



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
POSGRADO EN CIENCIAS
ÁREA DE FISICOQUÍMICA TEÓRICA

PARAMETRIZACIÓN DE Cu^{2+} EN UN CAMPO DE FUERZAS Y SU APLICACIÓN A METALOPÉPTIDOS

TESIS QUE PRESENTA:

Q. Alejandra Monjaraz Rodríguez

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Doctora en Ciencias (Química)

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. Rubicelia Vargas Fosada

Dr. Rafael Arturo Zubillaga Luna

JURADO CALIFICADOR

Presidente: Dr. Joel Ireta Moreno

Secretario: Dr. Rafael Arturo Zubillaga Luna

Vocal: Dra. Laura Domínguez Dueñas

Vocal: Dr. Jorge López Lemus

Vocal: Dr. Gerardo Pérez Hernández

30 de Octubre de 2018
Ciudad de México, México

Índice general

	Página
Lista de acrónimos	5
Resumen	7
1. Introducción	9
1.1. Objetivos	13
1.1.1. Objetivo general	13
1.1.2. Objetivos particulares	13
2. Marco teórico	15
2.1. Mecánica molecular	15
2.2. Modelos de parametrización de campos de fuerzas para metales de transición	18
2.2.1. Modelo de esferas duras	18
2.2.2. Modelo de enlace covalente	18
2.2.3. Modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos	19
2.3. Dinámica molecular	21
2.4. Métodos estocásticos: Recocido simulado	26
2.5. Teoría de los Funcionales de la Densidad	28
2.5.1. Modelo de Kohn-Sham	30
2.5.2. Aproximación al funcional E_{xc}	32
2.5.3. Funciones de base localizadas	34
2.6. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas	35
2.7. Índice de interacciones no covalentes	38
3. Estudio del ion Cu^{2+} hidratado	39
3.1. Introducción	39
3.2. Metodología	41

3.3.	Resultados y discusión	43
3.3.1.	Análisis estructural	43
3.3.2.	Análisis energético	49
3.3.3.	Análisis con la Teoría de Átomos en Moléculas	53
3.4.	Conclusiones	56
4.	Modelo de átomos ficticios para Cu²⁺: Parametrización y validación	59
4.1.	Introducción	59
4.2.	Metodología	61
4.2.1.	Construcción de los multisitios	61
4.2.2.	Parametrización de los multisitios.	64
4.2.3.	Validación de la parametrización	65
4.3.	Resultados y análisis	66
4.3.1.	Función de distribución radial y número de coordinación	66
4.3.2.	Validación de los modelos en metalopéptidos	70
4.4.	Conclusiones	78
5.	Conclusiones generales y perspectivas	79
A.	Análisis estructural	93
B.	Análisis estadístico	97
C.	Análisis estructural con el funcional M06-2X/6-311++G**	103
D.	Artículo: Coordination numbers in hydrated Cu(II) ions	111

Lista de acrónimos

ADN Ácido Desoxirribonucleico.

ASCEC Annealing Simulado Con Energía Cuántica.

BAR Proporción de Aceptación de Bennett por sus siglas en inglés.

BCP Punto crítico de enlace por sus siglas en inglés.

CCP Punto crítico de jaula por sus siglas en inglés.

CGF Funciones gaussianas contraídas por sus siglas en inglés.

D Átomos Ficticios Catiónicos o Dummy por sus siglas en inglés.

DFT Teoría de los Funcionales de la Densidad por sus siglas en inglés.

DM Dinámica Molecular.

EXAFS Estructura Fina de la Absorción de Rayos X en la región Extendida por sus siglas en inglés.

GGA Aproximación por Gradientes Generalizado por sus siglas en inglés.

GTO Orbitales tipo Gaussianos por sus siglas en inglés.

JT Jahn Teller.

KS Kohn-Sham.

LDA Aproximación de Densidad Local por sus siglas en inglés.

LJ Lennard Jones.

MM Mecánica Molecular.

MRS Método de Recocido Simulado.

NC Número de Coordinación.

NCI Índice de interacciones no covalente por sus siglas en inglés.

NCP Punto crítico nuclear por sus siglas en inglés.

OPLS/AA Potenciales Optimizados para Simulaciones de Líquidos / Todos los Átomos por sus siglas en inglés.

PME Malla de Partículas Ewald por sus siglas en inglés.

QM Mecánica Cuántica por sus siglas en inglés.

QTAIM Teoría cuántica de átomos en moléculas por sus siglas en inglés.

RCP Punto crítico de anillo por sus siglas en inglés.

RDF Función de Distribución Radial por sus siglas en inglés.

RMSD Desviación Cuadrática Media por sus siglas en inglés.

RMSF Fluctuación Cuadrática Media por sus siglas en inglés.

RPA Aproximación de la Fase Aleatoria por sus siglas en inglés.

STO Orbitales tipo Slater por sus siglas en inglés.

XANES Estructura Fina de la Absorción de Rayos X por sus siglas en inglés.

Resumen

En la búsqueda por generar metodologías que ayuden al estudio de sistemas biológicos que poseen metales de transición con técnicas como la mecánica molecular y la dinámica molecular, se han propuesto diversas estrategias para la parametrización de este tipo de sistemas. Un método de parametrización general y recientemente evaluado es el llamado modelo de átomos ficticios. Mediante esta aproximación es posible simular complejos con centros metálicos independientemente de los ligandos, ya que para la construcción de este modelo solamente es necesario establecer el radio de van der Waals del ion y su geometría de coordinación. Con esta opción es posible, en teoría, extrapolar el campo de fuerzas a complejos con distintos ligantes con geometrías similares. El modelo de átomos ficticios ha demostrado dar buenos resultados para describir sitios activos con centros metálicos en algunas proteínas, en particular con Mg^{2+} y Zn^{2+} .

Para fijar la posición de los átomos ficticios se construyen complejos metal-agua del tipo $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_n]^{x+}$ donde n indica el número de moléculas de agua en la primera esfera de coordinación y $x+$ el total de la carga del sistema complejo metal-agua. La posición que ocupan las moléculas de agua coordinadas con el metal determina el vector de posición de los átomos ficticios, pues estos se colocan a una distancia igual al radio de van der Waals del ion metálico. La posición de las moléculas de agua puede determinarse con parámetros ideales a la geometría de coordinación o con métodos mecánico cuánticos.

En este trabajo se utilizó el modelo de átomos ficticios catiónicos para la parametrización del ion Cu^{2+} . Mediante un estudio estocástico de tipo recocido simulado, con el código ASCEC, se obtuvieron isómeros para el Cu^{2+} hidratado. En una segunda etapa se optimizaron todos los isómeros con la Teoría de los funcionales de la densidad usando PBE0-D/6-311++G** y M06-2x/6-311++G**.

Con el análisis estadístico de las distancias y ángulos de los isómeros estudiados se obtuvieron los parámetros necesarios, para describir la coordinación del metal y construir el modelo de átomos ficticios catiónicos. Las cargas de los átomos ficticios catiónicos, a diferencia de parametrizaciones anteriores, se fijaron con cálculos *ab initio* de cargas ajustadas al potencial electrostático. Con lo anterior fue posible parametrizar las constantes del potencial de Lennard Jones en el campo de fuerza OPLS/AA, para reproducir la energía libre de hidratación del Cu^{2+} con los modelos generados.

Una vez parametrizado el ion metálico en el campo de fuerzas se probó el modelo en sistemas de interés biológico como la proteína plastocianina y el péptido 1-16 β -amiloide. Con lo cual se pudo observar que la descripción del ion Cu^{2+} es adecuada, al presentar resultados comparables con datos experimentales de cada sistema.

Capítulo 1

Introducción

El estudio teórico a nivel molecular de sistemas biológicos tan grandes como una proteína o modelos del Ácido Desoxirribonucleico (ADN)^{1,2} han tomado gran relevancia, debido a la posibilidad del uso de metodologías computacionales, como la Mecánica Molecular (MM) y la Dinámica Molecular (DM). Estas técnicas son preferentemente elegidas sobre las de la mecánica cuántica, ya que métodos basados en la función de onda son computacionalmente demandantes, y el tiempo de cálculo requerido para obtener resultados puede ser elevado o definitivamente puede ser una tarea imposible. Los métodos de MM y DM se basan en campos de fuerzas, en general estos sólo poseen parámetros confiables para los átomos más abundantes en los sistemas biológicos como C, N, O, H, S. Lo anterior restringe en gran medida la cantidad de modelos a estudiar, pues incluir átomos con mala o nula parametrización genera resultados imprecisos y poco confiables.

De lo anterior se deriva la importancia de generar parámetros adecuados para la descripción de átomos que generalmente no son considerados, como los metales de transición, los cuales se sabe que se encuentran en una cantidad importante de sistemas biológicos. Algunas de las razones del porqué las parametrizaciones para metales de transición son complicadas, se deben a la

cantidad de variables a considerar, por ejemplo, el número de coordinación, número y tipo de ligandos, y efectos electrónicos como la distorsión de Jahn Teller (JT)³. Estos problemas han llevado a crear diversas estrategias para lograr una buena parametrización de campos de fuerzas⁴, que es uno de los puntos fundamentales del éxito de la mecánica y dinámica molecular.

Uno de los métodos de parametrización de metales que ha resultado ser exitosa para biomoléculas es el llamado modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos.^{4,5} Como su nombre lo indica, este modelo usa átomos ficticios con carga positiva alrededor del metal y posicionados a una distancia no mayor al radio de van der Waals, generando así una estructura invariante conocida como multisitio, la cual representa a la geometría de coordinación preferida por el metal, y durante las simulaciones de dinámica molecular clásica, le proporciona al modelo las direcciones específicas a las cuales se espera se lleven a cabo las principales interacciones. El modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos ha demostrado dar buenos resultados para describir sitios activos con centros metálicos en algunas proteínas, en particular con Mg^{2+} y Zn^{2+} .⁵⁻⁷

El ion Cu^{2+} es uno de los elementos considerados como nutriente esencial para la vida, debido a la cantidad de proteínas (cupreínas) o enzimas cobre dependientes en las cuales se ve involucrado. Pues es parte activa de la transferencia de electrones y el transporte de oxígeno, en actividades como el metabolismo del hierro, formación de tejidos, secreción hormonal, entre muchas otras acciones.⁸⁻¹⁰

Dentro de los ejemplos de proteínas con cobre está la plastocianina, la cual es una metaloproteína clave en el proceso de transferencia de electrones en la fotosíntesis, esta estructura está formada de un polipéptido de aproximadamente 100 residuos de aminoácidos¹⁰, donde es posible observar un

comportamiento mayormente pentacoordinado. Como otro ejemplo, se tiene que una deficiencia en la regulación de la concentración de cobre, puede terminar en desordenes de tipo degenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer o mal de Parkinson, debido a acumulaciones del metal en el cerebro donde su exceso estimula la actividad que incrementa la formación, agregación y depósito de los péptidos β -amiloide los cuales generan cúmulos imposibles de desechar, desencadenando estas enfermedades.^{11,12} Los anteriores ejemplos nos dan un indicio del porqué es importante estudiar y conocer el comportamiento del cobre, pues no se cuenta aún con los mecanismos exactos que expliquen el como actúa el ion en los sistemas biológicos, razón por la cual, estudiar al cobre coordinado con moléculas de agua es un buen inicio para entenderlo.

El Cu^{2+} en solución presenta diversos patrones de coordinación con diferentes simetrías y estequiometrías, en la literatura no existen datos decisivos con respecto a la coordinación predominante del cobre en estado acuoso. Estudios recientes de dinámica molecular clásica, apoyados por resultados de difracción de neutrones, indican que el efecto JT es el que favorece la presencia de especies pentacoordinadas sobre especies hexacoordinadas.^{14,15} Mientras que en otros estudios, concluyen que son especies con cuatro, cinco y seis ligantes las que probablemente coexistan de foma dinámica en solución¹⁵⁻¹⁷. Una de las explicaciones que se proponen para esta diferencia en los resultados es el intercambio dinámico que existe entre las moléculas de agua de la primera y segunda esfera de solvatación^{17,18}, por lo que para estudiar este tipo de complejos se propone representarlos con al menos dos esferas de solvatación, lo cual resulta una actividad poco sencilla, por la gran cantidad de isómeros a analizar.

Sin duda, el cobre es un elemento químico importante y es deseable saber su comportamiento a nivel molecular para poder aplicarlo sobre sistemas biológicos, lo cual lleva a considerar su parametrización con el método no covalente de átomos ficticios catiónicos para usar de manera adecuada la MM y la DM. En la literatura solamente está reportada una parametrización del ion Cu^{2+} usando este método, la cual no es del todo versátil ya que considera solamente una geometría hexacoordinada y con ángulos de noventa grados entre el metal y los átomos ficticios. Es importante considerar coordinaciones distintas en la parametrización y probarlas en sistemas biológicos de interés. El objetivo principal de esta tesis va en este sentido.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo general

Parametrizar al ion Cu^{2+} en un campo de fuerzas (OPLS/AA) con el método no covalente de átomos ficticios catiónicos para aplicarlo a metalopéptidos.

1.1.2. Objetivos particulares

- Analizar de manera sistemática el comportamiento del ion Cu^{2+} hidratado para determinar su coordinación más probable a través de métodos basados en la química cuántica.
- Parametrizar al ion Cu^{2+} mediante la aproximación no covalente de átomos ficticios catiónicos para reproducir de manera simultánea las energías libres de hidratación y números de coordinación.
- Aplicar la parametrización obtenida para cobre en la proteína plastocianina y el péptido 1-16 β -amiloide.

Para cumplir estos objetivos se usaron diversas metodologías *ab initio* y, de mecánica y dinámica molecular clásica, así como algunas basadas en la química cuántica para describir interacciones atómicas. En el siguiente capítulo se describen las bases teóricas de estas metodologías, para después aplicarlas a la resolución de nuestro problema.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Mecánica molecular

El término mecánica molecular es utilizado para definir un método que utiliza un conjunto de funciones analíticas para construir la superficie de energía potencial de una o varias moléculas. A este conjunto de funciones, cuya forma matemática se deriva de la mecánica clásica, se le denomina campo de fuerzas. El campo de fuerzas contiene un conjunto de parámetros ajustables, optimizados de manera que se obtenga la mejor concordancia posible entre las propiedades moleculares obtenidas por el campo de fuerzas con datos experimentales o calculados a nivel *ab initio*, tales como geometrías, energías conformacionales relativas o calores de formación. Cada campo de fuerzas varía según la cantidad y tipo de funciones que lo definen, aunque en general poseen términos en común, los cuales se pueden agrupar como se expone enseguida.¹⁹⁻²²

Contribuciones a la energía potencial de tipo no covalente: son aquellas que existen entre átomos no unidos por enlaces covalentes. Están formadas por interacciones electrostáticas, las cuales se pueden describir mediante términos coulómicos con cargas puntuales asignadas a cada átomo.

Además contienen interacciones de van der Waals, que generalmente se aproximan con el potencial de Lennard Jones (LJ), el modelo más utilizado para la interacción entre partículas. Lo anterior puede resumirse en las ecuaciones 2.1.

$$(2.1) \quad V_{no-covalente} = V_{ele} + V_{vdW}$$

$$\text{con} \quad V_{ele} = \frac{Q_i Q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{y} \quad V_{vdW} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right],$$

donde Q_i y Q_j son las cargas asignadas a dos partículas, ϵ_0 es la permitividad del vacío, ϵ_{ij} es la profundidad del pozo de la curva de energía potencial de LJ que representa la fuerza de interacción de van der Waals entre dos partículas, σ_{ij} es la distancia a la cual el potencial entre las partículas es un mínimo y r_{ij} es la distancia entre las partículas.

Contribuciones a la energía potencial de tipo covalente o de enlace: son aquellas que describen la unión covalente entre los átomos, como son: longitudes de enlace (r), ángulos de enlace (θ), ángulos dihedros (ϕ), entre otras.

Un ejemplo de campo de fuerzas es el de Potenciales Optimizados para Simulaciones de Líquidos / Todos los Átomos por sus siglas en inglés (OPLS/AA):²³

$$(2.2) \quad V_{covalente} = \sum_{\text{enlaces}} K_r (r - r_0)^2 + \sum_{\text{angulos}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\ + \sum_{\text{dihedros}} \left(\frac{V_1}{2} [1 + \cos(\phi - \phi_1)] + \frac{V_2}{2} [1 + \cos(2\phi - \phi_2)] \right. \\ \left. + \frac{V_3}{2} [1 + \cos(3\phi - \phi_3)] + \frac{V_4}{2} [1 + \cos(4\phi - \phi_4)] \right),$$

donde r_0 y K_r son la distancia de equilibrio y la constante de fuerza de un resorte, θ_0 y K_θ son el ángulo de equilibrio y la constante de fuerza de un

resorte que involucra al ángulo entre tres átomos. V_n son los coeficientes en la serie de Fourier, y ϕ_n son los ángulos de fase que permiten obtener la dependencia de la energía con respecto a rotaciones internas en una molécula.

Debido a su naturaleza clásica, la mecánica molecular sólo valora el movimiento nuclear, sin tener en consideración a los electrones y representando a una molécula mediante un modelo mecánico clásico, con un conjunto de puntos con masa, unidos por fuerzas representadas por resortes. La energía potencial total del sistema se resume en la siguiente expresión:

$$(2.3) \quad V_{total} = V_{no-covalente} + V_{covalente}.$$

La suma de todos los términos de las funciones de energía potencial será entonces la representación matemática de las interacciones de cada átomo y describirá el cómo se comportará bajo la influencia de los otros en el sistema.

Para aplicar un campo de fuerzas, a cierto grupo de moléculas, se hace la suposición de que el conjunto de ecuaciones y parámetros se pueden transferir de una molécula a otra, por lo que las parametrizaciones se efectúa para un grupo de moléculas similares entre sí y los valores así establecidos se utilizan para modelar otros compuestos, aunque lo anterior sólo se ha podido observar en moléculas orgánicas.

Por lo anterior, se puede hacer notar que trabajar con metales de transición es una situación complicada debido a que estos poseen más de una geometría de coordinación, lo que lleva a tener un número de ligantes variables y en ocasiones sumando efectos electrónicos de tipo JT, lo que resulta en modelos individuales para cada complejo sin posibilidad a poder extrapolar los parámetros, provocando que se busquen estrategias de parametrización generales para metales en los campos de fuerzas, lo cual hasta ahora es un tema abierto.

2.2. Modelos de parametrización de campos de fuerzas para metales de transición

2.2.1. Modelo de esferas duras

En estos modelos los iones metálicos son representados por esferas simples y sus interacciones son determinadas exclusivamente a partir del radio de van der Waals de la esfera y la carga total del ion, generando así interacciones sin una geometría de coordinación bien delimitada, de ahí su poca efectividad para describir el número de coordinación.

Este modelo también falla en la descripción de la polarización y direccionalidad de las interacciones, lo que genera problemas para tratar de reproducir propiedades de manera simultánea²⁰.

2.2.2. Modelo de enlace covalente

Las primeras estrategias para la parametrización de campos de fuerzas para metales de transición, son las aproximaciones de enlace covalente, donde el desafío es obtener parámetros específicos para cada interacción entre el metal y los ligandos de cada complejo y que puedan reproducir simultáneamente propiedades energéticas o geométricas. En estas técnicas los parámetros están predefinidos para enlaces covalentes entre el metal y los ligandos, lo que no permite el intercambio de estos y la interconversión entre las diferentes geometrías de coordinación.

La aproximación de enlace covalente incluye la optimización de un gran número de parámetros que incluyen longitudes de enlace, ángulos de enlace y diedros, parámetros de van der Waals y cargas nucleares efectivas. Evidentemente esta parametrización se vuelve muy específica, siendo casi imposible generar un campo de fuerzas general; la cantidad de variables a determinar

depende del tamaño de la molécula, y el tipo de átomos que la conformen. Entonces, una extrapolación del campo de fuerzas queda restringido a moléculas muy similares.^{20,21}

2.2.3. Modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos

Un método de parametrización más general es el llamado modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos, también conocido como multisitio. Mediante esta aproximación es posible simular complejos con centros metálicos sin importar los ligandos, ya que para la construcción de este modelo solamente es necesario establecer el radio de van der Waals del ion y su geometría de coordinación. Con esta opción es posible, en principio, extrapolar el campo de fuerzas a complejos con distintos ligantes pero con geometrías de coordinación similares.

La construcción del multisitio, consiste en acomodar partículas con carga fraccional positiva en los llamados Átomos Ficticios Catiónicos o Dummy por sus siglas en inglés (D), puestos alrededor del centro metálico con una coordinación dada. A cada átomo ficticio se le asigna una carga $\delta+$, mientras que al centro metálico se le asigna una carga $\delta-$, por lo que el complejo tendrá una carga total igual a la suma de cargas parciales. Estas cargas pueden ser obtenidas mediante cálculos *ab-initio*. La posición de los Ds se obtiene con base en el vector formado entre el centro metálico y los átomos de oxígeno de moléculas de agua de complejos tipo $[M(H_2O)_n]^x$, donde n indica el número de moléculas de agua en la primera esfera de solvatación y x indica el total de la carga del sistema complejo metal-agua (Figura 2.1) . Una vez determinada la posición de los átomos ficticios, estos se colocan a una distancia aproximada al radio de van der Waals del ion metálico.^{4,20}

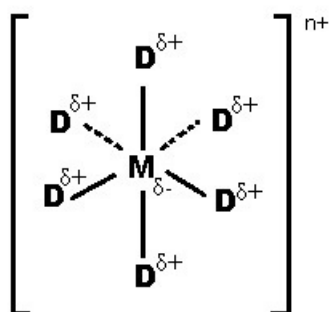


Figura 2.1: Modelo de parametrización de metales (M) con átomos ficticios catiónicos (D).

Construido el metal con una esfera de coordinación dada por los átomos ficticios, éste se incorpora a un campo de fuerzas para parametrizar las interacciones no enlazantes de LJ (ecuación 2.2), donde se busca reproducir energías libres de hidratación y distancias M–O, a través de la dinámica molecular ajustando los parámetros ϵ y σ del término de interacciones de van der Waals.

El modelo de átomos ficticios ha demostrado dar buenos resultados para describir sitios activos con centros metálicos en algunas proteínas, en particular Fe^{2+} y Zn^{2+5} . Los parámetros generados con esta metodología tienen la ventaja de poder ser aplicados de manera independiente al ligando y pueden ser introducidos a cualquier campo de fuerzas de los que se usan generalmente para el estudio de proteínas.

2.3. Dinámica molecular

El método de dinámica molecular integra las ecuaciones de movimiento de Newton, para simular la evolución temporal de un sistema por medio de la propagación de posiciones, velocidades y aceleraciones de partículas como una función del tiempo. Así las leyes de la mecánica clásica son las que definen la dinámica del sistema de interés²⁴. Con la expresión de la segunda ley de Newton se obtiene lo siguiente:

$$(2.4) \quad F_i = m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2},$$

donde $r_i(t) = (x_i(t), y_i(t), z_i(t))$ es el vector de la posición de cada partícula i , F_i es la fuerza que actúa sobre la partícula i a un tiempo t y m_i es la masa de la partícula. El cambio de posición en el tiempo de cada partícula está definido por $r_i(t)$, mientras que las velocidades determinan la energía cinética y la temperatura del sistema. En términos prácticos las ecuaciones diferenciales se transforman en ecuaciones de diferencias finitas. Las simulaciones de dinámica molecular se realizan en los conjuntos clásicos de la mecánica estadística NPT o NVT, donde las trayectorias de las partículas proveen propiedades fisicoquímicas promedio, como la energía libre de Gibbs, entropía, solubilidad, viscosidad, presión, temperaturas de cambio de fase, por mencionar algunas. Estas simulaciones puede aplicarse a sistemas de gran tamaño como modelos biológicos para describir el comportamiento de proteínas o macromoléculas de gran interés.

Las simulaciones por dinámica molecular comienzan cuando se introducen los parámetros específicos de las condiciones de la simulación, esto lleva a que se asignen las posiciones y velocidades iniciales, para el cálculo de

las fuerzas sobre las partículas del sistema. Con esta información las ecuaciones de movimiento son integradas n veces hasta obtener una evolución temporal del sistema, guardando una cantidad importante de información como posiciones, velocidades y fuerzas, para analizarlas estadísticamente y calcular los promedios más relevantes sin considerar aquellos pasos iniciales pertenecientes a la equilibración del sistema. Al final se obtiene un promedio termodinámico de la magnitud deseada²⁵.

Las propiedades termodinámicas del sistema de interés en una simulación de dinámica molecular son la temperatura, la presión, la capacidad calorífica, la energía libre de hidratación y las propiedades de estructura estática como la Función de Distribución Radial por sus siglas en inglés (RDF),²⁶ entre otras.

Función de distribución radial, $g(r)$. Esta cantidad es importante para describir propiedades estructurales de un sistema, ya que se relaciona con la probabilidad de encontrar una segunda partícula a una distancia radial respecto a un punto de referencia, y se determina calculando el número promedio de átomos entre $r + \Delta r$, esto ayuda a describir la forma en como varía la densidad en función de la distancia al punto de referencia.

Por lo tanto la $g(r)$ es la función que relaciona la densidad de bulto ρ_b con la densidad local ρ_p , donde r es la distancia relativa entre pares de partículas, expresandose de la siguiente forma:

$$(2.5) \quad \rho_p(r) = g(r)\rho_b$$

En la Figura 2.2 se presenta un ejemplo de $g(r)$, interpretando a los máximos como las regiones donde es más probable encontrar a las partículas de interés.

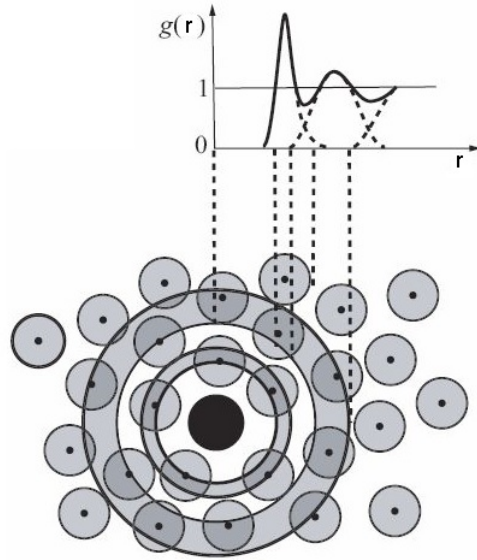


Figura 2.2: Cálculo de $g(r)$ con respecto a una partícula central como referencia. (Basado en Ziman, J.M., *Models of Disorder. The Theoretical Physics of Homogeneously Disordered Systems*, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 1979.)

Con el valor de $g(r)$ es posible calcular el Número de Coordinación (NC), el cual se obtiene sumando todas las moléculas que se encuentran a una distancia menor del valle entre los dos primeros picos de la función de distribución. Con esta integración se toma en cuenta nuevamente la densidad en el volumen a evaluar, como se expresa en la siguiente ecuación:

$$(2.6) \quad NC = 4\pi\rho_b \int_0^r g(r)r^2 dr.$$

Energía libre de hidratación, ΔG_{hid} . Se calcula en dos pasos y se plantea a partir del ciclo termodinámico mostrado en la Figura 2.3²⁷.

$$(2.7) \quad \Delta G_{hid} = \Delta G_{vdW} + \Delta G_{elec}$$

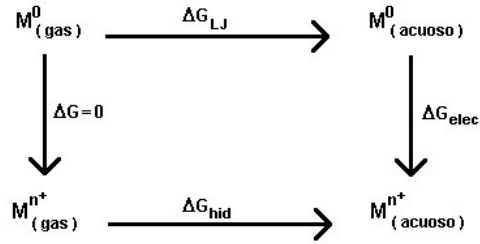


Figura 2.3: Ciclo termodinámico.

La obtención de la ΔG_{hid} puede llevarse a cabo mediante el método de integración termodinámica, basado en la siguiente identidad, $\Delta G = \int_0^1 d\lambda \left\langle \frac{dH(\lambda)}{d\lambda} \right\rangle$ y por lo cual se requiere de simulaciones independientes en donde el hamiltoniano de un estado i irá cambiando muy lentamente hasta llegar al estado j . El hamiltoniano final de cada estado se define como la combinación lineal de los hamiltonianos finales de los estados de i a j .

$$(2.8) \quad H(\lambda) = (1 - \lambda)H_i + \lambda H_j.$$

Los valores de λ en la ecuación 2.8 se encuentran entre 0 y 1, siendo el estado i y j , respectivamente. La energía libre de Gibbs (G) se relaciona con la función de partición Δ de un ensamble N, P, T , con lo que haciendo el tratamiento correspondiente es posible encontrar la derivada de G con respecto a λ como en un ensamble promedio (ecuación 2.9).

$$(2.9) \quad \frac{dG}{d\lambda} = \left\langle \frac{\delta H}{\delta \lambda}_{NPT;\lambda} \right\rangle.$$

Cada simulación debe ser primero equilibrada y con ello obtener una estimación de error adecuado para cada valor de $dG/d\lambda$ en cada fluctuación de $\delta H/\delta\lambda$. El ΔG total puede entonces ser determinado mediante algún método numérico, uno de ellos es el método de Proporción de Aceptación de Bennett por sus siglas en inglés (BAR)^{28,29}, el cual obtiene las trayectorias generadas en λ_i y λ_j contenidas en los grupos coordinados N_i y N_j respectivamente, y la cual es expresada de la siguiente forma:

$$(2.10) \quad \Delta G_{(\lambda_i \rightarrow \lambda_j)}^{BAR} = k_B T \left(\ln \frac{\langle f(H_{\lambda_i} - H_{\lambda_j} + C) \rangle_{\lambda_j}}{\langle f(H_{\lambda_j} - H_{\lambda_i} - C) \rangle_{\lambda_i}} \right) + C$$

donde f es la función de fermi

$$(2.11) \quad f(x) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{x}{k_B T}\right)},$$

$$(2.12) \quad C = k_B T \ln \frac{Q_i N_j}{Q_j N_i},$$

siendo k_B la constante de Boltzman y T la temperatura.

La ecuación 2.8 puede ser iterada sólo bajo la siguiente condición:

$$(2.13) \quad \langle f(H_{\lambda_i} - H_{\lambda_j} + C) \rangle_{\lambda_j} = \langle f(H_{\lambda_j} - H_{\lambda_i} - C) \rangle_{\lambda_i}.$$

Por lo que una vez determinado C se tendrá inmediatamente ΔG para cada intervalo entre los estados i y j correspondientes para λ_i y λ_j :

$$(2.14) \quad \Delta G_{(\lambda_i \rightarrow \lambda_j)}^{BAR} = -k_B T \ln \frac{N_j}{N_i} + C.$$

Mientras que para el ΔG total se tiene la siguiente expresión:

$$(2.15) \quad \Delta G^{BAR} = \sum_{l=1}^{n-1} \Delta G_{(\lambda_l \rightarrow \lambda_{l+1})}^{BAR}.$$

Donde n es el número total de espacios intermedios entre el estado i y el estado j , igual al número de λ_l . Por lo tanto, para la obtención de la ΔG_{hid} primero se obtendrá la ΔG^{BAR} correspondiente a los intervalos entre un sistema sin carga y sin interacciones de vdW (estado i , $\lambda_{icarga} = 0$, $\lambda_{iLJ} = 0$) hasta un sistema sin carga pero con interacciones vdW activas (estado j , $\lambda_{jcarga} = 0$, $\lambda_{jLJ} = 1$), siendo esta la contribución ΔG_{vdW} . Se sigue un procedimiento similar para la determinación del ΔG_{elec} , en este caso un estado i , sin carga pero con interacciones vdW activas ($\lambda_{icarga} = 0$, $\lambda_{iLJ} = 1$), hasta un estado j con cargas e interacciones vdW activas ($\lambda_{jcarga} = 1$, $\lambda_{jLJ} = 1$).

2.4. Métodos estocásticos:

Recocido simulado

El Método de Recocido Simulado (MRS) es un algoritmo de optimización global que realiza una exploración estocástica de la superficie de energía global. La técnica de recocido simulado fue propuesta por Kirkpatrick, Gellat y Vecchi³⁰ en 1983, la cual está basada en el proceso de recocido de sólidos. Con

este método se considera que es posible alcanzar un estado de mínima energía disminuyendo lentamente una temperatura elevada, con la única condición de que el sistema permanezca en equilibrio térmico. Este equilibrio puede caracterizarse con la expresión de Boltzmann la cual puede indicar la probabilidad de que un sólido esté en un estado de energía E_i a la temperatura T , y se expresa de la siguiente manera:

$$(2.16) \quad P_T X = i = \frac{1}{Z(T)} \exp\left(\frac{-E_i}{k_B T}\right).$$

Donde X indica el estado actual del sólido y $Z(T)$ es la llamada función de partición definida como:

$$(2.17) \quad Z(T) = \sum_j \exp\left(\frac{-E_j}{k_B T}\right).$$

En esta expresión la suma se extiende sobre todos los estados posibles, mientras que k_B y el factor $\exp(-E_i/k_B T)$ son la constante y el factor de Boltzmann, respectivamente. Con estas expresiones es posible observar que cuando el valor de T disminuye, la distribución de Boltzmann se concentra en los estados de menor energía, ya que a temperaturas que se aproximan a cero sólo podrán observarse los estados de mínima energía.

En base a lo anterior, se plantea que la comparación de las energías de un estado i y un estado j con una diferencia de energías, $|E_i - E_j|$, indicarán que cuando esta diferencia sea menor o igual a cero el estado j se acepta como el estado actual, pero si la diferencia es mayor a cero, el estado j se acepta con una probabilidad que está dada por la expresión 2.18, a la cual se le conoce como el criterio de Metropolis generando así el algoritmo de Metropolis,^{31,32}

$$(2.18) \quad P = \exp\left(\frac{E_i - E_j}{k_B T}\right).$$

Al elevar la temperatura de un sistema se generarán cambios aleatorios y al ir disminuyéndola de forma paulatina los cambios aceptados por el algoritmo que evaluará cada paso, serán cada vez menos hasta que la temperatura sea tan baja que ningún cambio más se acepte y el algoritmo se detenga con una propuesta totalmente distinta a la condición inicial.

Durante los pasos de minimización, las perturbaciones que ocasionan los incrementos en los valores de la función objetivo son aceptadas con una probabilidad controlada empleando el criterio de Metropolis. La importancia del algoritmo de Metropolis radica en la regla de discriminación, donde la sucesión de estados aceptados por el algoritmo construyen la cadena de Markov. Esta sucesión está regida por las probabilidades de transición anteriores. Así, la probabilidad de selección queda establecida de la siguiente forma:

$$(2.19) \quad P_c\{\text{aceptar } j\} = \begin{cases} 1 & \text{si } f(j) \leq f(i) \\ \exp\left(\frac{f(i) - f(j)}{k_b T}\right) & \text{si } f(j) > f(i) \end{cases}$$

2.5. Teoría de los Funcionales de la Densidad

La Teoría de los Funcionales de la Densidad por sus siglas en inglés (DFT) busca describir sistemas mecano-cuánticos mediante el uso de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, la cual depende sólo de tres variables espaciales. Esto reduce la cantidad de variables a considerar pues en cálculos para la obtención de la función de onda de un sistema comprende de $3N$ variables espaciales y N variables de espín, donde N es el número total de partículas en un sistema.

Los teoremas en los cuales está cimentada la DFT fueron los propuestos por Pierre Hohenberg y Walter Kohn³³ en el año de 1964. El primero de ellos establece que para el estado basal, “un único potencial externo $v(\vec{r})$ determina una densidad electrónica $\rho(\vec{r})$ ”, esto indica que no pueden existir dos potenciales externos diferentes que proporcionen la misma densidad del estado basal ρ_0 y viceversa. Por lo tanto, es posible expresar a la energía del sistema, E_0 , como un funcional de la densidad electrónica $\rho(\vec{r})$, con las contribuciones de la energía cinética, $K[\rho]$, de la interacción electrón-electrón $V_{ee}[\rho]$ y de la interacción núcleo-electrón $V_{ne}[\rho]$ éste último expresado por la dependencia con el potencial externo fijo $v(\vec{r})$ de la siguiente forma:

$$(2.20) \quad E_0[\rho] = K[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) v(\vec{r}),$$

donde es posible incluir las contribuciones $K[\rho]$ y $V_{ee}[\rho]$ en el llamado funcional universal $F_{HK}[\rho]$, ya que está compuesto por las interacciones de los electrones, los cuales son partículas indistinguibles y por lo tanto será el funcional para cualquier sistema

$$(2.21) \quad E_0[\rho] = \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) + F_{HK}[\rho].$$

Un segundo teorema establece que para una densidad de prueba $\tilde{\rho}(\vec{r})$ que sea v-representable y N-representable

$$(2.22) \quad \tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0 \quad y \quad \int d\vec{r} \tilde{\rho}(\vec{r}) = N,$$

cumplirá con el principio variacional

$$(2.23) \quad E_0[\rho] \leq E_v[\tilde{\rho}].$$

Donde $E_v[\tilde{\rho}]$ siempre ofrecerá valores mayores que $E_0[\rho]$ del estado basal, con lo cual se establece un proceso para encontrar a la densidad electrónica que minimice la energía del sistema. La minimización de la energía $E_0[\rho]$ debe ser restringida a que $\int d\vec{r}\rho(\vec{r}) - N = 0$.

2.5.1. Modelo de Kohn-Sham

A partir de los teoremas de Hohenberg y Kohn y debido a que no se conoce la forma exacta de la $F_{HK}[\rho]$, Walter Kohn y Lu Jeu Sham³⁴, formularon un método para poder modelarlo, en el cual se plantea el uso de un sistema de referencia de partículas no interactuantes, y similar a la aproximación de Hartree-Fock se utiliza un solo determinante de Slater, esto en el esquema a desarrollar enseguida, con lo cual es posible escribir la energía cinética y una densidad asociada de la siguiente forma:

$$(2.24) \quad K_s = \sum_{i=1}^N \langle \chi_i | -\frac{1}{2} | \chi_i \rangle,$$

además

$$(2.25) \quad \rho_s = \sum_{i=1}^N \int d\omega \chi_i^*(\vec{x}) \chi_i(\vec{x}).$$

Ahora en este nuevo sistema de referencia la energía cinética no representa la energía cinética total del sistema basal, K , por lo que se tiene $\Delta K = K - K_s$. Por lo que la interacción electrón-electrón del F_{HK} es dividido en una parte coulóbica, V_{ee}^{coul} , generada por la interacción entre densidades de carga:

$$(2.26) \quad V_{ee}^{coul} = J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int d\vec{r} d\vec{r}' \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|},$$

y una parte no coulombica $V_{ee}^{no-coul}$, desconocida. Reescribiendo el funcional universal de Hohenberg y Kohn pero ahora en el contexto de Kohn-Sham (KS), tenemos que:

$$(2.27) \quad F[\rho] = K[\rho] + V_{ee}[\rho] = \Delta K + K_s + J[\rho] + V_{ee}^{no-coul}[\rho].$$

Donde de la expresión anterior, se puede definir como el funcional de la energía de intercambio y correlación,

$$(2.28) \quad E_{xc}[\rho] = \Delta K + V_{ee}^{no-coul}[\rho] = K - K_s + V_{ee} - J[\rho].$$

Por lo que ahora, la energía total del sistema, ($E_{KS}[\rho]$), se expresa de la siguiente forma

$$(2.29) \quad E_{KS}[\rho] = K_s + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) v(\vec{r}),$$

donde el $E_{xc}[\rho]$ es la única parte de la expresión que resta por conocer. Así, se busca minimizar el funcional $E_{KS}[\rho]$ con la restricción de normalización $\langle \psi_i^{KS}(\vec{r}) | \psi_j^{KS}(\vec{r}) \rangle = \delta_{ij}$, para obtener las ecuaciones canónicas de KS

$$(2.30) \quad \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \int d\vec{r}' \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\vec{r})} + v(\vec{r}) \right) \chi_i(\vec{r}) = \epsilon \chi_i(\vec{r}).$$

En la expresión 2.30, el primer término dentro de los paréntesis representa a la derivada funcional de la energía cinética, el segundo corresponde a la repulsión coulombica entre los electrones, el tercer término describe al llamado potencial de intercambio y correlación ($v_{xc}(\vec{r})$) y por último se tiene al potencial externo creado por los núcleos atómicos. El conjunto $\chi_i(\vec{r})$ es conocido como el conjunto de orbitales de KS.

La expresión 2.30 también puede expresarse como:

$$(2.31) \quad \left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{KS}^{efectivo}(\vec{r}) \right) \chi_i(\vec{r}) = \epsilon \chi_i(\vec{r}).$$

Encontrar la densidad electrónica mediante la aproximación KS es equivalente a resolver un problema de valores propios autoconsistente, que radica en resolver una ecuación de partículas independientes para cada estado i .

Como se mencionó anteriormente, no se conoce la forma explícita de E_{xc} y por lo tanto tampoco del $v_{xc}(\vec{r})$. De aquí, se ha generado una gran cantidad de esfuerzos para proponer cada vez más y mejores aproximaciones a este funcional.

2.5.2. Aproximación al funcional E_{xc}

La primera aproximación propuesta por Walter Kohn y Lu Sham, fue basada en un modelo donde la energía de intercambio y correlación de un sistema de partículas interactuantes puede ser aproximada como un gas de electrones³⁴. A partir de este modelo nace la aproximación llamada Aproximación de Densidad Local por sus siglas en inglés (LDA). El método LDA y los sucesores han sido evaluados para ser jerarquizados dependiendo de la complejidad de cada modelo en lo que John Perdew llamó como "la escalera de Jacob o escalera al cielo"³⁵. Donde LDA es el primer peldaño (figura 2.4).

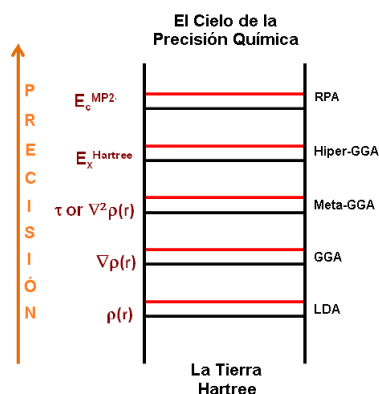


Figura 2.4: Clasificación propuesta por Perdew para los diferentes funcionales.

El segundo escalón corresponde a los funcionales que incluyen la Aproximación por Gradientes Generalizado por sus siglas en inglés (GGA), los cuales adicionan una corrección debida al cambio de la densidad con la posición. Estos funcionales además de la $\rho(\vec{r})$ también incluyen su gradiente, $\nabla\rho(\vec{r})$. Sin embargo estos funcionales no describen adecuadamente el comportamiento asintótico del potencial, $v_{xc}(\vec{r})$, en las regiones alejadas a los núcleos atómicos.

Al tercer escalón pertenecen los funcionales meta-GGA, los cuales poseen una corrección de la energía cinética de los orbitales KS, τ , o el laplaciano de la densidad, $\nabla^2\rho(\vec{r})$.

El cuarto peldaño corresponde a los funcionales hiper-GGA o híbridos. Esta aproximación incluye una cantidad fija de la energía de intercambio exacto, E_x^{HF} , y otra parte de intercambio y correlación de un funcional aproximado.

El quinto escalón es la Aproximación de la Fase Aleatoria por sus siglas en inglés (RPA), en la que se hace uso de todos los orbitales KS, tanto ocupados como desocupados. Considera la energía de correlación perturbativa mediante Møller-Plesset a segundo orden (MP2, E_c^{MP2}).

2.5.3. Funciones de base localizadas

Para llevar a cabo la resolución autoconsistente del método de KS, en ocasiones es necesario introducir una combinación lineal de orbitales atómicos para generar la densidad electrónica, por lo que se toma a $\chi_i^{KS}(\vec{r})$ para expresarse de la siguiente forma:

$$(2.32) \quad \chi_i^{KS}(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^k c_{\mu i} \phi_{\mu}(\vec{r}) \quad i = 1, 2, \dots, k,$$

donde $c_{\mu i}$ son los coeficientes calculados durante el proceso de autoconsistencia y $\{\phi_{\mu}(\vec{r})\}$ es un conjunto finito de funciones conocidas llamado conjunto de funciones base. Se usan comunmente dos tipos de funciones de base localizadas sobre los centros:³⁶

Orbitales tipo Slater por sus siglas en inglés (STO)

$$(2.33) \quad \phi_{1s}^{STO}(\xi, \vec{r} - \vec{R}_A) = \left(\frac{\xi^3}{\pi}\right)^{1/2} e^{-\xi|\vec{r}-\vec{R}_A|}.$$

Orbitales tipo Gaussianos por sus siglas en inglés (GTO)

$$(2.34) \quad \phi_{1s}^{GTO}(\alpha, \vec{r} - \vec{R}_A) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha|\vec{r}-\vec{R}_A|^2}.$$

Una de las diferencias entre este tipo de funciones es la rapidez con la que las funciones tipo GTO decaen al alejarse de los núcleos. La otra gran diferencia que marca un motivo importante para usar GTOs sobre STO radica en la evaluación de las integrales de 4 centros, los cuales pueden ser transformados a dos, con lo cual es posible generar Funciones gaussianas contraídas por sus siglas en inglés (CGF) con funciones tipo GTO y así generar cálculos de menor costo computacional.

Por lo anterior, cada STO se aproxima por una combinación lineal de N GTOs:

$$(2.35) \quad \phi_{\mu}^{CGF}(\vec{r} - \vec{R}_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^{GTO}(\alpha_{p\mu} \vec{r} - \vec{R}_A),$$

donde $d_{p\mu}$ son los coeficientes de contracción y L es el tamaño de la contracción. Un ejemplo de contracción común es cuando N=3, expresada como STO-3G la cual es una combinación lineal de tres gaussianas para lograr la aproximación a una STO. Entonces debido a los beneficios del uso de GTOs en la evaluación de integrales multicéntricas, es que la mayor parte de los cálculos *ab initio* en moléculas usan CGFs, por lo que utilizar el conjunto de base adecuado a cada sistema puede influir en el resultado final.

2.6. Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas

El enlace químico es un tema abierto en la química, pues no hay una forma única y precisa de describir las interacciones presentes en él. Algunas de las propiedades que han sido utilizadas para indicar la presencia de un enlace en una molécula son la geometría y la energía de enlace. Sin embargo, estas propiedades pueden ser insuficientes en algunos casos para determinar cuando está presente o no un enlace químico. Lo que sí se sabe es que la acumulación de la $\rho(\vec{r})$, entre dos especies es un indicio del enlace entre ellas. La $\rho(\vec{r})$ es una cantidad física que puede ser medida tanto experimental como teóricamente.

Y es mediante el estudio de la Teoría cuántica de átomos en moléculas por sus siglas en inglés (QTAIM) de Richard F. W. Bader^{37,38} que se ofrece una descripción de conceptos como enlace químico, átomo y molécula, basados en observables mecánico cuánticos.

La QTAIM ayuda a la caracterización de las diferentes interacciones atómicas mediante un análisis que está basado en la búsqueda de puntos críticos de $\rho(\vec{r})$, puntos en el espacio donde las primeras derivadas de esta cantidad son cero.

Los puntos críticos de enlace se pueden clasificar mediante la matriz de segundas derivadas, utilizando la siguiente nomenclatura (ω, σ) donde ω es el rango que se define como el número de curvaturas diferentes de cero de la $\rho(\vec{r})$ en el punto crítico y σ es la firma, que es el valor igual a la suma algebraica de los signos de las curvaturas. Los cuatro tipos de puntos críticos de enlace que pueden encontrarse son: Punto crítico nuclear por sus siglas en inglés (NCP) o (3, -3); Punto crítico de enlace por sus siglas en inglés (BCP) o (3, -1); Punto crítico de anillo por sus siglas en inglés (RCP) o (3, +1); Punto crítico de jaula por sus siglas en inglés (CCP) o (3, +3).

Del mismo estudio QTAIM pueden determinarse cantidades como la densidad de energía electrónica, $H(\vec{r})$ en el BCP, expresada de la siguiente forma:

$$(2.36) \quad H(\vec{r}) = V(\vec{r}) + G(\vec{r}),$$

donde $V(\vec{r})$ es la densidad de energía potencial, y corresponde a la energía potencial de un electrón en el punto r debida al campo promedio generado por el resto de los electrones, esta cantidad siempre es negativa y es expresada de la siguiente forma:

$$(2.37) \quad V(\vec{r}) = N \int \Psi^* \left(-\vec{r} \cdot \nabla \hat{V} \right) .$$

Mientras que la función $G(\vec{r})$ es la densidad de energía cinética en el BCP y es una cantidad positiva, y se expresa como

$$(2.38) \quad G(\vec{r}) = \frac{1}{2} N \int \nabla \Psi^* \cdot \nabla \Psi d\tau .$$

Las regiones del espacio donde el Laplaciano y la $H(\vec{r}) > 0$ indican una disminución de la densidad de carga y un exceso de energía cinética se asocia con interacciones débiles. Cuando el Laplaciano y la $H(\vec{r}) < 0$, se relacionan con interacciones covalentes o puentes de hidrógeno fuertes, mientras que si el Laplaciano es positivo y $H(\vec{r})$ es negativo la interacción se considera moderada.

Por otro lado la relación $-G(\vec{r})/V(\vec{r})$ puede ser utilizada para determinar la naturaleza de algunos enlaces químicos. Los criterios generalmente propuestos son que para interacciones no covalentes de $-G(\vec{r})/V(\vec{r}) > 1$ y para interacciones parcialmente covalentes $0.5 < -G(\vec{r})/V(\vec{r}) < 1$ ^{39,40} .

2.7. Índice de interacciones no covalentes

El Índice de interacciones no covalente por sus siglas en inglés (NCI),^{41,42} está basado en el análisis de isosuperficies del gradiente reducido de la densidad electrónica descrita con la expresión,

$$(2.39) \quad s(\vec{r}) = \frac{1}{2(3\pi)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\vec{r})|}{\rho(\vec{r})^{4/3}}.$$

Para ello la $\rho(\vec{r})$ se multiplica por el signo del segundo valor propio del laplaciano de la densidad electrónica. Estos resultados se grafican en una escala de colores azul-verde-rojo, donde una isosuperficie de color azul se puede asociar con interacciones atractivas y fuertes, principalmente electrostáticas, para una isosuperficie de color verde se relaciona con interacciones débiles tipo van der Waals y por último una isosuperficie de color rojo puede indicar interacciones de tipo repulsivas. Esta cantidad es muy útil cuando se desea caracterizar puentes de hidrógeno o para explorar las regiones donde dominan las interacciones de van der Waals.

Capítulo 3

Estudio del ion Cu^{2+} hidratado

3.1. Introducción

Usualmente en sistemas cristalinos se considera que el catión Cu^{2+} se encuentra preferentemente en una coordinación octaédrica, con los cuatro enlaces ecuatoriales más cortos que los axiales. Esta distorsión en las geometrías de coordinación se suele explicar mediante el efecto JT⁴³. El efecto JT se presenta principalmente en sistemas compuestos con metales de transición en los que existen varios niveles de energía electrónica degenerados y no igualmente ocupados. Este efecto predice que el sistema experimentará una distorsión de forma que algunos de estos niveles se estabilizarán mientras que otros se desestabilizan.³ Aún teniendo en cuenta lo anterior, el efecto JT no predice qué tan intenso será la distorsión en la geometría, pues en el caso del cobre (II) que posee una configuración electrónica de $3d^9$, el efecto será más pronunciado debido a que los orbitales e_g se encuentran en la misma dirección que los ligandos, por lo que la distorsión representa una gran estabilidad energética^{44,45}.

Sin embargo, en sistemas acuosos se encuentran diversas coordinaciones y estructuras. Una consecuencia del efecto JT en el Cu^{2+} acuoso es que presenta una gran movilidad de los ligandos axiales y por lo tanto un intercambio

dinámico de éstos con la primera esfera de solvatación^{18,46,47}. Este intercambio genera la desestabilización de las posiciones axiales, lo cual lleva al cambio en las longitudes de enlace y a la modificación de la geometría de coordinación⁴⁸.

En estudios previos, los resultados presentados no son concluyentes sobre la geometría de coordinación más probable, ya que se han reportado estructuras hexacoordinadas, pentacoordinadas y en algunos casos tetracoordinadas.^{45,49} Por ejemplo, en estudios con técnicas experimentales como la difracción de rayos-X, la difracción de neutrones, la técnica de Estructura Fina de la Absorción de Rayos X en la región Extendida por sus siglas en inglés (EXAFS) y la técnica de Estructura Fina de la Absorción de Rayos X por sus siglas en inglés (XANES), se menciona que especies con cuatro, cinco y seis ligantes coexisten de forma dinámica en solución.⁴⁸ Mientras que estudios teóricos basados en la DFT variando funcionales y bases, dinámicas *ab initio*, dinámicas Mécanica Cuántica por sus siglas en inglés (QM)-MM y DM apoyan la formación de especies de cuatro enlaces en el plano como base para la formación de estructuras tipo pirámide cuadrada y octaédrica elongadas, considerando estas dos últimas como las especies más estables.^{15,45,50}

En algunos de estos estudios se menciona la importancia de incluir, como mínimo, dos esferas de solvatación durante un estudio con este tipo de sistemas, debido a la dinámica de intercambio de ligandos que existe entre la primera y la segunda esfera de solvatación. Esto genera una gran cantidad de isómeros, lo que podría explicar la coexistencia de las diferentes estructuras reportadas.^{17,51}

Por lo anterior, en esta tesis se propuso hacer una búsqueda conformacional del complejo acuo de Cu^{2+} así como caracterizar las interacciones de éste con los átomos posiblemente coordinados. Esto con el fin de generar

parámetros confiables en cuanto a la esfera de coordinación del Cu(II) , que fueron usados en el modelo de átomos ficticios.

3.2. Metodología

Se realizó una búsqueda de isómeros del cúmulo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ donde se plantearon sistemas con $n=12, 16$ y 18 . Se trabajó con una versión modificada del método de recocido simulado, implementado en el código Annealing Simulado Con Energía Cuántica (ASCEC)^{52,53}. En este código, cada isómero es generado de forma aleatoria a partir de una geometría inicial, sometida al criterio de aceptación de Metropolis. En este proceso la función objetivo se calculó con el método semiempírico PM7⁵⁴, implementado en el código MOPAC⁵⁵ lo cual representa un cálculo de bajo costo. En el código ASCEC, cada isómero se encuentra dentro de una caja cúbica, a manera de delimitar el espacio en el cual se moveran las moléculas, la cual se varió en tamaño desde 7.5 a 13 \AA . En cada caja se tomaron dos estructuras iniciales para el análisis estocástico, la primera fue donde el ion Cu^{2+} y todas las moléculas de agua se encuentran posicionadas al centro de la caja. Para la segunda estructura se formó un fragmento compuesto por el cluster $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ el cual fue optimizado con el funcional de intercambio y correlación M06-2X^{56,57} y el conjunto base 6-31G**⁵⁸, las $(n - 6)$ moléculas de agua restantes fueron colocadas en el centro de la caja junto con el fragmento mencionado. Mediante este procedimiento fue posible obtener cerca de $100,000$ isómeros.

En cada combinación de tamaño de caja y número de moléculas de agua, se tomó al isómero de menor energía como referencia más los isómeros con una energía relativa menor a 5 kcal/mol . En este proceso obtuvimos alrededor de 60 isómeros, todos ellos se optimizaron con el método de KS-DFT usando los

funcionales híbridos PBE0⁵⁹ y el M06-2X ambos combinados con el conjunto base 6-311++G**⁶⁰. Para el funcional PBE0 fue considerado el uso de la corrección a la energía de dispersión de Grimme con la versión D3 (PBE0-D3).^{61,62}

Todas las optimizaciones fueron hechas con el código NWChem v.6.3,⁶³ mientras que el análisis de frecuencias se realizó con el código G09,⁶⁴ con el cual la energía libre fue evaluada para las temperaturas 100, 200 y 298 K, para cada isómero. En estudios previos, se han reportado isómeros con diferentes números de coordinación los cuales también tomamos dentro del grupo de isómeros a estudiar. En total se evaluaron 62 y 67 isómeros con el funcional PBE0 y M06-2X respectivamente.

Las distancias Cu-O fueron clasificadas en enlaces axiales, ecuatoriales y moléculas no coordinadas con base en los intervalos de longitudes de enlace presentados en la tabla 3.1, los cuales fueron obtenidos de distancias promedio reportadas experimentalmente.⁴⁸

Tabla 3.1: Rangos propuestos para la caracterización de enlaces de coordinación en el complejo hidratado de cobre.

Tipo de enlace	Rangos de longitudes de enlace (Å)
Cu-O ecuatorial	<2.1
Cu-O axial	2.1-2.55
Moléculas no coordinadas	> 2.55

La corrección del punto cero a la energía electrónica y correcciones térmicas fueron incluidas en el cálculo de la energía libre, para cada isómero a diferentes temperaturas. Con estos resultados y utilizando la distribución de Boltzmann fue posible calcular la probabilidad de existencia para cada isómero, las cuales fueron estimadas a temperaturas de 100 K, 200 K y 298.15 K.

Para la caracterización de las interacciones de Cu-O, se llevó a cabo un análisis topológico sobre la densidad electrónica en el contexto de la Teoría de átomos en moléculas (QTAIM) y el índice de interacciones no covalentes (NCI). Esta parte del estudio fue hecha con el código GPUAM PROJECT v.1.0⁶⁵, el cual fue desarrollado por nuestro grupo de trabajo.

3.3. Resultados y discusión

3.3.1. Análisis estructural

Los isómeros obtenidos de manera estocástica con el código ASCEC y el método semiempírico PM7 para calcular la función objeto fueron elegidos con respecto a su energía más estable en una ventana de 5 kcal/mol, para reoptimizarlos con un nivel de teoría PBE0 y PBE0-D3 y un conjunto de base 3-21++G*. También se optimizó con el semiempírico PM7, para comprobar si el nivel de teoría era factor determinante en la obtención de la estructura más estable. En el apéndice A se presenta el procedimiento que llevó a la elección del funcional híbrido de intercambio y correlación PBE0-D3. De forma paralela y apartir de este punto se eligió trabajar con el funcional M06-2X, buscando analizar el efecto de un porcentaje mayor de intercambio exacto.

En la Figura 3.1 se muestra un gráfico de la distribución de los isómeros totales con respecto a su número de coordinación para cada nivel de teoría (M06-2x/6-311++G** y PBE0-D3/6-311++G**). Para este último paso de optimización se obtuvieron 67 y 62 isómeros respectivamente, los cuales fueron mínimos en la superficie de energía potencial. Se puede apreciar que para el primer funcional, la presencia de especies hexacoordinadas y pentacoordinadas es casi idéntica, mientras que para PBE0-D3 la cantidad de isómeros

pentacoordinados es significativamente mayor.

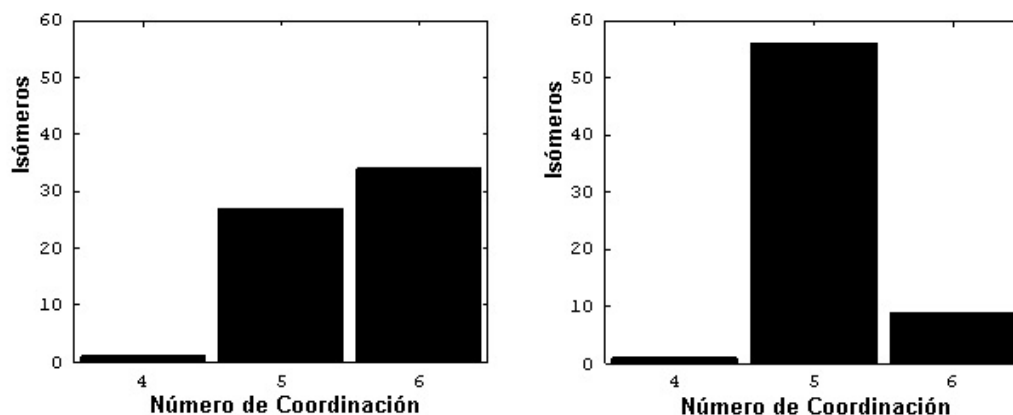


Figura 3.1: Distribución de los isómeros totales con respecto a su número de coordinación (4, 5 y 6) de los isómeros usando como referencia las distancias Cu-O experimental⁴⁸ (ver Tabla 3.1). M06-2X, izquierda; PBE0-D3, derecha.

En ambas metodologías se obtuvo un único isómero con las características de complejo tetracoordinado y en ninguno de los dos es posible observar la presencia de un plano (Figura 3.2), como lo han llegado a reportar diversos trabajos previos.

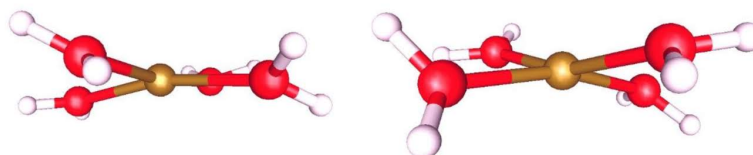


Figura 3.2: Confórmero tetracoordinado M06-2X, izquierda y PBE0-D3, derecha.

La clasificación presentada en la Figura 3.1 se llevó a cabo mediante la recopilación de cada una de las distancias entre el cobre y los oxígenos de las moléculas de agua presentes en los sistemas, agrupados conforme a la longitud de los rangos mencionados (Tabla 3.1).

Con los datos obtenidos de las distancias se llevó a cabo un análisis estadístico el cual es presentado en el apéndice B, que a manera de resumen se reportan en la Tabla 3.2. En esta tabla se presentan los promedios de las distancias Cu-O con ambos métodos para las dos coordinaciones más abundantes, también se incluyen los valores para las desviaciones estándar (entre paréntesis) y los porcentajes de los errores relativos (cursiva). Tanto la desviación estándar como los errores relativos son pequeños con respecto a los valores experimentales, lo que indica procesos fiables en donde se puede observar una menor variación en la descripción de los enlaces ecuatoriales, que en la predicción de los enlaces axiales; los mejores resultados fueron obtenidos con el funcional PBE0-D3.

Tabla 3.2: Promedio de las distancias Cu-O (\AA) con diferentes métodos para cada número de coordinación. Los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar y en cursiva los errores relativos (en porcentaje) con respecto a los valores experimentales.

Coordinación	M06-2X		PBE0-D3		Experimental ⁴⁸	
	ecuatorial	axial	ecuatorial	axial	ecuatorial	axial
Pentacoordinado	1.994 (0.008) <i>1.9</i>	2.197 (0.033) <i>6.9</i>	1.982 (0.010) <i>1.3</i>	2.232 (0.078) <i>5.7</i>	1.956	2.360
Hexacoordinado	2.020 (0.006) <i>3.0</i>	2.298 (0.041) <i>2.6</i>	1.999 (0.007) <i>1.9</i>	2.391 (0.031) <i>1.3</i>	1.961	2.360

Para las interacciones de largo alcance para este tipo de estudios, se han reportado mejores resultados con el uso de funcionales de intercambio y correlación híbridos con un porcentaje alto de intercambio exacto, M06-2X posee un 56 % de este intercambio mientras que el funcional PBE0 sólo posee un 25 %. Sin embargo, no es de sorprender que sea PBE0-D3 el funcional que mejores resultados arrojó, debido a que M06-2X contiene un gran número de parámetros, donde las bases de datos utilizadas ninguna posee cationes solvatados. Por lo anterior, a partir de aquí solo se presenta el análisis para los isómeros estudiados con el funcional PBE0-D3. Los resultados obtenidos con el funcional M06-2X se reportan en el apéndice C. Enseguida se presentan las geometrías de los isómeros más estables encontrados con número de coordinación 5 y 6, para cada uno de los grupos estudiados con 12, 16 y 18 moléculas de agua con PBE0-D3/6-311++G**. En la Tabla 3.3 se reportan las distancias y ángulos y en la Figura 3.3, se puede apreciar el arreglo espacial de cada isómero. De esto podemos observar que las distancias en posición axial son las más grandes con respecto a las distancias en posición ecuatorial, en ninguna de las estructuras se observan geometrías totalmente simétricas, pues las estructuras con número de coordinación 5 se presentan con geometrías tipo pirámide cuadrada elongada y con un plano distorsionado. En el caso de las estructuras con número de coordinación 6 se puede observar una geometría octaédrica elongada y de la misma forma un plano distorsionado.

Tabla 3.3: Parámetros geométricos de los isómeros presentados en la figura 3.3. Método PBE0-D3/6-311++G**. Enlaces axiales (Ax), enlaces ecuatoriales (Ec).

Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax-Ec	Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax1-Ec	Ángulo (grados) Ax2-Ec
a) 1-12w	1.975	96.4	d) 19-12w	1.995	85.2	87.9
	1.979			2.006		
	1.983			1.988		
	1.965			2.003		
	2.216			2.372		
				2.354		
b) 2-16w	1.995	90.2	e) 9-16w	1.998	98.0	86.0
	1.968			1.973		
	1.955			2.003		
	1.969			1.986		
				2.407		
	2.305			2.418		
c) 2-18w	1.958	102.3	f) 3-18w	1.969	81.1	89.1
	1.965			1.994		
	1.988			1.993		
	1.965			1.993		
				2.423		
	2.364			2.455		

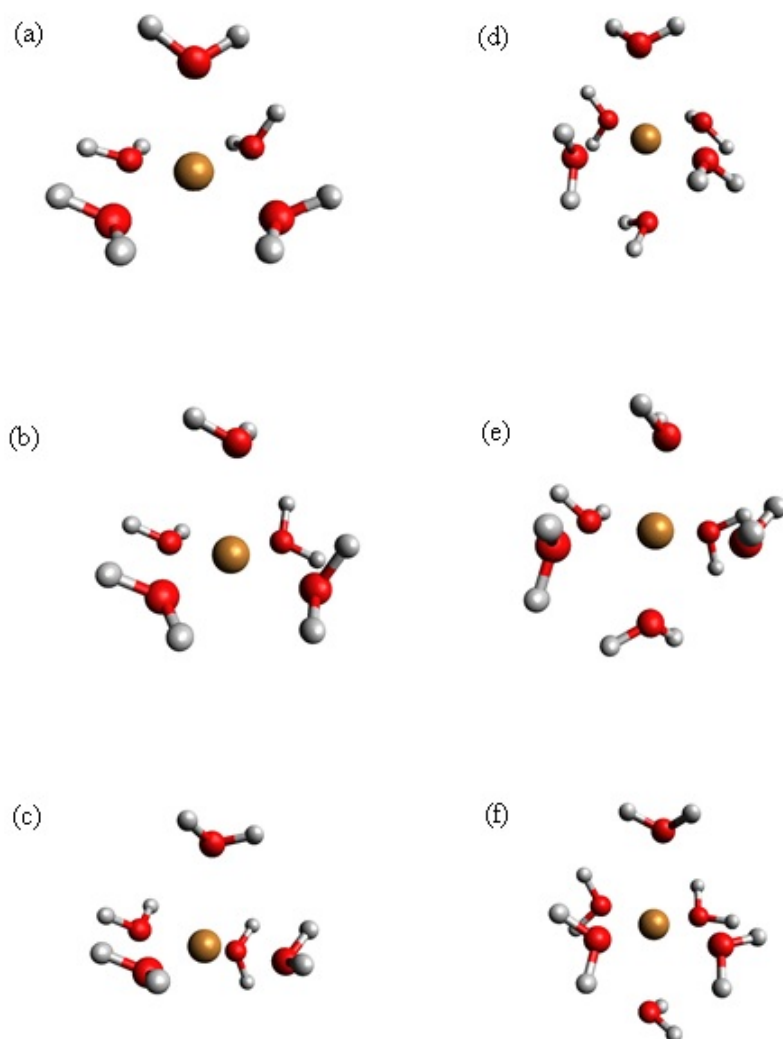


Figura 3.3: Conformeros más estables encontrados con el método PBE0-D3/6-311++G**.

Una forma más de poder apreciar cómo las moléculas de agua se distribuyen alrededor del ion Cu^{2+} es mediante histogramas, donde se puede observar la frecuencia con la que se presentan las distancias Cu-O en los diferentes sistemas. En la Figura 3.4 es posible distinguir de forma clara entre la primera y segunda esfera de solvatación.

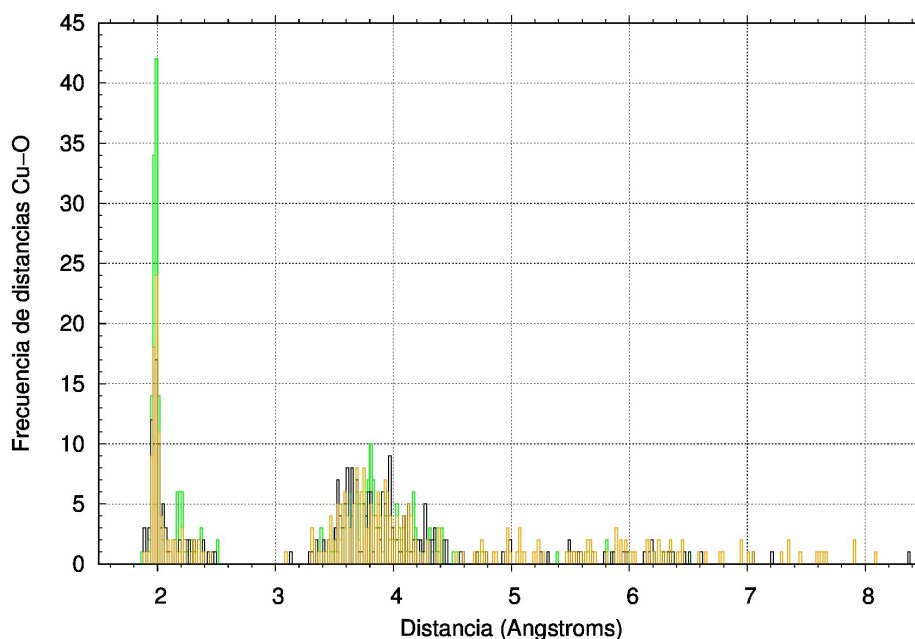


Figura 3.4: Frecuencia de distancias Cu-O para isómeros $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ obtenidos con PBE0-D3. En verde, $n=12$; gris, $n=16$; naranja, $n=18$.

3.3.2. Análisis energético

Continuando con el estudio de los complejos hidratados de cobre (II) y la posible existencia de cada uno de los isómeros analizados, se presenta la energía relativa para las primeras 15 estructuras obtenidas con el método PBE0-D3. En estos casos las dos temperaturas a las que se llevó a cabo este análisis fueron a $T=0$ K y 298.15 K.

En la Figura 3.5 se observa el análisis para todos los isómeros, los puntos sólidos representan a los estudiados a una $T=0$ K, que contienen sólo energía electrónica (energía total y energía del punto cero), mientras que los puntos blancos son con $T=298.15$ K, es decir posee correcciones térmicas. También es posible distinguir el tipo de coordinación observada; con puntos triangulares se indican isómeros hexacoordinados y con puntos circulares isómeros pentacoordinados.

Se observan por separado a cada grupo de isómeros estudiados con 12, 16 y 18 moléculas de agua respectivamente. En los sistemas con 16 y 18 moléculas de agua el primer isómero pertenece al grupo proporcionado por la referencia de Bryantsev y colaboradores¹⁸. Aún así, es posible observar isómeros de los propuestos en este trabajo con diferencias menores a 2 kcal/mol, en mayor proporción de tipo pentacoordinados. Lo cual cambia a una temperatura de 298.15 K, en este caso se puede observar que son los isómeros pentacoordinados los más estables, mientras que los isómeros de la referencia no se mantienen dentro del rango de 10 kcal/mol conforme al más estable, lo cual evidencia la importancia de los efectos entrópicos en los complejos. Se presenta también en la Figura 3.6, las probabilidades de abundancia obtenidas con el método PBE0-D3 y la distribución de Boltzmann, de igual forma para los primeros 15 isómeros de cada grupo de estudio (12, 16 y 18 H₂O). En este caso las temperaturas se encuentran diferenciadas por círculos para 100 K, cuadrados para 200 K y triángulos para 298.15 K. Se pueden apreciar las mayores probabilidades de abundancia distribuidas principalmente en los primeros cuatro isómeros de los tres diferentes sistemas, de los cuales solo los isómeros número uno de los sistemas con 16 y 18 moléculas de agua son hexacoordinados, indicando mayor probabilidad de abundancia para los pentacoordinados.

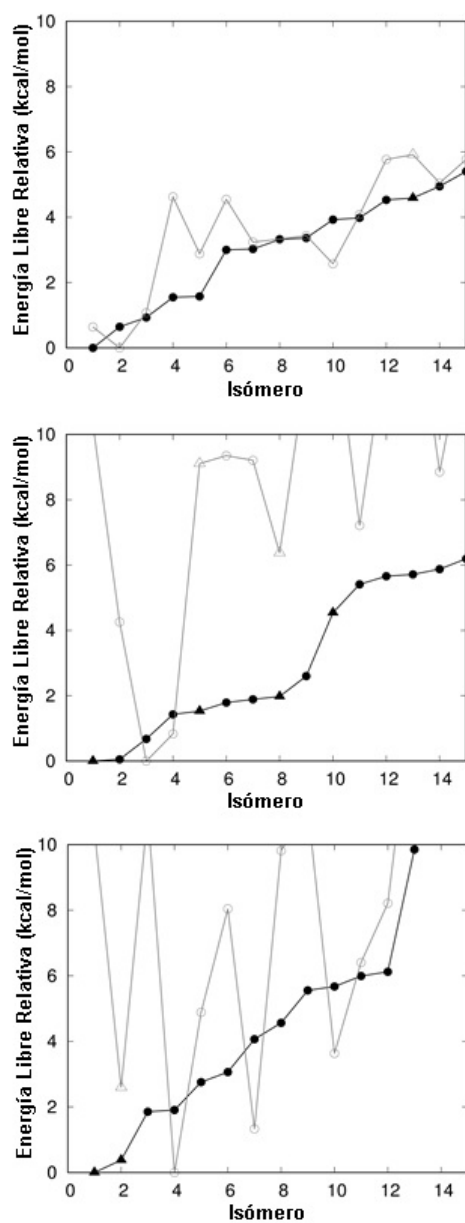


Figura 3.5: Energía libre relativa para isómeros $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ obtenidos con PBE0-D3, figura arriba, $n=12$; figura media, $n=16$; figura abajo, $n=18$. Puntos sólidos para $T=0$ K, puntos blancos para $T=298.15$ K. Triángulos número de coordinación 6 y círculos número de coordinación 5.

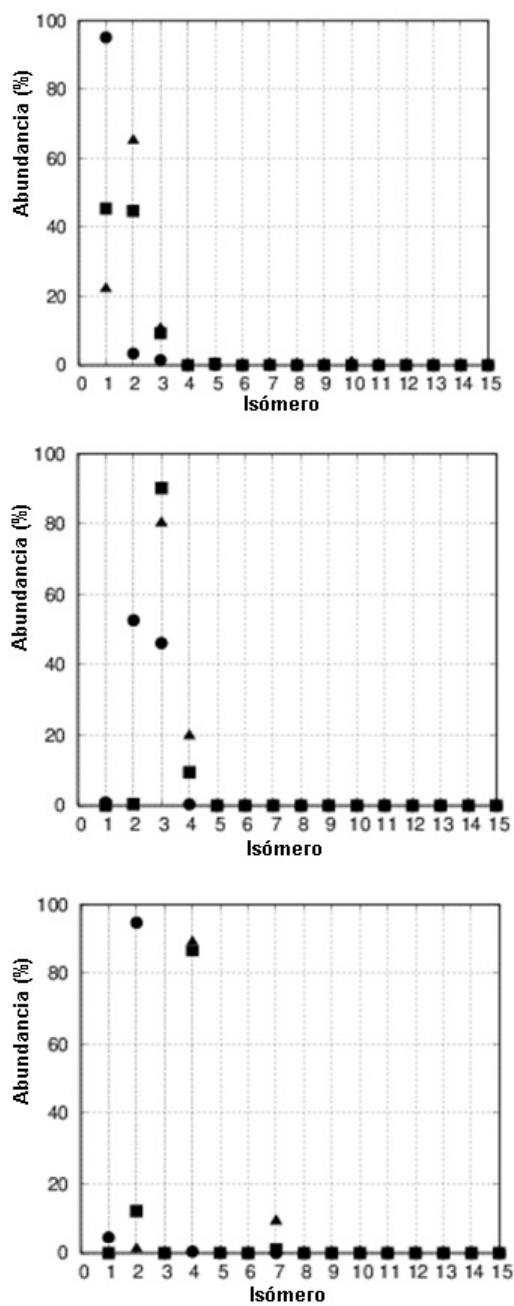


Figura 3.6: Probabilidad de abundancia para isómeros $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ obtenidos con PBE0-D3. Figura arriba, $n=12$; figura media, $n=16$; figura abajo, $n=18$, como una función de la temperatura. Círculos, $T=100$ K. Cuadrados, $T=200$ K. Triángulos $T=298.15$ K.

3.3.3. Análisis con la Teoría de Átomos en Moléculas

Una forma adicional del estudio conformacional, fue mediante el uso de la QTAIM y el NCI, con el fin de enriquecer las conclusiones que el análisis geométrico y energético ofreció. Lo que se buscó fue caracterizar cada uno de los enlaces presentes entre el Cu y el oxígeno de las moléculas de agua presentes en cada sistema, con el cálculo de los BCPs en base a la densidad electrónica y el índice de interacciones no covalentes para asegurar la presencia estabilizante de alguna interacción.

En la Tabla 3.4 se presenta a manera de resumen algunos de los resultados promedio obtenidos con la QTAIM acoplada con el método PBE0-D3, para los isómeros penta y hexacoordinados, comparando entre sí los valores de los enlaces ecuatoriales y los enlaces axiales.

Tabla 3.4: Análisis QTAIM. Promedio de los enlaces Cu-O en coordinaciones penta y hexa con el método PBE0-D3/6-311++G**.

Especie	ρ_{ecu} (BCP)	ρ_{ax} (BCP)	$\nabla^2\rho_{ecu}$ (BCP)	$\nabla^2\rho_{ax}$ (BCP)	$\left(\frac{-G(r)}{V(r)}\right)_{ecu}$	$\left(\frac{-G(r)}{V(r)}\right)_{ax}$
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$	0.073	0.044	0.410	0.192	0.980	0.923
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	0.070	0.033	0.390	0.115	0.993	0.914

En ambos estudios se observa que los valores de la ρ_{ecu} y el $\nabla^2\rho_{ecu}$ para BCP son mayores que los valores de la ρ_{ax} y el $\nabla^2\rho_{ax}$, sin importar el tipo de coordinación del isómero o método utilizado, lo que indica que los enlaces en posición ecuatorial son más fuertes que los enlaces que se encuentran en posición axial.

Por otro lado, podemos observar que los valores de la relación $-G(\vec{r})/V(\vec{r})$ son ≤ 1 lo que sugiere que las interacciones entre Cu^{2+} y las moléculas de agua poseen un carácter parcialmente covalente y no sólo electrostáticas como se ha sugerido anteriormente. Se tienen valores mayores en los enlaces en posición ecuatorial con respecto a los axiales y de la misma forma, mayores en las especies pentacoordinadas $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$ que en las hexacoordinadas $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$. En las Figuras 3.7 y 3.8 se representan tanto los BCPs (esferas rosas) como el índice de interacciones no covalentes a través de las isosuperficies alrededor de los átomos de los sistemas estudiados (Oxígeno esferas rojas, hidrógeno esferas blancas, cobre esfera cian). Es posible observar la diferente naturaleza de enlace entre los átomos que se encuentran en posición ecuatorial y los que se encuentran en posición axial. Las isosuperficies alrededor de los enlaces ecuatoriales se pueden apreciar en colores marrones y azules en forma de dona, los cuales indican interacciones estabilizantes atractivas de tipo más covalente, esto apoya la idea de que éstos son los enlaces más fuertes del complejo de cobre (II), mientras que en los enlaces axiales se aprecian isosuperficies en color cian y verde indicando un grado de atracción entre el átomo metálico y el oxígeno de la molécula de agua en esa posición por interacciones de tipo van der Waals y electrostáticas.

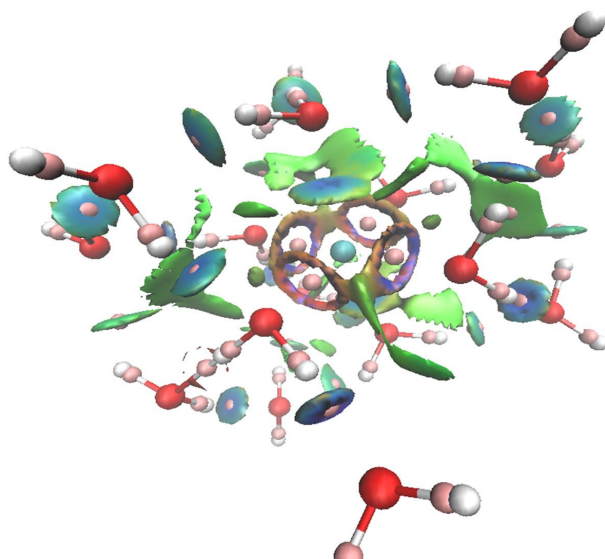


Figura 3.7: Esquema de BCP e índice de interacciones no covalentes, para isómero hexacoordinado optimizado con un nivel de teoría PBE0-D3/6-311++G**.

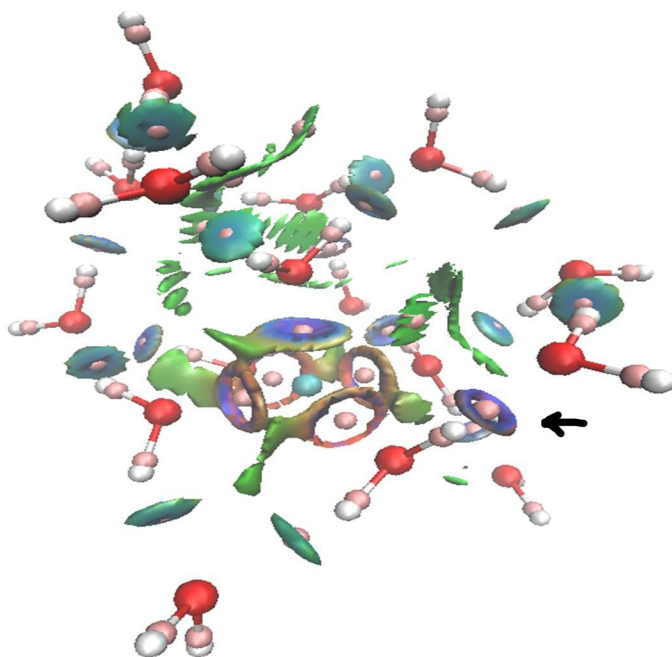


Figura 3.8: Esquema de BCP e índice de interacciones no covalentes, para isómero pentacoordinado optimizado con un nivel de teoría PBE0-D3/6-311++G**.

Los NCI obtenidos no se diferencian entre los métodos M06-2X (Figura C.5) y PBE0-D3, donde sí es posible notar cambios es entre las especies hexacoordinadas de las pentacoordinadas, en específico en el enlace axial. Comparando los enlaces en esta posición de la Figura 3.7 y el de la Figura 3.8, podemos observar que es en este último se tienen interacciones más atractivas, lo que indica que en los isómeros pentacoordinados se encuentran los enlaces axiales más fuertes, lo cual se apoya en los valores de la densidad y el laplaciano presentados en la Tabla 3.4.

Mediante el NCI, también fue posible analizar las interacciones entre las moléculas de agua de la segunda esfera de solvatación y la primera, pues se observan interacciones de tonos azules característicos de puentes de hidrógeno. En particular en la Figura 3.8 se observa que existe una interacción entre el hidrógeno de una molécula de agua ligada al cobre en posición ecuatorial y otra en la segunda esfera de solvatación (señalada con un flecha), esta observación sugiere que se lleva a cabo una transferencia de protón. La distancia entre el oxígeno aceptor y el átomo de hidrógeno de este enlace de hidrógeno OH \cdots O es de 1.614 Å con una $\rho(\text{BCP}) = 0.054$ a.u; en el dímero de H₂O se tienen valores de distancia de 1.88 Å y $\rho(\text{BCP}) = 0.026$ a.u., este tipo de contactos dan una importante estabilización a este tipo de isómeros, esto apoya la idea de que es importante considerar la segunda esfera de solvatación.

3.4. Conclusiones

El número de coordinación de [Cu(H₂O)_n]²⁺ con n=12, 16 y 18, fue obtenido mediante el uso de una versión modificada del método de recocido simulado con la energía total del método semiempírico PM7 como función objeto, pudiendo analizar alrededor de 100,000 isómeros. Los candidatos ele-

gidos por este procedimiento fueron optimizados utilizando las aproximaciones del método Kohn-Sham M06-2X y PBE0-D3. Entre todos los isómeros estudiados, son las especies pentacoordinadas las que presentan una mayor frecuencia por sobre los isómeros hexacoordinados, y sólo una estructura tetracoordinada fue obtenida con ambos funcionales, sugiriendo así que este número de coordinación puede no ser considerado en sistemas donde el ion Cu^{2+} es solvatado por moléculas de agua. Se corroboró que la segunda esfera de solvatación es de suma importancia en estudios de esta naturaleza, pues las interacciones que pudieran formarse entre ellas permite cierta estabilización en los sistemas. Por el lado de la QTAIM y NCI, se obtienen resultados que indican que las moléculas de agua coordinadas en posición ecuatorial presentan un comportamiento diferente a las que se encuentran en posición axial, en base a estos resultados se sugieren interacciones parcialmente covalentes entre el Cu^{2+} y los oxígenos de las moléculas de agua y no sólo de tipo electrostáticas, siendo de mayor magnitud las encontradas en posición ecuatorial que en posición axial.

Considerando las conclusiones obtenidas de este capítulo, se usó el modelo de átomos ficticios catiónicos para el Cu^{2+} , con base en los parámetros estructurales arrojados por esta primera parte del estudio.

Capítulo 4

Modelo de átomos ficticios para Cu^{2+} : Parametrización y validación

4.1. Introducción

La parametrización de un campo de fuerzas es uno de los puntos fundamentales del éxito de la mecánica molecular y requiere una elección cuidadosa de los datos experimentales o teóricos empleados como referencia, dado que el grado de fiabilidad del método está limitado por la precisión de los mismos. En la sección 2.2 se habló sobre los diferentes modelos de parametrización de metales, en este capítulo se usa el modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos para parametrizar Cu^{2+} en un campo de fuerzas.

Este modelo se presentó por primera vez en 1990, cuando Åqvist y Warshel^{4,68} estudiaron los efectos de la sustitución de iones metálicos, con la parametrización de iones como Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} y Ca^{2+} mediante el modelo no covalente LJ, para reproducir las energías libres de hidratación (ΔG_{hid}) experimentales⁵⁻⁷. El primer reto al que se enfrentaron fue reproducir de manera simultánea la energía libre de Gibbs y la RDF de los iones metálicos. Por lo que propusieron un ion central con una carga de $-0.1 e$ con seis átomos

enlazados, cada uno con una carga de $+0.35 e$, para sumar una carga neta de $+2$, que es la carga real del ion. Todo esto en una geometría de coordinación octaédrica simétrica.

El modelo entonces se creó de un centro con masa y carga negativa que se describe con el potencial de LJ e interacciones electrostáticas y que se encuentra rodeado por seis átomos ficticios llamados de esta forma debido a que tienen valores nulos de σ y ε en el potencial de LJ, y solo poseen masa y cargas positivas. Las constantes de fuerzas de distancias y ángulos de enlace entre estos dos tipos de átomos son grandes, lo que genera un modelo rígido en cuanto a la geometría. De esta manera se construyó el primer multisitio con una estructura capaz de cambiar de orientación mientras conserva una coordinación específica, a este modelo le siguieron modificaciones, lo cual ha ido mejorando los resultados.

Por ejemplo, Oelschlaeger y colaboradores⁷ propusieron una nueva parametrización para Mg^{2+} , asignando una masa de 3.00 uma y una carga de $+0.5 e$ a cada átomo ficticio, mientras que el átomo central poseería la masa real del metal menos la suma de las masas asignadas a cada átomo ficticio y una carga de $-1.0 e$. Esto generó buenos resultados en cuanto a la descripción de estructuras y el tipo de interacción de los iones. Por otro lado Saxena y Sept⁶, presentaron una parametrización para Ca^{2+} y Mg^{2+} , con una coordinación de 7 y 6 respectivamente. En este caso el metal se trató como un centro neutro y los átomos ficticios con la carga total del complejo distribuida entre ellos y con una masa de 1.00 uma cada uno. Desde aquí en adelante los modelos para diversos metales como Mg, Ca, Fe, Co, Ni, y Zn divalentes, han presentado un modelo similar de parametrización al de Oelschlaeger y colaboradores⁷.

En este capítulo se presenta la parametrización de cobre divalente en el campo de fuerzas OPLS/AA con el modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos. Para la construcción del multisitio se usaron algunos de los parámetros reportados en la literatura, pero con la innovación de presentar una distribución de cargas y ángulos que fueron obtenidos de cálculos *ab initio* reportados en el capítulo 3. A diferencia de los modelos anteriores los átomos ficticios se fijaron con respecto al átomo central en geometrías con ángulos distintos a 90° , y la carga del metal fue calculada con un método *ab initio*

Para validar la parametrización realizada se compara con el multisitio de cobre divalente propuesto por Liao y colaboradores¹¹³. Y se muestran los resultados de la parametrización aplicada a la proteína plastocianina¹¹⁴ y al péptido 1-16 β -amiloides¹².

4.2. Metodología

4.2.1. Construcción de los multisitios

De los resultados obtenidos para las especies $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ $n= 5$ y 6 , del capítulo anterior, para cada geometría de coordinación, se tomaron los ángulos promedio entre el cobre y los átomos de oxígeno de las moléculas de agua. En las tablas 4.1 y 4.2. se enlistan estos ángulos, con los cuales se establecieron los vectores de posición de los átomos ficticios dentro de los multisitios para el ion cobre, como se muestra en la Figura 2.1.

Tabla 4.1: Ángulos promedio para $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$.

Ángulo	θ_0 (grados)	Ángulo	θ_0 (grados)
$\text{O}_{eq1} - \text{M} - \text{O}_{eq2}$	93.50	$\text{O}_{ax1} - \text{M} - \text{O}_{eq4}$	87.87
$\text{O}_{eq1} - \text{M} - \text{O}_{eq4}$	86.50	$\text{O}_{ax1} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	93.48
$\text{O}_{eq2} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	90.93	$\text{O}_{ax2} - \text{M} - \text{O}_{eq1}$	79.87
$\text{O}_{eq4} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	90.66	$\text{O}_{ax2} - \text{M} - \text{O}_{eq2}$	93.97
$\text{O}_{ax1} - \text{M} - \text{O}_{eq1}$	99.97	$\text{O}_{ax2} - \text{M} - \text{O}_{eq4}$	92.81
$\text{O}_{ax1} - \text{M} - \text{O}_{eq2}$	85.35	$\text{O}_{ax2} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	86.72

Tabla 4.2: Ángulos promedio para $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$.

Ángulo	θ_0 (grados)	Ángulo	θ_0 (grados)
$\text{O}_{eq1} - \text{M} - \text{O}_{eq2}$	91.00	$\text{O}_{ax} - \text{M} - \text{O}_{eq1}$	93.62
$\text{O}_{eq1} - \text{M} - \text{O}_{eq4}$	90.11	$\text{O}_{ax} - \text{M} - \text{O}_{eq2}$	90.68
$\text{O}_{eq2} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	86.34	$\text{O}_{ax} - \text{M} - \text{O}_{eq4}$	96.73
$\text{O}_{eq4} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	90.31	$\text{O}_{ax} - \text{M} - \text{O}_{eq3}$	103.98

El multisitio se construye con los valores de masa para el M y los Ds de la Tabla 4.3. Las distancias (r_0) ecuatoriales y axiales entre el átomo central y los Ds aproximadas al radio de van der Waals del ion metálico se reportan en la Tabla 4.4 donde también se muestran las constantes de fuerza de los potenciales armónicos de distancias (K_r) y ángulos de enlace (K_θ) usados, estas constantes se toman de trabajos previos reportados.^{5,113}

Tabla 4.3: Masa en una para los multisitios de Cu^{2+} hexacoordinado (izquierda) y pentacoordinado (derecha).

Átomo	Masa	Átomo	Masa
Cu_{hexa}	45.546	Cu_{penta}	48.546
D_{ecu}	3.00	D_{ecu}	3.00
D_{ax}	3.00	D_{ax}	3.00

Tabla 4.4: Distancias y constantes de fuerza para los multisitios hexa y pentacoordinado.

Enlace	r_0 (nm)	K_r (kJ/mol nm ²)	Ángulo	K_θ (kJ/mol rad ²)
M- D_{ecu}	0.1	334720	D-M-D	1046
M- D_{ax}	0.08	334720		

Se obtuvieron las cargas para el M y los Ds mediante el método de ajuste al potencial electrostático para los complejos de cobre (II) estudiados en el capítulo 3 con un nivel de teoría PBE0/6-311++G** en el código NWChem. La carga obtenida para el ion metálico fue el punto de partida para ajustar las cargas de los átomos ficticios durante la parametrización de los multisitios. Los valores de estas cargas se muestran en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5: Cargas para cada elemento del multisitio: Hexacoordinado (izquierda), pentacoordinado (derecha).

Átomo	Multisitio hexa Carga (e)	Multisitio penta Carga (e)
Cu	-0.2706	-0.2794
D_{ecu}	0.5661	0.5689
D_{ax1}	0.0036	0.0038
D_{ax2}	0.0026	—

4.2.2. Parametrización de los multisitios.

Una vez construidos los multisitios, se parametrizaron las constantes σ y ε únicamente para el átomo central, las constantes σ y ε de los Ds se fijaron a cero. Esta parametrización se llevó a cabo en el campo de fuerzas OPLS/AA implementado en el código Gromacs 5.0.7. De acuerdo al método de parametrización de multisitio se buscó reproducir la RDF y de manera simultánea el ΔG_{hid} . Para cada modelo se probaron aproximadamente 100 combinaciones de las constantes σ y ε del metal, para reproducir el número de coordinación 6 y 5. Se trató de reproducir el ΔG_{hid} experimental del Cu^{2+} con las combinaciones propuestas que mejor describieron el número de coordinación.

Para las dinámicas moleculares, se solató el ion Cu^{2+} con moléculas de agua dentro del modelo TIP4P^{118,119} en cajas cúbicas. El tamaño de las cajas se varió entre 2.00 y 4.00 nm para la obtención de la $g(r)$ y 4.00 nm para el cálculo de ΔG_{hid} , en ambos casos se neutralizó con dos iones Cl^- . Una vez solvatoado y neutralizado el sistema, se hizo una primera minimización de la energía de hasta 5000 pasos con el método del descenso de máxima pendiente, seguido de una segunda minimización de hasta 5000 pasos con el método de gradiente conjugado. La segunda minimización se incluyó solamente para el cálculo de ΔG_{hid} . Las equilibraciones a NVT y NPT fueron de 100 ps de duración, en cuanto a las dinámicas de producción la duración fue de 1 ns.

Para obtener el ΔG_{vdW} y el ΔG_{elec} necesarios para el cálculo de ΔG_{hid} , durante la dinámica molecular se recolectaron los datos de la $\delta H/\delta \lambda$, con 21 intervalos o dinámicas independientes, para tener una variación de λ entre 0 y 1, con $\Delta \lambda=0.05$.

Se utilizó el algoritmo de restricción LINCS y el método Malla de Partículas Ewald por sus siglas en inglés (PME)¹¹⁷ para calcular las interacciones electrostáticas de largo alcance. La distancia de corte para las interacciones de vdW fue de 12.0 Å con una temperatura de 300 K y presión de 1 bar.

4.2.3. Validación de la parametrización

Una vez parametrizados los multisitios de Cu^{2+} hexa y pentacoordinados se llevó a cabo la validación de cada modelo incluyendo también el modelo de Liao¹¹³ como referencia. Los sistemas biológicos elegidos para esta validación fueron el péptido 1-16 β -amiloide y la proteína plastocianina, con el campo de fuerzas OPLS/AA implementado en el código Gromacs 5.0.7. Para los sistemas estudiados se usaron cajas cúbicas con un tamaño de 4 nm de arista y solvatados con moléculas de agua bajo el modelo TIP4P. Los sistemas fueron neutralizados y llevados a una concentración 0.1 molar de iones Cl^- y Na^+ .

Una vez solvatado y neutralizado cada sistema, se hizo una primera minimización de la energía de hasta 8000 pasos con el método del descenso de máxima pendiente, siguiendo las equilibraciones a NVT y NPT que fueron de 100 ps de duración cada una. Por último, las dinámicas de producción fueron de 100 ns. Obtenidas las trayectorias y el final de la dinámica se procedió a comparar las distancias promedio entre el ion metálico de cobre y los ligandos de la proteína con los datos experimentales de cada sistema. También se calculó la Desviación Cuadrática Media por sus siglas en inglés (RMSD) y la Fluctuación Cuadrática Media por sus siglas en inglés (RMSF) entre el sistema experimental y los diferentes modelos estudiados.

4.3. Resultados y análisis

4.3.1. Función de distribución radial y número de coordinación

En la figura 4.1 se muestran los multisitios finales para las geometrías hexacoordinada y pentacoordinada del ion Cu^{2+} propuestos en este trabajo.

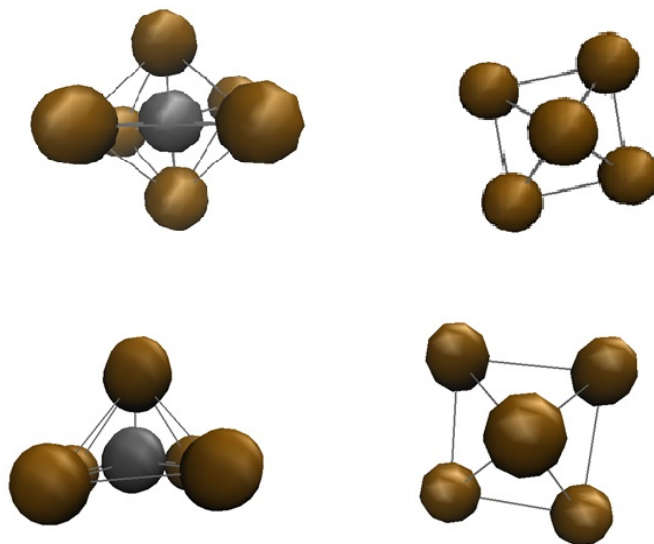


Figura 4.1: Multisitios, hexacoordinado (arriba) y pentacoordinado (abajo). En color plata se muestra al ión metálico y en color ocre se muestran a los átomos ficticios.

Con los modelos de la Figura 4.1 se reprodujo la función de distribución radial y el número de coordinación, con la combinación sistemática de las constantes σ y ε , donde para ambos modelos los valores de estas constantes con los mejores resultados fueron $\sigma = 0.1342$ nm y $\varepsilon = 860$ kJ/mol.

Para el modelo hexacoordinado representado en la Figura 4.2, se pueden apreciar los dos principales picos de la RDF descrita por una línea continua,

los cuales corresponden a los enlaces ecuatoriales para el de mayor frecuencia etiquetado con la distancia obtenida y que, comparada con los datos experimentales, da un porcentaje de error de 5.10 %, mientras que los enlaces axiales el segundo pico en frecuencia arroja un porcentaje de error del 3.81 %. Para el NC, la línea punteada, se observa el valor de cuatro sobre el pico de los enlaces ecuatoriales y una suma de seis sobre el pico de los enlaces axiales.

En un análisis similar para el modelo pentacoordinado el cual se presenta en la Figura 4.3, se obtienen valores de las distancias de enlace en las posiciones ecuatoriales y axiales que comparados con los datos experimentales arrojan porcentajes de error de 2.5 % y 5.08 % para los enlaces ecuatoriales y axiales, respectivamente. Para el NC de este modelo también se observa el valor de cuatro sobre el pico de los enlaces ecuatoriales y una suma de seis sobre el pico de los enlaces axiales, esto puede ser explicado porque el modelo es capaz de presentar ambas coordinaciones debido a su naturaleza dinámica.

El cálculo de la RDF y el NC apoya el uso de los valores de las constantes σ y ε , pues en ambos modelos se aprecian buenas descripciones tanto en distancias como en el número de coordinación. En la Figura 4.4 se puede observar de forma más explícita las diferencias entre los modelos, mediante la superposición de los gráficos 4.2 y 4.3. En el modelo pentacoordinado, representado por una línea punteada, es posible identificar que las distancias de los enlaces ecuatoriales, la frecuencia de los enlaces axiales y el NC son ligeramente menores a las del modelo hexacoordinado representado por una línea negra. De lo anterior, cabe aclarar que en todas las combinaciones de valores σ y ε que se propusieron para los multisitios, se eligieron únicamente las que presentaban este tipo de comportamiento.

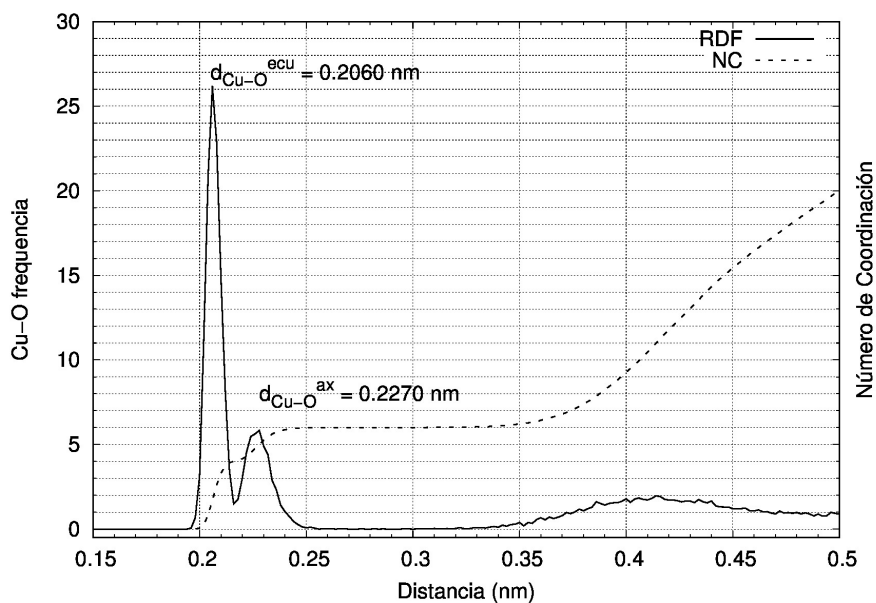


Figura 4.2: Función de distribución radial (RDF, línea continua) y número de coordinación (NC, línea punteada). Valores experimentales para el Cu^{2+} hexacoordinado; $d_{\text{Cu-O}_{ecu}} = 0.196 \text{ nm}$, $d_{\text{Cu-O}_{ax}} = 0.236 \text{ nm}^{48}$.

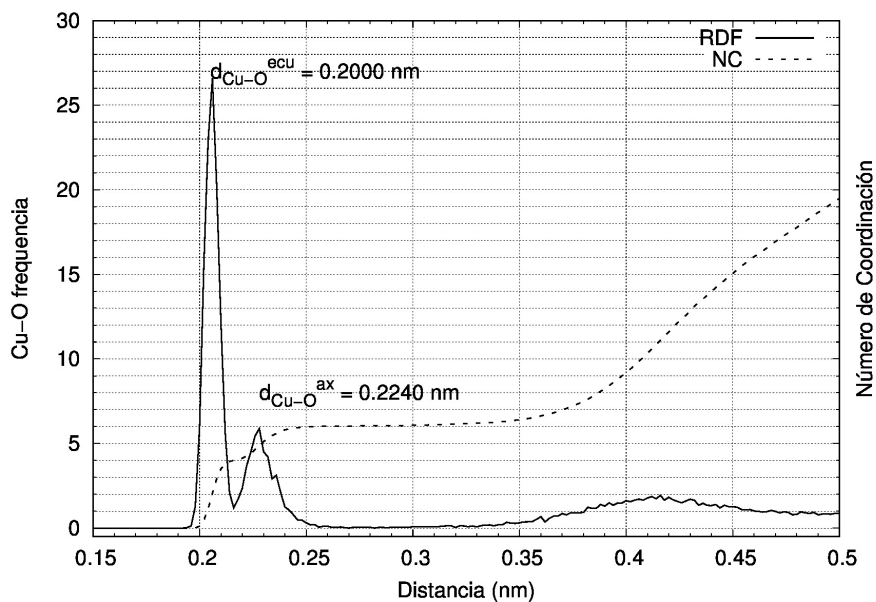


Figura 4.3: Función de distribución radial (RDF, línea continua) y el número de coordinación (NC, línea punteada). Valores experimentales para el Cu^{2+} pentacoordinado: $d_{\text{Cu-O}_{ecu}} = 0.195 \text{ nm}$, $d_{\text{Cu-O}_{ax}} = 0.236 \text{ nm}^{48}$.

Por lo que una vez que se fijaron los valores de las constantes σ y ε con el análisis anterior, se calculó el ΔG_{hid} ; los resultados de esta propiedad se encuentran en la Tabla 4.6. En ambos modelos propuestos en este trabajo se puede observar un porcentaje de error menor al 6%, aceptable para la descripción de la ΔG_{hid} .

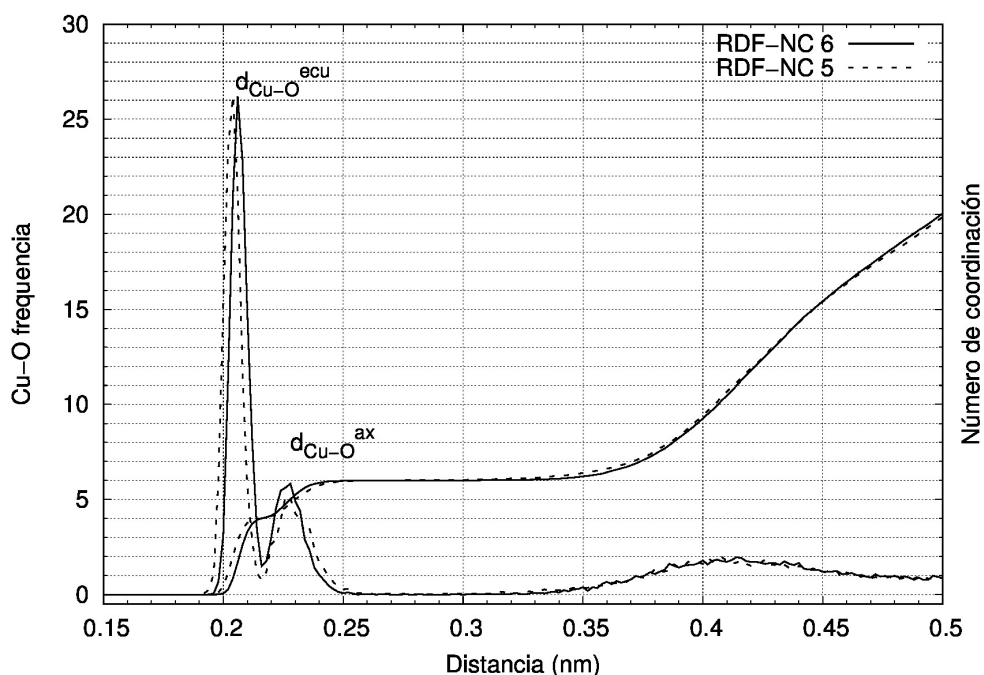


Figura 4.4: Comparación de la función de distribución radial y el número de coordinación para el modelo hexacoordinado (líneas continuas) y el modelo pentacoordinado (líneas punteadas).

El valor del multisitio de Liao y colaboradores¹¹³ se reporta como referencia, y se puede ver que este modelo de Cu^{2+} hexacoordinado, reporta un menor porcentaje de error del ΔG_{hid} . Sin embargo, el modelo de Liao es regular con la única variación de incluir el efecto JT, mediante la diferencia de las distancias ecuatoriales y axiales, siendo estas últimas las más pequeñas.

Más adelante, en las aplicaciones a los sistemas biológicos elegidos, se busca contrastar el multisitio de Liao y los modelos propuestos en este tra-

bajo, que incluyen las distorsiones en los ángulos y las cargas calculadas por métodos *ab initio*.

Tabla 4.6: ΔG_{hid} en kcal/mol, calculada para cada uno de los modelos propuestos en este trabajo y el valor experimental para Cu^{2+76} .

Metal	$\Delta G_{hid-teo}$	$\Delta G_{hid-exp}$	%Error relativo
Cu_{Liao}	-496.1		0.01
Cu_{Hexa}	-468.67	-496.16	5.54
Cu_{Penta}	-469.80		5.29

4.3.2. Validación de los modelos en metalopéptidos

Uno de los sistemas donde se llevó a cabo la validación de los modelos parametrizados en este trabajo fue la proteína plastocianina,¹¹⁴ el interés en este sistema es debido a que el ion Cu^{2+} se encuentra interaccionando con átomos como N, O y S dentro de una pequeña cavidad y no de manera superficial. Los modelos de átomos ficticios catiónicos hexa y pentacoordinados se presentan en las figuras 4.5. En ambas figuras se resaltan los átomos de la proteína que se encuentran aproximadamente a 3 Å del átomo ficticio, donde se estima pueda haber interacciones con el átomo metálico.

Se midieron las distancias, donde se espera la formación de enlaces coordinados con el Cu^{2+} , en la Tabla 4.7 se reportan las distancias promedio junto con las desviaciones estándar de las mediciones entre el átomo metálico y los átomos de los aminoácidos de la proteína. En la primera fila se enlistan las distancias obtenidas experimentalmente mediante técnicas de resonancia magnetica nuclear (código PDB:1ylb), por lo que no se reportan distancias con los átomos de oxígeno del agua. En las siguientes filas se reportan las distancias promedio y sus desviaciones estándar obtenidas con los multisitios, el

primero de Liao y colaboradores y enseguida los propuestos en este trabajo, además de un análisis RMSD entre el sistema experimental y cada modelo en el último paso de la dinámica. Con este análisis podemos ver que las distancias y desviaciones estándar obtenidas entre el ion Cu^{2+} de nuestros modelos y los átomos de los aminoácidos son más cercanas a las experimentales que las distancias obtenidas con el modelo de Liao¹¹³. Lo anterior es apoyado también porque podemos observar que los modelos generados en este trabajo presentan un menor RMSD, indicando una mejor descripción con nuestros modelos en comparación al modelo de Liao, para este sistema biológico.

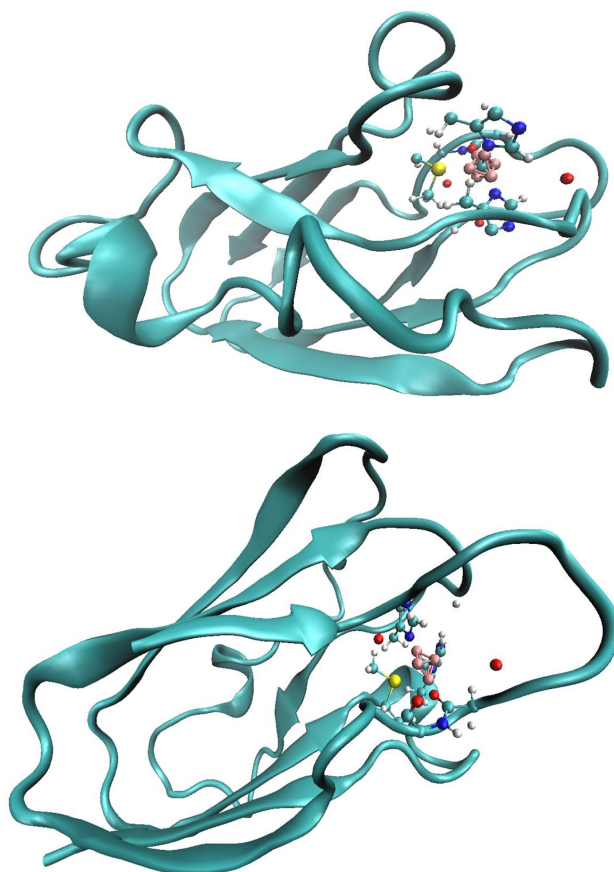


Figura 4.5: Representación 3D del sistema Plastocianina- Cu^{2+} , multisitio hexacoordinado (arriba), pentacoordinado (abajo). Multisitios en esferas rosas átomos ficticios y color cian átomo metálico.

Tabla 4.7: Comparación del sistema Plastocianina¹¹⁴-Cu²⁺ experimental con los modelos propuestos. Distancias en Å entre paréntesis valores de la desviación estándar. RMSD entre el sistema experimental y los diferentes modelos.

Sistema	N ₁ His ₃₇	N ₂ His ₈₇	S ₁ Cys ₈₄	S ₂ Met ₉₂	O ₁ Leu ₁₂	O ₂ H ₂ O	O ₃ H ₂ O	RMSD
Cu _{RMN}	2.07	2.09	2.12	3.10	6.47	NA	NA	–
Cu _{Liao}	1.99	2.10	7.63	7.53	11.66	2.25	2.41	4.07
	(0.004)	(0.004)	(0.074)	(0.064)	(0.094)			
Cu _{Hexa}	2.16	2.13	5.30	2.60	2.05	2.10	2.31	3.79
	(0.004)	(0.004)	(0.020)	(0.008)	(0.004)			
Cu _{Penta}	2.13	2.11	5.84	2.42	2.02	2.05	2.31	3.97
	(0.004)	(0.004)	(0.031)	(0.010)	(0.004)			

En la misma Tabla 4.7 podemos ver las distancias de las interacciones del cobre con el S de la metionina 92, donde nuestros modelos presentan distancias más cercanas a las experimentales a diferencia del modelo de Liao. Algo similar podemos observar con el S de la cisteína 84, donde nuestros modelos presentan distancias mayores a 5 Å, mientras que el multisitio de Liao rebasa los 7 Å. Nuestros modelos hexa y pentacoordinado predicen interacciones más cortas con H₂O que el de Liao. Tanto el hexacoordinado como el pentacoordinado predicen una interacción con el O de la leucina 12, distancia tres veces menor que con el dato experimental.

Por otro lado, en las Figuras 4.6 y 4.7 se puede apreciar el cálculo del RMSD con respecto al tiempo y el RMSF respectivamente. Esto fue hecho con el objetivo de observar que tan estables son los sistemas durante las dinámicas moleculares. En la comparación de los tres casos estudiados, se observan más variaciones para el multisitio reportado por Liao que para los sistemas con los modelos propuestos en este trabajo.

De los resultados anteriores, podemos decir que las parametrizaciones propuestas en este trabajo, predicen de mejor manera las interacciones Cu^{2+} -plastocianina.

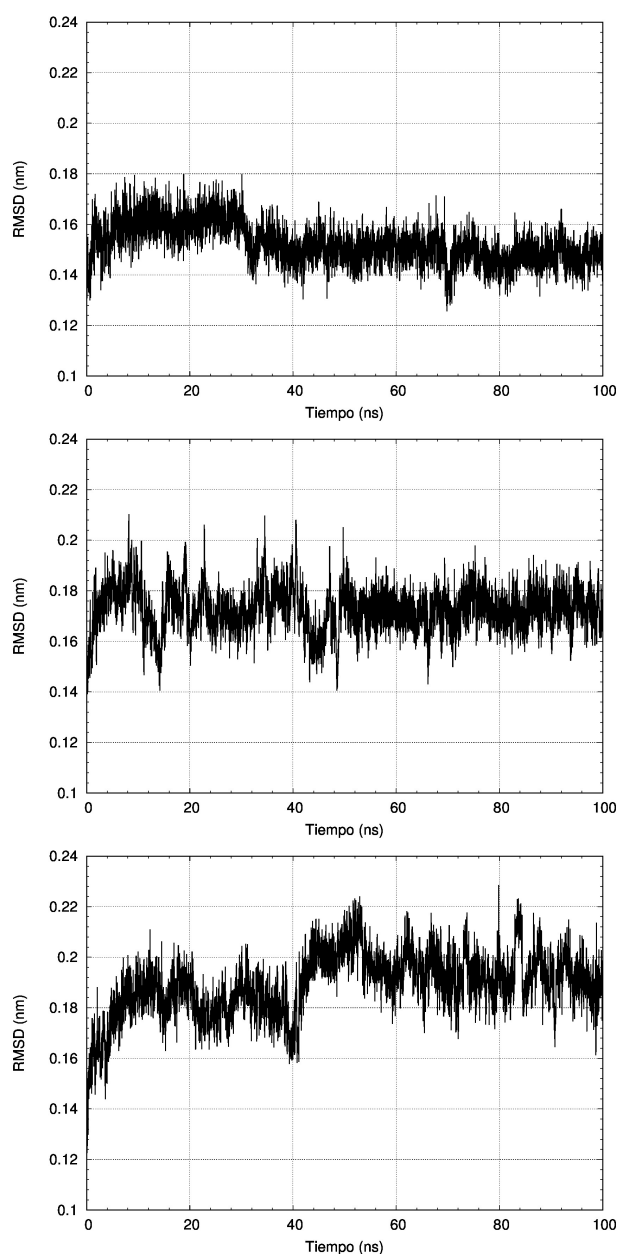


Figura 4.6: Gráficos del cálculo de RMSD de la cadena principal con respecto al tiempo de la proteína Plastocianina. Para el modelo hexacoordinado (arriba), pentacoordinado (centro) y el reportado por Liao (abajo).

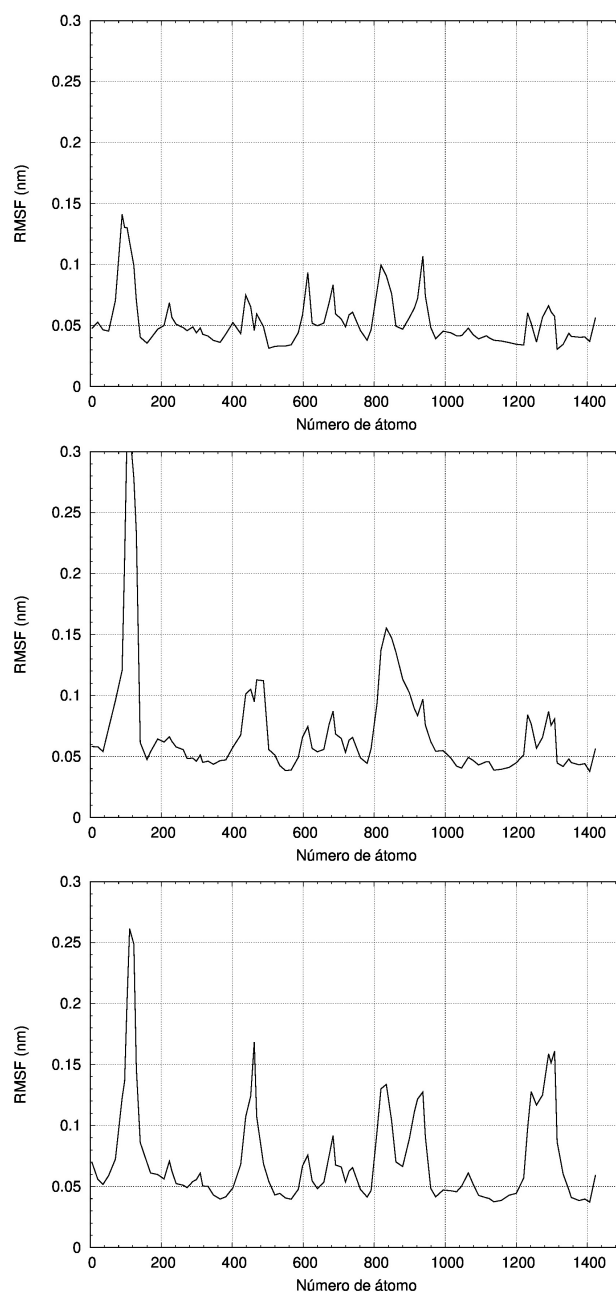


Figura 4.7: Movilidad de la cadena principal de la proteína Plastocianina (RMSF de los carbonos- α). Para el modelo hexacoordinado (arriba), penta-coordinado (centro) y el reportado por Liao (abajo).

El segundo sistema biológico usado en la validación de los multisitios parametrizados fue el péptido 1-16 β -amiloide.¹² En este caso se tomó sólo la parte del péptido que incluye lo que experimentalmente se ha visto que interacciona con el cobre, lo cual abarca 16 aminoácidos. En la figura 4.8 se muestra al sistema con ambos multisitios, resaltando los átomos del péptido que se encuentran en un rango donde se estima una posible interacción con el ion Cu^{2+} .

Para este sistema también se hace referencia a las distancias promedio y sus desviaciones estándar entre el átomo metálico y los átomos de los aminoácidos más cercanos (Tabla 4.8). De la misma forma que en el sistema anterior, se tomó un sistema experimental de referencia obtenido con técnicas de resonancia magnética nuclear (código PDB: 1ze9), de ahí que no se reporten interacciones con moléculas de agua en la primera fila. Enseguida se hace un listado de las posibles interacciones del modelo de Cu^{2+} de los multisitios en el péptido, donde el modelo de Liao y colaboradores presenta las mismas interacciones que las observadas en el sistema experimental, lo mismo ocurre con el modelo hexacoordinado y pentacoordinado propuesto en este trabajo, a excepción de la interacción con el N de la histidina 13 el cual presenta una distancia mayor a los 4 Å y 6 Å respectivamente, estas distancias promedio poseen valores pequeños de desviaciones estándar por lo que indican procesos estables. Mientras que en el análisis RMSD en el último frame se puede apreciar una mayor variación en los modelos propuestos en este trabajo.

En complemento al análisis anterior, en las Figuras 4.9 y 4.10 también se puede apreciar el cálculo del RMSD con respecto al tiempo y el RMSF, respectivamente. En este caso solo se comparó a los sistemas con los multisitios propuestos por este trabajo. En ambos sistemas se observan variaciones,

pero en ningún caso se podría considerar como procesos no estables. De los dos, es posible decir que el sistema con el multisitio hexacoordinado es el que mejor estabilidad presenta.

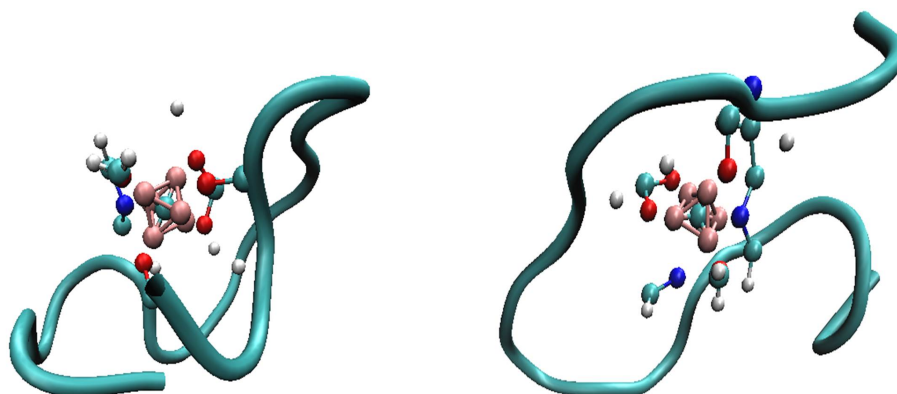


Figura 4.8: Representación 3D del sistema 1-16 β -amiloide- Cu^{2+} , multisitio hexacoordinado (arriba), pentacoordinado (abajo). Multisitios en esferas rosas átomos ficticios y color cian átomo metálico.

Tabla 4.8: Comparación del sistema 1-16 β -amiloide¹² - Cu^{2+} experimental con los modelos propuestos. Distancias en Å y entre paréntesis valores de la desviación estándar. RMSD entre el sistema el sistema experimental y los diferentes modelos.

Sistema	N ₁ His ₆	N ₂ His ₁₄	N ₃ His ₁₃	O ₁ Glu ₁₁	O ₂ Glu ₁₁	O ₃ H ₂ O	RMSD
Cu _{RMN}	2.11	2.29	2.14	2.11	2.11	NA	–
Cu _{Liao}	2.05	2.03	2.08	1.84	2.18	2.28	2.64
Cu _{Hexa}	2.37	5.88	4.85	1.94	1.95	2.00	3.34
	(0.009)	(0.136)	(0.087)	(0.003)	(0.003)		
Cu _{Penta}	2.48	2.09	6.13	1.94	1.95	2.07	3.62
	(0.013)	(0.004)	(0.074)	(0.003)	(0.003)		

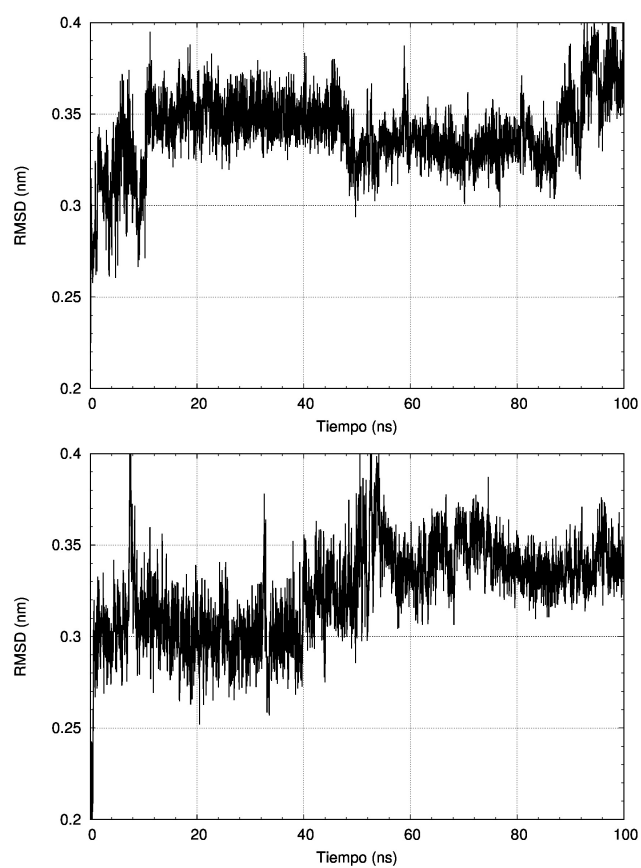


Figura 4.9: Gráficos del cálculo de RMSD con respecto al tiempo del péptido 1-16 β -amiloide. Para el modelo hexacoordinado (arriba) y pentacoordinado (abajo).

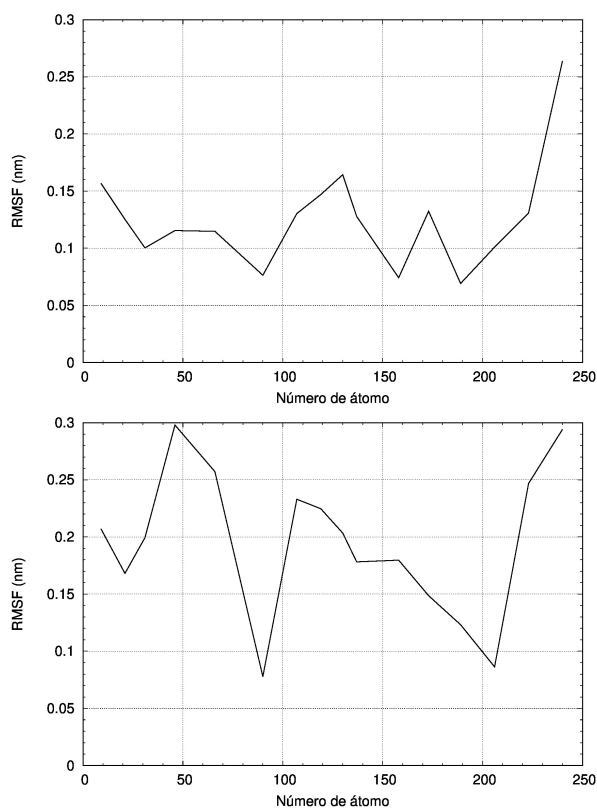


Figura 4.10: Movilidad de la cadena principal del péptido 1-16 β -amiloide (RMSF de los carbonos- α). Para el modelo hexacoordinado (arriba) y pentacoordinado (abajo).

4.4. Conclusiones

La parametrización del metal Cu^{2+} usando el modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos para las geometrías con número de coordinación 5 y 6, arrojó buenos resultados en los sistemas biológicos probados. Los resultados fueron aceptables al ser comparados con los sistemas experimentales. Por lo que podemos decir que los datos obtenidos en el capítulo 3, fueron adecuados para la generación de parámetros y la construcción de los multisitios. La metodología seguida en esta tesis es general y puede ser usada en la parametrización de otros iones metálicos.

Capítulo 5

Conclusiones generales y perspectivas

El estudio sistemático de los isómeros de $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ con $n=12, 16$ y 18 , concluye que la coordinación más probable para el Cu^{2+} son las especies pentacoordinadas. Éstas se presentan con una mayor frecuencia por sobre los isómeros hexacoordinados, y sólo una estructura tetracoordinada fue obtenida con ambos funcionales, sugiriendo así que este número de coordinación puede no ser considerado en sistemas donde el ion Cu^{2+} es solvatado por moléculas de agua.

Con los estudios de la QTAIM y el NCI, se encontró que las moléculas de agua coordinadas en posición ecuatorial presentan un comportamiento diferente a las que se encuentran en posición axial. Con base en estos resultados se puede decir que las interacciones son parcialmente covalentes entre el Cu^{2+} y los oxígenos de las moléculas de agua, y no sólo de tipo electrostáticas, siendo de mayor magnitud las encontradas en posición ecuatorial que en posición axial.

Con lo descrito anteriormente, se parametrizó un campo de fuerzas para el ion Cu^{2+} usando el modelo de átomos ficticios catiónicos, para geometrías con número de coordinación 5 y 6. La parametrización del Cu^{2+} en el campo de fuerzas OPLS/AA, se validó y aplicó a la proteína plastocianina, el péptido 1-16 β -amiloide. Se obtuvieron resultados adecuados en la reproducción de datos experimentales de distancias y ángulos de interacción del Cu^{2+} con los aminoácidos cercanos.

Dentro de las perspectivas que pueden plantearse para este trabajo se encuentran las siguientes:

- Aplicar la metodología que se desarrolló, para el estudio del comportamiento de diversos metales de transición hidratados. Y determinar así las geometrías de coordinación más probables, las cuales por sí mismas siguen siendo de interés en la química inorgánica.
- Parametrizar con los estudios *ab initio* de metales de transición, otros iones mediante el modelo no covalente de átomos ficticios catiónicos, y comparar con nuevas o distintas metodologías utilizadas en mecánica molecular clásica para iones metálicos de transición.
- Probar la metodología en proteínas con centros activos bimetálicos en donde se ha observado que el modelo puede exhibir deficiencias.

Bibliografía

- [1] P. Köpf-Maier, “Complexes of metals other than platinum as antitumour agents,” *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 47, no. 1, p. 1, 1994.
- [2] V. Mouriño, J. P. Cattalini, and A. R. Boccaccini, “Metallic ions as therapeutic agents in tissue engineering scaffolds: an overview of their biological applications and strategies for new developments,” *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 9, no. 68, p. 401, 2012.
- [3] F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, and R. Grimes, *Advanced Inorganic Chemistry*, John Willey & sons, Inc, New York, 6 ed., 1999.
- [4] J. Åqvist and A. Warshel, “Free energy relationships in metalloenzyme-catalyzed reactions. calculations of the effects of metal ion substitutions in staphylococcal nuclease.,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 112, no. 8, p. 2860, 1990.
- [5] F. Duarte, P. Bauer, A. Barrozo, B. A. Amrein, M. Purg, J. Åqvist, and S. C. L. Kamerlin, “Force field independent metal parameters using a nonbonded dummy model,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 118, no. 16, p. 4351, 2014.
- [6] A. Saxena and D. Sept, “Multisite ion models that improve coordination and free energy calculations in molecular dynamics simulations,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 9, no. 8, p. 3538, 2013.
- [7] P. Oelschlaeger, M. Klahn, W. A. Beard, S. H. Wilson, and A. Warshel, “Magnesium-cationic dummy atom molecules enhance representation of DNA polymerase β in molecular dynamics simulations: Improved accuracy in studies of structural features and mutational effects,” *Journal of Molecular Biology*, vol. 366, no. 2, p. 687, 2007.

-
- [8] S. G. Ruiz, "Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales," in *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, España, vol. 106, 2010.
- [9] K. D. Mjos and C. Orvig, "Metallo drugs in medicinal inorganic chemistry," *Chemical Reviews*, vol. 114, no. 8, p. 4540, 2014.
- [10] M. Pavelka, M. K. Shukla, J. Leszczynski, and J. V. Burda, "Theoretical study of hydrated copper(II) interactions with guanine: a computational density functional theory study," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 2, p. 256, 2008.
- [11] V. B. Kenche, I. Zawisza, C. L. Masters, W. Bal, K. J. Barnham, and S. C. Drew, "Mixed ligand Cu^{2+} complexes of a model therapeutic with Alzheimer's amyloid- β peptide and monoamine neurotransmitters," *Inorganic Chemistry*, vol. 52, no. 8, p. 4303, 2013.
- [12] S. Zirah, S. A. Kozin, A. Mazur, A. Blond, M. Cheminant, I. Ségalas-Milazzo, P. Debey, and S. Rebuffat, "Structural changes of the 1-16 region of the Alzheimer's disease amyloid β -peptide upon zinc binding and in vitro aging," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, no. 4, p. 2151, 2006.
- [13] D. Gambino, V. Moreno, and M. Navarro, *Aplicaciones de los compuestos metálicos en medicina*, Academia española, España, 1 ed., 2012.
- [14] P. Salmon, W. Howells, and R. Mills, "The dynamics of water molecules in ionic solution. II. quasi-elastic neutron scattering and tracer diffusion studies of the proton and ion dynamics in concentrated Ni^{2+} , Cu^{2+} and Nd^{2+} aqueous solutions," *Journal of Physics C: Solid State Physics*, vol. 20, no. 34, p. 5727, 1987.
- [15] S. Amira, D. Spångberg, and K. Hermansson, "Distorted five-fold coordination of $\text{Cu}^{2+}_{(aq)}$ from a Car-Parrinello molecular dynamics simulation," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 7, no. 15, p. 2874, 2005.
- [16] R. Rios-Font, M. Sodupe, L. Rodriguez-Santiago, and P. R. Taylor, "The role of exact exchange in the description of $\text{Cu}^{2+}-(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n=1-6$) complexes by means of DFT methods," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 114, no. 40, p. 10857, 2010.
- [17] P. Frank, M. Benfatto, R. K. Szilagyi, P. D'Angelo, S. Della Longa, and K. O. Hodgson, "The solution structure of $[\text{Cu}_{(aq)}]^{2+}$ and its implications for rack-induced bonding in blue copper protein active sites," *Inorganic Chemistry*, vol. 44, no. 6, p. 1922, 2005.

-
- [18] V. S. Bryantsev, M. S. Diallo, A. C. Van Duin, and W. A. Goddard III, "Hydration of copper(II): new insights from density functional theory and the COSMO solvation model," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 38, p. 9104, 2008.
- [19] M. S. Arias Pérez, "Mecánica molecular," *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 2009.
- [20] P. Li and K. M. Merz Jr, "Metal ion modeling using classical mechanics," *Chemical Reviews*, vol. 117, no. 3, p. 1564, 2017.
- [21] A. K. Rappé and C. J. Casewit, *Molecular mechanics across chemistry*, University Science Books, California, ed.2 1997.
- [22] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, and P. Weiner, "A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 106, no. 3, p. 765, 1984.
- [23] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives, "Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, no. 45, pp. 11225, 1996.
- [24] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation*, Academic Press, San Diego, ed.2 2001.
- [25] A. Warshel, "Molecular dynamics simulations of biological reactions," *Accounts of Chemical Research*, vol. 35, no. 6, p. 385, 2002.
- [26] G. Kresse and J. Hafner, "Ab initio molecular dynamics for liquid metals," *Physical Review B*, vol. 47, no. 1, p. 558, 1993.
- [27] X. Li, Y. Tu, H. Tian, and H. Ågren, "Computer simulations of aqua metal ions for accurate reproduction of hydration free energies and structures," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 132, no. 10, p. 104505, 2010.
- [28] C. H. Bennett, "Efficient estimation of free energy differences from Monte Carlo data," *Journal of Computational Physics*, vol. 22, no. 2, p. 245, 1976.
- [29] M. R. Shirts and V. S. Pande, "Comparison of efficiency and bias of free energies computed by exponential averaging, the bennett acceptance ratio, and thermodynamic integration," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 122, no. 14, p. 144107, 2005.
- [30] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi, "Optimization by simulated annealing," *Science*, vol. 220, no. 4598, p. 671, 1983.

-
- [31] E. Aarts and P. Van Laarhoven, "Simulated annealing: an introduction," *Statistica Neerlandica*, vol. 43, no. 1, p. 31, 1989.
- [32] N. Metropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller, and E. Teller, "Simulated annealing," *Journal of Chemical Physics*, vol. 21, p. 1087, 1953.
- [33] P. Hohenberg and W. Kohn, "Inhomogeneous electron gas," *Physical Review*, vol. 136, no. 3B, p. B864, 1964.
- [34] W. Kohn and L. J. Sham, "Self-consistent equations including exchange and correlation effects," *Physical Review*, vol. 140, no. 4A, p. A1133, 1965.
- [35] J. P. Perdew and K. Schmidt, "Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy," *AIP Conference Proceedings*, vol. 577, no. 1, p. 1, 2001.
- [36] S. Huzinaga, "Gaussian-type functions for polyatomic systems. I," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 42, no. 4, p. 1293, 1965.
- [37] R. F. Bader, *Atoms in molecules: a quantum theory*, Oxford University, New York, 4 ed., 1990.
- [38] R. Bader, "Principle of stationary action and the definition of a proper open system," *Physical Review B*, vol. 49, no. 19, p. 13348, 1994.
- [39] P. S. V. Kumar, V. Raghavendra, and V. Subramanian, "Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding," *Journal of Chemical Sciences*, vol. 128, no. 10, p. 1527, 2016.
- [40] T. Ash, T. Debnath, T. Banu, and A. K. Das, "Exploration of binding interactions of Cu^{2+} with D-penicillamine and its O- and Se-analogues in both gas and aqueous phases: a theoretical approach," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, no. 14, p. 3467, 2016.
- [41] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, and W. Yang, "Revealing noncovalent interactions," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, no. 18, p. 6498, 2010.
- [42] J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, and W. Yang, "NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 7, no. 3, p. 625, 2011.
- [43] H. A. Jahn and E. Teller, "Stability of polyatomic molecules in degenerate electronic states. I. orbital degeneracy," *Proc. R. Soc. Lond. A*, vol. 161, no. 905, p. 220, 1937.

-
- [44] J. Garcia, M. Benfatto, C. Natoli, A. Bianconi, A. Fontaine, and H. Tolentino, "The quantitative Jahn-Teller distortion of the Cu^{2+} site in aqueous solution by XANES spectroscopy," *Chemical Physics*, vol. 132, no. 1-2, p. 295, 1989.
- [45] J. Chaboy, A. Muñoz-Páez, P. J. Merklings, and E. Sánchez Marcos, "The hydration of Cu^{2+} : Can the Jahn-Teller effect be detected in liquid solution?," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 124, no. 6, p. 064509, 2006.
- [46] B. J. Duncombe, K. Duale, A. Buchanan-Smith, and A. J. Stace, "The solvation of Cu^{2+} with gas-phase clusters of water and ammonia," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, no. 24, p. 5158, 2007.
- [47] A. F. Sweeney and P. B. Armentrout, "Guided ion beam studies of the collision-induced dissociation of $\text{CuOH}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n=1-4$): Comprehensive thermodynamic data for copper ion hydration," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 118, no. 44, p. 10210, 2014.
- [48] M. Benfatto, P. D' Angelo, S. Della Longa, and N. Pavel, "Evidence of distorted fivefold coordination of the Cu^{2+} aqua ion from an X-ray-absorption spectroscopy quantitative analysis," *Physical Review B*, vol. 65, no. 17, p. 174205, 2002.
- [49] I. Persson, P. Persson, M. Sandström, and A.-S. Ullström, "Structure of Jahn-Teller distorted solvated copper(II) ions in solution, and in solids with apparently regular octahedral coordination geometry," *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, no. 7, p. 1256, 2002.
- [50] C. F. Schwenk and B. M. Rode, "Influence of electron correlation effects on the solvation of Cu^{2+} ," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 126, no. 40, p. 12786, 2004.
- [51] A. Berces, T. Nukada, P. Margl, and T. Ziegler, "Solvation of Cu^{2+} in water and ammonia. insight from static and dynamical density functional theory," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 103, no. 48, p. 9693, 1999.
- [52] J. F. Pérez, E. Florez, C. Z. Hadad, P. Fuentealba, and A. Restrepo, "Stochastic search of the quantum conformational space of small lithium and bimetallic lithium-sodium clusters," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 25, p. 5749, 2008.

-
- [53] J. F. Pérez, C. Hadad, and A. Restrepo, "Structural studies of the water tetramer," *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 108, no. 10, p. 1653, 2008.
- [54] J. J. Stewart, "Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters," *Journal of Molecular Modeling*, vol. 19, no. 1, p. 1, 2013.
- [55] J. J. Stewart, *MOPAC2009*, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, 2008.
- [56] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 125, no. 19, p. 194101, 2006.
- [57] Y. Zhao and D. G. Truhlar, "Applications and validations of the minnesota density functionals," *Chemical Physics Letters*, vol. 502, no. 1-3, p. 1, 2011.
- [58] V. A. Rassolov, J. A. Pople, M. A. Ratner, and T. L. Windus, "6-31g* basis set for atoms K through Zn," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 109, no. 4, p. 1223, 1998.
- [59] C. Adamo and V. Barone, "Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 110, no. 13, p. 6158, 1999.
- [60] M. P. Andersson and P. Uvdal, "New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the B3LYP density functional method with the triple- ζ basis set 6-311+G(d, p)," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 12, p. 2937, 2005.
- [61] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, and H. Krieg, "A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 132, no. 15, p. 154104, 2010.
- [62] S. Grimme, S. Ehrlich, and L. Goerigk, "Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, no. 7, p. 1456, 2011.
- [63] M. Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. P. Straatsma, H. J. Van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. L. Windus, and W. A. de Jong, "NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations," *Computer Physics Communications*, vol. 181, no. 9, p. 1477, 2010.

- [64] M. J. Frisch, G. Trucks, H. B. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. Petersson, "Gaussian 09, revision a. 1," *Gaussian Inc. Wallingford CT*, vol. 27, p. 34, 2009.
- [65] R. Hernández-Esparza, S.-M. Mejía-Chica, A. D. Zapata-Escobar, A. Guevara-García, A. Martínez-Melchor, J.-M. Hernández-Pérez, R. Vargas, and J. Garza, "Grid-based algorithm to search critical points, in the electron density, accelerated by graphics processing units," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 35, no. 31, p. 2272, 2014.
- [66] E. A. Galván-García, E. Agacino-Valdés, M. Franco-Pérez, and R. Gómez-Balderas, "[Cu(H₂O)_n]²⁺ (n= 1–6) complexes in solution phase: a DFT hierarchical study," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 136, no. 3, p. 29, 2017.
- [67] D. H. Powell, L. Helm, and A. E. Merbach, "¹⁷O nuclear magnetic resonance in aqueous solutions of cu²⁺: The combined effect of Jahn Teller inversion and solvent exchange on relaxation rates," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 95, no. 12, p. 9258, 1991.
- [68] J. Åqvist and A. Warshel, "Computer simulation of the initial proton transfer step in human carbonic anhydrase I," *Journal of Molecular Biology*, vol. 224, no. 1, p. 7, 1992.
- [69] Y. Jiang, H. Zhang, W. Feng, and T. Tan, "Refined dummy atom model of Mg²⁺ by simple parameter screening strategy with revised experimental solvation free energy," *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 55, no. 12, p. 2575, 2015.
- [70] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, and D. A. Case, "An all atom force field for simulations of proteins and nucleic acids," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 7, no. 2, p. 230, 1986.
- [71] K. Lindorff-Larsen, S. Piana, K. Palmo, P. Maragakis, J. L. Klepeis, R. O. Dror, and D. E. Shaw, "Improved side-chain torsion potentials for the amber ff99sb protein force field," *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, vol. 78, no. 8, p. 1950, 2010.
- [72] E. G. Hohenstein, S. T. Chill, and C. D. Sherrill, "Assessment of the performance of the M05-2X and M06-2X exchange-correlation functionals for noncovalent interactions in biomolecules," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 4, no. 12, p. 1996, 2008.
- [73] R. Valero, R. Costa, I. de PR Moreira, D. G. Truhlar, and F. Illas, "Performance of the M06 family of exchange-correlation functionals for

-
- predicting magnetic coupling in organic and inorganic molecules,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 128, no. 11, p. 114103, 2008.
- [74] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 125, no. 19, p. 194101, 2006.
- [75] A. M. Navarrete-López, J. Garza, and R. Vargas, “Relationship between the critical points found by the electron localization function and atoms in molecules approaches in adducts with hydrogen bonds,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 111, no. 43, p. 11147, 2007.
- [76] R. M. Noyes, “Thermodynamics of ion hydration as a measure of effective dielectric properties of water,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 84, no. 4, p. 513, 1962.
- [77] D. Rosseinsky, “Electrode potentials and hydration energies. theories and correlations,” *Chemical Reviews*, vol. 65, no. 4, p. 467, 1965.
- [78] A. T. Blades, P. Jayaweera, M. G. Ikonou, and P. Kebarle, “Studies of alkaline earth and transition metal M^{++} gas phase ion chemistry,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 92, no. 10, p. 5900, 1990.
- [79] N. Dalleska, K. Honma, L. Sunderlin, and P. Armentrout, “Solvation of transition metal ions by water. sequential binding energies of $M^+(H_2O)_x$ ($x= 1-4$) for $M=Ti$ to Cu determined by collision-induced dissociation,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 116, no. 8, p. 3519, 1994.
- [80] Y. Marcus, “A simple empirical model describing the thermodynamics of hydration of ions of widely varying charges, sizes, and shapes,” *Biophysical Chemistry*, vol. 51, no. 2-3, p. 111, 1994.
- [81] A. Stace, N. Walker, and S. Firth, “[$Cu(H_2O)_n$] $^{2+}$ clusters: The first evidence of aqueous $Cu(II)$ in the gas phase,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 119, no. 42, p. 10239, 1997.
- [82] N. Walker, S. Firth, and A. Stace, “Stable $Cu(II)$ co-ordination complexes in the gas phase,” *Chemical Physics Letters*, vol. 292, no. 1, p. 125, 1998.
- [83] D. Schröder, H. Schwarz, J. Wu, and C. Wesdemiotis, “Long-lived dications of $Cu(H_2O)^{2+}$ and $Cu(NH_3)^{2+}$ do exist!,” *Chemical Physics Letters*, vol. 343, no. 3, p. 258, 2001.

-
- [84] A. Pasquarello, I. Petri, P. S. Salmon, O. Parisel, R. Car, É. Tóth, D. H. Powell, H. E. Fischer, L. Helm, and A. E. Merbach, "First solvation shell of the Cu(II) aqua ion: evidence for fivefold coordination," *Science*, vol. 291, no. 5505, p. 856, 2001.
- [85] A. A. Shvartsburg and K. M. Siu, "Is there a minimum size for aqueous doubly charged metal cations?," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 123, no. 41, p. 10071, 2001.
- [86] J. Castro, E. Yépez, and J. Soto, "No adiabaticidad en moléculas y el efecto Jahn-Teller," *Revista Mexicana de Física*, vol. 50, no. 2, p. 123, 2004.
- [87] D. L. Mobley, J. D. Chodera, and K. A. Dill, "On the use of orientational restraints and symmetry corrections in alchemical free energy calculations," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 125, no. 8, p. 084902, 2006.
- [88] D. L. Mobley, J. D. Chodera, and K. A. Dill, "Confine-and-release method: obtaining correct binding free energies in the presence of protein conformational change," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 3, no. 4, p. 1231, 2007.
- [89] A. Warshel, M. Kato, and A. V. Pisliakov, "Polarizable force fields: history, test cases, and prospects," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 3, no. 6, p. 2034, 2007.
- [90] J. T. O'Brien and E. R. Williams, "Hydration of gaseous copper dications probed by IR action spectroscopy," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 26, p. 5893, 2008.
- [91] V. S. Bryantsev, M. S. Diallo, and W. A. Goddard III, "Calculation of solvation free energies of charged solutes using mixed cluster/continuum models," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 112, no. 32, p. 9709, 2008.
- [92] V. S. Bryantsev, M. S. Diallo, and W. A. Goddard III, "Computational study of copper(II) complexation and hydrolysis in aqueous solutions using mixed cluster/continuum models," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 113, no. 34, p. 9559, 2009.
- [93] I. Persson, "Hydrated metal ions in aqueous solution: how regular are their structures?," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 82, no. 10, p. 1901, 2010.
- [94] T. Kiss, T. Jakusch, B. Gyurcsik, A. Lakatos, É. A. Enyedy, and É. Sija, "Application of modeling calculations in the description of me-

-
- tal ion distribution of bioactive compounds in biological systems,” *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 256, no. 1, p. 125, 2012.
- [95] D. Riccardi, H.-B. Guo, J. M. Parks, B. Gu, L. Liang, and J. C. Smith, “Cluster-continuum calculations of hydration free energies of anions and group 12 divalent cations,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 9, no. 1, p. 555, 2012.
- [96] B. M. Marsh, J. Zhou, and E. Garand, “Vibrational spectroscopy of small hydrated CuOH^+ clusters,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 118, no. 11, p. 2063, 2014.
- [97] A. Le Person, A. Moncomble, and J.-P. Cornard, “The complexation of Al(III), Pb(II), and Cu(II) metal ions by esculetin: a spectroscopic and theoretical approach,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 118, no. 14, p. 2646, 2014.
- [98] A. Pal and R. Prasad, “Recent discoveries on the functions of astrocytes in the copper homeostasis of the brain: a brief update,” *Neurotoxicity Research*, vol. 26, no. 1, p. 78, 2014.
- [99] A. F. Sweeney and P. Armentrout, “Hydrated copper ion chemistry: guided ion beam and computational investigation of $\text{Cu}^{2+}(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n=7-10$),” *European Journal of Mass Spectrometry*, vol. 21, p. 497, 2015.
- [100] A. F. Sweeney, J. T. O’Brien, E. R. Williams, and P. B. Armentrout, “Structural elucidation of hydrated CuOH^+ complexes using ir action spectroscopy and theoretical modeling,” *International Journal of Mass Spectrometry*, vol. 378, p. 270, 2015.
- [101] T. Ash, T. Debnath, T. Banu, and A. K. Das, “Exploration of binding interactions of Cu^{2+} with D-penicillamine and its O- and Se-analogues in both gas and aqueous phases: A theoretical approach,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, no. 14, p. 3467, 2016.
- [102] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, and W. Yang, “Revealing noncovalent interactions,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 132, no. 18, p. 6498, 2010.
- [103] J. F. Pérez, E. Florez, C. Z. Hadad, P. Fuentealba, and A. Restrepo, “Stochastic search of the quantum conformational space of small lithium and bimetallic lithium-sodium clusters,” *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 112, no. 25, p. 5749, 2008.
- [104] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, and J. A. Pople, “Self-consistent molecular orbital

- methods.XXIII. a polarization-type basis set for second-row elements,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 77, no. 7, p. 3654, 1982.
- [105] P. C. Hariharan and J. A. Pople, “The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies,” *Theoretica Chimica Acta*, vol. 28, no. 3, p. 213, 1973.
- [106] Y. Zhao, N. E. Schultz, and D. Truhlar, “Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 123, no. 16, p. 161103, 2005.
- [107] J. Moellmann and S. Grimme, “DFT-D3 study of some molecular crystals,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 118, no. 14, p. 7615, 2014.
- [108] R. M. Roat-Malone, *Bioinorganic Chemistry: a short course*, John Wiley & Sons, New Jersey, 2 ed., 2007.
- [109] L. J. Parker, D. B. Ascher, C. Gao, L. A. Miles, H. H. Harris, and M. W. Parker, “Structural approaches to probing metal interaction with proteins,” *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 115, p. 138, 2012.
- [110] J. C. Dabrowiak, *Metals in medicine*, John Wiley & Sons, New York, 1 ed., 2009.
- [111] C. J. Jones and J. Thornback, *Medicinal applications of coordination chemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge UK, 1 ed., 2007.
- [112] G. Rayner-Canham and T. Overton, *Descriptive inorganic chemistry*, Macmillan, New York, 2 ed., 2010.
- [113] Q. Liao, S. C. L. Kamerlin, and B. Strodel, “Development and application of a nonbonded Cu^{2+} model that includes the Jahn Teller effect,” *The Journal of Physical Chemistry Letters*, vol. 6, no. 13, p. 2657, 2015.
- [114] N. Shibata, T. Inoue, C. Nagano, N. Nishio, T. Kohzuma, K. Onodera, F. Yoshizaki, Y. Sugimura, and Y. Kai, “Novel insight into the copper-ligand geometry in the crystal structure of ulva pertusa plastocyanin at 1.6 Å resolution structural basis for regulation of the copper site by residue 88,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, no. 7, p. 4225, 1999.
- [115] A. Hernández-Santoyo, A. Landa, E. González-Mondragón, M. Pedraza-Escalona, R. Parra-Unda, and A. Rodríguez-Romero,

-
- “Crystal structure of Cu/Zn superoxide dismutase from taenia solium reveals metal-mediated self-assembly,” *The FEBS journal*, vol. 278, no. 18, p. 3308, 2011.
- [116] A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. Colwell, W. A. Goddard III, and W. Skiff, “UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations,” *Journal of the American chemical society*, vol. 114, no. 25, p. 10024, 1992.
- [117] T. Darden, D. York, and L. Pedersen, “Particle mesh ewald: An $n \cdot \log(n)$ method for ewald sums in large systems,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, no. 12, p. 10089, 1993.
- [118] J. L. Abascal and C. Vega, “A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 123, no. 23, p. 234505, 2005.
- [119] H. W. Horn, W. C. Swope, J. W. Pitera, J. D. Madura, T. J. Dick, G. L. Hura, and T. Head-Gordon, “Development of an improved four-site water model for biomolecular simulations: TIP4P-Ew,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 120, no. 20, p. 9665, 2004.

Apéndice A

Análisis estructural

La primera observación comparativa entre estas tres metodologías es que el semiempírico PM7 (fig.A.1), es el que mayor diferencias presenta en cuanto a distancias y ángulos de enlace, pero lo que se considera de mayor relevancia es que éste presenta una dispersión mayor de las moléculas de agua con respecto al ión metálico, lo cual es importante para representar las interacciones entre la primera y segunda esfera de solvatación, por lo cual esta metodología fue descartada. En cuanto a elegir entre PBE0 con o sin dispersión, el factor que guió a elegir entre estas dos metodologías fueron las pequeñas diferencias que existían en la distancia entre las moléculas de agua más alejadas y el cobre. En la figura A.2 se puede apreciar que las moléculas de agua optimizadas con el funcional PBE0 sin dispersión se encuentran ligeramente más alejadas del centro metálico.

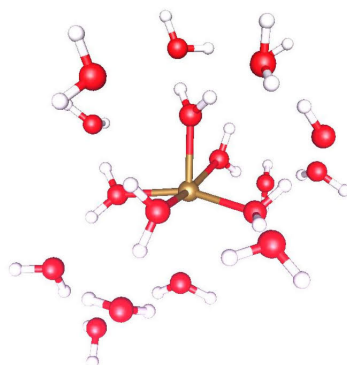


Figura A.1: Estructura optimizada con el semiempírico PM7.

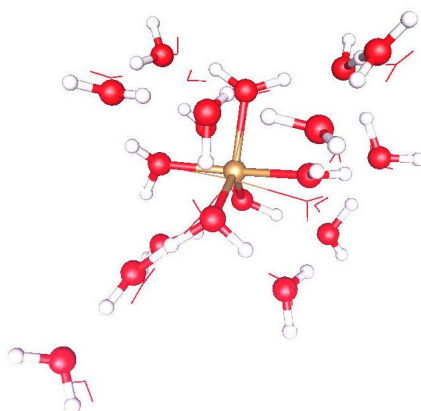


Figura A.2: Comparación de las estructuras optimizadas con PBE0/3-21++G* representada en líneas y PBE0-D3/3-21++G* representadas por líneas gruesas y esferas.

Una vez que se decidió por la metodología PBE0-D3/3-21++G*, se realizó un comparativo de las estructuras optimizadas y generadas hasta este nivel de teoría del estudio conformacional estocástico con una geometría de inicio octaédrica, y otra donde el cobre se encontrara libre sin una configuración fija, esto para descartar que la geometría inicial influía en los resultados de la especie predominante. Esta comparación se presenta en la figura A.3, donde del lado izquierdo los tres primeros apartados presentan las estructuras

con una conformación de partida octaédrica mientras que la columna de la derecha muestra las estructuras obtenidas con una conformación inicial donde el cobre (II) se encuentra libre. El análisis de estos isómeros indica que no existe diferencia significativa en el punto inicial del estudio, pues las geometrías obtenidas son muy similares en ambos procesos.

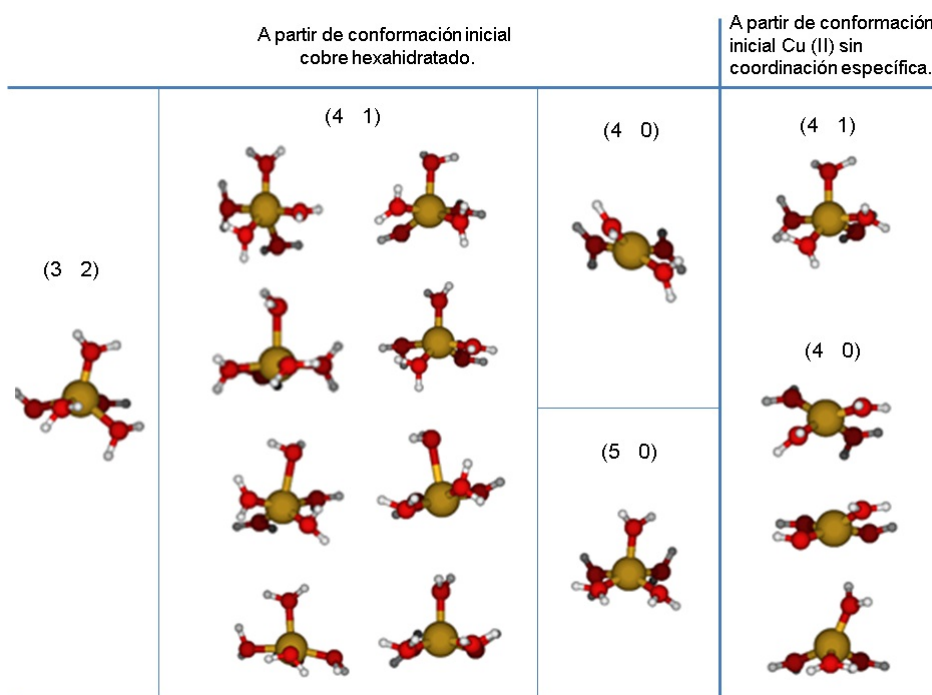


Figura A.3: Comparación geométrica de las estructuras más estables optimizadas con un nivel de teoría PBE0-D3/3-21++G*

Apéndice B

Análisis estadístico

En las siguientes figuras se presenta la comparación entre metodologías para el análisis de los enlaces ecuatoriales y axiales de las dos especies más abundantes (hexa y pentacoordinadas); a la derecha de cada figura se reportan algunos de los resultados reelevantes de la estadística descriptiva para cada estudio.

Las figuras 3.5 y 3.6 muestran el análisis estadístico para las especies hexacoordinadas, donde para la metodología PBE0-D3 la cantidad de isómeros es muy pequeña en comparación con las estructuras obtenidas con el funcional M06-2x. Los histogramas muestra un comportamiento con un sesgo a la izquierda con el funcional M06-2x donde la frecuencia es acumulativa en longitudes mayores a 2.022 Å para enlaces ecuatoriales y 2.320 Å para enlaces axiales. Mientras que para el funcional PBE0-D3 se aprecia una distribución normal, con la frecuencia acumulada en 2.003 Å para enlaces ecuatoriales y mayor a 2.389 Å para enlaces axiales.

La desviación estándar para este análisis es muy pequeña con ambos funcionales; la media y la mediana son muy similares, lo que indica un proceso estable y con poca dispersión. Un punto más de análisis fue el comparar

con datos experimentales teniendo como referencia las distancias promedio reportados por Benfatto y colaboradores donde indican que para especies hexacoordinadas los enlaces ecuatoriales miden en promedio 1.961 Å y los enlaces axiales 2.36 Å. En la comparación con las medias arrojadas por la estadística descriptiva se observa que son las distancias promedio obtenidas con el funcional PBE0-D3 las que se acercan más a los valores experimentales reportados por Benfatto. En ambos funcionales se tiende a sobreestimar.

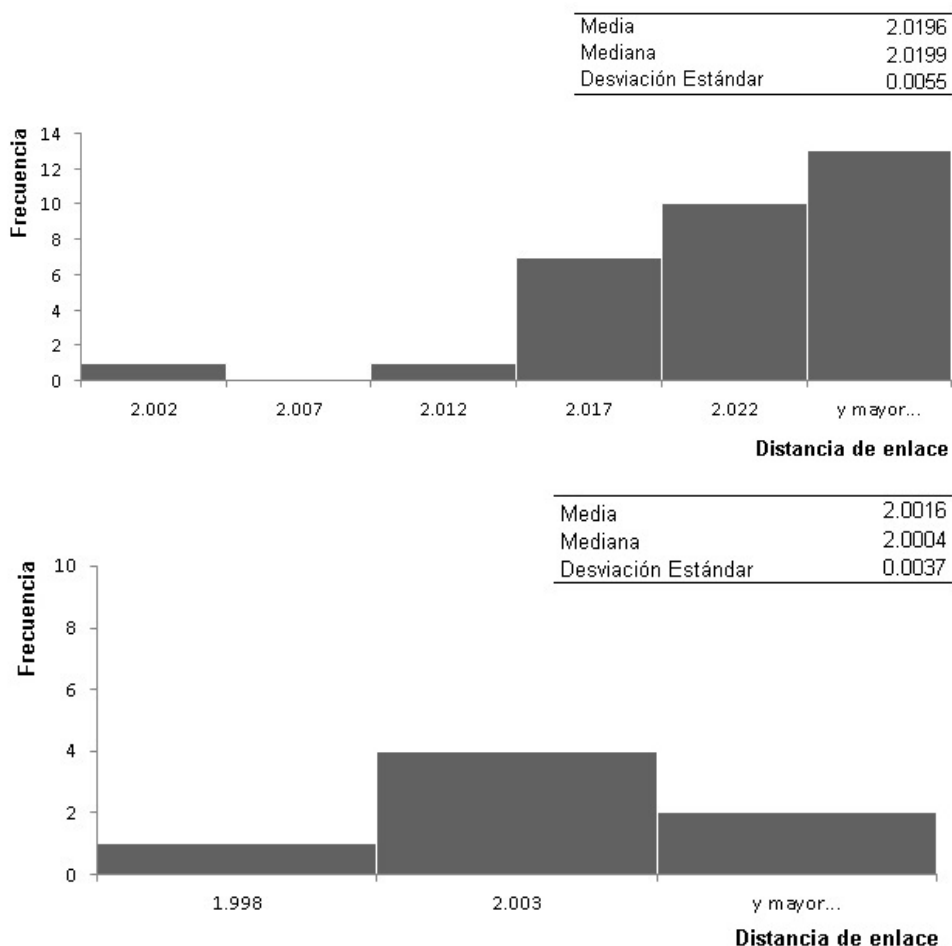


Figura B.1: Histogramas y análisis estadístico de enlaces ecuatoriales para los conformeros hexacoordinados, nivel de teoría M06-2x/6-311++G** (arriba) y PBE0-D3/6-311++G** (abajo).

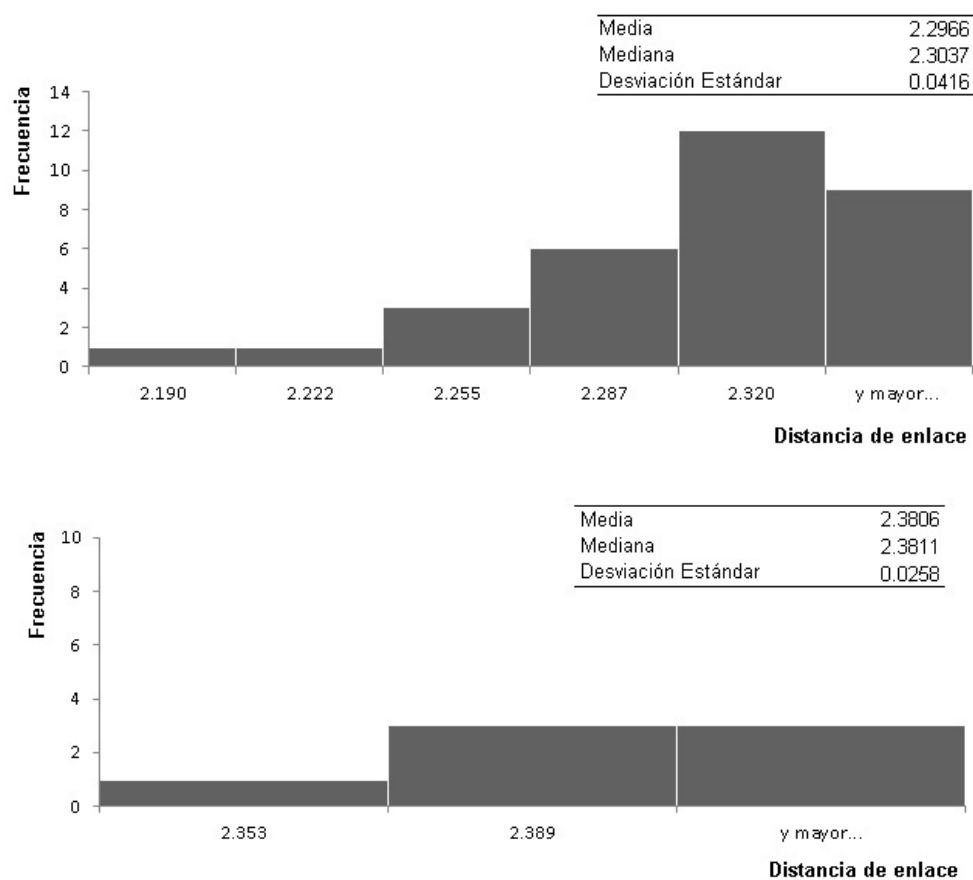


Figura B.2: Histogramas y análisis estadístico de enlaces axiales para los conformeros hexacoordinados, nivel de teoría M06-2x/6-311++G** (arriba) y PBE0-D3/6-311++G** (abajo).

Las figuras 3.7 y 3.8 corresponden al análisis estadístico de las distancias de enlace promedio, tanto ecuatoriales como axiales, para las especies pentacoordinadas. En este caso el número de isómeros en cada metodología es muy similar, lo que genera un análisis simétrico. Los histogramas de los enlaces ecuatoriales muestran un comportamiento normal, con una acumulación de frecuencia en un rango de distancias entre 1.995 Å y 2.002 Å con el funcional M06-2x, y para el funcional PBE0-D3 en un rango de distancias entre 1.978 Å y 1.993 Å. Mientras que para histogramas de los enlaces

promedio axiales se aprecia un posible traslape de distribuciones en ambas metodologías donde se observan dos posibles acumulaciones de frecuencias, para M06-2x en la clase 2.192 Å y 2.243 Å de distancias promedio, mientras que para PBE0-D3 en la clase 2.219 Å y en menor proporción 2.334 Å. Los resultados de la estadística descriptiva nos arrojan valores de la desviación estándar muy pequeños; las media y mediana muy similares entre sí, para los sistemas pentacoordinados, indicando procesos estables y con poca dispersión. Los valores experimentales reportados por Benfatto y colaboradores indican que las distancias promedio para las especies pentacoordinadas en la posición ecuatorial son de 1.956 Å y para la posición axial de 2.36 Å, en este trabajo se muestra que los valores obtenidos con la metodología PBE0-D3 son los que mejor describen las distancias experimentales.

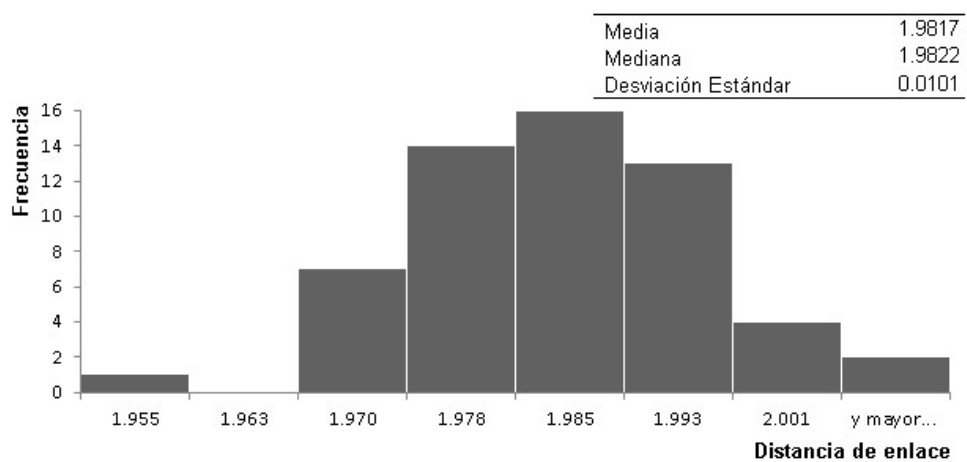
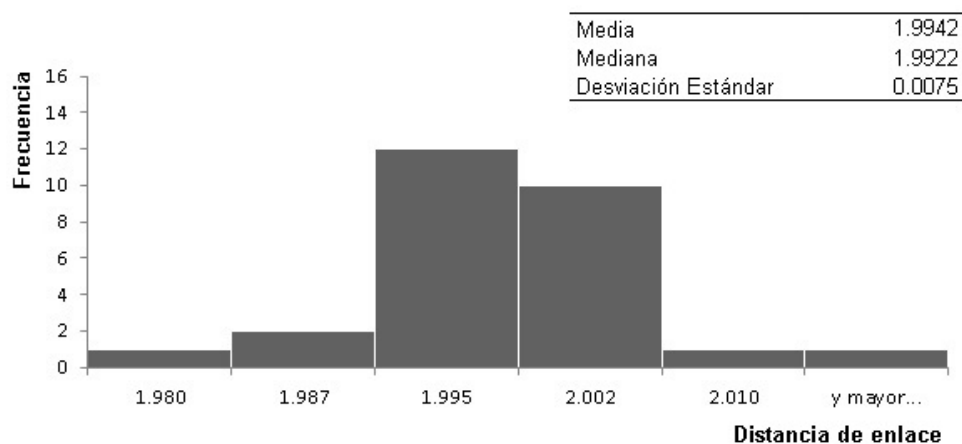


Figura B.3: Histogramas y análisis estadístico de enlaces ecuatoriales para los confórmeros pentacoordinados, nivel de teoría M06-2x/6-311++G** (arriba) y PBE0-D3/6-311++G** (abajo).

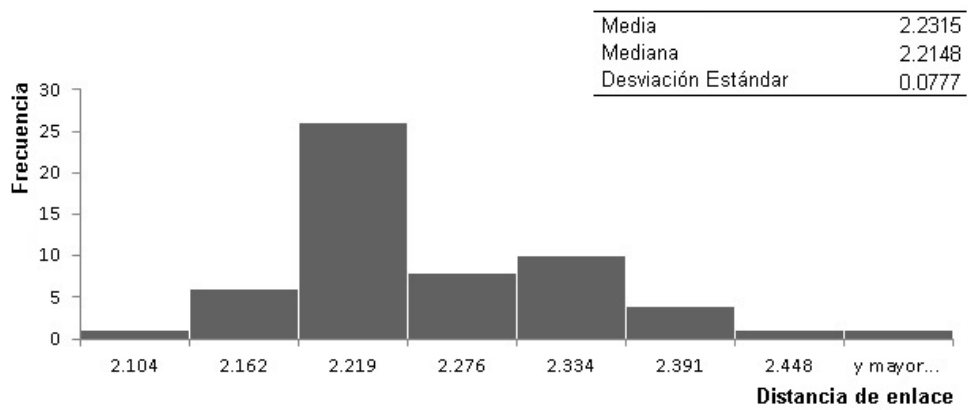
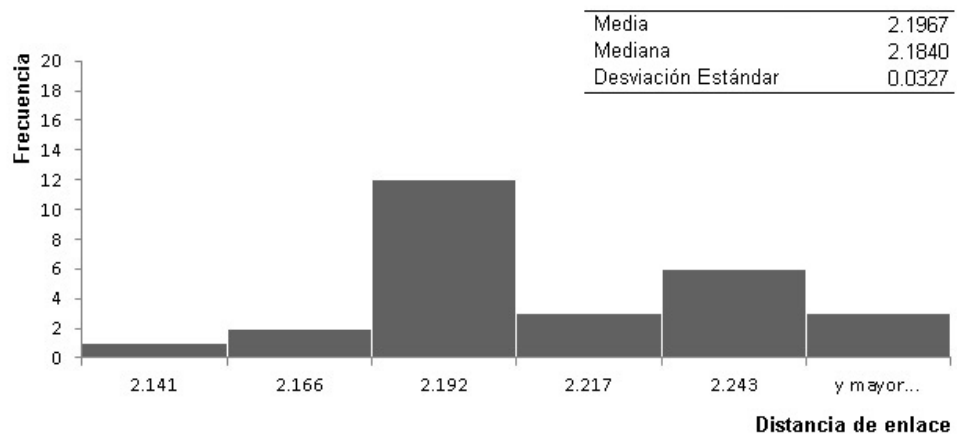


Figura B.4: Histogramas y análisis estadístico de enlaces axiales para los confórmers pentacoordinados, nivel de teoría M06-2x/6-311++G** (arriba) y PBE0-D3/6-311++G** (abajo).

Apéndice C

Análisis estructural con el
funcional

M06-2X/6-311++G**

En la Figura C.1 se reporta un análisis con histogramas donde se puede apreciar la frecuencia con la que se presentan las distancias Cu-O en los diferentes sistemas, es posible distinguir de forma clara entre la primera y segunda esfera de solvatación.

También se presenta un análisis similar para los isómeros más estables con el método M06-2X/6-311++G** (Tabla C.1), donde se observan resultados similares a los presentados con PBE0-D3, esto en cuanto a la diferencia entre distancias de los enlaces ecuatoriales y axiales. Los ángulos tampoco son iguales en todos los isómeros, lo que lleva a geometrías tipo pirámides cuadradas, y octaedros elongados con el plano ecuatorial ligeramente distorsionado.

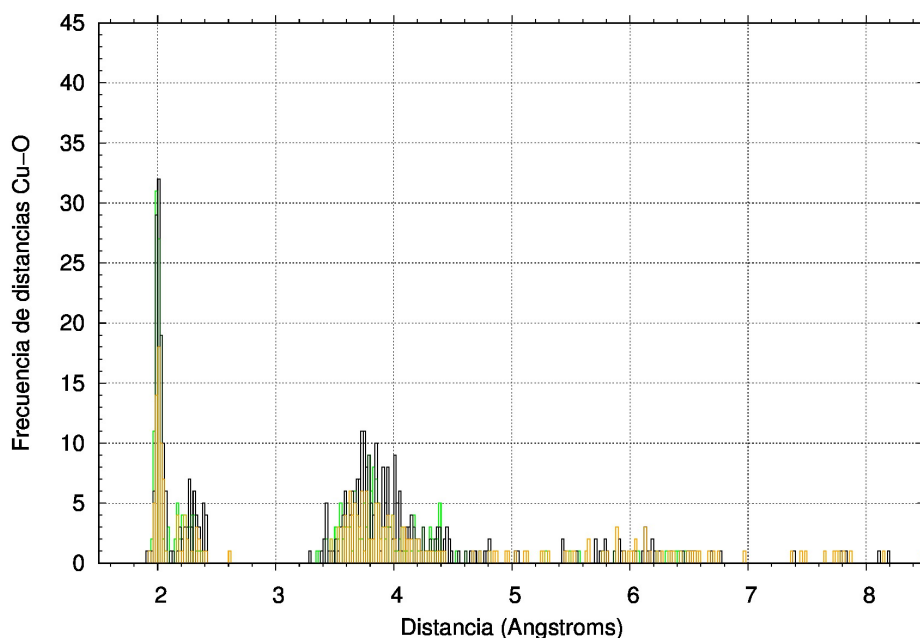


Figura C.1: Frecuencia de distancias Cu-O para isómeros $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ obtenidos con M06-2X. En verde, $n=12$; gris, $n=16$; naranja, $n=18$.

Tabla C.1: Parámetros geométricos de los isómeros presentados en la Figura C.2. Método M06-2X/6-311++G**. Enlaces axiales (Ax), enlaces ecuatoriales (Ec).

Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax-Ec	Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax1-Ec	Ángulo (grados) Ax2-Ec
a) 1-12w	1.979	98.2	d) 3-12w	2.028	99.1	95.5
	1.994			2.024		
	2.000	97.5		2.005	86.9	85.8
	1.985	91.6		2.033	95.2	93.9
	2.184	98.2		2.211	87.1	78.6
					2.291	
Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo Ax-Ec	Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax1-Ec	Ángulo (grados) Ax2-Ec
b) 2-16w	1.997	92.00	e) 10-16w	2.293	88.3	88.8
	1.986			2.032		
	2.179	101.1		2.337	94.1	94.8
	2.007	94.2		2.046	96.1	88.8
		98.8		1.997	83.7	85.6
	1.994			2.024		
Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax-Ec	Isómero	Distancia Cu-O (Å)	Ángulo (grados) Ax1-Ec	Ángulo (grados) Ax2-Ec
c) 2-18w	2.022	92.2	f) 5-18w	2.338	85.8	98.6
	2.001			2.009		
	2.007	90.3		2.330	87.9	88.0
	2.039	90.0		2.005	99.2	87.6
		99.7		2.012	86.6	86.7
	2.238			2.045		

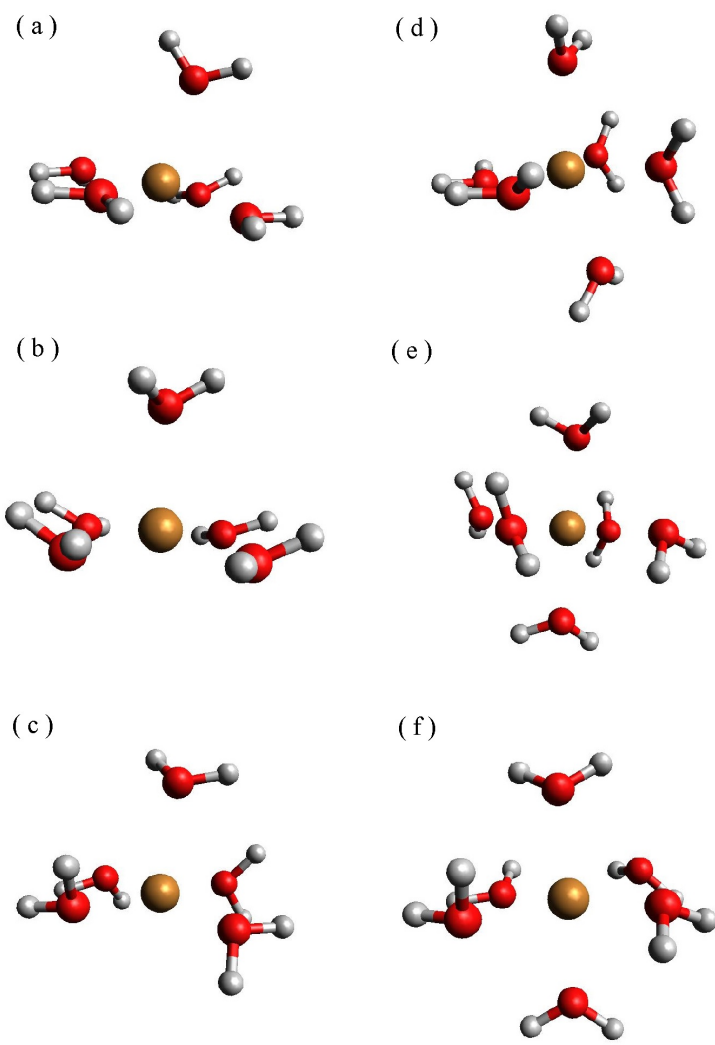


Figura C.2: Confórmeros más estables encontrados con el método M06-2X/6-311++G**.

Continuando con el estudio de los complejos hidratados de cobre (II) y la posible existencia de cada uno de los isómeros analizados, se presenta la energía relativa para las primeras 15 estructuras obtenidas con el método M06-2X. En estos casos las dos temperaturas a las que se llevó a cabo este análisis fueron a $T=0$ K y 298.15 K.

En la figura C.3, se observa el análisis para los isómeros obtenidos con M06-2X, donde los puntos sólidos representan la $T=0$ K, la cual contienen sólo energía electrónica (energía total y energía del punto cero), mientras que los puntos blancos son con $T=298.15$ K, la cual posee correcciones térmicas. También es posible distinguir al tipo de coordinación observada; con puntos triangulares se indican isómeros hexacoordinados y con puntos circulares isómeros pentacoordinados. Se observan por separado a cada grupo de isómeros estudiados con 12, 16 y 18 moléculas de agua respectivamente. Con estas gráficas, obtenidas con el método M06-2X, es posible observar la importancia de los efectos entrópicos en algunos de los isómeros, como en los sistemas con 12 moléculas de agua se notan varios isómeros con diferencias de energía menores a 2 kcal/mol, lo cual cambia en una temperatura de 298.15 K, donde ahora es un isómero pentacoordinado el más estable. Por otro lado, es importante señalar que los isómeros marcados como 1 en los sistemas con 16 y 18 moléculas de agua son los obtenidos del trabajo de Bryantsev y colaboradores¹⁸, estos isómeros son los más estables a 0 K con diferencias de 2 kcal/mol con respecto a los obtenidos con el método estocástico, la diferencia en el estudio a 298.15 K cambia, los propuestos en esta tesis son los que se muestran como más estables en sistemas con 16 moléculas de agua, y con una diferencia mucho menor en sistemas con 18 moléculas de agua.

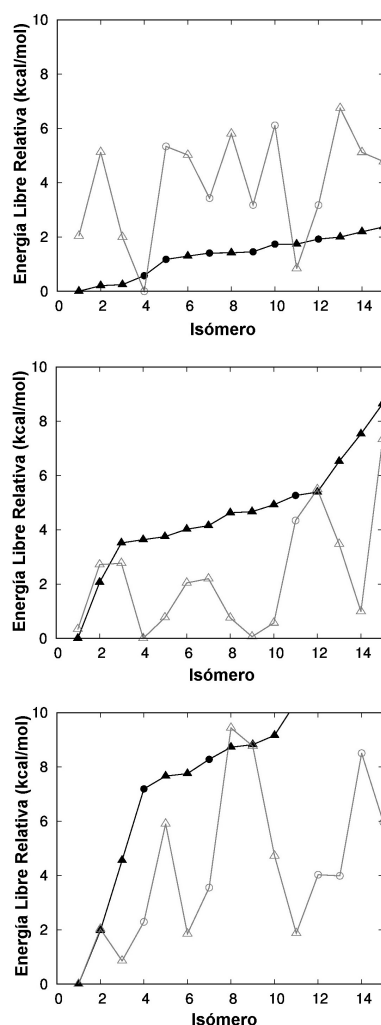


Figura C.3: Energía libre relativa para isómeros $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ obtenidos con M06-2X. Figura arriba, $n=12$; figura media, $n=16$; figura abajo, $n=18$. Puntos sólidos para $T=0$ K, puntos blancos para $T=298.15$ K. Triángulos número de coordinación 6 y círculos número de coordinación 5.

Se presenta en la Figura C.4, las probabilidades de abundancia obtenidas con el método M06-2X y la distribución de Boltzmann, para los primeros 15 isómeros de cada grupo de estudio (12, 16 y 18 H_2O). En este caso las temperaturas se encuentran diferenciadas por círculos para 100 K, cuadrados para 200 K y triángulos para 298.15 K. Para el primer método se observa que los

primeros cuatro isómeros presentan una mayor probabilidad de abundancia para sistemas con 12 y 18 moléculas de agua, mientras que para sistemas con 16 H₂O existe una distribución de la probabilidad en siete isómeros a 298.15 K.

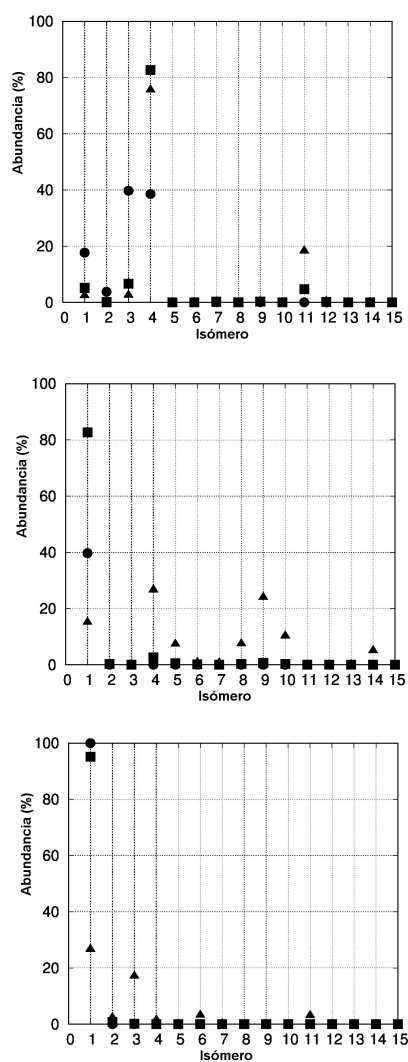


Figura C.4: Probabilidad de abundancia para isómeros $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ obtenidos con M06-2X. Figura arriba, $n=12$; figura media, $n=16$; figura abajo, $n=18$, como una función de la temperatura. Círculos, $T=100$ K. Cuadrados, $T=200$ K. Triángulos $T=298.15$ K.

En la Tabla C.2 se presenta a manera de resumen algunos de los resultados promedio obtenidos con la QTAIM acoplada con el método M06-2X, para los isómeros penta y hexacoordinados, se comparan los valores de los enlaces ecuatoriales y los enlaces axiales. También se muestra la Figura C.5 donde se pueden apreciar las isosuperficies obtenidas de este análisis.

Tabla C.2: Análisis QTAIM. Promedio de los enlaces Cu-O en coordinaciones penta y hexa con el método M06-2X/6-311++G**.

Especie	ρ_{ecu} (BCP)	ρ_{ax} (BCP)	$\nabla^2\rho_{ecu}$ (BCP)	$\nabla^2\rho_{ax}$ (BCP)	$\left(\frac{-G(r)}{V(r)}\right)_{ecu}$	$\left(\frac{-G(r)}{V(r)}\right)_{ax}$
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$	0.068	0.045	0.418	0.219	1.000	0.951
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	0.065	0.038	0.372	0.154	0.992	0.911

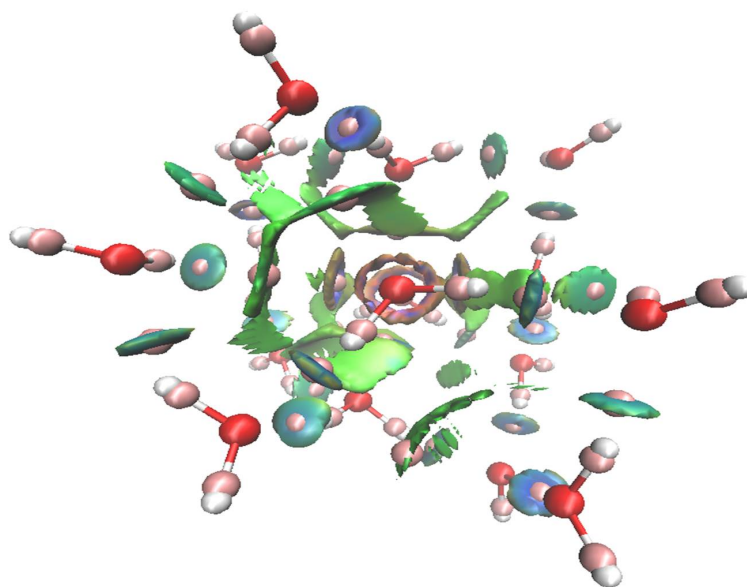


Figura C.5: Esquema de BCP e índice de interacciones no covalentes, para isómero hexacoordinado optimizado con un nivel de teoría M06-2x/6-311++G**.

Apéndice D

**Artículo: Coordination
numbers in hydrated Cu(II)
ions**



Coordination numbers in hydrated Cu(II) ions

Alejandra Monjaraz-Rodríguez¹ · Mariano Rodríguez-Bautista¹ · Jorge Garza¹ · Rafael A. Zubillaga¹ · Rubicelia Vargas¹

Received: 18 March 2018 / Accepted: 15 June 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

The potential energy surface of $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ clusters with $n = 12, 16,$ and 18 was explored by using a modified version of the simulated annealing method. Such exploration was carried out by using the PM7 semiempirical method to obtain around 100,000 isomers, which provide candidates to be optimized with PBE0-D3, M06-2X, and BHLYP exchange-correlation functionals coupled with the 6-311++G** basis set. These methods based on the Kohn-Sham approach delivered isomers with coordination numbers of 4, 5, and 6. The analysis used to obtain coordination numbers was based on geometrical parameters and the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) approach. Our methodology found only one isomer with fourfold coordination and its probabilities to appear in these clusters are quite small for high temperatures. The procedure used in this article predicts important populations of fivefold and sixfold coordination clusters, in fact, the fivefold coordination dominates for PBE0-D3 and BHLYP methods, although the sixfold coordination starts to be important when the number of water molecules is increased. The nature of axial and equatorial contacts is discussed in the context of the QTAIM and the noncovalent interaction index (NCI), which gives a clear classification of such orientations. Also, these methods suggest a partial covalent interaction between the Cu^{2+} and water molecules in both positions; equatorial and axial.

Keywords Copper ion · Hydrated copper · Isomers searching · QTAIM · DFT · NCI

Introduction

Even when trace metals (iron, zinc, copper, nickel, chromium, manganese, molybdenum, cobalt, and vanadium) constitute a small proportion in living organisms, they play a crucial role in a wide variety of biochemical processes. We can mention the transport and storage of dioxygen, the breakdown of proteins, the removal of harmful species such as superoxide and many other chemical transformations where these metals are

present [1]. A balance of adequate levels of these essential elements is crucial for the health. Specifically, the deficiency or accumulation of Cu(II) in the human body is related to many severe disorders as those observed in Menkes, Wilson, or Alzheimer diseases [2, 3]. It is worth noting that copper ions in the human body are found mostly in an aqueous environment, and consequently, water molecules must be removed to deliver such cations, hence the importance of being able to describe its behavior in aqueous systems.

The controversy of the structure exhibited by hydrated copper ions and its preferred coordination number has a long history, which is well synthesized and discussed by Bowron et al. [4]. In that paper, the authors mention the role of experimental conditions that induce a specific aqua- Cu^{2+} geometry, i.e., crystallographic data, the concentration of the solution or techniques with different sensitivities. Many reported structures in the literature exhibit bonds in equatorial position forming a square, plus two elongated bonds in axial position; this distorted octahedral geometry is regularly explained by the Jahn-Teller distortion, due to the d^9 electronic configuration of the Cu^{2+} ion [5, 6]. However, also coordination numbers fourfold (planar square or tetrahedral) or fivefold (trigonal bi-pyramidal or square pyramidal), or even a fractional

This paper belongs to Topical Collection International Conference on Systems and Processes in Physics, Chemistry and Biology (ICSPPCB-2018) in honor of Professor Pratim K. Chattaraj on his sixtieth birthday

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00894-018-3725-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Rubicelia Vargas
ruvf@xanum.uam.mx

¹ Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, A.P. 55-534, C. P. 09340 Ciudad de México, Mexico

coordination number as 4.5 ± 0.6 can be found in the literature. An extensive discussion about these experimental findings is considered recently in a paper from Galván-García et al. [7].

From another point of view, several theoretical chemistry approaches have tried to throw light on the controversy of coordination numbers of the solvated Cu^{2+} ion. Hybrid quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) simulations showed the importance of the second shell of hydration to improve the description of interactions among water molecules and copper; thus, these results give support to the distorted octahedral geometry [8]. By Car-Parrinello molecular dynamics simulations, Amira et al. solvated the Cu^{2+} ion with 32 water molecules, as a conclusion, they report five water molecules in the first shell of hydration and eight water molecules in the second [9]. With these results, the authors proposed that the Cu^{2+} ion is in covalent bonding with four equatorial water molecules and one axial water molecule interacting just electrostatically with it. The fivefold coordination in aqueous systems is also present in a combined study; the neutron diffraction technique and molecular dynamics simulations [10]. This approach suggests an interconversion between a squared-base pyramid and a trigonal bipyramid. Such a conclusion agrees with a subsequent study by ab initio density functional theory (DFT) molecular dynamics in aqueous phase [11]. A B3LYP DFT study also supports this coordination number, where $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ clusters with $n = 4\text{--}18$ were surrounded by a continuum dielectric to model the bulk solvent. In that research, the fivefold coordination was more stable than the fourfold with $n \geq 8$, and this model showed good agreement with the experimental solvation free energy of Cu^{2+} ; again, the electrostatic interaction with the axial water is remarked [12].

More recently [7], several hybrid exchange-correlation functionals in the Kohn-Sham (KS) DFT framework have been tested in $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ ($n = 1\text{--}6$) and $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n](\text{H}_2\text{O})_m^{2+}$ ($n = 4; m = 1, 2; n + m \leq 6$) clusters. In that work, the potential energy surface (PES) was not explored to build the clusters in gas phase and solution, where solvent effects were considered by dielectric continuum models, like CPCM and SMD. In that exhaustive work, the authors highlight the role of the exact exchange in the exchange-correlation functional to obtain a better agreement with ab initio reference method MP2; this observation was also reported by Ríos-Font et al. [13] by comparing DFT with CCSD(T) computations. From this work, one important conclusion establishes that “hydrogen bonds in the second hydration shell compete with coordination in the axial position to form squared pyramid geometry, and results indicate that this intramolecular hydrogen bond stabilizes the complex more than coordination.” In the case of the sixfold coordination, the $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4](\text{H}_2\text{O})_2^{2+}$ is the most stable isomer, where its geometry is a planar square with two water molecules in the second hydration shell, the role of the hydrogen bonds between water molecules is remarked again for this stabilization.

As a summary, we must recognize the relevance of the second hydration shell in a computational simulation since the labile character of axial molecules yields a fast water molecules exchange [14, 15]. This fact makes the description of the aqua- Cu^{2+} ion complex. Therefore, it is necessary to explore exhaustively the PES, which is the aim of this paper. To reach this objective we use a stochastic method based on a modified version of the simulated annealing algorithm [16–18]. Finally, geometry optimization and stability analysis are carried out through DFT computations within Kohn-Sham scheme [19] for each isomer suggested by the stochastic method. For the PES exploration, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ clusters with $n = 12, 16$, and 18 are involved in the study since with these water molecules we expect first and second hydration shells. Additionally, we determine the coordination number of the metal ion by geometrical parameters and through the quantum theory atoms in molecules (QTAIM) [20]. Besides, the Non-Covalent Interaction index (NCI) [21, 22] characterizes the Cu-O contacts. To the best of our knowledge, these methodologies have not been used before in these systems.

Methods

Searching for the isomers is a demanding computational task, for the $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ clusters, with $n = 12, 16$, and 18, we use a modified version of the simulated annealing method, as this is implemented in the ASCEC code [23, 24]. In this code, each isomer is generated randomly from an initial geometry, and it is submitted to the Metropolis acceptance test [17]. In this process the energy obtained with the semiempirical PM7 method [25], implemented in the MOPAC code [26], represents the cost function. In ASCEC, each isomer is within a cubic box, in this work different sizes of this cube were tested from 7.5 to 13 Å. Furthermore, two initial conformations were assayed as a starting point in the stochastic method. For the first initial geometry, the Cu^{2+} ion and each water molecule were localized right at the center of the cube. For the second starting point, the $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ fragment was in the center of the cube with the ($n-6$) remaining water molecules. The $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ structure used in this procedure was optimized with the M06-2X exchange-correlation functional [27, 28] and the 6-31G** basis set [29–31]. From this approach, we obtained about 100,000 isomers.

For each combination of box length and a different number of water molecules, the isomer with the lowest energy was the reference and isomers with relative energy less than 5 kcal mol⁻¹ were selected to optimize with the KS-DFT method. In this process, we obtained more than 60 isomers; their geometries were optimized by exchange-correlation functionals of different nature: PBE0 [32] and M06-2X, both combined with the 6-311++G** basis set [33]. For PBE0, the Grimme's dispersion energy correction was considered through the D3

version (PBE0-D3) [34]. The NWChem v.6.3 code [35] performed all these optimizations, and after this point, frequencies analysis was done with the G09 code [36], and from here the free energy was evaluated for several temperatures; $T = 100, 200, \text{ and } 298.15 \text{ K}$, for each isomer. Isomers with different coordination number have been reported in previous work; these systems were also in our set of isomers. Thus, 62 and 67 isomers were analyzed with PBE0-D3 and M06-2X, respectively. The distance Cu-O was considered as an axial bond length if it was between 2.10 and 2.55 Å and equatorial if it was in the interval 2.55–2.09 Å [37]. Although the PBE0-D3 and M06-2X exchange-correlation functionals have important fractions of the exact-exchange, in this article we use a functional with different nature of PBE0-D3 and M06-2X and a high contribution of the exact-exchange: the BHLYP [38], in agreement with reference [7].

The zero-point energy correction to the electronic energy and thermal corrections were included in computing the free energy for each isomer for several temperatures. With this quantity and by using the Boltzmann distribution, the probability of the existence of each conformer was estimated at $T = 100 \text{ K}, 200 \text{ K}, \text{ and } 298.15 \text{ K}$.

For the characterization of Cu-O interactions, a topological analysis was done over the electron density in the context of the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) [20] and the Non-Covalent Interaction index (NCI) [21]. With these descriptors plus the geometrical analysis, we propose the coordination of Cu^{2+} for each isomer. The electron density analysis was done with the GPUAM PROJECT v.1.0, a code developed in our group [39].

The QTAIM methodology evaluates electron density and its Laplacian at bond critical points (BCP) to characterize contacts, for our case we are interested in Cu-O interactions. Also, the electronic energy density ($H(r)$) computed as $G(r)$ plus $V(r)$, where these are the kinetic (G) and potential (V) energy densities at BCP. For the case of weak interactions, the Laplacian and $H(r)$ are positive, if both quantities are negative, the interaction is strong, and if the Laplacian is positive and $H(r)$ negative the interaction is moderate. The ratio $-G(r)/V(r)$ has been used to determine the nature of some chemical bonds [40]. This methodology has been applied before to study contacts between the Cu^{2+} ion and artificial amino acids as ligands [41]. In this article, the same criteria are used to

characterize the interaction between Cu^{2+} and water molecules. Thus, for a noncovalent interaction $-G(r)/V(r) > 1$ and for $0.5 < -G(r)/V(r) < 1$, this is partly covalent.

The NCI is based on the reduced density gradient coupled with the second eigenvalue of the Hessian of the electron density. In a blue-green-red color scale, a blue color isosurface appeared when the interaction is attractive and strong (mainly electrostatic), green when this is a weak interaction (van der Waals), and red when it is strong and repulsive.

Results and discussion

Structural analysis

The Cu-O distances associated to five- and sixfold coordination, as determined by X-ray-absorption spectroscopy are reported in Table 1 [37], where the axial positions exhibit larger distances than the corresponding equatorial ones. For the 62 PBE0-D3 and 67 M06-2X isomers studied in this work, a histogram was done to analyze the Cu-O distances, which is presented in Fig. 1. From here, without a doubt the first coordination sphere is distinguished, and with this information the corresponding contacts give four-, five- and sixfold coordination, such a classification is summarized in Fig. 2. The PBE0-D3 results show, mostly, fivefold coordination between Cu^{2+} and water molecules, while M06-2X predicts almost the same percentage of isomers with five and six water molecules binding to Cu^{2+} (optimized xyz coordinates for all isomers are given in the supplementary material). The BHLYP exchange-correlation functional gives almost the same distribution as that presented by the PBE0-D3, corroborated in Fig. 2. Therefore, we will restrict the discussion around the results obtained by PBE0-D3 and M06-2X functionals.

It is worth knowing that only one fourfold isomer was found with the exchange-correlation functionals tested in this article.

The mean values of axial and equatorial Cu-O distances obtained with each method are reported and compared with experimental data in Table 1. As can be seen, for penta coordination both functionals overestimate equatorial Cu-O distances and underestimate axial Cu-O distances. While in the sixfold coordination M06-2X results follow the same previous

Table 1 Average of Cu-O distances (in Å) with different methods for each coordination number. Values in parenthesis are standard deviations and in italics relative errors (in percentage) with respect to the experiment

Coordination	M06-2X		PBE0-D3		Experimental [37]	
	Equatorial	Axial	Equatorial	Axial	Equatorial	Axial
Penta	1.994 (0.008) <i>1.9</i>	2.197 (0.033) <i>6.9</i>	1.982 (0.010) <i>1.3</i>	2.232 (0.078) <i>5.7</i>	1.956	2.360
Hexa	2.020 (0.006) <i>3.0</i>	2.298 (0.041) <i>2.6</i>	1.999 (0.007) <i>1.9</i>	2.391 (0.031) <i>1.3</i>	1.961	2.360

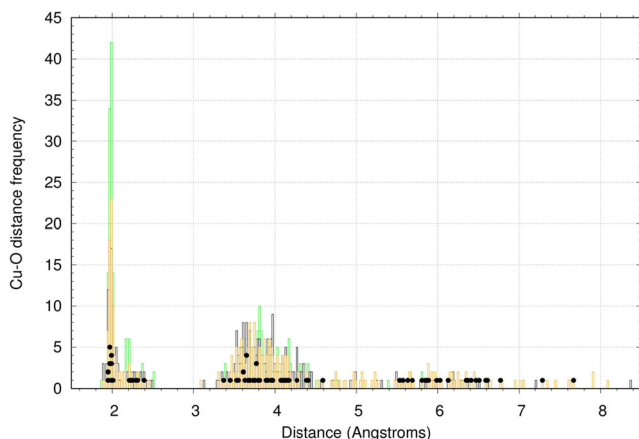


Fig. 1 Cu-O distance frequency for $\text{Cu}[(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ isomers obtained with PBE0-D3. Green for $n = 12$, gray for $n = 16$, and orange for $n = 18$. Black points for the six lowest energy isomers

behavior, PBE0-D3 gives longer Cu-O axial distances than experimental data. The standard deviations show that there is less variation in predicted values in equatorial than in axial distances.

Although both methodologies give similar mean values, M06-2X tends to enlarge equatorial and axial distances in hexacoordinate structures, since it gives skewed data left (Fig. 2 in the Supplementary material). For penta-fold coordination, both methodologies have similar distribution behavior (complete statistical analysis in the Supplementary material).

Since PBE0-D3 describes better experimental values according to the relative percentage errors, only results of this exchange-correlation functional are presented in the following; M06-2X results are reported in the Supplementary material. In the choice of the exchange-correlation functional it is mandatory that the exact exchange should be high [7, 13], but the present work shows that this is not true for any functional since M06-2X, with a large amount (54%), leads to worse results than PBE0-D3 (25%). Besides, it is not surprising that the PBE0-D3 functional leads to better results than M06-2X functional, because this last one has a large number (29) of

fitted parameters, and the database used for the fit does not contain solvated cations.

To analyze specific geometries of some isomers, in Fig. 3 we present the most stable isomers for five- and sixfold coordination obtained with the PBE0-D3 method, and the corresponding geometrical parameters are in Table 2. It is clear from this table that isomers with five water molecules around of the Cu^{2+} show distorted square pyramids since the angle between axial and equatorial contacts is bigger than 90 degrees. Also, the Cu-O distance is not the same in any of these isomers. This result is quite different than those results reported in other theoretical studies, where the most stable conformers are square plane pyramids with the Cu^{2+} at the base of the pyramid [42]. The stability of these conformers compared with others found in previous reports is discussed in the next section.

The sixfold coordination isomers found in this work exhibit a distorted octahedral geometry. The fourfold coordination isomer found in our stochastic searching is a distorted square (see Fig. 6 in Supplementary material). For this isomer, the Cu^{2+} is not within a plane formed by four water molecules, this is a different result with previous studies [42–46], and we must mention that some isomers, from such references, were constructed by using as starting point the plane square [42].

Energetic analysis

We present the relative free energy for the first 15 structures obtained by the PBE0-D3 method in Fig. 4. In this case, two temperatures 0 K (solid points) and 298.15 K (blank points) are in the plot. At $T = 0$ K, the free energy contains only electronic energy (total energy and zero-point energy), and for $T = 298.15$ K there are thermal corrections. In this figure, we divide the relative free energy into three plots, which correspond to 12, 16, and 18 water molecules.

For 0 K (solid points), there are several isomers with relative free energy less than $2.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, and it is important to mention that two isomers used from reference [12] gave the

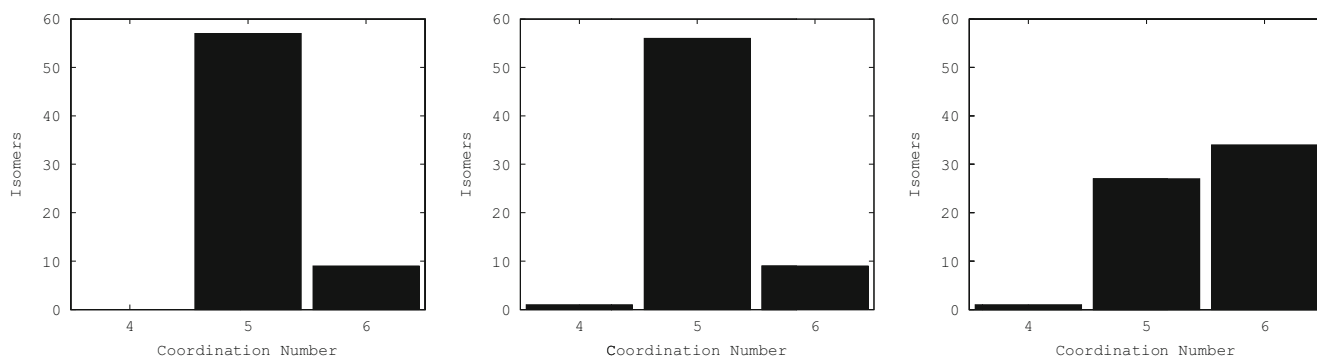


Fig. 2 Distribution of four-, five- and sixfold coordination isomers using as reference experimental axial and equatorial Cu-O bonds (see Table 1 for experimental values). BHLYP, left; PBE0-D3, center; M06-2X, right

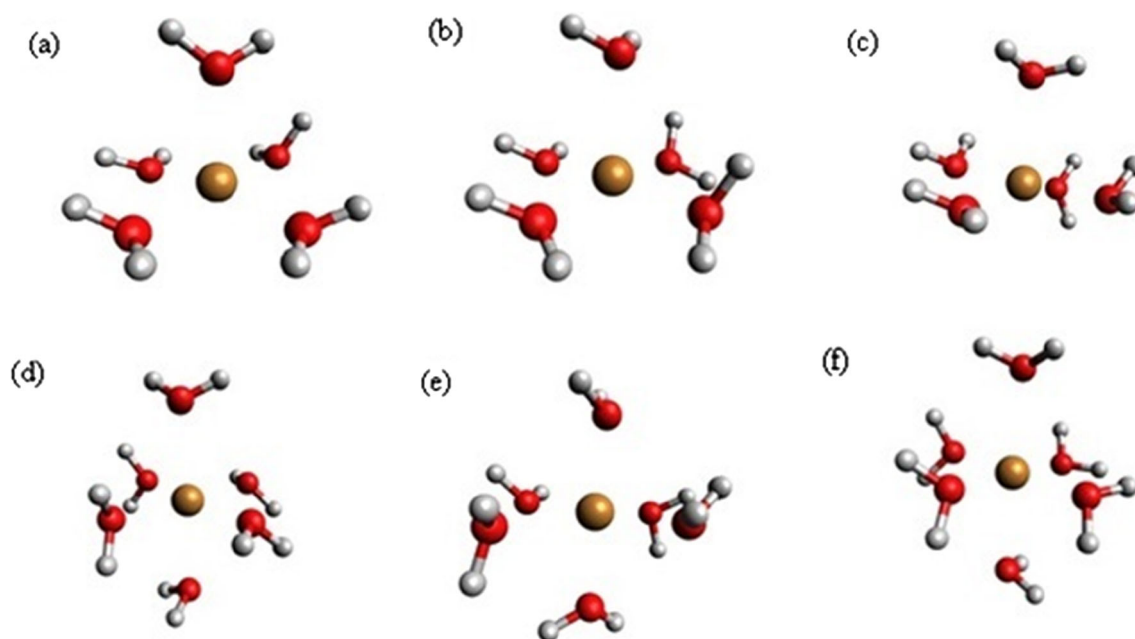


Fig. 3 The most stable conformers with five- and sixfold coordination found by the PBE0-D3/6–311++G** method

lowest energy for 16 and 18 water molecules. However, isomers with the lowest free energies found by our stochastic procedure differ by no more than $0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. In fact, for 16 water molecules, there are three isomers with relative free energy less than $0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Therefore, there is an important population of isomers for small ΔG , when $T = 0 \text{ K}$. This conclusion is not valid when $T = 298.15 \text{ K}$ (blank points) since the relative free energy changes drastically for systems

with 16 and 18 water molecules, this result is evident from Fig. 4. Precisely, for this temperature, the isomers used from reference [12] are no longer the most stable. That means that entropic effects play an important role for some isomers.

This analysis yields an important result; sixfold coordination is increased when the number of molecules is large. From Fig. 4, this conclusion is appreciated by counting the number of triangles found in each plot. However, for the number of

Table 2 Geometrical parameters for isomers depicted in Fig. 3

Isomer	Distances Cu-O (Å)	Angles (degree) axial-equatorials	Isomer	Distances Cu-O (Å)	Angles (degree) Axial1-equatorials	Angles (degree) Axial2-equatorials
a) 1_12w	1.975	96.4	d) 19_12w	1.995	85.2	87.9
	1.979	100.0		2.006	93.9	93.1
	1.983	92.4		1.988	88.9	87.4
	1.965	96.7		2.003	91.5	93.2
	2.216			2.372		
b) 2_16w	1.995	90.2	e) 9_16w	1.998	98.0	86.0
	1.968	102.6		1.973	90.3	94.4
	1.955	93.1		2.003	91.4	84.5
	1.969	98		1.986	83.9	91.5
	2.305			2.407		
c) 2_18w	1.958	102.3	f) 3_18w	1.969	81.1	89.1
	1.965	98.1		1.994	91.2	90.1
	1.988	87.5		1.993	88.4	101.4
	1.965	90.8		1.993	96.1	82.7
	2.364			2.423		
				2.455		

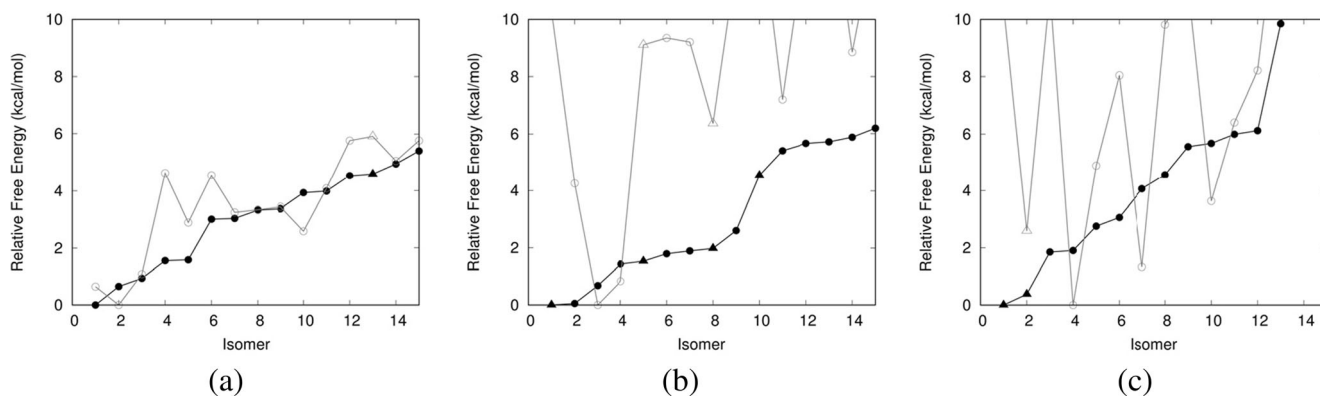


Fig. 4 Relative free energy for $\text{Cu}[(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ isomers obtained with PBE0-D3 for (a) $n = 12$, (b) $n = 16$, and (c) $n = 18$. Solid points for $T = 0$ K, blank points for $T = 298.15$ K. Triangles for coordination number 6 and circles for coordination number 5

water molecules considered in this article, the fivefold coordination is the most abundant. Additionally, the fourfold coordination is not favored, and it cannot be considered in any study of hydrated Cu^{2+} since it is not possible to find this coordination number. In fact, for 16 water molecules, the energy of the fourfold coordination isomer is out of the range considered in Fig. 4. For this coordination number, we used the structures reported in reference [12], and we evaluated the total energy by performing single point calculations, which give relative energies with respect to the lowest energy of 2.5, 11.3, and 18.5 kcal mol⁻¹ for 12, 16, and 18 water molecules, respectively. Thus, these results confirm that this is a non favorable coordination number of hydrated Cu^{2+} . Finally, the M06-2X method predicts more isomers with sixfold coordination than other coordination numbers (see Fig. 7 in the Supplementary material) when the number of molecules is increased, which is consistent with the PBE0-D3 method.

In Fig. 5 we present the abundance probability of the first 15 low lying free energy isomers for $T = 100$, 200, and 298.15 K. This plot corresponds to results obtained by the PBE0-D3 method and the Boltzmann distribution. From this figure, the first four isomers show high probabilities to be present in small Cu^{2+} -water clusters. Such a conclusion is also

valid for high temperatures, which suggests that entropic terms are not relevant to determine the number of isomers, although this is important to define the probability of each one of them.

There are reports where the second shell of hydration is important for the stabilization of some isomers of hydrated Cu^{2+} . For our study, this second shell is present in Fig. 1 since the first and second shells of hydration are well-defined. For the first shell of hydration, equatorial positions are around 2.0 Å with a small deviation, and axial positions can reach a Cu-O distance of 2.5 Å. The second shell of hydration is localized at 3.8 Å with a large deviation, from 3.1 to 4.6 Å. In the same plot, black points represent results of the most stable isomers mentioned in the previous paragraph for $T = 298$ K. By using the interval of the second shell of hydration, for these isomers we found 23 Cu-O distances less than 3.8 Å and 14 Cu-O distances greater than 3.8 Å. Thus, this result confirms that the most stable $\text{Cu}[(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ isomers contain hydrogen bonds that induce a compact second shell of hydration. These conclusions are also valid in general, for isomers found with the M06-2X method, the corresponding plots are in the Supplementary material.

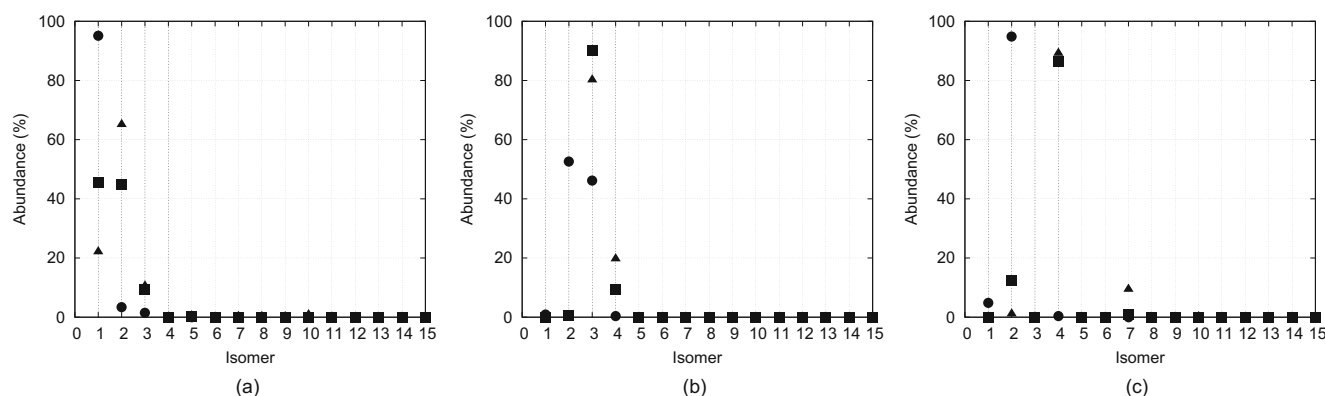


Fig. 5 Abundance probability for $\text{Cu}[(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ isomers obtained with PBE0-D3 for (a) $n = 12$, (b) $n = 16$, and (c) $n = 18$, as a function of the temperature. Circles, $T = 100$ K. Squares, $T = 200$ K. Triangles $T = 298.15$ K

Table 3 QTAIM analysis of the average Cu-O bonding in five- and sixfold coordinations

	$\rho_{eq}(BCP)$	$\rho_{ax}(BCP)$	$\nabla^2\rho_{eq}(BCP)$	$\nabla^2\rho_{ax}(BCP)$	$\left(-\frac{G(r)}{V(r)}\right)_{eq}$	$\left(-\frac{G(r)}{V(r)}\right)_{ax}$
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$	0.073	0.044	0.410	0.192	0.980	0.923
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	0.070	0.033	0.390	0.115	0.993	0.914

The number of water molecules considered in this article gives information of the second shell hydration. Furthermore, this number gives an idea about hydration energy since we obtain -352.3 , -362.9 , and -370.5 kcal mol $^{-1}$ for 12, 16, and 18 water molecules, respectively. These results correspond to PBE0-D3 results at $T = 298.15$ K and go in the right direction, since an experimental result reports -496.2 kcal mol $^{-1}$ for this energy [46].

Characterization of Cu-O bonding

We use NCI and QTAIM approaches to characterize the Cu-O interaction through the GPUAM code. For each isomer, we found all critical points and the corresponding bond paths. By counting the bonds paths of the Cu-O contact, we found the same number of contacts as that obtained by using geometrical parameters. We summarize some QTAIM results for penta- and sixfold coordination in Table 3, where we analyzed equatorial and axial interactions separately. Average electron density (ρ_{eq} and ρ_{ax}), its Laplacian ($\nabla^2\rho_{eq, ax}$), and the ratio between local kinetic, $G(r)$, and local potential, $V(r)$, energy components evaluated at bond critical points (BCP) are also in this table.

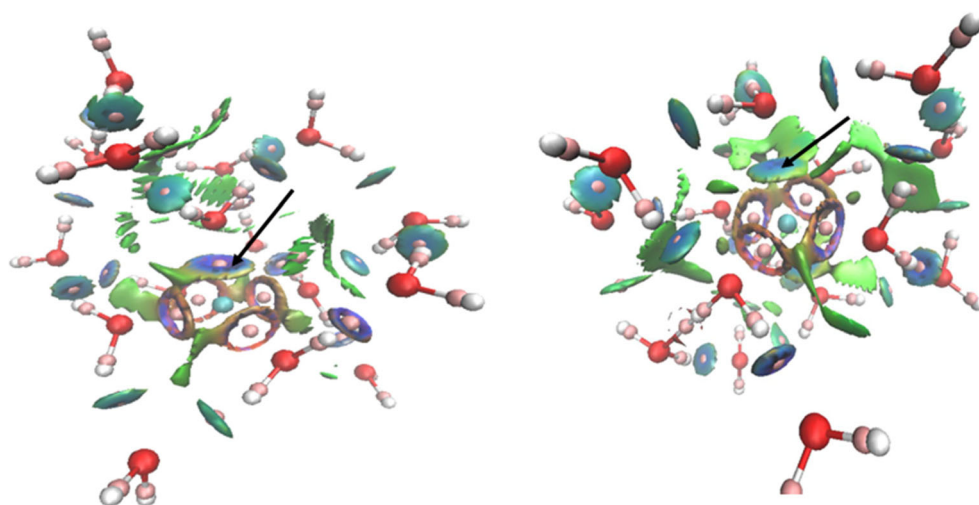
From Table 3, we see that the average values of $\rho_{eq}(BCP)$ between the Cu^{2+} and equatorial water molecules are bigger than the corresponding axial contacts, $\rho_{ax}(BCP)$, for both coordination numbers. This result means that the strength of these bonds is different; the Cu^{2+} binds stronger equatorial water molecules than in axial orientation, which agrees with

shorter distances found for these interactions (see Table 1). The values of the density at the BCP are bigger in the fivefold coordination than sixfold, we found positive values for the Laplacian and negative $H(r)$ in both coordinations (values of $H(r)$ in the [Supplementary material](#)), which indicates medium strength bonds. The ratio $-G(r)/V(r)$ is less than one, suggesting that these interactions are partially covalent. However, although this ratio is less than one, it is quite close to one for equatorial interactions of sixfold coordination than fivefold ones; this indicates that the interaction is closer to a noncovalent character in the former. The ratio $-G(r)/V(r)$ for the interaction between the Cu^{2+} and axial waters also has a partially covalent character and not only electrostatic as has been suggested before. [9].

In Fig. 6, the pink spheres represent BCPs, and the NCI presents blue, red, and green isosurfaces. In this figure, equatorial interactions with water molecules are different than those with axial position. For all isomers found in this article, the NCI isosurface does not appear between Cu and O for water molecules in equatorial orientation. This result is important since this index suggests that in this direction the contact cannot be classified as noncovalent; it could be due to the partial covalent character of this bond. For these contacts, a doughnut appears around each bond critical point that combines blue, red, and green colors; we did not find this behavior for Cu-O interactions in axial orientations.

Analyzing all five- and sixfold coordination isomers, NCI surfaces suggest that in axial orientation water molecules interact stronger in the $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$ than in the sixfold

Fig. 6 Left panel NCI for $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$; right NCI for $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$. Isosurface value fixed at 0.05 a.u



coordination because the blue color is darker in the former. As an example, in Fig. 6 the isosurface that describes the Cu^{2+} interaction with axial water molecules is indicated with an arrow. This observation agrees with the value of the density at the BCP ($\rho_{eq}(BCP)$) and the negative $G(r)/V(r)$ ratio, where these indexes are bigger in the five- than sixfold coordination.

We can also see in Fig. 6, blue isosurfaces in the net of water molecules characteristic of hydrogen bonds, where different blue tones indicate different strengths. There is a hydrogen bond especially different in the fivefold coordination; this contact is between an equatorial water molecule and one water molecule in the second shell of hydration, such a contact can be found easily since the NCI forms a doughnut around a BCP, maybe for an incipient proton transfer. The distance between the acceptor oxygen and the hydrogen atom of this $\text{OH}\cdots\text{O}$ hydrogen bond is 1.614 Å with $\rho_{eq}(BCP) = 0.054$ a.u. These values give a stronger hydrogen bond than in the water dimer (approximately 1.88 Å and $\rho_{eq}(BCP) = 0.026$ a.u.). Evidently, this contact gives an important stabilization to this kind of isomer. These results show, as previous studies, the relevance of the second shell of hydration in the stabilization of $\text{Cu-H}_2\text{O}$ complexes.

Conclusions

The coordination number of $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ clusters, with $n = 12, 16,$ and $18,$ was obtained by using a modified version of the simulated annealing method with the total energy of the PM7 semiempirical method as the objective function to obtain around 100,000 isomers. Candidates suggested by this procedure were optimized by using PBE0-D3, M06-2X, and B3LYP Kohn-Sham approximations. Among all isomers obtained by the Kohn-Sham method, the fivefold coordination had the biggest frequency among the four- and sixfold coordination. In fact, with this procedure, only one isomer with fourfold coordination was obtained and suggests that this coordination number cannot be considered in studies where the Cu ion is solvated by water molecules. It is worth noting that the sixfold coordination frequency grows when the number of water molecules is increased; thus, when $n = 18$ this coordination number is important. By the atoms in molecules (AIM) approach, water molecules in equatorial orientation show a behavior quite different to that observed for axial orientation, and consequently, a classification of these contacts can be done using information provided by bond critical points defined within the AIM approach. This method suggests a partial covalent interaction between the Cu^{2+} and water molecules in equatorial and axial positions and not just an electrostatic interaction as has been suggested before.

Acknowledgments The authors thank the facilities provided by the Laboratorio de Supercomputo y Visualización en Paralelo at the

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. A. Monjaraz-Rodríguez and M. Rodríguez-Bautista thank CONACYT, México, for the scholarships 286378 and 283261, respectively.

This article was written to recognize the contributions of Professor Pratim Kumar Chattaraj to Density Functional Theory and celebrate his 60th anniversary.

References

- Jones CJ, Thornback J (2007) Medicinal applications of coordination chemistry. Royal Society of Chemistry, Cambridge
- Strausak D, Mercer JF, Dieter HH, Stremmel W, Multhaupt G (2001) Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases. *Brain Res Bull* 55:175–185
- Mercer SW, Wang J, Burke R (2017) In vivo modeling of the pathogenic effect of copper transporter mutations that cause Menkes and Wilson diseases, motor neuropathy, and susceptibility to Alzheimer's disease. *J Bio Chem* 292:4113–4122
- Bowron DT, Amboage M, Boada R, Freeman A, Hayamab S, Díaz-Moreno S (2013) The hydration structure of Cu^{2+} : more tetrahedral than octahedral? *RSC Adv* 3:17803–17812
- Frank P, Benfatto M, Szilagyí RK, D'Angelo P, Della Longa S, Hodgson KO (2005) The solution structure of $[\text{Cu}(\text{aq})]^{2+}$ and its implications for rack-induced bonding in blue copper protein active sites. *Inorg Chem* 44:1922–1933
- García J, Benfatto M, Natoli C, Bianconi A, Fontaine A, Tolentino H (1989) The quantitative Jahn-teller distortion of the Cu^{2+} site in aqueous solution by xanes spectroscopy. *Chem Phys* 132:295–302
- Galván-García EA, Agacino-Valdés E, Franco-Pérez M, Gómez-Balderas R (2017) $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_n]^{2+}$ ($n=1-6$) complexes in solution phase: a DFT hierarchical study. *Theor Chem Accounts* 136:29
- Schwenk CF, Rode BM (2004) Influence of electron correlation effects on the solvation of Cu^{2+} . *J Am Chem Soc* 126:12786–12787
- Amira S, Spångberg D, Hermansson K (2005) Distorted five-fold coordination of $\text{Cu}^{2+}(\text{aq})$ from a car-parrinello molecular dynamics simulation. *Phys Chem Chem Phys* 7:2874–2880
- Pasquarello A, Petri I, Salmon PS, Parisel O, Car R, Tóth É, Powell DH, Fischer HE, Helm L, Merbach AE (2001) First solvation shell of the Cu (II) aqua ion: evidence fivefold coordination. *Science* 291:856–859
- Li X, Tu Y, Tian H, Ågren H (2010) Computer simulations of aqua metal ions for accurate reproduction of hydration free energies and structures. *J Chem Phys* 132:104505
- Bryantsev VS, Diallo MS, Van Duin AC, Goddard IIIWA (2008) Hydration of copper (II): new insights from density functional theory and the COSMO solvation model. *J Phys Chem A* 112: 9104–9112
- Rios-Font R, Sodupe M, Rodríguez-Santiago L, Taylor PR (2010) The role of exact exchange in the description of $\text{Cu}^{2+}(\text{H}_2\text{O})_n$ ($n= 1 - 6$) complexes by means of DFT methods. *J Phys Chem A* 114: 10857–10863
- Salmon P, Howells W, Mills R (1987) The dynamics of water molecules in ionic solution. II. Quasi-elastic neutron scattering and tracer diffusion studies of the proton and ion dynamics in concentrated Ni^{2+} , Cu^{2+} and Nd^{3+} aqueous solutions. *J Phys C Solid State Phys* 20:5727
- Powell DH, Helm L, Merbach AE (1991) ^{17}O nuclear magnetic resonance in aqueous solutions of Cu^{2+} : the combined effect of Jahn-teller inversion and solvent exchange on relaxation rates. *J Chem Phys* 95:9258–9265
- Kirkpatrick S, Gelatt CD, Vecchi MP (1983) Optimization by simulated annealing. *Sci* 220:671–680
- Metropolis N, Rosenbluth AW, Rosenbluth MN, Teller AH, Teller E (1953). *J Chem Phys* 21:1087–1092

18. Aarts E, Laarhoven H (1987) Simulated annealing: theory and applications. Springer, New York
19. Kohn W, Sham LJ (1965) Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys Rev* 140:A1133
20. Bader RFW (1990) Atoms in molecules: a quantum theory. Oxford University, New York
21. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sanchez P, Contreras-Garcia J, Cohen AJ, Yang W (2010) Revealing non-covalent interactions. *J Am Chem Soc* 132:6498–6506
22. Contreras-García J, Johnson ER, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011) NCIPLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. *J Chem Theory Comput* 7:625–632
23. Pérez JF, Hadad C, Restrepo A (2008) Structural studies of the water tetramer. *Int J Quantum Chem* 108:1653–1659
24. Pérez JF, Florez E, Hadad CZ, Fuentealba P, Restrepo A (2008) Stochastic search of the quantum conformational space of small lithium and bimetallic lithium-sodium clusters. *J Phys Chem A* 112:5749–5755
25. Stewart JJ (2013) Optimization of parameters for semi-empirical methods vi: more modifications to the nndo approximations and re-optimization of parameters. *J Mol Model* 19:1–32
26. Stewart JJP (2008) MOPAC2009, Stewart computational chemistry, Colorado Springs, CO. Available at OpenMOPAC. net. Accessed 13 May 2016
27. Zhao Y, Truhlar DG (2006) A new local density functional for main group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and non-covalent interactions. *J Chem Phys* 125:194101
28. Zhao Y, Truhlar DG (2011) Applications and validations of the Minnesota density functionals. *Chem Phys Lett* 502:1–13
29. Rassolov VA, Pople JA, Ratner MA, Windus TL (1998) 6-31g* basis set for atoms K through Zn. *J Chem Phys* 109:1223–1229
30. Francl MM, Pietro WJ, Hehre WJ, Binkley JS, Gordon MS, DeFrees DJ, Pople JA (1982) Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J Chem Phys* 77:3654–3665
31. Hariharan PC, Pople JA (1973) The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor Chim Acta* 28:213–222
32. Adamo C, Barone V (1999) Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: the PBE0 model. *J Chem Phys* 110:6158–6170
33. Andersson MP, Uvdal P (2005) New scale factors for harmonic vibrational frequencies using the b3lyp density functional method with the triple- ζ basis set 6-311+g(d, p). *J Phys Chem A* 109:2937–2941
34. Grimme S, Ehrlich S, Goerigk L (2011) Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J Comput Chem* 32:1456–1465
35. Valiev M, Bylaska EJ, Govind N, Kowalski K, Straatsma TP, van Dam HJJ, Wang D, Nieplocha J, Apra E, Windus TL, de Jong WA (2010) NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations. *Comput Phys Commun* 181:1477–1489
36. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Keith T, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2013) Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian Inc, Wallingford
37. Benfatto M, D' Angelo P, Della Longa S, Pavel N (2002) Evidence of distorted fivefold coordination of the Cu^{2+} aqua ion from an x-ray absorption spectroscopy quantitative analysis. *Phys Rev B* 65: 174205
38. Becke AD (1993) A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *J Chem Phys* 98:1372–1377
39. Hernández-Esparza R, Mejía-Chica SM, Zapata-Escobar AD, Guevara-García A, Martínez-Melchor A, Hernández-Pérez JM, Vargas R, Garza J (2014) Grid based algorithm to search critical points, in the electron density, accelerated by graphics processing units. *J Comp Chem* 35:2272–2278
40. Kumar PSV, Raghavendra V, Subramanian V (2016) Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding. *J Chem Sci* 128:1527–1536
41. Ash T, Debnath T, Banu T, Das AK (2016) Exploration of binding interactions of Cu^{2+} with D-penicillamine and its O- and se-analogues in both gas and aqueous phases: a theoretical approach. *J Phys Chem B* 120:3467–3478
42. Bryantsev VS, Diallo MS, Goddard IIIWA (2009) Computational study of copper (II) complexation and hydrolysis in aqueous solutions using mixed cluster/continuum models. *J Phys Chem A* 113: 9559–9567
43. Duncombe BJ, Duale K, Buchanan-Smith A, Stace AJ (2007) The solvation of Cu^{2+} with gas-phase clusters of water and ammonia. *J Phys Chem A* 111:5158–5165
44. Berces A, Nukada T, Margl P, Ziegler T (1999) Solvation of Cu^{2+} in water and ammonia. Insight from static and dynamical density functional theory. *J Phys Chem A* 103:9693–9701
45. Persson I (2010) Hydrated metal ions in aqueous solution: how regular are their structures? *Pure Appl Chem* 82:1901–1917
46. Noyes RM (1962) Thermodynamics of ion hydration as a measure of effective dielectric properties of water. *J Am Chem Soc* 84:513–522



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00153

Matrícula: 2131800356

PARAMETRIZACIÓN DE Cu²⁺ EN UN CAMPO DE FUERZAS Y SU APLICACIÓN A METALOPÉPTIDOS.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas del día 30 del mes de octubre del año 2018 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JOEL IRETA MORENO
DR. JORGE LOPEZ LEMUS
DR. GERARDO PEREZ HERNANDEZ
DRA. LAURA DOMINGUEZ DUEÑAS
DR. RAFAEL ARTURO ZUBILLAGA LUNA

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (QUIMICA)
DE: ALEJANDRA MONJARAZ RODRIGUEZ

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

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



ALEJANDRA MONJARAZ RODRIGUEZ
ALUMNA

REVISÓ

LIC. JULIO CÉSAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE

DR. JOEL IRETA MORENO

VOCAL

DR. JORGE LOPEZ LEMUS

VOCAL

DR. GERARDO PEREZ HERNANDEZ

VOCAL

DRA. LAURA DOMINGUEZ DUEÑAS

SECRETARIO

DR. RAFAEL ARTURO ZUBILLAGA LUNA

