primario) le da a las CDs una estructura molecular cónica rígida con un hueco en su interior de volumen particular, el cual se observa en la figura 2.

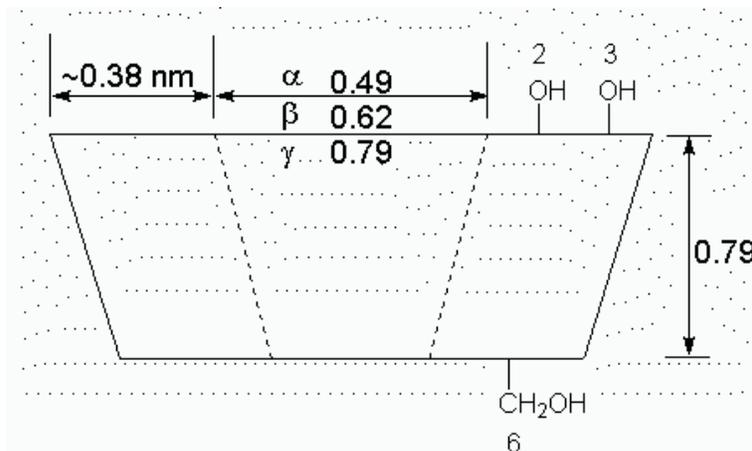


Figura 2. Representación de algunos parámetros como altura, diámetro interno y periferia de la cavidad en las CDs (todas las cantidades están en nm).

La naturaleza hidrófoba de la cavidad interna, favorece la posibilidad de acomplejar una gran variedad de moléculas "huésped" (por ejemplo, compuestos aromáticos, alcoholes, sales y haluros de hidrógeno, ácidos grasos y otros ésteres). Debido a esta peculiar estructura,¹¹ las CDs pueden hospedar distintos compuestos formando complejos de inclusión cuya estequiometría más usual es 1:1. Uno de los criterios en la formación de los complejos es que las moléculas huésped deben satisfacer el tamaño, para poder insertarse en la cavidad de la ciclodextrina y formar un complejo de inclusión.

Adicionalmente, la cavidad de la ciclodextrina es poco polar y puede estar ocupada por moléculas de agua. Las cuales son energéticamente desfavorecidas debido a las interacciones polar-no polar, y de aquí la facilidad para sustituir éstas

moléculas de agua por un huésped determinado, que en principio deberá ser menos polar que el agua y tener un tamaño de entre 4.7-5.3 Å para que pueda insertarse en la cavidad de la CD.

El volumen aparente de las CDs determinado por las mediciones de la densidad en soluciones acuosas concuerda con el calculado por métodos de modelado molecular, los cuales indican que el agua penetra en la cavidad fácilmente.¹¹ Generalmente se asume que la molécula huésped se une a la CD formando un complejo de inclusión limitado por (i) requerimientos estéricos, (ii) efectos hidrofóbicos, o (iii) factores entrópicos relacionados a la liberación de agua desde la cavidad de la CD.¹² Una vez que se ha formado el complejo, se ven significativamente modificadas las propiedades fisicoquímicas del sustrato.^{13,14}

1.2. Aplicaciones e importancia

La característica de formar complejos de inclusión estables sobre la cavidad hidrofóbica permite que las CDs tengan una multitud de aplicaciones en farmacología, biotecnología, tecnología de alimentos, cosmética, catálisis, química analítica, etc. Además, el hecho de que pueda sintetizarse una gran cantidad de derivados sobre los grupos hidroxilo primarios o secundarios permite ampliar el número de aplicaciones de esta familia de compuestos.

En la industria farmacéutica las CDs han sido principalmente usadas como agentes complejantes, incrementando la solubilidad en agua de fármacos poco solubles y elevando su estabilidad y biodisponibilidad. Además, pueden ser usadas para reducir la irritación gastro-intestinal u ocular, reducir o eliminar olores y sabores desagradables, prevenir las interacciones fármaco-fármaco o fármaco-excipientes, o incluso convertir aceites y fármacos líquidos en polvos microcristalinos o amorfos.¹³

La principal ventaja de emplear compuestos de inclusión con CDs en fármacos, alimentos, cosméticos y artículos de tocador es la protección de los ingredientes activos en contra de la oxidación, reacciones inducidas por la luz, termosensibilidad, pérdida por evaporación y sublimación, eliminación o reducción de sabores indeseables u olores, contaminación microbiológica o por otros componentes indeseables.

Dentro de los múltiples usos de las CDs se encuentra su participación como medio de separaciones químicas, especialmente en la separación quiral. Las CDs pueden ser usadas en la cromatografía de líquidos como parte de la fase móvil. Otra alternativa es que la CD sea absorbida o químicamente enlazada a la fase estacionaria de una cromatografía en columna y de igual forma realizar una separación diferencial del analito. En otras palabras se evalúan aspectos del reconocimiento molecular de las CDs frente a un sustrato en particular.

Como resultado del interés comercial, las CDs han sido frecuentemente usadas como objetos de estudio de las interacciones moleculares por lo que son una de las moléculas más estudiadas en el campo de la Química Supramolecular.¹³ Ya que la química de estos macrociclos ofrece información valiosa para el estudio de interacciones no covalentes, además estos sistemas han despertado un gran interés que se refleja en múltiples estudios experimentales y teóricos.

1.3. Estudios Teóricos Previos

Desde 1970,¹⁵ cuando se publicó el primer estudio computacional “moderno” de las CDs, el desarrollo tecnológico de software y hardware ha hecho posible hacer cálculos teóricos cada vez más precisos. Dado que no era del todo claro que los resultados de espectroscopía de RMN y de dispersión de rayos X representaran estructuras simétricas en forma de cono truncado o toroide, investigadores como Lipkowitz^{16,17} se dieron a la tarea de dar una interpretación a la simetría de las

CDs realizando estudios de mecánica molecular (MM) sobre un gran número de conformaciones, usando los campos de fuerza MM2 y AMBER.¹⁸ En estos estudios se encontraron que las CDs son una clase de compuestos sumamente flexibles y sus estructuras aparentemente simétricas (como se expone en la literatura) deben ser consideradas sólo como estructuras promedio en el tiempo. Ya que muchos de los sistemas reportados en la base de datos de Cambridge (CSDB) de 1990 se encontraban en estados conformacionales de alta energía. Factores tales como el tipo de celda cristalina, iones, moléculas huésped, la manera en como fue tratada la muestra durante la formación del complejo y el agua de hidratación, tienden a distorsionar la relativa flexibilidad de los macrociclos desde su conformación de mínima energía, por lo que es posible encontrar algunos errores al modelar la estructura a partir de métodos teóricos.

Estudios computacionales sobre α -, β - y γ -CD permetiladas,¹⁹ empleando MM y métodos semiempíricos^{20,21} determinaron que la alquilación siempre tiende a incrementar la apertura de la cavidad y el diámetro interno de CD.

En el grupo de Myles,²² donde trataban de predecir estructuras y energías de complejos de inclusión con β -CDs, se encontró que la conformación de la β -CD no es significativamente afectada por moléculas huésped. Margherits y Sinistri²³ contribuyeron con cálculos de AM1 y PM3, reportando energías de interacción entre la β -CD y agua.

Muchos de los estudios estructurales de las CDs hasta ese momento, no habían tratado el ambiente del macrociclo. Linert y colaboradores,^{24,25} estudiaron el tema de CDs solvatadas, y realizaron simulaciones de Monte Carlo con el propósito de entender las interacciones soluto-solvente presentes entre las CDs y agua.

Hasta hace algunos años la mayoría de los cálculos teóricos que se habían realizado con CDs eran a nivel de métodos semiempíricos, como CNDO²⁶⁻²⁹,

CNDO/2, AM1, PM3, MNDO y NDDO y usando métodos de MM con campos de fuerza como MM2, AMBER, UFF sin un tratamiento explícito o implícito de solvatación dado el tamaño de estos sistemas. Pero recientemente, los cálculos *ab initio* se han empezado a utilizar, aunque solo usando cálculos de un solo punto de Teoría de Hartree-Fock (HF) y Funcionales de la Densidad (TFD) sobre geometrías optimizadas con semiempíricos. Xiao-Song Li,³⁰ realizó el modelado de las CDs más sencillas (α y β -CD), optimizando sus estructuras con AM1 y PM3. Se encontró que PM3 describe mejor las CD experimentales que el método AM1. Este estudio incluye cálculos de HF/STO-3G, HF/3-21G* y HF/6-31G*; y cálculos con DFT B3LYP/3-21G* y B3LYP/6-31G* de un solo punto sobre las geometrías optimizadas con PM3.

Yao Fu y colaboradores³¹ llevaron a cabo un estudio teórico sobre complejos de inclusión de α y β -CD con cationes Li^+ , Na^+ y aniones F^- y Cl^- . Los autores realizaron optimizaciones de geometría con el método PM3 y sobre estas calcularon energías B3LYP/3-21+g(d). Para considerar el efecto del disolvente utilizaron el modelo de solvatación continuo de Onsager. Los resultados sugieren que la complejación de CDs con aniones es más favorable que con cationes. Los puentes de hidrógeno entre el anión y la cavidad de la CD fueron propuestos como el origen físico de tal comportamiento.

Como puede apreciarse, a pesar de que existe un gran número de estudios teóricos no existe una sistematización de dichos estudios y solamente se han resuelto preguntas particulares. Por otro lado, no existen optimizaciones a nivel *ab initio* de estos sistemas.

1.4. Complejos de inclusión. Interacciones intermoleculares

Es importante resumir con más detalle aquellos estudios que tratan de explicar la naturaleza de las interacciones entre las CDs y sustratos, ya que es el tema sobre el que gira esta tesis.

Algunos autores consideran que la naturaleza de las interacciones que dirigen los procesos de complejación de las CDs deben incluir interacciones electrostáticas, de van der Waals, puentes de hidrogeno y transferencia de carga. Y estas interacciones predominaran unas frente a otras de acuerdo a la naturaleza del sustrato.^{32,33}

De estudios previos se sabe que las CDs poseen un momento dipolar, determinándose que el extremo positivo de éste se encuentra en el borde que contiene los grupos OH primarios del macrociclo, y el extremo negativo del dipolo hacia el borde de los OH secundarios. Las CDs son moléculas neutras, por lo que no es posible que ocurra una interacción de tipo ión-ión durante el proceso de complejación, a menos que la CD se encuentre modificada.³⁴ De acuerdo a la naturaleza del sustrato, si este presenta carga, la interacción ión-dipolo puede tomar lugar durante la formación del complejo. Y la energía de asociación del complejo CD-ión dependerá de la magnitud de la carga del ión en particular. Para el caso de un sustrato neutro que posee un momento dipolar permanente, este se orientará de manera antiparalela a la CD, favoreciendo la estabilización del complejo determinado, y la energía de asociación será de menor magnitud que las anteriores. Por ejemplo, la interacción ión-dipolo se incrementa cuando la carga de los iones aumenta, dado lo anterior se esperaría que los dianiones, como SO_4^{2-} y CO_3^{2-} , se unieran más fuertemente a las CDs que los aniones ClO_4^- y NO_3^- . Sin embargo, si bien la complejación de las CDs con ClO_4^- y NO_3^- ha sido observada experimentalmente, no se han detectado complejos con SO_4^{2-} y CO_3^{2-} .³⁴ Esto puede deberse a que en solución acuosa el proceso de solvatación del sustrato

impide la formación del complejo con la CD. De hecho, en solución acuosa la interacción ión-dipolo con el disolvente no es favorable para la formación del complejo CD-sustrato, porque bajo estas condiciones la interacción entre el sustrato y el agua deberá ser más fuerte.

En 1987 por Chujo *et al.*, quienes calcularon el momento dipolar de CDs basándose en estructuras optimizadas con CNDO/2, obtuvieron valores muy grandes en el rango de 10 a 20 D.^{35,36,37} Por lo que se concluyó que la cavidad de la CD es altamente polarizada. Después, otros autores llevaron a cabo el estudio nuevamente y encontraron que el momento dipolar de la CD es altamente susceptible a la influencia del ambiente químico en el que se encuentre. Particularmente se obtuvieron momentos dipolares pequeños, entre 2-4 D para moléculas de CDs optimizadas por métodos semiempíricos de PM3 y con cálculos de un solo punto, como Hartree Fock con bases STO-3G, 3-21G*, 6-31G* y B3LYP con las bases 3-21G*, 6-31G*.³⁰

Dentro de los cálculos semiempíricos reportados se encuentra el CNDO/2³⁶ donde evaluaron el momento dipolar de la α -CD, del p-nitrofenol y del complejo CD-sustrato. En este estudio extendido por Sakurai,³⁵ en el cual hizo análisis del potencial electrostático de la α -CD; analizó mapas de contorno del potencial electrostático calculados con cargas atómicas derivadas de CNDO/2, en el complejo formado por α -CD con p-nitrofenol. Se encontró que el potencial electrostático máximo se encuentra en el lado de los grupos OH primarios (borde más estrecho) y el mínimo sobre el lado de los grupos OH secundarios (borde más amplio), generándose un gradiente de potencial a lo largo del eje de la cavidad dentro de la CD. El borde más estrecho, en conjunto, tiene un gran potencial electrostático positivo, mientras que del otro lado es ligeramente negativo. Por lo tanto una gran polarización electrónica es inducida en la dirección del eje de la cavidad, explicando así el momento dipolar de la α -CD (13.5 D).³⁵ Al igual que el grupo de Inoue,³⁶ Sakurai encuentra que las interacciones

electrostáticas son un factor importante de estabilización en el complejo y que los perfiles de potencial electrostático de la cavidad son altamente dependientes de la geometría del anillo.

Venanzi evaluó la flexibilidad de los enlaces glucosídicos, la orientación de los grupos hidroxilo secundarios y asignó un modelo de reconocimiento electrostático de la β -CD hacia un sustrato determinado.³⁷ Venanzi empleó un método de mecánica molecular para investigar el efecto de la sustitución de grupos OH secundarios por N-metilformamida en la conformación de la β -CD. En general, los principales rasgos del mapa de potencial electrostático de las β -CD nativas y β -CD derivadas son muy similares, adicionalmente se encontró que las β -CD no se afectan significativamente por la presencia del huésped.

De hecho, numerosos estudios han revelado que en las moléculas huésped de poca polaridad y de gran tamaño, son importantes las interacciones de tipo van der Waals sobre todo en la cavidad.³³ Algunos autores consideran que la capacidad de las CDs de formar complejos estables en disolventes orgánicos puros, como la dimetilformamida, DMSO y algunos heptanos, además de la interacción dipolo-dipolo que es la más importante, la interacción de van der Waals también es un factor adicional a considerar.

Por otro lado, el papel que juega la formación de contactos tipo puentes de hidrógeno en el proceso de complejación con CDs en solución acuosa, aún está bajo estudio, y se ha hecho gran énfasis en interpretar este enlace, como un fenómeno electrostático. Aparentemente la razón principal es que el agua puede competir con las CDs y formar puentes de hidrógeno con los sustratos. Por ejemplo, en cálculos de dinámica molecular del complejo de α -CD con p-clorofenol y ácido p-hidroxibenzoico en agua, claramente indican que el enlace de hidrógeno es raramente formado entre la CD y los sustratos, implicando que en este caso los puentes de hidrógeno no son importantes en el proceso de complejación. Tal

comportamiento ha sido reproducido a través de cálculos de métodos semiempíricos. Estos resultados indican que, aunque el OH del 4-clorofenol puede formar un puente de hidrógeno con el oxígeno glucosídico de la CD en estado sólido, en solución acuosa se favorece la formación de puentes de hidrógeno con el agua disuelta.²⁸

Como puede verse en estos estudios, la descripción de la naturaleza de las interacciones entre la CD-sustrato en los complejos de inclusión depende del tipo de sustrato con el que interactúe la CD para formar el complejo. Así los métodos teóricos usados hasta ahora para la optimización de las α -ciclodextrinas como complejos de inclusión, han sido principalmente por métodos semiempíricos y de mecánica molecular mientras que en métodos *ab initio* sólo se han usado en cálculos de un solo punto. Es por eso que en este trabajo se recurre a métodos de la Teoría de Funcionales de la Densidad. Empleando usa al potencial electrostático para analizar la interacción entre la α -ciclodextrina y algunos sustratos. Para tratar el caso de la interacción ion-dipolo se consideraron sustratos cargados. Por otro lado se seleccionó un sustrato neutro con momento dipolar permanente, la dimetilformamida, con el objetivo de observar el efecto de la interacción dipolo-dipolo.

Capítulo 2. Metodología

Para iniciar nuestro estudio se seleccionó la geometría experimental de la α -CD,³⁸ de la Base de Datos de Cambridge (versión de Noviembre de 2004)³⁹ usando el programa ConQuest v2.25.⁴⁰ De todas las moléculas presentes en ésta base de datos, se seleccionó una cuya geometría tuviese la mínima perturbación, es decir que ninguna molécula incluyendo el agua, estuviese a menos de 10 Å de distancia. Con el fin de reproducir la geometría experimental se realizó la optimización usando TFD con dos aproximaciones al funcional de intercambio y correlación: un local (LDA) y otro corregido por gradientes (BLYP) con la base DZVP/A1⁴¹. Para más detalle de estas aproximaciones puede consultarse el apéndice A y las referencias ahí citadas.

Sobre las geometrías optimizadas y la experimental, se calculó el potencial electrostático⁴² usando la misma metodología de la optimización, y a partir de esto seleccionar el funcional que mejor describa la geometría experimental de acuerdo al análisis de esta propiedad.

Para poder observar la descripción de las interacciones de tipo no covalentes que se encuentran presentes en la α -CD y sus complejos, se tomaron como modelo al dímero de agua y algunos conformeros del aducto etanol-metanol, moléculas que serán muy útiles en nuestro estudio y que por suerte han sido bien estudiadas.⁴³

Estos sistemas fueron optimizados y su potencial electrostático evaluado con los funcionales antes descritos, con el objetivo de analizar tal propiedad preferentemente sobre los contactos tipo puentes de hidrógeno y compararlos con las descripciones del potencial electrostático sobre la α -CD y sus complejos de inclusión.

Para analizar la naturaleza de las interacciones entre la α -CD y algunos huéspedes se calcularon las geometrías, energías de complejación y potenciales electrostáticos de la α -CD formando los complejos con los sustratos Na^+ , F^- , CO_3^{2-} y dimetilformamida (DMF). Se eligieron estos sustratos con el fin de estudiar la interacción tanto con especies cargadas como con una molécula neutra. En este último caso también se desea analizar la presencia de contactos tipo puentes de hidrógeno en la α -CD y la DMF.

Con el propósito de encontrar los sistemas de mínima energía para los complejos, se realizó un muestreo en una región de la CD en particular. Se mantuvo fija la geometría del macrociclo, e hizo pasar al sustrato a lo largo del eje que cruza verticalmente la cavidad de la CD. Se hicieron cálculos de energía del complejo CD-sustrato en 7 posiciones diferentes a lo largo de ese eje. Una vez detectado un mínimo en esta trayectoria, se realizó una optimización completa de los complejos con el funcional BLYP/DZVP/A1. Después se calculó el potencial electrostático de

cada complejo, con el fin de observar los cambios en esta propiedad frente a un sustrato de diferente naturaleza.

Para los complejos de α -CD con Na^+ , F^- , CO_3^{2-} y DMF se evaluaron las energías de asociación, de acuerdo a la siguiente expresión, $\Delta E = E_{\text{complejo}} - [E_{\text{CD}} + E_{\text{sustrato}}]$ a través de las optimizaciones de cada término aplicando los dos funcionales antes mencionados.

Todos los cálculos de optimización se realizaron con el programa NWChem v4.5.⁴⁴ Los potenciales electrostáticos calcularon con Gaussian v98. Los mapas en tres dimensiones y diagramas de contorno que representan el potencial electrostático se obtuvieron con los programas gopenmol v2.20⁴⁵ e Insigth II v4.0.0.⁴⁶

Capítulo 3. Discusión y análisis de resultados

3A. Análisis geométrico de la α -ciclodextrina

Con el objeto de comparar las geometrías optimizadas con LDA y BLYP, con la base DZVP/A1 en la figura 3.1 se presenta la sobreposición del esqueleto de cada una de éstas con la geometría experimental.

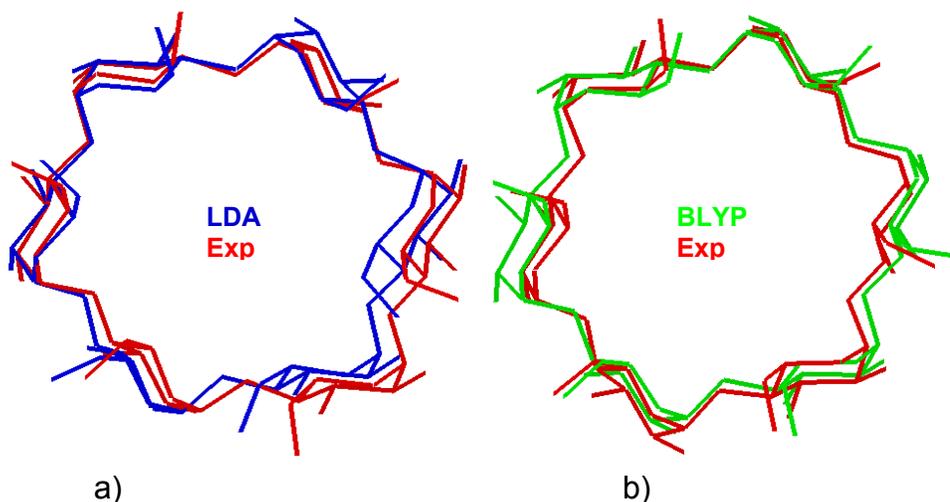


Figura 3.1. Comparación de las geometrías optimizadas y experimental; a) Experimental (rojo) y LDA (azul). b) Experimental (rojo) y BLYP (verde)

Es fácil observar en la figura 3.1 las diferencias entre la geometría experimental y la geometría optimizada con LDA. Se observa que estas diferencias se presentan debido a las conformaciones que los grupos OH primarios y secundarios adquieren una vez que se optimizan con los métodos propuestos. En el caso de la geometría optimizada con LDA, se acortan distancias modificando la forma de cono del macrociclo por una conformación más cilíndrica. Por el contrario en la geometría optimizada con BLYP, se parece más a la experimental ya que no es tan evidente el cambio en la forma de la CD.

Los grupos OH primarios que poseen las CD, dadas las condiciones de distancia y ángulos, forman puentes de hidrógeno O-H...O. Por esta razón, las diferencias observadas pueden ser atribuidas a que los dos métodos de TFD empleados, están describiendo de manera diferente las interacciones presentes en esta zona. En la Tabla 3.1, se reportan distancias y ángulos de los contactos O-H...O presentes en cada una de las geometrías. Los criterios que se tomaron en cuenta para establecer la presencia de un contacto intramolecular de tipo puente de hidrógeno son distancia H...O de 1.5-2.3 Å y ángulo O-H...O entre 130-180°. ⁴³

En general, los contactos tipo puente de hidrógeno encontrados se dan entre el oxígeno donador de electrones proveniente de los OH secundarios y en menor cantidad OH primarios, con el hidrógeno del OH secundario adyacente del macrociclo. Sin embargo, en la geometría optimizada con LDA también se observan contactos tipo puente de hidrógeno entre oxígeno glucosídico y los hidrógenos de un OH de tipo primario.

Tabla 3.1. Comparación de los parámetros geométricos de los contactos tipo puente de hidrógeno O-H...O para la α -CD experimental y optimizadas con BLYP/DZVP/A1.

	d H...O (Å)			d O...O (Å)			Ángulo OH...O (°)		
	Exp	LDA	BLYP	Exp	LDA	BLYP	Exp	LDA	BLYP
1	1.72	1.92	2.01	2.67	2.89	2.97	162.8	163.2	162.6
2	1.86	1.93	2.06	2.82	2.89	3.01	165.7	160.2	160.1
3	1.95	1.94	2.01	2.89	2.91	2.97	162.7	162.0	162.2
4	1.87	1.94	2.12	2.84	2.86	3.06	172.4	153.6	157.4
5		1.92	2.09		2.86	3.06		154.4	166.4
6		1.83	2.09		2.78	3.01		158.0	154.9
*7		1.82			2.76			157.5	
*8		1.83			2.77			156.3	

* formación del puente de hidrógeno con oxígeno glucosídico y OH primario

Como puede verse en la Tabla 3.1, en general, las distancias H...O y O...O son más cortas en la geometría experimental que en las optimizadas con LDA y BLYP.

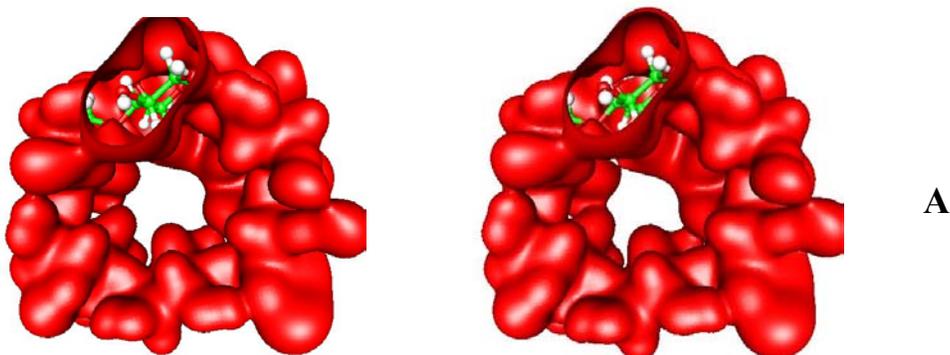
La comparación entre los métodos de TFD muestra que la geometría LDA presenta distancias más cortas para el contacto tipo puente de hidrógeno que las obtenidas con BLYP. Esta observación está de acuerdo con el comportamiento conocido para el potencial de intercambio y correlación local, que tiende a sobreestimar las interacciones tipo puente de hidrógeno. De hecho en la geometría LDA se presentan cuatro puentes de hidrógeno más, que en la estructura experimental. Para el caso de la geometría obtenida con el funcional de intercambio y correlación BLYP aparecen dos puentes de hidrógeno más, con respecto a la geometría experimental. En los ángulos O-H...O del puente de hidrógeno, los valores son similares, aunque la geometría experimental muestra ángulos en general más abiertos con respecto a los métodos de TFD.

3.B Potencial electrostático de la α -CD

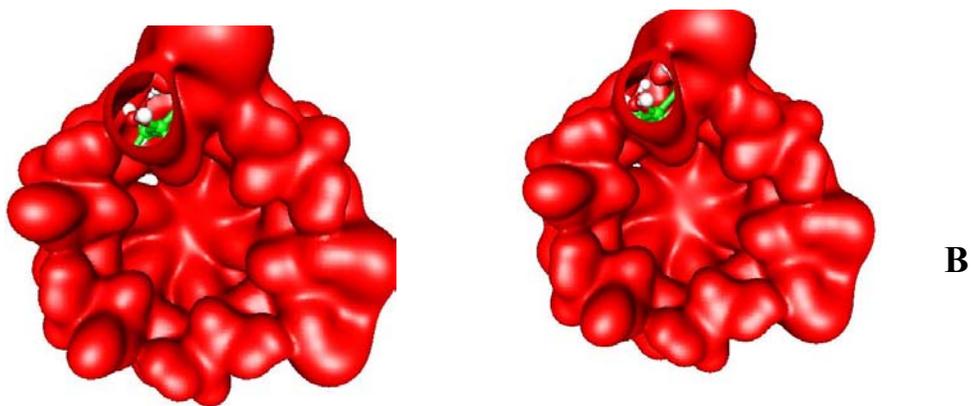
Debido que la α -CD es una molécula polar y que puede presentar interacciones electrostáticas con algunos sustratos cargados, se propone utilizar al potencial electrostático como herramienta principal del análisis en este trabajo. Por lo tanto es importante calibrar la metodología a utilizar para el cálculo de esta propiedad.

En las figuras 3.2 y 3.3 se muestra la comparación del potencial electrostático calculado con los métodos de TFD para la α -CD en las geometrías experimental y optimizadas con LDA y BLYP. De acuerdo con éstas figuras, para una misma geometría no existen diferencias significativas en el potencial electrostático calculado con diferentes funcionales de intercambio y correlación.

Geometría Experimental



Geometría optimizada con LDA



Geometría optimizada con BLYP

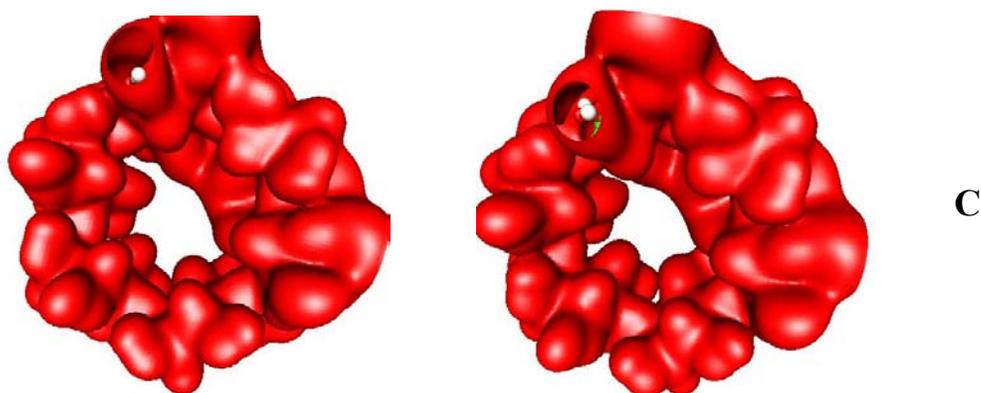
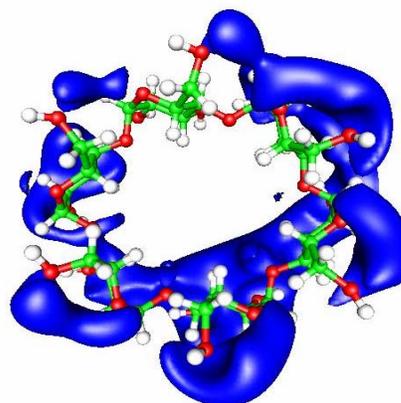
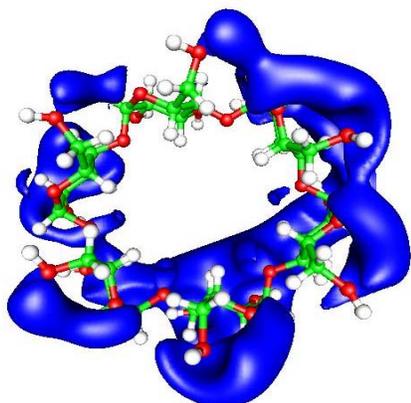


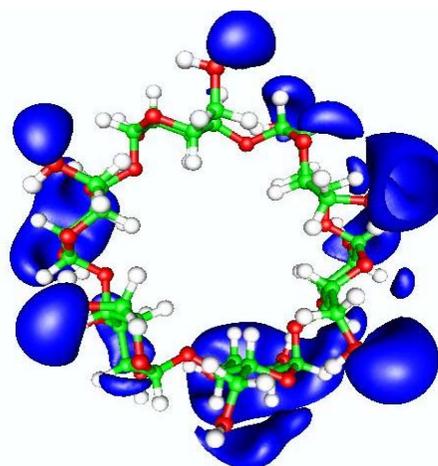
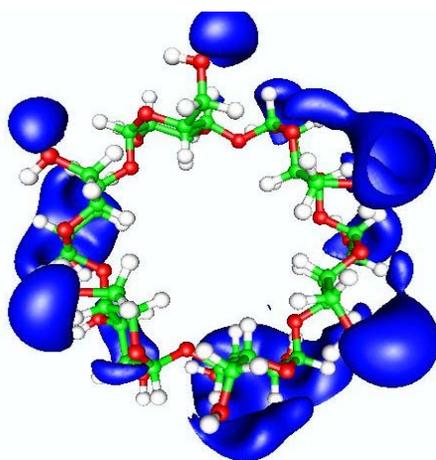
Figura 3.2. Contribución positiva al potencial electrostático calculado con diferentes métodos, a una isosuperficie de 0.03 u.a. Las figuras de la columna de la izquierda muestran el potencial electrostático calculado a nivel LDA y las de la derecha BLYP. Ambos cálculos con la base DZVP/A1.

Geometría Experimental



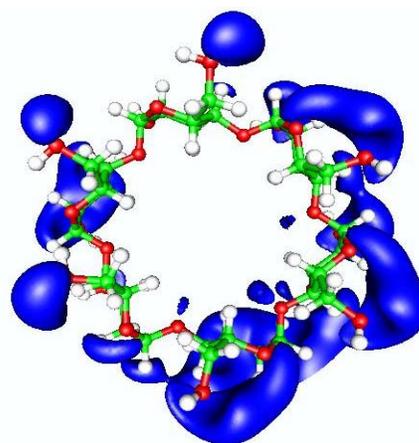
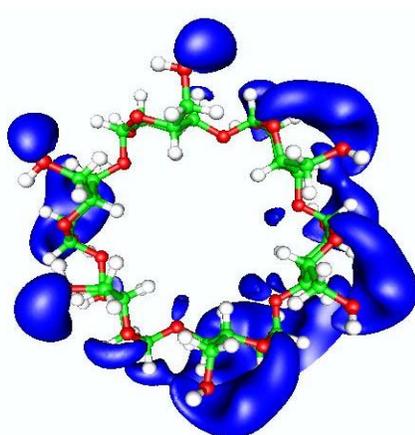
A

Geometría optimizada con LDA



B

Geometría optimizada con BLYP



C

Figura 3.3. Contribución negativa al potencial electrostático calculado con diferentes métodos, a una isosuperficie de -0.03 u.a. Las figuras de la columna de la izquierda muestran el potencial electrostático calculado a nivel LDA y las de la derecha BLYP. Ambos cálculos con la base DZVP/A1.

Sin embargo, cuando se compara el potencial electrostático evaluado en diferentes geometrías (ver figuras 3.2B y 3.2C, por ejemplo), entonces se ven claramente las diferencias atribuidas al método utilizado en la optimización de geometría, particularmente sobre la región de la cavidad. Analizando las regiones positivas mostradas en la figura 3.2, se observa que la mejor descripción del potencial electrostático en la cavidad del macrociclo experimental, se logra usando la optimización de la geometría con el método BLYP, ya que en la geometría optimizada con LDA existe una dispersión mayor de la contribución positiva al potencial electrostático sobre la parte más estrecha de la cavidad de la molécula (figura 3.2B). La contribución negativa al potencial electrostático de la figura 3.3B y 3.3C es prácticamente igual, con ambos funcionales, observándose cierta localización de electrones especialmente hacia el borde más amplio de la CD. Debido a lo anterior, se puede deducir que la descripción del potencial electrostático es la misma para una geometría dada, independientemente del método de TFD, sin embargo es mucho más dependiente de la geometría utilizada para el cálculo de tal propiedad.

Además, en todas las geometrías evaluadas, en la isosuperficie positiva del potencial electrostático es observada principalmente en la parte más estrecha del cono que forma la estructura tridimensional de la α -CD y la isosuperficie negativa se encuentra distribuida hacia el borde más amplio donde se encuentran los OH secundarios, lo que está de acuerdo con estudios previos.^{35, 36} Por lo que es lógico pensar que, si colocamos una especie cargada ya sea positiva o negativamente y la interacción es principalmente del tipo ón-dipolo, y ésta interaccionará en la contraparte del potencial electrostático de la α -CD. Este proceso puede conducir a un rearrreglo de la distribución del potencial en la α -CD (ver figura 3.4) modificando las contribuciones tanto positivas como negativas una vez que un determinado sustrato es insertado en la cavidad.

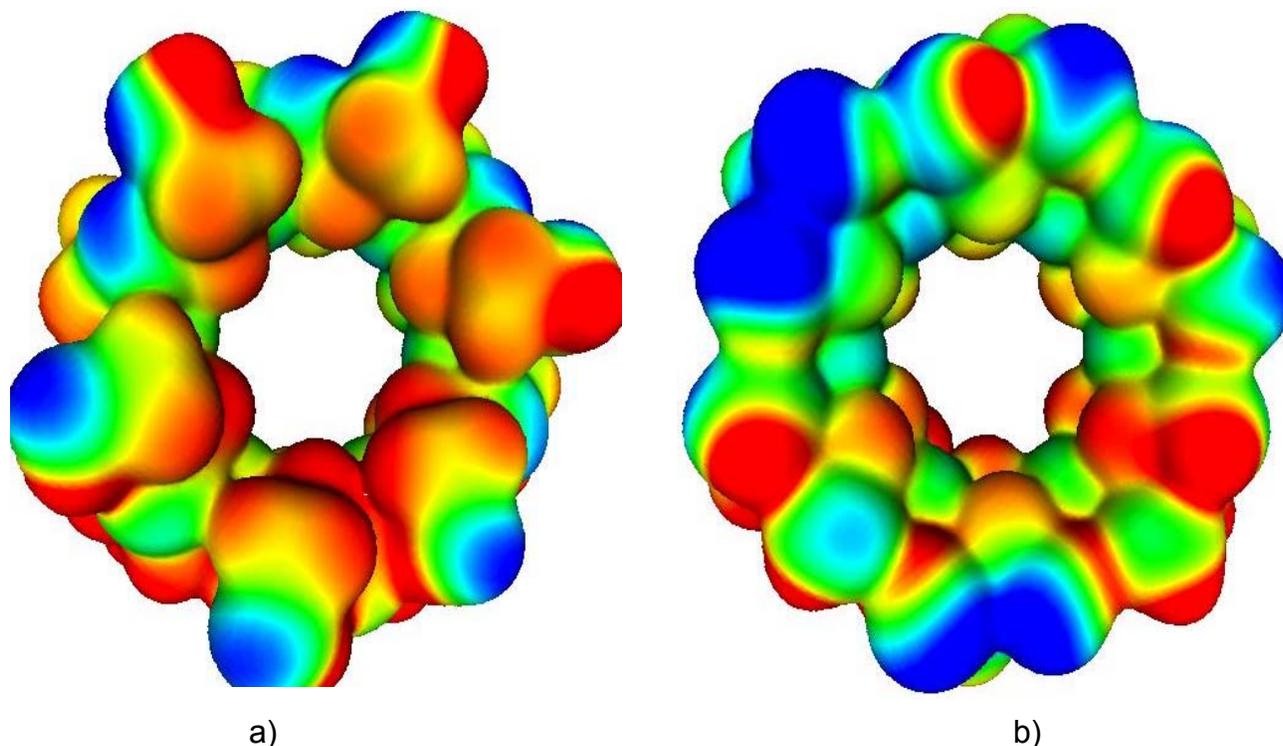


Figura 3.4. Potencial electrostático de α -CD mapeado sobre una isosuperficie de la densidad electrónica de valor 0.003 u.a. El rango de valores del potencial electrostático es de -0.05 (en azul) y 0.05 u.a. (en rojo). a) Vista desde el borde más estrecho (orientación hacia los OH primarios), b) vista desde el borde más amplio (orientación hacia los OH secundarios).

Analizando la figura 3.4, donde se representan la densidad electrónica y el potencial electrostático del sistema con el propósito de observar a través de un código de colores (de azul al rojo), se observan las regiones de la CD que son susceptibles de interactuar con un sustrato cargado. Como se puede observar en la figura 3.4a, en la parte más estrecha del cono, principalmente de color rojo, predomina la zona positiva, debido a que la mayoría de los hidrógenos de los OH primarios están orientados hacia la cavidad. En la figura 3.4b, que muestra el borde más amplio de la CD, observamos regiones de mayor tamaño en color azul, debidas a los pares libre de los oxígenos y la forma en como están orientados los OH secundarios. Incluso es posible observar capas internas en la cavidad que indican las contribuciones positivas de hidrógenos y negativas de los oxígenos glucosídicos, las cuales son las responsables de las interacciones con los sustratos iónicos cuando se lleva a cabo el proceso de complejación. La forma en como se distribuyen los colores rojo y azul en la isosuperficie nos permite predecir que la dirección del

momento dipolar apunta hacia el borde más amplio de la cavidad de la CD, y que cualquier sustrato con momento dipolar permanente se colocará de forma antiparalela favoreciendo la estabilización del complejo CD-sustrato.

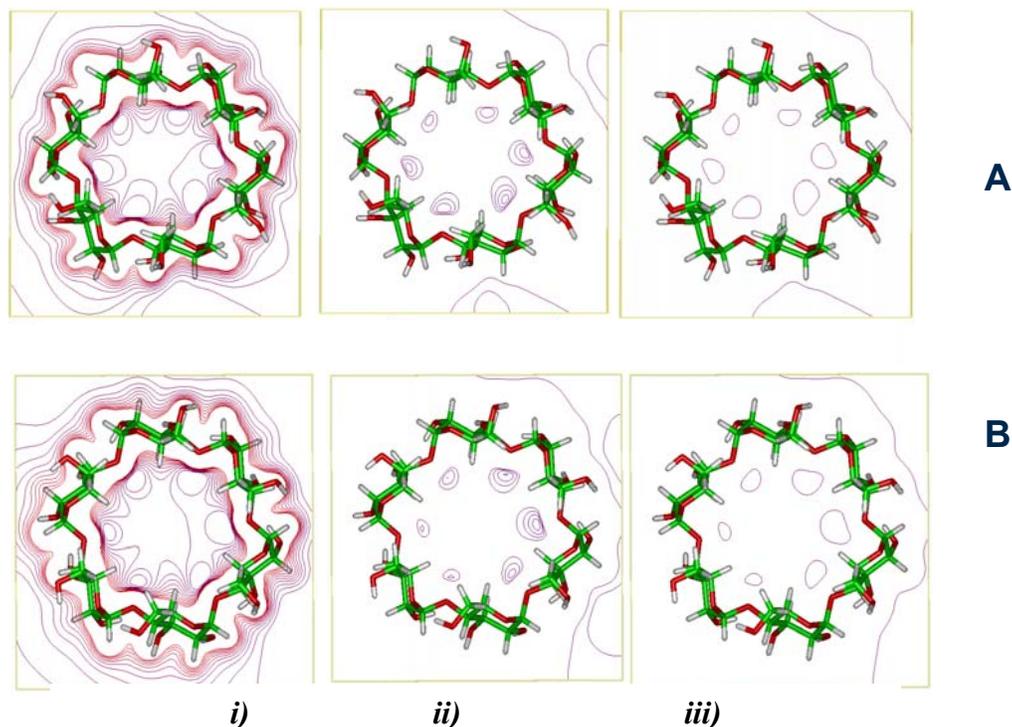


Figura 3.5. Diagrama de contornos del potencial electrostático para las geometrías de la α -CD, **A** experimental y **B** optimizada con BLYP/DZVP/A1, dibujadas en la porción media de la CD en una escala de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . i) Contribución positiva, ii) contribución negativa, iii) cero.

La similitud en la descripción del potencial electrostático entre la geometría experimental y la BLYP puede apreciarse mejor en la figura 3.5, la cual describe esta propiedad en un diagrama de contornos sobre un plano que atraviesa horizontalmente el centro de la cavidad. La región correspondiente a la contribución positiva, se observa en la primera columna de la figura 3.5 de forma dispersa alrededor del macrociclo, así como en el interior de la cavidad. Es importante notar, que en este plano, existen contornos negativos debido a los pares libres de electrones sobre los oxígenos glucosídicos en el interior del anillo, lo que podría sugerir posibles contactos para especies positivas en el proceso de complejación.

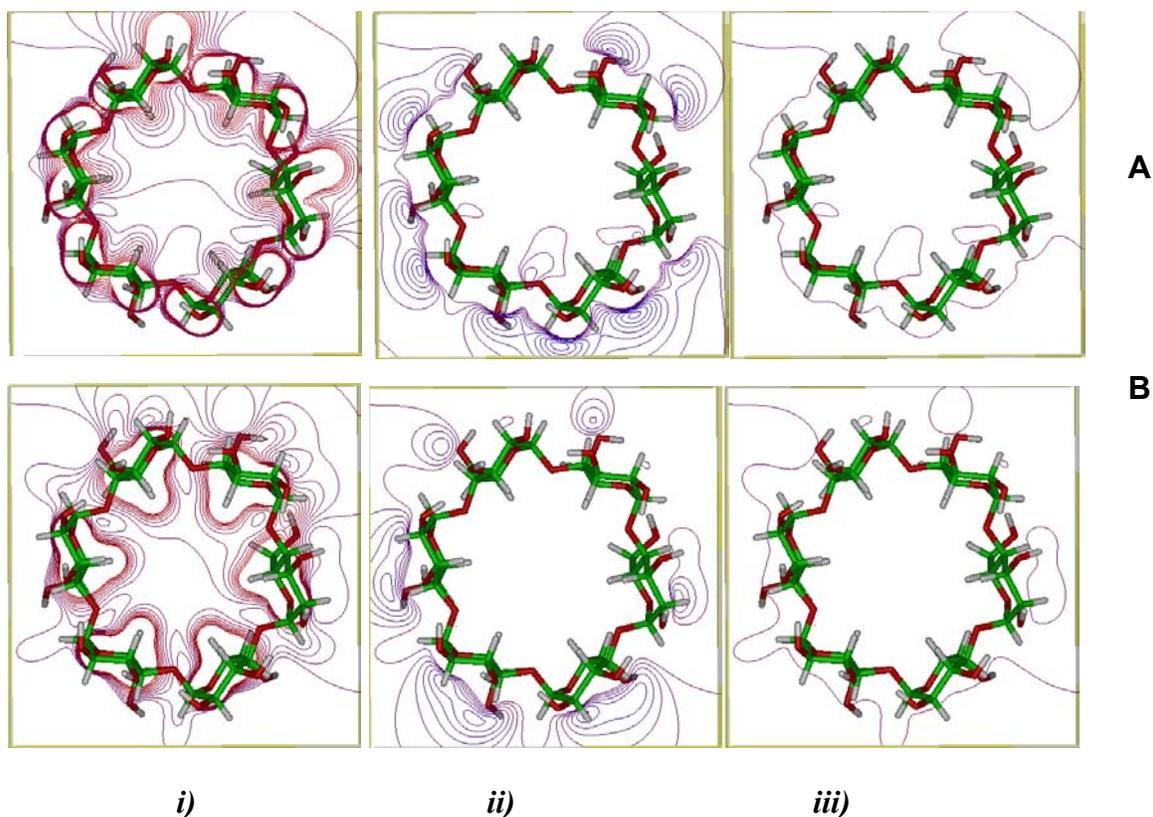


Figura 3.6. Diagrama de contornos del potencial electrostático para las geometrías BLYP/DZVP/A1 de la α -CD, en una escala de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . **A** borde superior y **B** borde inferior; i) contribución positiva, ii) contribución negativa, iii) cero.

Con el objetivo de visualizar el potencial electrostático en diferentes regiones de la α -CD, en la figura 3.6 se presentan los diagramas de contorno para esta propiedad en el borde más amplio (A) y más estrecho (B). En la figura 3.6Aii se muestra la región dibujada en el borde más amplio, donde es posible observar algunos contornos negativos dentro de la cavidad y que al compararlo con la figura 3.6Bii, tales contornos no existen, debido a que es aquí en el borde estrecho de la α -CD, donde la región positiva contribuye en mayor proporción. Dada esta descripción del potencial electrostático para cada isosuperficie del cono de la estructura tridimensional de la CD, es posible predecir donde se colocará cada sustrato de acuerdo a su naturaleza iónica para formar complejos de inclusión. Un sustrato con

carga positiva preferirá colocarse cerca del borde más amplio, y otro con carga negativa en el borde más estrecho del cono.

La distribución asimétrica de las isosuperficies negativas del potencial electrostático sugiere la presencia de un momento dipolar en la α -CD. El momento dipolar calculado para la molécula de la α -CD en este trabajo, con el método BLYP/DZVP/A1 es 10.8 D, superior a la del agua empleando el mismo método (2.2 D), por lo que podemos decir que nuestra molécula es muy polar.

3. C. Complejos de α -CD (Geometrías y energías de complejación)

Como se mostró en la sección anterior, el potencial electrostático puede ser útil en el análisis de las interacciones no covalentes que pueden presentarse en los complejos que forman las CDs. En este trabajo llevamos a cabo optimizaciones con TFD para los complejos formados por α -CD y el catión Na^+ , el anión F^- , el dianión CO_3^{2-} y la dimetilformamida (DMF), con los mismos funcionales de intercambio y correlación empleados para la α -CD libre. Sobre las geometrías optimizadas de los complejos se calculó el potencial electrostático.

Con el objetivo de localizar un mínimo para los complejos aquí estudiados y a causa del gran tamaño de éstos sistemas, se propuso realizar un muestreo de geometrías restringido a lo largo del eje vertical que atraviesa el centro de la cavidad de la CD. Se evaluaron las energías del complejo en siete posiciones igualmente distribuidos a lo largo de este eje. Los resultados de esta búsqueda para el complejo α -CD- F^- se muestran en la figura 3.7.

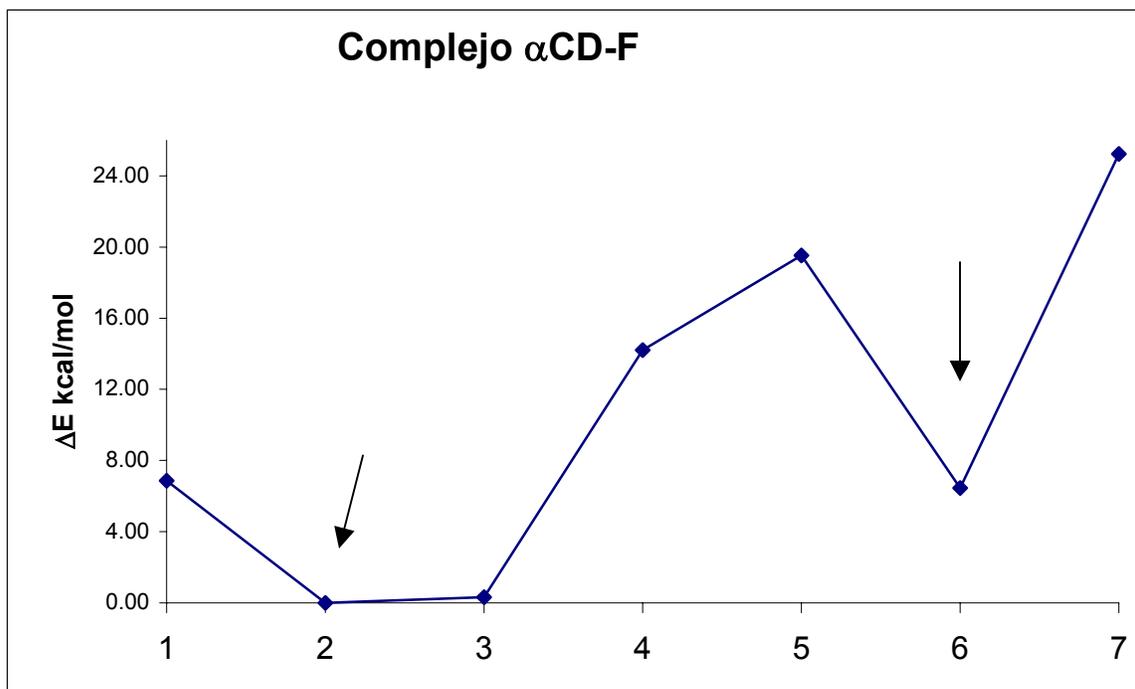


Figura 3.7. Diferencias de energías relativas para los conformeros de α -CD-F⁻ obtenidas con cálculos de un solo punto a lo largo del eje que atraviesa por el centro la cavidad de la α -CD usando el método BLYP/DZVP/A1. Se usó cada punto con líneas sólo para facilitar la localización de los conformeros de mínima energía y quedan indicados con flechas. El punto número 1 corresponde al borde más estrecho y el 7 al borde más amplio de la CD.

Para el caso del complejo con fluoruro, como puede verse en la figura 3.7, existen dos puntos que corresponden a una geometría de mínima energía. Por lo que se seleccionaron los sistemas 2 y 6 para realizar una optimización completa. Se encontró que al optimizarse ambos evolucionaron a un mismo conformero de mínima energía y de idéntica geometría. El conformero de mínima energía se presenta en la figura 3.8.

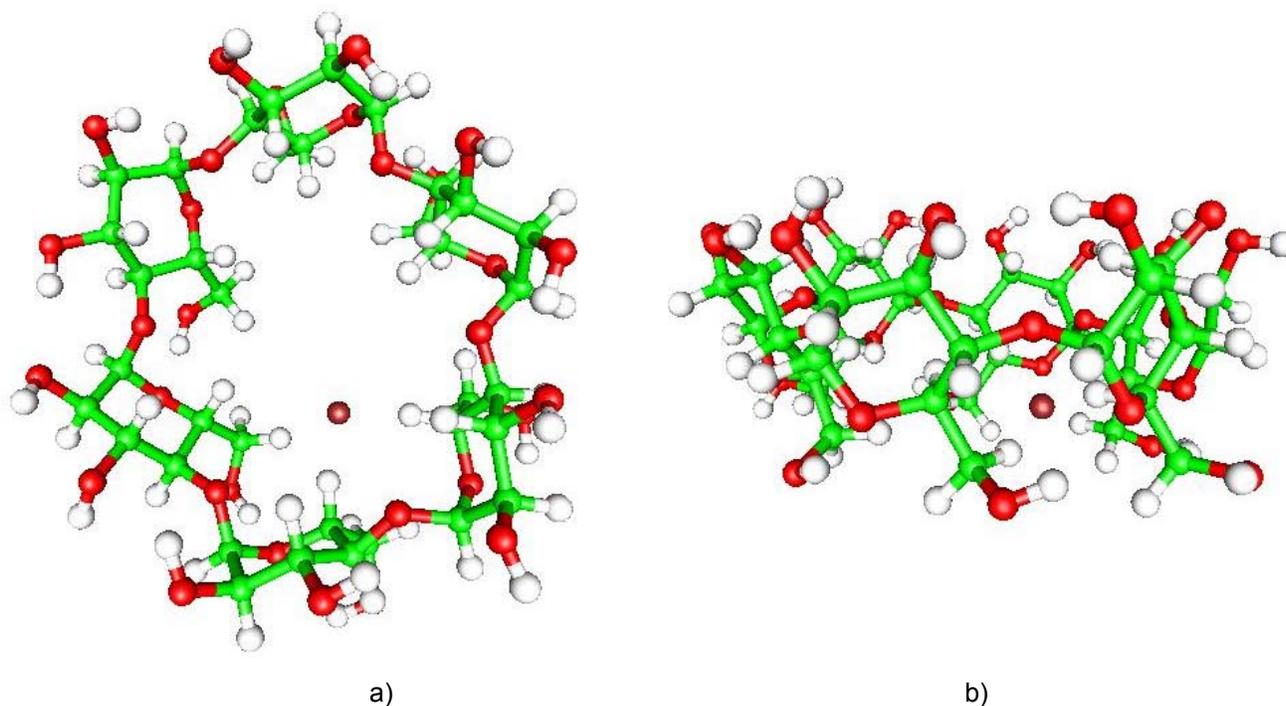


Figura 3.8. Geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1 del complejo α -CD con el anión fluoruro, a) vista superior b) vista lateral

Como puede verse, la figura 3.8 la presencia del anión sobre la α -CD hace que se modifique la geometría del macrociclo particularmente en la isosuperficie donde se ubica el fluoruro, que corresponde al borde más estrecho de la α -CD (ver figura 3.4). Las distancias a las que encuentra el fluoruro con los hidrógenos más cercanos de la CD se encuentran en un rango de 2.1-2.4 Å y con ángulos de 134.6-170.4° lo que nos hace pensar que existe interacción débil tipo puente de hidrógeno. En la geometría obtenida en nuestro estudio, el fluoruro se sitúa en la parte más estrecha de la CD. Recordemos que en este borde predomina la contribución positiva al potencial electrostático y dada la naturaleza negativa del ión, era de esperarse que el anión se colocara en esta zona (ver figura 3.8).

Yao Fu y colaboradores³¹ llevaron a cabo un estudio teórico sobre complejos de inclusión de α y β -CD con los cationes Li^+ , Na^+ y aniones F^- y Cl^- . Estos autores realizaron optimizaciones de geometría con el método PM3, y sobre éstas calcularon energías de interacción entre las α y β -CD y las especies cargadas (cationes Li^+ , Na^+ y aniones F^- y Cl^-) con B3LYP/3-21+g(d). La geometría PM3 que ellos reportan para el complejo de fluoruro, muestra puentes de hidrógeno que distorsionan considerablemente la geometría de la CD, pero que al no disponer de los datos estructurales de los autores, no es posible dar una estimación de cuanto es la distorsión que presenta el macrociclo con respecto a nuestros resultados.

Para el complejo con ión sodio, se realizó el mismo procedimiento, y el muestreo de geometrías restringido para éste complejo se muestra en la figura 3.9.

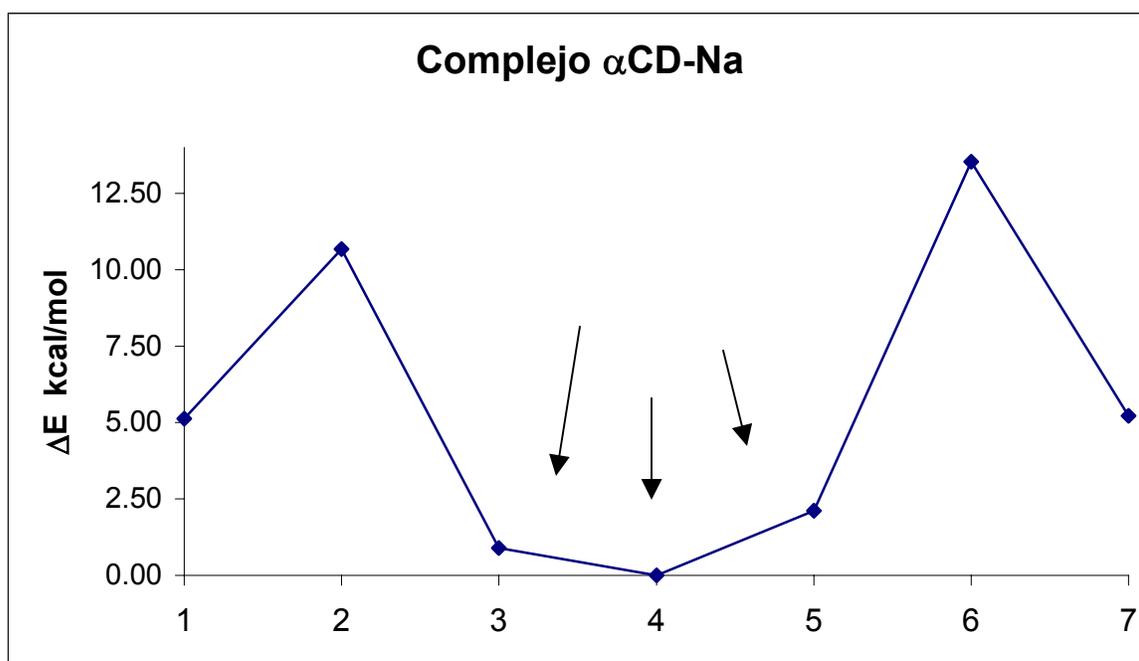


Figura 3.9. Diferencias de energías entre los diferentes conformeros de α -CD- Na^+ obtenidas con cálculos de un solo punto a lo largo del eje que atraviesa por el centro la cavidad de la α -CD usando el método BLYP/DZVP/A1. Se usó cada punto con líneas sólo para facilitar la localización de los conformeros de mínima energía y quedan indicados con flechas. El punto número 1 corresponde al borde más estrecho y el 7 al borde más amplio de la CD.

Después de reoptimizar las geometrías de los puntos 3, 4 y 5 representados en la figura 3.9, se encontró que los tres sistemas llegaron a la misma geometría. La geometría más estable para el complejo α -CD- Na^+ se presenta en la figura 3.10.

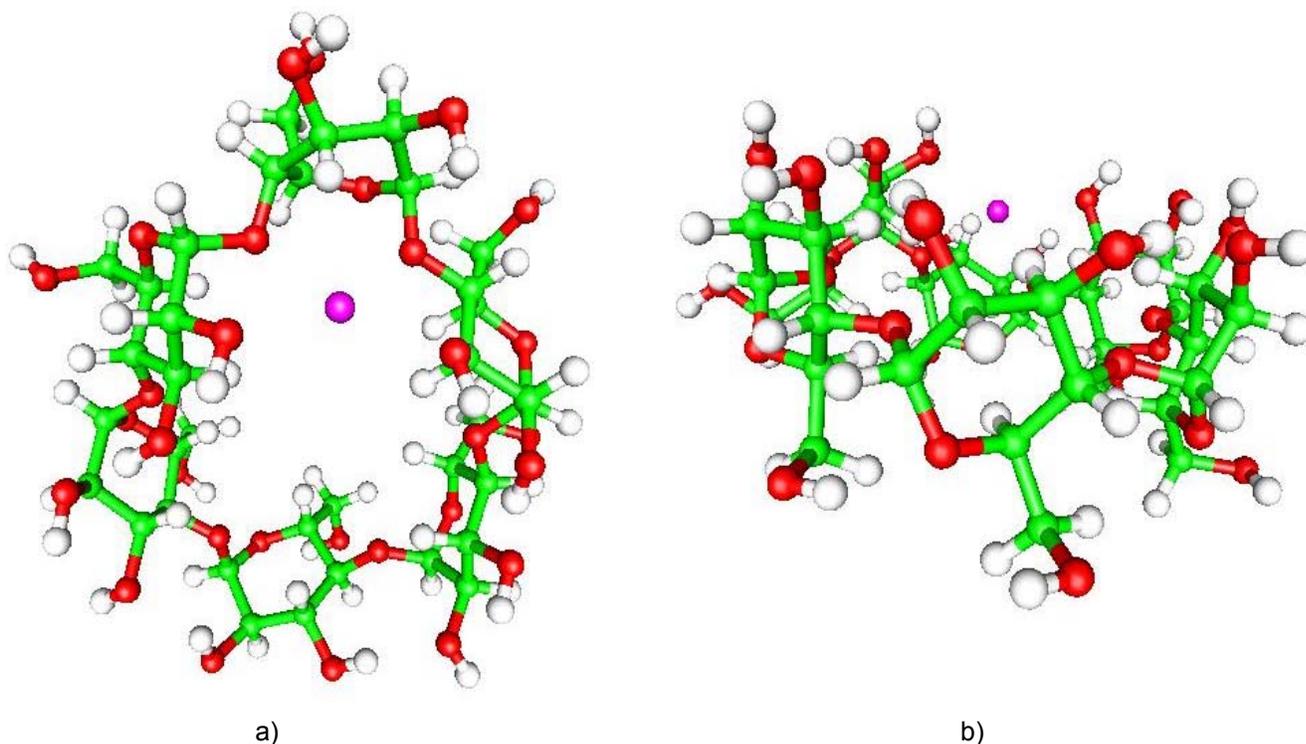


Figura 3.10. Geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1 del complejo α -CD con el catión sodio, a) vista superior b) vista lateral

Como puede observarse el Na^+ induce una distribución geométrica de la cavidad, a diferencia del fluoruro, el sodio se sitúa en el borde más amplio del macrociclo, donde predomina la isosuperficie negativa al potencial electrostático (ver figura 3.3). La geometría PM3 reportada previamente en la literatura para el complejo con sodio y la α -CD no presentaba ninguna distorsión en el anillo. En nuestro estudio, el método BLYP predice una mayor interacción entre el ciclo y el catión localizada hacia el borde más amplio de la CD (ver figura 3.10). Dado que el catión se localiza particularmente cerca de tres átomos de oxígeno de OH secundarios con distancias en promedio de 2.3 Å y ángulos de 98.7-127.7°, lo cual origina la distorsión en la

geometría de la CD. Este resultado sugiere que la parametrización del sodio en el método PM3 (reportada en la literatura) podría ser inadecuada para este tipo de interacciones.

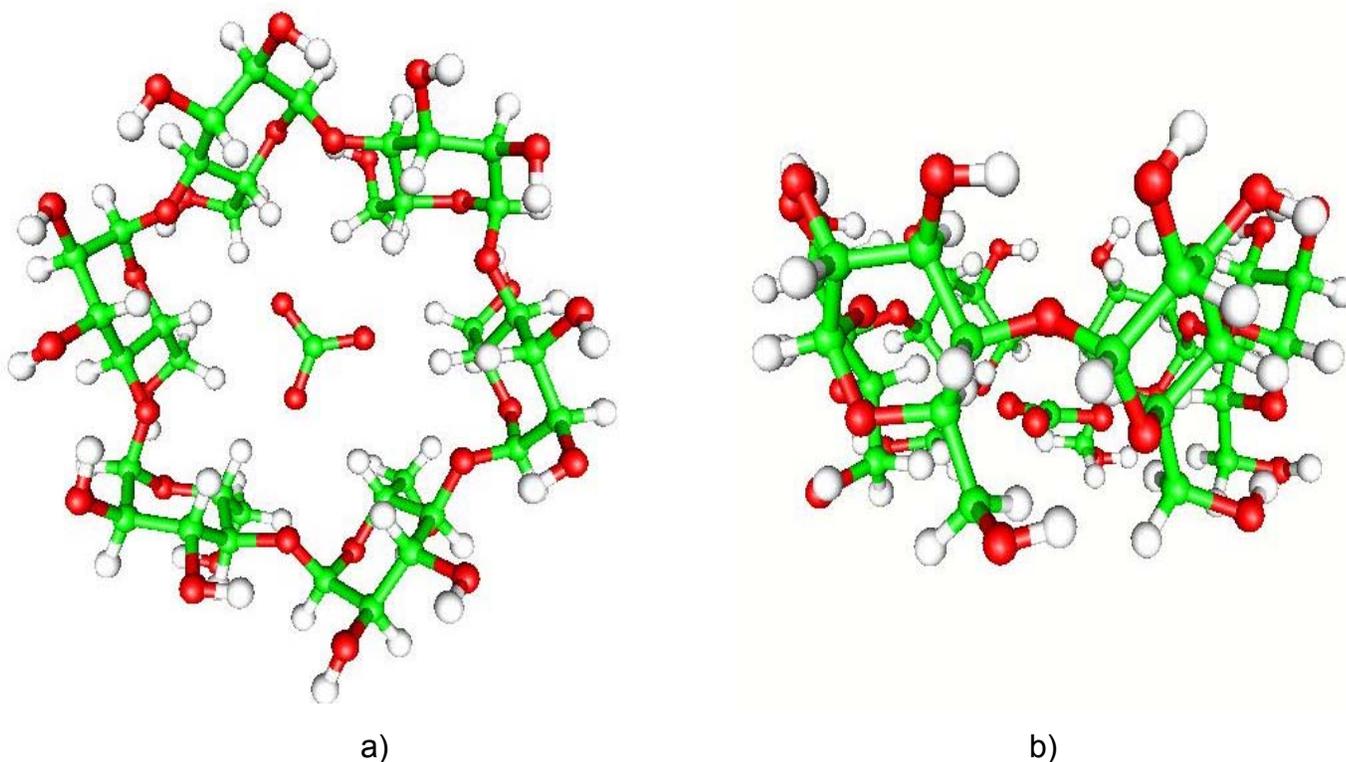


Figura 3.11. Geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1 del complejo α -CD con el dianión CO_3^{2-} , a) vista superior b) vista lateral

Se aplicó un procedimiento similar de búsqueda de geometrías para el complejo de α -CD- CO_3^{2-} , encontrando una de mínima energía representada en la figura 3.11. El ión carbonato, se coloca cerca del borde más estrecho de la CD, es decir donde predomina la isosuperficie positiva del potencial electrostático (ver figura 3.3) que corresponde a una zona de estabilidad de los aniones.

Con respecto a este complejo, observamos en la figura 3.11 que el dianión queda centrado en el anillo, afectando de manera uniforme la geometría de la CD mostrando que, aparentemente no existe distorsión del anillo como en los casos mostrados en las figuras 3.8 y 3.10, donde el sustrato se localiza preferiblemente hacia alguna región de la cavidad de la CD. Cabe mencionar que la región en donde se coloca el carbonato dentro de la cavidad de la α -CD, es similar al caso del complejo con fluoruro, es decir, hacia el borde más estrecho de la CD, orientando los oxígenos del grupo carbonato hacia los hidrógenos glucosídicos con los cuales mantiene distancias y ángulos de 1.91-2.2 Å y 143.9-151.8°. Estos parámetros geométricos sugieren puentes de hidrógeno débiles del tipo C-H...O que además de la interacción electrostática que es la más importante, pueden contribuir a la estabilización del complejo.

La figura 3.12 representa la geometría optimizada para el complejo de α -CD con DMF, donde se observa que la DMF se sitúa hacia el centro de la cavidad orientando el grupo carbonilo hacia el borde más estrecho y dejando sus grupos metilo hacia la región más amplia de la cavidad. La presencia de la DMF distorsiona el complejo, aunque no tan significativamente como en el caso del ión sodio o el fluoruro, pero tampoco de manera uniforme como en el complejo con carbonato. La ubicación de la DMF puede deberse a los momentos dipolares que presentan la α -CD y la DMF. La DMF es una molécula polar, con un valor experimental del momento dipolar medido en el líquido de 3.8D.

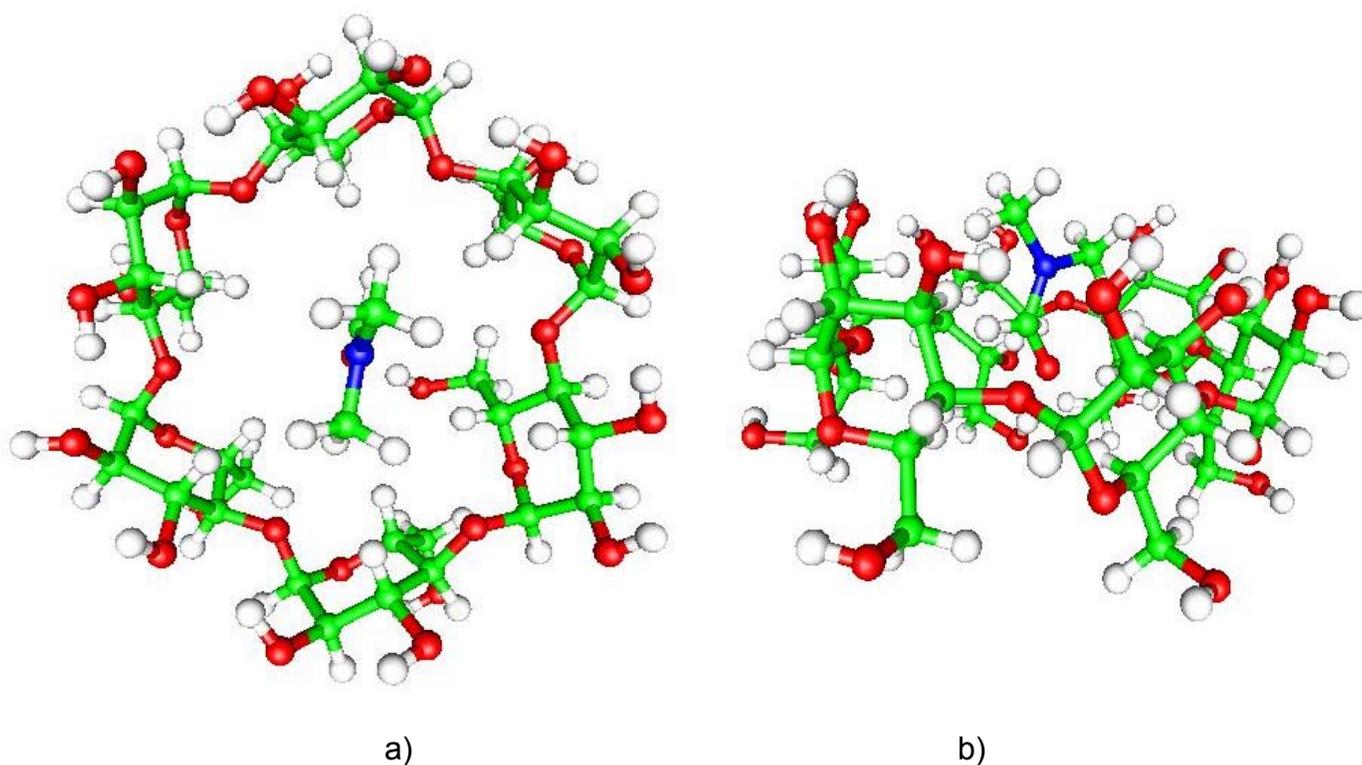


Figura 3.12. Geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1 del complejo α -CD con DMF, a) vista superior b) vista lateral

Por otro lado en la figura 3.13, se observa un contacto tipo puente de hidrógeno del oxígeno del carbonilo de la DMF con un hidrógeno del OH primario de la CD, el cual se encuentra a una distancia de 2.0 Å y un ángulo de 168.46°. Además existe otra interacción con un hidrógeno glucosídico unido al carbono del macrociclo el cual tiene una distancia de 2.8 Å y un ángulo de 132.57°. Finalmente, se observaron otras dos interacciones del tipo CH...O formadas con los oxígenos glucosídicos e hidrógenos de la DMF, y se muestran en la siguiente tabla,

Tabla 3.2. Interacciones del tipo CH...O para la CD-DMF

Distancias Å	Ángulos (°)
2.87	145.47
2.84	161.98

Estas interacciones se muestran en la figura 3.13

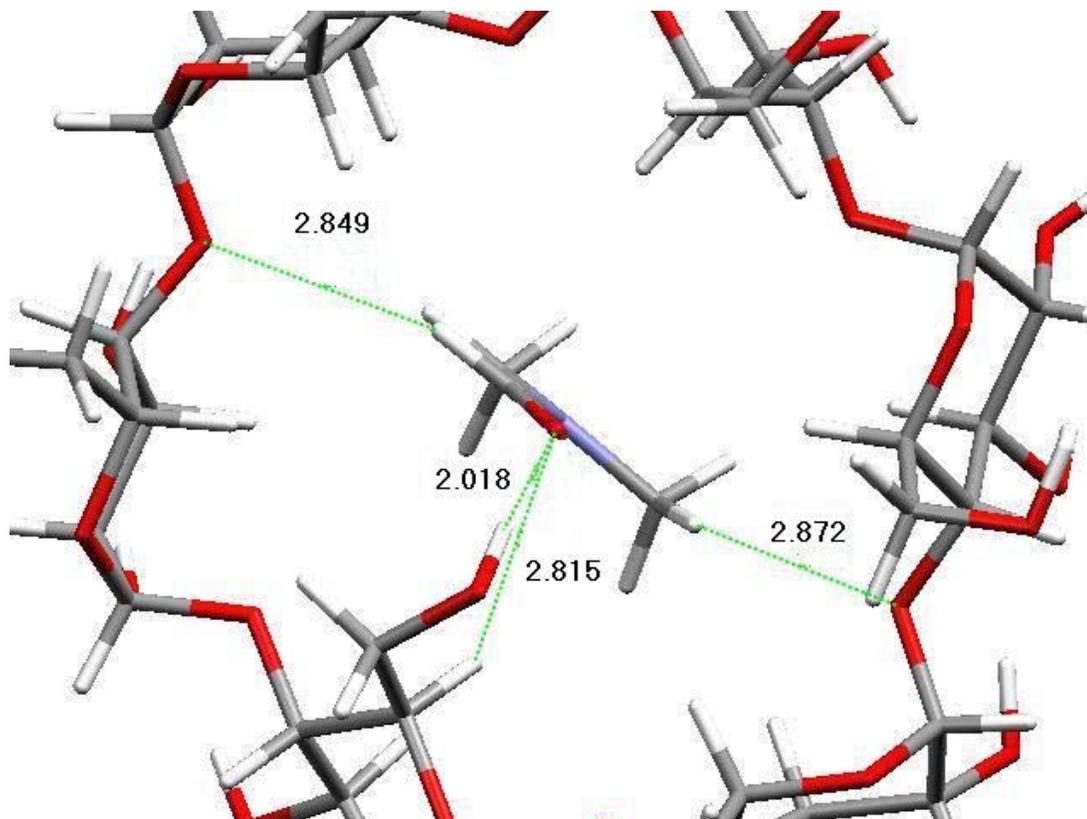


Figura 3.13. Representación de cuatro interacciones en el complejo de CD con la DMF.

En la base de datos de Cambridge,^{39,40} se reporta una estructura experimental de la α -CD formando un complejo de inclusión con la DMF. Desafortunadamente, en esta geometría también se encuentra cinco moléculas de agua distribuidas fuera del macrociclo que interactúan con el complejo formando puentes de hidrógeno en la región de los OH primarios, por lo que no puede ser directamente comparable con la estructura encontrada bajo este estudio.

En la Tabla 3.3, resume los valores de las energías (ΔE) para cada complejo. Se observa que, en general, las energía de enlace con el método LDA son mayores que las obtenidas con BLYP para cada complejo, este comportamiento es debido a

la tendencia del funcional local a sobreestimar las interacciones intermoleculares. Como en el estudio de Fu y colaboradores,³¹ la interacción con el ión fluoruro es mayor que con el sodio, a diferencia de los resultados con PM3 en donde se estabiliza más la interacción con este último. Como se había mencionado, estos autores reportan una geometría para el complejo con sodio muy diferente a la nuestra, ya que hemos encontrado que el sodio sí distorsiona al anillo, por lo que la energía de complejación predicha por nuestros cálculos es el doble de la que ellos predicen. En el caso del fluoruro las energías de complejación reportadas son muy similares a las calculadas en nuestro estudio, pero dado que no se reportan parámetros geométricos, no es posible verificar las interacciones predichas por los autores. Debemos recordar que los cálculos semiempíricos no siempre describen adecuadamente las interacciones intermoleculares y que la geometría es importante para obtener buenas energías de enlace.

Tabla 3.3. Energías de complejación correspondientes a cada complejo propuestos en kcal/mol.

	α CD-Na ⁺	α CD-F ⁻	α CD-CO ₃ ²⁻	α CD-DMF
B3LYP/3-21+g*//PM3 ³¹	-23.61	-61.37		
PM3 ³¹	-81.81	-54.66		
LDA/DZVP/A1	-59.02	-75.12	-168.44	-25.95
BLYP/DZVP/A1	-58.30	-60.26	-136.22	-27.42

Los valores energéticos encontrados para el complejo con CO₃²⁻ son mayores debido a la fuerte interacción electrostática del dianión con la α -CD, como era de esperarse de una interacción electrostática. En la literatura se ha sugerido que las interacciones entre las CDs y los dianiones son menos favorables que entre los dianiones y el disolvente, y que por esta razón no se encuentran experimentalmente. En ausencia de un disolvente, sin embargo, encontramos que el complejo con el CO₃²⁻ es más estable que con el F⁻ debido a la diferencia en la carga. En solución acuosa este comportamiento puede cambiar, ya que la energía del complejo en la interacción CO₃²⁻-H₂O, calculada con los métodos aquí

utilizados, es aproximadamente de 20 kcal/mol⁴⁷ por molécula de agua y considerando que en el proceso de solvatación incluye una gran cantidad de éstas moléculas, se observaría competencia con la interacción CD-CO₃²⁻, y por lo tanto difícilmente se formaría tal complejo.

La energía de complejación de la CD con DMF es menor que la de los demás complejos con sustratos cargados, antes descritos, debido a que no existen interacciones tan fuertes como las electrostáticas mostradas con las especies cargadas. Lo que implica que los valores encontrados son el resultado de la interacción dipolo-dipolo y en menor proporción contribuyen las posibles interacciones débiles tipo puente de hidrógeno intermoleculares en el complejo CD con la DMF.

3D. Potenciales electrostáticos en los complejos de α -CD.

Después de observar cambios en la geometría, debidos a la interacción de la CD con los sustratos cargados, se evaluó el potencial electrostático y se verificaron los cambios sufridos durante esta interacción. Todas las geometrías de las figuras que representan los potenciales electrostáticos para cada complejo estan orientadas con el borde más amplio hacia el frente, dejando la parte más estrecha del macrociclo hacia el fondo.

Con el fin de discriminar el efecto del anión sobre el potencial electrostático del complejo, se realizó el cálculo de esta propiedad nuevamente tomando la geometría optimizada de la α -CD en la conformación del complejo, sin la presencia del fluoruro. El resultado se presenta en la figura 3.14. La parte que contribuye negativamente al potencial electrostático, se encuentra más localizada que en la α -CD libre, mientras que la isosuperficie positiva se dispersa, incluso cerrando la cavidad (figura 3.14b).

Tal comportamiento sugiere que la interacción fluoruro con la CD es lo suficientemente fuerte como para atraer los hidrógenos glucosídicos que se encuentran apuntando hacia la cavidad de la α -CD, haciéndola más estrecha y distorsionando el anillo. Como consecuencia, existe una mayor localización de la isosuperficie negativa así como la fusión de la contribución positiva en el borde más estrecho (ver figura 3.14).

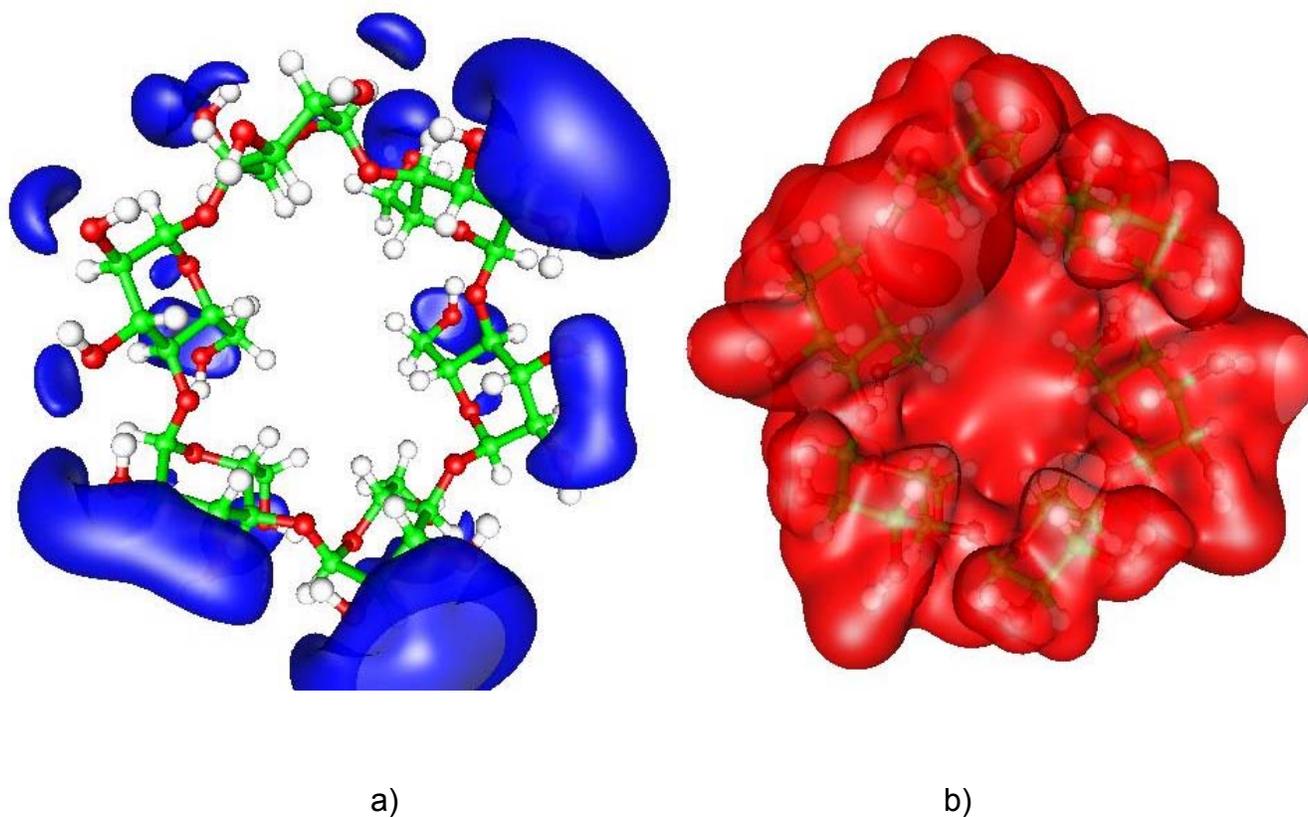


Figura 3.14. Potencial electrostático calculado con BLYP/DZVP/A1 en la geometría de la α -CD en el complejo con fluoruro, a una isosuperficie de -0.03 y 0.03 u.a. a) isosuperficie negativa b) isosuperficie positiva

Para poder visualizar con mayor detalle el efecto del fluoruro sobre la geometría de la CD, se representó el potencial electrostático mediante un diagrama de contornos, sin considerar al sustrato, en el plano donde se coloca el ión fluoruro cuando se forma el complejo (ver figura 3.15). Observe que la presencia del ión en el complejo

afecta la geometría de la CD y tal efecto es observable en la descripción del potencial electrostático, ya que la carga negativa del fluoruro favorece una interacción con la isosuperficie positiva del potencial electrostático de la CD. De tal forma que en la isosuperficie donde el ión se localiza, prácticamente desaparece la contribución negativa de la CD y se ve incrementada la isosuperficie positiva. Lo que sugiere que solo se trata de una interacción electrostática ión-dipolo entre el fluoruro y la CD, a diferencia de lo predicho en la geometría PM3 de estudios previos.³¹

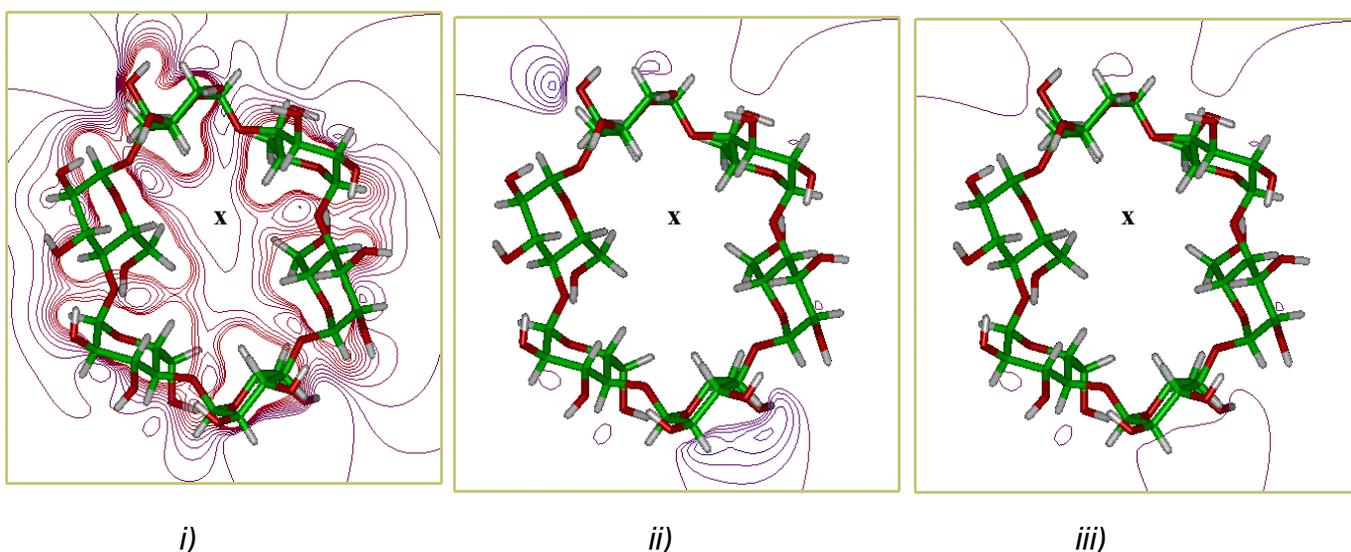


Figura 3.15. Diagrama de contornos del potencial electrostático para el complejo α -CD-F⁻. Calculado sobre la geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1 a una escala de -0.1 a 0.1 u.a.. Se indica con una **x** el lugar donde se encontraba el F⁻. *i)* contribución positiva, *ii)* contribución negativa, *iii)* cero.

Para el caso del complejo con el ión sodio, en la figura 3.16 se presenta el potencial electrostático de la α -CD en la conformación del complejo sin incluir al catión. A diferencia del complejo con fluoruro, observamos que la isosuperficie asociada al potencial electrostático positivo no se ve muy modificada, manteniendo prácticamente la misma forma de la CD libre la figura 3.2. Sin embargo, se observa

cierta dispersión en la isosuperficie negativa, que corresponde a la zona donde se da la interacción con el catión (figura 3.16a).

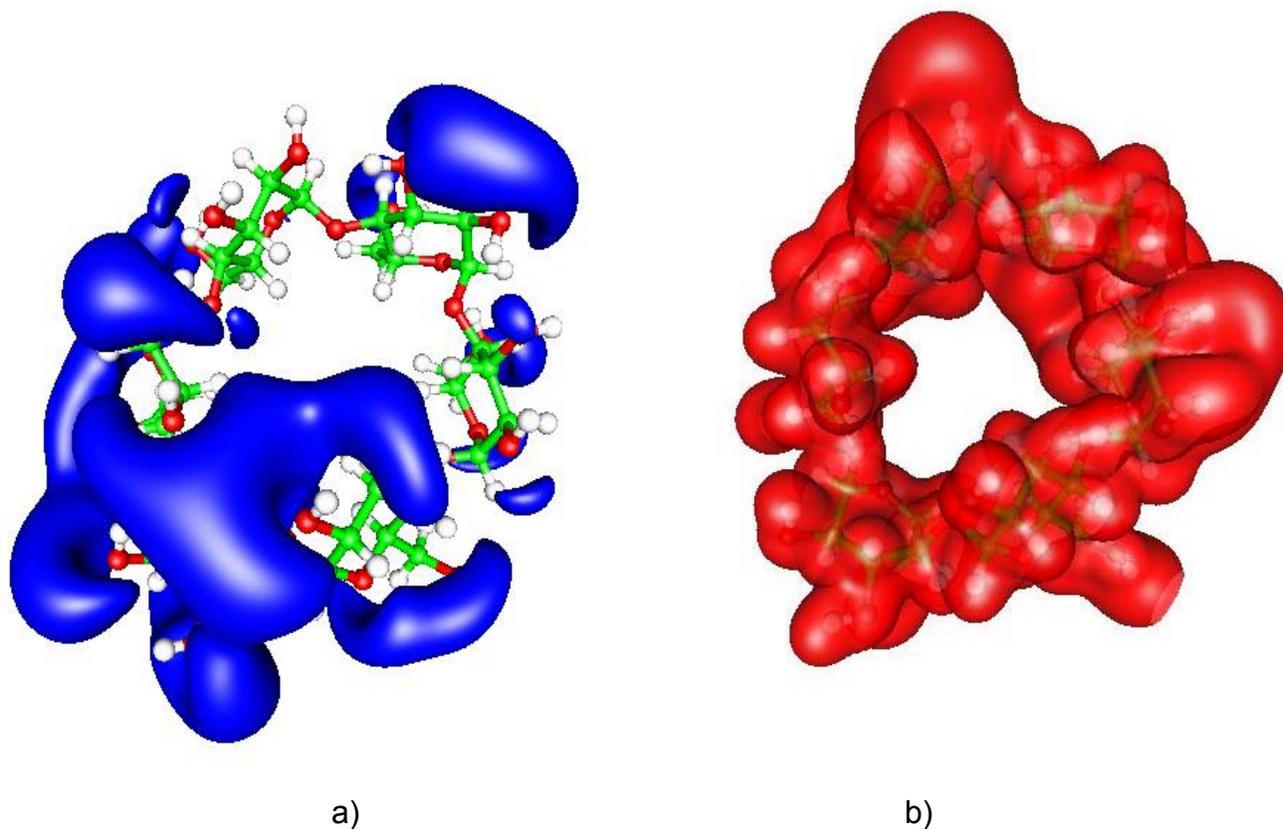


Figura 3.16. Potencial electrostático calculado con BLYP/DZVP/A1 en la geometría de la α -CD en el complejo con el ión sodio, con una isosuperficie de -0.03 y 0.03 u.a. a) Isosuperficie negativa b) isosuperficie positiva

De acuerdo con la figura 3.17 es evidente que los contornos asociados a la contribución negativa se ven modificados en el plano donde se ubica el catión. La contribución positiva al potencial electrostático se localiza lejos de la zona donde se encuentra el catión en el macrociclo, mientras que la isosuperficie negativa, dada la naturaleza del ión sodio, se concentra en esa zona. Cabe mencionar nuevamente que la presencia del sodio sobre el complejo distorsiona la geometría de la CD, principalmente en la zona donde se localiza el catión. Al igual que en el caso del complejo con fluoruro, en la figura 3.17 la proximidad de los átomos de oxígeno y

las distorsiones observadas en el potencial electrostático hacen suponer que la interacción es electrostática con el sodio.

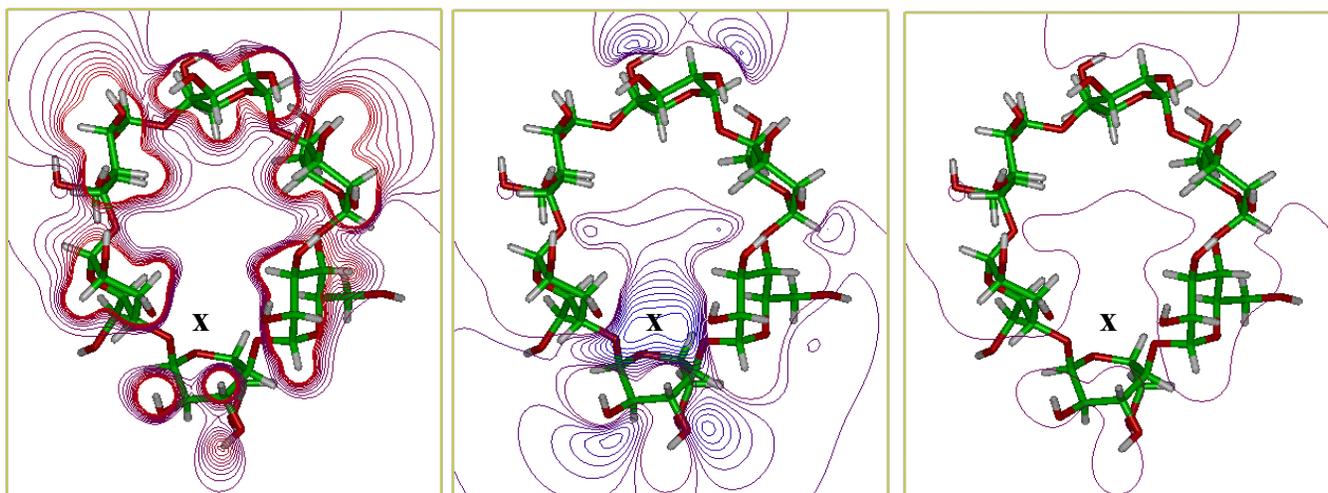


Figura 3.17. Diagrama de contornos del potencial electrostático para el complejo α -CD- Na^+ . Calculado sobre la geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1 a una escala de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . Se indica con una x el lugar donde se encontraba el Na^+ *i)* contribución positiva, *ii)* contribución negativa, *iii)* cero.

La figura 3.18 muestra el efecto del potencial electrostático para la α -CD en la conformación del complejo que forma con el carbonato. En este caso la isosuperficie positiva del potencial electrostático se fusiona en el borde más estrecho, de manera similar al efecto de incluir al fluoruro. Lo anterior era de esperarse ya que ambos sustratos presentan carga negativa y ocasionan un reacomodo de los grupos que interaccionan electrostáticamente (ver figuras 3.12b y 3.18b).

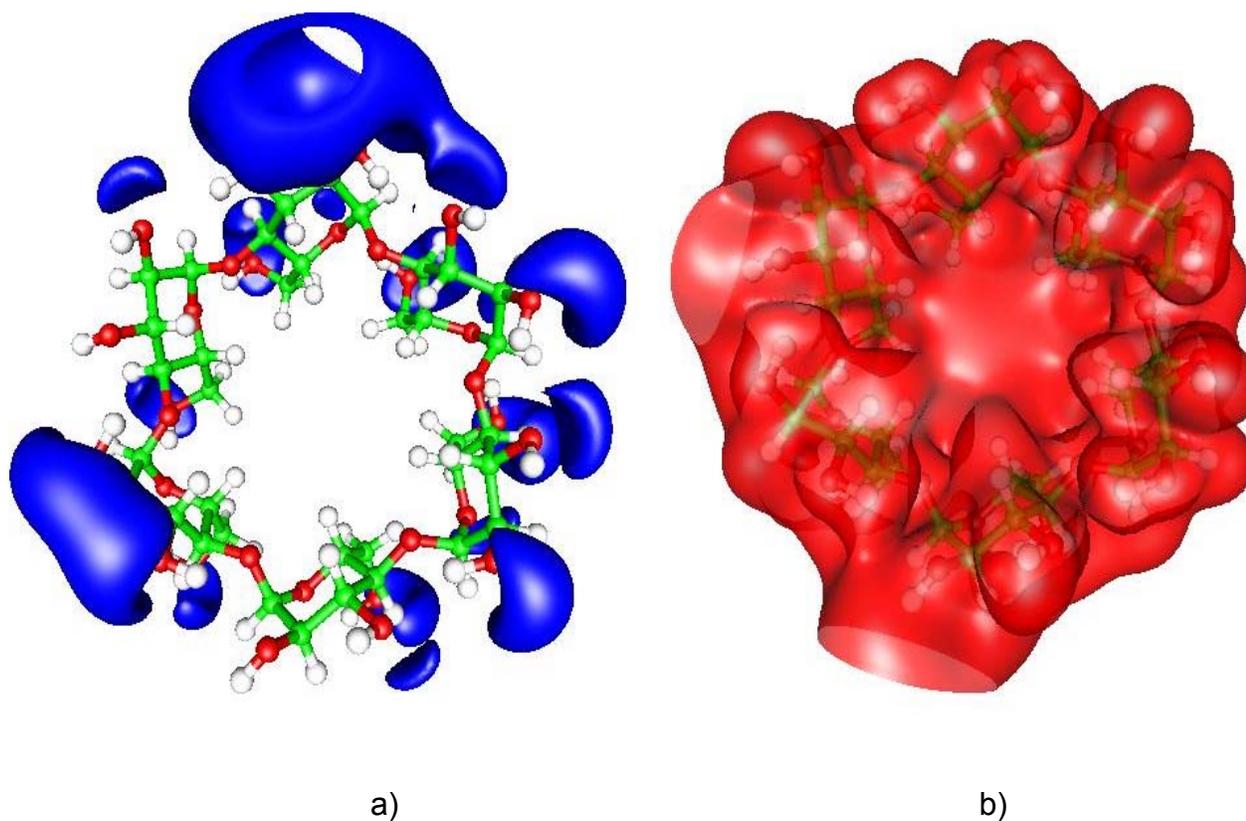


Figura 3.18. Potencial electrostático calculado con BLYP/DZVP/A1 en la geometría de la α -CD en el complejo con el ión carbonato, a una isosuperficie de -0.03 y 0.03 u.a. a) isosuperficie negativa b) isosuperficie positiva.

Una vez que se realizó el diagrama de contrornos para la α -CD en la geometría del sistema α -CD-CO₃²⁻, es fácil observar con más detalle como se afecta la descripción de la cavidad cuando se encuentra complejada con el sustrato. Dada la naturaleza del carbonato, en la figura 3.19i se observa una acumulación de la contribución positiva del potencial electrostático dentro de la cavidad, y en la figura 3.19ii se puede ver que no existe contribución negativa en esa zona.

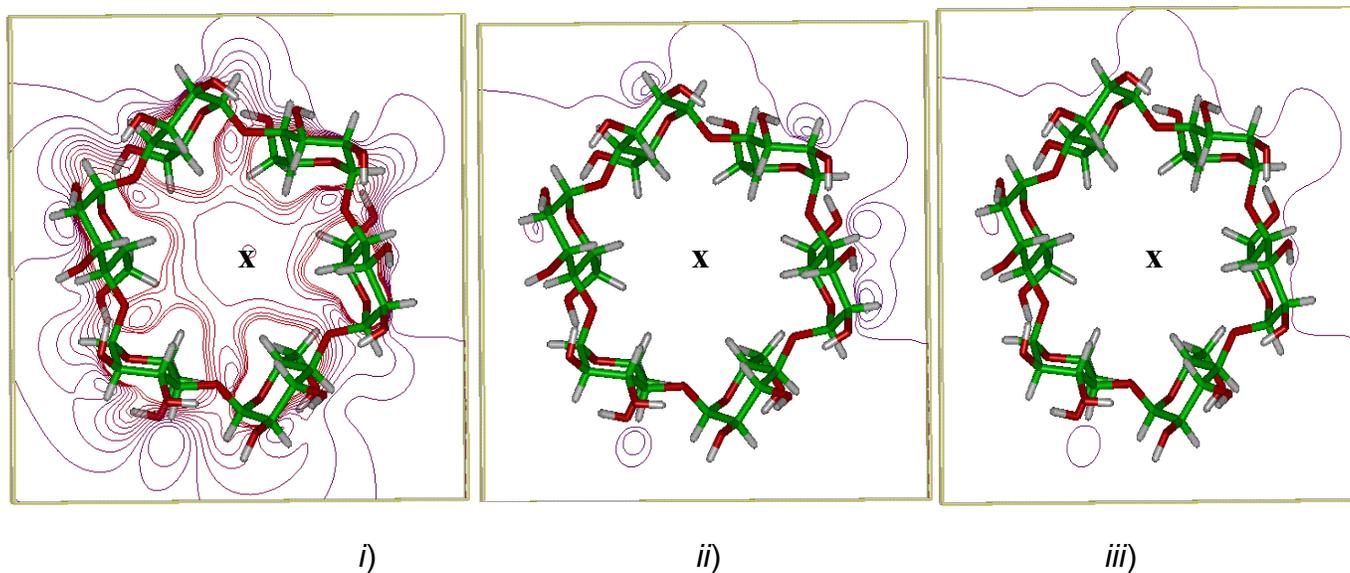


Figura 3.19. Diagrama de contornos del potencial electrostático para el complejo α -CD- CO_3^{2-} a una escala de -0.1 a 0.1 u.a.. Calculado sobre la geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1. Se indica con una **x** el lugar donde se encontraba el CO_3^{2-} i) contribución positiva, ii) contribución negativa, iii) cero.

Con respecto al complejo formado con la DMF, la figura 3.20 muestra las isosuperficie del potencial electrostático, tanto la positiva como la negativa. En este caso se observa que existe una alta dispersión de la isosuperficie positiva del potencial electrostático. También se observa que en la isosuperficie negativa aparecen los pares libres de un oxígeno que forma un puente de hidrógeno con la DMF, éstos están dirigidos hacia la cavidad, y en la figura 3.20 se señalan con una flecha.

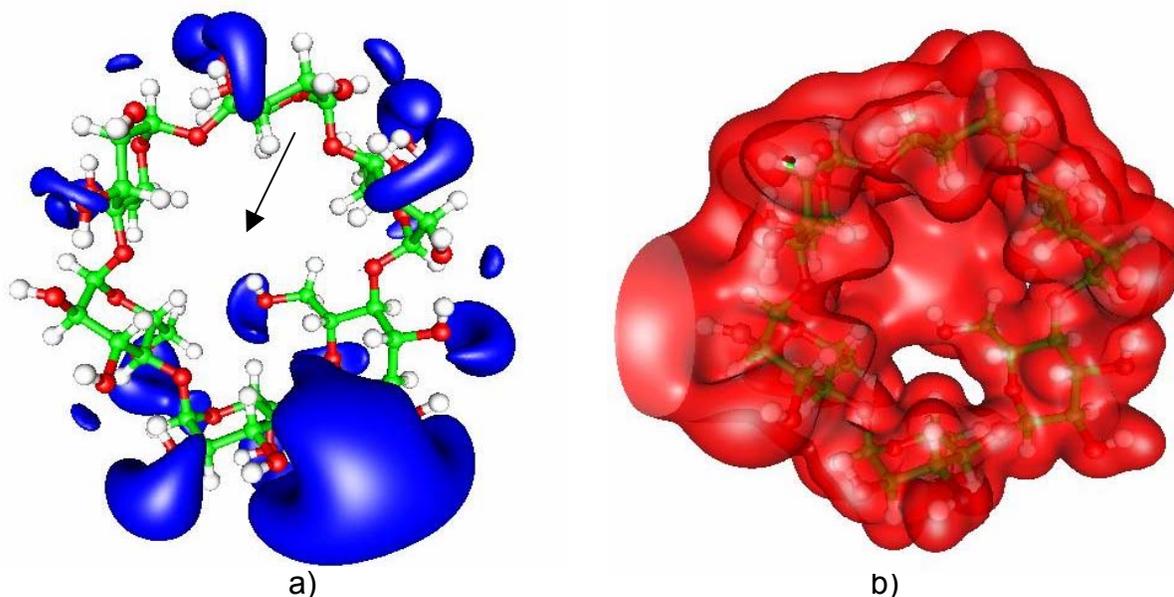


Figura 3.20. Potencial electrostático calculado con BLYP/DZVP/A1 en la geometría de la α -CD en el complejo con DMF, a una isosuperficie de -0.03 y 0.03 u.a. a) isosuperficie negativa b) isosuperficie positiva

En la figura 3.21 se muestran los contornos del complejo α -CD-DMF una vez que se ha removido el sustrato, a dos cortes diferentes a lo largo de la cavidad. Es decir, el primer corte corresponde a la región media de la CD y al plano donde se encuentra el oxígeno del carbonilo de la DMF, el cual está orientado hacia el fondo de la cavidad del macrociclo. El segundo corte se realizó considerando la región del borde más amplio de la CD, que es donde se encuentran los carbonos de los metilos de la DMF. Es importante resaltar que el momento dipolar de la DMF se coloca de manera antiparalela al encontrado para la α -CD. Por lo tanto se observa una acumulación de la contribución negativa del potencial electrostático hacia la cavidad en la isosuperficie amplia del anillo, en el sitio donde se encuentra la DMF cuando se forma el complejo (figura 3.20a y figura 3.21B).

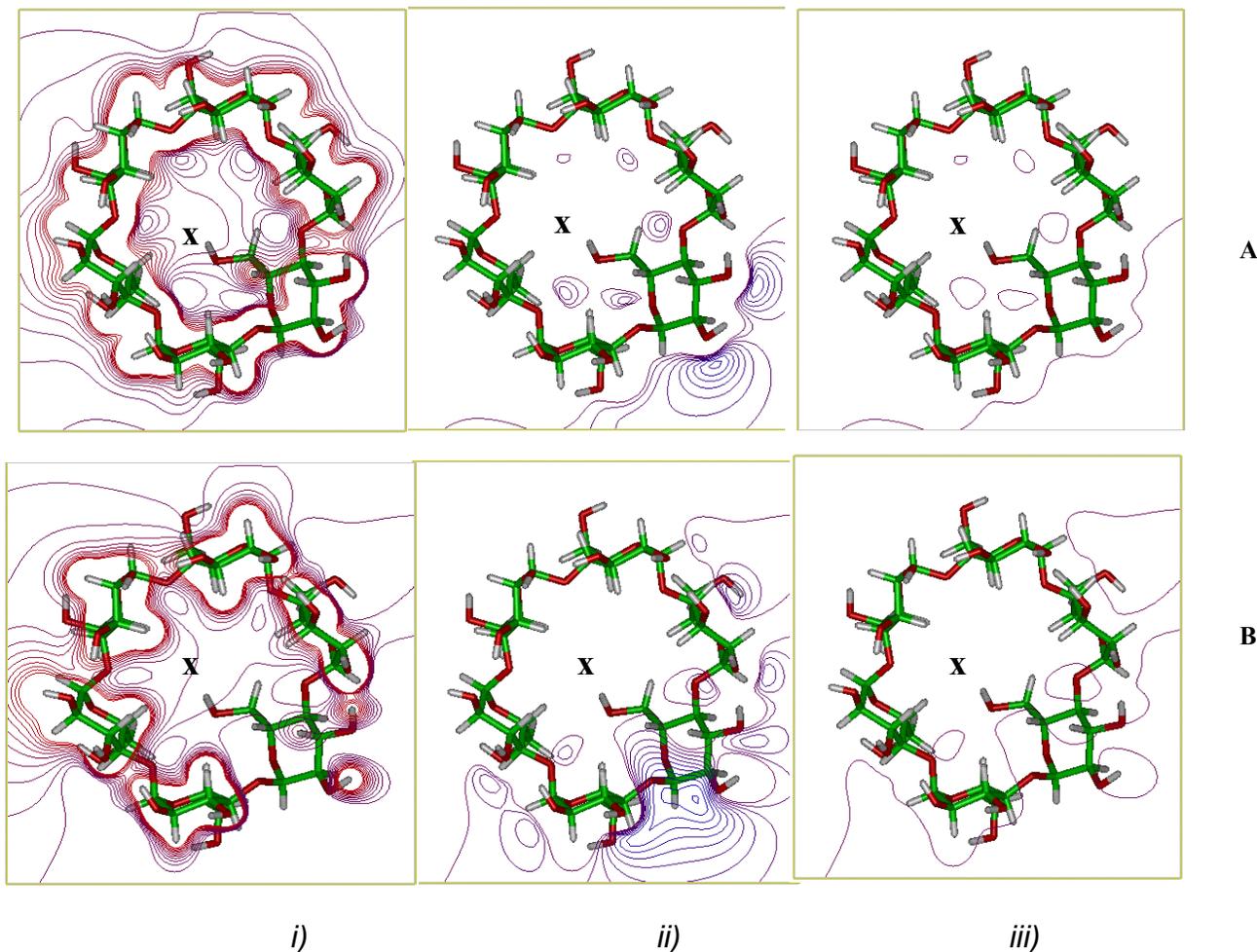


Figura 3.21. Diagrama de contornos del complejo α -CD-DMF, sin DMF, a una escala de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . Calculado sobre la geometría optimizada con BLYP/DZVP/A1. **A.** Isosuperficie media de la CD, **B.** Isosuperficie más amplia de la CD. Se indica con una **x** el lugar donde se encontraba la DMF. *i)* Contribución positiva, *ii)* contribución negativa, *iii)* cero.

Como se puede ver la existencia de un grupo OH primario que se encuentra rotado hacia el centro de la cavidad, atraído por el carbonilo de la DMF para formar un contacto tipo puente de hidrógeno, hace que se distorciona la geometría del macrociclo optimizado, lo cual es evidente en la figura 3.20 una vez que se ha removido la DMF del complejo. Éste cambio de posición del grupo OH primario de la CD hace que exista interacción con el oxígeno del carbonilo de la DMF y se observen distancias de 2.01 \AA con un ángulo de 168.4° ; tales parámetros no existen

en el complejo original debido tal vez a la presencia de moléculas de agua cerca de la geometría experimental.

3E. Puentes de hidrógeno y potencial electrostático

Cómo hemos visto en las secciones anteriores, en la alfa ciclodextrina existen puentes de hidrógeno intramoleculares. De hecho, las diferencias en el potencial electrostático, cuando se obtiene la geometría con diferentes funcionales de intercambio y correlación, son una consecuencia de la forma en que cada uno de los métodos describen las interacciones presentes en los sistemas. La tabla 3.1. presenta los complejos de la α -CD en el puente de hidrógeno, tanto de fuerza media como débil. Por esta razón nos parece importante analizar el potencial electrostático cuando este tipo de interacciones está presente. Con el fin de hacer más sencillo este análisis se usaron sistemas modelo formados por moléculas pequeñas que han sido ampliamente estudiadas.

Las moléculas modelo elegidas presentan interacciones tipo puente de hidrógeno, tanto O-H...O como C-H...O. Así se estudiaron los cambios en el potencial electrostático del dímero del agua y algunos aductos etanol-metanol.

En las figuras 3.22 y 3.23, se representa el potencial electrostático calculado con BLYP/DZVP/A1, para el agua y su dímero. En la figura 3.22 se puede ver que la isosuperficie negativa se encuentra distribuida alrededor del oxígeno, esta contribución se debe a los pares libres de oxígeno, los cuales pueden participar en un contacto tipo puente de hidrógeno.

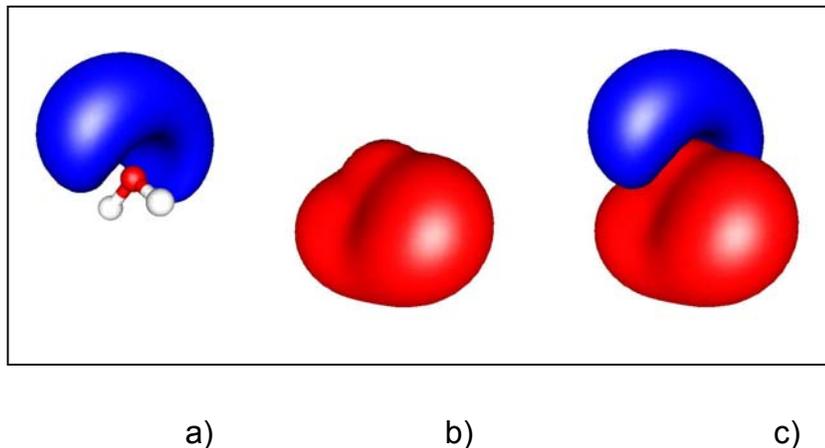


Figura 3.22. Potencial electrostático de la molécula de agua dibujado a una isosuperficie de -0.03 y 0.03 u.a., calculado con el método BLYP/DZVP/A1. a) isosuperficie negativa b) isosuperficie positiva c) ambas regiones.

En la figura 3.23, se presenta el dímero del agua. La figura muestra que la región del puente de hidrógeno, tanto en la isosuperficie como en los contornos, la isosuperficie negativa se ve disminuida cuando el oxígeno participa como aceptor del H, generándose a su vez una fusión de las isosuperficies positivas del potencial electrostático (ver la figura 3.23A). Sobre el oxígeno que interviene como donador del hidrógeno en el puente, la isosuperficie negativa presenta una disminución, en la forma del lóbulo. Como se muestra en el diagrama de contornos de la figura 3.23B, los cambios en relación a la zona donde se está llevando a cabo el contacto tipo puente de hidrógeno, son más evidentes dado que es posible observar la fusión de contornos y la disminución en el número de estos, sobre las regiones de los oxígenos los cuales describen la contribución negativa.

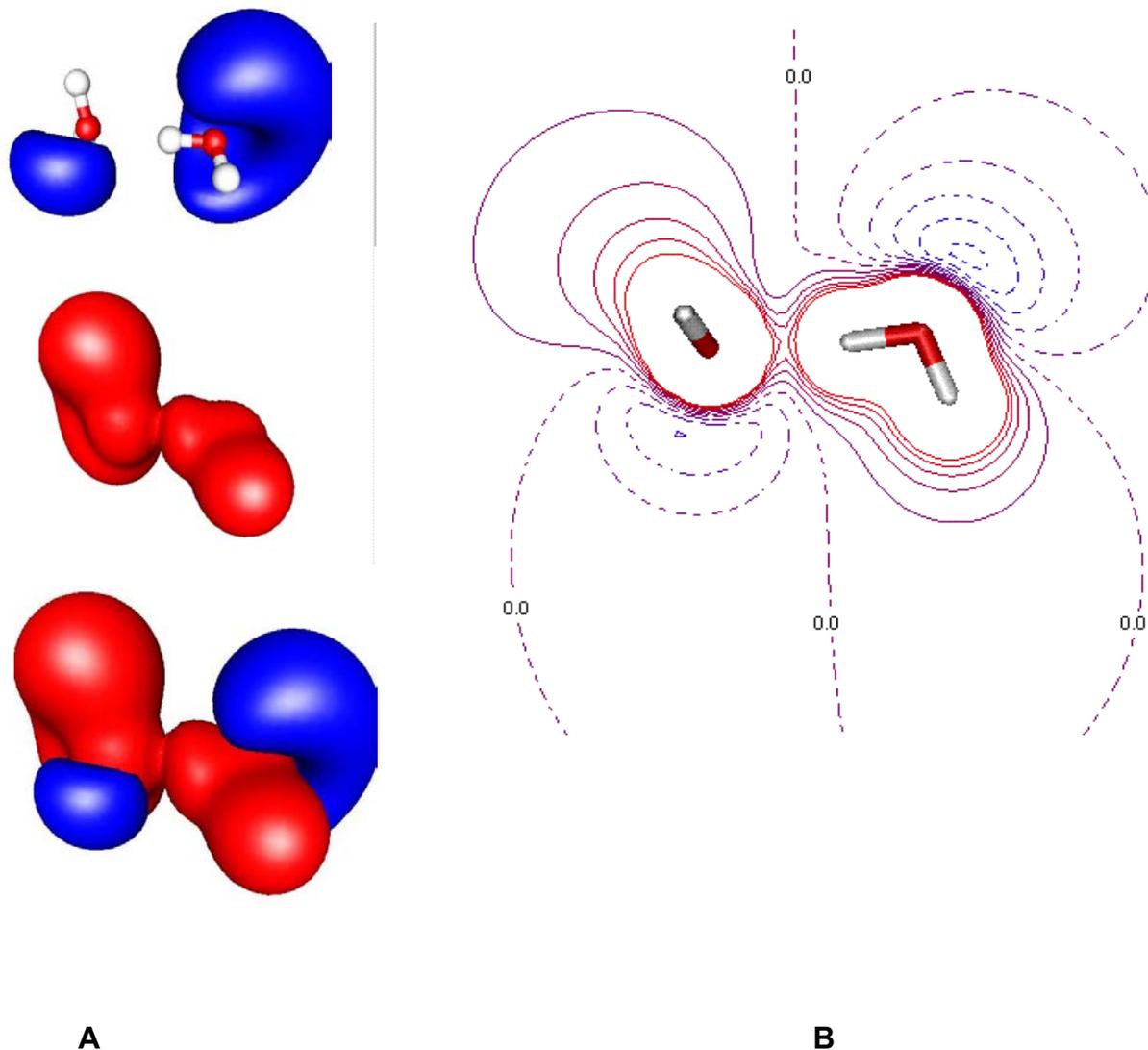


Figura 3.23. Potencial electrostático del dímero de agua calculado con el método BLYP/DZVP/A1. **A** Isosuperficies negativa, positiva y ambas en un intervalo de -0.03 y 0.03 u.a., **B** Diagrama de contornos dibujados de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . Las líneas punteadas indican la isosuperficie negativa del potencial electrostático, y las líneas continuas la isosuperficie positiva.

Las interacciones O-H...O, como las que aparecen en el dímero de agua, han sido ampliamente estudiadas y son clasificadas como puentes de hidrógeno de fuerza

media.⁴³ Sin embargo, interacciones donde el átomo donador no es particularmente electronegativo como el carbono, y que forman puentes de hidrógeno débiles, no han sido suficientemente exploradas; estas interacciones débiles se han observado también en las ciclodextrinas. Por esta razón es importante analizar la forma de las isosuperficies del potencial electrostático en sistemas que presentan dichas interacciones.

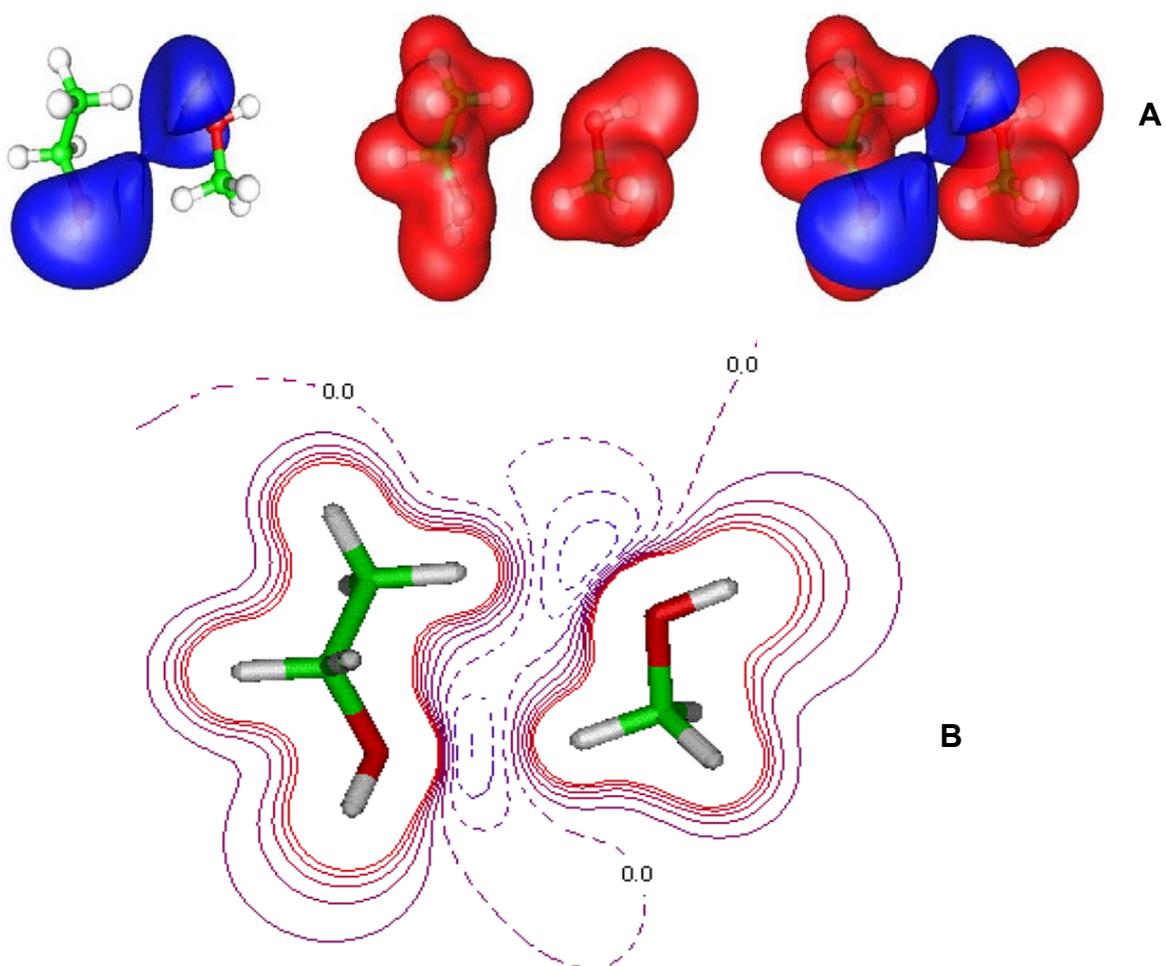


Figura 3.24. Potencial electrostático del aducto etanol-metanol calculado con el método BLYP/DZVP/A1. **A** Isosuperficies negativa, positiva y ambas en un intervalo de -0.03 y 0.03 u.a., **B** Diagrama de contornos dibujados de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . Las líneas punteadas indican los contornos negativos y las líneas continuas los contornos positivos.

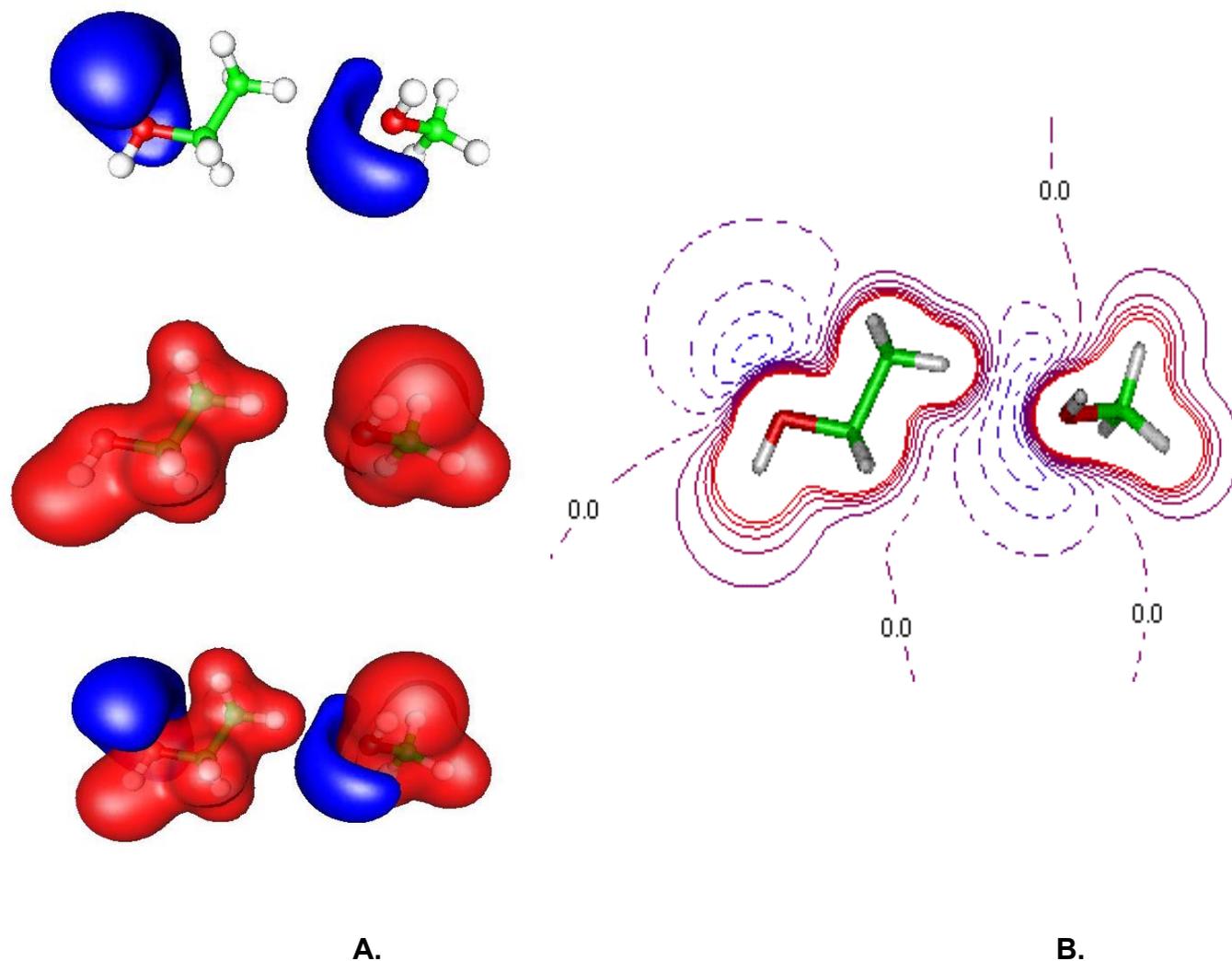


Figura 3.25. Potencial electrostático del aducto etanol-metanol calculado con el método BLYP/DZVP/A1 cuando hay una sola interacción CH...O. **A** Isosuperficies negativa, positiva y ambas en un intervalo de -0.03 y 0.03 u.a., **B** Diagrama de contornos dibujados de -0.1 a 0.1 u.a., en intervalos de 0.02 . Las líneas punteadas indican los contornos negativos y las líneas continuas los contornos positivos.

En la figura 3.24 se muestra el diagrama de contornos e isosuperficies del potencial electrostático para el aducto etanol-metanol con dos contactos débiles tipo puente de hidrógeno C-H...O. A pesar de que se observa una disminución de la parte

negativa sobre los pares libres del oxígeno que forman los puentes de hidrógeno; no es tan grande como en el caso del dímero del agua y es por ello que la contribución negativa no desaparece completamente, sino solo se observan distorsiones en la isosuperficie. Éste mismo comportamiento se observa aún cuando sólo está presente una interacción C-H...O, como se muestra en la figura 3.25. Por otro lado, no se observa un cambio tan evidente en la contribución positiva sobre la zona del puente de hidrógeno como en el caso anterior (figura 3.23). Las observaciones anteriores nos llevan a sugerir que la topología del potencial electrostático puede ser usada para la identificación de puentes de hidrógeno.

Por otro lado, de acuerdo a lo observado en el potencial electrostático de las moléculas modelo, podemos decir que cuando existen interacciones tipo puente de hidrógeno O-H...O, la isosuperficie negativa debida a los pares libres se verá disminuida con respecto a la isosuperficie que no forma parte del enlace. Lo que hará que el potencial electrostático parezca más reducido. Atribuimos a esto que la isosuperficie negativa del potencial, calculado sobre la geometría LDA (que sobreestima puentes de hidrógeno) en la α -CD, se vea más localizada que en la geometría experimental o la BLYP, lo que genera que se observen las diferencias entre las figuras 3.2B y 3.2C.

La descripción del potencial electrostático sobre la α -CD permitió hacer estimaciones sobre la región donde se situaría una especie cargada y formar el complejo de inclusión, además de ofrecer información importante sobre la descripción de interacciones electrostáticas de tipo ión-dipolo o dipolo-dipolo.

Como ya se ha mostrado, ambos funcionales LDA o BLYP son adecuados para la evaluación del potencial electrostático, siempre y cuando se disponga de geometría de buena calidad y que, en este caso, se describan adecuadamente los puentes de hidrógeno.

Conclusión y perspectivas.

Las conclusiones encontradas en este trabajo fueron las siguientes.

En la calibración del método se encontró que el funcional de intercambio y correlación no es muy relevante en el cálculo del potencial electrostático. Sin embargo, sí lo es en la optimización de la geometría sobre la cual se calcula esta propiedad. En este caso, el funcional de intercambio y correlación que mejor describe la geometría experimental de la α -CD es el método BLYP/DZVP/A1. Es importante señalar que el método usado en la optimización de esta clase de sistemas debe describir adecuadamente los enlaces de hidrógeno intramoleculares en el macrociclo.

Los cálculos realizados en este trabajo, sobre los complejos de inclusión de la α -CD con iones (Na^+ y F^-), muestran diferencias apreciables entre las geometrías y las energías de enlace obtenidas en estudios previos con métodos semiempíricos. En nuestro estudio en fase gas, el análisis del potencial electrostático muestra que las interacciones entre los iones sodio y flúor con la α -CD, son principalmente de tipo electrostático ión-dipolo. No se encontraron puentes de hidrógeno en el caso del complejo con F^- como se habían mencionado en estudios previos, además encontramos que el sodio distorsiona significativamente al macrociclo cuando se

forma el complejo de inclusión. Por otro lado, en el complejo formado con el carbonato, las energías de asociación encontradas resultan de una magnitud superior con respecto a los otros complejos, debido a la carga del dianión. Esta interacción también es principalmente electrostática ión-dipolo y además se encuentran algunas interacciones débiles tipo puentes de hidrógeno que contribuyen energéticamente.

Para el caso de una especie neutra, como la dimetilformamida, las interacciones de tipo dipolo-dipolo son las más importantes y los contactos débiles tipo puentes de hidrógeno contribuyen a la estabilización del complejo. Y que la energía de asociación calculada corresponde a lo reportado en la literatura, que de acuerdo al tipo de interacción dipolo-dipolo, es de menor magnitud que las energías encontradas para los complejos con sustratos cargados.

Por otro lado, se mostró en algunas moléculas modelo, la utilidad del potencial electrostático en el estudio de puentes de hidrógeno. La diferencia observada para puentes de hidrógeno débiles y de fuerza media, sugiere que el estudio de la topología del potencial electrostático podría ser importante en la descripción de la fuerza de puentes de hidrógeno.

La metodología empleada en esta tesis abre muchas posibilidades en el estudio de sistemas como las ciclodextrinas, que obviamente no han sido totalmente

exploradas. Una de las alternativas es realizar un estudio similar en ciclodextrinas de mayor tamaño como la β -Ciclodextrina y algunos de sus complejos, aunque existen algunos puntos en que el estudio sobre la α -CD podría ser ampliado. La búsqueda conformacional realizada no fue exhaustiva. Es importante, como una de las direcciones que este trabajo puede seguir, utilizar alguna metodología que permita una exploración sistemática de la superficie de energía potencial del sistema de estudio.

Como se ha mencionado, las conclusiones obtenidas de nuestro estudio son aplicables a fase gas. En la literatura existen evidencias experimentales sobre ciclodextrinas y sus complejos de inclusión, en solución. Por lo que sería necesario analizar el efecto de solvente y del tamaño del conjunto base en la descripción de los complejos aquí estudiados.

Apéndice A.

A.1. Teoría de Funcionales de la Densidad

La Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD)^{3,49} es una alternativa de la Mecánica Cuántica que utiliza a la densidad electrónica, $\rho(r)$, como variable fundamental para describir las propiedades de un sistema. Formado por núcleos y electrones. El uso de la densidad electrónica como variable se sustenta en los teoremas de Hohenberg y Kohn.⁵⁰

La energía total de un sistema, según Hohenberg y Kohn, tiene la forma,

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr \quad , \quad (\text{A.1})$$

donde $F[\rho(r)]$ es un funcional universal* y $v(r)$ es el potencial externo, que en el caso de una molécula es generado por los núcleos atómicos del sistema. Este potencial también puede contener los efectos de un campo eléctrico o magnético. Hohenberg y Kohn también mostraron que la densidad electrónica del estado basal minimiza al funcional de la ecuación anterior, para un potencial externo dado.

*Se le llama funcional universal, dado que contiene las contribuciones de la energía cinética, la interacción coulombica clásica (electrón-electrón) y la parte no clásica debida a los efectos de la corrección a la autointeracción, el intercambio y la correlación electrónica.

El trabajo realizado por Kohn y Sham (KS)⁵¹ en 1965 propone que el comportamiento de un sistema real (sistema de electrones interactuantes) se puede aproximar mediante un sistema de electrones no interactuantes que se mueven en un potencial efectivo $v_{KS}(r)$. De acuerdo con esta idea el funcional universal de la ecuación A.1 se expresa como,

$$F[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)], \quad (\text{A.2})$$

donde $T_s[\rho(r)]$ es la energía cinética de un sistema de electrones no interactuantes con la densidad, $\rho(r)$ del sistema interactuante, $J[\rho(r)]$ es la energía coulombica clásica,

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{\Delta r_{12}} dr_1 dr_2 . \quad (\text{A.3})$$

El término coulombico $J[\rho(r)]$ es determinado a través de integrales bielectrónicas de cuatro centros. Bajo este esquema en TFD el termino coulombico, se puede aproximar expresando a la densidad en términos de funciones de base auxiliares, que reducen el número de integrales multielectrónicas a evaluar, las cuales por esta aproximación se reducen de L^4 a L^2K . Y como consecuencia el costo computacional se reduce.³

El funcional $E_{xc}[\rho(r)]$ es la energía de intercambio y correlación, y esta puede escribirse como,

$$E_{xc}[\rho(r)] = T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)] + E_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)], \quad (\text{A.4})$$

donde $T[\rho(r)]$ y $E_{ee}[\rho(r)]$ son la energía cinética y energía de interacción de los electrones del sistema real, respectivamente. Así, la energía de intercambio y correlación contiene la diferencia entre la energía cinética de los electrones del sistema real y del sistema de electrones no interactuantes, además de la energía de interacción no clásica entre los electrones ($E_{ee} - J$). Es decir, E_{XC} contiene todos los efectos cuánticos involucrados en un sistema microscópico.

Por lo tanto, de acuerdo a las ideas de KS, la energía de un sistema se puede escribir como un funcional de la densidad electrónica, a excepción de T_S que es una función de los orbitales,

$$E[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] + \int \rho(r)v(r)dr . \quad (\text{A. 5})$$

De la ecuación A.5, KS se dio a la tarea de representar a la densidad electrónica en términos de un conjunto de orbitales $\{\psi_i(r)\}$, denominados orbitales de KS⁵⁰ en la forma,

$$\rho(r) = \sum_i^N f_i |\psi_i(r)|^2 \quad (\text{A. 6})$$

en donde f_i es el número de ocupación de cada orbital.

Expresando la ecuación para la energía dada por Kohn-Sham en términos de los orbitales y minimizando el funcional resultante con respecto a los orbitales de Kohn-Sham, con la restricción de que el número de electrones (N) sea constante, se obtiene un conjunto de ecuaciones de la forma;

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}(r) \right] \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r) \quad (\text{A. 7})$$

donde $v_{ef}(r)$ es el potencial efectivo de Kohn-Sham,

$$v_{ef}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (\text{A. 8})$$

En la ecuación A.8, $v(r)$ es el potencial externo, el segundo sumando es el potencial coulombico clásico y $v_{xc}(r)$ es el potencial de intercambio y correlación, el cual es la derivada funcional,

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(r)} \quad (\text{A. 9})$$

Las ecuaciones A.7 que definen ε_i y $\psi_i(r)$ se resuelve iterativamente mediante un proceso autoconsistente. Un logro importante del método de KS es que transfórma el problema de modelar un sistema de muchas partículas en solucionar un conjunto de ecuaciones de una partícula.

El método de KS es una formulación exacta. Sin embargo, para determinar la energía total de un sistema electrónico es necesario conocer el funcional de la energía de intercambio y correlación. Como lo establece la ecuación A.4, se requiere la energía cinética (T) y la energía de interacción entre los electrones (E_{ee}) del sistema real. Como estos términos no son conocidos, es necesario hacer aproximaciones al funcional $E_{xc}[\rho(r)]$.

Una forma de aproximar a E_{xc} , es suponer que las contribuciones de intercambio y correlación se pueden separar, esto es,

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] \quad (\text{A.10})$$

Desde este punto de vista, se tienen varias aproximaciones al intercambio y correlación por separado y se pueden clasificar en tres grandes grupos de funcionales los de intercambio local, corregido por gradientes y los híbridos.

A.2. Funcionales de intercambio y correlación local (LDA).

En la aproximación local de la densidad o LDA (*local density approximation*), propuesta por Vosko y col. (1980),⁵² que depende sólo de la densidad electrónica, está basada en el gas uniforme de electrones, el cual es un sistema ideal en el cual los electrones se mueven en un ambiente con carga positiva tal, que la carga total del sistema es neutra; el número de electrones, N , al igual que el volumen, V , del gas tienden a infinito, aunque la densidad electrónica, $\rho(r)$, permanece constante,

$$\frac{N}{V} = \rho(r) \quad (\text{A. 11})$$

El método LDA emplea la siguiente expresión para el cálculo de la energía de intercambio y correlación,

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(r)] = \int (r) \varepsilon_{xc}[\rho(r)] dr \quad (\text{A. 12})$$

donde ε_{xc} es la energía de intercambio y correlación por partícula del gas uniforme de electrones con densidad, $\rho(r)$, que puede representarse como,

$$\varepsilon_{xc}[\rho(r)] = \varepsilon_x[\rho(r)] + \varepsilon_c[\rho(r)] \quad (\text{A. 13})$$

A pesar de su simplicidad, la aproximación LDA permite calcular geometrías, frecuencias de vibración y otras propiedades estructurales de sistemas fuertemente enlazados (moléculas y sólidos) con un error menor al 1% de su valor experimental.⁵³ Sin embargo, si se desea calcular la geometría de sistemas débilmente enlazados (sistemas con puentes de hidrógeno o con interacciones de van der Waals) o si se calculan energías de ionización de átomos, energías de disociación de moléculas y energías de cohesión en sólidos, la aproximación LDA genera errores del orden de 10-20 %.⁵³

A. 3. Funcionales corregidos por gradiente (GGA).

La aproximación por gradientes generalizados o GGA (*generalized gradient approximation*) no sólo utiliza la información contenida en $\rho(r)$, sino que también incluye la información del gradiente de la densidad, $\nabla\rho(r)$. Esta aproximación mejora la descripción de la densidad electrónica, la cual en realidad no es homogénea. Así la expresión para la $E_{XC}^{GGA}[\rho(r)]$ puede escribirse como:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho(r)] = \int f[\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad (\text{A.14})$$

Tales funcionales son algunas veces referidos en la literatura como no-locales. Un funcional popular de intercambio corregido por gradientes fue propuesto por Becke en 1988,⁵⁴ junto con éste otro ampliamente usado es el funcional de correlación LYP de Lee, Yang y Parr.⁵⁵ La combinación de estas dos formas hacen el método BLYP. Perdew también propuso un funcional de intercambio, conocido como Perdew-Wang 91.⁵⁶ Los funcionales corregidos por gradientes mejoran la descripción energética de los sistemas químicos, con errores de 5-7 kcal/mol respecto al valor experimental.⁵⁷

A. 4. Funcionales híbridos.^{58,59}

Definen el funcional de intercambio como una combinación lineal del intercambio de Hartree-Fock y términos de intercambio corregidos por gradientes. El más conocido de estos funcionales híbridos es el de Becke con tres parámetros, B3LYP, el cual ha sido el más utilizado.⁵⁸ Los funcionales híbridos reducen el error en el cálculo de la energía de sistemas químicos a 2-3 kcal/mol, respecto al valor experimental.⁵³

A. 5. Funciones Base

Al igual que los métodos basados en la función de onda, en los cálculos de TFD no solo se emplean diferentes aproximaciones de funcionales como los antes descritos, sino que también se emplean conjuntos de *funciones base*. Un conjunto base es un conjunto de funciones que intentan representar los orbitales moleculares de KS de los sistemas a analizar.^{3.60}

Y según la combinación de orbitales atómicos o LCAO (*linear combination of atomic orbitals*), que permite utilizar los orbitales atómicos de forma computacional, de tal forma que se puede definir un orbital de KS,

$$\varphi_i = \sum_{m=1}^L c_{mi} \eta_m \quad (\text{A.15})$$

en donde el conjunto de las funciones base $\{\eta_m\}$, reciben el nombre de conjuntos base, y los c_{mi} son los coeficientes que se calculan en el proceso de autoconsistencia. Si el conjunto base es completo, L debe ser $L = \infty$.

En la práctica, diferentes conjuntos de base han sido desarrollados con el objeto de satisfacer de una forma efectiva las necesidades del cálculo de un sistema dado. Así, en un principio se utilizaron los orbitales tipo Slater (STO), pero el uso de este tipo de orbitales complica el cálculo de integrales de muchos centros, por lo que se optó por emplear funciones gaussianas, llamadas orbitales tipo gaussianas (GTO), de la forma general,

$$\eta^{GTO} = Nx^l y^m z^n \exp[-\alpha r^2] \quad (\text{A. 16})$$

donde N es un factor de normalización, α representa el exponente del orbital el cual determina la forma de la función resultante. Combinaciones de GTO se obtienen las funciones gaussianas contraídas (CGF) de la forma,

$$\eta_{\tau}^{CGF} = \sum_a^A d_{a\tau} \eta_a^{GTO} \quad (\text{A. 17})$$

donde $d_{a\tau}$ es el coeficiente de contracción.

La expansión más simple de orbitales moleculares utiliza sólo una función de base (o una función contraída en el caso de los conjuntos CGF) por cada orbital atómico de capa interna (core) y de capa de valencia en cada átomo. Estos conjuntos de base son llamados conjuntos de *base mínima*; un ejemplo representativo es el conjunto base STO-3G, en el cual tres funciones primitivas GTO (orbitales tipo gaussianas) son combinadas dentro de una CGF. En una base *doble zeta*, el conjunto de funciones se duplica, es decir hay dos funciones CGF por cada orbital. Para el conjunto base *triple zeta*, se emplean tres funciones CGF por cada orbital. Si tomamos en cuenta que en el espacio de la valencia es donde los cambios en la función de onda electrónica ocurren durante los procesos

químicos, podríamos limitar el conjunto doble de funciones a los orbitales de valencia, mientras que los electrones de *core* son tratados con un conjunto de base mínima. Lo anterior define un conjunto de *base dividida*. En muchas aplicaciones, tales bases son aumentadas por funciones de *polarización*, es decir, funciones de momento angular más elevado que aquellos ocupados en el átomo, por ejemplo, utilizar funciones de tipo *p* o *d*. Las funciones de *polarización* tienen por definición mayor número de planos nodales que los orbitales atómicos ocupados y esto asegura que los orbitales puedan distorsionar su simetría atómica original y adaptarse mejor al medio molecular.

Dado que la calidad de un cálculo depende directamente del tamaño del conjunto de base, a mayor tamaño, se obtienen mejores resultados, aunque también debe tomarse en cuenta que el aumento del tamaño repercute directamente en el costo computacional. Si se requiere mejorar la descripción del conjunto de base, normalmente se emplean funciones polarizadas, que describen mejor las deformaciones de la densidad molecular y funciones difusas, para describir interacciones a distancias mayores.

El conjunto de base empleado en este trabajo son las DZVP que con su correspondiente base auxiliar A1, desarrollada por Godbout y col.,⁶¹ se clasifican dentro de las bases de tipo doble zeta y polarizadas en la valencia. El empleo de la base auxiliar A1, hizo que se facilitaran los cálculos disminuyendo el costo computacional.

Apéndice B.

POTENCIAL ELECTROSTÁTICO

Potencial electrostático⁶⁰

El análisis y visualización de los potenciales electrostáticos moleculares (PE) ha encontrado una gran aplicación en la Química. En trabajos previos, realizados por Politzer et al,⁶¹ evaluó el PE sobre superficies moleculares de van der Waals para definir descriptores de interacciones, los cuales proporcionan información útil para el modelado de interacciones moleculares en fase condensada y en sistemas biológicos.

Si nuestro sistema consta de una simple carga puntual Q_a localizada en (x_a, y_a, z_a) , entonces, el potencial eléctrico ϕ

$$\phi = \frac{Q_a}{4\pi\epsilon_0 r_{1a}} \quad (\text{B.1})$$

en donde r_{1a} es la distancia entre el punto **a** y el punto **1**, con coordenadas (x_1, y_1, z_1) . Si nuestro sistema constan de varias cargas puntuales, entonces cada una contribuye a ϕ y

$$\phi = EP(r) = \sum_{\alpha=1}^N \frac{Q_{\alpha}}{|R_{\alpha} - r|} \quad (\text{B.2})$$

Si nuestro sistema es una molécula, la expresión analítica para el potencial electrostático está definida como,

$$EP(r) = \sum_{\alpha=1}^N \frac{Z_{\alpha}}{|R_{\alpha} - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (\text{B.3})$$

El primer término de la expresión representa el potencial repulsivo procedente de una interacción nuclear y el segundo término se debe a la densidad electrónica del sistema.

El PE puede ser usado en el estudio de reactividad química donde intervienen interacciones de tipo electrostático. Por ejemplo, cuando dos especies se aproximan entre sí, el PE de cada sistema juega un papel clave en la descripción de su interacción. Es decir, un catión se localizará preferentemente, en los sitios donde el PE se observe una mayor contribución negativa y manera contraria un anión preferirá las regiones donde el PE predomine su contribución positiva. Así mismo, el PE interviene en procesos de reconocimiento molecular tales como las interacciones enzima-sustrato y fármaco-receptor.

Es claro de la ecuación B.3 que, la exactitud del cálculo del PE es dependiente de la calidad de la distribución de la densidad electrónica $\rho(r)$ y de la geometría usada en el cálculo para un sistema determinado.

REFERENCIAS

1. a) B. Lipkowitz K. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1829
b) J. Szejtli. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743
2. R. Casadesus, Moreno Miquel; Gonzalez-Lafont Angels; Lluch Jose M; Repasky Matthew, J. *Comput. Chem.* **2004**, 25(1), 99
3. Koch W., M.C. Holthausen, **2001**, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Second edition, WILEY-VCH N.Y.
4. K.L. Larsen, *J. Inclusion Phenom & Macroc. Chem.* **2002**, 43(1-2), 1
5. Villiers, A. *Compt.Rend.* **1891**, 112, 536
6. Schardinger, F. *Unters. Nahr. U. Genussm.* **1903**, 6, 865
7. Schardinger, F. *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk, Abt. 2*, **1905**, 14, 772
8. Freudenberg K.; Rapp W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 2041
9. French, A. D.; Murphy, V.G. *Polymer* **1977**, 18, 489.
10. Freudenberg, K.; Cramer, F.; Plieninger, H. *Ger. Patent*, **1953**, 895, 769
11. F.W. Lichtenhalter and S. Immel. *Tetrahedrom: Asymmetry* **1994**, 5, 2045
12. S. Miertus et al. *J. Inclusion Phenom. & Mol. Rec. Chem.* **1998**, 32, 23
13. T. D'Souza, K. B. Lipkowitz, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1741
14. a) K. Lambertsen L. *J. Inclusion Phenom & Macroc. Chem.* **2002**, 43, 1, b) Danhong Z, et al. *J. Inclusion Phenom & Macroc. Chem.* **2000**, 37, 273
15. Sundararajan, P. R.; Rao, V. S. R. *Carbohydr. Res.* **1970**, 13, 351.
16. Lipkowitz, K. B. *J. Org.* **1991**, 56, 6357
17. Dodziuk, H.; Nowinski, K. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1994**, 304, 61
18. Lipkowitz, K. B.; Green, K.; Yang, J.A. *Chirality* **1992**, 4, 205
19. Reinhardt, R; Richter, M; Mager, P. P. *Carbohydr. Res.* **1996**, 291, 1
20. Bakó I.; Jicsinsky, L. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 18, 275
21. Bakó, I.; Jicsinsky, L. In *Proceedings of the Eighth International Symposium on Cyclodextrins*; Szejtli, J., Szente, L., Eds.; Kluwer: Amsterdam, **1996**, 41
22. Myles, A. M. C.; et al. *J. Biochim. Biophys. Acta* **1994**, 119, 27
23. Margherits. C.; Sinistri, Z. *Naturforsch.* **1996**, 51a, 950
24. Liner, W.;Margl, P.; Lukovits, I. *J. Comput. Chem.* **1992**, 16, 61
25. Liner, W.;Margl, P.; Renz, F. *Chem. Phys.* **1992**, 161, 327
26. X.-S. Li et al. *Chemical Physics Letters*, **1999**, 307, 117
27. L. Liu, et al, *J. Of Mol. Struct (THEOCHEM)*, **2000**, 531, 127
28. F. A. Momany, J. L. Willet, *Carbohydrate Research*, **2000**, 326, 194

29. F. A. Momany, J. L. Willet, *Carbohydrate Research*, **2000**, 326, 210
30. Xiao-Song Li, Lei Liu, Ting-Wei Mu y Qing-xiang Guo, *Monatshefte Für Chemie Monthly*. **2000**, 131, 849
31. Yao Fu, Lei Liu y Qing-Xiang Guo, *J. Inclusion Phenom & Macroc. Chem.* **2002**, 43, 223
32. K. Harata *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1990**, 63, 2481
33. L. Liu, Qing-Xiang G. *J. Inclusion Phenom. & Macroc. Chem.* **2002**, 42, 1
34. J. Ramirez, S Ahn, G. Grigorean and C.B. Lebrilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6884
35. Sakurai, Minoru; Kitagawa, Masaki; Hoshi, Hajime; Inoue, Yoshio; Chujo, Riichiro. *Chem. Lett*, **1988**, 5, 895
36. Kitagawa, M.; Hoshi, H.; Sakurai, M.; Inoue, Y.; Chujo, R. *Carbohydr. Res.* **1987**, 163, C1
37. Venanzi, C. A.; Canzius, P. M.; Zhang, Z.; Bunce, J. D. *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 1038
38. K.Harata (1977) *Bull.Chem.Soc.Jpn.* ,**50**,1416
39. The CSD System. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. Allen, F.H., *Acta Cryst.* **2002**, B58, 380
40. ConQuest . New Software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures, Bruno, I.J., Cole, J.C., Edington, P.R., Kessler, M., Macrae, C.F., McCabe, P., Pearson, J., Taylor, R., *Acta Cryst.* **2002**, B58, 389
41. N. Godboud, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wenmer, *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 560
42. Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
43. Jeffrey G. A.; **1997**, An introduction to hydrogen bonding; Oxford University Press, New York
44. T. P. Straatsma, E. Apra, T. L. Windus, M. Dupuis, E. J. Bylaska, W. de Jong, S. Hirata, D. M. A. Smith, M. T. Hackler, L. Pollack, R. J. Harrison, J. Nieplocha, V. Tipparaju, M. Krishnan, E. Brown, G. Cisneros, G. I. Fann, H. Fruchtl, J. Garza, K. Hirao, R. Kendall, J. A. Nichols, K. Tsemekhman, M. Valiev, K. Wolinski, J. Anchell, D. Bernholdt, P. Borowski, T. Clark, D. Clerc, H. Dachsel, M. Deegan, K. Dyall, D. Elwood, E. Glendening, M. Gutowski, A. Hess, J. Jaffe, B.

- Johnson, J. Ju, R. Kobayashi, R. Kutteh, Z. Lin, R. Littlefield, X. Long, B. Meng, T. Nakajima, S. Niu, M. Rosing, G. Sandrone, M. Stave, H. Taylor, G. Thomas, J. van Lenthe, A. Wong, and Z. Zhang, "NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 4.5" (2003), Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington 99352-0999, USA.
45. gOpenmol 2.20 Copyright (c) 1999 by: Leif Laaksonen, Centre for Scientific Computing, ESPOO, FINLAND Confidential unpublished property of Leif Laaksonen
46. InsightII version 4.0.0 Molecular Modeling System, 1996, San Diego CA.
47. A. Vazquez M., R. Vargas F., J. Garza O., *3ª Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica*, Puebla, Pue., 2004
48. Parr, R. G., 1963, *Oxford University Press*: New York: Benjamin
49. Hehre, 2003, *A guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction, Inc. Irvine CA
50. P. Hohenberg and W. Kohn, *Physical Review*, 1964, 3B, 136
51. Kohn, W., Sham, L. J., *Phys. Rev. A*, 1965, 140, 1133.
52. Vosko, S. H., Wilk, L., Nusair, M., *Canadian J. Phys.*, 1980, 58, 1200.
53. W. Kohn, *Rev. Mod. Phys.*, 1999, 71, 1253
54. a) Becke, A. D., *Phys. Rev. A*, 1988a, 88, 1053,
b) Becke, A. D., *Phys. Rev. A*, 1988b, 38, 3098.
55. Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., *Phys. Rev. B*, 1988, 37, 785.
56. J.P. Perdew and Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 1992, 45, 13244
57. W. Kohn, A. D. Becke, and R. G. Parr, *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 12974
58. Parr, R. G., Yang, W., 1989, *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press: New York.
59. B. Foresman J. Frisch, 1993, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Second Edition, Gaussian, Inc, Pittsburg, PA
60. Levine Ira N. 2001, *Química Cuántica*, 5ª edición, Prentice-Hall, México
61. Godbout, N., Salahub, D. R., Andzelm, J., Wimmer, E., *Can. J. Chem.*, "Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation", 1992, 70, 560.
62. Politzer, P.; Murray, J. S.; Peralta-Inga, Z. *Int J. Quantum Chem* 2001, 85, 676

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN EL ÁREA DE
FISICOQUÍMICA TEÓRICA DEL DEPARTAMENTO
DE QUÍMICA, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA.
RUBICELIA VARGAS FOSADA

Rubicelia Vargas F.

EL EXAMEN DE GRADO SE LLEVÓ A CABO EL DÍA 15
DE MARZO DE 2005 A LAS 15:00 HRS, EN LA SALA
CUICACALLI DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA- IZTAPALAPA.

EL JURADO ESTUVO FORMADO
POR LOS SIGUIENTES SINODALES:

DRA. ANNIK VIVIER JEGOUX
DR. ANDRES CEDILLO ORTIZ
DR. ALBERTO VELA AMIEBA

(PRESIDENTE)
(SECRETARIO)
(VOCAL)