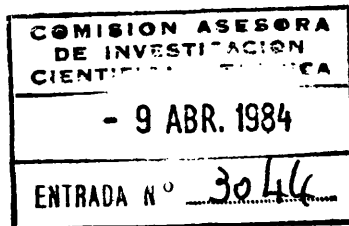


UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

BID. T5457



"ESTUDIO TEORICO DE LA INTERACCION
ENTRE FLAVINAS Y β -CARBOLINAS"

T E S I S

que, para optar al Grado de Doctor
en Ciencias Químicas, presenta el
Licenciado en Ciencias, Sección de
Químicas,

José Sánchez Marín

Departamento de Química Física

Valencia, Diciembre de 1982



UMI Number: U607511

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607511

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

D. 1298395
L. 1298415

R. 64577

A Mari


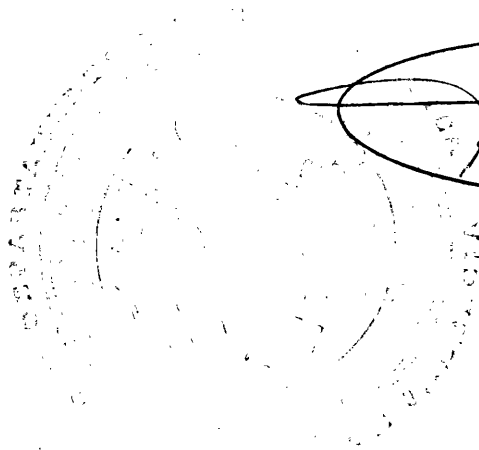
"... Y yo os pregunto: si aceptamos la opinión de Demócrito, con todas sus consecuencias, ¿qué somos nosotros, meros aprendices de poeta, enamorados de lo dulce y lo amargo, lo caliente y lo frío, lo verde y lo azul, y de todo lo demás — sin excluir lo bueno y lo malo — que en nada se parece a los átomos ni al vacío en que éstos se mueven? "

A. Machado (Juan de Mairena, I).

FRANCISCO TOMAS VERT, CATEDRATICO NUMERARIO DE QUIMICA GENERAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA,

CERTIFICO: Que D. José Sánchez Marín, Licenciado en Ciencias, Sección de Químicas, ha realizado bajo mi dirección, desde Enero de 1977 hasta la actualidad, el trabajo que se recoge en esta Memoria, para aspirar al Grado de Doctor en Ciencias, Sección de Químicas. Asimismo, que los valores numéricos que en ella se consignan, responden a las investigaciones que se han realizado en el Departamento de Química Física de esta Facultad.

Y para que así conste a los efectos legales, presento ante la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Valencia dicha Tesis, firmando este Certificado en Burjasot, a quince de Diciembre de mil novecientos ochenta y dos.



Quiero agradecer al profesor Francisco Tomás Vert su decidida voluntad de que este trabajo saliera adelante. Sus ideas y sus críticas han sido punto de referencia permanentes y su colaboración en la puesta a punto de los programas de cálculo utilizados ha sido inestimable. Gracias, Paco.

El profesor S. Fraga, de la Universidad de Alberta (Canada), nos ha enviado una versión de su método de simulación de asociaciones moleculares y ha efectuado una parte de los cálculos que se exponen en esta memoria, por todo lo cual quiero expresarle mi mayor reconocimiento.

Agradezco a R. Montañana sus desvelos (en el sentido más literal del término) y a "Naxo" Nebot sus discusiones (que pueden abarcar cualquier campo del saber) en lo referente a este trabajo. Ambos me prestaron sus versiones de los programas INTER y me han aportado su experiencia en programación.

J.M. Aulló me aportó sus abundantes conocimientos sobre las β -carbolinas y cuantos datos relativos a ellas fueron necesarios. A. Codoñer e I. Zabala me facilitaron algunos datos experimentales obtenidos por ellos que se citan en esta memoria. J.H. Planelles y E. Ortí me han ayudado en el mecanografiado. A todos ellos quiero expresar mi agradecimiento más sincero.

También agradezco a todos los miembros del Departamento de Química Física su fabulosa compañía, su colaboración y su apoyo.

Doy las gracias a "Josele" por su aportación en la elaboración de los dibujos y gráficas y al personal del Centro de Informática de la Universidad de Valencia (C.I.U.V) por sus atenciones que han facilitado en gran medida la materialización de los cálculos efectuados.

Parte de este trabajo se realizó en el periodo 1978-1981 en que disfruté de una Beca de Formación de Personal Investigador, por la que expreso mi agradecimiento al M.E.C.

En otro orden de cosas, considero absolutamente imprescindible agradecer a Mari el haber soportado estoicamente la elaboración de este trabajo y a Germán por haberme dispensado tantas veces de jugar con sus coches, porque... ¿cómo puede haber nada más importante?.

Este trabajo ha sido financiado por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, Proyecto 4/81.

INDICE

1. <u>INTRODUCCION</u>	1
1.1 INTERES DEL TRABAJO	2
1.2 COMPLEJOS MOLECULARES ESTUDIADOS	4
1.3 ASPECTOS METODOLOGICOS	7
2. <u>METODOS DE TRABAJO</u>	8
2.1 METODOS DE CALCULO DE LA ESTRUCTURA ELECTRONICA	9
2.1.1 Métodos CNDO e INDO	9
2.1.1.1 Modelo de Hartree-Fock-Roothaan	9
2.1.1.2 Aproximaciones CNDO e INDO	10
2.1.2 Método CNDO/S	13
2.2 METODOS DE CALCULO DE INTERACCIONES MOLECULARES	17
2.2.1 Introducción	17
2.2.2 Métodos generales de cálculo de la energía de interacción	19
2.2.2.1 Introducción	19
2.2.2.2 Métodos variacionales	20
2.2.2.3 Métodos perturbacionales	23
2.2.2.4 Métodos empíricos	31
2.2.2.5 Otros métodos	32
2.2.3 Cálculo de la energía de interacción entre moléculas grandes. Métodos empleados en este trabajo	33
2.2.3.1 Condiciones del problema	33
2.2.3.2 Método perturbacional de Bertrán para interacciones de rango largo	34
2.2.3.3 Método empírico de Clementi-Fraga para el cálculo de interacciones moleculares	39
2.2.3.3.1 Clases de átomos	40
2.2.3.3.2 Generalización al estudio de la interacción entre moléculas cualesquiera. Método de Fraga	43
2.2.3.3.3 Búsqueda sistemática de mínimos en la superficie potencial de interacción	47
3. <u>PROGRAMAS Y MEDIOS DE CALCULO</u>	50

3.1	INTRODUCCION	51
3.2	PROGRAMAS INTER	52
3.2.1	Cálculo de las energías	52
3.2.2	Programas INTERSUM. Versiones	53
3.3	PROGRAMA DE SIMULACION TEORICA DE ASOCIACIONES MOLECULARES DE FRAGA	56
3.4	OTROS PROGRAMAS	58
3.5	MEDIOS DE CALCULO	59
4.	<u>CALCULOS EN β-CARBOLINAS Y FLAVINAS</u>	62
4.1	PROPIEDADES MOLECULARES DE LAS β -CARBOLINAS	63
4.1.1	Geometría molecular de las β -carbolinas	63
4.1.2	Propiedades electrónicas de las β -carbolinas	64
4.2	PROPIEDADES MOLECULARES DE LAS FLAVINAS	66
4.2.1	Geometría molecular de las flavinas	66
4.2.2	Propiedades electrónicas de las flavinas	70
5.	<u>ESPECTRO TEORICO DE LAS FLAVINAS</u>	78
5.1	INTRODUCCION	79
5.2	ANTECEDENTES TEORICOS Y EXPERIMENTALES	80
5.3	CALCULOS CNDO/S. RESULTADOS Y DISCUSION	87
5.3.1	Asignación de las bandas	87
5.3.1.1	Transiciones $\pi\pi^*$	87
5.3.1.2	Otras transiciones	102
5.3.2	Discusión	103
6.	<u>RESULTADOS DE LOS CALCULOS DE INTERACCION</u>	107
6.1	CONDICIONES ESPECIFICAS DEL PRESENTE ESTUDIO	108
6.2	CALCULOS EFECTUADOS CON EL METODO PERTURBACIONAL. RESULTADOS	110
6.2.1	Interacciones estudiadas con este método	110
6.2.2	Cálculos previos relacionados con las funciones Ψ_A y Ψ_B	111
6.2.3	Limitaciones impuestas a las posiciones relativas de las moléculas interaccionantes	120
6.2.3.1	Grados de libertad permitidos	120
6.2.3.2	Intervalos de variación. Mallas consideradas	123
6.2.4	Resultados	128
6.2.4.1	Interacción BC - LF	128
6.2.4.2	Interacción BCH^+ - LF	149
6.2.4.3	Interacción BCOH - LF	155

6.2.5	Discusión	159
6.2.6	Conclusión	164
6.3	CALCULOS EFECTUADOS CON EL METODO EMPIRICO	166
6.3.1	Interacciones estudiadas con este método	166
6.3.2	Condiciones iniciales de los cálculos	168
6.3.2.1	Clasificación de los átomos	168
6.3.2.2	Condiciones de la optimización geométrica	170
6.3.3	Resultados	173
6.3.4	Discusión	191
6.3.4.1	Consideraciones geométricas	191
6.3.4.2	Consideraciones energéticas	201
7.	<u>DISCUSION GENERAL</u>	205
7.1	RESULTADOS EN BASE A LOS CALCULOS TEORICOS	206
7.2	COMPARACION DE ENERGIAS TEORICAS Y EXPERIMENTALES	212
8.	<u>CONCLUSIONES</u>	216
	APENDICE A	221
	APENDICE B	234
	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	242

1. INTRODUCCION

1.1 INTERES DEL TRABAJO

El trabajo que se expone en la presente memoria ha sido concebido como complemento teórico a un conjunto de estudios experimentales que se vienen desarrollando en este Departamento de Química Física. Dichos trabajos experimentales, basados fundamentalmente en técnicas espectroscópicas de absorción y emisión electrónicas, tienen por objeto estudiar la formación de complejos moleculares entre derivados de la β -carbolina (9H-pirido(3,4b)indol), BC, (figura 1.1) y una flavina (figura 1.2), más concretamente riboflavina (7,8-dimetil-10-D-ribitil-benzo(g)pteridina-2,4(3H,10H)-diona), RF, o FAD (flavinadeninucleótido).

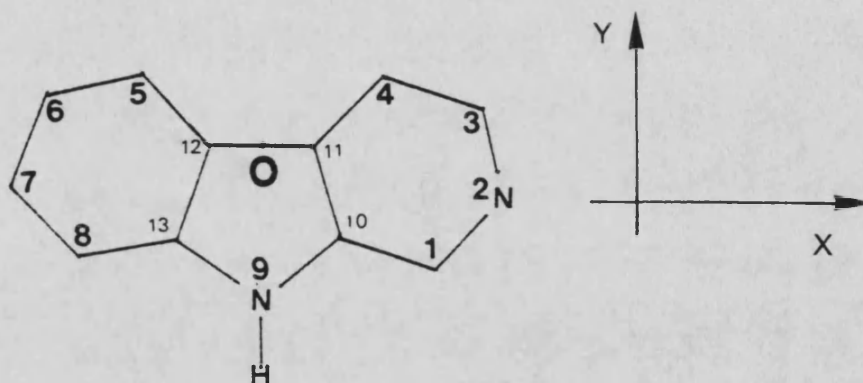


Figura 1.1. β -carbolina. Numeración de los átomos y sistema de ejes. (O : origen de coordenadas).

Las experiencias realizadas aportan evidencia de la formación reversible de complejos y permiten determinar datos termodinámicos macroscópicos tales como constantes de asociación K_c , entalpías y entropías de asociación, etc.

El interés de un conocimiento lo más completo posible de estos complejos radica en la posibilidad de ser utilizados para formular un modelo de interacción entre las β -carbolinas y ciertos enzimas, tales como la monoaminoxidasa (MAO) en cuyos centros aparecen derivados flavínicos como grupos prostéticos. Otros trabajos anteriores realizados en este Departamento han permitido elaborar en base a las propiedades electrónicas de las β -carbolinas determinadas teóricamente, un modelo de interacción enzima-inhibidor para las mismas, propuesto por Tomás y

Aulló (1). Según dichos autores, se establecería un mecanismo de inhibición competitivo que exige la interacción reversible entre la nube π deslocalizada del inhibidor y una región del enzima capaz de tal interacción. Por otra parte la misma no debe impedir la fijación específica del N piridínico a alguna región electrófila del enzima por medio de su capacidad básica.

El presente trabajo pretende aportar información a nivel molecular sobre la naturaleza de la interacción β -carbolina - flavina y sobre la estructura geométrica de los complejos formados.

Hemos pretendido, subsidiariamente, estimar la predictibilidad cuantitativa de la estabilidad de los complejos formados al considerar β -carbolinas con diversos sustituyentes.

De este modo, podemos disponer de información sobre complejos cuyo estudio experimental viene dificultado *in vitro* por las condiciones del sistema tales como solubilidad, influencia del pH, etc. Este aspecto del trabajo se ha desarrollado sólo en una fase preliminar. Los alentadores resultados obtenidos aconsejan completarlo en etapas posteriores.

1.2 COMPLEJOS MOLECULARES ESTUDIADOS

La formación de asociaciones moleculares entre las β -carbolinas y RF o FAD, del tipo de las denominadas por Mulliken "complejos de transferencia de carga" (CTC) ⁽²⁾ ha sido establecida por Ortiz ⁽³⁾ y Codoñer ⁽⁴⁾ respectivamente en trabajos desarrollados en este Departamento en base, fundamentalmente, a la existencia de una banda de absorción atribuible al complejo, al carácter reversible y exotérmico de la asociación formada y a la inhibición de la fluorescencia de la flavina cuyo carácter no dinámico queda evidenciado por su disminución al aumentar la temperatura. Los mismos trabajos permiten suponer con alto grado de fiabilidad que la estequiometría predominante de los complejos, en condiciones diluidas, es esencialmente 1:1 dado que, entre otros argumentos, los resultados se ajustan a las ecuaciones de Benesi-Hildebrand ⁽⁵⁾ y aparecen puntos isosbéticos (de absorbancia constante) en los espectros de diferentes mezclas.

En nuestro estudio teórico de la asociación molecular hemos utilizado una única flavina, la lumiflavina (7,8,10-trimetil-benzo(g)pteridina-2,4(3H,10H)-diona), LF. Las razones por las que se ha elegido esta molécula serán discutidas en un capítulo posterior. En la figura 1.2 se representa la estructura tricíclica de la iscaloxacina (benzo(g)pteridina-

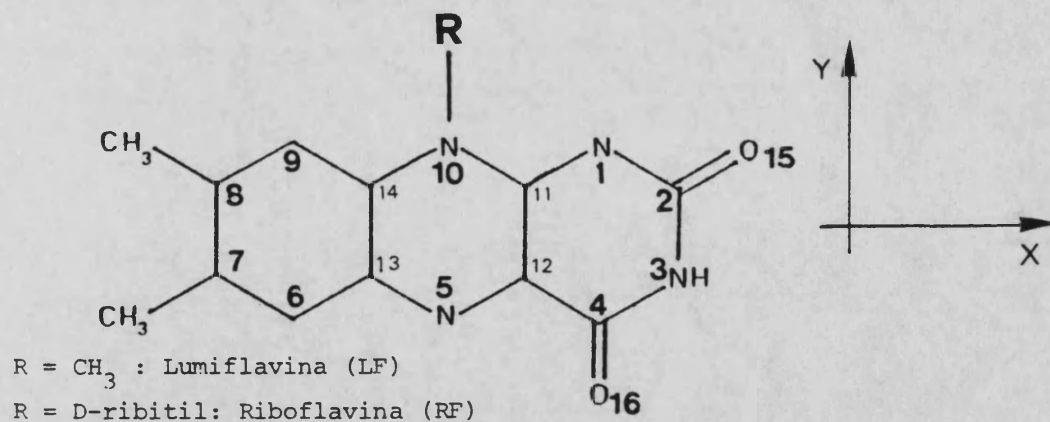


Figura 1.2. Flavinas. Numeración de los átomos y sistema de ejes. (C14: origen de coordenadas).

2,4(3H,10H)-diona), IA, con la sustitución correspondiente a las flavinas activas biológicamente y con indicación de la signación de ejes coordenados efectuada.

La forma representada en la figura 1.2 corresponde a la flavina neutra y en estado oxidado. Las flavinas presentan un rico comportamiento redox y ácido-base. La forma neutra pierde el H de N3-H a pH superior a 10, en tanto que se protona (en N1) a pH muy próximo a cero (6,7) por lo que podemos afirmar que tanto en las experiencias realizadas en nuestro laboratorio (pH entre 5 y 7, según casos) (3,4) como en condiciones fisiológicas la especie predominante, en su forma oxidada, es la considerada en este trabajo. Señalemos aquí que el N5 no presenta comportamiento básico, lo que será objeto de discusión en un capítulo posterior (capítulo 4).

En este trabajo hemos centrado nuestro estudio en las formas más sencillas de las β -carbolinas, neutra (BC) (figura 1.1) y protonada en N2 (BCH+). En las condiciones de medida experimentales, a pH algo ácidos, predominan las formas protonadas de las β -carbolinas, únicas suficientemente solubles en medio acuoso. Los pK_a de las mismas han sido determinados espectroscópicamente por Zabala (8) en este Departamento. Para las moléculas que hemos considerado en este estudio valen desde 7.2 ± 0.1 para la β -carbolina sin sustituyentes a 8.0 ± 0.1 para la 7-metoxi- β -carbolina (BC7MeO). Como puede apreciarse, a pH fisiológicos (ligeramente superiores a 7.0) cabe esperar abundancia de ambas formas, neutra y protonada. Por esta razón, hemos considerado las dos posibilidades en nuestro estudio teórico. Por otra parte, el estudio de interacción entre formas neutras reduce la importancia del componente electrostático de la interacción dando mayor peso específico a otros efectos (dispersión, transferencia de carga, etc.).

Los datos experimentales revelan una estabilización de los complejos cuando se utilizan β -carbolinas 7-hidroxi y 7-metoxi sustituidas. Por este motivo hemos considerado interesante analizar el aspecto cuantitativo del tratamiento teórico utilizando como patrón los datos medidos relativos a estas moléculas.

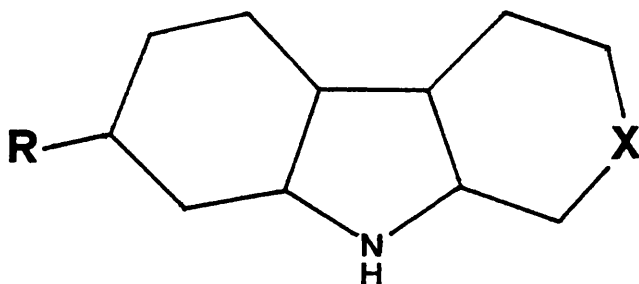
Por último, se ha considerado el complejo carbazol - lumiflavina. El carbazol (CZ), compuesto isoelectrónico de la β -carbolina, no presenta actividad inhibidora de la acción de la MAO, por lo que su incapaci-

dad para formar complejos con ésta puede suponer un test clave del papel asignado al N2 en el modelo de interacción propuesto por Tomás y Aulló ⁽¹⁾. Por este motivo, la estabilidad de sus complejos con RF ha sido objeto de atención experimental, que trataremos de contrastar con nuestros resultados teóricos.

En la tabla 1.1 se reúnen las moléculas cuya interacción con la LF ha sido objeto del presente estudio teórico.

TABLA 1.1

β -carbolinas y carbazol considerados en este trabajo.



Formas neutras

X = N

R = H	β -carbolina	BC
R = OH	7-hidroxi- β -carbolina	BC7OH

X = C

R = H	Carbazol	CZ
-------	----------	----

Formas protonadas

X = NH

R = H	β -carbolinio	BCH+
R = OH	7-hidroxi- β -carbolinio	BCH7OH+
R = OCH ₃	7-metoxi- β -carbolinio	BCH7MeO+

1.3 ASPECTOS METODOLOGICOS

La denominación de complejos de transferencia de carga para designar el tipo de complejos moleculares que consideramos aquí no implica necesariamente que la transferencia efectiva de densidad electrónica entre la molécula dadora y la aceptora sea la causa principal de estabilización del estado fundamental del complejo formado. Según el modelo de Mulliken una transferencia de carga tiene lugar al pasar el complejo a un estado excitado al interaccionar con la radiación⁽⁹⁾. Por todo ello, al abordar el estudio de la interacción hemos preferido buscar métodos lo más generales posible pero que permitan abordar el problema propuesto que resulta ser de dimensiones excesivas para un tratamiento riguroso. Afortunadamente, en el momento de comenzar este trabajo disponíamos en este Departamento de Química-Física de un método perturbacional suficientemente simple para permitir una primera toma de contacto con el problema. Las insuficiencias manifestadas por dicho método nos han llevado a adoptar otra metodología de lo que se ha seguido un aumento de los recursos logísticos de cálculo del Departamento.

Los métodos utilizados, que se describen en el capítulo 2, centran sus respuestas en aspectos conformacionales y en la estimación de la energía de interacción. Un análisis cuidadoso de los resultados del método perturbacional nos permite estimar la importancia de algunos componentes de dicha energía de interacción.

En el capítulo 4 se da una visión de la estructura electrónica de las moléculas que interaccionan a partir de los resultados de cálculos efectuados por Aulló⁽¹⁰⁾ para las β -carbolinas y por nosotros para las flavinas. El espectro teórico de absorción de las flavinas presenta aspectos interesantes que han sido discutidos y se presentan en el capítulo 5. Por último en los capítulos 6 y 7 se presentan y discuten los resultados de los cálculos de interacción.

2. METODOS DE TRABAJO

2.1 METODOS DE CALCULO DE LA ESTRUCTURA ELECTRONICA

2.1.1 Métodos CNDO e INDO

2.1.1.1 Modelo de Hartree-Fock-Roothaan^(11,12)

En este trabajo hemos calculado la estructura electrónica y la energía de los sistemas moleculares haciendo uso de la aproximación de orbitales moleculares (OM) expresados como combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) y calculados con un procedimiento iterativo de campo autoconsistente (SCF - *Self Consistent Field*).

Las ecuaciones de Roothaan se obtienen dentro del formalismo de OM haciendo tres asunciones básicas. 1. La función de ondas del sistema se construye como determinante de Slater, Ψ , obtenido como producto antisimetrizado de spin-orbitales $\psi_i(n)\eta_i(n)$ donde ψ_i representa la función espacial, η_i la función de spin y el número natural n las coordenadas espaciales o de spin del electrón n . 2. Los OM ψ_i se obtienen como combinación lineal de un conjunto finito de funciones atómicas ϕ_μ (aproximación CLOA) de modo que

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (2.1)$$

El conjunto $\{\phi_{\mu}\}$ no es necesariamente ortogonal. 3. Los OM son soluciones de las ecuaciones de Hartree-Fock⁽¹¹⁾ que pueden escribirse como

$$F \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (i = 1, \dots, n) \quad (2.2)$$

donde F representa al operador monoeléctrico de Fock.

Como consecuencia de todo ello, las ecuaciones de Roothaan se pueden escribir del siguiente modo

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0 \quad (2.3)$$

$$\mu, \nu = 1, 2, \dots, m$$

$$i = 1, 2, \dots, n ; \quad m \geq n$$

En la ecuación 2.3, μ y ν hacen referencia a OA, i a OM, ϵ_i es la energía del electrón en el OM i y $F_{\mu\nu}$ es el término matricial de Fock cuya expresión para un sistema en "capa cerrada" es:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left\{ (\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\lambda|\nu\sigma) \right\} \quad (2.4)$$

En esta expresión, $H_{\mu\nu}$ representa a los elementos de matriz del hamiltoniano monoeléctrico, $P_{\lambda\sigma}$ representa a los elementos de la matriz densidad definidos por

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{oc} c_{\lambda i}^* c_{\sigma i} \quad (2.5)$$

donde el sumatorio se extiende a los OM ocupados. Para representar las integrales bielectrónicas se ha usado la notación siguiente:

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \langle \phi_\mu(1) \phi_\nu(1) | r_{12}^{-1} | \phi_\lambda(2) \phi_\sigma(2) \rangle \quad (2.6)$$

de modo que si $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ representa a una integral de Coulomb, $(\mu\lambda|\nu\sigma)$ representa una integral de intercambio.

El problema de determinar los OM se concreta en encontrar un conjunto de coeficientes $\{ c_{\nu i} \}$ que sea autoconsistente con el operador de Fock. Como para definir éste (ecuación 2.4) se utilizan los mismos coeficientes el proceso de cálculo ha de ser necesariamente iterativo.

La resolución del sistema 2.3 es posible pero muy laboriosa. El objetivo de los métodos semiempíricos es simplificarla manteniendo, en lo posible, la capacidad de la teoría de OM para dar cuenta de las características del enlace molecular.

2.1.1.2 Aproximaciones CNDO e INDO

Los cálculos que resuelven las ecuaciones 2.3 sin otra restricción que la base de OA elegida se llaman cálculos *ab initio*. Pople⁽¹³⁾ y su grupo parametrizaron sus métodos semiempíricos (CNDO, INDO) para reproducir los resultados de cálculos *ab initio*. Las simplificaciones que introducen y que vamos a describir someramente se han elegido de forma que las ecuaciones resultantes mantienen la invariancia respecto a trans-

formaciones de la base, $\{ \phi_\mu \}$, que mezclen orbitales del mismo átomo, tales como la rotación o la hibridación. No obstante, en la forma que aquí recogemos y que es la que se emplea en el programa que se ha utilizado para realizar los cálculos, las ecuaciones que siguen son válidas únicamente para OA de valencia no hibridados, del tipo s,p,d... El resto de OA de cada átomo, junto con el núcleo, forman su *core*.

La simplificación fundamental de los métodos CNDO es la aproximación ZDO (*Zero Differential Overlap*) por la que el solapamiento diferencial $\phi_\mu \phi_\nu$ entre dos OA se considera nulo.

Esta drástica simplificación permite escribir

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = (\mu\mu|\lambda\lambda) \delta_{\mu\nu} \delta_{\lambda\sigma} \quad (2.7)$$

con lo que se eliminan gran número de integrales bielectrónicas.

Coherentemente con la adopción del ZDO, la matriz de solapamiento S se hace igual a la matriz identidad.

La invariancia frente a transformaciones intra-atómicas en la base de OA obliga a hacer depender las integrales bielectrónicas de Coulomb, no nulas por ZDO, sólo de los átomos A y B en que están centradas, de modo que se hace

$$(\mu\mu|\lambda\lambda) = \gamma_{AB} \quad \phi_\mu \text{ en A, } \phi_\lambda \text{ en B} \quad (2.8)$$

Con las tres simplificaciones adoptadas, los términos de la matriz de Fock quedan como sigue:

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} - (1/2) P_{\mu\mu} \gamma_{AA} + \sum_B P_{BB} \gamma_{AA} \quad \phi_\mu \text{ en A} \quad (2.9)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} - (1/2) P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad \phi_\mu \text{ en A, } \phi_\nu \text{ en B} \quad (2.10)$$

La introducción de dos nuevas simplificaciones que afectan a la matriz del hamiltoniano de core H^C , reduce esos términos de matriz a las siguientes expresiones:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + (P_{AA} - (1/2)P_{\mu\mu})\gamma_{AA} + \sum_B (P_{BB}\gamma_{AB} - V_{AB}) \quad (2.11)$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB}^\circ S_{\mu\nu} - (1/2) P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad \phi_\mu \text{ en A, } \phi_\nu \text{ en B} \quad (2.12)$$

$$F_{\mu\nu} = -(1/2) P_{\mu\nu} \gamma_{AA} \quad \phi_\mu \text{ y } \phi_\nu \text{ en A} \quad (2.13)$$

Para transformar 2.10 en 2.12-2.13 se han adoptado dos importantes simplificaciones que afectan al término $H_{\mu\nu}$. 1. Si los OA ϕ_μ y ϕ_ν están en el mismo átomo, $H_{\mu\nu}$ se anula. 2. En caso contrario, $H_{\mu\nu}$ da cuenta de la estabilidad que introduce en el sistema molecular el que un electrón esté bajo la influencia, simultáneamente, del potencial de dos núcleos. Por ello, $H_{\mu\nu}$ se considera igual a la integral de resonancia $\beta_{\mu\nu}$

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} = \beta_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu} \quad (2.14)$$

La aproximación de Mulliken de tomar las integrales de resonancia proporcionales al solapamiento entre los OM trata de reflejar la relación básica entre solapamiento y enlace, de modo que, en contra de lo que se hace en otros puntos del desarrollo de esta metodología, aquí no se considera $S_{\mu\nu} = 0$ ($\mu \neq \nu$).

De 2.9 a 2.11 se pasa teniendo en cuenta que:

$$H_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_B' V_{AB} \quad (2.15)$$

$$U_{\mu\mu} = \langle \phi_\mu | -(1/2) \nabla^2 - V_A | \phi_\mu \rangle \quad (2.16)$$

siendo $-V_{AB}$ la interacción de cualquier electrón en el átomo A con el *core* del átomo B. La prima en el sumatorio indica que $B \neq A$.

La aplicación práctica de las ecuaciones 2.11-2.13 sólo necesita atribuir valores a los términos que aparecen en ellas.

El conjunto de asignaciones que da lugar al CNDO/2 es el siguiente: 1. $S_{\mu\nu}$ se calcula analíticamente. 2. γ_{AB} se calcula para OA tipo s de los átomos A y B. 3. $V_{AB} = Z_B \gamma_{AB}$. Esta aproximación equivale a hacer nula la diferencia $V_{AB} - Z_B \gamma_{AB}$, llamada integral de penetración y se introdujo porque compensa errores de signo contrario. 4. Se toma $\beta_{AB}^{\circ} = (1/2) (\beta_A^{\circ} + \beta_B^{\circ})$. Las β° son las integrales de resonancia y son parámetros atómicos optimizados en base a los resultados que se tratan de reproducir (resultados *ab initio*). 5. $U_{\mu\mu}$ se obtiene como $-\{ (1/2)(I_\mu + A_\mu) + (Z_A - (1/2))\gamma_{AA} \}$, siendo I_μ y A_μ el potencial de ionización del OA s o p del átomo A y su afinidad electrónica respectivamente.

En resumen, los elementos de matriz de Fock quedan como sigue

$$F_{\mu\mu} = - (I_{\mu} + A_{\mu}) + \{ (P_{AA} - Z_A) - \frac{1}{2} (P_{\mu\mu} - 1) \} \gamma_{AA} + \\ + \sum_B' (P_{BB} - Z_B) \gamma_{AB} \quad (2.17)$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu} - (1/2) P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad (2.18)$$

La principal modificación que introduce el INDO sobre el esquema de parametrización CNDO es un tratamiento más elaborado de la interacción, fundamentalmente repulsiva, entre los electrones alojados en OA centrados en un mismo átomo.

En INDO se mantiene no nulo el solapamiento diferencial monoatómico en las integrales monocéntricas, de modo que si los OA μ , ν , λ y σ pertenecen al mismo átomo, $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ puede ser no nula. Si se utiliza una base tipo s, p, d..., sólo permanecen distintas de cero las integrales

$$(\mu\mu|\mu\mu) , (\mu\mu|\nu\nu) , (\mu\nu|\mu\nu) , \quad \phi_{\mu} \neq \phi_{\nu} \text{ ambas en A} \quad (2.19)$$

Asumiendo que los OA 2s y 2p tienen la misma parte radial, las integrales monocéntricas se expresan en términos de los parámetros de Slater-Condon (13bis,14). Estos parámetros son también tenidos en cuenta, en función del átomo de que se trate, al estimar valores para las integrales monocéntricas U_{ss} y U_{pp} a partir de I y A.

En resumen, para "capa cerrada", en INDO, las expresiones de los elementos de matriz de Fock son

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_{\lambda(\text{en A})} P_{\lambda\lambda} \{ (\mu\mu|\lambda\lambda) - \frac{1}{2} (\mu\lambda|\mu\lambda) \} + \\ + \sum_B' (P_{BB} - Z_B) \gamma_{AB} ; \phi_{\mu} \text{ en A} \quad (2.20)$$

$$F_{\mu\nu} = \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \{ 3(\mu\nu|\mu\nu) - (\mu\mu|\nu\nu) \} , \quad \phi_{\mu} \text{ y } \phi_{\nu} \text{ en A, } \mu \neq \nu \quad (2.21)$$

$$F_{\mu\nu} = \frac{1}{2} (\beta_A^{\circ} + \beta_B^{\circ}) S_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AB} , \quad \phi_{\mu} \text{ en A, } \phi_{\nu} \text{ en B} \quad (2.22)$$

2.1.2 Método CNDO/S

Los intentos de obtener conjuntos de parámetros que, aplicados a un método semiempírico de resolución de las ecuaciones de Roothaan (ecuación 2.3) describan las propiedades del estado fundamental y den igualmente las transiciones espectroscópicas observadas experimentalmente han resultado en general infructuosos^(14bis). El método CNDO/S es

una variante del CNDO/2 de Pople y col. adaptado por Del Bene y Jaffé (15) para reproducir las energías de las transiciones electrónicas de los hidrocarburos aromáticos y ciclos con heteroátomos. El CNDO/S ofrece además la ventaja de obtener, en general, un orden correcto para las energías de los OM, a diferencia del CNDO/2.

Las modificaciones introducidas por Del Bene y Jaffe en las aproximaciones CNDO/2 son fundamentalmente tres. 1. γ_{AA} se obtiene de la forma inicialmente propuesta por Pariser (16)

$$\gamma_{\mu\mu} = (1/2) (I_{\mu} + A_{\mu}) \quad (2.23)$$

2. Las integrales de repulsión bicéntricas se calculan de acuerdo con la expresión de Nishimoto y Mataga (17)

$$\gamma_{\mu\nu} = e^2 / (R + a_{\mu\nu}) \quad (2.24)$$

$$a_{\mu\nu} = 2e^2 / (\gamma_{\mu\mu} + \gamma_{\nu\nu}) \quad (2.25)$$

Conviene aclarar que los autores del método, así como el programa de cálculo utilizado (CNDO/M de Jaffe), permiten otras formas de cálculo de las γ_{AB} , pero para las transiciones singlete-singlete hemos preferido, de acuerdo con la práctica común, utilizar el procedimiento de Nishimoto y Mataga. 3. El efecto enlazante del solapamiento es introducido, como en CNDO/2, por las integrales de resonancia $\beta_{\mu\nu}$, pero el solapamiento $S_{\mu\nu}$, se descompone en dos componentes, σ y π , viniendo éste último afectado de un factor κ que ha sido optimizado en el valor 0.585

$$\beta_{\mu\nu} = \frac{1}{2} (\beta_A^{\sigma} + \beta_B^{\sigma}) (S_{\mu\nu}^{\sigma} + \kappa S_{\mu\nu}^{\pi}) \quad (2.26)$$

Esta distinción no resta generalidad al método puesto que no lleva implícita la separación de los electrones en dos tipos (σ y π) (18).

En cambio, permite reproducir bastante bien los resultados obtenidos para sistemas aromáticos con métodos semiempíricos SCF π -electrónicos (Pariser-Par-Pople, PPP) (14) en lo tocante a transiciones tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

Además de los cambios en la parametrización, el método CNDO/S se completa con dos aproximaciones sucesivas a los estados excitados más bajos.

La primera de ellas es la obtención de las monoexcitaciones que dan lugar a las configuraciones electrónicas excitadas de menor energía haciendo uso de la técnica de OM virtuales. Este tratamiento es el más sencillo que puede hacerse dentro de los límites de un cálculo SCF en capa cerrada. La expresión que da la energía de las configuraciones así obtenidas es

$$E_{b \rightarrow a} = E_0 + (\epsilon_a - \epsilon_b) - (J_{ba} - K_{ba}) \pm K_{ba} \quad (2.27)$$

donde b representa un OM ocupado en el estado fundamental, a es un OM virtual, ϵ_a y ϵ_b sus valores propios correspondientes, E_0 la energía electrónica del estado fundamental y J_{ba} y K_{ba} las integrales bielectrónicas correspondientes. El signo + de K_{ba} se aplica a las configuraciones singlete, que por lo tanto resultan desestabilizadas respecto a las triplete.

A las configuraciones monoexcitadas se les aplica una interacción de configuraciones (IC) limitada (nuestros medios de cálculo nos permiten introducir hasta 95 configuraciones en la matriz de IC).

Según este modelo, la función que describe el estado i se expande en una serie de funciones antisimetrizadas (configuraciones), que son realmente determinantes de Slater

$$\psi_i^{IC} = c_{i0} \phi_0^{SCF} + \sum_m c_{im} \phi_m + \sum_n c_{in} \phi_n + \dots \quad (2.28)$$

La ecuación 2.28 es totalmente general, de modo que ϕ_m representa configuraciones monoexcitadas, ϕ_n biexcitadas, etc. Igualmente es válida para estados tripletes, si bien en este caso $c_{i0} = 0$ y ϕ_m, ϕ_n, \dots son también configuraciones triplete. En la aproximación utilizada en unión de los cálculos SCF con CNDO/S, los ϕ se limitan a las configuraciones monoexcitadas. Como consecuencia de ello, la energía y la función del estado fundamental no se modifican, viniendo únicamente afectados los estados excitados ⁽¹⁸⁾. El cálculo de los coeficientes c_i y las energías E_i de los estados constituye un problema de autovalores que se resuelve diagonalizando la matriz \mathbb{H} cuyos términos son

$$H_{ij} = \langle \phi_i | \hat{H}_{el} | \phi_j \rangle \quad (2.29)$$

El cálculo viene simplificado por algunas circunstancias. Así, al ser ortonormales los spin-orbitales con que se construyen los determinantes Φ , (puesto que son resultado de un proceso SCF), también estos constituyen un conjunto ortonormal ⁽¹⁹⁾, de modo que

$$\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (2.30)$$

mientras que los elementos de matriz 2.29 se calculan aplicando las reglas de Slater ⁽²⁰⁾.

2.2 METODOS DE CALCULO DE INTERACCIONES MOLECULARES

2.2.1 Introducción

Aunque en ciertos casos la frontera entre interacciones moleculares fuertes y débiles pueda ser bastante arbitraria, suele adoptarse como criterio de interacción débil entre moléculas o, en su caso, átomos, que en la formación de la correspondiente asociación molecular (o atómica) la energía que se libere sea del orden de 10 Kcal mol^{-1} (unos 40 KJ mol^{-1}). Otras características ayudan a definir algo mejor las asociaciones débiles, como el que la distancia mínima de equilibrio se establezca entre 2 y 5 \AA , ($0,2$ a $0,5 \text{ nm}$) y que la estructura geométrica y electrónica de los subsistemas que se unen cambie poco durante la formación de la asociación molecular, lo cual se debe principalmente a que no se rompen ni forman nuevos enlaces ⁽²¹⁾.

Las asociaciones moleculares resultantes de las interacciones débiles se suelen denominar complejos o moléculas de van der Waals (vdW). Aquí le damos a esta denominación un sentido amplio que incluiría incluso a especies que, resultando de asociaciones en que las moléculas no pierden su identidad, pueden presentar estabilidades mayores. Tal sería el caso de complejos dador-aceptor electrónicos débiles ^(2,22), denominación vinculada a una transferencia de carga en la formación de la asociación molecular sin que ello conlleve necesariamente la formación de enlaces covalentes dativos entre ambos componentes, en el sentido clásico.

Existen interacciones incluso entre sistemas carentes de momentos eléctricos (por ejemplo entre átomos de gases nobles a largas distancias), fenómeno cuya explicación escapa a las posibilidades de un tratamiento clásico y que en cambio queda perfectamente interpretado a la luz de la mecánica cuántica.

El tratamiento cuántico riguroso de sistemas polimoleculares es considerablemente complejo, revelandose desde el principio muy útil adoptar la *aproximación adiabática*, según la cual, de acuerdo con el principio de Born-Oppenheimer, se consideran los movimientos de los

núcleos y de los electrones separadamente, lo cual puede hacerse siempre que el estado electrónico que se considera no sea degenerado o casi degenerado ⁽²³⁾. Como consecuencia de esta aproximación, el movimiento de los núcleos se interpreta que está gobernado por el potencial adiabático $V(\vec{R})$, función del vector posición de los núcleos, \vec{R} .

La forma general que adopta el potencial intermolecular cuando se considera frente a la distancia r entre los centros de masas (c.d.m.) de las moléculas que interaccionan viene representado en la figura 2.1. En cada punto de esta figura se supone que $V(\vec{R})$ corresponde a la geometría de equilibrio del sistema para un valor de r dado.

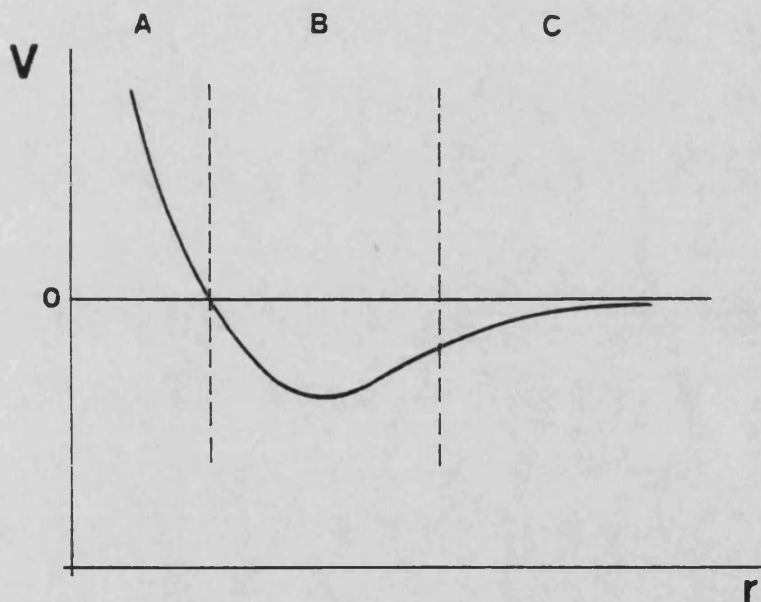


Figura 2.1. Forma típica de la curva de potencial de interacción intermolecular ($V(\vec{R})$) frente a la distancia r_{AB}

En la figura 2.1 aparecen igualmente esquematizados los tres rangos de distancias para los que se considera que la interacción muestra características homogéneas y diferenciadas de las otras zonas ⁽²⁴⁾. Así

se señala con A la zona de interacciones de rango corto, esencialmente repulsivas, debidas no sólo al efecto repulsivo de los núcleos sino también al efecto de un gran solapamiento entre orbitales ocupados (supuestos sistemas con capas electrónicas cerradas), que no puede ser contrarrestado por el intercambio electrónico, ni, en su caso, por la transferencia de carga ⁽²⁵⁾. Como zona B se señala la zona de interacciones de rango intermedio, donde las fuerzas atractivas y repulsivas dan lugar normalmente a un mínimo de potencial para una distancia intermolecular r_e de equilibrio. Por último, una tercera zona C, de interacciones de rango largo, corresponde a aquellas distancias a las que predominan los efectos atractivos, esencialmente atribuibles a interacciones coulombianas, y en las que los efectos de intercambio y transferencia de carga pueden considerarse despreciables. En este rango de distancias grandes, pueden tener importancia en casos muy particulares (moléculas no polares, distancias mayores a 100 Å, etc.) otros efectos electromagnéticos que no vamos a analizar aquí, por no ser significativos en nuestro caso.

La frontera entre estos rangos de distancias es en gran medida arbitraria, si bien suele adoptarse como criterio convencional que la interacción es de rango largo para distancias superiores a la suma de radios de vdW de los átomos más próximos ⁽²⁶⁾, o si se quiere mayor exigencia, a distancias grandes relativas a las dimensiones de las moléculas ^(2,21,24).

Por otra parte, la división en interacciones de rango corto, intermedio y largo cobra especial significación cuando se utiliza junto con los métodos teóricos de cálculo del potencial de interacción intermolecular, como hipótesis clarificadora unas veces o como esquema de interpretación del resultado de los cálculos en otras

2.2.2 Métodos generales de cálculo de la energía de interacción

2.2.2.1 Introducción

En este apartado expondremos una revisión sintética de los métodos teóricos generales para el tratamiento de la interacción intermolecular, aunque deteniéndonos más en aquellos que fundamentan los métodos particulares que se han utilizado en el desarrollo de este trabajo, a saber,

métodos perturbacionales y métodos empíricos. En la tabla 2.1 se presenta un esquema que no pretende ser exhaustivo, de los principales grupos de métodos utilizados comúnmente en el estudio de potenciales de interacción intermoleculares.

TABLA 2.1

Clasificación general de métodos de cálculo de interacciones moleculares (21)

Clases	Métodos
Variacionales	Cálculos supermolécula (<i>ab initio</i> , semiempíricos, ...)
Perturbacionales	Basados en la teoría clásica de Rayleigh-Schrödinger, EPT (<i>exchange perturbation theory</i>), PCILO, ...
Empíricos	Basados en potenciales empíricos
Otros métodos	Métodos híbridos, MEP (<i>molecular electrostatic potential</i>), teoría CTC de Mulliken, ...

2.2.2.2 Metodos variacionales

Vamos a considerar casi exclusivamente los métodos basados en la teoría de OM y por lo tanto nos ceñiremos a describir métodos basados en el cálculo de funciones de onda auto-consistentes SCF.

En general, los métodos variacionales calculan la energía de interacción intermolecular como diferencia de energía entre la del sistema completo y la suma de las energías de cada molécula por separado. Así

$$E_{\text{int}} = \Delta E = E^{\text{AB}} - (E^{\text{A}} + E^{\text{B}}) \quad (2.31)$$

Los diferentes métodos que consideraremos difieren en el grado de corrección con que son capaces de calcular los tres términos por separado E^{AB} , E^{A} y E^{B} . Sin embargo, conviene mencionar una dificultad de tipo numérico que es común a todos los métodos variacionales: La E_{int} re-

sulta ser 5 ó 6 órdenes de magnitud inferior a los términos de la expresión 2.31 a partir de los cuales se calcula, lo cual debe ser tenido en cuenta al diseñar los procedimientos de cálculo para que ofrezcan resultados fiables hasta un elevado número de cifras significativas.

Sin duda, los métodos más rigurosos disponibles para llevar a cabo estos cálculos son los métodos no empíricos, que además permitan calcular o estimar la energía de correlación, E_{cor} . Es sabido que los métodos OM-SCF-LCAO, basados en la aproximación de Hartree-Fock ⁽¹¹⁾, tienen acotado el valor mínimo de la energía que pueden obtener por el llamado *límite Hartree-Fock* (H.F.) ⁽²⁷⁾. La diferencia entre dicho límite y la energía experimental (supuestos despreciables los efectos relativistas) se conoce como energía de correlación.

El cálculo riguroso de E_{cor} no está exento de notables dificultades. Incluso en interacciones entre sistemas sencillos, se adopta generalmente la aproximación de descomponerla en dos términos, uno intermolecular y otro intramolecular:

$$E_{\text{cor}}^{\text{AB}} = (E_{\text{cor}})^{\text{inter}} + (E_{\text{cor}})^{\text{intra}} = (E_{\text{cor}})^{\text{inter}} + (E_{\text{cor}}^{\text{A}} + E_{\text{cor}}^{\text{B}}) \quad (2.32)$$

Se asume que $(E_{\text{cor}})^{\text{intra}}$ es independiente de r_{AB} . Con ello, basta calcular $(E_{\text{cor}})^{\text{inter}}$, único término de la $E_{\text{cor}}^{\text{AB}}$ que realmente contribuye a estabilizar el complejo AB en base a dicho supuesto.

Con la inclusión de la E_{cor} , los métodos no empíricos de cálculo de OM se pueden considerar completamente generales, ya que permiten obtener mínimos en la E_{int} incluso entre subsistemas no cargados ni polares. Pero esta generalidad está condicionada a que se cumplan algunos requisitos ⁽²⁴⁾: 1. Usar bases de OA extensas. 2. Usar funciones polarizadas con momento angular alto, tales como orbitales d. 3. Usar funciones difusas. 4. Tener en cuenta el efecto de extensión de base. 5. Estimar con suficiente precisión E_{cor} .

Los métodos utilizados para calcular la E_{cor} o para sobrepasar el límite H.F., tales como la IC, métodos MCSCF, o bien los métodos basa-

dos en las aproximaciones de pares de electrones acoplados o independientes (CEPA, IEPA) ⁽²⁷⁾, son costosos de cálculo, aunque existen intentos de aproximar empíricamente el valor de E_{cor} ⁽²⁸⁾.

Debido a las dificultades y costo que implica el cálculo de la E_{cor} , son frecuentes los estudios que se limitan al cálculo SCF, actitud que en muchos casos conduce a resultados aceptables. Afortunadamente, la E_{cor} es aproximadamente constante cerca de los máximos y mínimos de la superficie de energía potencial de interacción, lo que permite obtener resultados realistas aun limitándose al cálculo SCF ⁽²⁴⁾.

En la región de un mínimo de vdW, es muchas veces decisiva la intervención de las interacciones de dispersión (dipolo inducido-dipolo inducido). Se ha podido demostrar que el cálculo SCF no tiene en cuenta esta interacción de dispersión, cumpliéndose además la relación ⁽²⁵⁾ :

$$(E_{\text{cor}})^{\text{inter}} \approx E_{\text{dispersión}} \quad (2.33)$$

A pesar de que el mero cálculo SCF daría mínimos menos estables de lo que realmente son, este efecto viene parcialmente compensado por la estabilización adicional que introduce el efecto de extensión de base ^(29,30)

En un grado de aproximación menor que el cálculo *ab initio*, se han utilizado métodos SCF semiempíricos (CNDO, INDO, MINDO...). A pesar de sus drásticas aproximaciones permiten realizar cálculos sobre sistemas que, por su tamaño, resultan impracticables por métodos más precisos. Los resultados obtenidos aplicando estos métodos se han de considerar con precaución, porque pueden conducir a predicciones falsas cuantitativa e incluso cualitativamente (mínimos ficticios ⁽³¹⁾, geometrías incorrectas ⁽³²⁾, etc.).

Todos los métodos variacionales presentan el inconveniente, de cara al cálculo de la interacción entre moléculas grandes, de exigir el cálculo supermolécula, del complejo molecular completo, con una enorme demanda de tiempo y memoria de ordenador para cada punto de la superficie de interacción que se calcula.

2.2.2.3 Métodos perturbacionales

Una de las características más definitorias de las interacciones moleculares débiles es que en ellas se mantienen, en una considerable proporción, las estructuras electrónicas de las moléculas aisladas. Tomando como punto de partida la influencia mutua relativamente pequeña que da origen a la asociación molecular, los métodos perturbacionales tratan de calcular la E_{int} a partir de la perturbación que cada sistema provoca en su oponente. Este planteamiento está más justificado cuanto más débil sea la interacción, y dado que la frontera entre interacciones fuertes y débiles no está definida con precisión, una de las dificultades más peculiares de estos tratamientos perturbacionales es establecer el límite de aplicabilidad de los mismos.

Por otra parte, el esfuerzo de cálculo que exigen es considerablemente menor que el de los métodos variacionales lo cual permite utilizarlos, aunque con limitaciones que se discutirán más adelante, incluso sobre sistemas moleculares grandes, como son los que suelen tener interés biológico.

Otro gran interés de estos métodos, especialmente si se consideran sólo perturbaciones de primer y segundo orden, es que permiten la descomposición de la E_{int} en una serie de términos que admiten un significado físico de gran valor clarificador a la hora de interpretar el origen de la interacción intermolecular y la causa de la aparición de mínimos en la curva de energía potencial de interacción.

Es conveniente antes de proseguir, establecer algunos criterios de nomenclatura (tabla 2.2)

Consideremos la interacción entre dos sistemas aislados A y B para formar el complejo AB. Para A y B sistemas aislados, el hamiltoniano del sistema A,B es

$$H^O = H^A + H^B \quad (2.34)$$

La perturbación mutua vendrá expresada en el operador como un hamiltoniano de perturbación U, de modo que el hamiltoniano total del sistema asociado será

$$H = H^0 + U \quad (2.35)$$

U debe incluir las repulsiones núcleo-núcleo y electrón-electrón así como las atracciones electrón-núcleo entre ambos sistemas de modo que

$$U = \sum_{\alpha}^m \sum_{\beta}^{m'} Z_{\alpha} Z_{\beta} r_{\alpha\beta}^{-1} - \sum_j^{N'} \sum_{\alpha}^m Z_{\alpha} r_{\alpha j}^{-1} - \sum_i^N \sum_{\beta}^{m'} Z_{\beta} r_{\beta i}^{-1} + \sum_j^{N'} \sum_i^N r_{ij}^{-1} \quad (2.36)$$

donde Z y r indican carga nuclear y distancia respectivamente.

TABLA 2.2

Convenio de nomenclatura para el estudio de la interacción entre dos sistemas A y B

<u>Sistema A</u>	N electrones (1,2,3,...,i,...,N) m núcleos (1,2,3,...,α,...,m) Función de ondas ψ_K^A Ecuación de Schrödinger: $H^A \psi_K^A = E_K^A \psi_K^A$
<u>Sistema B</u>	N' electrones (1,2,3,...,j,...,N') m' núcleos (1,2,3,...,β,...,m') Función de ondas ψ_L^B Ecuación de Schrödinger: $H^B \psi_L^B = E_L^B \psi_L^B$

La principal dificultad a la hora de efectuar el desarrollo perturbacional se plantea al elegir la función de ondas del sistema AB. La aproximación más sencilla, consiste en tomar el producto Hartree de las funciones ψ^A y ψ^B de modo que:

$$\psi_0 = \psi_0^A \cdot \psi_0^B \quad (2.37)$$

donde el subíndice cero hace referencia al estado fundamental.

Esta función de ondas, que no permite el intercambio electrónico entre A y B, tiene su aplicación restringida al campo de las interacciones de rango largo, en las cuales el predominio de los efectos electrostáticos y dispersivos sobre los de intercambio hacen que la aproximación de sistemas independientes sea suficiente (25).

Aun cuando en nuestro trabajo hemos adoptado esta aproximación por las razones que se darán más adelante (apartado 2.2.3.2), parece interesante reseñar un método perturbacional con intercambio; ello permitirá situar en su contexto más general tanto la aproximación de sistemas independientes como los distintos términos que componen E_{int} .

Cuando se permite el intercambio electrónico entre A y B aparece una importante dificultad. Dicho intercambio se lleva a cabo, en su forma más sencilla, utilizando como función del complejo el producto antisimetrizado de las funciones ψ^A y ψ^B (24) :

$$\psi_0 = \hat{A} \psi_0^A \psi_0^B \quad (2.38)$$

donde \hat{A} es el operador antisimetrizador. La dificultad consiste en que la teoría clásica de Rayleigh-Schrödinger (33) no es aplicable rigurosamente en este caso, porque la función desarrollada en 2.38 no es función propia del hamiltoniano sin perturbar (ecuación 2.34). Se han propuesto varias soluciones para soslayar esta dificultad que han dado origen a las teorías EPT (v. tabla 2.1). Quizás la EPT más clásica sea la propuesta por Murrell y col. (34) que parte de dos presupuestos básicos:

1. La energía del estado fundamental del supersistema se desarrolla como una serie de potencias en dos parámetros, U (potencial de interacción y por lo tanto hamiltoniano de perturbación) y S (integral de solapamiento entre los OM de ambos sistemas).

Si llamamos E_0 a la suma $E_0^A + E_0^B$, tendremos:

$$E'_0 = E_0 + E_0^{10} + E_0^{20} + E_0^{11} + E_0^{21} + E_0^{12} + E_0^{22} + \dots \quad (2.39)$$

donde el subíndice cero indica estado fundamental y los superíndices IJ indican el orden respecto a potencias de U y de S respectivamente.

2. Se toma como función del supersistema

$$\Psi'_0 = \hat{A} \Psi_0^A \Psi_0^B + \sum_t c_t \Phi_t \quad (2.40)$$

de modo que Φ_t incluye a términos de la forma $\hat{A} \Psi_K^A \Psi_L^B$, $\hat{A} \Psi_K^{A+} \Psi_L^{B-}$, $\hat{A} \Psi_K^{A-} \Psi_L^{B+}$, ...

El operador antisimetrizador se escribe como

$$\hat{A} = Q^{-1/2} (1 + P_{AB}) \quad (2.41)$$

de modo que Q normaliza las funciones Ψ si A y B están infinitamente separadas y P_{AB} intercambia electrones entre A y B multiplicando por -1 la función de ondas en cada intercambio. K y L hacen referencia a estados excitados de A y B respectivamente (v. tabla 2.1).

Aunque la base formada por funciones de la forma $\hat{A} \Psi_K^A \Psi_L^B$ (K,L = 0,1,...) es completa para la expansión de Ψ'_0 , se introducen los términos del tipo $\Psi^{A+} \Psi^{B-}$ y similares, donde A+ y B- indican la transferencia de electrones de A a B, para que la expansión converja incluso en estados del supersistema caracterizados por la transferencia de carga.

Cuando se resuelve la ecuación

$$H \Psi'_0 = E'_0 \Psi'_0 \quad (2.42)$$

teniendo en cuenta los valores de H , E'_0 y Ψ'_0 dados por 2.35, 2.39 y 2.40, se obtienen los siguientes resultados, considerando el desarrollo de E'_0 hasta segundo orden:

1. Los términos E_0^{11} y E_0^{21} del desarrollo 2.39 son nulos.
2. Los términos de orden cero respecto al recubrimiento valen:

$$E_0^{10} = U_{00}^{10} = \langle \Psi_0^A \Psi_0^B | U | \Psi_0^A \Psi_0^B \rangle \quad (2.43)$$

$$\begin{aligned} E_0^{20} &= \sum_{t=1} (U_{t0}^{10})^2 / (E_0 - E_t) = \sum_K \langle \Psi_K^A \Psi_0^B | U | \Psi_0^A \Psi_0^B \rangle^2 / (E_0^A - E_K^A) + \\ &+ \sum_L \langle \Psi_0^A \Psi_L^B | U | \Psi_0^A \Psi_0^B \rangle^2 / (E_0^B - E_L^B) + \\ &+ \sum_K \sum_L \langle \Psi_K^A \Psi_L^B | U | \Psi_0^A \Psi_0^B \rangle^2 / \{ (E_0^A - E_K^A) + (E_0^B - E_L^B) \} \end{aligned} \quad (2.44)$$

Estos términos del desarrollo de E'_0 , de orden nulo respecto al recubrimiento mutuo de A y B, corresponden a los resultados obtenidos anteriormente en el desarrollo de un tratamiento perturbacional en el que se basaron Murrell y sus colaboradores generalizándolo en la teoría que estamos resumiendo (35,36).

En base a estos resultados, la corrección de primer orden a la energía, E_0^{10} , se interpreta como la interacción electrostática clásica entre A y B. Los dos primeros términos de la corrección de segundo orden E_0^{20} , representarían la atracción entre el potencial de A (o B) y el momento eléctrico que esta molécula induce en B (o A). Los sumandos se extienden sobre tantos estados excitados de A y B como se consideren. El tercer término de E_0^{20} , que como los dos anteriores es estabilizante, se interpreta como la energía de dispersión de London (37).

3. Los términos de segundo orden respecto al solapamiento conducen a los siguientes resultados:

$$E_0^{12} = U_{00}^{12} - U_{00}^{10} S_{00}^{20} \quad (2.45)$$

$$E_0^{22} = \sum_{t \neq 0} U_{t0}^{10} (U_{ot}^{12} - S_{00}^{o2} U_{t0}^{10} - S_{to}^{o2} U_{00}^{10}) / (E_0 - E_t) + \sum_{t \neq 0} (U_{t0}^{11} - S_{to}^{o1} U_{00}^{10})^2 / (E_0 - E_t) \quad (2.46)$$

siendo

$$U_{00}^{12} = \langle \hat{A} \psi_0^A \psi_0^B | U | \psi_0^A \psi_0^B \rangle \quad (2.47)$$

$$S_{00}^{o2} = \langle \hat{A} \psi_0^A \psi_0^B | \psi_0^A \psi_0^B \rangle \quad (2.48)$$

$$U_{ot}^{12} = \langle \hat{A} \psi_0^A \psi_0^B | U | \psi_K^A \psi_L^B \rangle \quad (2.49)$$

$$S_{to}^{o2} = \langle \hat{A} \psi_K^A \psi_L^B | \psi_0^A \psi_0^B \rangle \quad (2.50)$$

$$U_{t0}^{11} = \langle \psi_K^{A+} \psi_L^{B-} | U | \psi_0^A \psi_0^B \rangle \quad (2.51)$$

$$S_{to}^{o1} = \langle \psi_K^{A+} \psi_L^{B-} | \psi_0^A \psi_0^B \rangle \quad (2.52)$$

Para la corrección a la energía E_0^{12} , Murrell y col. (34) proponen la denominación de *energía de intercambio*, E^{RI} , puesto que tanto U_{00}^{12} como S_{00}^{o2} dependen del intercambio (función antisimetrizada).

E_0^{22} se obtiene como adición de dos sumatorios, siendo el segundo de ellos la única consecuencia de la introducción en 2.40 de funciones que admiten transferencia de electrones. Al primer sumatorio se le conoce como *energía de polarización-intercambio*, E^{PI} , ya que se obtiene al considerar el intercambio de los estados de tipo $\psi_K^A \psi_L^B$, que aparecen en las expresiones de las energías de inducción y dispersión. Por último al segundo sumatorio se le conoce como *energía de transferencia de carga*, E^{TC} .

Así pues, en forma resumida y considerando hasta el segundo orden de perturbación tendremos que

$$E_0' = E^C + E^P + E^D + E^{RI} + E^{PI} + E^{TC} \quad (2.53)$$

siendo E^C la *energía de Coulomb*, E^P la *energía de polarización total*, E^D la *energía de dispersión* y considerándose englobadas en E^{PI} las correcciones por intercambio de la polarización y la dispersión.

La expresión 2.53 es válida cualquiera que sea la distancia r_{AB} . Sin embargo, dado que los tres primeros términos E^C , E^P y E^D , no dependen del solapamiento, se consideran como los componentes clásicos de la E_{int} de rango largo. Del análisis de las expresiones 2.43-2.46, se desprende que si bien E^C puede ser tanto atractiva como repulsiva, E^P y E^D son siempre energías estabilizantes. La energía E^{RI} , de repulsión-intercambio, es la principal responsable de la aparición del mínimo y de la importante repulsión a distancias cortas. La E^{TC} es estabilizante aunque no siempre tiene valores significativos.

Como puede verse, el tratamiento perturbacional riguroso en la zona del mínimo de vdW de la interacción exige el cálculo de, al menos, la energía E^{RI} , además de E^{CT} y E^{PI} , todas ellas sujetas a la toma en consideración del solapamiento entre los OM de los sistemas interactuantes. El cálculo exacto de estas energías sólo ha sido intentado hasta ahora en sistemas muy pequeños, de no más de 10 ó 12 átomos en total, y aun así resulta tan costoso que no faltan intentos de crear métodos aproximados o que ahorren gran esfuerzo de cálculo (38,39) pero conservando el desglose de la energía de interacción en los términos de sencilla interpretación física que aporta el tratamiento perturbacional.

Dado que las dificultades creadas por el volumen de cálculo a rea-

lizar se acrecientan paralelamente al tamaño de las moléculas y ya que para el tratamiento aproximado de la interacción entre moléculas grandes de interés biológico existen métodos alternativos rápidos y eficaces, como se verá más adelante, vamos a centrar nuestra atención en la E_{int} de rango largo, es decir para distancias en las que el intercambio no se considera importante.

Como consecuencia de no considerar el solapamiento ni el intercambio, a distancias grandes puede considerarse como función de ondas del sistema AB la función $\Psi_0 = \Psi_0^A \Psi_0^B$

Un método frecuentemente utilizado, a partir de este punto, es desarrollar en serie el hamiltoniano de perturbación, U, en potencias negativas de r:

$$U = \sum_{n=k}^{\infty} U_n r^{-n} \quad (2.54)$$

de forma que U_n expresa la interacción entre cargas y momentos eléctricos multipolares hasta el grado de exactitud que se desee.

Puede demostrarse que si se adopta el potencial propuesto por Buckingham ⁽⁴⁰⁾ para la expresión de U y si sólo se consideran interacciones entre cargas y momentos dipolares, las expresiones expandidas de los componentes de E_{int} a largas distancias pueden escribirse como

$$E^C = f_0(q_A, q_B) r^{-1} + f_1(q, \mu) r^{-2} + f_3(\mu_A, \mu_B) r^{-3} \quad (2.55)$$

$$E^P = h_0(\alpha, q) r^{-4} + h_1(\mu_A, \mu_B) r^{-6} \quad (2.56)$$

$$E^D = -C_6 r^{-6} \quad (2.57)$$

donde f_i y h_i indican funciones, sin referencia explícita a su signo, de las cargas totales, momentos dipolares totales y polarizabilidades de ambas moléculas (q, μ, α) o de una de ellas (μ_A, q_A, \dots). La constante C_6 , positiva, se calcula según varias aproximaciones, siendo una de las más usadas la de Slater-Kirkwood:

$$C_6 = \frac{3}{2} \frac{e^2 h^2}{m_e} \frac{\alpha_A \alpha_B}{(\alpha_A / N^A)^{1/2} + (\alpha_B / N^B)^{1/2}} \quad (2.58)$$

donde m_e es la masa del electrón en reposo, α_A y α_B las polarizabilidades de A y B y N^A , N^B el número de electrones de valencia de cada molécula.

Como alternativa al hamiltoniano de perturbación expandido (ecuación 2.54) se han utilizado también las llamadas formas no expandidas de las contribuciones de rango largo, que en algunos casos pueden llegar a tomar en consideración el solapamiento entre las distribuciones electrónicas de A y B. Las contribuciones no expandidas se calculan usando el hamiltoniano de perturbación definido en la ecuación 2.36 de modo que el grado de aproximación deseado en el desarrollo de la teoría se introduce o bien en las funciones SCF de partida para A y B o bien en el desarrollo de las ecuaciones 2.43-2.44.

Así por ejemplo, se han desarrollado expresiones para calcular E^C , E^P y E^D aplicando las aproximaciones de los métodos semiempíricos LCAO-ZDO-AVE (*All Valence Electrons*) tales como CNDO/2, INDO, MINDO/2, etc. ⁽⁴¹⁾ y se han aplicado a sistemas pequeños habiéndose comparado los resultados con los correspondientes *ab initio*.

El desarrollo de estas expresiones hace posible el cálculo de interacciones de moléculas tan grandes como el benceno, para las que el cálculo *ab initio* resulta excesivamente costoso, si bien incluso en sistemas sencillos tales como $H_2 \dots H_2$, aparecen discrepancias significativas con respecto a los cálculos patrón ⁽⁴¹⁾.

Un método perturbacional no expandido para distancias grandes, que no considera el intercambio electrónico ni el solapamiento, basado en aproximaciones muy drásticas, que conducen a un considerable ahorro de esfuerzo de cálculo ha sido desarrollado por Bertrán y Silla ^(42,43) y ha sido aplicado con aceptable éxito al estudio de las posiciones relativas de los subsistemas en asociaciones moleculares de gran interés biológico como son los pares asociados de bases de los ácidos nucleicos ⁽⁴²⁾, al estudio de mecanismos concertados como el de la reacción Diels-Alder ⁽⁴⁴⁾ o a la predicción de canales de protonación de sistemas aromáticos que ha sido llevada a cabo en nuestro Departamento ⁽⁴⁵⁾.

Una parte importante del trabajo que se expone en esta memoria ha sido realizada aplicando el método de Bertrán y Silla, que se expone con más detalle más adelante.

2.2.2.4 Métodos empíricos

Los métodos considerados hasta el momento resultan ser excesivamente costosos en su aplicación de forma sistemática a la exploración de la superficie de energía potencial de interacción entre moléculas grandes o entre gran número de moléculas pequeñas.

Para permitir el cálculo rutinario en estos casos, se han buscado métodos empíricos basados en expresiones casi siempre consistentes en desarrollos en potencias negativas de r_{AB} como las propuestas por Lennard-Jones o por Buckingham ⁽⁴⁶⁾ para la interacción entre moléculas de simetría esférica. Estos potenciales constan de términos atractivos (energía negativa) generalmente proporcionales a r^{-6} , para reproducir el comportamiento de la E^D a distancias largas, y de términos repulsivos de rango corto, expresados como potencias altas negativas de r (r^{-12} : Lennard-Jones) o como función exponencial de r (Buckingham), que tratan de reflejar el comportamiento de la repulsión por intercambio, que es proporcional al solapamiento y que a su vez decrece exponencialmente con la distancia ⁽²⁶⁾.

Como puede verse, tanto la expresión del potencial de Lennard-Jones

$$V(r) = 4\varepsilon \left\{ \left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right\} \quad (2.59)$$

como la de Buckingham

$$V(r) = b e^{-ar} - \sum_n c_n r^{-n} \quad (2.60)$$

$n = 6, 8, 10, \dots$

contienen constantes que deben ajustarse empíricamente a partir de datos experimentales.

Como se señaló al tratar de los métodos de interacción perturbacionales expandidos, podrían adoptarse otros desarrollos en potencias de $1/r$, aunque todos ellos necesitan modificarse para su aplicación a moléculas cuya simetría no sea esférica.

Cuando se utilizan potenciales expandidos suele situarse el origen en el c.d.m. de las moléculas porque sólo el primer momento multipolar no nulo es independiente del origen de coordenadas elegido ⁽²⁴⁾.

Para evitar la excesiva complicación de los potenciales, que implica a su vez la introducción de numerosos parámetros a ajustar, suele adoptarse la aproximación átomo-átomo o de potenciales de pares atómicos, de forma que la E_{int} total se expresa como suma de interacciones entre todos los átomos de A con todos y cada uno de los átomos de B.

$$E_{int} = \sum_{i,j} V_{ij}^{AB} \quad (2.61)$$

siendo i un átomo de A y j un átomo de B.

De este modo, ajustando los parámetros empíricos de los potenciales en función de la naturaleza de los átomos, el método se generaliza para la interacción entre moléculas cualesquiera.

Buenos métodos basados en esta aproximación han sido desarrollados entre otros por Eliel ⁽⁴⁷⁾ y Clementi ⁽⁴⁸⁾, aportando éste último una interesante modificación por cuanto considera no sólo la naturaleza del átomo que interacciona, sino el entorno en que se encuentra. Una revisión y ampliación del método de Clementi efectuada por Fraga ⁽⁴⁹⁾, basado en un potencial expandido en potencias -1 , -4 , -6 y -12 de r , ha sido utilizado para realizar una parte sustancial de los cálculos que se exponen en esta memoria, y por ello se desarrolla con cierto detalle más adelante.

2.2.2.5 Otros métodos

Un gran número de métodos de cálculo de muy variada concepción han sido aplicados al estudio de la interacción intermolecular. Aparte de los que han sido ya tratados y que podrían considerarse como de tratamiento general, existen otros métodos que suelen estar diseñados para el tratamiento de problemas o aspectos específicos de la interacción entre moléculas.

Citaremos algunos de estos métodos si bien brevemente puesto que no han sido utilizados en nuestro trabajo.

Un conjunto de métodos conocidos como híbridos han sido desarrollados para facilitar el cálculo de sistemas grandes. Su principal característica es el cálculo de la E_{int} a partir de su descomposición en términos tales como E^C , E^P , E^D y E^R (de repulsión), de forma que cada uno de ellos se obtiene a partir de diferentes puntos de partida

o haciendo uso de resultados de otros métodos, a pesar de la inconsistencia que ello introduzca en el tratamiento del problema en conjunto. Un ejemplo de este tipo de métodos es el llamado "monopolo-polarizabilidad de enlace" de Pullman y col. (50). La energía de repulsión-intercambio, E^{RI} , puede ser también introducida usando aproximaciones muy drásticas.

Los métodos híbridos suelen ser de naturaleza empírica, de modo que es corriente parametrizarlos con vistas a su uso en problemas específicos. Son de destacar los que han puesto a punto Scheraga y col. para calcular energías de redes cristalinas, energías de solvatación, etc. (51).

Es relativamente fácil calcular con gran exactitud el potencial electrostático que crea una molécula en su entorno a partir de los datos de población electrónica obtenidos en base a cálculos OM. Los resultados obtenidos resultan muy valiosos como primera aproximación a la interacción intermolecular (52).

También existe un tratamiento generalizado propuesto por Mulliken (2) para el estudio de la energía de formación, de las propiedades espectroscópicas y de un gran número de propiedades de los complejos dador-aceptor electrónicos.

2.2.3 Cálculo de la energía de interacción entre moléculas grandes.

Métodos empleados en este trabajo

2.2.3.1 Condiciones del problema

El tamaño medio de las moléculas cuya interacción vamos a considerar ha condicionado fuertemente la elección de los métodos de cálculo aplicados, que se han centrado en dos tipos de tratamiento teórico que se pueden aplicar de forma sistemática en estos casos: 1. Tratamiento perturbacional de rango largo. 2. Tratamiento empírico.

El primer tipo de cálculos tiene cierta tradición en el Departamento en tanto que el segundo ha sido implantado con ocasión del desarrollo de este trabajo.

A pesar del carácter aproximado de estos procedimientos de cálculo hemos considerado que su aplicación a la interacción entre un grupo de moléculas diversamente sustituidas y un sustrato fijo puede propor-

cionar suficiente información respecto al comportamiento relativo entre las diversas interacciones consideradas.

2.2.3.2 Método perturbacional de Bertrán para interacciones de rango largo

Como se indicó en el apartado 2.2.2.3 se trata de un método perturbacional que adopta básicamente los presupuestos que se dan a distancias largas. Como consecuencia de ello, formula un conjunto de aproximaciones que conducen a expresiones para E^C , E^P y E^D suficientemente sencillas como para poder ser aplicadas, debidamente programadas en un ordenador, a un estudio sistemático de la interacción entre moléculas como las consideradas en el presente trabajo, aunque no exento de importantes limitaciones.

Ya que el método no considera en modo alguno el intercambio electrónico, utiliza como punto de partida de su formulación la aproximación de sistemas independientes, aplicando las expresiones 2.43 y 2.44 a funciones de tipo Hartree (ecuación 2.37).

El hamiltoniano de perturbación U viene dado por la expresión 2.36 donde N y N' se consideran, en lo sucesivo, iguales a $2n$ y $2n'$ respectivamente, siendo el desarrollo válido únicamente para la interacción entre sistemas en capa cerrada. En lo que sigue utilizaremos básicamente la nomenclatura que se introdujo en la tabla 2.1 aunque con algunas ligeras modificaciones que se irán indicando conforme sea necesario. Cuando aparecen índices con prima hacen referencia, como es práctica habitual, a la molécula B.

La primera consecuencia de adoptar la aproximación de Hartree es que la función del complejo A-B tanto en estado fundamental

$$\psi_0 = \psi_0^A \psi_0^B \quad (2.62)$$

como excitado

$$\psi_n = \psi_K^A \psi_L^B \quad (2.63)$$

se expresan como simples productos de las funciones de onda de A y de B por separado. Los subíndices K y L en 2.63 pueden ser cero dando así

a entender que uno al menos de los factores puede corresponder al estado fundamental, aunque ello no es necesario.

Exponemos a continuación el conjunto de criterios y aproximaciones que se adoptan en este método de cálculo (43).

1. Las funciones Ψ^A y Ψ^B son productos antisimetrizados debidamente normalizados de OM espaciales ϕ , doblemente ocupados y ortonormalizados, por lo que se tiene

$$\Psi_O = \{(2n)!\}^{-\frac{1}{2}} |\phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_i \bar{\phi}_i \dots \phi_n \bar{\phi}_n| \cdot \{(2n')!\}^{-\frac{1}{2}} |\phi_1, \bar{\phi}_1, \dots, \phi_j, \bar{\phi}_j, \dots, \phi_n, \bar{\phi}_n| \quad (2.64)$$

2. De forma general los estados excitados de A y B se representarían por configuraciones mono, bi, tri, ... excitadas, que darían lugar, según 2.63 a estados excitados del complejo A-B de diferentes multiplicidades. Sin embargo, debido a que el hamiltoniano 2.63 no considera interacciones magnéticas no será posible la mezcla de estados de diferente multiplicidad. En el desarrollo de los términos perturbacionales de segundo orden (ecuación 2.44) sólo consideraremos estados singletes. Considerando Ψ_K^A y Ψ_L^B como monoexcitaciones y singletes tendremos

$$\Psi_K^A = \Psi_{i \rightarrow k}^A = \{2(2n)!\}^{-\frac{1}{2}} \{ |\phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_i \bar{\phi}_k \dots \phi_n \bar{\phi}_n| + |\phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \bar{\phi}_i \phi_k \dots \phi_n \bar{\phi}_n| \} \quad (2.65)$$

$$\Psi_L^B = \Psi_{j' \rightarrow 1'}^B = \{2(2n')!\}^{-\frac{1}{2}} \{ |\phi_1, \bar{\phi}_1, \dots, \phi_j, \bar{\phi}_1, \dots, \phi_n, \bar{\phi}_n| + |\phi_1, \bar{\phi}_1, \dots, \bar{\phi}_j, \phi_1, \dots, \phi_n, \bar{\phi}_n| \} \quad (2.66)$$

de modo que la ecuación 2.63 puede adoptar las formas

$$\Psi_n = \Psi_{i \rightarrow k}^A \cdot \Psi_O^B \quad (2.67)$$

$$\Psi_n = \Psi_O^A \cdot \Psi_{j' \rightarrow 1'}^B \quad (2.68)$$

$$\Psi_n = \Psi_{i k}^A \cdot \Psi_{j' \rightarrow 1'}^B \quad (2.69)$$

Por razones de índole práctico, solo se consideran monoexcitaciones en el desarrollo final.

3. Como consecuencia de no tomar en consideración ningún tipo de intercambio electrónico, los electrones de A y de B dejan de ser indistinguibles, de modo que el operador bielectrónico que opera entre los electrones de moléculas diferentes se comporta como monoeléctrico con respecto a cada función de ondas molecular, con lo que las integrales resultantes pueden calcularse aplicando las reglas de Slater-Condon ⁽⁵³⁾ para la evaluación de términos matriciales de operadores entre funciones de onda determinantes. La aplicación de estas reglas justifica el que sólo se consideren monoexcitaciones en la definición de los estados excitados.

Teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriores, se obtienen las siguientes expresiones:

$$E^C = \sum_{\alpha}^m \sum_{\beta}^{m'} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta}}{r_{\alpha\beta}} - 2 \sum_j^{n'} \langle \phi_j | \sum_{\alpha}^m \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha j}} | \phi_j \rangle - \quad (2.70)$$

$$- 2 \sum_i^n \langle \phi_i | \sum_{\beta}^{m'} \frac{Z_{\beta}}{r_{\beta i}} | \phi_i \rangle + 4 \sum_i^n \sum_j^{n'} \langle \phi_i \phi_i | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_j \phi_j \rangle$$

$$E^P = 2 \sum_i^n \sum_{k=n+1}^{\infty} \frac{\{ \langle \phi_i | \sum_{\beta}^{m'} \frac{Z_{\beta}}{r_{\beta i}} | \phi_k \rangle + 2 \sum_j^n \langle \phi_i \phi_j | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_k \phi_j \rangle \}^2}{E_{\text{O}}^A - E_{i \rightarrow k}^A} +$$

$$+ 2 \sum_j^{n'} \sum_{l=n'+1}^{\infty} \frac{\{ \langle \phi_j | \sum_{\alpha}^m \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha j}} | \phi_l \rangle + 2 \sum_i^n \langle \phi_i \phi_j | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_i \phi_l \rangle \}^2}{E_{\text{O}}^B - E_{j \rightarrow l}^B} \quad (2.71)$$

$$E^D = 4 \sum_i^n \sum_{k=n+1}^{\infty} \sum_j^{n'} \sum_{l=n'+1}^{\infty} \frac{\{ \langle \phi_i \phi_j | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_k \phi_l \rangle \}^2}{(E_{\text{O}}^A - E_{i \rightarrow k}^A) + (E_{\text{O}}^B - E_{j \rightarrow l}^B)} \quad (2.72)$$

Aunque en las anteriores expresiones no se indica explícitamente, debe tenerse en cuenta que los subíndices afectan, según corresponda, al orbital ϕ o a las coordenadas de los electrones que lo ocupan.

Para hacer practicable el cálculo con estas expresiones, se adoptan nuevas restricciones, como son:

4. Los OM se expresan como CLOA en una base, naturalmente finita, de OA, de acuerdo con las ecuaciones:

$$\phi_i = \sum_{\mu}^M c_{i\mu} \chi_{\mu} \quad (2.73)$$

$$\phi_j = \sum_{\nu}^{M'} c_{j\nu} \chi_{\nu} \quad (2.74)$$

donde M y M' son el número total de OA que se consideran de A y B respectivamente.

5. Se aplica estrictamente el solapamiento diferencial nulo (ZDO), según el cual

$$\chi_{\mu}^* \chi_{\eta} = 0 \quad , \text{ para } \mu \neq \eta \quad (2.75)$$

es decir, no se considera el recubrimiento diferencial entre los OA de una misma molécula. Como consecuencia de ello, todas las integrales del tipo:

$$\langle \chi_{\mu} \chi_{\eta} \mid \frac{1}{r_{ij'}} \mid \chi_{\nu}, \chi_{\xi'} \rangle$$

en que $\mu \neq \eta$ o $\nu' \neq \xi'$, se anulan.

6. Para las integrales bicéntricas y monocéntricas restantes, se adopta la aproximación puntual propuesta por Pople ⁽⁵⁴⁾ y usada por Rein y Pollack ⁽⁵⁵⁾ según la cual se suponen las funciones atómicas concentradas en el origen, con lo cual se tiene

$$\langle \chi_{\nu'} \mid \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha\nu'}} \mid \chi_{\nu'} \rangle = \frac{Z_{\alpha}}{r_{\alpha\beta'}} \quad (2.76)$$

$$\langle \chi_{\mu} \chi_{\nu'} \mid \frac{1}{r_{\mu\nu'}} \mid \chi_{\mu} \chi_{\nu'} \rangle = \frac{1}{r_{\alpha\beta'}} \quad (2.77)$$

donde se supone el OM χ_ν sobre el átomo (núcleo) β de B y el χ_μ sobre el átomo (núcleo) α de A.

7. Se adoptan las definiciones usuales para la densidad electrónica total asociada a un átomo α o β según resulta del análisis de población ⁽⁵⁶⁾ y se definen unas cargas efectivas sobre α y β de modo que

$$Q_\alpha = Z_\alpha - P_{\alpha\alpha} \quad (2.78)$$

$$Q_\beta = Z_\beta - P_{\beta\beta} \quad (2.79)$$

siendo $P_{\alpha\alpha}$ y $P_{\beta\beta}$ la suma de los términos diagonales de la matriz densidad correspondientes a los OA centrados en cada átomo considerado.

De todo ello, se deducen las siguientes ecuaciones definitivas:

$$E^C = \sum_{\alpha}^m \sum_{\beta}^{m'} \frac{Q_\alpha Q_\beta}{r_{\alpha\beta}} \quad (2.80)$$

$$E^P = 2 \sum_i^n \sum_{k=n+1}^{\infty} \frac{\left\{ \sum_{\beta'}^{m'} \sum_{\mu}^M c_{i\mu} c_{k\mu} \frac{Q_\beta}{r_{\alpha\beta}} \right\}^2}{E_o^A - E_{i \rightarrow k}^A} +$$

$$+ 2 \sum_j^{n'} \sum_{l=n'+1}^{\infty} \frac{\left\{ \sum_{\alpha}^m \sum_{\nu}^{M'} c_{j\nu} c_{l\nu} \frac{Q_\alpha}{r_{\alpha\beta}} \right\}^2}{E_o^B - E_{j \rightarrow l}^B} \quad (2.81)$$

$$E^D = 4 \sum_i^n \sum_{k=n+1}^{\infty} \sum_j^{n'} \sum_{l=n'+1}^{\infty} \frac{\left\{ \sum_{\mu}^M \sum_{\nu}^{M'} c_{i\mu} c_{k\mu} c_{j\nu} c_{l\nu} \frac{1}{r_{\alpha\beta}} \right\}^2}{(E_o^A - E_{i \rightarrow k}^A) + (E_o^B - E_{j \rightarrow l}^B)} \quad (2.82)$$

La interpretación física de estas expresiones, tal y como se deriva de la que se da a las componentes de la energía de interacción en el desarrollo perturbacional (apartado 2.2.2.3, ecuaciones 2.43, 2.44), se hace en términos de interacción electrostática entre cargas puntuales (ecuación 2.80), de interacción cargas-dipolos inducidos en A y B (ecuación 2.81) y de interacción dipolos inducidos-dipolos inducidos

(ecuación 2.82). En razón de esta interpretación, los dos términos que aparecen en la ecuación 2.81, se representan como

$$E^P = E_A^P + E_B^P \quad (2.83)$$

donde E_A^P indica la polarización de A por la distribución de cargas de B y E_B^P la polarización de B por las cargas de A.

La mayor parte de las aproximaciones adoptadas en la obtención de las ecuaciones 2.80-2.82 encuentran su justificación en los presupuestos básicos de partida propios de un cálculo de E_{int} a distancias largas.

Otras aproximaciones, sin embargo, se adoptan con el fin de hacer accesible el método a los medios de cálculo. Así, se limita el desarrollo perturbacional hasta contribuciones de segundo orden y se aplica un estricto ZDO, práctica común a muchos métodos teóricos para tratar de salvar el escollo del crecimiento desmesurado del número de integrales electrónicas de tres y cuatro centros que habría que calcular de otro modo.

A la hora de llevar a cabo el cálculo entre sistemas reales, se hacen necesarias nuevas restricciones. Así, aparte de las inherentes al método que se utilice para calcular las funciones de onda ψ^A y ψ^B , debe utilizarse una base de OA de A y de B finita, que en la práctica se limita a los OA de valencia de los átomos de A y de B. Además de ello, se ha de considerar un número finito de configuraciones excitadas, y por tanto de OM virtuales en el desarrollo de los sumatorios que corren sobre k y sobre l en las ecuaciones 2.81 y 2.82.

Las condiciones concretas que hemos utilizado en el cálculo de ψ^A y ψ^B y en la aplicación del método se comentarán más extensamente como introducción a los resultados obtenidos.

2.2.3.3 Método empírico de Clementi-Fraga para el cálculo de interacciones moleculares.

En el apartado 2.2.2.4 se indicó la naturaleza empírica del método que consideramos. Por tratarse de una generalización de un tratamiento puesto a punto por Clementi para el estudio, simulado teórica-

mente, de la solvatación de cadenas peptídicas y otras moléculas biológicas, haremos inicialmente algunas consideraciones sobre la metodología del citado autor (57).

2.2.3.3.1 Clases de átomos

Clementi y col. parten de la necesidad de disponer de una expresión analítica para la E_{int} entre una molécula M y una molécula de agua, suficientemente sencilla como para hacer viable el estudio de la interacción simultánea de un número estadísticamente significativo de moléculas de agua, que ellos estiman entre 0.5×10^6 y 2.0×10^6 . Si este conjunto se distribuye atendiendo a criterios aleatorios generados por un método de Monte Carlo y en función de la temperatura, Clementi espera poder reproducir los datos experimentales sobre solvatación. En las primeras etapas de este tipo de estudio se plantea la importante cuestión de qué tipo de ecuación se adopta para reproducir las energías de interacción y qué potencial se adopta como potencial patrón.

Respecto a la segunda cuestión, el equipo de Clementi considera un potencial de interacción tipo SCF-LCAO-MO *ab initio* con una base de gaussianas contraídas, centradas en los núcleos (58). Calculado dicho potencial en una red de puntos alrededor de una geometría fija de M (que en sus trabajos suele ser un aminoácido natural o una base purica o pirimidínica) para diferentes orientaciones de una molécula de agua, tratan de reproducirlo con un potencial tipo Lennard-Jones:

$$E_{int}(M,W) = \sum_i \sum_j V_{ij}(M,W) = \quad (2.84)$$

$$= \sum_i \sum_j \left(-A_{ij} / r_{ij}^6 + B_{ij} / r_{ij}^{12} + C_{ij} q_i q_j / r \right)$$

donde i es un átomo de M y j de W, y donde A, B y C son tres parámetros ajustables.

La aproximación de potenciales pares aditivos, por la cual se expresaría la E_{int} como suma de potenciales entre pares de átomos, despreciando términos que incluyan interacciones entre 3, 4..., etc átomos está

implícita en la ecuación 2.84.

Un mayor grado de generalidad y simplificación puede introducirse si se consigue asignar un potencial, o lo que es lo mismo, un conjunto de parámetros (A,B,C) a un determinado átomo de número atómico Z, de forma que el método de estudio de solvatación sea aplicable a moléculas para las que no se haya calculado antes la superficie de potencial de interacción SCF ^(57c).

Sin embargo, la generalización atendiendo únicamente a la naturaleza del átomo en cuestión resulta ser excesivamente simplificadora, pues no tiene en cuenta para nada el entorno del átomo dentro de la molécula M. Por ello, Clementi propone clasificar los átomos dentro de la molécula atendiendo a tres criterios que son el número atómico Z, la carga neta (CN) obtenida de acuerdo con las reglas del análisis de población de Mulliken ⁽⁵⁶⁾ y una magnitud desarrollada por Clementi y Routh ⁽⁵⁹⁾ y a la que llaman *estado de valencia orbital molecular* (MOVS : *Molecular Orbital Valence State*), que consideramos conveniente considerar aquí con cierta atención ⁽⁴⁸⁾.

El estado de Valencia OM (MOVS) tiene en común con el concepto de estado de valencia clásico, utilizado para describir ciertos aspectos de la estructura electrónica de las moléculas, el ser un estado ficticio, sin correspondencia experimental, que trata de reproducir la distribución y localización espacial de los electrones del átomo cuando éste está en la molécula, pero, y a diferencia de aquel, en presencia de los restantes átomos de la molécula a distancias de equilibrio de enlace. Según este criterio, el MOVS tendrá una distribución electrónica fuertemente direccional y que se reproduce para el mismo átomo con la misma hibridación de una molécula a otra, si bien la energía que le caracteriza no es transferible de una molécula a otra.

La energía del MOVS puede calcularse según este razonamiento: Como se sabe, dentro del formalismo de los OM, cada uno de estos se expande en una base de funciones centradas en los núcleos, denominadas en general OA. Los elementos de matriz del hamiltoniano monoeléctrico pueden considerarse mono, bi o tricéntricos, según se haga referencia en ellos directamente en el operador o a través de los OA, a 1, 2 ó 3 núcleos; los

elementos de matriz del operador bielectrónico r_{ij}^{-1} pueden llegar a ser tetracéntricos. Según esta clasificación, la energía total de la molécula puede descomponerse arbitrariamente como sigue:

$$E = \sum_A E(A) + \sum_{A,B} E(A,B) + \sum_{A,B,C} E(A,B,C) + \sum_{A,B,C,D} E(A,B,C,D) \quad (2.85)$$

siendo $A \neq B \neq C \neq D$.

O bien, con notación evidente:

$$E = E_1 + E_2 + E_3 + E_4 \quad (2.86)$$

En la expresión anterior E_1 representa la suma de energías de los átomos cuando forman parte de la molécula considerada. Cada término $E(A)$, $E(B)$, ... etc., es diferente de la energía del átomo en el estado fundamental, normalmente mayor (menos negativa), excepto para átomos fuertemente electronegativos. Son precisamente éstos los valores que se asignan al estado de valencia OM (MOVS) de los átomos A, B, ...etc. en la molécula M.

Como resultado de la forma en que se definen, tanto CN como MOVS dependen en cierta medida de la base adoptada al calcular la energía SCF de la molécula y además difieren en función del estado de valencia (hibridación) clásico asignable a los átomos en las moléculas consideradas.

Según todo lo dicho, la ecuación 2.84 se reescribe como

$$E_{int}(M,W) = \sum_i \sum_j V_{ij}^{ab}(M,W) = \sum_i \sum_j (-A_{ij}^{ab} / r_{ij}^6 + B_{ij}^{ab} / r_{ij}^{12} + C_{ij}^{ab} q_i q_j / r_{ij}) \quad (2.87)$$

donde los superíndices a y b indican *clases* de átomos. C_{ij} es siempre mayor que cero.

La clasificación de los átomos en *clases* se efectúa estudiando sus cargas netas CN y energías MOVS en 21 aminoácidos naturales y en las bases del ADN y representando en histogramas de frecuencias el número de veces que se reproducen los valores. El estudio de estos

histogramas y de los conjuntos de valores (A,B,C) para la interacción con el agua permite a Clementi y col. ^(57a,b) clasificar los átomos de H, C, N, O y S en 28 *clases* diferentes. Existe un algoritmo de aplicación general puesto a punto por Clementi para caracterizar los átomos dentro de las moléculas y calcular su MOVIS con un mínimo de condiciones impuestas *a priori* ⁽⁴⁸⁾.

2.2.3.3.2 Generalización al estudio de la interacción entre moléculas cualesquiera. Método de Fraga ⁽⁴⁹⁾

En esta variante del método de potenciales pares se amplía el trabajo de Clementi de modo que se disponga de potenciales para la interacción entre átomos pertenecientes a dos cualesquiera de las 28 clases definidas anteriormente. Se adopta para ello una expansión en r^{-n} para cada potencial par y los coeficientes de la expansión se parametrizan en base a resultados para E_{int} a nivel SCF.

$$E_{int}(A,B) = \sum_i \sum_j V_{ij}(A,B) \quad (2.88)$$

$$\begin{aligned} V_{ij} = & 1389.4168 q_i q_j / r_{ij} - 694.70838 (\alpha_i q_j^2 + \alpha_j q_i^2) / r_{ij}^4 - \\ & - 1516.0732 \alpha_i \alpha_j / \{ (\alpha_i / n_i)^{1/2} + (\alpha_j / n_j)^{1/2} \} r_{ij}^6 + \\ & + 4.184 c_i c_j / r_{ij}^{12} \end{aligned} \quad (2.89)$$

En la expresión anterior q_i representa CN, α_i polarizabilidad y n_i número efectivo de electrones (carga nuclear menos carga neta) del átomo i , valores que vienen determinados por la clase a la que éste pertenece. c_i es un coeficiente empírico a determinar en cada caso. Los coeficientes numéricos en la ecuación 2.89 son factores de conversión dimensionales de modo que V_{ij} vendrá dada en KJ mol^{-1} si α viene en Å^3 , c en $\text{Kcal}^{-1/2} \text{Å}^6 \text{mol}^{-1/2}$ y r_{ij} en Å .

La parametrización de la ecuación 2.89 se realizó en dos etapas. En la primera se adoptaron para q_i los valores promedio a partir de los obtenidos por Clementi para aminoácidos, purinas y pirimidinas. Según los valores de q_i así obtenidos, se interpolaron las polarizabilidades

en tablas preexistentes (60,61) . A continuación se obtuvieron los valores óptimos de α_i y de los productos $c_i c_j$ ajustando por mínimos cuadrados los valores de E_{int} en un rango dado de distancias interatómicas de cada clase de átomo con el H y el O del agua (que constituyen clases autónomas). Así, para el átomo de clase X, se obtienen valores para $c_X c_O$ y $c_X c_H$, de los cuales se selecciona, en base a la mínima repulsión, el valor correspondiente de c_X . En el momento del cálculo, se introduce un pequeño reajuste en las cargas de modo que su suma dé exactamente la carga total de la molécula considerada.

En las tablas 2.3 y 2.4 se presentan las clases de átomos y los parámetros que corresponden a cada una de ellas.

Como se desprende de las consideraciones efectuadas en el apartado 2.2.2.3, (ecuaciones 2.54-2.58), los términos de la ecuación 2.89 admiten, formalmente, ser interpretados como energía electrostática carga-carga predominante a rango largo (término en r^{-1}), energía electrostática carga-dipolo inducido y energía de dispersión de rango medio (términos en r^{-4} y r^{-6} respectivamente) y energía de repulsión por solapamiento de rango corto y muy corto (término en r^{-12}).

Sin embargo, por tratarse de un método empírico, la calidad de la E_{int} obtenida viene determinada fundamentalmente por la calidad de la E_{int} que se trata de reproducir. En este caso, los parámetros de la ecuación 2.89 tratan de ajustar superficies potenciales de interacción obtenidas a nivel SCF *ab initio* de suficiente calidad a juicio de los creadores del método pero que no considera (apartado 2.2.2.2) la energía de dispersión al no tener en cuenta la energía de correlación intermolecular, resultando de aquí, probablemente, la mayor deficiencia de la formulación. Como consecuencia los resultados obtenidos en aquellos casos en que sea previsible que la E^D es decisiva para la formación del complejo deberán considerarse con precaución. En cambio el método parece especialmente idóneo para aquellas interacciones que sean predominantemente electrostáticas. Cabe señalar que, por estar englobada en la energía SCF (Hartree-Fock), la contribución de transferencia de carga sí que es tenida en cuenta dentro de este tratamiento empírico.

Así, por ejemplo, Fraga ha comprobado que mínimos debidos a puentes de H, como los que se dan en los dímeros de los ácidos dicarboxílicos, son reproducidos por el método, si bien es cierto que aparece una

TABLA 2.3
Clases de átomos según Clementi y col. (57)

Atomo	Clase	Grupo	Observaciones
H ^a	23	SH	
	2	CH, CH ₂	metino y metileno
	3	CH ₃	
	16	CH, NH	anillo aromático (a.a.)
	1	NH ₂	
	4	OH	incluye COOH
C	6	CH ₃	
	21	CH ₂	α respecto a S
	7	CH ₂	
	17	CH	a.a.
	8	CH	metino
	28	C-CH ₃	a.a., α respecto al metilo
	14		a.a., sustituido o cerca de N
	19		a.a., unión de anillos, con C en α
	18	COH	alcohol o fenol (a.a.)
	25		a.a., con dos N geminales
	20		a.a., unión de anillos, con dos N geminales
	24		a.a., α respecto a NH ₂
	26	CO	
5	COOH		
N	13	CONH ₂	
	11	NH ₂	
	15		a.a., con H
	12		a.a., sin H
O ^a	9	OH	incluye OH en COOH
	10	COOH	
	27	CO	en anillo
S	22	SH	

a) H y O del agua forman clases especiales designadas por w

tendencia al acortamiento de la distancia OH...H y a la subestimación de la energía de estabilización (49).

La aplicación del método a sistemas en que el solapamiento π-π puede ser determinante, tales como los dímeros del etileno, benceno,

TABLA 2.4

Cargas efectivas, polarizabilidades efectivas (\AA^3) y coeficientes c_i ($\text{Kcal}^{1/2} \text{\AA}^6 \text{mol}^{-1/2}$)

Atomo	Clase	q_i	α_i	factor ^a corrector	c_i
H	23	0.060	0.42	0.85	69.3
	2	0.204	0.36		162.0
	3	0.205	0.36		22.3
	16	0.253	0.34		131.0
	1	0.266	0.33	0.35	1.28
	4	0.404	0.29	0.95	5.53
	w	0.311	0.32	0.90	5.47
C	6	-0.608	3.60		536.0
	21	-0.503	3.20	0.10	21.2
	7	-0.383	2.75	0.10	508.0
	17	-0.218	2.20		948.0
	8	-0.135	2.00		362.0
	28	-0.090	1.90		72.0
	14	-0.078	1.90	0.10	234.0
	19	-0.032	1.80	0.10	13.4
	18	0.008	1.70		186.0
	25	0.012	1.70		439.0
	20	0.187	1.45	1.00	1646.0
	24	0.310	1.30	2.60	982.0
	26	0.423	1.20		385.0
5	0.511	1.10		667.0	
N	13	-0.630	2.35		1111.0
	11	-0.554	2.10	0.15	245.0
	15	-0.473	1.90	0.95	998.0
	12	-0.317	1.50		362.0
O	9	-0.539	1.45	0.21	555.0
	10	-0.409	1.25		476.0
	27	-0.380	1.20	0.80	268.0
	w	-0.622	1.65	0.95	548.0
S	22	0.123	3.15	0.35	1035.0

a) El valor final de la polarizabilidad se obtiene multiplicando ésta por el factor corrector. Si no se indica, se toma igual a 0.1 .

naftaleno, etc. , obtiene resultados que son satisfactoriamente compatibles con los *ab initio* disponibles, en especial en lo que a configuraciones geométricas más estables se refiere. Son de resaltar los excelentes resultados cuantitativos obtenidos en la E_{int} entre estas molé-

culas de hidrocarburos y sus cationes correspondientes, que se correlacionan muy bien con los datos experimentales cuando se dispone de los mismos (tabla 2.5)

TABLA 2.5

E_{int} (Kcal mol⁻¹) de algunos dímeros de hidrocarburos y sus cationes (49).

Hidrocarburo	Dímero	Dímero catión	E_{int} exptal.
Etileno	-2.1	-17.5	-
Benceno	-6.3	-35.1	-38.6
Naftaleno	-14.2	-56.0	-57.9
Tetrametiletileno	-39.3	-76.8	-

La aplicación del método a problemas bioquímicos está dando también resultados esperanzadores.

2.2.3.3.3 Búsqueda sistemática de mínimos en la superficie potencial de interacción

El potencial de interacción calculado con las ecuaciones 2.88 y 2.89 es suficientemente simple como para permitir el cálculo repetido necesario si se quiere optimizar la posición relativa de los dos subsistemas A y B, supuestos rígidos, de modo que la E_{int} sea mínima. Por otra parte, permite el cálculo sencillo del gradiente de la energía respecto a coordenadas espaciales, por lo que el método de optimización adoptado es del tipo de cálculo analítico del gradiente y movimiento acelerado a lo largo de las direcciones de máxima pendiente (*steepest-descent method*) (62).

La posición relativa de la molécula B, única que se desplaza, respecto al sistema de coordenadas de A, fijo y centrado en su c.d.m., puede expresarse con seis parámetros, tres traslaciones y tres rotaciones, que definen la posición y orientación de los ejes coordenados, centrados en el c.d.m. de B, y solidarios con dicha molécula (63). Estos

parámetros serán $(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$ los desplazamientos a lo largo de los ejes X, Y y Z, y (α, β, γ) las rotaciones en torno a los ejes X, Y y Z en este orden precisamente. Las rotaciones son positivas en sentido anti-horario cuando se mira desde el extremo positivo del eje hacia el origen.

Si se tienen en cuenta las ecuaciones 2.88 y 2.89, es evidente que

$$\text{grad } E_{\text{int}} = \sum_i \sum_j (\text{grad } V_{ij}) \quad (2.90)$$

y que V_{ij} es función de r_{ij} , que a su vez lo es de x_{ij}, y_{ij}, z_{ij} .

Por definición

$$\begin{aligned} x_{ij} &= x_j - x_i \\ y_{ij} &= y_j - y_i \\ z_{ij} &= z_j - z_i \end{aligned} \quad (2.91)$$

ecuaciones en las que solo varían durante el proceso de optimización las variables con subíndice j (de la molécula B), las cuales se calculan en función de los componentes del vector posición \vec{X} ($\Delta x, \Delta y, \Delta z, \alpha, \beta, \gamma$).

Por lo tanto, V_{ij} es función de \vec{X} , lo cual permite utilizar las componentes del gradiente de V_{ij} respecto a las 6 componentes de \vec{X} para modificar éstas proporcionalmente a aquéllas con el objeto de mover B en la dirección más adecuada en la hipersuperficie hexadimensional que consideramos representativa de la superficie de interacción A-B.

El cálculo de cualquier posición de B se realiza en dos etapas separadas, la primera de ellas afectando a la rotación, y trasladando luego la molécula. La separabilidad de las variables de traslación y rotación simplifica mucho el cálculo del gradiente cuyas componentes se calculan según las ecuaciones siguientes:

$$(\text{grad } E_{\text{int}})_{\Delta q} = \frac{\partial E}{\partial \Delta q} = \sum_i \sum_j \frac{\partial V_{ij}}{\partial \Delta q} = \sum_i \sum_j \frac{q_{ij}}{r_{ij}} \frac{dV_{ij}}{dr_{ij}} \quad (2.92)$$

$$(\text{grad } E_{\text{int}})_p = \frac{\partial E}{\partial p} = \sum_i \sum_j \frac{\partial V_{ij}}{\partial p} \quad (2.93)$$

siendo

$$\frac{\partial V_{ij}}{\partial p} = \frac{dV_{ij}}{dr_{ij}} \frac{\partial r_{ij}}{\partial p} = \frac{dV_{ij}}{dr_{ij}} \sum_q \frac{\partial r_{ij}}{\partial q_{ij}} \frac{\partial q_{ij}}{\partial p} \quad (2.94)$$

donde q y p simbolizan a (x, y, z) y a (α, β, γ) respectivamente. De este modo, derivando la ecuación 2.89 que liga V_{ij} con r_{ij} , la relación trivial entre r_{ij} y sus componentes q_{ij} y la relación entre estas y las variables angulares, se obtienen ecuaciones comodamente adaptables al cálculo automático.

Cabe destacar que las variables lineales x_j, y_j, z_j se relacionan con las angulares por medio de la matriz de transformación T , producto de tres matrices de rotación según α, β y γ sucesivamente y en este orden

$$T = \begin{pmatrix} \cos\beta\cos\gamma & \text{sen}\alpha\text{sen}\beta\cos\gamma - \cos\alpha\text{sen}\gamma & \cos\alpha\text{sen}\beta\cos\gamma + \text{sen}\alpha\text{sen}\gamma \\ \cos\beta\text{sen}\gamma & \text{sen}\alpha\text{sen}\beta\text{sen}\gamma + \cos\alpha\cos\gamma & \cos\alpha\text{sen}\beta\text{sen}\gamma - \text{sen}\alpha\cos\gamma \\ -\text{sen}\beta & \text{sen}\alpha\cos\beta & \cos\alpha\cos\beta \end{pmatrix} \quad (2.95)$$

Esta matriz liga x_j, y_j, z_j con el conjunto x_j^0, y_j^0, z_j^0 de coordenadas del átomo j en una posición arbitraria de la molécula B en el espacio y que se adopta al inicio del cálculo automático.

La principal limitación del método viene ligada a la rigidez geométrica que impone a los subsistemas A y B. Sin embargo, es una herramienta estimable para obtener una apreciación teórica de la geometría que adoptarán, predominantemente, los complejos. La rigidez que impone la aromaticidad a las moléculas que la poseen ayuda a hacer más realistas los resultados cuando se buscan los mínimos en la superficie de interacción.

3. PROGRAMAS Y MEDIOS DE
CALCULO

3.1 INTRODUCCION

La realización práctica de cálculos con los métodos descritos en el capítulo 2 exige el empleo de ordenadores de cierta potencia y una programación lo más eficiente posible. Afortunadamente el programa de aplicación del método de Bertrán que hemos utilizado se ha basado en uno previo de Montañana y Nebot cuyo algoritmo de cálculo de la energía había sido muy bien optimizado para el uso con moléculas pequeñas, con lo cual sólo nos ha sido necesario introducir modificaciones para facilitar el manejo de moléculas grandes (20 o más átomos) que exigen un volumen de datos de entrada muy grande y para las que es costoso en tiempo calcular cada punto.

El programa para la aplicación del método de Fraga ha sido utilizado tal y como fué proporcionado por el autor con mínimas modificaciones, surgidas de la necesidad de acomodarlo a nuestras disponibilidades de memoria de *core*, eliminación de subrutinas redundantes y algunas modificaciones mínimas de entrada-salida. Puesto que este programa ha sido manipulado mucho menos que el anterior, no daremos una explicación detallada del algoritmo de cálculo del mismo, que por otra parte, resulta prácticamente de la aplicación directa de las ecuaciones 2.89 y 2.92-2.95.



3.2 PROGRAMAS INTER

3.2.1 Cálculo de las energías

A lo largo del presente trabajo hemos utilizado sucesivas versiones del programa INTER escrito por Nebot y Montañana ⁽⁶⁴⁾, en base a una versión anterior de Silla y Bertrán, adaptándolas para hacer más eficaz tanto el cálculo de las componentes de la E_{int} como la localización de los mínimos en cada plano $Z = \text{constante}$.

Todas las versiones utilizadas calculan los términos energéticos expresados por las ecuaciones 2.80-2.82 mediante el siguiente conjunto de expresiones:

$$EELT = \sum_I^{NATO1} \sum_J^{NATO2} \frac{CHAR1(I) * CHAR2(J)}{R(I,J)} \quad (3.1)$$

$$EPOL = EPOL1 + EPOL2 \quad (3.2)$$

siendo

$$EPOL1 = \sum_{IA}^{NEX1} \sum_I \sum_J (SUMC1(IA,I) * CHAR2(J)) / R(I,J) \quad (3.3)$$

$$EPOL2 = \sum_{IB}^{NEX2} \sum_I \sum_J (SUMC2(IB,J) * CHAR1(I)) / R(I,J) \quad (3.4)$$

$$EDIS = \sum_{IA} \sum_{IB} \sum_I \sum_J (SUMC1(IA,I) * SUMC2(IB,J)) / R(I,J) \quad (3.5)$$

Los subíndices I y J hacen referencia a los átomos de A y B respectivamente, y siempre se extienden entre los valores 1 y NATO1 (número de átomos de A) o NATO2 (número de átomos de B). CHAR1 y CHAR2 son cargas netas y R(I,J) la distancia lineal entre los núcleos I y J. Los índices enteros IA e IB hacen referencia a la monoexcitación electrónica correspondiente, extendiéndose entre 1 y NEX1 o NEX2 (número total de monoexcitaciones consideradas en A o B respectivamente).

Los productos de coeficientes que aparecen en las ecuaciones 2.80-2.82 se han organizado de forma que la operación de cálculo se simplifique al máximo.

Cada excitación IA en la molécula A corresponde a la promoción de un electrón en el OM KIA al OM virtual LIA. Ya que cada OM se expresa como CLOA, para cada OA K corresponde en KIA y LIA un coeficiente c. Cada átomo I contribuye con N1(I) OA a la base de la CLOA, de modo que la matriz SUMC1 se calcula como

$$\text{SUMC1}(IA, I) = \sum_I \sum_M^{N1(I)} c(KIA, K) * c(LIA, K) \quad (3.6)$$

y del mismo modo

$$\text{SUMC2}(IB, J) = \sum_J \sum_M^{N2(J)} c(KIB, K) * c(LIB, K) \quad (3.7)$$

M representa un contador de OA correspondientes al átomo I (o J), de modo que según éste pertenezca al primer o segundo periodo correrá entre 1 y 1 ó 4. Dados un I (o J) y M, el OM K queda perfectamente determinado.

3.2.2 Programas INTERSUM. Versiones

Las matrices SUMC1, SUMC2, CHAR1 y CHAR2 son variables intramoleculares, de modo que su valor, obtenido para cada molécula A y B por separado, no necesita calcularse cada vez que se modifica la posición relativa de ambas moléculas.

Las primeras versiones del INTER calculaban en cada ejecución independiente del programa las matrices SUMC1 y SUMC2, a partir de las funciones de onda CLOA. Este procedimiento es muy costoso si se aplica a la interacción entre moléculas grandes. Si además se considera un número grande de excitaciones, el consumo de tiempo de máquina se hace elevadísimo. Por esta razón Montañana dispuso una versión que llamó INTERSUM que utiliza como datos de entrada las matrices SUMC ya calculadas.

El programa INTERSUM permite calcular la E_{int} colocando sucesivamente la molécula móvil A en los nudos de una malla cuadrada de MAXX * MAXY puntos, de lado PARAM y que puede desplazarse una distancia PARAZ a lo largo del eje Z, calculando así un número MAXZ de planos paralelos.

En una versión modificada por nosotros, que llamamos INTERSUM/A , añadimos un mayor control en la posición inicial relativa, definida por los parámetros XOR, YOR, ZOR. Sobre esta versión hemos introducido abundantes modificaciones, dando lugar a la versión INTERSUM/B que, modificada nuevamente para eliminar el cálculo de los términos de EPOL y EDIS que corresponden a excitaciones IA (o IB) prohibidas por simetría, hemos denominado INTERSUM/B1.

Esta versión incorpora sobre la versión INTERSUM de partida las siguientes diferencias adicionales a las ya citadas:

1. Lee de ficheros permanentes independientes (en disco o cinta magnéticos) las variables que dependen de cada molécula. De este modo las matrices SUMC1 y SUMC2, así como las energías de excitación EEX1(IA) y EEX2(IB), se leen automáticamente y el cambio de una molécula interaccionante por otra se realiza con sólo asignar uno u otro fichero de datos.

2. Se leen, también de ficheros permanentes, las excitaciones IA e IB prohibidas por simetría. En el cálculo de los términos energéticos EPOL y EDIS se comprueba, antes de sumar cada término, si éste va a ser nulo, ahorrando un tiempo de cálculo apreciable.

3. De un fichero de ENTRADA se leen los datos variables de un cálculo a otro. Por ser pequeño, este fichero permite ser manipulado con facilidad.

4. Se ha introducido una rutina de búsqueda automática de mínimos en una red bidimensional, que modifica sucesiva e independientemente las variables X e Y de la molécula A en la dirección de mínima energía. En el caso de interacciones entre moléculas pequeñas esta rutina es poco útil, pero cuando el cálculo de cada punto es costoso, se logra un considerable ahorro de tiempo y esfuerzo de cálculo. Los detalles relativos a la rutina de optimización se recogen, junto con la versión INTERSUM/B1 en el apéndice A.

El proceso de búsqueda automática de mínimos puede acotar con mayor o menor precisión el mínimo en un nudo de una malla, pero la localización de otros mínimos (independientemente de cuál de ellos sea el mínimo absoluto en el dominio considerado⁽⁶²⁾) exige cálculos repetidos desde puntos de partida diferentes, que se han de realizar como ejecuciones independientes del programa.

Hemos elaborado una segunda versión INTERSUM/B2 que trata de acelerar la minimización a lo largo de cada coordenada ajustando una parábola a los tres primeros puntos seguidos que presenten convexidad hacia las E negativas. El uso de esta versión resultó poco práctico dándose un gran número de estimaciones falsas. Hemos encontrado más eficaz el cálculo con la versión B1 pero efectuando ejecuciones sucesivas reduciendo de una a otra el valor de PARAM. Así, el empleo sucesivo de valores 1.0 y 0.5 Å resultó ventajoso por más rápido y más seguro que el ajuste cuadrático arriba mencionado.

No hemos recurrido al método de gradientes por dos razones. 1. El cálculo se restringe a una malla cuadrada y, dado el tiempo necesario para calcular cada punto y la exigencia de intervención cada pocos puntos que esto exige, el cálculo se puede reconducir sin necesidad de un proceso automático. 2. Un método de gradientes no hubiera evitado tener que efectuar cálculos repetidos desde puntos de partida diferentes para tratar de descubrir el área de influencia de cada mínimo obtenido.

3.3 PROGRAMA DE SIMULACION TEORICA DE ASOCIACIONES MOLECULARES DE FRAGA

Los cálculos se han efectuado con el programa del autor del método adaptado para su ejecución en IBM 4331-2 y UNIVAC 1100, a partir de la versión original escrita para un AMDAHL 470V/8. Consta esencialmente de un programa principal que gobierna la lectura de ENTRADA y SALIDA de datos y resultados, y de una subrutina que controla el proceso de optimización, la cual a su vez llama a un conjunto de subrutinas que calculan la energía y las componentes del gradiente independientemente.

Como corresponde a la relativa simplicidad del método de cálculo, la entrada de datos es breve y el tiempo de cálculo es mucho menor que con el procedimiento descrito anteriormente para calcular con el método perturbacional. La entrada de datos incluye: 1. Carga total de la molécula, número atómico y clase de cada átomo, así como las coordenadas cartesianas respecto a un sistema de ejes arbitrario. El programa traslada el origen, tanto para la molécula fija (A) como para la móvil (B) a sus respectivos c.d.m. y redistribuye la diferencia de carga total y la que resulta de sumar las cargas asignadas como consecuencia de la clasificación de los átomos. 2. La posición inicial del c.d.m. de la molécula B respecto al de la molécula A, expresada por el vector posición hexadimensional (tres rotaciones y tres traslaciones). El programa puede generar automáticamente un conjunto de veintiséis posiciones de partida a partir de un parámetro posicional D. 3. Un conjunto de parámetros que gobiernan el proceso de minimización de la energía. Así, se ponen límites a cada *serie* (conjunto de variaciones de posición a partir de una posición inicial dada) que consisten en a) número máximo de *ciclos* que puede tener la serie, b) número máximo de cambios de posición (con éxito) por ciclo, c) número máximo de llamadas a la subrutina que calcula la E_{int} por ciclo.

Cuando se completa cada ciclo definido por los límites citados se obtiene como salida la E_{int} y el vector posición alcanzados, lo que permite conocer el progreso del proceso de optimización geométrica con la frecuencia que se desee.

Por último, se introducen como datos los valores límite que deter-

minan cuándo se han alcanzado las condiciones de mínimo, así como el valor inicial del factor de escala que actúa sobre las componentes del gradiente antes de modificar el vector posición. Este factor de escala, permite acelerar, aumentando o disminuyendo, la búsqueda de los mínimos al avanzar rápidamente cuando la pendiente es pequeña en una región extensa y evitando que el sistema quede atrapado en valles profundos y estrechos.

Cuando se acaba una serie, bien porque se han alcanzado las condiciones de mínimo, bien porque se ha superado el número de ciclos definido en la entrada, el programa da como salida el valor de la E_{int} en KJ mol^{-1} , la geometría del complejo A-B, los componentes del vector posición correspondiente y el valor del factor de escala en el momento de la detención del cálculo.

3.4 OTROS PROGRAMAS

Para la reorientación de las moléculas a partir de las coordenadas cartesianas ortogonales, obtenidas con ayuda del cálculo vectorial a partir de las coordenadas fraccionales cristalográficas, hemos utilizado el programa ATCOOR de Nordlander ⁽⁶⁵⁾, que fué puesto a punto a partir del listado del mismo. Las moléculas de flavina fueron orientadas de modo que la estructura *quasi*-plana isoaloxacínica quedara en el plano XY. Las condiciones de cálculo de este programa hicieron aconsejable utilizar el C14 como origen de coordenadas cartesianas. Las limitaciones del programa ATCOOR nos llevaron a construir un programa que permite la traslación y el posterior giro alrededor de los ejes X, Y y Z en el orden que se desee, condición necesaria para dar la mayor flexibilidad de rotación al sistema puesto que el giro sucesivo respecto a ejes ortogonales responde a un álgebra no conmutativa. Este programa, al que hemos llamado TRAGI ha sido utilizado repetidamente para modificar la posición inicial de la molécula móvil en los cálculos perturbacionales efectuados con el método de Bertrán.

Por último, los cálculos CNDO/2 e INDO se han realizado con el programa CNINDO de Dobosh ⁽⁶⁶⁾ y los cálculos CNDO/S con la versión de Jaffe CNDO/M ⁽⁶⁷⁾.

3.5 MEDIOS DE CALCULO

Para la realización del trabajo expuesto en esta memoria hemos tenido acceso a los ordenadores IBM 4331-2 de la Exma. Diputación Provincial de Valencia y el UNIVAC 1108 (recientemente cambiado por un 1100/81) del CCPD del Ministerio de Educación y Ciencia, de longitudes de palabra de 32 y 36 *bits* respectivamente, así como al mini-ordenador de 16 *bits* de longitud de palabra ECLIPSE C/350 del CIUV.

El programa de interacción semiempírico de Fraga se adaptó a cada uno de los ordenadores grandes, de modo que su ejecución se desarrolló indistintamente en uno u otro, aunque con mucha mayor velocidad en el ordenador del MEC, mucho más potente. La reproductibilidad de los resultados se aseguró hasta la sexta cifra significativa de la E_{int} , así como hasta la tercera en los parámetros de traslación y hasta la cuarta en los de rotación.

Dos de las interacciones estudiadas fueron calculadas por el profesor Fraga en el ordenador AMDAHL 470V/8 auxiliado con un procesador en punto flotante de matrices (*array processor*) AP-190L, del *University of Alberta Computing Centre*, Alberta (Canada), con la versión original del programa. Sus resultados fueron utilizados como patrón en la adaptación del programa a los ordenadores a nuestro alcance.

Los cálculos perturbacionales han sido realizados por etapas que, en muchos casos, implicaban al miniordenador ECLIPSE C/350 y al UNIVAC 1108 del MEC. Los primeros cálculos, efectuados con el programa INTER (versión numérica INTERNUM) se realizaron completamente en el ordenador UNIVAC.

Sin embargo, la mayor parte de las modificaciones introducidas en el programa INTERSUM así como los cálculos subsiguientes, que constituyen la gran mayoría de los cálculos perturbacionales efectuados, se han efectuado en el ordenador ECLIPSE C/350.

Describimos a continuación, brevemente, las etapas de este tipo de cálculo (figura 3.1)

Etapas I. Cálculos CNDO/M de las moléculas A y B, con salida a cinta de las funciones de onda, las 95 monoexcitaciones de menor energía y sus energías correspondientes. Esta etapa se realizó siempre en el UNI-

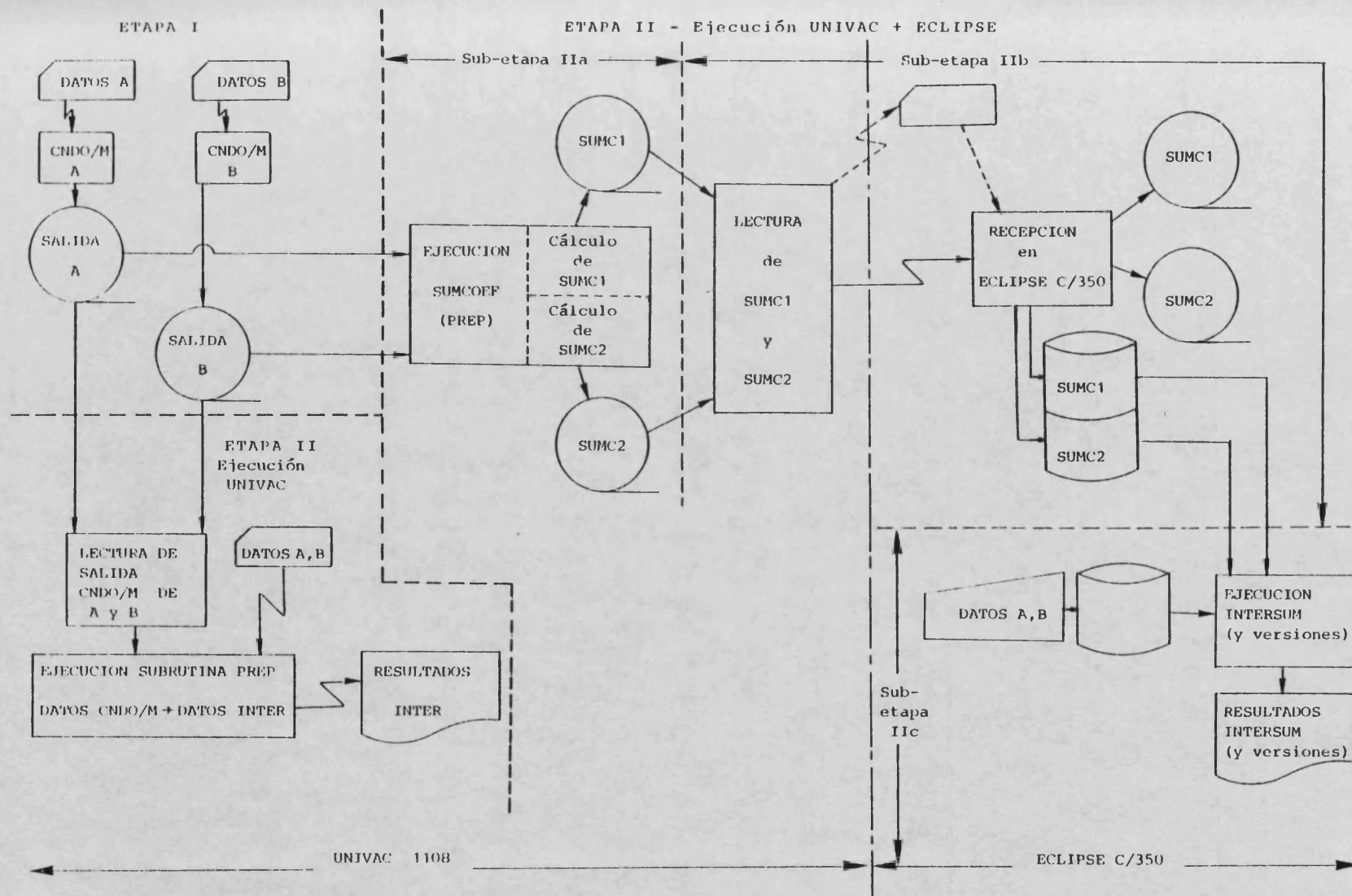


Figura 3.1. Diagrama de flujo de la ejecución del cálculo perturbacional completo. (---): Transmisión a larga distancia. (→): Transmisión a corta distancia.

VAC 1108.

La etapa II, que realiza el cálculo de interacción, se desarrolló en dos variantes, una de ejecución sólo en el UNIVAC, y otra, con tres sub-etapas, que utiliza el UNIVAC 1108 y el ECLIPSE C/350.

Etapa II - ejecución UNIVAC

En esta etapa se leen de las cintas magnéticas los resultados CNDO/M de la etapa I, se interpretan mediante la ejecución de una subrutina PREP y ejecuta el INTER leyendo de tarjetas perforadas los datos que controlan las posiciones relativas de las moléculas.

Etapa II - ejecución UNIVAC + ECLIPSE

Comprende tres sub-etapas.

Subetapa IIa. Cálculo de las matrices SUMC1 y SUMC2 haciendo uso del programa SUMCOEF, que interpreta los resultados de la etapa I leídos de las cintas magnéticas correspondientes. Ambas matrices se almacenan a su vez en ficheros permanentes soportados en cinta magnética. Toda esta sub-etapa se realiza en el UNIVAC 1108

Subetapa IIb. Transmisión de las matrices SUMC entre los ordenadores UNIVAC y ECLIPSE. Esta operación se realizó inicialmente mediante fichas perforadas y, más recientemente, mediante la conexión del miniordenador como terminal remoto del UNIVAC. Las matrices SUMC1 y SUMC2 se conservan en ficheros permanentes en disco y en cinta en el ECLIPSE C/350

Subetapa IIc. Etapa de cálculo de interacción en el miniordenador al que se introducen los datos de las excitaciones así como los parámetros que gobiernan la posición relativa de las moléculas desde una consola.

4. CALCULOS EN β -CARBOLINAS
Y FLAVINAS

4.1 PROPIEDADES MOLECULARES DE LAS β -CARBOLINAS

Los resultados que aparecen en este apartado constituyen un somero resumen de los obtenidos por Aulló y Tomás ^(10,68) en trabajos realizados en este Departamento de Química-Física, en parte con anterioridad y en parte simultáneamente al desarrollo del resto del trabajo que se resume en esta memoria. Su inclusión aquí obedece a un deseo de presentar ordenadamente algunas propiedades moleculares que han sido utilizadas en los estudios de interacción molecular que se exponen más adelante y de facilitar la comparación con las propiedades moleculares de las flavinas que, calculadas por nosotros con los mismos métodos (CNDO/2, INDO, CNDO/S), exponemos en el próximo apartado.

4.1.1 Geometría molecular de las β -carbolinas

La geometría que se representa en la figura 4.1 es la asumida por Aulló ⁽¹⁰⁾ y se mantiene fija independientemente de los sustituyentes que reemplacen a los H. La molécula se considera plana (simetría C_s).

Con esta geometría, que también hemos utilizado a lo largo de nuestro trabajo, el citado autor ha estudiado catorce derivados mono y bisustituídos utilizando como sustituyentes principales los grupos metilo ($-\text{CH}_3$), metoxi ($-\text{OCH}_3$) y amino ($-\text{NH}_2$).

Conviene aclarar que, ante la falta de datos experimentales de la β -carbolina o derivados suyos, la geometría aquí presentada fue asumida en base a datos experimentales de moléculas relacionadas (glicil-L-triptófano y piridina).

Hemos conservado esta geometría a lo largo de nuestro trabajo por varias razones entre las que destacan: 1. Las geometrías de los sustituyentes han sido optimizadas en base a esta estructura del núcleo β -carbólico (por Aulló). 2. Esta geometría ha probado ser de calidad suficiente para dar cuenta, en base a resultados teóricos, de un buen número de propiedades experimentales de las β -carbolinas entre las que destacaremos el espectro de absorción, pK en estado experimental y excitado, propiedades redox, actividad biológica (inhibición MAO), etc. ^(8,10,68).

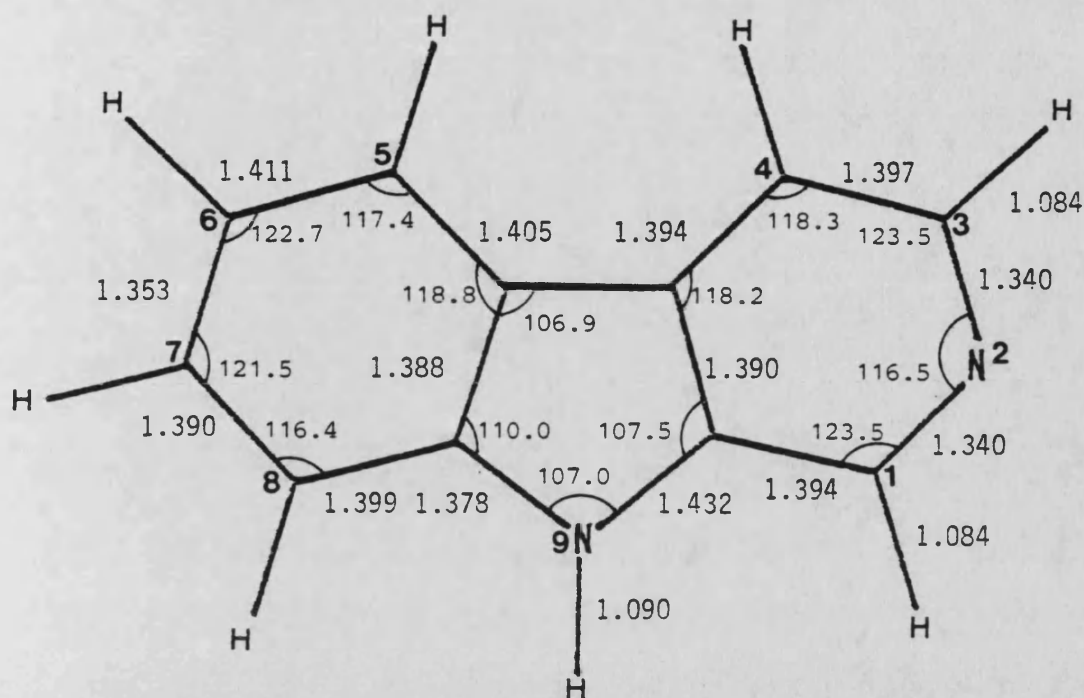


Figura 4.1. β -carbolina. Parámetros geométricos internos (Å y grados).
Las distancias C - H que no se indican valen 1.08 Å .

4.1.2 Propiedades electrónicas de las β -carbolidas

Resumimos brevemente los resultados de Aulló y Tomás obtenidos con INDO:

1. El OM HOMO (de naturaleza π) se distribuye de forma prácticamente simétrica respecto al plano YZ por toda la estructura tricíclica de la BC neutra, localizándose fuertemente en N9, y luego en C6, C8 y C1, C3. Con la protonación en N1, el HOMO deja de estar localizado parcialmente en el anillo piridínico concentrándose en el anillo bencénico.

2. Los sustituyentes considerados, excepto el $-\text{NH}_2$, no alteran de forma sensible la citada distribución.

3. El OM LEMO (π^*) también está muy distribuido por toda la molécula.

la neutra, pero en las formas protonadas (BCH⁺) el LEMO se concentra en el anillo piridínico.

4. Las mayores cargas residuales (de valencia) corresponden a los nitrógenos (N2 y N9), siendo del orden de -0.15 a -0.20 e. En las moléculas protonadas el defecto de carga se reparte casi uniformemente por toda la molécula. En caso de sustitución la carga neta disminuye en las posiciones sustituidas y aumenta en las posiciones orto respecto a ellas.

5. En la tabla 4.1 se recogen los potenciales de ionización (I) y electroafinidades (EA) verticales de algunas β -carbolinas sustituidas, obtenidas aplicando el teorema de Koopman ⁽⁶⁹⁾ según el cual

$$I = -\epsilon_{\text{HOMO}} \quad (4.1)$$

$$EA = \epsilon_{\text{LEMO}} \quad (4.2)$$

TABLA 4.1

Potenciales de ionización (I) y electroafinidades (EA) verticales, en eV, de algunas β -carbolinas ⁽¹⁰⁾. Método INDO

Molécula	Forma neutra		Forma protonada	
	I	EA	I	EA
BC	10.08	3.01	14.74	-3.70
1Me-BC	9.92	2.96	14.53	-3.51
6Me-BC	9.87	2.99	14.26	-3.66
8Me-BC	9.93	2.91	14.30	-3.69
6MeO-BC	9.61	2.86	13.70	-3.73
8MeO-BC	9.56	2.98	13.63	-3.70

Dentro de la aproximación empleada, puede comprobarse la alta EA positiva (ausencia de electroafinidad) en las β -carbolinas neutras.

6. El espectro teórico calculado con el método CNDO/S permite una adecuada interpretación del espectro experimental caracterizado por tres bandas predominantes que aparecen a 340-350 nm (banda I), 280-300 nm (banda II) y \sim 230 nm (banda III) para la especie básica. Todas ellas se atribuyen a transiciones $\pi\pi^*$, asignándose un hombro en el lado azul de la banda II (formas básicas solamante) a una transición $n\pi^*$.

4.2 PROPIEDADES MOLECULARES DE LAS FLAVINAS

La LF es un buen modelo, a priori, de la RF que a su vez es la flavina que aparece formando parte de los grupos prostéticos (FMN, FAD,...) de las flavoproteínas. En efecto, aparte de presentar el mismo esquema de metilación en el anillo bencénico, la LF presenta otro grupo debilmente dador electrónico (otro metilo) enlazado al N10.

Hemos efectuado cálculos CNDO/2 e INDO de ambas moléculas (LF y RF) con el fin de confirmar teóricamente que la elección de la LF en nuestros estudios de interacción está justificada, ya que los cálculos sobre la RF encontrados en la bibliografía ⁽⁷⁰⁾ nos proporcionaron una información muy restringida en este sentido.

4.2.1 Geometría molecular de las flavinas

A diferencia de lo que ocurre con las β -carbolinas, la información experimental y teórica sobre la estructura de los derivados de la IA y de la aloxacina (tautómero 1H,3H) es muy abundante en la bibliografía. La estructura cristalina de diversos derivados flavínicos ha sido estudiada en sus diferentes grados de oxidación ⁽⁷¹⁾ si bien en este trabajo hemos centrado nuestro interés en la forma oxidada. Existen datos muy completos obtenidos por difracción de rayos X de las estructuras cristalinas de la 10-metil-isoaloxacina (10-Me-IA) ⁽⁷²⁾ y de cristales del bromohidrato dihidratado de la misma sustancia ⁽⁷³⁾. También se ha estudiado la 3-metil-lumiflavina (3-Me-LF) ^(74,75) y existen datos completos sobre la estructura de los cristales de bromohidrato monohidratado de riboflavina ⁽⁷⁶⁾.

Los datos relativos al anillo isoaloxacínico obtenibles a partir de los trabajos citados forman un conjunto coherente tanto en longitudes de enlace como en lo que a ángulos se refiere. De todos estos trabajos se desprende que la estructura tricíclica es *quasi*-plana, es decir, con ligeras desviaciones de la planaridad. Destaca la semejanza de los resultados obtenidos independientemente por Wang y Fritchie ⁽⁷²⁾ y por Norrestam y Stensland ⁽⁷⁵⁾.

La geometría que hemos utilizado a lo largo de nuestro trabajo para la LF corresponde a la propuesta por Tanaka y col. ⁽⁷⁶⁾ para la RF. Hemos adoptado esta geometría tras comprobar que otra muy similar obtenida a partir de los resultados de Norrestam y Stensland daba resultados totalmente comparables al calcular la estructura electrónica tanto con INDO como con CNDO/2. Por otra parte, la adopción de una geometría que ha sido obtenida para la RF nos permite comparar directamente el efecto del grupo D-ribitil calculando ésta.

Para el grupo metilo introducido en N10 en sustitución del radical D-ribitil, se adoptaron las distancias y ángulos correspondientes al metilo que aparece en idéntica posición en la geometría estudiada por Norrestam y Stensland.

Las coordenadas cartesianas de los átomos se obtuvieron transformando las coordenadas fraccionales cristalográficas ⁽⁷⁷⁾ que fueron convertidas inicialmente en coordenadas ortogonales absolutas y luego reorientadas según se ha descrito anteriormente (capítulo 3).

Los ángulos de enlace y distancias más significativas de la LF se representan en la figura 4.2

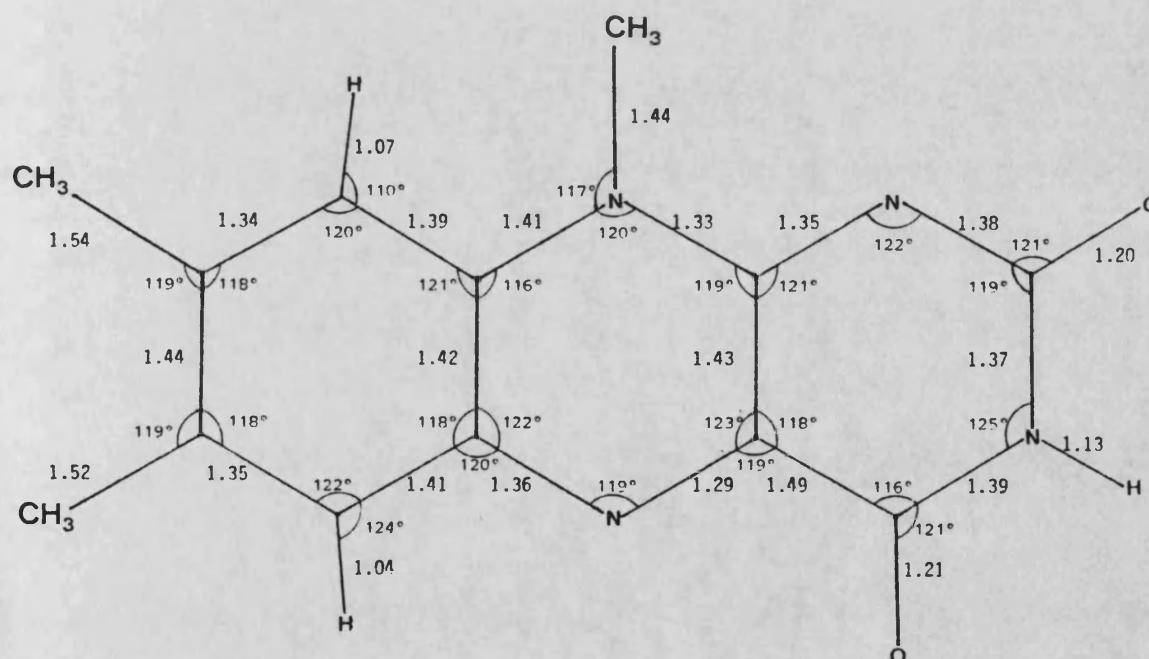


Figura 4.2. Flavinas. Parámetros geométricos internos ⁽⁷⁶⁾ (Å y grados).

En la tabla 4.2 se presentan las coordenadas cartesianas referidas al C14 del sistema cíclico para el sustituyente D-ribitol

TABLA 4.2

Coordenadas cartesianas del grupo D-ribitol de la RF referidas al C14 del sistema cíclico (Å)

Atomo	X	Y	Z
28 C1'	1.196	2.191	0.090
29 H-C1'	0.260	2.478	0.550
30 H-C1'	2.050	2.683	0.556
31 C2'	0.902	2.790	-1.282
32 O2'-C2'	1.998	2.439	-2.156
33 H-O2'	1.804	1.558	-2.656
34 H-C2'	0.032	2.332	-1.753
35 C3'	0.751	4.282	-1.219
36 O3'-C3'	1.961	4.818	-0.757
37 H-O3'	1.927	5.773	-0.664
38 H-C3'	0.502	4.279	-2.280
39 C4'	-0.388	4.708	-0.359
40 O4'-C4'	-1.565	3.940	-0.696
41 H-O4'	-2.322	4.467	-0.431
42 H-C4'	-0.183	4.583	0.740
43 C5'	-0.724	6.205	-0.570
44 O5'-C5'	0.418	7.025	-0.470
45 H-O5'	0.827	7.385	0.321
46 H-C5'	-1.359	6.125	-1.434
47 H-C5'	-1.753	6.362	-0.346

Las coordenadas de los hidrógenos H30, H34, H37, H38, H41, H42 y H45 se han modificado acortando o alargando los correspondientes enlaces C-H u O-H de modo que se obtengan para los mismos las distancias "standard" ⁽⁷⁸⁾ $d(\text{C-H}) = 1.09 \text{ \AA}$, $d(\text{O-H}) = 0.96 \text{ \AA}$. Esta modificación se

introdujo al constatarse en los datos experimentales de Tanaka y col.⁽⁷⁶⁾ que existían importantes discrepancias (de hasta 0.4 Å) en las distancias C-H y O-H tanto con las citadas distancias "standard" como con los resultados cristalográficos obtenidos por Kim y col.⁽⁷⁹⁾ para el D-ribitol.

En la figura 4.3 se representa la cadena D-ribitílica. La conformación espacial de esta cadena ha sido objeto de estudio mediante el método PCILO (*Perturbative Configuratio Interaction using Localized Orbitals*)⁽⁸⁰⁾ habiéndose encontrado que dicho método predice para la molécula aislada una conformación muy similar a la determinada en las experiencias cristalográficas⁽⁸¹⁾.

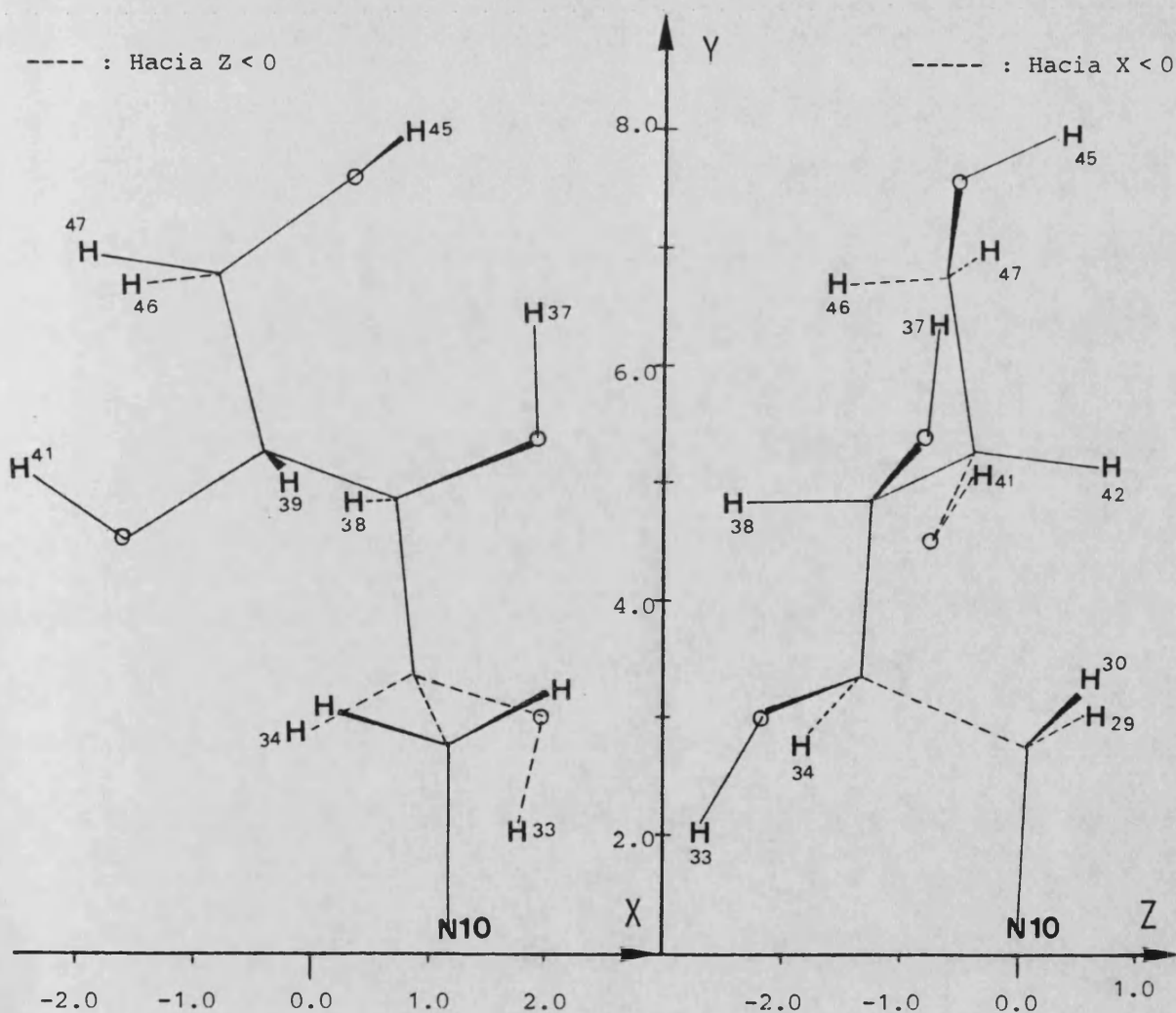


Figura 4.3. Sustituyente D-ribitil de la RF según Tanaka y col.⁽⁷⁶⁾

4.2.2 Propiedades electrónicas de las flavinas

Al igual que la geometría, la estructura electrónica dentro del modelo de OM del grupo isoaloxacínico ha sido objeto de numerosos estudios, de los que citaremos aquí los más significativos que han centrado su atención en los análisis de población, índices estáticos de reactividad, predicción de conformaciones más estables y características más notables de los OM (autovalores, localización, etc.) de las formas oxidadas y neutras, dejando aparte los cálculos en formas radicales o reducidas y en estados excitados. La estructura del espectro electrónico será objeto de atención en el capítulo 5 de esta memoria.

Existen en la literatura abundantes cálculos sobre la IA usando el método de Hückel y ω -SCF-MO (82-85), el método *extended* Hückel (EHMO) (85) y la aproximación π -electrónica de Pariser, Parr y Pople (PPP) (84,86-88). Algunos de los trabajos citados consideran el efecto de la sustitución de los H de la IA por grupos metilo (83,88). También han sido aplicados a la IA sin sustituir métodos que consideran la estructura σ de la capa de valencia tales como CNDO/2 e INDO (83,85), resultando especialmente significativa la excelente correlación entre las densidades π -electrónicas INDO y los desplazamientos químicos obtenidos por RMN de ^{13}C (89). Por último, los cálculos más exactos realizados hasta la fecha en la IA se han realizado con método *ab initio* usando una base 7s3p por Palmar y col. (90,91) que también han considerado la molécula N10-sustituida con un metilo.

Los cálculos más completos en la LF han sido realizados por Teitell y col. (92) utilizando el método MINDO/3 y por Dixon y col. (93) utilizando el método PRDDO (*Partial Retention of Diatomic Differential Overlap*) (94). En nuestra exploración bibliográfica solo hemos encontrado un cálculo sobre la RF efectuado por Teitell y Fox que hicieron uso del método MINDO/3 (70).

En la figura 4.4 aparecen los valores de las poblaciones electrónicas netas (cargas atómicas totales) INDO obtenidas para las moléculas de IA, 10-Me-IA, LF y RF en base a la geometría descrita anteriormente (76). En la figura 4.5 se recogen los valores de las cargas π -electrónicas correspondientes a los mismos cálculos.

Ambas figuras permiten apreciar como conforme se metila la IA se

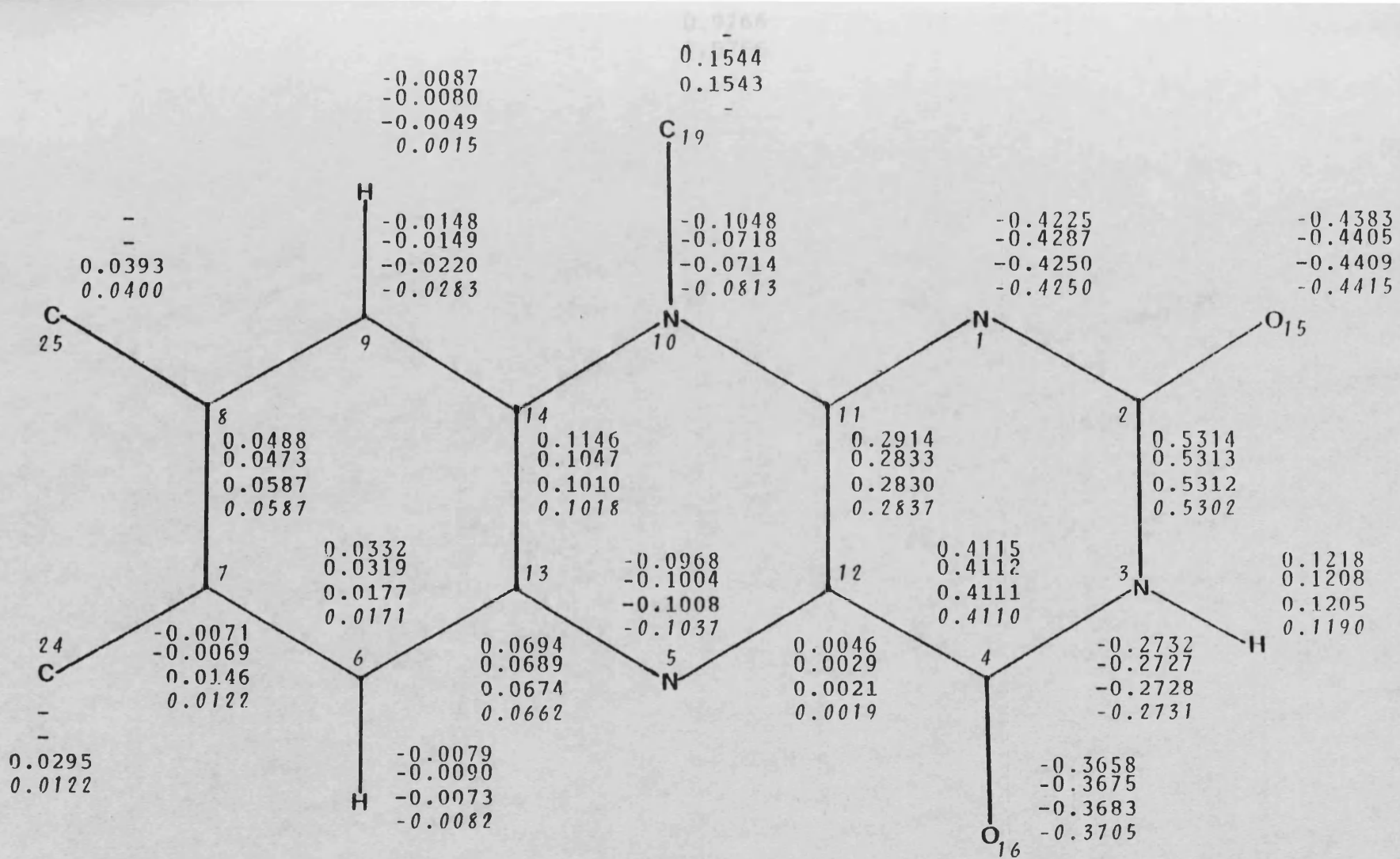


Figura 4.4. Densidades de carga INDO. De arriba a abajo: IA, 10-Me-IA, LF y RF.

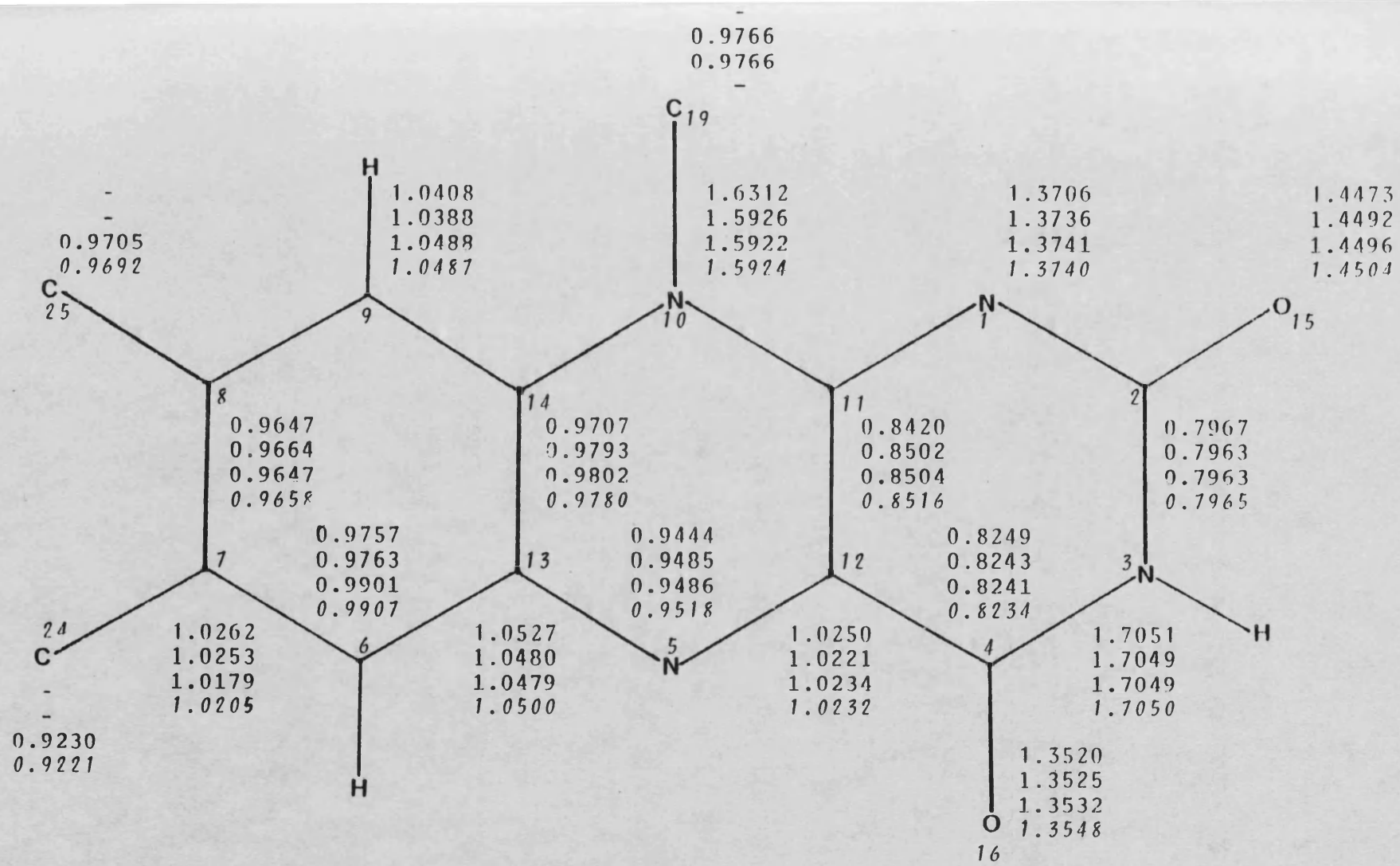


Figura 4.5. Densidades π- electrónicas INDO. V. pie figura 4.4.

logra un mayor acercamiento a la distribución de carga de la RF, lo cual sugiere, además, que el grupo D-ribitol actúa como si se adicionara otro metilo a la LF, de modo que su caracter dador electrónico es algo mayor que el del metilo.

Con el objeto de comparar los resultados INDO con otros cálculos efectuados en flavinas recientemente, en la tabla 4.3 presentamos las cargas totales sobre los átomos más significativos del núcleo isoaloxa-cínico obtenidas con diversos métodos.

TABLA 4.3

Poblaciones atómicas de 10-Me-IA según diversos métodos.

Atomo	Cálculos				
	INDO ^a	INDO ^b	<i>ab initio</i> ^c	MINDO/3 ^e	PRDDO ^f
N1	-0.43	-0.39	-0.36	-0.40	-0.27
C2	0.53	0.53	(0.55) ^d	0.71	0.24
N3	-0.27	-0.28	-0.45	-0.31	-0.32
C4	0.41	0.41	(0.47)	0.62	0.22
N5	-0.10	-0.09	-0.18	-0.01	-0.11
.....					
N10	-0.07	-0.10	-0.28	-0.05	-0.10
C11	0.28	0.29	(0.27)	0.26	0.18
C12	0.00	-0.02	(0.06)	-0.10	0.02
C13	0.07	0.06	(0.06)	0.01	0.02
C14	0.10	0.12	(0.14)	0.10	0.13
O15	-0.44	-0.43	-0.50	-0.57	-0.21
O16	-0.37	-0.39	-0.48	-0.57	-0.19

a) Geometría de Tanaka y col. (76)

b) Geometría Wang y col. (72)

c) Palmer y col. (91)

d) Entre paréntesis: estos valores hacen referencia a la molécula de IA

e) Teitell y col. (92)

f) Dixon y col. (93)

Se comparan los cálculos en 10-Me-IA por ser más abundante la información respecto a esta flavina que respecto a la LF o la RF. También se presentan las cargas calculadas por INDO usando una geometría alternativa lo cual permite apreciar la poca influencia de la misma en las cargas netas (calculadas con INDO) en estas moléculas.

Destacan en estos resultados la dificultad de los métodos MINDO/3 y PRDDO para reproducir las cargas *ab initio*, en especial en los grupos carbonilo que MINDO/3 polariza en exceso y PRDDO en defecto. El método INDO, tal como corresponde a la finalidad con que ha sido parametrizado, conduce a mejores resultados en este aspecto.

De las figuras 4.4 y 4.5 se sigue, indirectamente, que no cabe esperar diferencias espectaculares entre las funciones de onda calculadas para la RF y para flavinas más sencillas, ya que los análisis de población conducen a resultados similares. Destaquemos algunas características de la distribución de carga en las flavinas; en primer lugar, es notable la densidad electrónica en un amplio arco que comprendería los átomos N1-O15-N3-O16, con lo que hay que esperar un profundo mínimo electrostático en la zona de las X positivas, en especial en la zona próxima a N1-O15. En cambio, el N5, con una carga π deficiente en electrones y una carga σ de apenas -0.15 electrones, producirá en su entorno una escasa influencia electrostática. Queremos constatar aquí la singularidad del N5 que será objeto de especial atención cuando discutamos el espectro electrónico de las flavinas (capítulo 5).

Los OM frontera se encuentran esencialmente localizados a pesar de su naturaleza π -electrónica. Así, el INDO predice para la RF una localización del HOMO en N1 (33%), N10 (18%) y O15 (15%), y para el LEMO en N5 (25%) y C12 (14%).

Con ello, no tiene que extrañarnos que los índices de reactividad basados en la densidad electrónica y la densidad orbital frontera ⁽⁹⁵⁾ predigan como lugares de máxima probabilidad de sufrir ataque electrofílico N1, N10 y O15, excluyendo O16 y de máxima probabilidad de sufrir un ataque nucleofílico el N5 y el C12, lo cual está de acuerdo con la importancia de estas posiciones en la actividad biocatalítica de las flavinas ^(96,97).

En la tabla 4.4 figuran los momentos dipolares (μ) calculados para la LF y la RF según INDO.

TABLA 4.4

Momentos dipolares (D) de la LF y la RF según INDO

Molécula	μ_x	μ_y	μ_z	μ
LF	-8.03	0.89	0.26	8.08
RF	-11.53	3.51	2.32	12.27

Como se aprecia, el efecto de la distribución de cargas en los OH del sustituyente D-ribitol es importante en el momento dipolar, si bien la LF mantiene dos aspectos esenciales de esta propiedad en la RF. 1. La alineación a lo largo del eje X. 2. El valor no nulo de la componente z. Dadas las diferencias de magnitud entre los momentos eléctricos de ambas moléculas, habrá que tener presente que en las interacciones calculadas con LF, los efectos electrostáticos dipolares vendrán subestimados. Sin embargo, y a la vista de la distribución de cargas presentada en la figura 4.4 es razonable suponer que los efectos electrostáticos en los que participe localmente la estructura tricíclica de las flavinas no serán muy diferentes entre la RF y flavinas más sencillas.

En la figura 4.6 se representan las energías orbitales del HOMO y LEMO de la LF y la RF, que equivalen respectivamente a una estimación de I y AE (ecuaciones 4.1 y 4.2). Se acompañan las mismas energías en la BC y en los sistemas protonados LFH⁺ y BCH⁺, también calculados con INDO por nosotros y Aulló⁽¹⁰⁾ respectivamente.

Puede estimarse que las flavinas neutras presentarán una capacidad dadora de electrones similar a la de las β -carbolinas, pero en cambio presentan una capacidad aceptora mayor, con lo que la transferencia de carga se podrá producir desde la β -carbolina hacia la flavina. Esta conclusión no se altera si ambas moléculas están protonadas. Tampoco se altera si se consideran otras β -carbolinas sustituidas (tabla 4.1). Sin embargo, señalaremos aquí que en interacciones de β -carbolina protonada (+) con LF neutra, como es lógico, el papel aceptor corresponderá a la especie protonada que es deficiente en carga, lo que se corresponde con la estabilización que sufren el HOMO y el LEMO en las especies

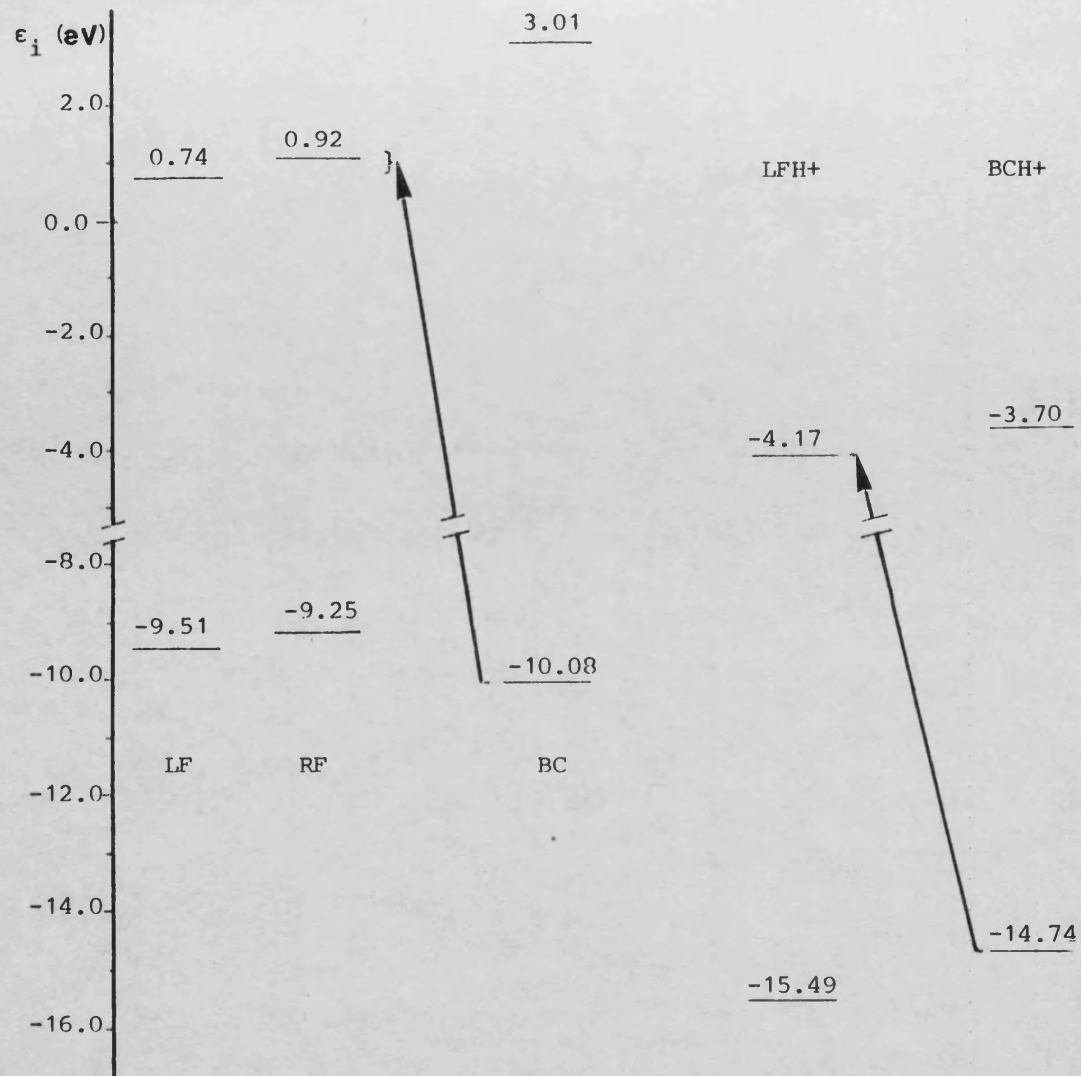


Figura 4.6. Energías INDO (eV) de los OM HOMO y LEMO de LF, RF y BC y los cationes LFH⁺ y BCH⁺. Las flechas indican el sentido más probable de la transferencia de carga.

cargadas.

Por todo lo anterior, consideramos que la LF es un modelo suficientemente aproximado para dar un tratamiento teórico adecuado a las interacciones RF - β -carbolina dado que la utilización de la molécula de RF nos resulta excesivamente costosa y dado que la interacción se plantea teniendo lugar entre los sistemas planos tricíclicos, que aparecen como totalmente comparables tanto experimental (capítulo 5) como teóricamente.

5. ESPECTRO TEORICO DE LAS
FLAVINAS

5.1 INTRODUCCION

Aunque son relativamente abundantes los cálculos sobre la estructura electrónica de las flavinas, los estudios realizados sobre su espectro han utilizado únicamente métodos π -electrónicos. Un repaso de la bibliografía sobre los espectros experimentales y los cálculos efectuados en estas moléculas pone en evidencia que hay aspectos de interés que aun no están totalmente resueltos, tales como la detección experimental de las bandas $n\pi^*$ o el número de transiciones $\pi\pi^*$ que se detectan a longitudes de onda mayores de 260 nm. Por ello, hemos considerado que era de interés tratar de obtener la mayor información posible a partir del cálculo CNDO/S. Con el objeto de simplificar los cálculos y hacer más sencilla su interpretación, hemos efectuado la mayor parte de los que se citan en este capítulo sobre la flavina más sencilla, la IA.

5.2 ANTECEDENTES TEORICOS Y EXPERIMENTALES

Existe abundante información en la bibliografía sobre los espectros de absorción de flavinas diversamente sustituidas y en una gran variedad de condiciones. Así, la RF ha sido objeto de gran atención experimental (Witby, 1953⁽⁹⁸⁾ ; Koziol, 1965⁽⁹⁹⁾ ; Pencer y Radda, 1967⁽¹⁰⁰⁾ ; Edmondson y Tollin, 1971⁽¹⁰¹⁾ ; Sun y col., 1972⁽¹⁰²⁾ ; Drabent y Biallowicz, 1976⁽¹⁰³⁾).

Igualmente han sido estudiados los espectros de gran variedad de derivados de la IA obtenidos por diverso grado de metilación, incluidas la LF y 3-Me-LF^(102,104) . La influencia de diversos disolventes y condiciones del medio ha sido también establecida^(105,106) .

Abundan los cálculos utilizando la aproximación π -electrónica, tanto por el método de Hückel⁽⁹⁹⁾ como, sobre todo, con el método PPP. Así, las transiciones $\pi\pi^*$ de diversas flavinas fueron obtenidas con dicho método por Fox, 1967⁽¹⁰⁷⁾ , Kutin y Song, 1968⁽¹⁰⁸⁾ , Song, 1969, 1972^(85,88,102,109) y Grabe, 1972, 1974^(86,87) . Alguno de los trabajos citados aplicaron el método CNDO/2 a la IA^(87,109) . Más recientemente, se ha estudiado el efecto de la formación de puentes de hidrógeno y la influencia de los disolventes polares haciendo uso de versiones adaptadas del método PPP (Nishimoto, 1978, 1980^(110,111) y Nakano y col., 1978, 1979, 1980^(112a,b,c)).

Como consecuencia de todos estos trabajos disponemos de valiosa información referente al espectro UV-visible de las flavinas que podemos reunir en un conjunto de puntos.

1. El espectro UV-visible de las flavinas (y las flavoproteínas) consta esencialmente de tres bandas grandes, que aparecen a las longitudes de onda, λ , que se indican en la tabla 5.1

Una cuarta banda en torno a 220 nm ha sido referenciada por algunos autores para la RF en dioxano y en agua^(99,103) , pero la mayor parte de los trabajos experimentales se centran en las bandas citadas en la tabla 5.1 por las mayores prestaciones de las técnicas de absorción y fluorescencia en estas zonas del espectro.

TABLA 5.1

Principales bandas del espectro electrónico de absorción de las flavinas

Banda	región	λ (nm)
I	visible	440 - 450
II	UV-próximo	330 - 375
III	UV	270

2. La banda I presenta, en disolventes apolares, o en disolventes polares a bajas temperaturas (102,104,113) abundante estructura vibracional, detectada también en los espectros de emisión y excitación y que corresponde a un modo vibracional cuya frecuencia se ha establecido en 1250 cm^{-1} (105).

La figura 5.1 presenta el espectro de la RF y la LF en etanol a 77 °K tal como fue obtenido por Sun y col. (102).

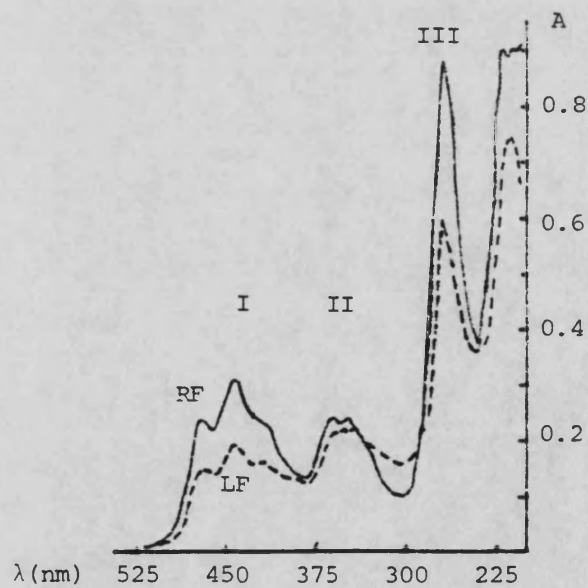


Figura 5.1. Espectro de RF (—) y LF (----) en etanol a 77 K . Sun y col. (102).

Puede apreciarse que, aparte de las diferencias en la intensidad de las bandas, las transiciones aparecen en las mismas longitudes de onda para ambas moléculas. La banda II también presenta estructura vibracional, aunque ha sido sugerido que pueda deberse a dos transiciones $\pi\pi^*$ (101).

3. En general, desde el trabajo de Sun y col. (102) se viene aceptando que las bandas experimentales I y II se deben, cada una, a una transición $\pi\pi^*$. Dichos autores se apoyaron para la asignación en sus cálculos π -electrónicos PPP, en el estudio de los espectros de fluorescencia (excitación y emisión) polarizados y en espectros de dicroísmo circular (DC) (101). También se han analizado estas bandas por su comportamiento frente a disolventes cada vez más polares (103), confirmando así su naturaleza $\pi\pi^*$.

En base a los cálculos teóricos π -electrónicos, la banda III también se ha venido asignando a una transición $\pi\pi^*$. El efecto de los disolventes sobre dicha banda resulta algo más ambiguo que en el caso de las bandas menos energéticas (103), pero también se asigna, a partir de los espectros de fluorescencia polarizada (108) a una sola transición $\pi\pi^*$.

Los cálculos SCF-PPP, que ajustan bastante bien los espectros experimentales, sugieren la existencia de una banda $\pi\pi^*$ muy débil en torno a 304 nm. En base a dichos cálculos y a la rápida variación del espectro de fluorescencia polarizada en dicha zona, se ha especulado mucho con la existencia de dicha banda (107, 114, 115).

Edmondson y Tollin sugirieron en 1971 (101), en base a su análisis del espectro de DC y la predicción teórica de esta pequeña transición que la banda experimental II podía deberse a dos transiciones $\pi\pi^*$, una de ellas a longitudes de onda entre 370-380 nm y otra en 330-345 nm.

Nakano y col. (112b) reproducen el efecto de los disolventes sobre el espectro de la 3-Me-LF haciendo uso de cálculos π -electrónicos asumiendo igualmente que la banda II se debe a dos sub-bandas y obteniendo la descripción de aquella, para el espectro obtenido en etanol, mediante tres transiciones $\pi\pi^*$, una de ellas con fuerza de oscilador calculada mucho menor que las otras dos. Sin embargo, los espectros de fluorescencia polarizada en diversas 3-Me-IA (con distintos grados de metilación) en la región de $\lambda > 300$ nm (104) parecen indicar que las

bandas I y II no se deben a más de una transición electrónica cada una de ellas.

4. La metilación del núcleo isoaloxacínico en diversas posiciones del anillo bencenoide, así como el número de grupos metilo sustituyentes influye en la posición de las bandas I y II. El efecto fue establecido inicialmente en base a cálculos π -electrónicos ^(88,109) poniéndose de manifiesto la importancia de las sustituciones en C7 y C8.

Los espectros experimentales obtenidos por Visser y Müller en 1979 de gran número de 3-Me-IA ponen de manifiesto que el efecto de desplazamiento hacia el rojo es más importante en la banda II que en la banda I, y que la metilación en la posición C8 produce incluso un corrimiento al azul de esta última ⁽¹⁰⁴⁾. La menor influencia de las sustituciones en N3 y N10 es puesta de manifiesto por el trabajo de Eweg y col. ⁽¹⁰⁵⁾. En agua, el corrimiento al rojo por efecto de la introducción de metilos en el anillo bencenoide de la 3,10-dimetil-IA puede ser de hasta 19 nm para la banda I, 53 nm para la II y 9 para la III.

5. La polaridad del disolvente presenta poca influencia en el máximo de absorción de la banda I, pero en la banda II el corrimiento al rojo puede alcanzar hasta 30 nm. En la tabla 5.2 se presentan algunos espectros experimentales de flavinas disueltas en diferentes medios.

Para señalar la posición de la banda I hemos elegido el máximo de absorción en todos los casos, aunque no corresponda exactamente con la transición 0-0 ⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, como en disolventes apolares la banda pierde su estructura vibracional, el efecto del disolvente sería más difícil de apreciar si utilizáramos la longitud de onda de la transición 0-0 cuando se conoce y el máximo (generalmente la transición 0-1) cuando no se conoce aquella.

Como consecuencia de lo señalado en este punto y el anterior, hemos utilizado como referencia para comparar los resultados teóricos con los experimentales las transiciones que aparecen en los disolventes lo más inactivos posible.

Hay que considerar que el efecto de los puentes de hidrógeno también perturba la posición de las bandas I y II ^(110,111), y que de nuevo es la banda II la más afectada ⁽¹⁰⁶⁾.

TABLA 5.2
Espectros experimentales de flavinas

Molécula	Disolvente	Bandas Exptles. (nm)				Ref ^a .
		I	II	III	IV	
RF	Dioxano	436	340	270	223	(103)
RF-tetrabutirato	Cl ₄ C	450	340	-	-	(101)
RF	Etanol (77°K)	445	360	270	223	(102)
RF	H ₂ O	447	375	265	220	(100)
3-Me-LF	Benceno	450	339	-	-	(112)
	Etanol	444	350	-	-	(112)
	Agua	444	369	-	-	(112)
3-Me-10-etil-IA	Benceno	440	328	-	-	(113)
	Etanol	435	332	-	-	(113)
	Agua	433	341	-	-	(113)

Teniendo en cuenta todo ello y puesto que los cálculos teóricos se realizan sobre moléculas aisladas, hemos adoptado como referencias experimentales las longitudes de onda λ que se indican en la tabla 5.3.

TABLA 5.3
 λ (nm) experimentales de referencia para los cálculos teóricos

Banda	LF	IA
I	450	440
II	340	330
III	270	270
IV	220	220

6. Aun cuando el núcleo aloxácínico presenta gran cantidad de heteroátomos, y dada la distorsión de la planaridad que muestran las geometrías experimentales (v. capítulo 4), las transiciones experimen-

tales $n\pi^*$ en el espectro electrónico de las flavinas resultan difíciles de localizar.

Ha sido materia de discusión si existe una transición $n\pi^*$ menos energética que la primera transición $\pi\pi^*$. Las experiencias de polarización no dan evidencia de más de una transición en la región 370-470 nm (105). Sin embargo, existen autores que sugieren la existencia de dicha transición en base al descenso de rendimiento cuántico relativo de fluorescencia en el lado rojo de la banda I (103). Recientemente ha vuelto a sugerirse la posibilidad de que la primera transición $\pi\pi^*$ oculte otra $n\pi^*$ en base a la *quasi*-degeneración de los OM más altos ocupados (1^{er} y 2^oHOMO) calculados con MINDO/3 (92), con lo cual la cuestión de esta primera transición $n\pi^*$ queda abierta.

La presencia de otras bandas $n\pi^*$ en el lado rojo de las bandas II y III tampoco está definitivamente zanjada. De nuevo las medidas de fluorescencia polarizada (102) y las experiencias de DC de Edmondson y Tollin (101) son incapaces de determinar la presencia de tales transiciones. Sin embargo, la disminución del rendimiento cuántico de fluorescencia medido por Drabent y Biallowicz (103) sugiere la existencia de transiciones $n\pi^*$ a longitudes de onda mayores que las de las bandas grandes II y III. Otros investigadores han sugerido la posible existencia de la transición $n\pi^*$ a $\lambda \approx 380$ nm en base a medidas de DC (116,117). Así pues, tanto la ubicación como la contribución real o no, de manera apreciable, que las bandas $n\pi^*$ puedan hacer al espectro de absorción de las flavinas consideramos que es un problema abierto que se encuentra en discusión.

7. Otro aspecto al que los investigadores han prestado gran atención es al ángulo de polarización entre las transiciones que contribuyen a las tres bandas características del espectro de absorción. El resultado más interesante obtenido con las primeras medidas de los espectros de polarización y a partir de los cálculos π -electrónicos es que las dos primeras transiciones no son perpendiculares sino que ambas se alinean en la dirección del eje mayor de la molécula (108). Sun y col. establecieron el ángulo entre las dos primeras transiciones ($\theta_{I,II}$), para la LF, en un valor aproximado de 20°, y en todo caso menor de 30°. La influencia de la metilación del núcleo isoaloxacínico en $\theta_{I,II}$ fue estudiada por Visser y Müller (104). Según dichos autores, los metilos sustituyentes influyen poco y el ángulo $\theta_{I,II}$ se sitúa entre 24 y 30°. A partir de las experiencias de ab-

sorción polarizada de Eaton y col. ⁽¹¹⁸⁾, y de medidas de fluorescencia polarizada, dicroísmo lineal eléctrico, y de dicroísmo lineal en FMN solubilizado en cristales líquidos laminares macroscópicamente alineados de monooctanoína y agua ⁽¹¹⁹⁾, Johansson y col. han podido determinar las direcciones absolutas de las tres primeras transiciones (bandas I, II y III) en el anillo isoaloxacínico. En la tabla 5.4 se dan los ángulos ϕ medidos, en sentido horario, desde el sentido negativo del eje Y (v. figura 1.2).

TABLA 5.4

Ángulos ϕ_i correspondientes a las transiciones $i=I,II,III$. (Johansson y col). (119)

<u>Banda i</u>	<u>ϕ_i</u>	<u>$\theta_{I,i}$</u>
I	58±4	-
II	97±3	39±3
III	119±2	61±6

Estos autores reconocen la contradicción de su resultado $\theta_{I,II} > 30^\circ$ con los de Sun y col., sin embargo no faltan cálculos teóricos que apoyen esta posibilidad ^(108,109). Más recientemente, Nakano ^(112c) establece, en base, a sus cálculos π -electrónicos con gran reproductibilidad del espectro experimental, que $\theta_{I,II}$ para la 3-Me-LF puede oscilar entre $11,4^\circ$ y $45,8^\circ$ (con ligera influencia del disolvente considerado).

5.3 CALCULOS CNDO/S. RESULTADOS Y DISCUSION

5.3.1 Asignación de las bandas

5.3.1.1 Transiciones $\pi\pi^*$

Los cálculos realizados utilizando la geometría de Tanaka y col. (apartado 4.2.1) para la LF resultaron realmente desalentadores. En la tabla 5.5 se presentan las transiciones $S_0 \rightarrow S_j$ entre el estado fundamental y los estados singletes excitados π calculados dejando interaccionar 30 y 95 configuraciones.

Pueden apreciarse discrepancias de hasta 86 nm en la predicción de la posición de la primera banda. Por otra parte, la ampliación de la base de configuraciones solo supone una ligera disminución de los desplazamientos $\lambda_{exp} - \lambda_{calc}$. En la tabla 5.5 hemos recogido todas las transiciones ($\pi\pi^*$) calculadas por encima de 200 nm, así como las fuerzas de oscilador teóricas (f) de las mismas y los ángulos de polarización (ϕ) de cada transición, medidas como se indicó más arriba (apartado 5.2).

Los cálculos realizados con otras geometrías experimentales (apartado 4.2.1) dieron resultados sustancialmente idénticos, por lo que no daremos una recopilación de los resultados obtenidos. La semejanza general de los resultados que se obtienen al calcular el espectro utilizando diversas geometrías, construidas a partir de estructuras cristalográficas de diferentes flavinas, ya se puso de manifiesto en los cálculos π -electrónicos (102,115).

La estructura electrónica calculada con MINDO/3 también resulta insensible a la geometría experimental utilizada (92).

Recientemente, Chalvet y col. (120), a partir de una revisión de la parametrización del CNDO/S, realizada con el objeto de mejorar los cálculos de derivados benzoquinónicos, han sugerido el uso del valor $\beta^0(0) = -30.0$ eV en lugar del que se viene utilizando como valor "standard", ($\beta^0(0) = -45.0$ eV).

El cálculo efectuado con la $\beta^0(0)$ de Chalvet, si bien desplaza las transiciones ligeramente hacia el rojo, produce solo una ligera modi-

TABLA 5.5

Transiciones $S_0 \rightarrow S_1$ tipo $\pi\pi^*$ calculadas con CNDO/S para la LF (λ en nm)

λ_{exp}	IC : 30 Configuraciones				IC : 95 Configuraciones				Asignación
	λ_{calc}	f^a	ϕ^a	Configuración (%) ^b	λ_{calc}	f	ϕ	Configuración (%)	
450	364	0.59	82.6	48→49 (92)	367	0.60	82.8	48→49 (92)	I
340	290	0.10	90.4	47→49 (63) 48→50 (16) 48→51 (11) 47→50 (5)	292	0.08	89.9	47→49 (61) 48→50 (17) 48→51 (12)	II
270	257	0.40	126.3	48→50 (48) 48→51 (25) 47→50 (14)	262	0.49	122.7	48→50 (57) 48→51 (20) 47→50 (10)	III
	251	0.23	127.3	47→49 (30) 48→50 (26) 45→49 (15) 48→51 (8) 47→50 (9)	254	0.12	127.5	47→49 (32) 48→50 (12) 45→49 (16) 48→51 (15) 47→50 (14)	
	235	0.21	135.2	45→49 (64) 48→51 (18)	238	0.19	130.2	45→49 (65) 48→51 (17)	
220	216 ^c	0.05	131.6	43→49 (31) 48→52 (49)	218 ^c	0.02	87.4	48→52 (68) 46→50 (5) 47→51 (5)	IV
	205 ^c	0.27	74.5	48→51 (8) 47→50 (19) 41→49 (49) 46→50 (8)	206 ^c	0.88	72.4	48→51 (23) 47→50 (53) 45→50 (5)	V
	204 ^c	0.61	71.4	48→51 (17) 47→50 (39) 41→49 (23) 46→50 (5)					

a) V. texto.

b) % = al cuadrado del coeficiente ICx100. Solo se incluyen transiciones con % \geq 5c) Algunas de las transiciones no son $\pi\pi^*$ puras debido a la existencia de OM mezclados σ, π .

ficación del espectro calculado con la geometría experimental. En la figura 5.2 representamos las transiciones $\pi\pi^*$ calculadas con la parametrización de Ellis y col. ⁽¹²¹⁾ y la de Chalvet (sólo transiciones con $f > 0.05$).

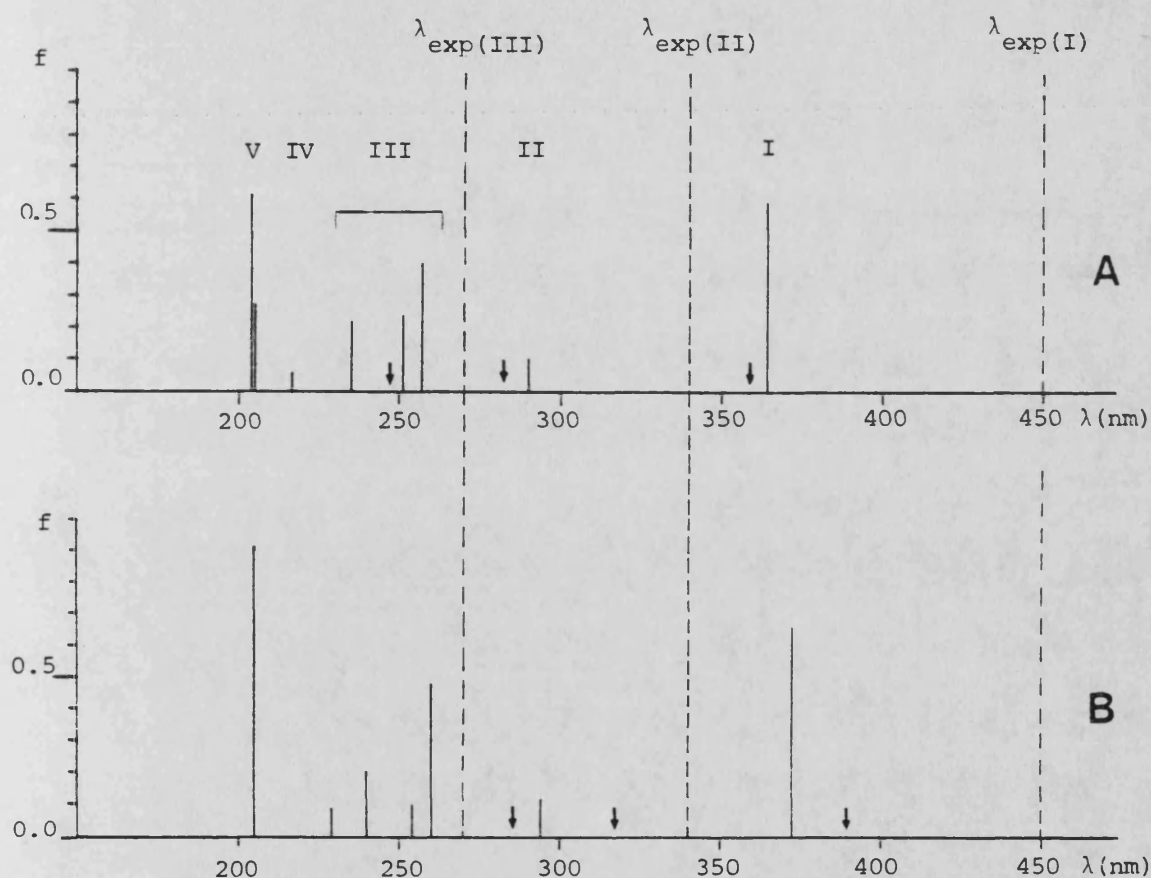


Figura 5.2. Espectro CND0/S de la LF. (IC : 30 configuraciones). A: Parámetros "standard" (121). B: Parámetros de Chalvet y col. (120). \downarrow : Transiciones $\pi\pi^*$. (----): Transiciones experimentales.

Eweg y col. (122) han demostrado que el método CNDO/S, con la mencionada parametrización "standard" de Ellis y col., predice potenciales de ionización I sistemáticamente elevados para las flavinas, y atribuyen en parte este efecto a las limitaciones del método aproximado, que se verían aumentadas por la distribución no uniforme de carga que exhibe el núcleo isoaloxacínico. Con el objeto de comprobar de forma rápida si la causa de los deficientes resultados obtenidos se podía relacionar con el efecto observado por los citados autores, hemos calculado con CNDO/S-CI la molécula de lumacina (2,4(1H,3H)-pteridinadiona), LZ. Esta molécula (figura 5.3) se diferencia de la Isoaloxacina en la ausencia del anillo bencenoide, pero conserva en cambio el sistema conjugado $N5 = C - C = N10$ y el sistema $OC - NH - CO$ tan característico de las flavinas, así como todo el sistema heteroaromático de aquellas.

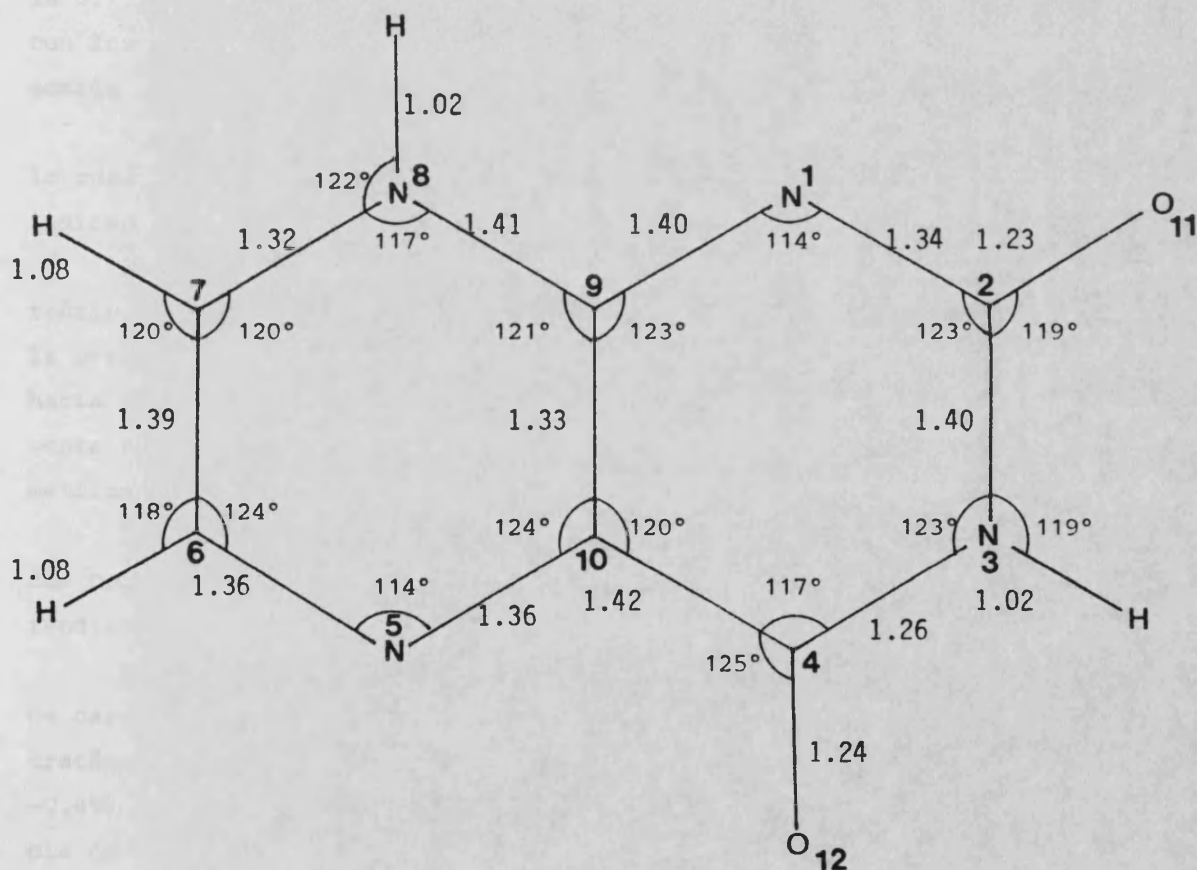


Figura 5.3. Lumacina. Numeración de los átomos y parámetros geométricos internos (Å y grados)

El nombre lumacina se aplica estrictamente al tautómero (1H,3H) de la 2,4-pteridinadiona, análogo de la aloxacina. A lo largo de esta memoria se sobreentiende en todo momento que se habla del tautómero (3H,8H) que es el que se ha estudiado por ser el análogo de la IA.

Como geometría molecular se asumieron un conjunto de valores a partir de datos cristalográficos para moléculas relacionadas tales como el uracilo (2,4(1H,3H)-pirimidinadiona) y la pteridina (123,124), tomando valores "standard" para los restantes parámetros geométricos.

El espectro de la LZ es bien conocido y consta de dos grandes bandas, en las regiones 406-415 nm (banda I) y 255-265 nm (banda II). Esta segunda banda presenta un hombro hacia longitudes de onda mayores (entre 275 y 280 nm) (102,107,117). Hemos adoptado como valores de referencia experimentales los de Sun y col. (102) obtenidos en etanol a 77°K para la 6,7,8-trimetil-LZ. En la tabla 5.6 se indican dichos valores junto con los resultados obtenidos con el cálculo CNDO/S con la geometría asumida de la figura 5.3.

Conviene indicar que la geometría asumida es totalmente plana, lo cual facilita el análisis de las transiciones $\pi\pi^*$ (únicas que se indican en la tabla 5.6).

Resulta notorio que a pesar de la geometría asumida, el espectro teórico reproduce bastante bien el experimental. Debe tenerse en cuenta la presencia de factores, en el espectro experimental, que desplazarían hacia el rojo las bandas electrónicas, tales como la polaridad del disolvente capaz además de formar puentes de hidrógeno o la presencia de metilos sustituyentes que son dadores electrónicos.

La discrepancia entre los valores de f y la intensidad de las bandas podría corregirse probablemente con una geometría más ajustada y extendiendo la base de configuraciones interaccionantes.

Este sorprendente resultado no cabe achacarlo a que la distribución de cargas de la LZ resulte más uniforme que en la LF, puesto que, aun tratándose de cargas CNDO/S, los grupos C=O están muy polarizados (+0.41, -0.49) y (+0.38, -0.49), en tanto que se mantiene la importante diferencia de cargas entre el N1 (-0.41) y el N5 (-0.14).

Con el ánimo de comprobar si la falta de planaridad de la molécula de LF afectaba de forma importante a la energía de las transiciones $\pi\pi^*$, hemos realizado cálculos del espectro de IA con diversas geometrías.

TABLA 5.6

Transiciones $S_O \rightarrow S_J$ tipo $\pi\pi^*$ calculadas^a con CNDO/S para la LZ
(λ en nm)

λ_{exp}	λ_{cal}^b	f	ϕ	Configuración (%)
415	392	0.51	84.4	30→31 (99)
280(h) ^c	269	0.28	138.0	30→32 (85) 28→31 (7)
265	250	0.14	156.0	30→32 (5) 28→31 (91)
	222	0.12	21.6	25→31 (90) 30→33 (8)

a) Solo se indican las cuatro primeras transiciones

b) 25 configuraciones en la IC.

c) hombro

La primera de ellas, (geometría A) es la proyección en el plano XY de la geometría experimental de la LF, reemplazando luego los metilos en N10, C7 y C8 por átomos de H a distancias "standard" y en la dirección de los enlaces C-H. Otras dos geometrías han sido utilizadas en este trabajo para la IA. La geometría B la hemos obtenido ampliando la geometría asumida para la LZ mediante la adición de un anillo bencénico con distancias y ángulos de enlace "standard". Por último la geometría C se obtuvo mediante una optimización completa de la geometría B.

La optimización geométrica se llevó a cabo con el método de gradientes de McIver y Komornicki⁽¹²⁵⁾, de forma que se obtuviera la mínima energía INDO. Los cálculos se efectuaron con el programa GEOMIN de Purcell y Zapata⁽¹²⁶⁾. En la figura 5.4 se representan las geometrías internas A, B y C así obtenidas.

En la tabla 5.7 se presentan los resultados CNDO/S calculados con las geometrías A, B y C.

Las transiciones espectroscópicas $S_O \rightarrow S_J$ se han representado también en la figura 5.5. Los primeros cálculos IC con 25 configuraciones reve-

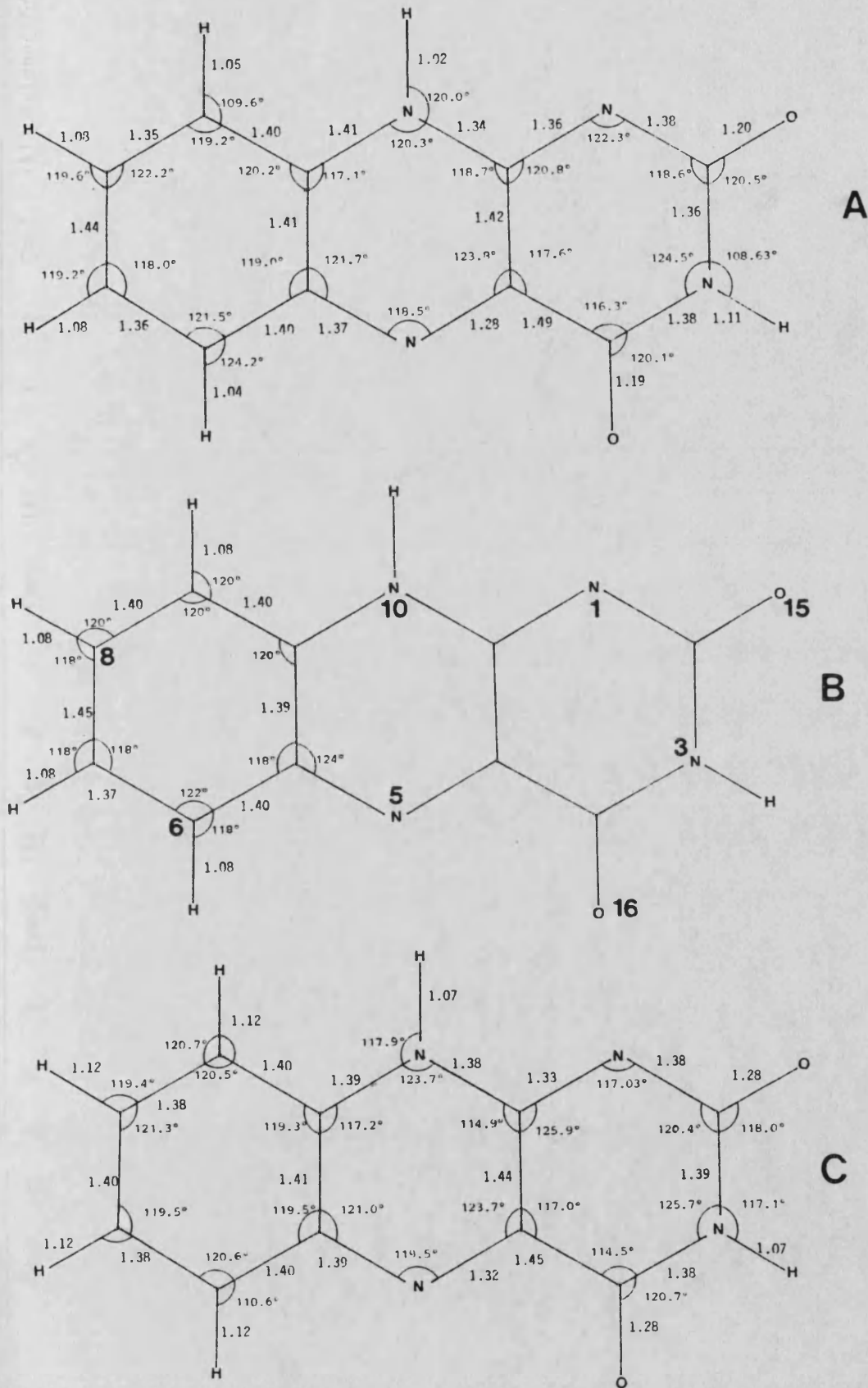


Figura 5.4. Geometrías internas A, B y C de IA. No se indican los datos del caso B que coinciden con LZ (figura 5.3).

λ_{exp}	Geom. A. 25 Config.				Geom. B. 25 Config.				Geom. B. 95 Config.				Geom. C. 25 Config.				Asignación
	λ_c	f	ϕ	Conf. (%)	λ_c	f	ϕ	Conf. (%)	λ_c	f	ϕ	Conf. (%)	λ_c	f	ϕ	Conf. (%)	
440	347	0.61	85.3	39→40 (98)	402	0.64	86.6	39→40 (97)	410	0.63	86.8	39→40 (96)	358	0.62	81.0	39→40 (97)	I
330	280	0.13	97.6	38→40 (70) 39→41 (14) 39→42 (9)	322	0.22	115.5	38→40 (92)	326	0.18	115.4	38→40 (90)	299	0.24	101.6	38→40 (86)	II
270	248	0.60	127.8	39→41 (72) 39→42 (12)	260	0.06	116.8	36→40 (53) 39→41 (37) 39→43 (5)	264	0.09	118.8	36→40 (42) 39→41 (46) 39→43 (5)	249	0.47	123.4	39→41 (66) 39→42 (16) 38→41 (9)	III
	241	0.00	-	38→40 (21) 36→40 (20) 39→42 (23) 38→41 (26)	254	0.48	133.5	36→40 (21) 39→41 (30) 39→42 (22) 38→41 (17)	258	0.26	129.1	36→40 (17) 39→41 (16) 39→42 (30) 38→41 (24)	247	0.02	165.0	38→40 (10) 39→41 (18) 37→40 (15) 39→42 (21) 38→41 (23)	
	224	0.27	141.4	38→40 (<5) 39→41 (<5) 36→40 (61) 39→42 (25)	248	0.08	149.5	36→40 (18) 39→41 (30) 34→40 (46) 39→42 (8) 38→41 (12)	253	0.17	144.4	36→40 (32) 39→41 (16) 34→40 (27) 39→42 (7) 38→41 (7)	230	0.31	146.7	39→41 (6) 37→40 (77) 39→42 (6)	
	216	0.05	151.0	36→40 (9) 34→40 (88)	236	0.05	166.7	34→40 (43) 39→42 (36)	241	0.06	148.1	39→41 (5) 34→40 (60)	222	0.01	111.8	39→42 (18) 34→40 (77)	
220	209	0.02	75.0	39→43 (81)	213	0.18	72.3	38→41 (13) 39→43 (68) 38→48 (8)	216	0.19	74.0	38→41 (13) 39→43 (64) 38→42 (7)	212	0.08	61.0	38→41 (7) 39→43 (73) 38→42 (12)	
	196	0.76	72.0	36→40 (5) 39→42 (28) 38→41 (54) 38→42 (5)	202	0.70	72.2	39→42 (28) 38→41 (42) 39→43 (8) 38→42 (8)	205	0.69	76.6	39→42 (26) 38→41 (24) 39→43 (12) 38→42 (8)	201	0.76	76.4	39→42 (27) 38→41 (49) 38→42 (6)	V

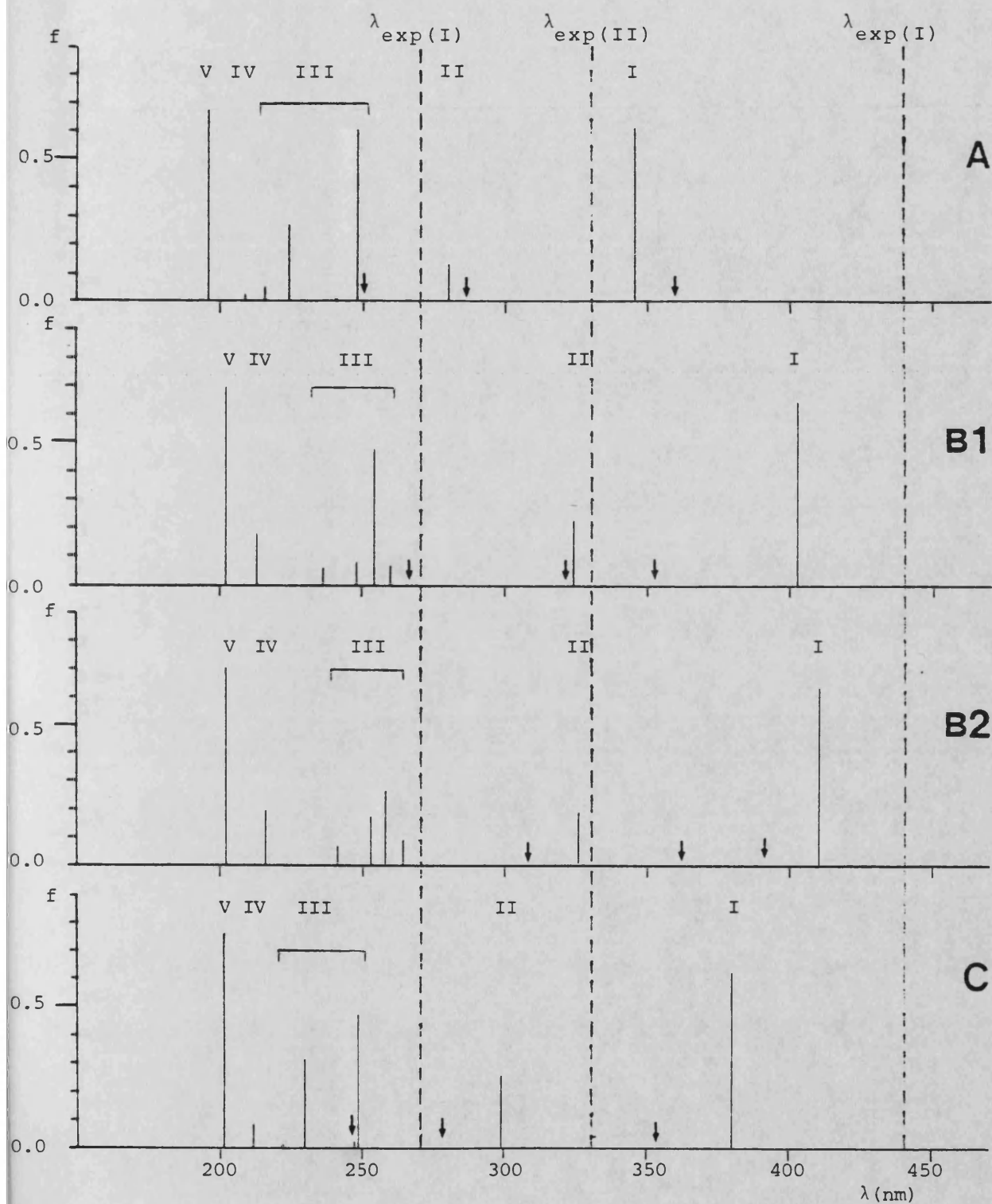


Figura 5.5. Espectro CNDO/S de la IA. A: Geometría A, 25 configuraciones. B1: Geometría B, 25 configuraciones. B2: Geometría B, 95 configuraciones. C: Geometría C, 25 configuraciones. \downarrow : Transiciones $n\pi^*$. (----): Transiciones experimentales.

laron que los resultados con la geometría B, derivada de la que habíamos asumido para la LZ anteriormente, daba un notable corrimiento al rojo de las transiciones, en especial de las dos primeras, en tanto que el simple hecho de planarizar la estructura experimental de la IA no producía ninguna mejora del espectro. La dependencia de éste con la geometría nos llevó a tratar de optimizar aquella. Como puede comprobarse en la figura 5.4 la geometría C, obtenida tras relajar la geometría asumida B se parece más a la geometría experimental, con lo que el espectro calculado con la geometría optimizada se ajusta peor al espectro experimental que el calculado con la geometría asumida (B). Por esta razón, hemos efectuado un cálculo adicional con 95 configuraciones en la geometría B.

Dado el desplazamiento que muestran las transiciones teóricas respecto a las experimentales y el gran número de transiciones $\pi\pi^*$ con valores de f calculado mayor de 0.1, la asignación de bandas no es fácil.

Sin embargo, contando con el espectro de la LZ, la información experimental sobre las bandas, los ángulos de polarización experimentales y con el análisis de las configuraciones que participan en cada estado excitado, hemos realizado la asignación que aparece indicada en la tabla 5.7 y en la figura 5.5.

Los aspectos más importantes de esta asignación son:

1. La banda I se asigna a un estado formado fundamentalmente por la configuración HOMO-LEMO.
2. La banda II se asigna, exclusivamente, a un estado mayoritariamente formado por la transición 2°HOMO-LEMO .
3. La banda III resulta, de acuerdo con nuestra asignación, de la transición a varios estados que se obtienen de una compleja interacción entre un conjunto de configuraciones en las que participan, de forma muy mezclada, transiciones $\pi\pi^*$ entre los OM HOMO- 2°LEMO , HOMO- 3^{er}LEMO , $2^\circ\text{HOMO-}2^\circ\text{LEMO}$, $3^{\text{er}}\text{HOMO}(\pi)\text{-LEMO}$ y $4^\circ\text{HOMO}(\pi)\text{-LEMO}$. En nuestra opinión se trata de un mismo estado o de varios *pseudodegenerados* que la IC, incompleta, es incapaz de tratar adecuadamente, puesto que todos se obtienen a partir de combinaciones del mismo conjunto, limitado, de configuraciones.
4. Las dos bandas siguientes, a las que hemos asignado los números IV y V son muy desiguales en la intensidad calculada. La IV corresponde

a un singlete excitado en que tiene gran participación la transición HOMO-4°LEMO. Una quinta banda (V), extraordinariamente intensa, se predice, según estos cálculos, en torno a 200 nm.

Una comparación entre las transiciones OM ocupado-OM virtual en los cálculos con IA, LZ y LF permite realizar una asignación similar en la LF (figura 5.2, tabla 5.5) a pesar del desplazamiento entre el espectro teórico y el experimental. En las figuras 5.6, 5.7 y 5.8 se representan los OM π que participan en las configuraciones de las tablas 5.5, 5.6 y 5.7 (geometría B), de forma que los números indican el cuadrado del coeficiente CLOA correspondiente al OA p_z del átomo respectivo (solo se indican los átomos que participan en más del 10%).

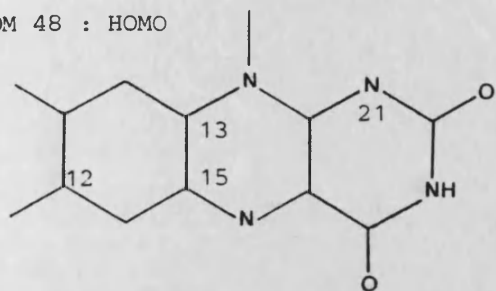
Del análisis de estas figuras resultan algunas conclusiones interesantes:

1. Los OM 2°HOMO y 3^{er}LEMO de las flavinas (IA y LF) no tienen equivalente en la LZ por tratarse de OM bencenoides tipo e_{1g} . Por lo tanto la transición calculada II de las flavinas no tiene equivalente en la LZ, lo cual está de acuerdo con la conclusión de Sun y col. (102) de que la ausencia de la banda UV-próxima en la LZ se debe a la ausencia del anillo bencénico. Otra consecuencia de la ausencia de dichos OM en la LZ es que el conjunto de transiciones que hemos asignado a la banda III de las flavinas no tiene cabal equivalente en las transiciones II y III de la LZ, aunque todavía tienen en común bastantes configuraciones formadas por OM equivalentes.

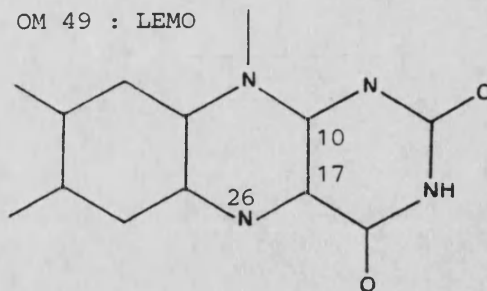
2. El resto de OM virtuales considerados, así como el 1^{er} y 3^{er} HOMO(π) son equivalentes en los tres casos considerados. Esta circunstancia permite utilizar las asignaciones efectuadas en la IA para asignar las bandas de la LF.

Hay que notar que tanto en la IA calculada con la geometría experimental A como en la LF, el característico OM centrado en OC - NH - CO, que aparece en los demás casos, no corresponde exactamente al 3^{er}HOMO, sino al 4°. Igualmente, en estos casos, el HOMO tiene poca participación del O15. Estos datos son significativos porque la distribución y tipo de OM calculados con la geometría asumida son más semejantes a los resultados *ab initio* de Palmer y col. (90) que los calculados con geometría experimental. Dicho autor ha calculado la IA usando una geometría derivada de la experimental de la LF, obteniendo que los tres OM más altos

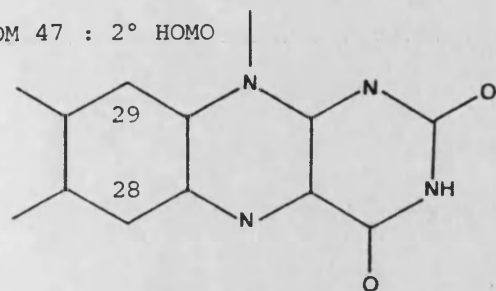
OM 48 : HOMO



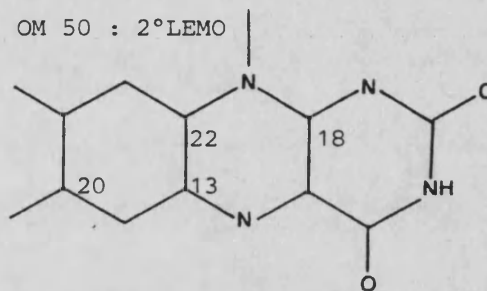
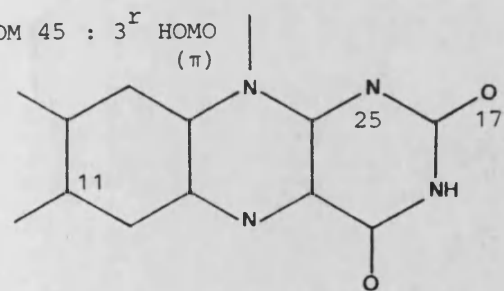
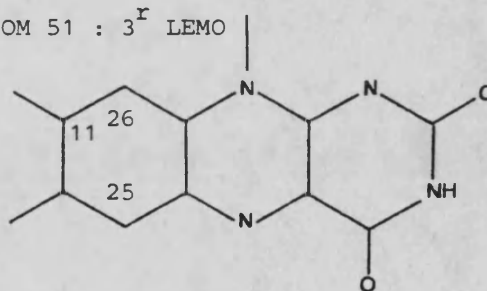
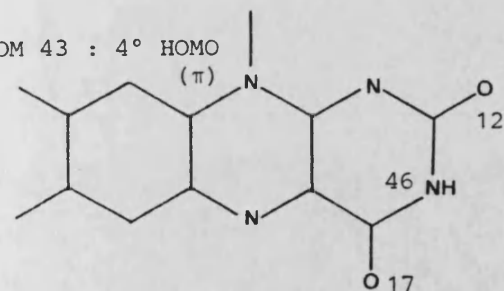
OM 49 : LEMO



OM 47 : 2° HOMO



OM 50 : 2° LEMO

OM 45 : 3^r HOMO
(π)OM 51 : 3^r LEMOOM 43 : 4° HOMO
(π)

OM 52 : 4° LEMO

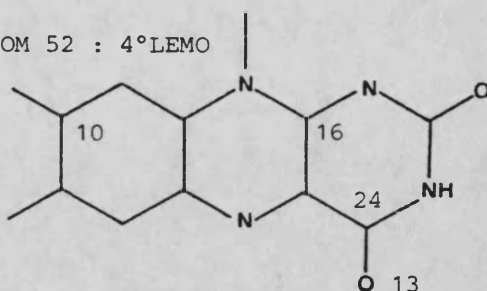
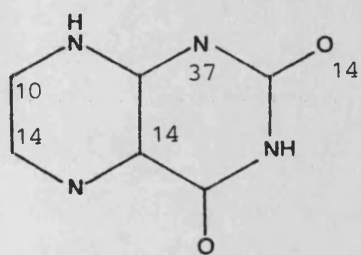
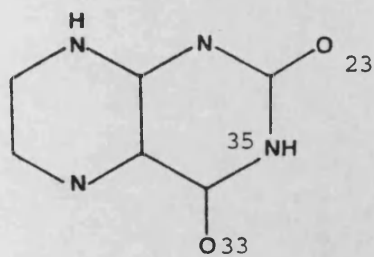
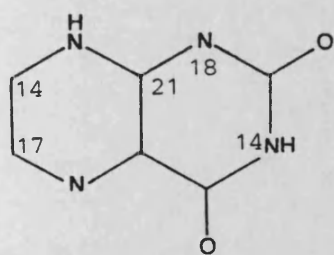
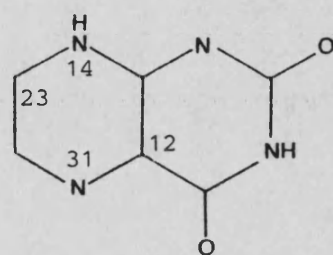


Figura 5.6. OM-CNDO/S que participan en la descripción de los estados excitados singlete $\pi\pi^*$ más estables de la LF. Se indican los valores de $(C_{p_z})^2$.

OM 30 : HOMO

OM 28 : 2°HOMO (π)OM 25 : 3^r HOMO (π)

OM 31 : LEMO



OM 32 : 2° LEMO

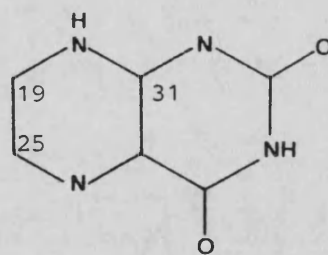
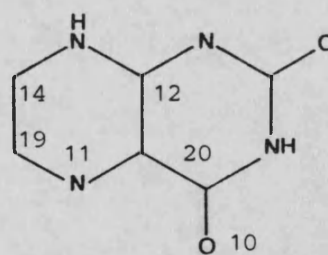
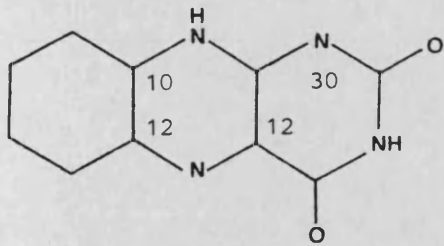
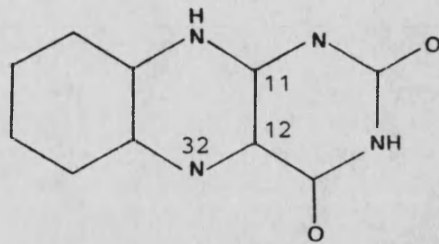
OM 33 : 3^r LEMO

Figura 5.7. LZ. v. figura 5.6

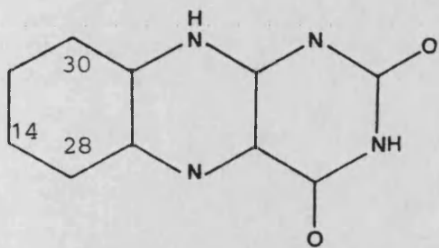
OM 39 : HOMO



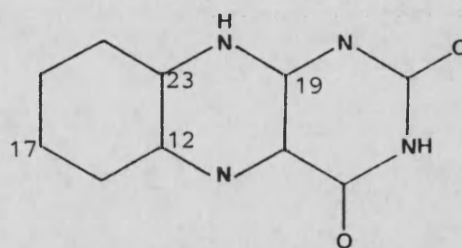
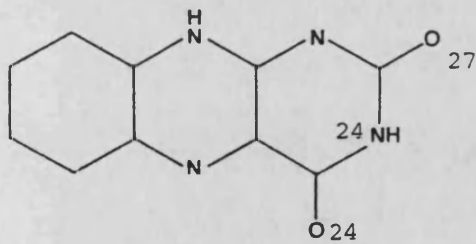
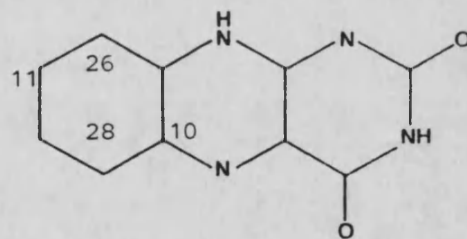
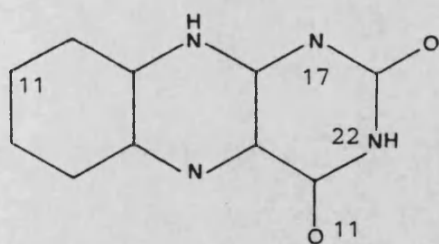
OM 40 : LEMO



OM 38 : 2°HOMO



OM 41 : 2°LEMO

OM 36 : 3^r HOMO (π)OM 42 : 3^r LEMOOM 34 : 4°HOMO (π)

OM 43 : 4°LEMO

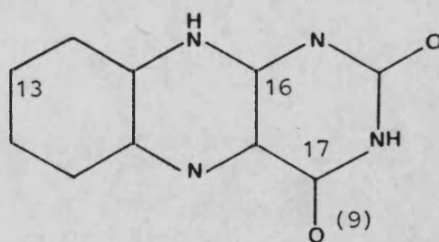


Figura 5.8. IA, geometría B. V. figura 5.6

ocupados son de tipo π , seguidos de dos OM n.

Nuestros cálculos CNDO/S obtienen un OM n por encima del tercer HOMO π , y otro por encima del cuarto. Dejando aparte esta discrepancia en el orden, es notable la semejanza entre los OM *ab initio* más altos ocupados y los calculados con CNDO/S para la geometría B, en contraste con los resultados de las geometrías A y C.

En las tablas 5.5 y 5.7 se indican también los ángulos que forman con el eje Y (medidos desde las Y negativas) los momentos de transición calculados.

Si consideramos los valores de estos ángulos ϕ_i calculados para la IA (geometría B) y los medidos por Johansson y col. (v. tabla 5.4), podemos decir que en los valores calculados ($\phi_I \approx 85^\circ$, $\phi_{II} \approx 115^\circ$, $\phi_{III} \approx 133^\circ$) existe una tendencia a ser demasiado grandes. Sin embargo, los ángulos entre transiciones, $\theta_{I,II}$ y $\theta_{I,III}$, se calculan en $\sim 30^\circ$ y $\sim 48^\circ$, valores más acordes son los experimentales. Si consideramos los ϕ_i calculados con geometrías experimentales (LF e IA) u optimizada, se observa una tendencia a la disminución de ϕ_I , ϕ_{II} y ϕ_{III} así como del ángulo $\theta_{I,II}$, que se hace demasiado pequeño, fundamentalmente debido a que ϕ_I se predice excesivamente grande. Sin embargo, conviene tener presente que del trabajo de Eaton y col. ⁽¹¹⁸⁾ se puede admitir el par de valores experimentales $(\phi_I, \phi_{II}) = (74^\circ, 97^\circ)$, más próximos a nuestros resultados teóricos.

A pesar de estas discrepancias consideramos que nuestra asignación de bandas resulta coherente con los siguientes hechos experimentales o calculados anteriores al presente trabajo: 1. El ángulo $\phi_{I,II}$ es más próximo a cero que a 90° , con lo cual las dos primeras transiciones son casi paralelas entre si. 2. La secuencia $\phi_I < \phi_{II} < \phi_{III}$ se mantiene. Esta secuencia presenta el interés adicional de que otros conjuntos de valores experimentales que serían coherentes en algunas de las técnicas discutidas por Johansson y col ⁽¹¹⁹⁾ y Eaton y col. ⁽¹¹⁸⁾ y rechazados en base al contraste de resultados de varias técnicas, no la cumplen.

Las transiciones electrónicas IV y V predichas por el cálculo CNDO/S presentarán ángulos ϕ_i más pequeños, próximos a los de la banda I, si bien la falta de datos experimentales en esta zona del espectro no nos permite calibrar la calidad de las predicciones.

5.3.1.2 Otras transiciones

En la tabla 5.8 se presentan las tres primeras transiciones $S_0 \rightarrow S_1$ que no se describen con transiciones entre OM $\pi\pi^*$.

TABLA 5.8

Transiciones $n\pi^*$ calculadas con CNDO/S para la IA (geometrías A, B y C) y LF. Sólo se incluyen las tres primeras. (λ en nm)

LF		IA			
a					
Nc = 30	Nc = 95	A, Nc=25	B, Nc=25	B, Nc=95	C, Nc=25
λ	λ	λ	λ	λ	λ
359 (0.035) ^b	389 (0.002)	359	352	391	353
282 (0.015)	317 (0.001)	286	321	362	278
247 (0.006)	285 (0.001)	250	266	308	248

a) Nc : Número de configuraciones que interaccionan en la IC.

b) f calculada. Sólo se indican para moléculas no estrictamente planas

Los estados aquí considerados resultan siempre de la combinación de, al menos, dos configuraciones en proporción similar y a veces de hasta 4 ó 5. Por otra parte, los OM que las originan (los dos o tres OM tipo n más altos ocupados y algunos σ) resultan menos semejantes entre si al variar de molécula y de geometría, pero puede aceptarse en general que las tres transiciones recogidas en la tabla 5.8 implican, al pasar de una geometría a otra, a OM que se construyen con los mismos átomos. La posición de estas transiciones electrónicas se indica con flechas en las figuras 5.2 y 5.5, lo que facilita la comparación con las longitudes de onda asignadas a las transiciones $\pi\pi^*$.

La longitud de onda calculada para estas últimas resulta menos sensible al número de configuraciones que interaccionan que en las transiciones $n\pi^*$.

Puede apreciarse en la figura 5.2 que con 95 configuraciones se consigue para la LF obtener una transición $n\pi^*$ en el lado rojo (λ grandes) de cada banda $\pi\pi^*$, lo cual estaría de acuerdo con los resultados experimentales de Drabent y Biallowicz⁽¹⁰³⁾, pero este cálculo es de

valor predictivo dudoso puesto que no reproduce adecuadamente la energía de las transiciones experimentales de la LF. Los cálculos efectuados con el modelo IA (geometría B) que son los que mejor reproducen el espectro $\pi\pi^*$ no permiten asegurar que exista ninguna transición a energías más bajas que las de la banda I.

A la vista de los resultados obtenidos, preferimos concluir que es muy probable que exista al menos una transición $n\pi^*$, en la que tendrán papel destacado los pares solitarios del N1 y los O, situada entre las bandas I y II, sin que tengamos razones, a partir de los cálculos efectuados, para pensar que dicha transición sea suficientemente intensa como para afectar al espectro de absorción observado. En efecto, para las primeras transiciones no $\pi\pi^*$, incluso con la geometría experimental de la LF que no es estrictamente plana, el valor de f más alto calculado es de 0.04 (v. tabla 5.8).

La semejanza entre los OM n *ab initio* ⁽⁹⁰⁾ y los CNDO/S no es tan buena como la de los OM π más altos ocupados; por otra parte, los OM n CNDO/S aparecen *quasi*degenerados con OM π (v. figura 6.1), circunstancia que no se da en los cálculos 7s3p de Palmer y col. ⁽⁹⁰⁾. Por todo ello, en base a los resultados de este trabajo, no podemos hacer afirmaciones categóricas respecto a la detección de transiciones $n\pi^*$ en el espectro de absorción de las flavinas. Sin embargo, nuestros cálculos ofrecen indicios de que sí existen tales transiciones y además es muy probable que influyan en el complejo comportamiento de la banda II ^(122,127)

5.3.2 Discusión

Como consecuencia de la asignación de las transiciones $S_0 \rightarrow S_J$ a las bandas experimentales del espectro de absorción de las flavinas, atribuimos la banda II a una única transición $\pi\pi^*$. Como se discutió en el apartado 5.2, este resultado está básicamente de acuerdo con los resultados experimentales de fluorescencia polarizada ^(102,104), de medidas de rendimiento cuántico de fluorescencia ⁽¹⁰³⁾ y las consideraciones teóricas basadas en la interpretación del espectro fotoelectrónico ⁽¹²²⁾, y en contra de la sugerencia de Edmondson y Tollin, basada en el espectro de DC ⁽¹⁰¹⁾ y de los resultados de Nakano y

col. (112b) basados en cálculos π -electrónicos ASMO-SCF-CI en los que se introducen parámetros adicionales que apantallan las integrales de repulsión electrónica entre átomos no enlazados. Con este procedimiento, estos autores ajustan el espectro de la 3-Me-LF en diversos medios y reproducen los valores de f experimentales, pero considerando la banda II debida a dos o tres transiciones $S_0 \rightarrow S_J$. Desgraciadamente no aportan datos de la composición de los estados implicados, que es uno de los argumentos en que hemos basado nuestra asignación. Queda abierto el trabajo de utilizar el potencial apantallado de Nakano en el cálculo de las $\gamma_{\mu\nu}$ dentro de la parametrización CNDO/S, lo cual posibilitaría quizás, una comparación más directa entre nuestros resultados y los de dicho autor, así como la obtención de una relación entre las intensidades de las bandas I y II más acorde con el espectro experimental.

Un motivo de las dificultades de los métodos semiempíricos para dar un tratamiento adecuado al espectro de las flavinas usando parametrizaciones que dan buenos resultados con otras moléculas podría relacionarse con la peculiar estructura electrónica del anillo isoaloxacínico que se refleja en la singularidad del N5. Este heteroátomo es capaz de adicionar especies nucleófilas como SO_3^{2-} (89) a pesar de ser un N piridínico, del que cabría esperar un comportamiento básico. La diferencia de densidad electrónica entre N5 y su análogo N1 fue puesta de manifiesto por los primeros cálculos π -electrónicos (83) y tiene evidente relación con el resultado obtenido por Palmer y col. (90) al asignar el espectro fotoelectrónico en base a OM *ab initio* de modo que el potencial de ionización (I) del N5 es 2.2 eV mayor que el del N1.

Seguramente, la utilización de potenciales apantallados parametrizados permite dar cuenta de la peculiaridad estructural del anillo flavínico que produce como resultado más notable el descenso de la densidad electrónica en la posición 5 independientemente del átomo que la ocupa (C o N) (96). Teniendo en cuenta la participación preponderante del OA p_z de N5 en el LEMO y que las configuraciones en que este OM participa darían cuenta, según nuestra asignación, tanto de las bandas I y II como, en importante medida, de la banda III, quedarían explicadas en parte, las dificultades que encuentra el CNDO/S con su parametrización "standard" para dar cuenta del espectro de absorción observado en las flavinas.

Sin embargo, pensamos que existen razones de índole teórica más profundas. Eweg y col. ⁽¹²²⁾ han apuntado la posibilidad de que el estado S_2 resulte de una mezcla de transiciones $n\pi^*$ junto a la transición $\pi\pi^*$ predominante, en base a su interpretación del espectro fotoelectrónico en fase vapor de diversas 3,10-dimetil-isoaloxacinas. Dicho espectro presenta una gran banda entre 9 y 10 eV que los cálculos CNDO/S (corregidos con la expresión de Bigelow para el benceno ⁽¹²⁸⁾) y el teorema de Koopmans atribuyen a un solo OM π (el 2º HOMO), lo cual difícilmente justifica la intensidad de la banda. En base a sus resultados, los citados autores consideran que en torno a -9.6 eV deben darse un conjunto de OM degenerados, π y n , que los cálculos semiempíricos no reproducen. Otra asignación del espectro fotoelectrónico de las flavinas, en base a cálculos *ab initio*, es la propuesta, casi simultáneamente con la anterior, por Palmer y col. ^(90,91), según la cual los OM 2º y 3º HOMO son de naturaleza π y mucho más próximos en energía entre sí que respecto al HOMO. Como se señaló más arriba (apartado 5.3.1.1) existen discrepancias notables entre la ordenación de los OM calculados con CNDO/S y los calculados con base 7s3p, lo cual influye a su vez en las diferencias de energías entre los OM y en las energías correspondientes a los estados implicados.

Por último, existe evidencia experimental, en base al desplazamiento de Stokes entre las frecuencias de los máximos de absorción y emisión (transiciones 0-0) y la falta de simetría especular entre ambos espectros de que la conformación molecular debe ser diferente en estado fundamental y en estado excitado tanto triplete como singlete ⁽¹⁰⁵⁾. Este efecto se mantiene incluso en moléculas aisladas (fase vapor), lo que refuerza la hipótesis de que hay cambios conformacionales originados por la excitación electrónica ⁽¹²⁷⁾. El tratamiento de los estados excitados que realiza el CNDO/S se restringe a IC en una base de configuraciones monoexcitadas construidas con OM calculados de acuerdo con el modelo restringido de Hartree-Fock y en capa cerrada, todo lo cual impone severas restricciones a las posibilidades del cálculo CNDO/S para dar un tratamiento adecuado del espectro de las flavinas.

Probablemente, un cálculo IC más extenso y teniendo en cuenta biexcitaciones, triexcitaciones, etc., podría resolver alguna de las

ambigüedades que el tratamiento limitado produce, como por ejemplo la dificultad para asignar la banda III a una sola transición $\pi\pi^*$, o la deficiencia en la estimación del valor relativo de las intensidades de las bandas. Sin embargo, un adecuado tratamiento de la energía de las transiciones electrónicas de estas moléculas seguramente exija cálculos con métodos más complejos de naturaleza multiconfiguracional (MCSCF) y adecuada optimización de las geometrías de los estados S_J excitados, así como una consideración explícita de los acoplamientos vibrónicos. Cálculos de esta naturaleza en moléculas tan grandes no nos es posible realizarlos en la actualidad.

6. RESULTADOS DE LOS CALCULOS DE INTERACCION

6.1 CONDICIONES ESPECIFICAS DEL PRESENTE ESTUDIO

En nuestro trabajo hemos simulado la interacción entre la molécula de LF y algunas β -carbolinas mediante el cálculo del potencial de interacción intermolecular haciendo uso de los métodos perturbacional y de potenciales pares descritos en el capítulo 2.

Un aspecto común a ambos métodos es que no tienen en consideración en modo alguno los efectos de potenciales ajenos a las moléculas interaccionantes que puedan estar presentes en el espacio en que aquellas se encuentran, de modo que efectos producidos por disolventes, conformaciones enzimáticas, campos eléctricos o magnéticos externos, etc... no van a ser tenidos en cuenta. Así pues, el presente estudio trata de simular la interacción de dos moléculas aisladas, o si se prefiere, en estado gaseoso a bajas presiones.

No se considerarán tampoco las asociaciones moleculares de estequiometría distinta a 1:1. El objetivo del estudio de la interacción será obtener una visión de las fuerzas predominantes en la interacción y de las tendencias generales que ésta presente, qué orientación relativa prefieren las moléculas y qué estabilidad relativa puede esperarse aunque sin olvidar las limitaciones de los métodos empleados.

Tal como se indicó en el capítulo 2 el potencial intermolecular representado en la figura 2.1 corresponde en cada punto a una geometría de equilibrio del sistema. Un cálculo ajustado del potencial intermolecular exigiría una minimización del mismo mediante la variación de las posiciones relativas de los átomos en ambas moléculas. Incluso en moléculas de pocos átomos el cálculo sería muy costoso y por ello, una aproximación básica de todos los cálculos de uso generalizado consiste en no tomar en consideración la deformación que cada molécula por separado sufrirá como consecuencia de la presencia de la otra. Esta aproximación es más razonable cuanto más débil es la interacción y está totalmente justificada en largas o muy largas distancias. Como consecuencia de ella los únicos datos variables en la exploración de la hipersuperficie potencial de interacción serán los que den la posición relativa de una molécula respecto a otra.

Las geometrías moleculares, se han construido de acuerdo con lo expuesto en el capítulo 4.

Para la LF se ha utilizado la geometría derivada de la de la RF, (apartado 4.2.1). Esta geometría se ha mantenido inalterada tanto para los cálculos perturbacionales como para los efectuados por el método empírico de potenciales pares.

Para expresar la posición relativa entre dos moléculas lo más cómodo es dejar una de ellas fija y ligada a un sistema de coordenadas referencial o fundamental. Como es lógico, fue la flavina la que se mantuvo inmóvil durante todos los cálculos, por tratarse de la molécula más grande, modificándose únicamente las coordenadas de las β -carbolinas. Las coordenadas adoptadas para éstas comparten la geometría básica de los tres ciclos de la β -carbolina, como se describió en el apartado 4.1.1. Las coordenadas de los sustituyentes fueron adoptadas de acuerdo con los resultados de Aulló para las energías INDO más estables ⁽¹²⁹⁾. Las particularidades geométricas de las distintas β -carbolinas sustituidas se comentarán cuando se considere cada una de ellas. Mientras la geometría adoptada para las β -carbolinas es estrictamente plana, en la flavina se presentan desviaciones de hasta $\pm 0.5 \text{ \AA}$ del plano (dejando aparte los H metílicos).

Antes de pasar a exponer los resultados obtenidos de la aplicación de los métodos de Bertrán y de Fraga, conviene insistir en que a pesar de que los resultados de ambos métodos no son comparables cuantitativamente, la información de tipo semicuantitativo y cualitativo que esperamos obtener de ellos puede ser complementaria, teniendo especial interés la información que puede aportar sobre la E^D (energía de dispersión) el método de Bertrán, ya que esta componente de la energía de perturbación de segundo orden no está contemplada en la parametrización del método de Fraga que hemos utilizado.

6.2 CALCULOS EFECTUADOS CON EL METODO PERTURBACIONAL. RESULTADOS

6.2.1 Interacciones estudiadas con este método

Para los primeros cálculos de interacción Lumiflavina - β -carbolina (LF - BC) se eligieron las β -carbolinas sin sustituyentes, tratando así de obtener información sobre la participación en la interacción del sistema pirido-indólico.

Aunque la mayor parte de los datos experimentales hacen referencia a la interacción de las β -carbolinas protonadas por las condiciones de pH en que se ha trabajado (apartado 1.2) o por haberse preparado las disoluciones a partir del clorhidrato correspondiente ^(3,4), se prefirió comenzar estudiando la interacción con la especie neutra, básica, de la BC, ya que de este modo los efectos electrostáticos debidos a la carga serán menos intensos y los efectos relativos de las energías de segundo orden E^P y E^D podrán apreciarse mejor.

El estudio de la interacción flavina - forma ácida de la BC, obtenida por protonación del N piridínico, se considera en una etapa posterior, así como la posibilidad de estudiar la interacción con BC sustituidas.

Se eligió como representante de una BC sustituida de interés primario la molécula 7-hidroxi sustituida en forma básica (v. capítulo 1), con ánimo de comparar los resultados así obtenidos con los de la forma básica de la BC, que había sido estudiada previamente con mayor detalle. De este modo se trataba de ver si en las condiciones de nuestro trabajo se obtiene una diferencia sustancial de estabilidad en el complejo o si el método teórico es capaz de señalar una conformación geométrica correlacionable con los datos aportados por la experiencia.

Las geometrías de las tres BC estudiadas tienen en común la estructura tricíclica pirido-indólica. Las coordenadas del protón unido al N2 en BCH^+ (forma ácida) corresponden a la posición de mínima energía INDO en la dirección del enlace N-H ⁽¹²⁹⁾. Igualmente, Aulló ha comprobado que el grupo OH prefiere situarse en el plano molecular, habiéndose optimizado luego las distancias C7-O y O-H, así como el ángulo C7-O-H. Las

coordenadas de estos sustituyentes se dan en la tabla 6.1

TABLA 6.1

Coordenadas^a (Å) del H22 y del grupo 7-OH sustituyentes del núcleo tricíclico de la BC (Origen en el punto O, figura 1.1)

Molécula	Atomo	Enlazado a	x	y	z
BCH+	H22	N2	4.476	-0.858	-
BC7OH	O19	C7	-4.744	-1.056	-
	H20	O19	-5.292	-0.196	-

a) Datos facilitados por Aulló (129)

6.2.2 Cálculos previos relacionados con las funciones Ψ_A y Ψ_B

Como se indicó en el capítulo 2, aparte de las aproximaciones matemáticas que conlleva el método perturbacional, hay que añadir las relativas a las funciones de onda Ψ para las moléculas interaccionantes A y B, tanto en estado fundamental (Ψ_0) como en el excitado (Ψ_K^A, Ψ_L^B). La experiencia acumulada en este Departamento en cálculos realizados con este método así como los trabajos publicados hasta la fecha (42,44,45) prueban que se pueden obtener resultados satisfactorios con funciones obtenidas por el método CNDO/S que, como se señaló en el capítulo 2, está especialmente parametrizado para calcular transiciones electrónicas de acuerdo con resultados espectroscópicos. Dado el interés que tales transiciones, aproximadas por monoexcitaciones, tienen para el adecuado desarrollo del método de Bertrán, hemos adoptado en nuestros cálculos tanto las funciones ϕ (OM-CLOA), como las energías de las transiciones $E_{i \rightarrow k}^A$ y $E_{j \rightarrow l}^B$ obtenidas con CNDO/S, tal y como se ha venido haciendo en anteriores aplicaciones de este método perturbacional. Por razones de coherencia, se han utilizado también las densidades electrónicas CNDO/S.

Eweg y col. (122) han comprobado que el CNDO/S es el método semiempírico que proporciona la mejor interpretación del espectro fotoelectrónico para las isoaloxacinas, si bien fue necesario introducir una co-

rección lineal a los valores propios de las energías correspondientes a los OM para reproducir adecuadamente los valores experimentales de los potenciales de ionización.

La aproximación de los estados excitados por monoexcitaciones singletes, aporta una gran simplificación a los cálculos, aunque también comporta una pérdida de exactitud en los valores de las energías de transición a estados excitados.

En efecto, como se expuso en el capítulo 5, el método CNDO/S puede tener importantes desviaciones en los valores predichos para las principales transiciones espectrales, como sucede en la LF, incluso después de aplicar la IC.

Por otra parte, el número de configuraciones que se considera es finito, ya que la realización práctica de los cálculos usando las ecuaciones 2.80-2.82 obliga a truncar la serie de monoexcitaciones que aparece en aquellas.

Con el fin de minimizar los errores cuantitativos que estas aproximaciones introducen, hemos tomado en consideración el mayor número de excitaciones que nuestros medios de cálculo automático permiten manteniendo tiempos razonables de consumo de máquina.

En todas las moléculas estudiadas se tomaron en consideración las 95 configuraciones monoexcitadas más bajas, seleccionadas por el programa CNDO/M⁽⁶⁷⁾ tras analizar todas las posibles.

En la tabla 6.2 se dan algunos datos relativos a las condiciones del cálculo para las moléculas interaccionantes, número de OM implicados en las 95 configuraciones y otros datos referidos a las mismas. En la figura 6.1 se representan los niveles energéticos de los OM CNDO/S que participan en las monoexcitaciones.

La *quasi*planaridad del núcleo isoaloxacínico permite clasificar como de tipo σ o tipo π la mayoría de los OM. En algunos casos hay un elevado porcentaje de mezcla que señalamos como $\sigma(m)$ o $\pi(m)$. Si las proporciones de σ y π son casi equivalentes, designamos el carácter del OM por m . Por último, designamos como $\sigma(n)$ orbitales en los que tienen gran participación (más del 50%) OA que darían lugar a una gran densidad electrónica en zonas no enlazantes alrededor de los heteroátomos. Entre los OM virtuales presentan carácter π los más bajos y σ los siguientes. Los representamos en adelante con un asterisco (σ^* , π^*).

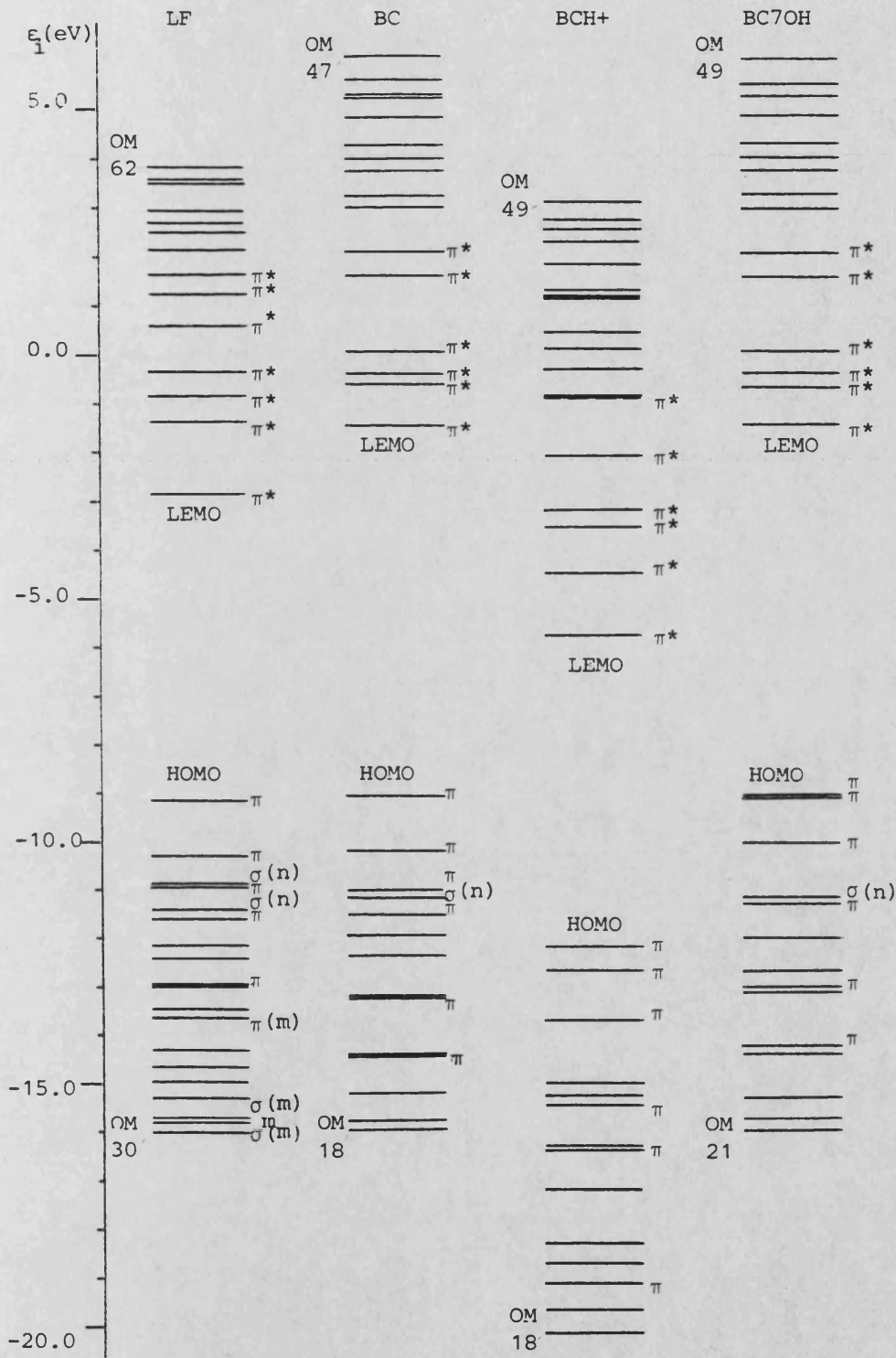


Figura 6.1. ϵ_i (eV) de los OM CNDO/S de las moléculas indicadas que participan en las 95 primeras configuraciones. No se indica explícitamente el carácter σ

TABLA 6.2

Algunos datos de interés relativos al cálculo perturbacional relacionados con el cálculo de Ψ^A y Ψ^B .

	LF	BC	BCH+	BCOH
N° de átomos	31	21	22	22
N° de electrones de valencia	96	62	62	68
N° de OA de valencia (base)	88	60	61	64
N° de OM ocupados	48	31	31	34
HOMO	48	31	31	34
N° de OM que participan en las 95 configuraciones de menor energía	33	30	32	29
OM más bajo que participa en las 95 conf.	30	18	18	21
OM más alto que participa en las 95 conf.	62	47	49	49
N° de transiciones permitidas por simetría	-	35	32	37
N° de OM que participan en las transiciones permitidas	-	20	19	19
OM más bajo que participa en las transiciones permitidas	-	21	20	25
OM más alto que participa en las transiciones permitidas	-	40	38	43

Las moléculas de BC estudiadas se han considerado pertenecientes al grupo puntual de simetría C_s . Como consecuencia, todos los OM π pertenecen a la especie de simetría A'' , en tanto que los σ (incluyendo un orbital $\sigma(n)$ con gran participación del OA p_x del N2) pertenecen a la especie A' .

Como corresponde a sistemas aromáticos con heteroátomos, los OM ocupados más altos y los no ocupados más bajos, tienen carácter π , en tanto que los OM σ ocupados más altos son los de tipo $\sigma(n)$.

Cabe destacar como la sustitución en 7 del grupo OH en la BC apenas modifica el patrón de OM virtuales, provocando en cambio diferencias en los OM ocupados, más notables cuanto más nos acercamos al HOMO, el cual aparece casi degenerado, aunque el orden $\pi, \pi, \pi, \sigma(n), \pi, \sigma, \sigma$ en los siete OM más altos (ocupados) se conserva. El carácter catiónico

de la forma ácida BCH^+ le confiere el patrón más estabilizado de OM.

En las tablas 6.3-6.6 se indican los OM que participan en algunas transiciones para las moléculas interaccionantes, así como la energía de excitación necesaria en cada caso.

TABLA 6.3

Primeras y últimas^a monoexcitaciones calculadas con CNDO/S para la LF

Número	Transición		Tipo ^b	Energía (eV)	λ (nm)
	desde	a			
1	48	49		3.48	356.6
2	46	49	$\sigma(n) \rightarrow \pi^*$	4.22	293.9
3	47	49		4.56	272.1
4	44	49	$\sigma(n) \rightarrow \pi^*$	4.72	262.4
5	48	50		4.89	253.6
6	45	49		5.27	235.5
7	48	51		5.33	232.6
8	42	49	$\sigma \rightarrow \pi^*$	5.44	228.0
9	43	49		5.60	221.5
10	47	50		5.71	217.1
11	48	52		5.81	213.3
12	41	49		6.01	206.4
....					
90	47	60	$\pi \rightarrow \sigma^*$	10.02	123.7
91	38	52	$\sigma(m) \rightarrow \pi^*$	10.04	123.5
92	35	50	$\sigma \rightarrow \pi^*$	10.06	123.2
93	45	57	$\pi \rightarrow \sigma^*$	10.08	123.0
94	42	55	$\sigma \rightarrow \pi^*$	10.09	122.9
95	45	56	$\pi \rightarrow \sigma^*$	10.12	122.5

a) Consideradas en el cálculo perturbacional

b) Sólo si no es $\pi\pi^*$

Una medida teórica de la importancia espectroscópica relativa de la transición, directamente relacionada con el momento de transición, se puede obtener calculando la fuerza del oscilador $f^{(130)}$ de cada una de ellas. En el método perturbacional todas las transiciones permitidas por simetría se consideran igualmente probables, ya que no son consecuencia de la interacción con radiación electromagnética sino que tratan de simular la redistribución electrónica inducida en cada molécula por la aproximación de la otra.

TABLA 6.4

Primeras y últimas^a monoexcitaciones calculadas con CNDO/S para la

BC

Transición					
Número	desde	a	Tipo ^b	Energía (eV) ^c	λ (nm) ^c
1	31	32		4.74	261.5
2	30	32		4.86	255.3
3	31	33		5.47	226.5
4	29	32		5.52	224.7
5	28	32	$\sigma(n) \rightarrow \pi^*$		
6	30	33		5.59	221.9
7	30	34		5.69	218.0
8	31	34		5.87	211.1
9	31	35		6.00	206.5
10	30	35		6.42	193.1
11	26	32	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
12	28	34	$\sigma(n) \rightarrow \pi^*$		
....					
90	20	34	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
91	31	46	$\pi \rightarrow \sigma^*$		
92	28	38	$\sigma(n) \rightarrow \sigma^*$	11.07	112.0
93	29	43	$\pi \rightarrow \sigma^*$		
94	28	40	$\sigma(n) \rightarrow \sigma^*$	11.17	111.0
95	19	33	$\sigma \rightarrow \pi^*$		

a) y b) V. tabla 6.3

c) No se dan datos de transiciones prohibidas por simetría

En el caso de la LF, no hay ninguna transición estrictamente prohibida por simetría, aunque como consecuencia del carácter π o σ atribuible a los orbitales, las transiciones entre OM de carácter diferente van a contribuir con valores pequeños a los sumatorios de las expresiones 2.81-2.82 para el cálculo de las energías de segundo orden. Las transiciones de menor energía, que contribuyen con términos mayores en los sumatorios son todas de tipo $\pi\pi^*$ o $\sigma(n)\pi^*$, apareciendo la primera transición $\sigma\pi^*$ en el lugar 18.

El rango de energías de las transiciones comprende desde 3.48 hasta 10.12 eV. Es de destacar que no aparecen transiciones $\sigma\sigma^*$ entre las 95 consideradas, y la única transición entre OM del core σ es la 84 entre $\sigma(n)$ y σ^* .

En el caso de las BC (tablas 6.4-6.6) si existen transiciones prohibidas por simetría, de carácter $\sigma\pi^*$ y $\pi\sigma^*$ sin mezcla en ningún caso. Por

TABLA 6.5

Primeras y últimas^a monoexcitaciones calculadas con CNDO/S para
BCH⁺

Número	Transición		Tipo ^b	Energía (eV) ^c	λ (nm) ^c
	desde	a			
1	31	32		3.68	336.9
2	30	32		4.17	297.4
3	29	32		4.84	256.3
4	31	33		4.95	250.4
5	30	33		5.29	234.4
6	31	34		5.69	218.0
7	31	35		5.84	212.2
8	28	32	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
9	27	32	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
10	30	34		6.15	201.5
11	30	35		6.24	198.8
12	29	33		6.31	196.4
.....					
90	19	33	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
91	28	38	$\sigma \rightarrow \sigma^*$	11.14	111.3
92	15	32	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
93	27	38	$\sigma \rightarrow \sigma^*$	11.23	110.4
94	18	33	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
95	21	33	$\sigma \rightarrow \pi^*$		

a) y b) V. tabla 6.3

c) V. tabla 6.4

ello, si se dejan de tomar en cuenta las transiciones de simetría A" (entre OM de distinto carácter), los valores obtenidos para E^P y E^D resultan idénticos, con el consiguiente ahorro de esfuerzo de cálculo ya que los sumatorios de productos $c_{i\mu}c_{k\mu}$ y $c_{j\nu}c_{l\nu}$ (ecuaciones 2.81-2.82) son rigurosamente nulos al haber sido tomada en cuenta la simetría en el cálculo de los OM.

El número de transiciones permitidas por simetría entre las 95 con menor energía de excitación se sitúa entre 32 (BCH⁺) y 37 (BCOH), y el número de OM que participan entre 19 y 20 (tabla 6.2).

Para la BC, y lo mismo para BC7OH, todas las transiciones permitidas son $\pi\pi^*$, excepto cuatro que corresponden al tipo $\sigma(n)\sigma^*$ o $\sigma\sigma^*$.

Para el catión BCH⁺, sólo aparecen dos transiciones permitidas de tipo $\sigma\sigma^*$ entre las 95 primeras.

TABLA 6.6

Primeras y últimas^a monoexcitaciones calculadas con CNDO/S para BC7OH

Número	Transición		Tipo ^b	Energía (eV) ^c	λ (nm) ^c
	desde	a			
1	33	35		4.74	261.6
2	34	35		4.78	259.6
3	34	36		5.33	232.4
4	33	36		5.49	225.6
5	32	35		5.57	222.4
6	31	35	$\sigma(n) \rightarrow \pi^*$		
7	34	37		5.61	220.9
8	33	37		5.86	211.5
9	33	38		6.09	203.7
10	34	38		6.22	119.4
11	31	37	$\sigma(n) \rightarrow \pi^*$		
12	29	35	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
....					
90	33	49	$\pi \rightarrow \sigma^*$		
91	32	46	$\pi \rightarrow \sigma^*$		
92	22	37	$\sigma \rightarrow \pi^*$		
93	31	43	$\sigma(n) \rightarrow \sigma^*$	11.21	110.6
94	25	38		11.21	110.6
95	27	39		11.24	110.3

a) y b) V. tabla 6.3

c) V. tabla 6.4

El rango de energías de excitación considerado en las BC alcanza hasta aproximadamente 11.2 eV. La energía requerida para la primera excitación es menor en el catión BCH^+ siendo la misma para las dos especies neutras.

Con el propósito de poder comparar la calidad de las monoexcitaciones calculadas para las moléculas interaccionantes desde un punto de vista cuantitativo, se ha elaborado la tabla 6.7. En ella se comparan las bandas electrónicas experimentales (tabla 5.3) con las primeras transiciones calculadas.

En el caso de la LF solo se han tenido en cuenta las transiciones teóricas $\pi\pi^*$ debido a que éste es el caracter generalmente aceptado para las bandas experimentales (v.capítulo 5)

En la tabla 6.7 puede apreciarse cómo los resultados teóricos para

TABLA 6.7

Bandas experimentales y transiciones $\pi\pi^*$ más bajas obtenidas con CNDO/S. (λ en nm). Los valores λ_{exp} de las BC han sido medidos por Zabala (8)

Molécula	Banda exptal.	$\bar{\lambda}_{\text{exp}}^a$	λ_{cal}^b	$\bar{\lambda}_{\text{exp}} - \lambda_{\text{cal}}$
LF	I	450 ^c	357	93
	II	340 ^c	272	68
	III	270 ^c	254	16
BC	I	345	262	83
	II	285 ^d	255	30
BC7OH	I	338 ^e	262	76
	II	306 ^{e,d}	260	46
BCH+	I	370	337	33
	II	301 ^d	297	4

- a) Valores promedio entre especies diversamente sustituidas y en diferentes disolventes salvo indicación en contra.
 b) Corresponde a configuraciones monoexcitadas calculadas con CNDO/S
 c) V. capítulo 5 (tabla 5.3)
 d) Medido en agua.
 e) Valores para la especie 1-Me sustituida

la LF son menos satisfactorios que para las β -carbolinas en la banda I y aún más deficientes para la banda II; sin embargo, para éstas, excepto en la banda II de la especie protonada BCH⁺, las energías de transición así estimadas son sistemáticamente grandes (λ pequeñas) y el orden de magnitud de las diferencias es el mismo tanto para las flavinas como para las BC. Como consecuencia de esta deficiencia, las energías de segundo orden serán sistemáticamente infravaloradas si bien consideramos que esta circunstancia es menos importante que la diferente dependencia de r que presentan los distintos componentes de la E_{int} .

6.2.3 Limitaciones impuestas a las posiciones relativas de las moléculas interaccionantes

6.2.3.1 Grados de libertad permitidos

A partir de la teoría formulada por Mulliken ⁽²⁾ suele aceptarse el llamado *principio de solapamiento y orientación* como guía cualitativa para predecir la estructura de los complejos moleculares dador-aceptor electrónicos. Según dicho principio, el mínimo del potencial de interacción coincidirá con una orientación relativa de las moléculas tal que el solapamiento de los orbitales ocupados del dador y de los orbitales vacantes del aceptor sea máximo ⁽¹³¹⁾. Se puede demostrar que en interacciones débiles el papel predominante en la estabilización por transferencia de carga está relacionado directamente con el solapamiento entre el HOMO del dador y el LEMO del aceptor ⁽²⁾.

En las moléculas objeto de nuestro estudio, tal como se desprende de su estructura electrónica (capítulo 4), los efectos de transferencia de carga van a afectar esencialmente a OM de tipo π . En estas condiciones la disposición preferida será la de planos moleculares paralelos, que asegura el máximo solapamiento entre las nubes π , si bien no hay que descartar que interacciones electrostáticas (de coulomb, dispersión...) puedan producir ligeras desviaciones de la disposición paralela. Concretamente se ha podido observar que comúnmente las distancias entre átomos de ambas moléculas, en complejos tipo aceptor π - dador π , suele ser algo menor que la suma de radios de vdW ⁽²⁾.

De los estudios tanto teóricos ^(132,133) como de determinación de estructuras por difracción de rayos X ⁽¹³⁴⁾ en que se consideran interacciones entre flavinas y otros sistemas aromáticos, se puede concluir que muy probablemente la geometría adoptada por un complejo flavina - β -carbolina será la de planos paralelos. Por otra parte los espectros de absorción experimentales de los complejos se han obtenido en disolución en medios susceptibles de formar puentes de H, con lo cual la posible interacción a través de este tipo de enlaces entre aceptores y dadores debe estar bastante impedida.

Por las razones expuestas hemos preferido realizar los cálculos disponiendo la LF y las BC de forma que los planos moleculares estuvieran paralelos entre sí, correspondiendo a la coordenada Z controlar la distan-

cia entre dichos planos.

Según las condiciones impuestas por el programa perturbacional INTERSUM se denomina molécula A a la que se desplaza. Para facilitar la identificación y las comparaciones de resultados con el método de potenciales pares, denominaremos en lo sucesivo con el símbolo C a las moléculas de β -carbolina y con F a la molécula fija de flavina (LF).

Al imponer la condición de paralelismo entre los planos moleculares de C y F, los grados de libertad de rotación quedan severamente restringidos. Se conserva la libertad de rotación en torno al eje Z, gobernada por el ángulo γ , pero quedan anulados los otros dos grados de libertad de rotación. No obstante, la ausencia de ejes de simetría en las BC obliga a considerar dos posiciones no equivalentes ya que no pueden obtenerse una de la otra sin abandonar el plano XY.

En la figura 6.2 se representan las dos posiciones citadas.

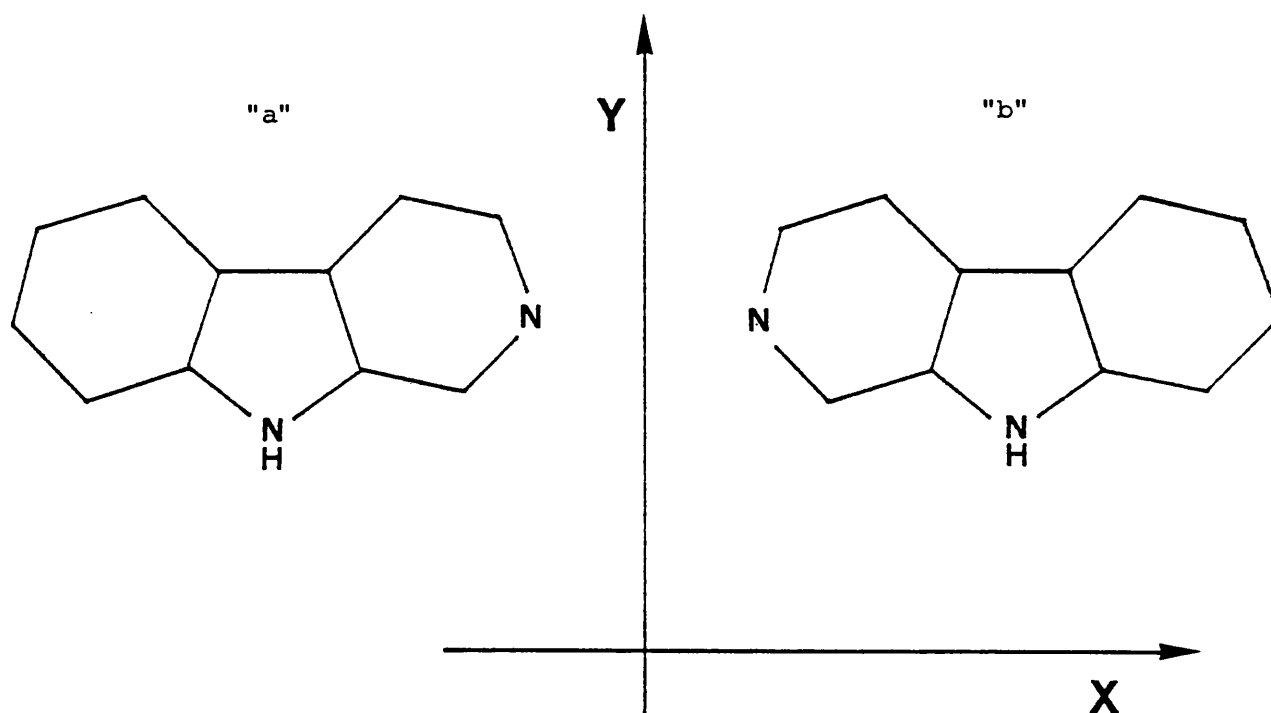


Figura 6.2. Dos orientaciones del núcleo β -carbolínico que no pueden superponerse por rotación en torno al eje Z.

La complejidad del sistema flavína - β -carbolina, con gran número de heteroátomos dispersos en su estructura, hace impracticable una predic-

ción *a priori* de qué posición "a" o "b" (figura 6.2) va a ser preferida por la molécula C, y la elección de una de ellas resulta arbitraria.

Es de esperar, no obstante, que esta diferencia que afecta al intercambio de posiciones entre el C7 y el N2 produzca efectos poco importantes en la posición del valor de γ preferido. En la tabla 6.8 se dan los ángulos que forman las direcciones de los momentos dipolares y del eje X. Los momentos dipolares que se consideran en esta tabla se deben exclusivamente a la distribución de cargas CNDO/S centradas en los núcleos que son las que se han utilizado en los cálculos de interacción, todos ellos referidos al mismo sistema de coordenadas arbitrario (capítulo 4).

TABLA 6.8

Ángulos entre las direcciones de los momentos dipolares CNDO/S (contribuciones atómicas sólo) y el eje XX' para las BC consideradas

Molécula	μ_x	μ_y	μ_T	ángulo
BC	-1.73	-0.20	1.75	6.6
BCH ⁺	6.55	-0.70	6.55	0.6
BCOH	-1.44	0.65	1.57	24.3

Los ángulos son pequeños, sobre todo para BC y BCH⁺, de modo que la inversión de 180° alrededor del eje X para pasar de BC"a" a BC"b" no variará sustancialmente la alineación del momento dipolar así calculado a lo largo del eje X.

Puesto que los cálculos con este método son bastante costosos en tiempo de máquina, hemos preferido centrar nuestro interés en una de las disposiciones arbitrariamente elegida, concretamente la "a", procediendo a comparar los resultados obtenidos para esta disposición entre las tres BC consideradas. Ello no obstante, se realizaron algunos cálculos con la forma BC"b" para cercionarnos de que las anteriores suposiciones estaban razonablemente justificadas.

En general los estudios perturbacionales entre sistemas π - π adoptan distancias interplanares en torno a 3.4 Å, que corresponde a la suma de los semiespesores de dos sistemas aromáticos ⁽¹³⁵⁾. Honda ⁽¹³²⁾ ha calculado la distancia de equilibrio para complejos de transferencia de car-

ga entre IA (aceptor) y nicotinamida y triptófano (dadores), habiendo encontrado valores en torno a 3.1 \AA , si bien en su trabajo se han mantenido invariantes las orientaciones relativas.

En nuestro trabajo hemos preferido adoptar como distancia de referencia para comparar los resultados obtenidos con las diferentes moléculas C la distancia de 4.0 \AA , si bien en algunos casos se han realizado cálculos a 3.0 \AA y todo ello por varias razones:

1. El método de Bertrán es un método de rango largo, y más adecuado cuanto mayor sea la distancia r_{CF} . Sin embargo, los cálculos de prueba revelaron que a distancias mayores de 4.0 \AA algunos componentes de la E_{int} , que son de poca entidad, daban cantidades demasiado pequeñas para poder apreciar su evolución con el parámetro γ

2. El radio de vdW asignado al grupo metilo es de 2.0 \AA ⁽¹³⁵⁾ que añadido al semiespesor aromático, 1.7 \AA , da una distancia de 3.7 \AA . Dado que distancias excesivamente cortas entre dos átomos pueden desvirtuar los resultados obtenidos por este método, hemos preferido dar un cierto margen de seguridad realizando los cálculos a 4.0 \AA .

Cuando se trata de comparar el efecto que puede producir en la interacción el predominio de las energías de 2° orden frente a la E^E , se puede obtener información valiosa acortando Z, por cuanto la dependencia de los términos de 2° orden con $r_{\alpha\beta}$ es del tipo r^{-2} en tanto que la de los términos de primer orden (E^E) es del tipo r^{-1} .

Por último la posible influencia de la asimetría de la flavina se tomó en consideración estudiando planos a -4.0 y -3.0 \AA .

6.2.3.2 Intervalos de variación. Mallas consideradas

Puesto que el programa INTER en sus diferentes versiones utilizadas no realiza ninguna exploración de tipo continuo sobre la superficie potencial, ha sido necesario definir una malla de puntos separados entre si por una distancia finita según las direcciones de X y de Y. Se ha utilizado una malla cuadrada, de lado Δ ($\Delta x = \Delta y = \Delta$).

Con el objeto de hacer más comparables los cálculos efectuados con diferentes moléculas C, hemos utilizado la misma malla básica en todos los casos, concretamente la de lado $\Delta = 0.5 \text{ \AA}$ y que pasa por el origen del sistema fundamental de referencia, que hemos hecho coincidir con el

sistema de coordenadas interno de la molécula de LF.

El valor de Δ se eligió de acuerdo con los siguientes criterios establecidos a partir de cálculos de prueba efectuados con la interacción BC - LF a $Z = 4.0 \text{ \AA}$:

1. Las diferencias de E^T (energía total) de un punto a otro daban valores razonables en el rango $0.1-0.01 \text{ Kcal mol}^{-1}$, según la proximidad al punto con E^T mínima (E_m^T).
2. La malla es suficientemente tupida para detectar mínimos centrados en los diferentes anillos de la LF
3. El número de puntos con esta malla para cubrir de un modo suficiente toda la LF se consideró razonable en función del tiempo necesario para el cálculo.

En la figura 6.3 se indica la malla básica utilizada.

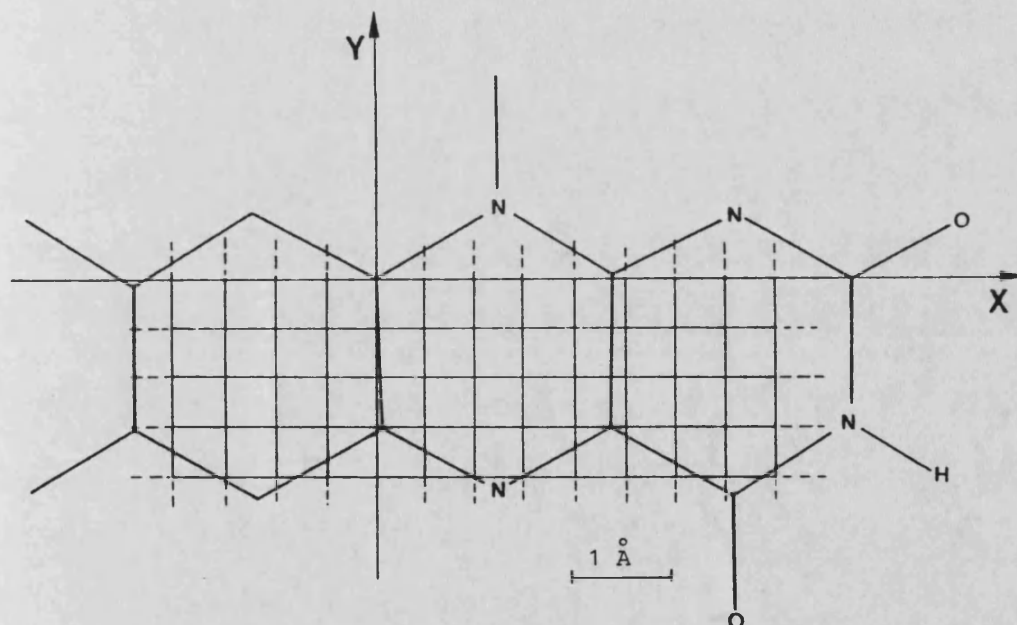


Figura 6.3. Malla cuadrada básica con $\Delta x = \Delta y = \Delta = 0.5 \text{ \AA}$.

Para el ángulo γ , hemos utilizado una malla básica con un intervalo de variación $\Delta\gamma = 30^\circ$. Sobre esta malla y en zonas de especial interés se han utilizado intervalos menores de 10° y hasta 5° . Se comprobó que el uso de $\Delta\gamma$ más pequeños no aporta, en general, información diferente de la obtenida por simple interpolación. Los valores de γ que

forman la malla angular básica se representan en la figura 6.4

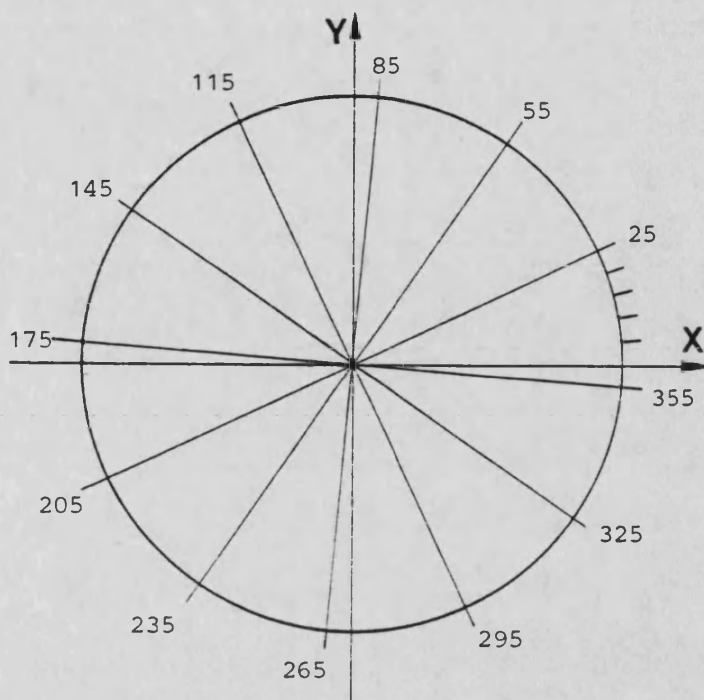


Figura 6.4. Malla angular con $\Delta\gamma = 30^\circ$. Contiene el ángulo $\gamma = 145^\circ$ que opone los momentos dipolares INDO de BC y LF.

En la tabla 6.8 se da una relación de los valores de γ con los que se han realizado cálculos en mayor o menor extensión para las moléculas C consideradas, indicándose además los distintos planos Z explorados. En todos los planos (γ, Z) dados, se ha localizado al menos la posición de un mínimo en E^T , expresada por el par $(X_o, Y_o)_m$ que indica las coordenadas del origen del sistema interno de C respecto al sistema de ejes común (fundamental) bien entendido que (X_o, Y_o) siempre representa un punto de la malla cuadrada (v. figura 6.3).

Los rangos de ángulos para los que se han utilizado $\Delta\gamma$ más pequeños corresponden a valores de γ para los que se obtienen las mínimas E^T . De esta forma podemos determinar simultáneamente γ_M y $(E^T)_{\gamma M}$ con más precisión. El subíndice M indica que se trata del ángulo γ para el que se ha encontrado la mínima energía de interacción representada por $(E^T)_{\gamma M}$ dentro del mismo plano Z y para la interacción de que se trate.

El área de malla X,Y explorada no es la misma para todos los pares (γ, Z) ni para las distintas moléculas C. Las mayores áreas exploradas corresponden, en general, a la molécula BC"a", para los planos a 4.0 \AA

TABLA 6.8

Conjunto de planos (γ , Z) para los que se han efectuado cálculos de interacción con distintas moléculas C (γ en grados, Z en Å)

BC"a"				BC"b"		BCH+				BCOH
4.0	3.0	-3.0	-4.0	4.0	-4.0	4.0	3.0	-3.0	-4.0	4.0
						5	5			
						15				
25	25	25	25			25				
						45				
55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	
						65	65	65	65	
						-	70	-	-	
						75	75	75	75	
85	85	85	85			85	85	85	85	
						95	95	95	95	95
						-	-	105	-	
115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115
								125	125	
135	135	135	135						135	135
140	140	140								140
145	145	145	145				145	145	145	145
150	150	150	150	150	150					150
155	155	155	155							155
160	160	160	160	160	160					160
165	165	165	165	165	165					
170	170	170	170	170	170					
175	175	175	175	175	175	175		175	175	175
	180	180		180	180					
	185	185								
		190		190	190					
		195								195
205	205	205	205	205	205			205		
										215
235	235	235	235	235	235	235		235	235	235
										255
265	265	265	265	265	265					
295	295	295	295	295	295	295			295	
325	325	325	325							
						345				
355	355	355	355	355	355	355				

γ , en medida algo menor, a 3.0° , dado que estos fueron los primeros cálculos efectuados y que han servido de guía para el cálculo de los restantes.

Aun contando con las restricciones en los grados de libertad impuestos a las BC, el número de cálculos a realizar si se deseara explorar sistemáticamente un área que rebase completamente a la LF en una extensión igual a la longitud total del eje mayor de la BC, sería excesivo. Por ello, en lugar de abarcar un área extensa de malla, previamente delimitada, hemos seguido una estrategia menos ambiciosa que consta de las siguientes etapas: 1. Cada vez que se incrementa γ , confirmar si la posición $(X_o, Y_o)_m$ del mínimo es la misma o si aquél se ha desplazado, procediendo a la localización del mismo. 2. Cada mínimo se confirma accediendo a él desde una o más posiciones iniciales diferentes. Esta etapa condujo en muchos casos al descubrimiento de nuevos mínimos; cuando esto ocurre, se procede a una tercera etapa: 3. Confirmar los nuevos mínimos en los valores de γ contiguos.

Con esta manera de proceder no pretendemos haber encontrado todas las posiciones $(X_o, Y_o)_m$ para cada plano (γ, Z) estudiado, pero si confiamos en haber obtenido una visión de conjunto suficiente de los mínimos que aparecen, dónde se dan, qué características presentan y cual puede ser su significación.

Hemos centrado nuestro interés especialmente en las posiciones de los mínimos que, por dar lugar a susperposición de C y F en mayor o menor grado, darían lugar a interacciones más fuertes si se considerara el solapamiento. Por *superposición* entendemos en esta memoria la coincidencia entre porciones de los sistemas tricíclicos observados desde $Z = \infty$, es decir, proyectados sobre un mismo plano.

En los rangos de γ en que se utilizan $\Delta\gamma$ de 5 ó 10° , se encontró suficiente en muchos casos la confirmación de que el mínimo buscado se ubica muy próximo a su posición en los ángulos γ contiguos.

Los resultados obtenidos para E_m^T , (X_o, Y_o) , γ_M y $(E^T)_{\gamma_M}$ se exponen en el apartado siguiente para cada interacción y plano considerados.

6.2.4 Resultados

6.2.4.1 Interacción BC - LF

Expondremos en primer lugar los resultados obtenidos tomando C igual a BC"a". Los planos $Z = 4.0$ y $Z = 3.0 \text{ \AA}$, han sido los más extensamente estudiados y como veremos las principales consecuencias que se deducen del análisis de sus resultados son fácilmente extensibles a otros casos.

En la tabla 6.9 se presentan las posiciones $(X_o, Y_o)_m$ en la malla de $\Delta = 0.5 \text{ \AA}$. Cuando para un mismo valor de γ se encontraron más de una posiciones $(X_o, Y_o)_m$, éstas se exponen de mayor a menor estabilidad (E^T más a menos negativa). En las figuras 6.5 y 6.6 se han representado los valores de las E^T y sus componentes frente al ángulo γ correspondientes a los planos $Z = 4.0$ y 3.0 \AA . En aquellos casos en que al mismo valor de γ le corresponde más de un mínimo, hemos representado los dos más significativos. Las líneas que unen los valores de E^T y sus componentes no tratan de ser representaciones exactas, describibles mediante ecuaciones conocidas o ajustables, sino que se han dibujado para visualizar mejor la evolución de las energías en los mínimos de E^T según se varía el ángulo de rotación γ de la molécula C. Cuando hay varios mínimos en un valor de γ , se han unido con los trazos las componentes de la E^T más baja.

Debe tenerse bien presente que, excepto en el caso de la E^T , los demás puntos no representan los mínimos que alcanza la componente de E^T de que se trate (E^E, E^P, E^D) en el plano (γ, Z) considerado, sino únicamente el valor de dichos términos energéticos precisamente en el mínimo de E^T . En lo sucesivo, sobreentenderemos, salvo aclaración en contra, que al hablar de estos términos en las tablas y figuras que siguen, nos referimos a componentes de la E^T en los mínimos.

La información de la tabla 6.9 se completa mediante las figuras 6.7 y 6.8, en las que se muestra la posición relativa de C y F en diversos mínimos correspondientes a los planos $Z = 4.0$ y $Z = 3.0 \text{ \AA}$ respectivamente, para algunos valores de γ significativos.

En las figuras 6.5 y 6.6 puede apreciarse que a 4.0 \AA la E^T sigue fundamentalmente el trazado de la E^E , con la notable excepción de la zona muy próxima a $\gamma = 360^\circ$. A 3.0 \AA , debido al efecto que el acor-

TABLA 6.9
 Interacción BC"a" - LF : Posiciones de los mínimos de E^T (en Å)

γ	$(X_O, Y_O)_m$			
	$Z = 4.0 \text{ Å}$	$Z = 3.0 \text{ Å}$	$Z = -3.0 \text{ Å}$	$Z = -4.0 \text{ Å}$
25	-2.5, -1.0 4.0, 1.0	-1.0, -1.5 -7.5, -3.0	-2.0, -1.5 5.5, 0.5	-3.0, -1.5 7.0, -0.5
55	-2.0, -2.5	-2.0, -2.5 0.5, 0.5	-3.5, -2.0 0.5, 1.0	-2.5, -2.0
85	-0.5, -2.5	0.5, -1.0 -0.5, -2.5	1.0, -0.5 -1.0, -2.5	0.0, -1.0
115	1.0, -2.0	1.0, -2.0	2.0, -1.5	1.5, -1.5
135	2.5, -2.0	1.5, -2.0	3.0, -2.0	2.5, -2.0
140	2.5, -2.0	1.5, -2.0	3.0, -2.0	-
145	3.0, -2.0	1.5, -2.0	3.5, -2.0	3.0, -2.0
150	3.0, -2.0	1.5, -2.0	3.5, -2.0	3.0, -2.0 (M)
155	3.5, -2.0 (M) ^a	1.5, -2.0	3.5, -2.0	3.5, -2.0
160	3.5, -2.0	1.5, -1.5	3.5, -1.5	3.5, -1.5
165	3.5, -1.5	1.5, -1.5	1.5, -1.5	3.5, -1.5
170	3.0, -1.5	1.5, -1.5 (M)	1.5, -1.0	3.5, -1.5
175	2.5, -1.5	1.5, -1.5	1.5, -1.0	2.5, -1.0
180	-	1.5, -1.0	1.5, -1.0	-
185	-	1.0, -1.0	1.5, -1.0 (M)	-
190	-	-	1.5, -1.0	-
195	-	-	1.0, -0.5	-
205	1.5, -0.5	1.0, -0.5	1.0, -0.5	1.5, -0.5
235	2.0, 1.0	1.5, 0.5	2.5, 1.0	3.0, 2.0
265	1.5, 5.0 2.0, 3.5	0.0, 1.0	0.0, 1.0	2.5, 2.5
295	-1.0, 5.0 0.5, -2.5	1.5, 2.5 0.5, -2.5	2.0, 2.0 -1.5, 1.0	1.5, 2.5 0.5, -2.0
325	4.5, -0.5 -7.0, 3.0 -3.5, 4.5	4.0, 0.0 0.5, 1.5	3.5, 0.5 1.0, 1.0	3.5, 0.0 -7.0, 2.0
355	1.0, -0.5 -8.0, 1.0	0.5, -0.5 -8.0, 1.0 -7.5, -1.0	0.5, -0.5 -8.0, -1.0	0.5, -0.5 -8.0, 0.0

a) (M) indica mínimo absoluto en E^T .

tamiento de las distancias $r_{\alpha\beta}$ produce en E^D , esta componente de la E^T predomina sobre las otras. En cambio, la E_T^P tiene en ambos casos menos relevancia que las otras componentes.

Queremos destacar también que la E^T , a $Z = 3.0 \text{ Å}$, presenta un mínimo relativo en torno a $\gamma = 360^\circ$, en tanto que a $Z = 4.0 \text{ Å}$ este mínimo no

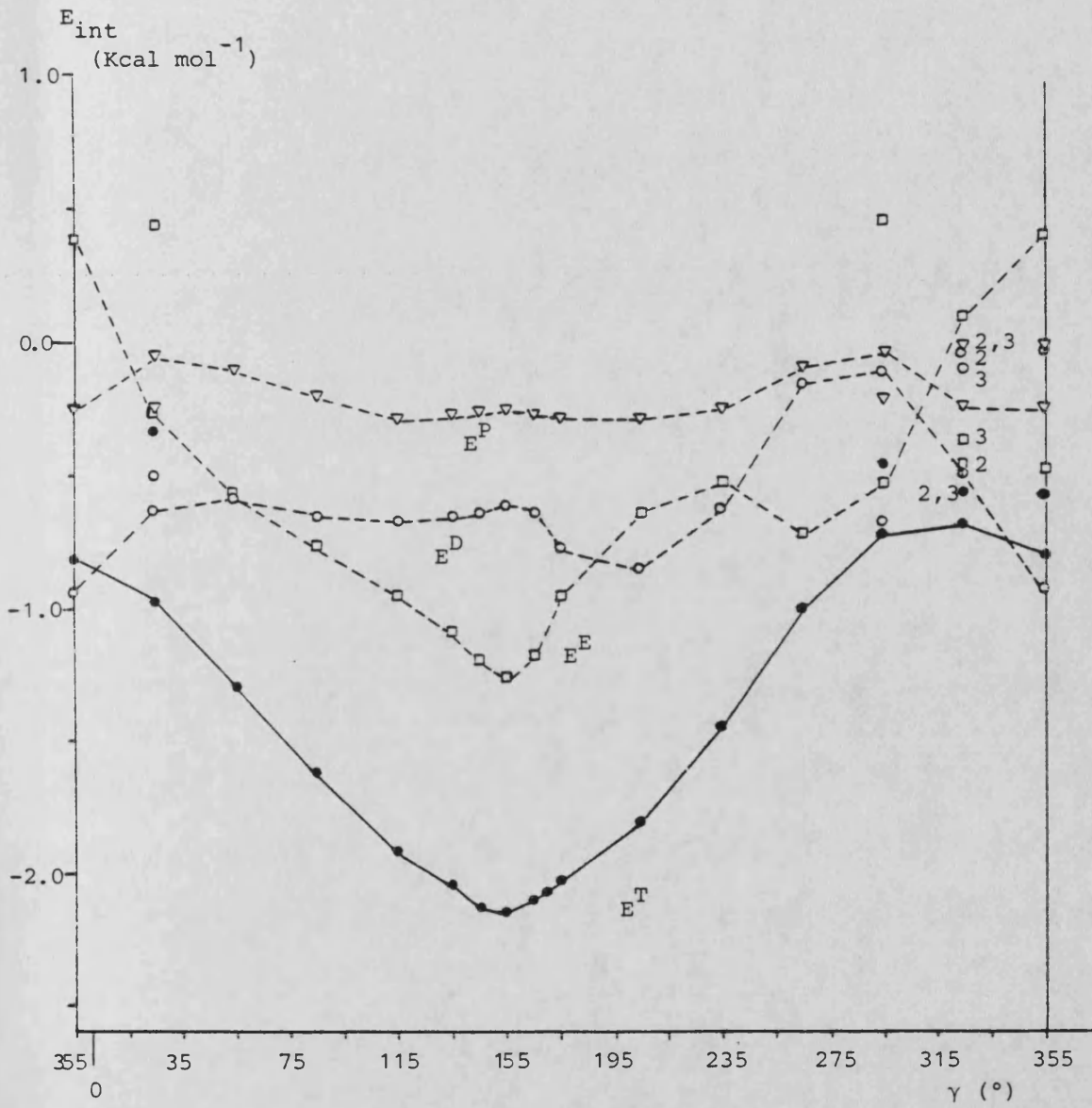


Figura 6.5. Interacción BC"a" - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. E_m^T y sus componentes (E^E , E_T^P y E^D) (Kcal mol^{-1}) en función de γ ($^\circ$).

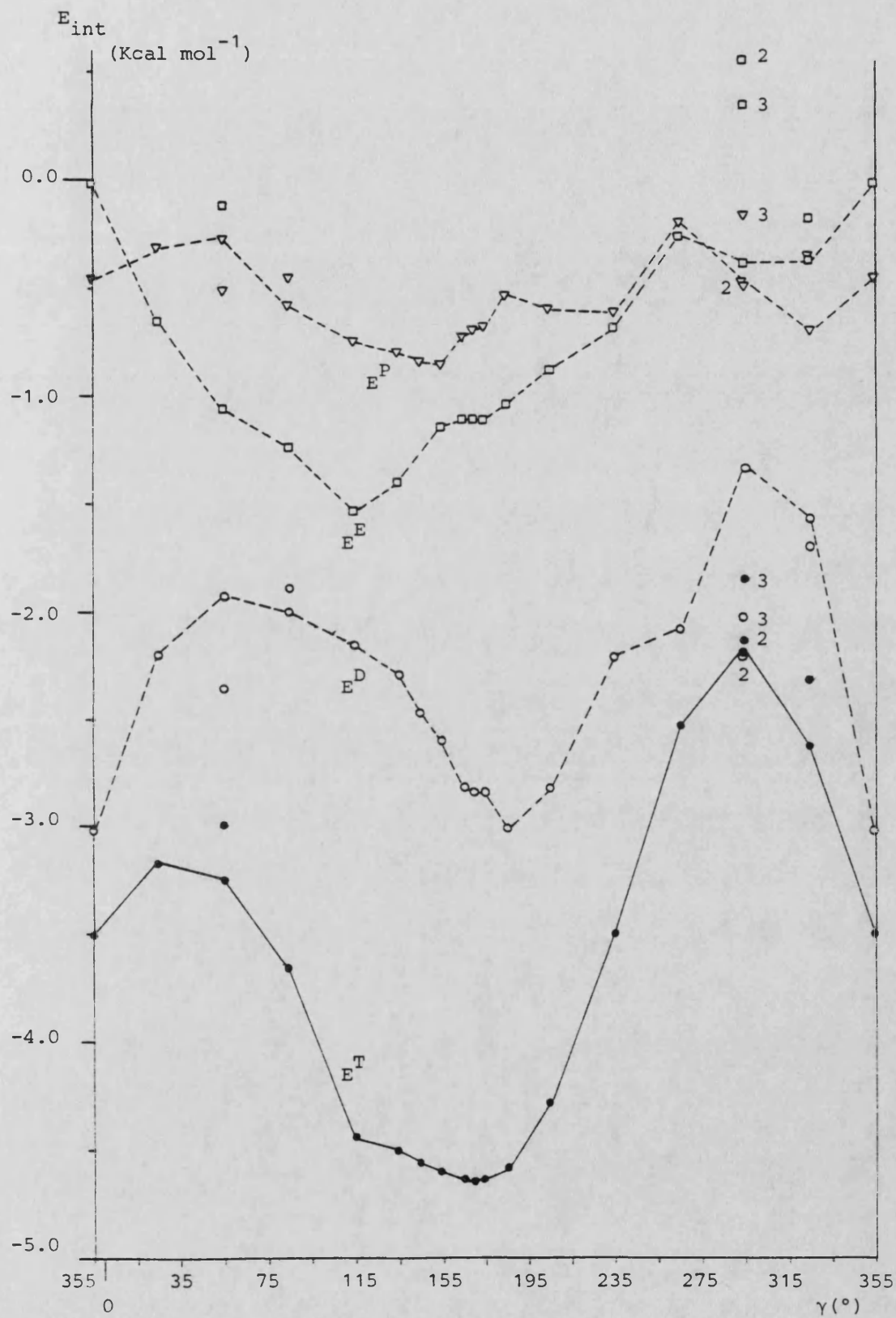


Figura 6.6. Interacción BC"a" - LF. Z = 3.0 Å. V. figura 6.5

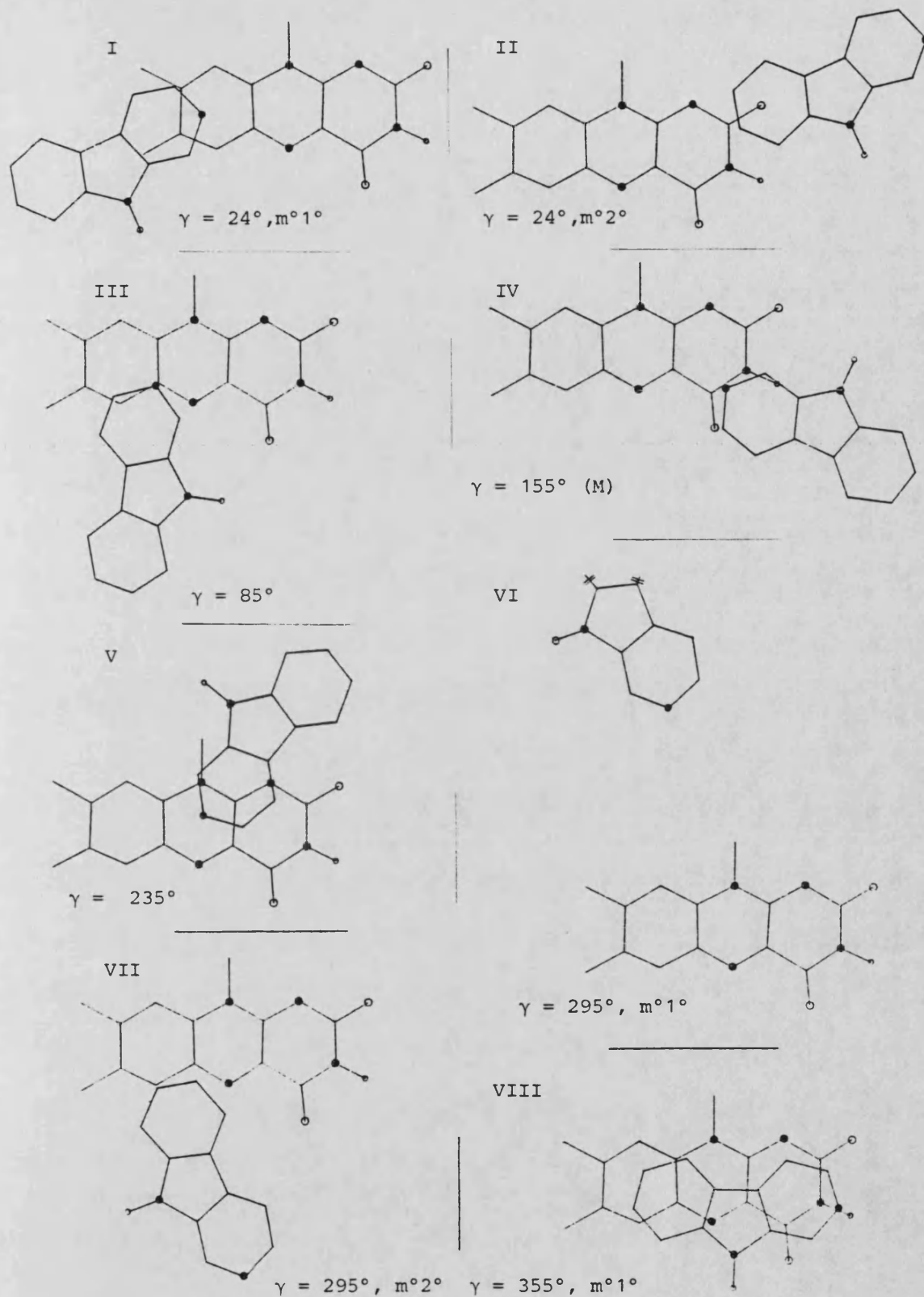


Figura 6.7. Interacción BC"a" - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. Posición relativa de las moléculas para los ángulos γ y mínimos (m°) indicados. M señala el mínimo absoluto $(E^T)_{\gamma M}$.

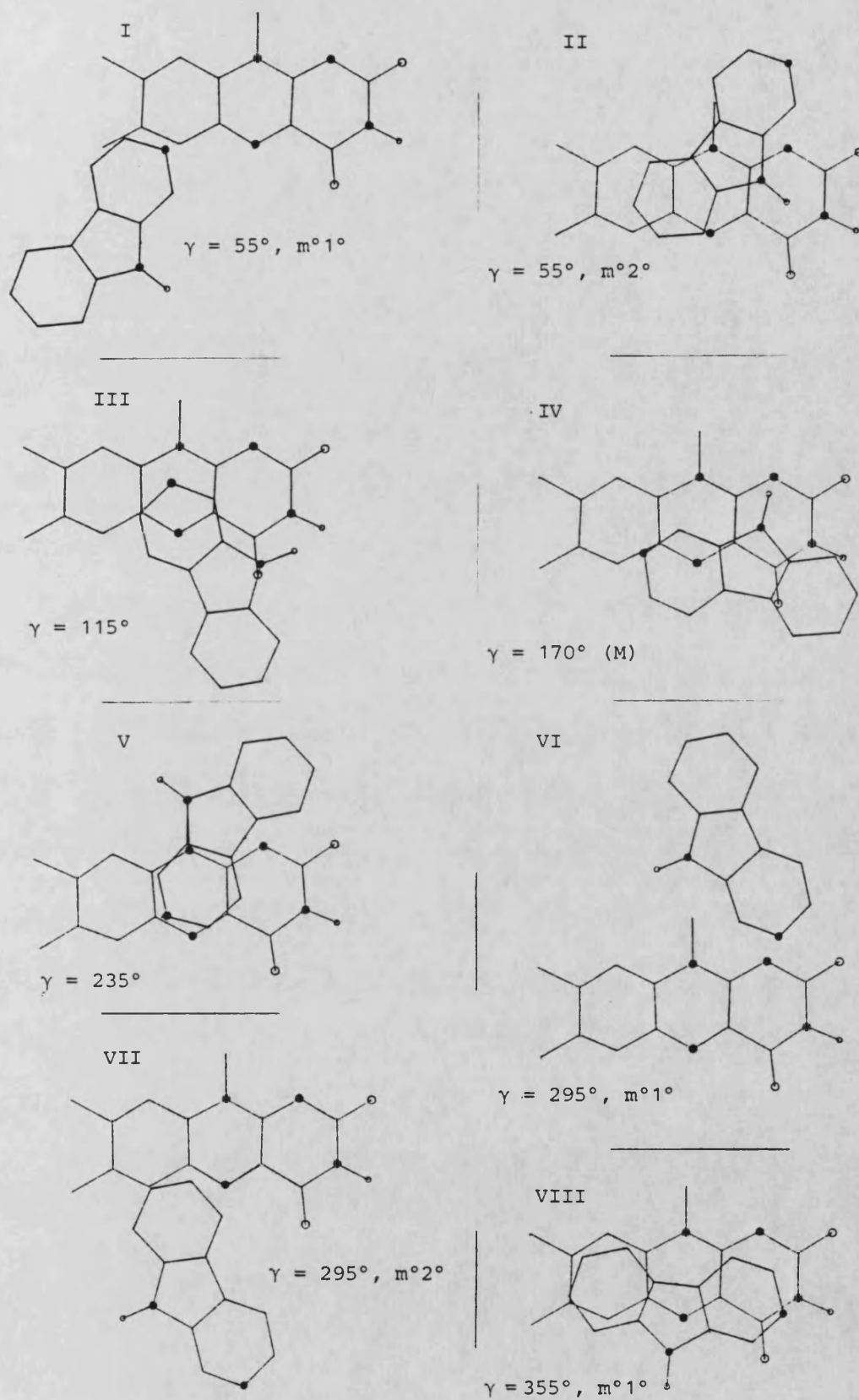


Figura 6.8. Interacción BC''a' - LF. $Z = 3.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.7

llega a detectarse con la malla angular utilizada.

Puede observarse que como consecuencia de haber dejado alguna libertad de movimiento a la molécula C no se encuentran en ningún caso E^T positivas (repulsivas), a diferencia de lo que ocurría en estudios anteriores con este mismo método, en condiciones muy similares, pero girando el sistema móvil alrededor de un eje fijo (42).

Los resultados obtenidos para $Z = -4.0$ y $Z = -3.0 \text{ \AA}$, se presentan en las figuras 6.9 y 6.10 en las que se da la variación de E_m^T y sus componentes frente a γ . En las figuras 6.11 y 6.12 se han representado algunas posiciones relativas que pueden compararse con las correspondientes a los planos con $Z > 0$ estudiados.

Los resultados expuestos para los planos $Z < 0$ no responden a exploraciones extensas en la malla (X, Y) , limitándose por lo general a localizar exactamente la posición de mínimos encontrados en los correspondientes planos $Z > 0$. Sin embargo, hay algunos planos para los que se hizo necesaria una exploración más extensa.

En otros casos, hubo que proceder a la inversa, y así por ejemplo, se trató de localizar en $(\gamma, Z) = (25, 3.0)$ el mínimo que aparece en torno a valores de $X \approx 5.0 \pm 1.0$, $Y \approx 0.0 \pm 1.0$ para los restantes valores de Z , aunque sin éxito dentro del área barrida. En todo caso, de existir mínimo realmente, esto no significaría sino un alejamiento en su posición lo que lo hace poco significativo..

Como puede apreciarse comparando las figuras 6.5 y 6.9, el comportamiento general a $Z = 4.0$ y $Z = -4.0 \text{ \AA}$ es muy similar, tal como cabría esperar. También es de señalar la coincidencia en rasgos generales entre las figuras 6.6 y 6.10, aunque aparecen algunas diferencias especialmente en la forma de las curvas que unen los valores de E^E y E^D en zonas próximas a γ_M (entre $\gamma = 115^\circ$ y 205°).

Energía electrostática

La E^E , en planos $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$ (figuras 6.5 y 6.9) presenta un comportamiento bastante regular en un amplio rango de valores de γ entre aproximadamente 15 y 205° , exhibiendo un mínimo claro.

Otro comportamiento regular de la componente electrostática se da en los mínimos de E^T que se obtienen para $\gamma = 355^\circ$, y en algunos ángu-

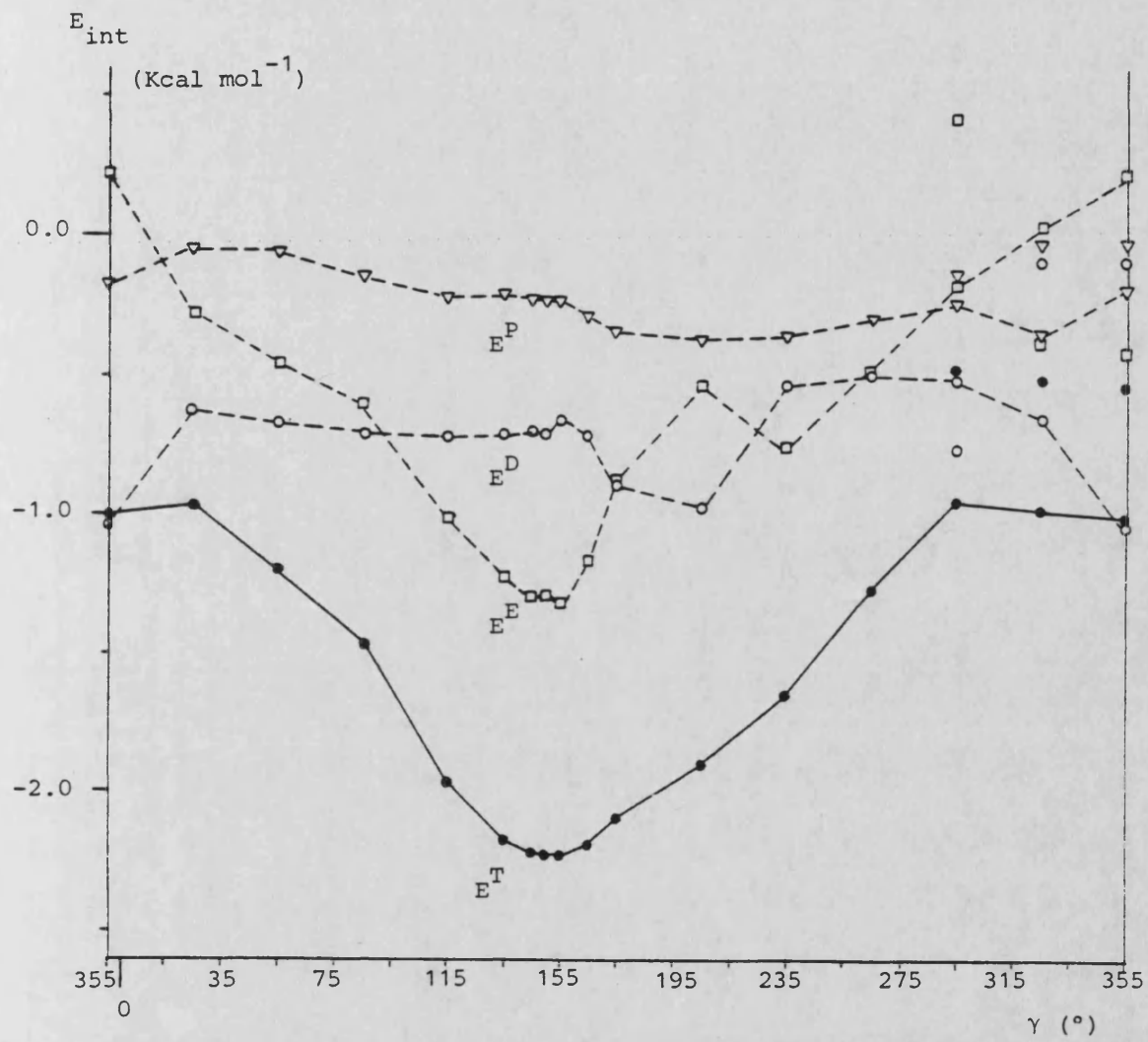


Figura 6.9. Interacción BC^a - LF. $Z = -4.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.5

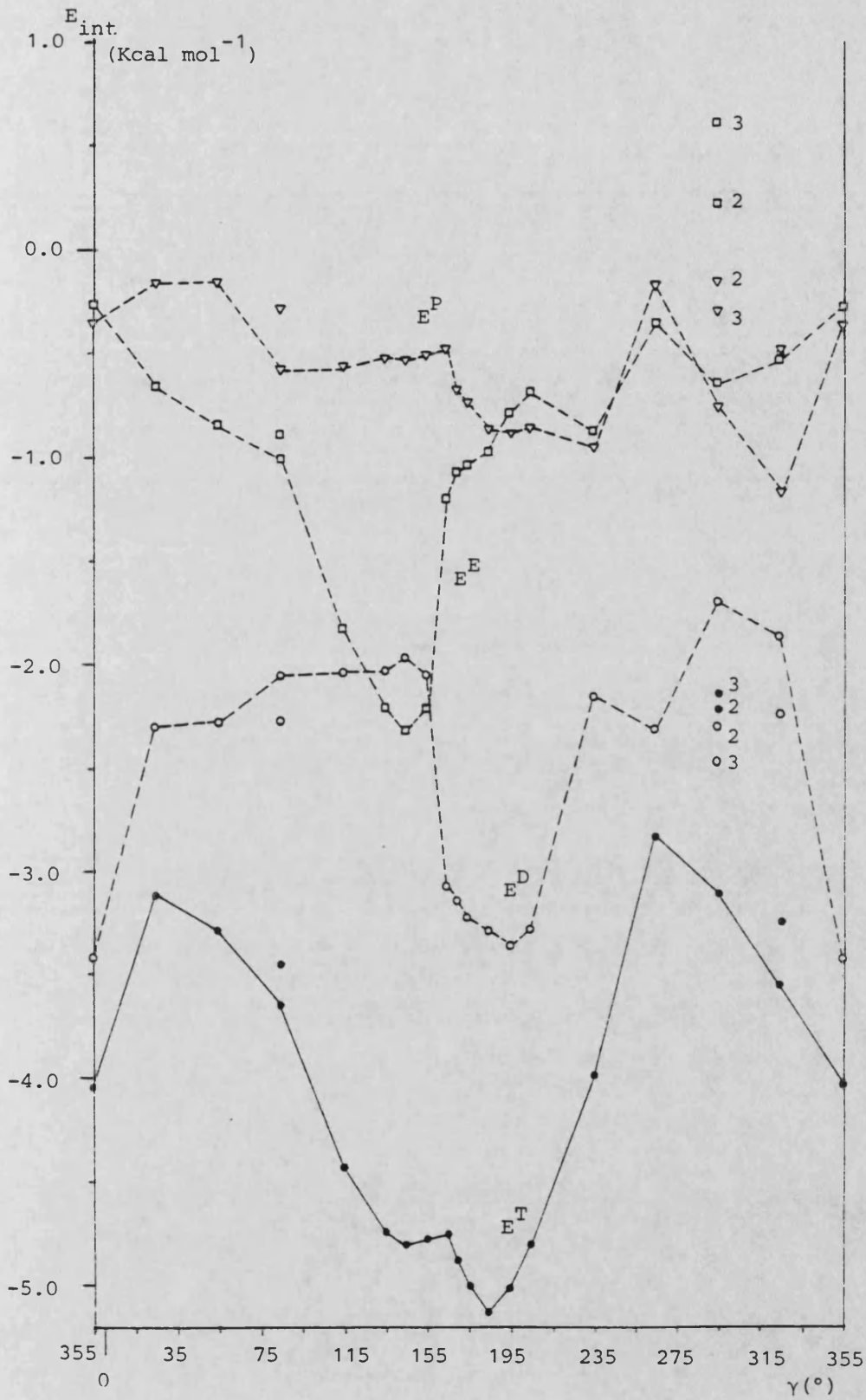


Figura 6.10. Interacción BC'a" - LF. $Z = -3.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.5

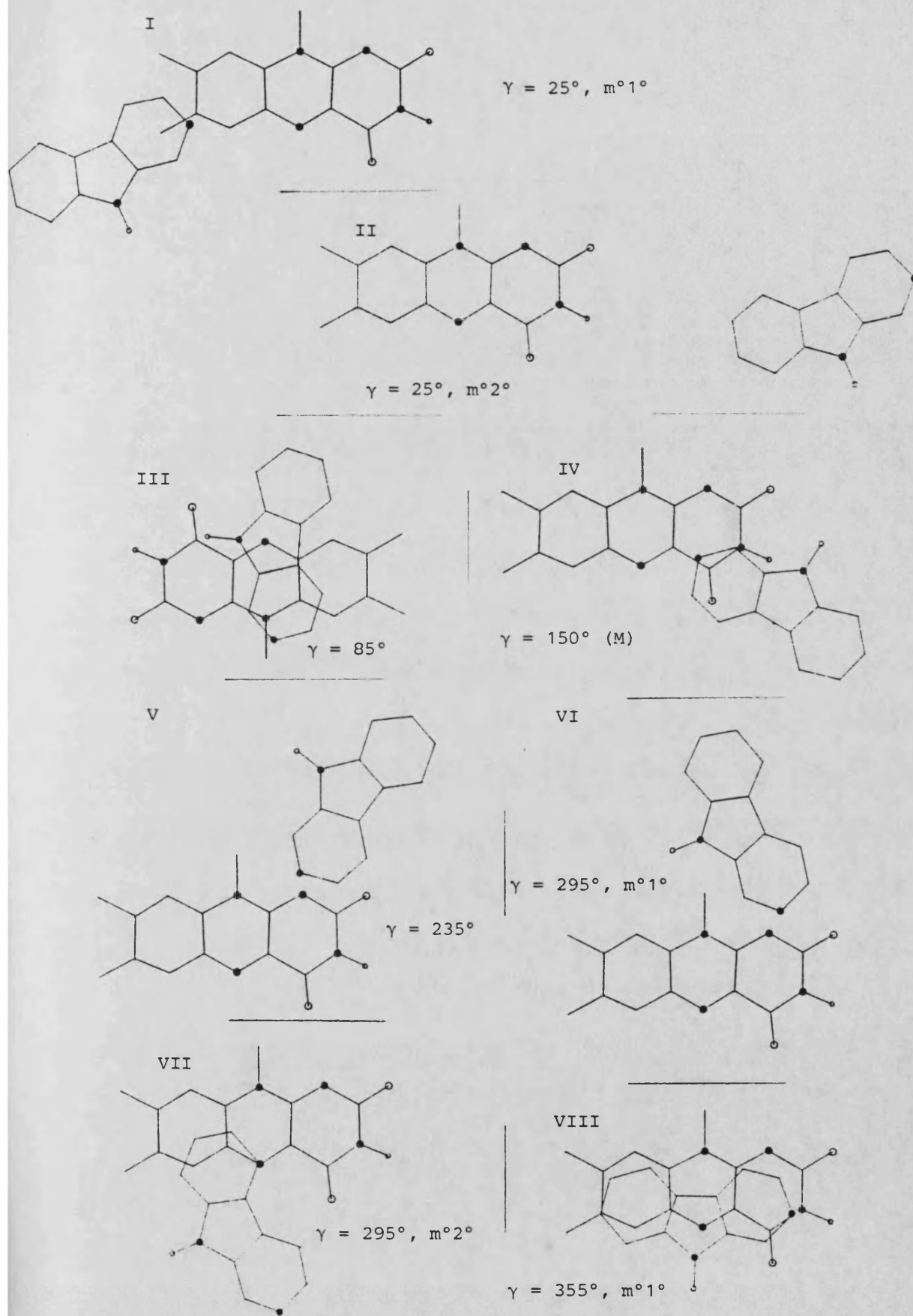


Figura 6.11. Interacción BC'a' - LF. $Z = -4.0 \overset{\circ}{\text{A}}$. V. figura 6.7

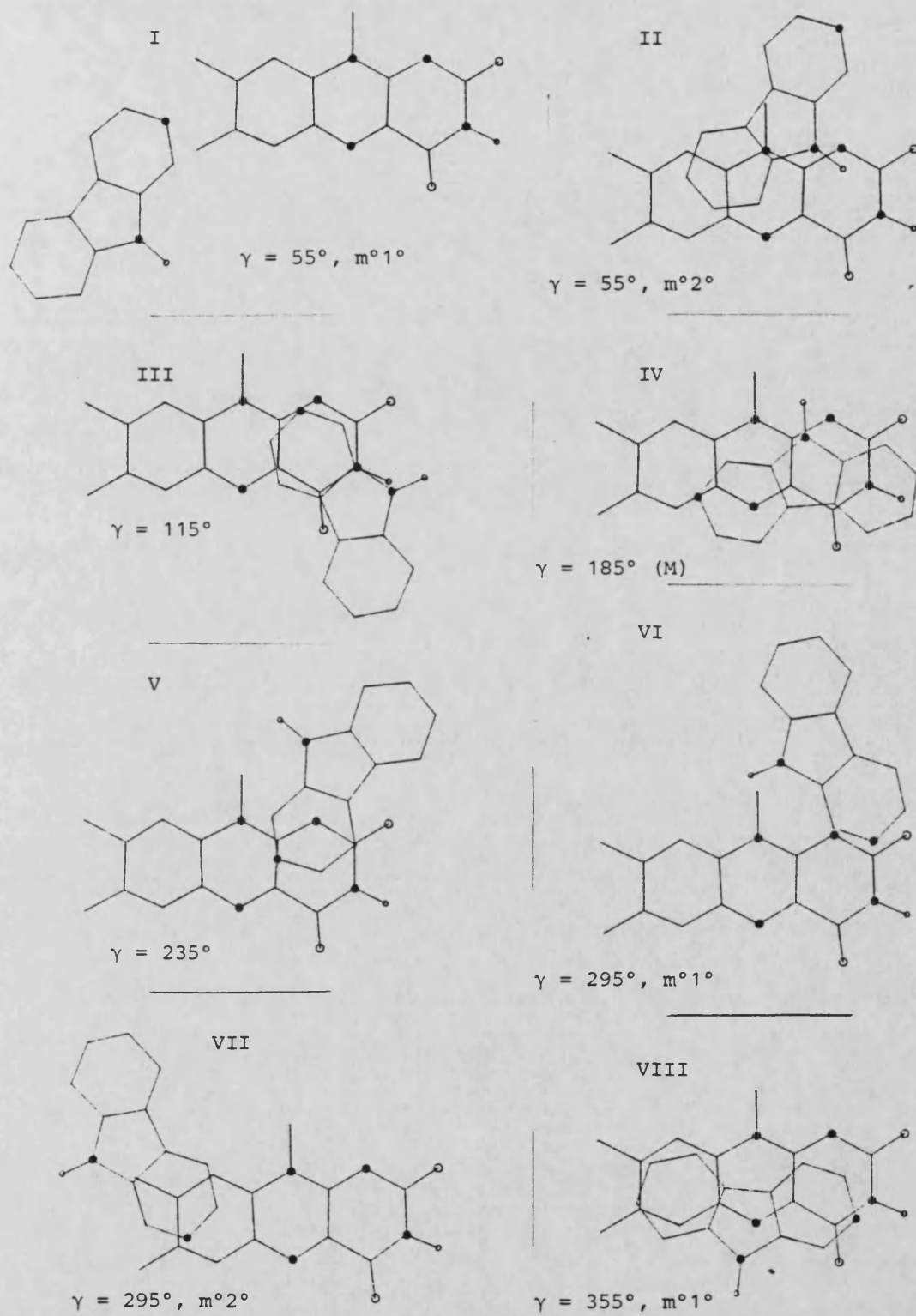


Figura 6.12. Interacción BC"a" - LF. $Z = -3.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.7

los algo menores (mínimos de E^T más estables en $\gamma = 325^\circ$). Para estos casos, la E^E es repulsiva, como corresponde a la superposición de dos moléculas polares con los dipolos paralelos y orientados en la misma dirección. Otros mínimos en ángulos γ próximos presentan el mismo tipo de comportamiento ($\gamma = 295^\circ$, $\gamma = 35^\circ$...).

Por último hay una zona intermedia en torno a $\gamma = 265^\circ$ en la que se obtienen mínimos con la E^E algo más estable que en los ángulos próximos estudiados, lo que produce en el aspecto general de la curva E_m^E frente a γ la presencia de dos mínimos, si bien el segundo se debe a una variación de décimas de Kcal mol^{-1} .

En planos $|Z| = 3.0 \text{ \AA}$ (figuras 6.6 y 6.10), a grandes rasgos, la E_m^E sigue la misma pauta frente a γ , si bien el mínimo a $\gamma = 355^\circ$ tiene una $E^E \approx 0.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$. A estas distancias más cortas la asimetría de la LF deja sentir más claramente sus efectos y el plano $Z = -3.0 \text{ \AA}$ presenta mayor irregularidad. Es de señalar que mientras las mínimas E^E a $Z = -4.0$ y $Z = -3.0 \text{ \AA}$ aparecen a los mismos valores de γ en torno a 150° ; los mínimos valores de E^E a 4.0 y 3.0 \AA aparecen a 155 y 115° respectivamente. Dejando aparte este efecto, puede apreciarse que el paso de 4.0 a 3.0 \AA para $Z > 0$ afecta poco a los valores de la E^E , pero al pasar de -4.0 a -3.0 \AA se gana en las E^E más estables, casi 1 Kcal mol^{-1} , lo que relativamente es mucho.

Energía de dispersión

En planos con $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$, los valores son casi constantes en la amplia zona en la que E^E presenta un comportamiento uniforme, lo cual hace que en torno al mínimo de E^T entre valores de γ iguales a 80 y 175° aproximadamente, se cumpla que $E^D > E^E$, pero en cambio en el resto de valores de γ sea $E^D < E^E$, excepción hecha de algunos ángulos en torno a $\gamma = 265^\circ$, donde E^E presenta su segundo "mínimo" frente a γ .

Destaca en las curvas de las E^D la presencia de dos mínimos separados unos 150° y que aparecen a $\gamma = 205^\circ$ y $\gamma = 355^\circ$, ambos con la misma energía (en torno a -1 Kcal mol^{-1}).

Si observamos los resultados correspondientes a $|Z| = 3.0 \text{ \AA}$, el comportamiento de las E^D es aún más evidente y su predominio sobre las E^E les lleva a situar los valores de E^T más estables en $\gamma \approx 180^\circ$ y $\gamma \approx 360^\circ$, siendo ambos muy similares en tanto que las E^D más bajas

(inestables) encontradas lo han sido en torno a $\gamma = 85^\circ$ y $\gamma = 235^\circ - 295^\circ$, es decir, en posiciones relativas C - F perpendiculares o casi perpendiculares. El comportamiento un tanto excepcional en $Z = -3.0 \text{ \AA}$, para $\gamma = 145^\circ$ se debe a la influencia todavía poderosa a esas distancias y ángulos de la E^E . Queremos resaltar en especial que los valores mínimos de E^D son iguales en los dos valores de γ para los que se obtienen. Las figuras 6.7, 6.8, 6.11 y 6.12 permiten apreciar como estos mínimos coinciden con posiciones relativas en las que la superposición es máxima.

Al comparar los resultados con $|Z| = 4.0$ y con $|Z| = 3.0$ para E^E y E^D , se observa que los mínimos de E^D se obtienen desplazados hacia γ más altos en unos 50 a 70° (tabla 6.10). Las diferencias mayores corresponden a mallas en γ muy amplias, $\Delta\gamma = 30^\circ$, y por ello las consideramos poco significativas.

TABLA 6.10

Interacción BC"a" - LF : Mínimos valores de las componentes E^E y E^D correspondientes a E_m^T en los planos (γ, Z) indicados (grados, \AA)

Z	E^E	E^D	γ	$\frac{\gamma}{E^D} \frac{-\gamma}{E^E}$
4.0	-1.26		155	}
4.0		-0.86	205	
4.0	-0.73		265	}
4.0		-0.94	355	
-4.0	-1.32		155	}
-4.0		-0.98	205	
-4.0	-0.76		235	}
-4.0		-1.04	355	
3.0	-1.53		115	}
3.0		-3.01	185	
3.0	-0.39		295	}
3.0		-3.03	355	
-3.0	-2.32		145	}
-3.0		-3.36	195	
-3.0	-0.64		295	}
-3.0		-3.42	355	

Energía de polarización

Un resultado común a todos estos cálculos BC - LF, es la poca importancia relativa que, como regla general, presenta la E_T^P .

Si consideramos $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$ (figuras 6.5 y 6.9), vemos que su comportamiento es en cierto modo paralelo al de la E^D , pero sus valores mínimos alcanzan menos de $0.4 \text{ Kcal mol}^{-1}$ (20% del $(E^T)_{\gamma M}$). Igualmente, si se consideran los planos $|Z| = 3.0 \text{ \AA}$ (figuras 6.6 y 6.10), se observa una variación semejante. En ningún caso los valores de E^P alcanzan el 20% del valor mínimo de E^T , y sus variaciones con γ son mucho más moderadas que las correspondientes a E^D . Salvo en puntos excepcionales en que E^E se hace muy baja o repulsiva, E_T^P permanece por arriba de E^E y de E^D , tanto a 4.0 como a 3.0 \AA , a diferencia del comportamiento que exhibe E^D .

En la tabla 6.11 se dan las E_C^P y E_F^P , correspondientes a los cuatro planos considerados y a los mínimos de E^T de dichos planos.

El resultado más significativo de estos cálculos es que la E_C^P , que se interpreta como polarización inducida en la BC por las cargas de la LF (v. capítulo 2), es un orden de magnitud mayor, sistemáticamente, que E_F^P . Naturalmente, hay excepciones, pero en el conjunto de los cálculos efectuados sólo hemos obtenido valores de E_F^P y E_C^P comparables para aquellos puntos (X, Y, γ) en que E_C^P se hace muy pequeña, como por ejemplo, en el mínimo de $\gamma = 265^\circ$, a -3.0 \AA . En cualquier caso, la máxima E_C^P correspondiente a un mínimo vale $-1.15 \text{ Kcal mol}^{-1}$, para un mínimo de E^T igual a $-3.55 \text{ Kcal mol}^{-1}$, si bien se trata de un caso totalmente excepcional.

De un modo general, podemos decir que E_T^P y E_C^P darán las mismas curvas en las figuras 6.5, 6.6, 6.9 y 6.10. Queremos señalar aquí que esta conclusión es válida para todos los puntos calculados y no se ciñe a los mínimos o sus entornos.

Energía total

El rasgo más destacable en la E^T es su comportamiento mucho más uniforme que el de sus componentes, de modo que a $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$ podemos distinguir una amplia curva cóncava, con un claro mínimo en torno a $\gamma = 155^\circ$. El comportamiento es algo menos claro en torno a $\gamma = 355^\circ$,

TABLA 6.11
 Interacción BC"a" - LF : Valores de E_C^P y E_F^P (Kcal mol⁻¹).

γ	$Z = 4.0 \text{ \AA}$		$Z = 3.0 \text{ \AA}$		$Z = -3.0 \text{ \AA}$		$Z = -4.0 \text{ \AA}$	
	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P
25	-0.04	-0.02 ^a	-0.25	-0.07	-0.09	-0.07	-0.03	-0.02
	-0.26	-0.00	-0.08	-0.03	-0.79	-0.00	-0.12	-0.00
55	-0.10	-0.02	-0.19	-0.08	-0.08	-0.08	-0.04	-0.02
			-0.50	-0.01	-0.52	-0.01		
85	-0.18	-0.02	-0.56	-0.02	-0.56	-0.01	-0.14	-0.01
			-0.38	-0.08	-0.20	-0.08		
115	-0.27	-0.02	-0.69	-0.07	-0.53	-0.05	-0.20	-0.02
145	-0.25	-0.03	-0.76	-0.08	-0.43	-0.09	-0.20	-0.03
150	-0.25	-0.03					-0.20	-0.03
155	-0.24	-0.02	-0.71	-0.07	-0.42	-0.09	-0.21	-0.02
160	-0.25	-0.02	-0.79	-0.07			-0.27	-0.02
165	-0.25	-0.02	-0.66	-0.07	-0.41	-0.08	-0.28	-0.02
170	-0.27	-0.02	-0.63	-0.07	-0.59	-0.08		
175	-0.28	-0.02	-0.71	-0.07	-0.66	-0.08	-0.33	-0.02
180			-0.56	-0.07	-0.72	-0.08		
185			-0.47	-0.07	-0.78	-0.08		
190					-0.83	-0.08		
195					-0.79	-0.08		
205	-0.28	-0.02	-0.54	-0.06	-0.78	-0.08	-0.34	-0.02
235	-0.25	-0.02	-0.55	-0.07	-0.85	-0.10	-0.33	-0.02
265	-0.10	-0.01	-0.14	-0.07	-0.09	-0.08	-0.28	-0.03
	-0.16	-0.02						
295	-0.05	-0.01	-0.39	-0.09	-0.68	-0.08	-0.22	-0.03
	-0.22	-0.00	-0.99	-0.00	-0.06	-0.08	-0.13	-0.00
			-0.10	-0.07	-0.28	-0.01		
325	-0.26	-0.00						
	-0.03	-0.01	-0.68	-0.01	-1.15	-0.02	-0.34	-0.01
	-0.04	-0.01	-0.28	-0.08	-0.41	-0.07	-0.02	-0.01
355	-0.25	-0.01	-0.42	-0.04	-0.31	-0.05	-0.17	-0.02
	-0.03	-0.01	-0.07	-0.02	-0.06	-0.04	-0.02	-0.01
			-0.08	-0.03				

a) Cuando hay más de un mínimo, el orden corresponde al de la tabla 6.9

donde a -4.0 \AA se insinúa un posible mínimo secundario. Al disminuir $|Z|$ a 3.0 \AA , aparece el citado mínimo secundario, forzado por la E^D .

En la tabla 6.17, al final de este apartado, se dan los mínimos de E^T y los γ a que aparecen, correspondiendo pues a $(E^T)_{\gamma_M}$ y γ_M . Si hay mínimos secundarios de E^T frente a γ , se indican igualmente.

El modelo utilizado estima la energía correspondiente a la interacción BC - LF en torno a $3 \text{ ó } 4 \text{ Kcal mol}^{-1}$, sin tener en cuenta solapamiento ni intercambio electrónico entre sistemas.

Se aprecia que la mayor contribución de la E^D en la $(E^T)_{\gamma_M}$ viene acompañada de un pequeño desplazamiento de γ_M hacia ángulos algo mayores.

Las posiciones preferidas en los mínimos de $(E^T)_{\gamma_M}$, vienen indicados en las figuras 6.7, 6.8, 6.11 y 6.12.

También cabe destacar como al pasar de $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$ a $|Z| = 3.0 \text{ \AA}$, al aumentar la importancia relativa de E^D , el grado de superposición que se exige al mínimo es mayor.

En $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$, las mínimas E^T se alcanzan con la superposición de las partes moleculares ricas en heteroátomos, siendo en general la mitad de la BC heterocíclica la que da lugar a la mayor parte de mínimos superponiéndose indistintamente a diferentes porciones de la flavina.

Se aprecian algunas pequeñas diferencias en las posiciones $(X_o, Y_o)_m$, correspondientes a planos con el mismo ángulo γ pero Z de signo opuesto. Así por ejemplo, a $Z = 4.0 \text{ \AA}$, en $\gamma = 265^\circ$ el mínimo aparece tras un desplazamiento hacia Y positivas de la BC, en tanto que el mismo efecto no aparece a -4.0 \AA , en donde la búsqueda de un mínimo equivalente condujo a detectar un alejado mínimo a $\gamma = 325^\circ$ en $X \approx -7.0 \text{ \AA}$. Este tipo de comportamientos son reflejo de que en promedio la LF ve más cerca la BC a $Z < 0$ que a $Z > 0$ para el mismo valor absoluto $|Z|$, pues las interacciones resultan mayores para $Z < 0$, si bien las discrepancias en posición son menores entre $Z = -3.0$ y $Z = 3.0 \text{ \AA}$ que entre los planos $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$.

Interacción BC"b" - LF

Como se indicó en el apartado 6.2.3.1 se efectuaron cálculos con la forma que arbitrariamente designamos "b" de la BC (v. figura 6.2), con el objeto de comprobar si el efecto de esta inversión introduce

nuevos elementos a tener en cuenta en la interpretación de los resultados obtenidos antes con la BC"a". En la tabla 6.12 y en las figuras 6.13 y 6.14 se resumen los resultados obtenidos para $(X_o, Y_o)_m$, E_m^T y sus componentes. Por lo común la exploración en cada valor de γ se limitó a confirmar los mínimos obtenidos con la forma BC"a", si bien en algunos casos se hizo una exploración mayor, como por ejemplo a $\gamma = 355^\circ$, ($Z = 4.0 \text{ \AA}$). En la figura 6.15 se representan algunas posiciones relativas C - F .

TABLA 6.12
Interacción BC"b" - LF : Posiciones (\AA) de los mínimos de E^T

γ	$(X_o, Y_o)_m$	
	$Z = 4.0 \text{ \AA}$	$Z = -4.0 \text{ \AA}$
55	-1.0, -2.5	-1.5, -2.5
115	2.5, -2.5	3.0, -0.5
150	4.0, -0.5	4.0, -0.5
155	-	4.0, -0.5
160	4.0, 0.0	4.0, -0.5
165	3.5, 0.0	4.0, -0.5
170	3.5, 0.0	3.5, 0.0
175	3.0, 0.0	3.5, 0.0
180	2.5, 0.0	2.5, 0.0
190	2.0, 0.0	2.0, 0.0
205	1.5, -1.5	1.5, 0.5
235	0.5, 0.5	1.0, 1.0
265	1.0, 3.5	1.5, 2.5
295	-3.5, 5.0 0.5, -3.0	1.0, 1.5
355	-3.0, -0.5 -0.5, -1.0	0.0, -1.5 -3.0, -1.0

La consideración de las figuras 6.5, 6.7, 6.9, 6.11 y 6.13-6.15 así como de las tablas 6.9 y 6.12 permite concluir que la interacción de la forma BC"b" se realiza en las mismas condiciones y con resul-

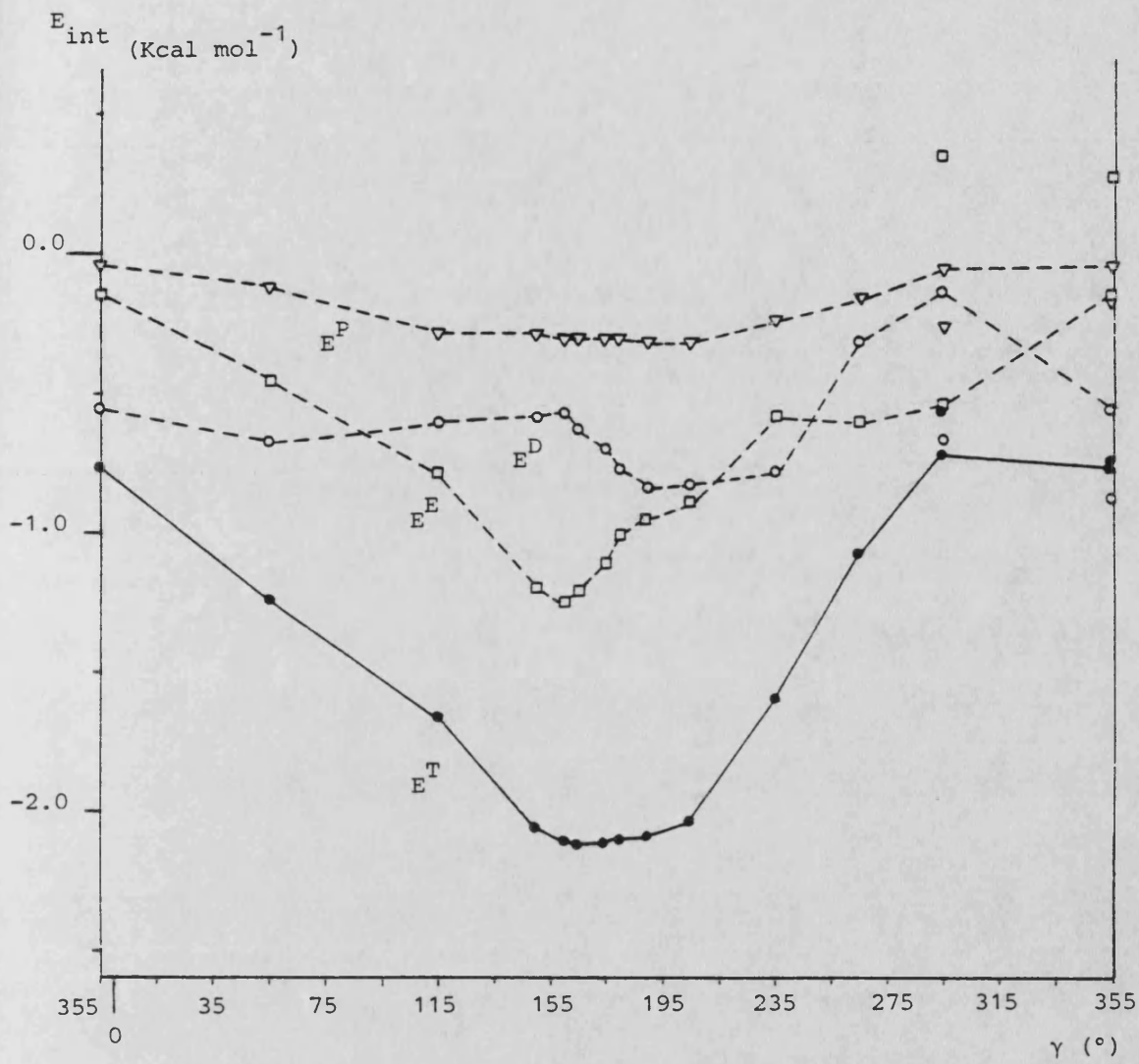


Figura 6.13. Interacción BC^{"b"} - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.5

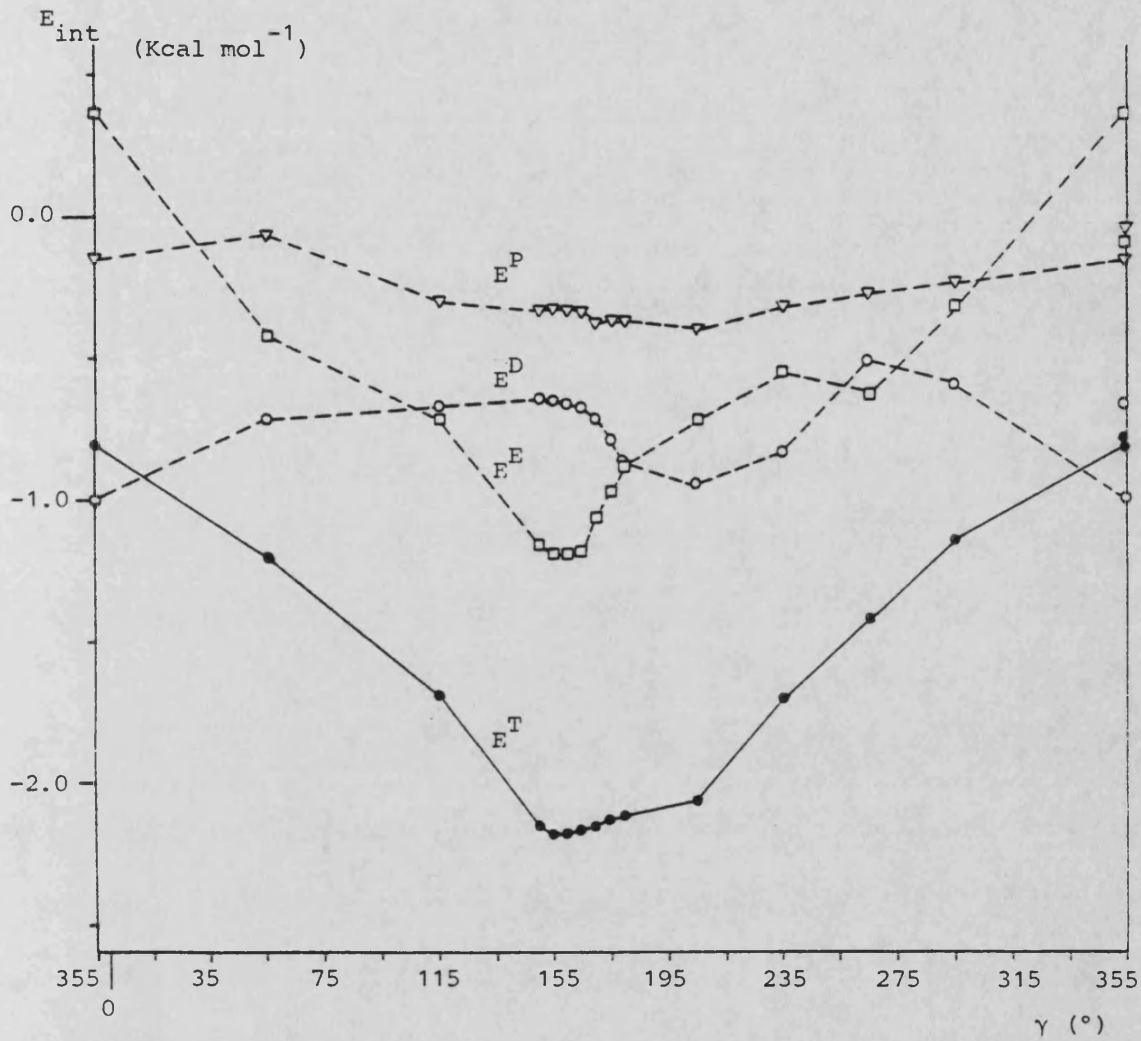


Figura 6.14. Interacción BC''b'' - LF. $Z = -4.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.5

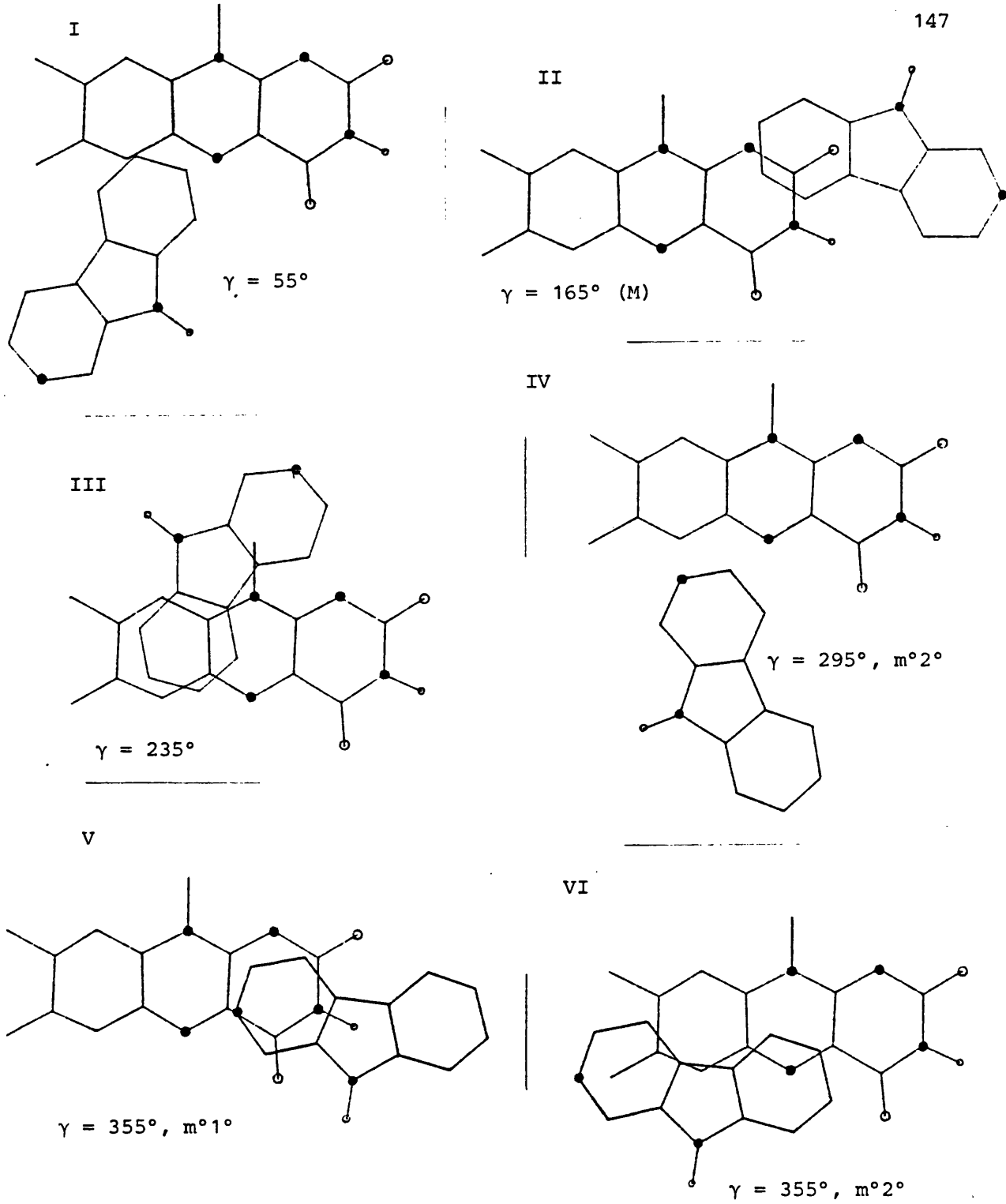


Figura 6.15. Interacción BC"b" - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.7

tados similares a los obtenidos para BC"a". Las energías totales $(E^T)_{\gamma M}$ para $Z = 4.0$ y $Z = -4.0$ Å son muy similares (tabla 6.17) así como las posiciones relativas calculadas de ambas moléculas. Las diferencias en los valores de $(X_O, Y_O)_m$ deben interpretarse teniendo en cuenta que el origen arbitrario del sistema de coordenadas interno de la BC no se tomó en su c.d.m. y por ello, aun situándose en posiciones equivalentes, la discrepancia en X_O o Y_O puede ser de hasta 2 Å.

En la tabla 6.13 se reúnen las componentes de la E^P , que se comportan de modo similar a como lo hacían con la BC"a".

TABLA 6.13
Interacción BC"b" - LF : Valores de E_C^P y E_F^P (Kcal mol⁻¹).

γ	$Z = 4.0$ Å		$Z = -4.0$ Å	
	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P
55	-0.10	-0.02	-0.05	-0.02
115	-0.26	-0.03	-0.29	-0.01
150	-0.26	-0.03	-0.31	-0.03
155			-0.31	-0.02
160	-0.27	-0.02	-0.31	-0.02
165	-0.27	-0.02	-0.31	-0.02
170	-0.27	-0.02	-0.36	-0.02
175	-0.28	-0.02	-0.35	-0.02
180	-0.28	-0.02	-0.35	-0.02
190	-0.29	-0.02	-0.36	-0.02
205	-0.29	-0.02	-0.37	-0.02
235	-0.22	-0.02	-0.30	-0.03
265	-0.14	-0.02	-0.25	-0.02
295	-0.04	-0.01	-0.22	-0.02
	-0.25	-0.00		
355	-0.03	-0.02	-0.13	-0.02
			-0.02	-0.02

De las figuras 6.7, 6.8, 6.11, 6.12 y 6.15 y tablas 6.9 y 6.12 se obtiene como balance que las posiciones de mínima energía superponen,

para la BC neutra, la parte heterocíclica sobre la flavina. Hay casos excepcionales sin embargo, en que el N2 de la BC queda libre.

6.2.4.2 Interacción BCH^+ - LF

Los resultados correspondientes a los planos (γ , Z) explorados tomando como molécula C la forma BCH^+ , se resumen en las tablas 6.14 y 6.15, y en las figuras 6.16-6.19.

TABLA 6.14
Interacción BCH^+ - LF : Posiciones de los mínimos de E^T (en Å).

γ	$(X_o, Y_o)_m$			
	Z = 4.0 Å	Z = 3.0 Å	Z = -3.0 Å	Z = -4.0 Å
5	6.0, 0.0	5.0, 0.0	-	-
15	6.0, -0.5	-	-	-
25	6.0, -0.5	5.0, -0.5	4.0, 0.5	-
45	6.0, -1.0	5.0, -0.5	-	-
55	6.0, -1.5	5.0, -1.0	4.5, -1.0	6.0, -1.0 ^a
65	6.0, -1.5	5.5, -1.0	5.0, -1.0	6.0, -1.0
70	-	5.5, -1.5	-	-
75	6.5, -2.0	6.0, -2.0	5.5, -1.5	6.0, -1.5
85	6.5, -2.0	6.0, -2.0	6.0, -1.5	6.5, -1.5
95	7.0, -2.0	6.5, -2.0	6.0, -2.0	7.0, -1.5
105	-	-	7.0, -2.0	7.5, -1.5
115	8.0, -2.0	7.5, -2.0	7.5, -1.5	8.0, -1.5
125	-	-	8.0, -1.5	8.0, -1.0
135	-	-	-	8.5, -1.0
145	-	9.0, -1.0	8.5, -0.5	9.5, -0.5
175	10.0, 0.0	-	9.5, 0.5	10.0, 0.0 ^a
205	-	-	9.5, 2.0	-
235	7.5, -2.0 9.5, 2.0	-	8.5, 3.5	9.0, 3.0 ^a
295	7.5, 3.0	-	-	7.0, 4.0 ^a
345	6.5, 0.5	-	-	-
355	6.0, 0.0	-	-	5.0, 2.0 ^a

a) Posiciones en una malla cuadrada con $\Delta = 1.0$ Å.

TABLA 6.15
 Interacción BCH^+ - LF : Valores de E_C^P y E_F^P (Kcal mol^{-1}).

γ	$Z = 4.0 \text{ \AA}$		$Z = 3.0 \text{ \AA}$		$Z = -3.0 \text{ \AA}$		$Z = -4.0 \text{ \AA}$	
	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P	E_C^P	E_F^P
5	-0.17	-0.70	-0.56	-1.23				
15	-0.14	-0.71						
25	-0.11	-0.72	-0.58	-1.30	-0.87	-1.82		
45	-0.05	-0.77	-0.51	-1.42				
55	-0.02	-0.80	-0.36	-1.51	-0.67	-2.12	-0.09	-1.04
65	-0.01	-0.84	-0.16	-1.52	-0.43	-2.16	-0.07	-1.09
70			-0.10	-1.58				
75	-0.01	-0.83	-0.09	-1.52	-0.33	-2.21	-0.07	-1.15
85	-0.01	-0.88	-0.11	-1.64	-0.25	-2.23	-0.06	-1.16
95	-0.02	-0.87	-0.09	-1.63	-0.41	-2.39	-0.05	-1.16
105					-0.33	-2.26	-0.05	-1.16
115	-0.02	-0.86	-0.08	-1.62	-0.25	-2.25	-0.06	-1.15
125					-0.27	-2.25	-0.05	-1.21
135							-0.05	-1.21
145			-0.07	-1.53	-0.20	-2.32	-0.05	-1.18
175	-0.02	-0.85			-0.24	-2.25	-0.06	-1.15
205					-0.26	-2.25		
235	-0.01	-0.84			-0.28	-2.28	-0.06	-1.20
	-0.02	-0.83						
295	-0.05	-0.77					-0.11	-1.07
345	-0.16	-0.70						
355	-0.19	-0.70					-0.35	-1.01

Un conjunto de características diferencian el comportamiento de la forma protonada BCH^+ en su interacción con la LF con respecto a la forma básica anteriormente estudiada. Estas características, claramente relacionadas con la deficiencia electrónica del catión BCH^+ , son principalmente el predominio de la E^E sobre las componentes de la E^T de segundo orden, incluso cuando se reduce la Z de 4.0 a 3.0 \AA . Igualmente, la E^T es mucho mayor en este caso, viniendo estimada por este método de cál-

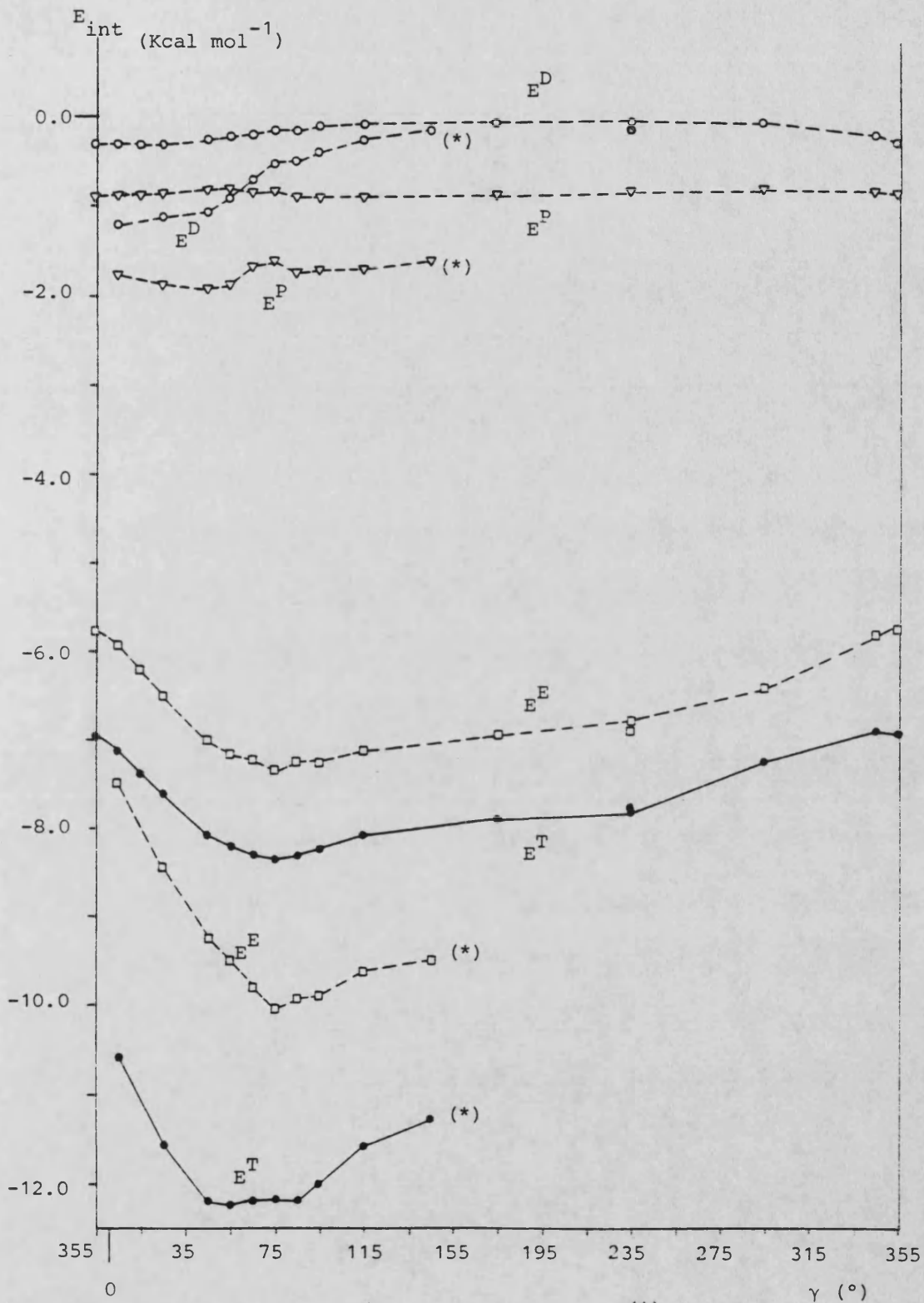


Figura 6.16. Interacción BCH^+ - LF. $Z = 4.0$ y 3.0 (*) Å . V. figura 6.5



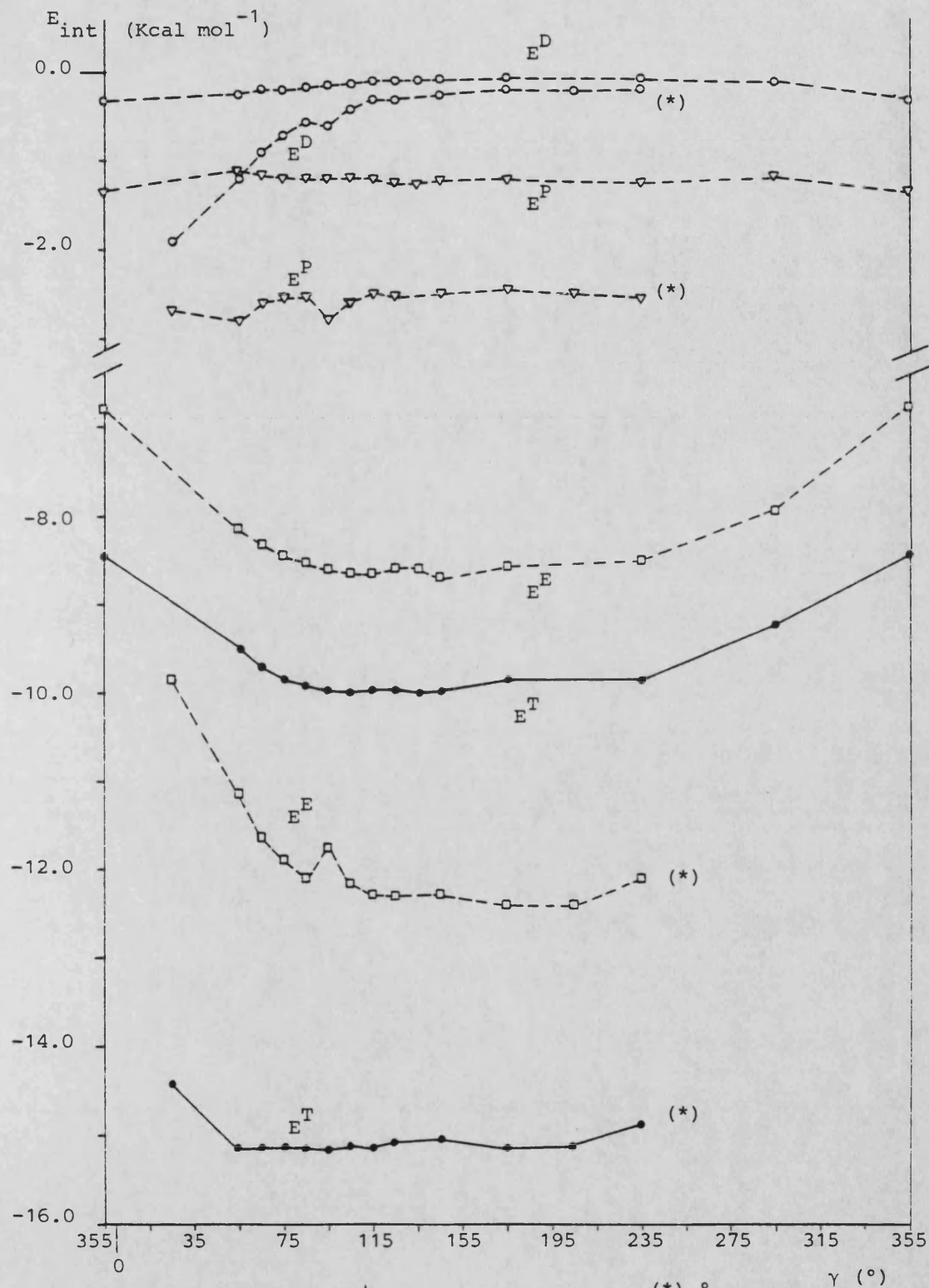


Figura 6.17. Interacción BCH^+ - LF. $Z = -4.0$ y -3.0 (*) Å. V. figura 6.5

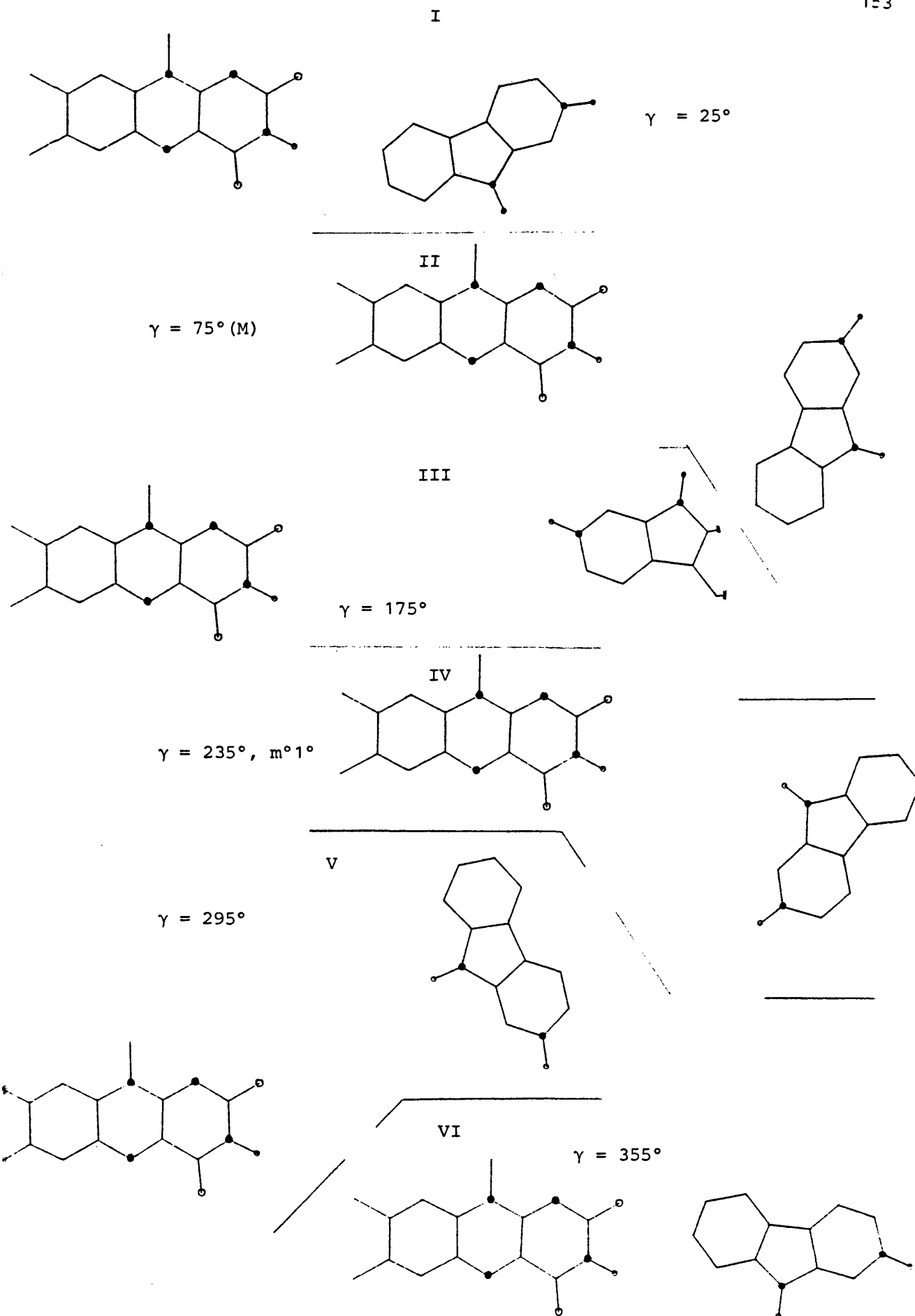
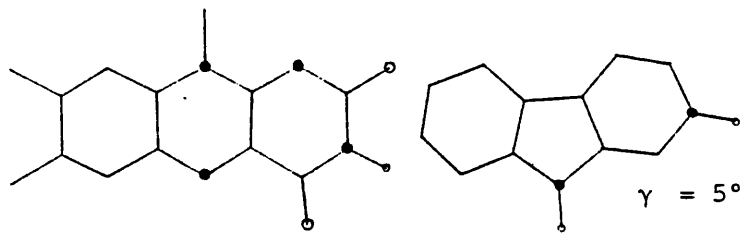
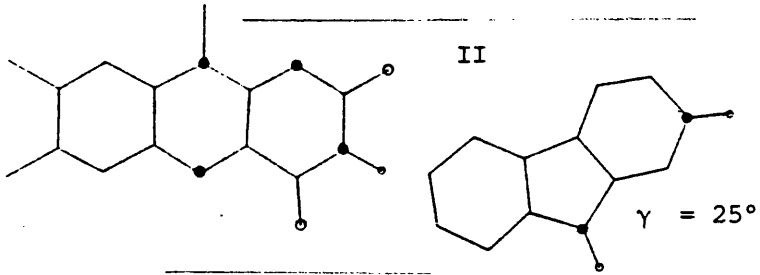


Figura 6.18. Interacción BCH^+ - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.7

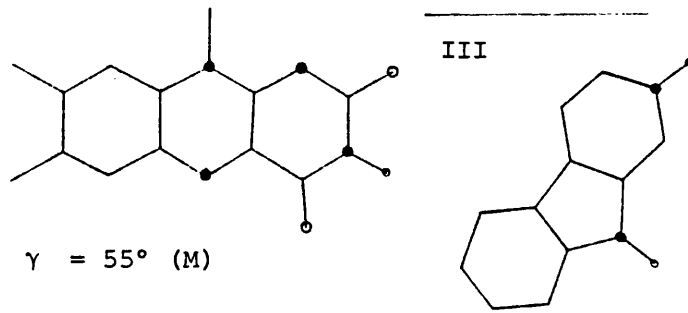
I



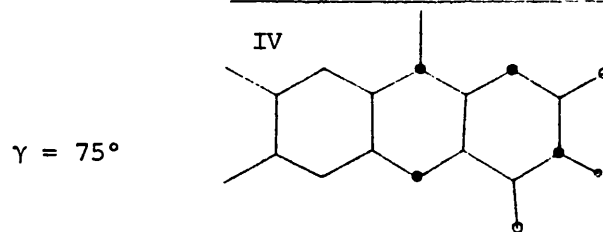
II



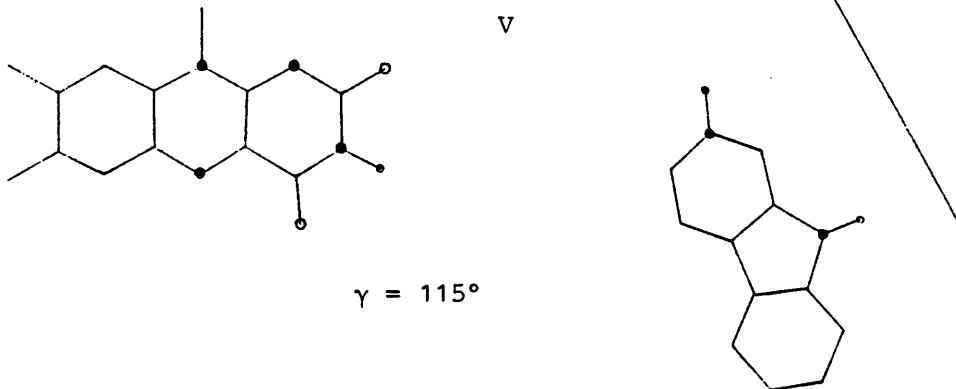
III



IV



V



VI

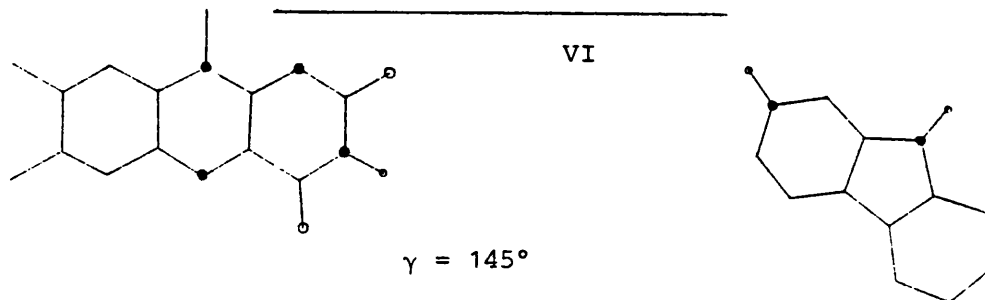


Figura 6.19. Interacción BCH^+ - LF. $Z = 3.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.7

culo en torno a unas $10-12 \text{ Kcal mol}^{-1}$. En la tabla 6.17 se dan, a título orientativo, las E^T mínimas, aunque dado el escaso margen de variación que obtenemos para las E^T al variar γ , los valores de γ_M que acompañan a las energías en dicha tabla para $C = \text{BCH}^+$ deben considerarse como carentes de significado, por lo que no se dan los intervalos $\Delta\gamma$ utilizados.

En todos los planos (γ, Z) , se obtienen como posiciones relativas más estables pares de valores $(X_O, Y_O)_m$ con X positivas grandes, llegando a superponerse las estructuras cíclicas de C y F sólo en torno a valores de γ alrededor del intervalo $0 - 25^\circ$, donde se detecta un ligero aumento de E^D , más notable en los planos $|Z| = 3.0 \text{ \AA}$. En todos los casos en que se trató de forzar la superposición de ambas moléculas, con valores de $X \leq 0.0$ se obtuvieron energías E^T repulsivas.

En la tabla 6.15 se presentan los valores de E_C^P y E_F^P . Al contrario de lo que pasaba en la molécula neutra, ahora la flavina es más sensible al contenido de carga de las BC y $E_F^P > E_C^P$ en un orden de magnitud, y además en todos los planos (γ, Z) estudiados se ha encontrado que $|E^P| > |E^D|$, aunque es notable que la E^P es prácticamente insensible a la orientación γ .

6.2.4.3 Interacción BCOH - LF

Se realizó una serie de cálculos con $Z = 4.0 \text{ \AA}$, en un rango de valores de γ limitado entre 95 y 275° , suficiente para acotar el mínimo. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 6.16 y en las figuras 6.20 y 6.21.

El resultado obtenido es muy similar al que se obtenía con $C = BC$, con un ligero predominio de la E^E que origina el mínimo secundario de E^T en $\gamma = 215^\circ$. En la tabla 6.17 se recoge el valor de $(E^T)_{\gamma_M}$ y de γ_M . Al igual que en aquel caso, el papel más importante entre las energías de segundo orden lo juega la E^D , correspondiendo prácticamente toda la E^P a la componente E_C^P .

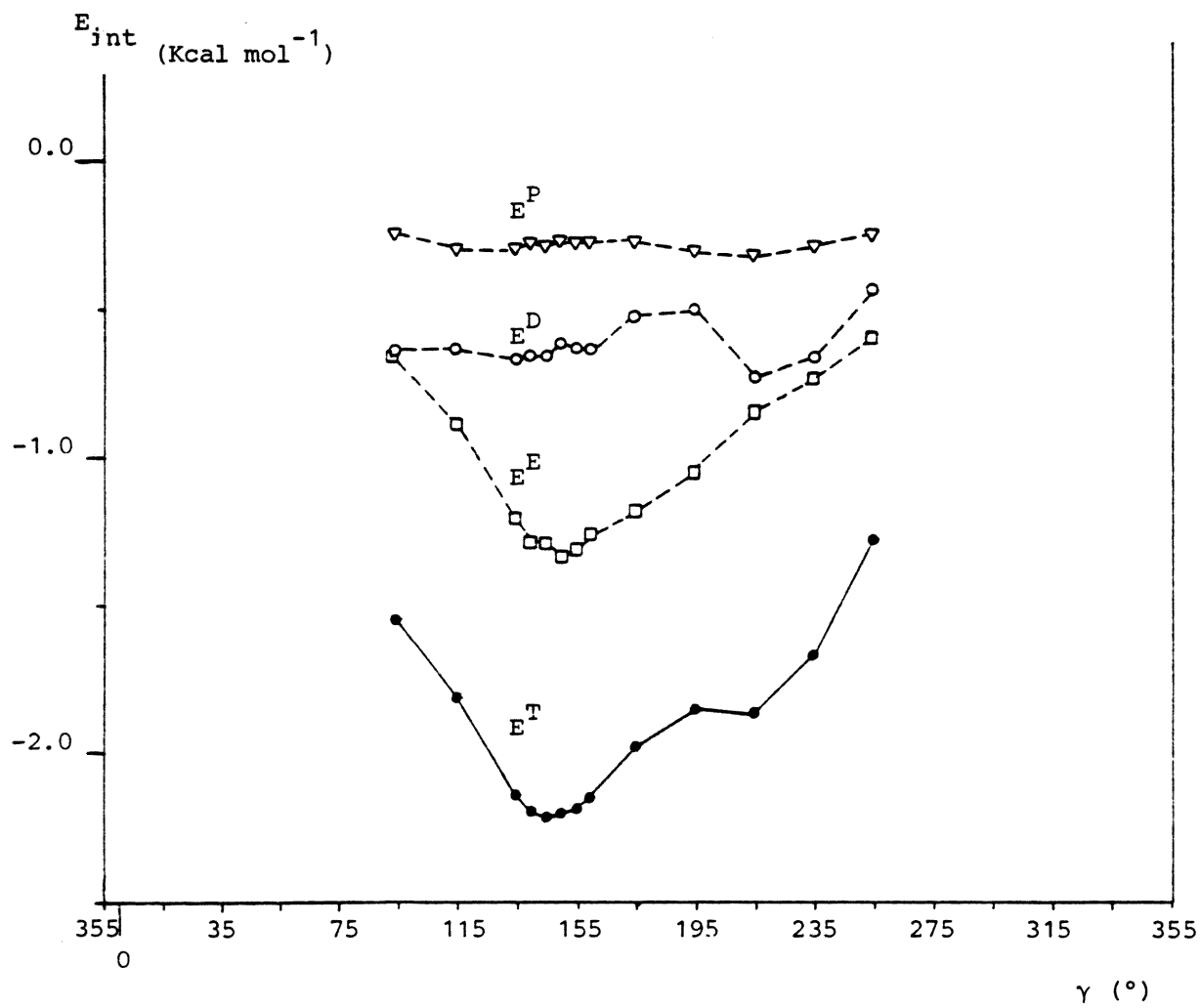


Figura 6.20. Interacción BC7OH - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. V. figura 6.5

TABLA 6.16

Interacción BCOH - LF : Posiciones (Å) de los mínimos de E^T y valores de E_C^P y E_F^P (Kcal mol⁻¹)

γ	$(X_O, Y_O)_m$	E_C^P	E_F^P
	$Z = 4.0 \text{ \AA}$		
95	0.0, -3.0 ^a	-0.22	-0.03
115	2.0, -2.0 ^a	-0.27	-0.02
135	2.5, -2.0	-0.26	-0.03
140	3.0, -2.0	-0.25	-0.03
145	3.0, -2.0	-0.25	-0.03
150	3.5, -2.0	-0.24	-0.03
155	3.5, -2.0	-0.24	-0.03
160	3.5, -2.0	-0.25	-0.03
175	4.5, -1.0	-0.25	-0.02
195	4.0, 0.5	-0.28	-0.02
215	2.0, 0.5	-0.29	-0.03
235	2.0, 1.0	-0.25	-0.03
255	2.5, 2.5	-0.21	-0.02

a) Posiciones en una malla cuadrada con $\Delta = 1.0 \text{ \AA}$

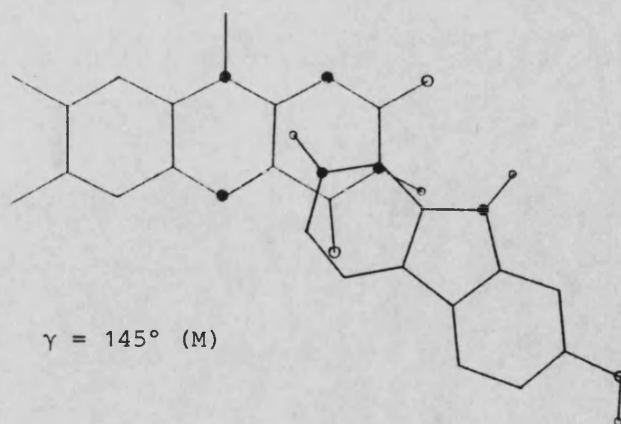


Figura 6.21. Interacción BC7OH - LF. $Z = 4.0 \text{ \AA}$. Posición relativa de ambas moléculas en el mínimo absoluto M.

TABLA 6.17

Valores de E^T (Kcal mol⁻¹) obtenidos variando γ para cada plano (γ, Z) (grados, Å)

Molécula C	Z	a		γ_M	$\Delta\gamma$	E^T
		$(X_O, Y_O)_m$				
BC"a"	4.0	3.5, -2.0		155	5	-2.15
	-4.0	3.0, -2.0		150	5	-2.23
	3.0	1.5, -1.5		170	5	-4.65
	3.0	(0.5, -0.5) ^b		(355)	(30)	(-3.52)
	-3.0	1.5, -1.0		185	5	-5.13
	-3.0	(3.5, -2.0)		(145)	(5)	(-4.81)
	-3.0	(0.5, -0.5)		(355)	(30)	(-4.05)
BC"b"	4.0	3.5, 0.0		165	5	-2.16
	-4.0	4.0, -0.5		160	5	-2.18
BCOH	4.0	3.0, -2.0		145	5	-2.21
BCH+	4.0	6.5, -2.0		75	- ^c	-8.34
	-4.0	8.5, -1.0		135	- ^c	-10.00
	3.0	5.0, -1.0		55	- ^c	-12.26
	-3.0	6.0, -2.0		95	- ^c	-15.19

a) $\Delta x = \Delta y = 0.5 \text{ Å}$ en todos los casos

b) Si hay mínimos secundarios, se indican entre paréntesis por orden de estabilidad.

c) V. texto (apartado 6.2.4.2)

6.2.5 Discusión

A pesar de su forma general, las curvas de E^T frente a γ trazadas en las figuras 6.5, 6.6 y análogas correspondientes a la interacción BC - LF, no plantean la existencia de barreras de rotación en el sentido comúnmente aceptado del término, puesto que no se ha establecido ningún eje de rotación, sino que se ha dejado libertad dentro de cada plano (γ, Z) para que la molécula C se acomode, restringida a la malla impuesta, a la posición de mínima energía total E^T . Puesto que no consideramos términos de energía de orden distinto de cero en S (ecuación 2.39), la citada libertad de movimiento puede implicar desplazamientos importantes en la posición de equilibrio de C; sin embargo, un hecho significativo es que en general, para cualquiera de las rotaciones γ impuestas a C, es posible encontrar posiciones de equilibrio en que se permitiría un solapamiento, siquiera mínimo, entre las nubes π de ambas moléculas, resultado que no podría esperarse si sólo se tuvieran presentes las interacciones dipolo - dipolo.

Resulta significativo el aspecto uniforme de la variación de la E^T con γ , si se compara con las variaciones que sufren sus componentes en los mínimos de primero y segundo orden que presentan un comportamiento mucho más irregular y en algunos casos contrapuesto.

El carácter asimétrico de las curvas evidencia el de las moléculas interaccionantes, que da lugar a que determinadas orientaciones, en general correspondiendo a valores de γ mayores que γ_M , resulten más conflictivos a la hora de encontrar las posiciones de mínima energía, que además corresponden a las E^T menos estabilizantes.

El aspecto más destacable al considerar los distintos planos estudiados consiste en la posibilidad de que exista una orientación relativa favorecida frente a sus vecinas en torno a $\gamma = 0^\circ$ ($\gamma = 355^\circ$), posición que implica una fuerte repulsión electrostática porque sitúa los momentos dipolares de ambas moléculas orientados en la misma dirección y superpuestos. La posibilidad de formación de un complejo de estas características va ligada a la importancia relativa de la E^D frente a la tendencia repulsiva electrostática. (Si se diera un predominio de la E^P , el mínimo secundario de E^T se daría un poco antes, en torno a $\gamma = 325^\circ$, se-

gún parece desprenderse de los valores que toma en el mínimo primero en dicho valor de γ).

La barrera energética que tendría que superar la BC girando libremente (supuesto un acercamiento de planos moleculares paralelos) en el campo intermolecular es muy baja, tal como la estima el presente conjunto de cálculos; ya que aún tomando distancias r_{CF} cortas (4.0 y 3.0 Å), dicha barrera no es mayor de 2 Kcal mol⁻¹. Si imaginamos las moléculas C y F aisladas en el espacio, cabe pensar que a T ambiente, la BC neutra puede adoptar prácticamente cualquier orientación, con lo que la posibilidad de formación de complejos en que ambas moléculas mantengan sus momentos dipolares en orientación similar depende exclusivamente de que en dicha posición relativa el solapamiento e intercambio electrónico, incluyendo la transferencia de carga, como términos estabilizantes, lo permitan.

Los cálculos efectuados con la orientación "b" de la molécula BC (v figura 6.2), no permiten suponer que en esta forma el comportamiento de la BC vaya a ser diferente del obtenido con la primera forma estudiada, quedando bien patente que la parte heterocíclica de la BC es la más activa al interaccionar con la flavina, dando como resultado en casi todos los casos que el N2 queda sobre la estructura isoaloxacínica de la flavina.

En contraste con los resultados obtenidos para la interacción BC - LF, de las curvas E^T frente a γ correspondientes a la forma protonada no podemos hablar de una orientación favorecida indicada por un valor γ_M para el que E^T sea mínima.

El predominio de la componente E^E es total incluso en los planos a $Z = 3.0$ y $Z = -3.0$ Å, y como se evidencia en los planos con $Z < 0$, el procedimiento de cálculo utilizado no permite discernir ninguna orientación relativa C - F que resulte claramente favorecida, de modo que la BCH^+ se comporta como una carga neta positiva sometida al potente campo electrostático que la flavina crea en la zona de X positivas grandes.

Este resultado permite suponer que la forma protonada BCH^+ tiene total libertad de movimiento para acercarse a la flavina, si bien va a hacerlo desde X positivas, enfrentándose a los grupos carbonilo. La única orientación relativa que obligaría a la molécula BCH^+ a disponer

de una cierta energía de activación corresponde precisamente a la orientación, prohibida electrostáticamente, de momentos dipolares paralelos ($\gamma \approx 0^\circ$), si bien la barrera de energía la podemos estimar no mayor de 2 Kcal mol^{-1} siendo por tanto muy baja, fácilmente superable por simple agitación térmica. Sin embargo, como puede apreciarse en las figuras 6.18 y 6.19, las posiciones $(X_o, Y_o)_m$ de equilibrio cuando se obliga a la molécula BCH^+ a mantener orientaciones en torno a $\gamma = 355^\circ$ y $\gamma = 25^\circ$, son las únicas que dan lugar a cierta superposición de las estructuras cíclicas de ambos sistemas y por lo tanto, si las condiciones creadas por el recubrimiento y el intercambio electrónico fueran favorables, sería factible la formación de complejos moleculares con los momentos dipolares orientados en la misma dirección como ocurría con la BC.

Aun cuando las curvas de las figuras 6.5, 6.6 y análogas se han construido en base a las E^T mínimas, los valores que adquieren sus componentes, E^E , E^P y E^D , nos aportan información que consideramos interesante. Es preciso insistir en que los valores de estas componentes no son independientes, pues vienen condicionadas por la E^T a que dan lugar. El desplazamiento de la molécula C en busca de la E_m^T en un plano (γ, Z) dado no necesariamente coincide con la dirección que daría la mínima energía para cada componente. En muchos casos los desplazamientos que favorecen a la componente de primer orden, E^E , van en contra de la tendencia indicada por las componentes de segundo orden, E^P y , sobre todo, E^D . Así, considerando la figura 6.5 puede verse como los valores más bajos de la componente E^E coinciden en general con valores altos de E^D y viceversa. Mientras la posición $(X_o, Y_o)_m$ apenas varía en el rango desde $\gamma = 115^\circ$ a $\gamma = 175^\circ$, en $\gamma = 205^\circ$ y $\gamma = 235^\circ$ se produce un aumento de Y_o notable, que provoca la disminución de E^D y E^P , desestabilizando la E^E . Esta tendencia contrapuesta se torna decisiva en torno a valores de $\gamma = 355^\circ$, siendo la importante ganancia de E^D capaz de compensar la repulsión electrostática dando así lugar a la ya comentada posibilidad de aparición de un mínimo secundario de E^T en torno a dichos valores de γ .

La información que podemos obtener analizando las componentes de la E^T , se completa al considerar como varían aquellas con la distancia Z entre los planos moleculares.

La disminución de Z , comporta un acortamiento del conjunto de distancias internucleares $r_{\alpha\beta}$ (ecuaciones 2.80-2.82), que aparecen en el denominador de los términos que permiten calcular la E de primer orden elevadas a la primera potencia y en el de los términos que conducen a las energías de segundo orden elevadas al cuadrado. Para un mismo Δr , el crecimiento relativo de la función a/r^2 es mayor que el de la función a/r . Por otra parte, el número de términos que se suman para obtener la E^D es mayor que el necesario para calcular E_A^P (o E_B^P), y éste mucho mayor que el número de sumandos que componen la E^E , igual al producto $m \times m'$ de átomos de A por átomos de B. Como consecuencia de ello, y a pesar de que para $r > 1$ y $a > 0$, a/r es mayor que a/r^2 , la disminución de las distancias $r_{\alpha\beta}$ afecta menos a la E^E , que a la E^P y a la E^D y por lo tanto, modificando Z podemos obtener una simulación de distintas situaciones en que el peso relativo de la E de segundo orden sea mayor o menor.

En nuestro caso, y con las coordenadas adoptadas para la flavina, las mayores desviaciones del plano $Z = 0$ se dan en el sentido de las Z negativas, estando en torno a -1.0 \AA en los casos extremos. Como consecuencia de ello, las distancias $r_{\alpha\beta}$ más cortas se dan en los planos $Z = -3.0 \text{ \AA}$, lo que da las distancias $r_{\alpha\beta}$ más cortas en torno a 2 \AA (unas 4 u.a. de longitud). Como resultado, los planos $Z = 3.0$ y $Z = -3.0 \text{ \AA}$ nos dan información complementaria en lugar de reproducir los resultados. El efecto es menos notable en los planos con $|Z| = 4.0 \text{ \AA}$.

En las interacciones BC - LF estudiadas, considerando los planos $|Z| = 3.0 \text{ \AA}$, se hacen más claros los resultados que consideramos más relevantes con respecto a la E^D : 1. Valores mínimos prácticamente iguales (v figuras 6.6 y 6.10) en dos valores de γ , en torno a 180 y 360° . 2. Paralelismo cualitativo entre el grado de superposición que muestran ambas moléculas y el valor de E^D . En efecto, los valores más pequeños de E^D (más estabilizantes) se dan en valores de γ que permiten, por estar los dos sistemas tricíclicos alineados según el eje X, una máxima superposición geométrica. En cambio los valores menos estabilizantes de E^D se dan en valores de γ que implican un alineamiento de los sistemas tricíclicos según los ejes X e Y, perpendicularmente. Coincidiendo con esta apreciación, todos los mínimos $(X_o, Y_o)_m$ encontrados con valores grandes de alguna coordenada (generalmente la X) y que darían lugar a

posiciones relativas alejadas de los núcleos isoaloxacínico y pirido-indólico, dan valores de E^D claramente pequeños (poco estabilizantes). Por último, de acuerdo con esta idea, la E^D , en los cálculos efectuados con la especie protonada BCH^+ , es la menos relevante, dando valores muy pequeños, que solo aumentan, si bien ligeramente, en γ próximas a 0° , que dan los únicos mínimos con algo de superposición. También es de destacar que la otra componente de segundo orden, la E^P , no parece tan sensible a este efecto.

La circunstancia de que los mínimos de E^D generalmente encontrados en las interacciones BC - LF sean iguales, hace pensar que la E^D es en gran medida independiente de la distribución de carga, puesto que es insensible a la posición del N2 que es el átomo que soporta la carga más relevante en la BC neutra.

La información contenida en las tablas 6.11, 6.13, 6.15 y 6.16 permite establecer para la mayoría de los mínimos E_m^T considerados, las siguientes relaciones entre los órdenes de magnitud de las energías E^P (componentes de E_m^T):

$$\Omega(E_F^P)_{II} \approx 1 + \Omega(E_C^P)_{II} \quad (6.1)$$

$$\Omega(E_C^P)_I \approx 1 + \Omega(E_F^P)_I \quad (6.2)$$

donde el subíndice I hace referencia a la interacción BC - LF y el II a la interacción BCH^+ - LF, y con el símbolo Ω representamos ordenes de magnitud.

Además, las energías $(E_C^P)_I$ son, por lo general, un orden de magnitud mayores que las correspondientes $(E_C^P)_{II}$. Estas relaciones y el hecho de que la E^P sea más importante que la E^D para la interacción II y lo contrario sea cierto para la interacción I se puede interpretar en base a los valores relativos de las cargas efectivas Q_α y Q_β (ecuación 2.82). En el caso BC - LF, las cargas centradas en los átomos de la LF son mayores y, en base a la interpretación de la E^P como interacción cargas - dipolo inducido, polarizan más a la BC que las cargas de ésta polarizan a aquella. Sin embargo en la interacción II, BCH^+ - LF, la carga neta positiva sobre la BC afecta más a la flavina, que a igual-

dad de distancia, polariza menos a la especie BCH^+ .

Un factor a tener en cuenta en esta discusión es que la sobreestimación en el cálculo de las energías de monoexcitación, proporcionadas por el método CNDO/S, dará lugar a una disminución en las energías de segundo orden (v apartado 6.2.2) resultantes del cálculo. Sin embargo, a pesar de que las mejores energías de excitación se darían para la forma BCH^+ , esta especie exhibe E_C^P más pequeñas que la forma BC, para la que cabría esperar que se hayan sobreestimado las energías de excitación en mayor grado. Por otra parte, la variación de la E_F^P entre los valores de las interacciones tipo I y II no puede justificarse sin tener en cuenta las cargas implicadas, puesto que las energías de excitación son las mismas. Como en el cálculo de la E^D no intervienen cargas, la dependencia de dicha magnitud de los valores promedio $r_{\alpha\beta}$ resulta más evidente.

6.2.6 Conclusión

La aplicación del método de Bertrán a la interacción entre la LF y las formas protonada (+) y neutra de la BC, como representante más sencillo de las β -carbolinas, nos ha permitido establecer algunas diferencias importantes entre el comportamiento de dicha interacción en rango largo, donde el solapamiento puede ser despreciado. Sin embargo, las limitaciones del método son evidentes. Así, no hemos podido precisar una eventual geometría de equilibrio que podría predecirse para el complejo formado y hemos tenido que restringir considerablemente los grados de libertad rotacionales de la BC. En estas condiciones, el intento de ampliar el cálculo a BC sustituidas, ha resultado poco viable, ya que las diferencias de E^T obtenidas son casi despreciables. Probablemente relajando las condiciones impuestas a la posición de la BC pudieran obtenerse diferencias más importantes de energía, y quizás pudiera determinarse una orientación preferida por la forma BCH^+ al aproximarse a la flavina.

Los resultados que hemos obtenido al aplicar este método a las interacciones consideradas, dejan muy indeterminada la energía de la interacción así como la orientación preferida por las moléculas interaccionantes.

La mayor versatilidad y rapidez del método empírico de Clementi y Fraga, así como la circunstancia de que dicho método considere de algún modo el solapamiento y la transferencia de carga, nos hicieron orientar el estudio hacia la aplicación de dicho método, con la esperanza de obtener una visión de la interacción BC - LF complementaria a la obtenida hasta aquí,

6.3 CALCULOS EFECTUADOS CON EL METODO EMPIRICO

6.3.1 Interacciones estudiadas con este método

En primer lugar procedimos a aplicar la metodología basada en potenciales empíricos a las interacciones ya estudiadas, manteniendo como molécula F la LF y como molécula C las formas BC, BCH^+ y BC7OH, utilizando las mismas geometrías intramoleculares que en los cálculos anteriores.

El estudio de la interacción se hizo luego extensivo a dos formas ácidas más, concretamente a las que resultan de protonar la 7-hidroxi- β -carbolina ($BCH7OH^+$) y la 7-metoxi- β -carbolina ($BCH7MeO^+$). De este modo obtenemos una mayor información relativa a especies protonadas de las que se tiene un conocimiento experimental más amplio. La elección de la especie 7-metoxi sustituida se hizo con el fin de constatar la influencia de las asociaciones originadas por puentes de H forzados por el grupo OH y por disponerse de datos experimentales relativos a las interacciones flavina-harmina (capítulo 7) .

La geometría intramolecular de la especie 7-hidroxi protonada se construyó a partir de las posiciones adoptadas para el grupo OH en la BC7OH y para el protón en N2 en el BCH^+ (tabla 6.1). Las coordenadas cartesianas del sustituyente MeO en el C7 fueron adoptadas a partir de los datos proporcionados por Aulló ⁽¹²⁹⁾, para la configuración geométrica más estable calculada con INDO entre diversas formas alternantes.

En la tabla 6.18 se dan, en Å, las coordenadas utilizadas.

Por último, se realizó un cálculo de interacción entre la LF y el CZ . El interés de este cálculo se indicó en el capítulo 1.

Para el CZ hemos utilizado la geometría optimizada (método INDO) por Planelles ⁽¹³⁶⁾ (figura 6.22).

En todos los casos, al igual que ocurría en los cálculos efectuados con el método de Bertrán, la geometría intramolecular se mantiene rígida, de modo que las variaciones geométricas afectan, exclusivamente, a la posición relativa de los sistemas interaccionantes.

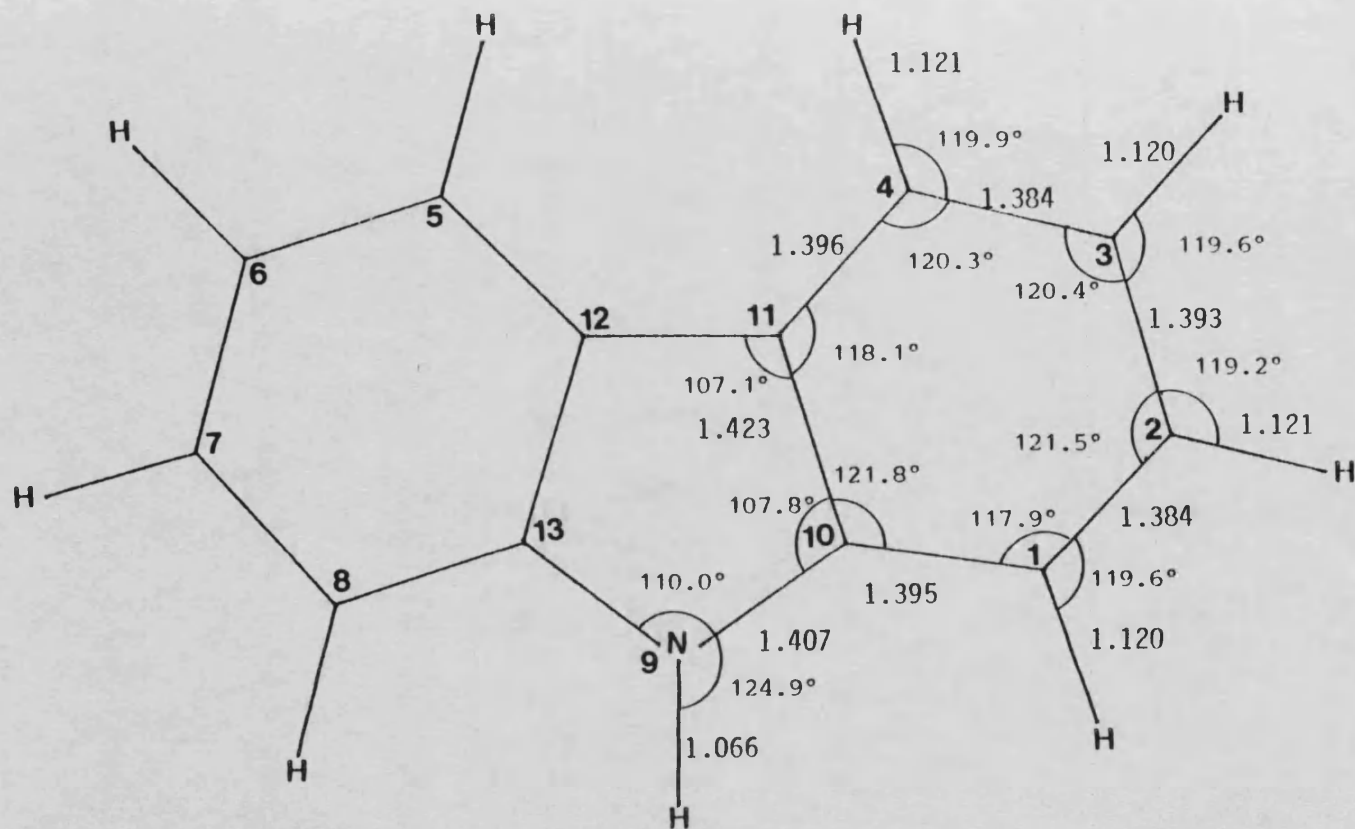


Figura 6.22. Carbazol. Parámetros geométricos internos (Å y grados) (136)

TABLA 6.18

Coordenadas cartesianas (\AA) del grupo metoxi- en C7 del núcleo tricíclico de BC^a. (Origen en el punto O, figura 1.1)

Atomo	Enlazado a	X	Y	Z
O19	C7	-4.715	-1.049	-
C20	O19	-5.634	-0.060	-
H	C20	-5.504	0.562	0.898
H	C20	-6.643	-0.498	-
H	C20	-5.504	0.562	-0.898

a) Datos facilitados por Aulló (129)

6.3.2 Condiciones iniciales de los cálculos

En el capítulo 3 se indicaron las condiciones y datos que es necesario introducir en la inicialización de un cálculo de interacción con el programa de Fraga. Previamente a la realización del cálculo, es necesario proceder a la clasificación de los átomos que integran cada molécula interaccionante, de acuerdo con los criterios elaborados por Clementi y col (v. apartado 2.2.3.3).

Por otra parte en la búsqueda sistemática de mínimos es necesario utilizar un número suficientemente grande de puntos y posiciones relativas de partida como para tener alguna garantía de que los mínimos en la superficie de interacción encontrados son representativos del tipo de mínimo más estable. Cabe insistir aquí que en las interacciones débiles puede esperarse que existan muchos mínimos diferentes y una búsqueda de los mismos a partir de un número escaso de puntos de arranque podría dejar muchas posiciones relativas correspondientes a mínimos sin descubrir. Por último, es necesario fijar unas condiciones que detengan la optimización una vez superados ciertos límites de precisión.

6.3.2.1 Clasificación de los átomos

En la tabla 6.19 se resumen las clases asignadas a los átomos de

TABLA 6.19
Clases asignadas a los átomos de las BC, al CZ y a la LF

LF		Clases ^a						
Atomo	Clase	Atomo	CZ	BC	BCH+	BC7OH	BCH7OH+	BCH7MeO+
N1	12	C1	17					
C2	26	N2	17 ^b	12	15	15	15	15
N3	15	C3	17					
C4	26	C4	17					
N5	12	C5	17					
C6	17	C6	17					
C7	28	C7	17					
C8	28	C8	17					
C9	17	N9	15					
N10	15	C10	20					
C11	20	C11	19					
C12	20	C12	19					
C13	20	C13	20					
C14	20	H14	16					
O15	27	H15	16					
O16	27	H16	16					
H17	16	H17	16					
H18	16	H18	16					
C19	6	H19	16			9 ^c	9 ^c	9 ^c
H20	3	H20	16			4	4	6 ^b
H21	3	H21	16			16	16	16
H22	3	H22	-	-	16	16	16	16
H23	16	H23	-	-	-	-	16	16
C24	6	H24	-	-	-	-	-	3
C25	6	H25	-	-	-	-	-	3
H26	3	H26	-	-	-	-	-	3
H27	3							
H28	3							
H29	3							
H30	3							
H31	3							

a) Cuando no se indica explícitamente, corresponde la misma clase que en el carbazol CZ

b) Atomo de carbono C

c) Atomo de O

la LF y las distintas moléculas C consideradas.

Sólo es necesario modificar la clase de unos pocos átomos cuando se pasa de una BC a otra, puesto que la estructura pirido-indólica permanece inalterada, de aquí que en la tabla indicamos sólo las modificaciones que hay que hacer respecto al CZ cuando se efectúa el cálculo con alguna molécula sustituida.

6.3.2.2 Condiciones de la optimización geométrica

De acuerdo con el procedimiento de Fraga ⁽⁴⁹⁾ hemos realizado para cada interacción un total de 26 series de cálculos, que han conducido a posiciones que cumplen las condiciones impuestas o a la disociación del sistema. En ocasiones, el proceso de convergencia dentro de una serie resultó ser demasiado lento, razón por la cual en algunas interacciones no se completaron las 26 series hasta los mínimos correspondientes. No obstante, el número de mínimos obtenido en todos los casos lo consideramos suficientemente grande.

Si suponemos la molécula fija, F , en un punto del espacio que hacemos coincidir con su c.d.m., las 26 series corresponden a posiciones iniciales que representan los vértices, centros de arista y centros de cara de un cubo centrado en dicho punto (figura 6.23). Igualmente, se

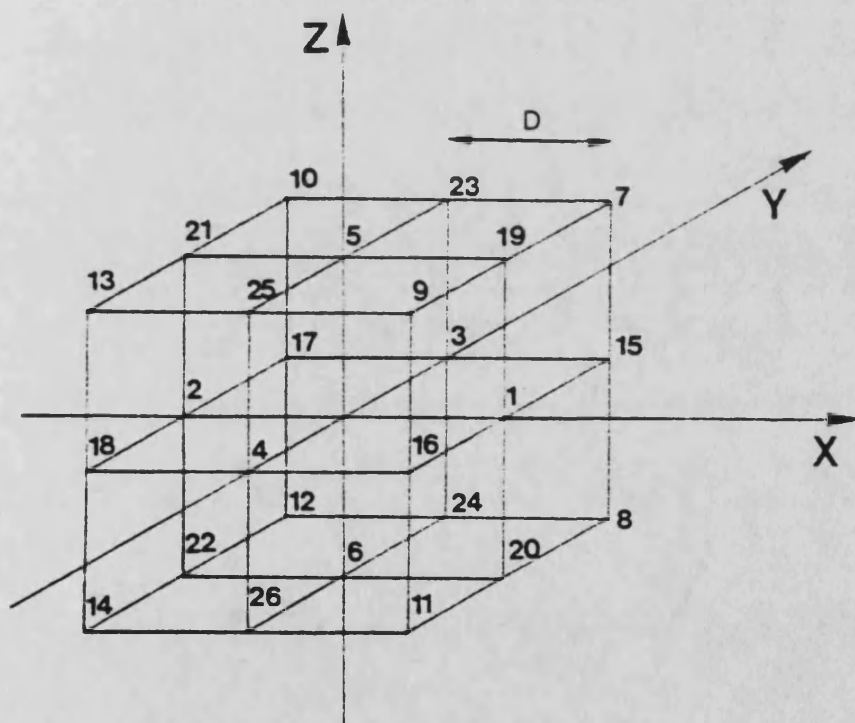


Figura 6.23. Posiciones iniciales de las 26 series calculadas para cada interacción.

adopta una orientación diferente (definida por α , β y γ (capítulo 2)) para la molécula móvil, C, en cada punto de partida. En la tabla 6.20 se reúnen los vectores posición \vec{X}_0 iniciales de las 26 series calculadas en cada interacción.

TABLA 6.20
Vectores posición \vec{X}_0 en cada serie de optimización (\AA y grados)

Serie	\vec{X}_0					
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ
1	D	-	-	-	90	-
2	-D	-	-	-	-90	-
3	-	D	-	-	-	90
4	-	-D	-	-	-	-90
5	-	-	D	90	-	-
6	-	-	-D	-90	-	-
7	D	D	D	45	45	45
8	D	D	-D	-45	135	45
9	D	-D	D	135	45	-45
10	-D	D	D	45	-45	135
11	D	-D	-D	-135	135	-45
12	-D	D	-D	-45	-135	135
13	-D	-D	D	135	-45	-135
14	-D	-D	-D	-135	-135	-135
15	D	D	-	-	90	45
16	D	-D	-	-	90	-45
17	-D	D	-	-	-90	135
18	-D	-D	-	-	-90	-135
19	D	-	D	90	45	-
20	D	-	-D	-90	135	-
21	-D	-	D	90	-45	-
22	-D	-	-D	-90	-135	-
23	-	D	D	45	-	90
24	-	D	-D	-45	-	90
25	-	-D	D	135	-	-90
26	-	-D	-D	-135	-	-90

La distancia D es un parámetro entero positivo, medido en Å , que se elige en cada caso, pero que hemos mantenido invariable en todas las series de cada interacción. El valor $D = 10 \text{ Å}$ resultó conveniente en la mayoría de los cálculos. El método de optimización es muy sensible a la posición inicial, de modo que una pequeña variación del vector posición \vec{X}_0 puede conducir a mínimos diferentes. Por esta razón, hemos mantenido los mismos \vec{X}_0 para todas las interacciones estudiadas. El número de series y los vectores iniciales adoptados son arbitrarios y sólo responden a un esquema de búsqueda de mínimos de interacción lo más general y breve posible.

Por ello, no podemos afirmar que hayamos encontrado todos los mínimos en cada interacción, pero sí una representación suficiente de los mismos para obtener una idea de la geometría preferida en cada caso, el orden de estabilidad de unas interacciones a otras, la importancia de los puentes de hidrógeno, etc...

Como se indicó en el apartado 2.2.3.3.3 la optimización geométrica se efectúa modificando las componentes del vector posición en cantidades proporcionales a las correspondientes componentes del vector gradiente, actuando el factor de proporcionalidad como un factor de escala variable.

Se establece un valor límite, de modo que se considera alcanzada una posición de mínimo (\vec{X}_m) cuando los incrementos correspondientes a todas y cada una de las componentes del vector gradiente se hacen más pequeñas que dicho valor límite. Todos los mínimos que se presentan en los próximos apartados han sido calculados por lo menos con un valor límite de 0.01 Å para las traslaciones y 0.01 grados para las rotaciones.

Si en el proceso de optimización alguna de las componentes traslacionales del vector posición supera un valor límite (arbitrariamente se ha tomado igual a 250.0 Å) se considera que el sistema se ha disociado y se detiene la serie correspondiente.

6.3.3 Resultados

En las tablas 6.21-6.26 hemos reunido los vectores posición y las energías de interacción (en Kcal mol⁻¹) correspondientes a todos los mínimos alcanzados en las interacciones de la LF con BC, BC7OH, BCH⁺,

TABLA 6.21

Interacción BC - LF : Mínimos de E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición correspondientes (Å y grados).

Mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{int}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	1.43	-1.16	3.72	180 + 14.4	180 + 4.7	24.2	15.70	12
2	1.38	-1.30	-3.85	180 - 19.3	180 - 2.6	24.6	15.65	26
3	3.16	-0.91	3.66	22.6	-9.8	-173.0	15.44	19
4	0.29	1.37	3.55	11.6	1.5	135.3	15.25	5
5	3.28	-1.17	-3.61	180 + 16.3	-6.8	-4.2	14.96	11
6	1.47	-0.51	3.61	180 - 17.2	0.2	-131.5	14.72	25
7	3.76	-1.35	-3.13	180 - 10.7	180 + 16.2	137.7	14.63	1
8	-0.82	5.38	0.70	72.9	-4.6	192.9	14.60	3,17,23
9	4.42	-0.87	2.82	-8.7	18.4	-34.9	14.48	16
10	-0.79	5.41	-0.41	-76.2	-0.5	191.5	14.44	24
11	1.20	-1.49	-3.47	23.5	180 + 12.1	54.4	14.21	6
12	4.08	-0.86	2.93	4.9	180 + 17.3	-26.5	14.01	9
13	3.50	-1.57	-3.31	23.0	180 - 19.5	-38.4	13.98	20
14	-2.63	-4.04	2.29	135.4	180 - 7.1	4.6	12.74	4
15	-7.37	-1.66	1.45	111.9	-6.1	96.5	11.19	2
16	-5.17	-1.42	3.08	5.7	180 - 7.8	-253.9	11.04	18
17	-5.09	-1.44	-3.23	180 - 0.9	-6.5	-78.6	10.54	14
18	-6.06	-0.08	6.13	87.0	89.3	-1.0	6.93	21
19	-5.47	-0.13	-6.34	-84.4	-93.7	-3.7	6.84	22

TABLA 6.22

Interacción BC7OH - LF : Mínimos de E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición correspondientes (Å y grados)

Mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{int}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	0.87	1.97	3.31		8.6 180 -	1.5 -36.7	16.89	7
2	3.95	-0.94	2.95	180 -	6.4 180 -	16.2 159.4	16.82	9
3	3.62	-0.67	3.11		-5.4 180 -	12.8 -190.9	16.77	19
4	3.49	-1.54	-3.04	180 -	6.6 180 +	9.7 166.1	16.55	20
5	3.23	-0.96	-3.41		7.9 180 +	6.2 -187.6	16.48	24,11
6	4.50	-1.11	2.79	180 +	4.4	-18.5 160.7	15.60	16
7	-1.74	3.88	3.49		13.2	-5.9 8.5	15.25	21
8	3.58	-1.72	-3.05		14.2 180 -	10.2 -8.1	14.97	1
9	-4.34	2.67	-2.93	180 -	18.9 180 -	2.7 21.7	13.60	12
10	-4.82	-1.63	-3.28	180 -	2.5 180 -	2.30 -72.2	11.84	14

TABLA 6.23

Interacción BCH⁺ - LF : Mínimos de E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición correspondientes (Å y grados)

Mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{int}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	4.13	-0.52	3.11		13.0	-13.4 178.5	22.27	18,25
2	4.15	-0.50	3.27	180 -	19.1	14.6 4.0	21.83	3,8,13
3	4.25	-0.68	2.87		9.6 180 +	14.3 -38.4	21.39	19
4	3.56	-0.64	-3.71	180 +	23.0	-6.8 2.5	21.37	6,20,21 22,24
5	4.39	-0.73	2.83		-10.8	14.5 -44.4	21.32	1,9,14 16
6	2.61	1.06	3.36		19.4	11.8 -288.2	20.23	11
7	3.78	-0.47	-3.28	180 -	3.1 180 +	5.9 104.8	20.15	5
8	3.81	-1.21	-3.13		6.8 180 -	13.6 -57.7	19.88	26
9	1.64	4.33	2.72		7.6	33.2 -336.4	18.43	23

TABLA 6.24

Interacción BCH7OH^+ - LF : Mínimos de E_{int} (Kcal mol^{-1}) y vectores posición correspondientes (\AA y grados)

Mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{\text{int}}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	1.12	0.74	6.43	54.0	-106.8	91.2	29.31	5
2	3.10	2.62	5.38	70.5	180 + 54.3	-35.7	26.85	26
3	2.83	-0.44	-5.72	180 - 24.7	-52.5	203.6	26.68	14
4	8.14	3.92	3.93	134.9	-55.3	21.9	26.51	7
5	4.54	-0.65	2.88	8.7	-10.6	-194.1	26.04	10,19
6	4.55	-0.93	2.76	180 + 8.2	-13.3	-203.4	25.72	9,15
7	3.61	-0.44	3.07	180 - 5.7	14.1	-6.8	24.99	16,22
8	4.01	-0.76	-3.39	180 - 11.8	180 - 2.7	-11.5	24.95	11
9	3.87	-0.86	2.94	-7.2	16.1	-18.8	24.64	1,25
10	1.22	-0.99	-3.89	180 + 20.6	-8.5	28.4	24.21	6
11	2.41	1.31	-3.30	180 + 2.8	180.0	-241.7	24.05	4,8,23
12	3.03	-0.55	-3.63	19.1	180 + 6.9	178.0	23.84	24
13	4.04	-1.08	-3.07	180 - 0.8	7.1	156.2	23.83	2,20
14	3.42	-1.22	-3.12	180 - 1.2	180 + 8.3	-192.3	22.81	12
15	1.33	4.39	3.02	180 + 10.1	180 - 29.6	194.5	20.74	3
16	3.28	4.66	1.64	5.2	180 + 29.0	20.3	20.31	18

BCH7OH^+ , BCH7MeO^+ y CZ. Los mínimos aparecen ordenados de mayor a menor estabilidad y únicamente se recogen aquellos que cumplieron las condiciones de optimización impuestas. Se indican también las series que condujeron a cada mínimo, de modo que puede apreciarse como en algunos casos un mismo mínimo se obtiene partiendo de posiciones iniciales dispares.

En el apéndice B se reúnen los resultados obtenidos en cada una de las series calculadas para cada interacción.

Como puede apreciarse en las tablas de dicho apéndice, existen en ocasiones pequeñas discrepancias en el vector posición que podrían originar dudas sobre si dos o más mínimos son realmente equivalentes. Como

TABLA 6.25

Interacción $\text{BCH7MeO}^+ - \text{LF}$: Mínimos de E_{int} (Kcal mol^{-1}) y vectores posición correspondientes (\AA y grados)

Mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{\text{int}}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	4.90	-0.82	2.82	9.5	10.3	163.1	26.51	7,19,20
2	1.48	1.97	3.29	180 - 6.5	180 - 1.3	-229.5	26.51	13,17
3	4.92	-1.04	2.65	180 + 8.7	-13.6	156.2	26.40	10,15,18
4	1.43	-1.34	3.65	-8.3	180 - 10.8	213.5	26.28	16
5	1.64	-1.10	3.34	1.1	5.8	12.1	25.88	21,23
6	3.04	-0.27	3.19	-5.1	180 - 12.8	-191.9	25.74	1,22
7	1.14	2.06	-3.31	2.0	1.8	-51.4	25.64	2,9
8	3.45	-0.85	3.06	180 - 5.4	180 - 14.3	169.4	25.51	5
9	4.24	-0.91	-3.41	180 - 12.4	180 - 2.1	344.0	25.39	24,26
10	2.78	-0.53	-3.81	23.6	180 + 7.9	-177.4	24.12	14
11	3.23	-1.15	-3.18	180 + 0.5	180 + 7.1	173.3	23.78	6,11,12
12	1.03	-8.50	1.01	-25.0	12.1	-78.3	13.44	4

criterio de equivalencia se ha utilizado la similitud en la matriz de rotación \mathbf{T} (ecuación 2.95), exigiéndose además, naturalmente, coincidencia en la posición definida por $(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$. Una de las propiedades más notables de \mathbf{T} es que los conjuntos de ángulos (α, β, γ) y $(\alpha \pm 180^\circ, \beta \pm 180^\circ, \gamma \pm 180^\circ)$ conducen a la misma matriz y por lo tanto corresponden a orientaciones relativas idénticas. Tener en cuenta este aspecto resulta de gran ayuda para concluir la equivalencia de mínimos obtenidos en series distintas y aparentemente muy diferentes.

Es necesario que los ángulos α y β tengan, ambos, valores próximos a 0° (360°) ó 180° para que en el mínimo correspondiente los planos moleculares permanezcan prácticamente paralelos. Con el fin de hacer patentes estos casos, los ángulos α y β próximos a 180° los expresamos en la forma $180 \pm \omega$. En estos casos la rotación correcta se obtiene como producto de dos rotaciones, una de 180° y otra a continuación de $\pm \omega$ grados.

TABLA 6.26

Interacción CZ - LF : Mínimos de E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición correspondientes (Å y grados)

Mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{int}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	3.21	-1.31	-3.66	-17.1	5.9	-178.1	14.88	26
2	3.40	-0.98	3.63	180 + 23.1	180 + 10.9	3.5	14.21	5
3	3.79	-1.49	-3.17	14.9	180 - 18.6	-47.1	14.12	16
4	-0.65	3.87	3.59	14.7	8.5	18.4	13.78	21,23
5	-0.48	4.07	-3.45	-13.6	-8.3	17.4	13.68	24
6	4.31	-0.78	2.90	180 + 7.2	-16.9	140.8	13.36	19,20
7	1.26	-1.55	-3.46	180 - 21.6	180 - 12.5	-113.6	12.93	6
8	-4.84	-4.46	1.50	52.5	180 + 8.3	-183.7	11.39	18
9	-4.48	-4.03	2.12	137.0	-14.7	-203.7	11.37	4,25
10	-4.76	4.50	-0.02	-15.3	-87.6	119.9	11.13	17
11	-5.25	1.59	-2.97	10.3	-10.5	-284.2	11.01	22

En la interacción BC7OH - LF hemos tenido dificultades de convergencia en algunas series que estaban conduciendo al sistema a posiciones más estables que los primeros mínimos obtenidos. Aunque no se alcanzaron las condiciones de mínimo impuestas en los demás casos, consideramos que estos *quasí*mínimos aportan una información interesante como analizaremos más adelante y por ello los hemos reunido en la tabla 6.27.

En las figuras 6.24-6.30 presentamos las posiciones relativas de ambos sistemas correspondientes a los mínimos detectados. Se han representado las proyecciones sobre el plano XY de ambas moléculas, lo cual es suficiente para hacerse una representación exacta de la disposición del sistema.

En algunos casos fue necesario incluir más de una proyección o proyectar sobre algún otro plano para obtener una imagen cómoda de visualizar.

TABLA 6.27

Interacción BC7OH - LF : *Quasí*mínimos^a de E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición correspondientes (Å y grados)

<i>Quasi</i> - mínimo	Vector posición (\vec{X}_m)						$-E_{int}$	Series
	Δx	Δy	Δz	α	β	γ		
1	0.46	0.87	6.55	80.0	-105.8	67.6	21.62	5
2	-0.07	1.04	-6.51	-97.3	106.6	50.1	21.23	6
3	-2.67	-5.71	1.19	-68.8	6.9	-150.5	20.71	18
4	-2.38	-6.35	0.17	-76.5	15.9	-142.4	20.59	4
5	3.94	6.63	-3.07	-94.6	41.9	94.0	18.07	8
6	6.40	7.08	0.09	236.1	7.7	-296.7	17.51	15

a) Solo se incluyen los no-mínimos cuya energía E_{int} es mayor (más estables) que la del primer mínimo (v. tabla 6.22)

Incluimos también una representación de los *quasí*mínimos recogidos en la tabla 6.27, correspondientes a la interacción BC7OH - LF.

En la figura 6.33 se representan las energías alcanzadas por los diferentes mínimos en cada interacción, lo que permite visualizar la estabilidad relativa de las diferentes interacciones.

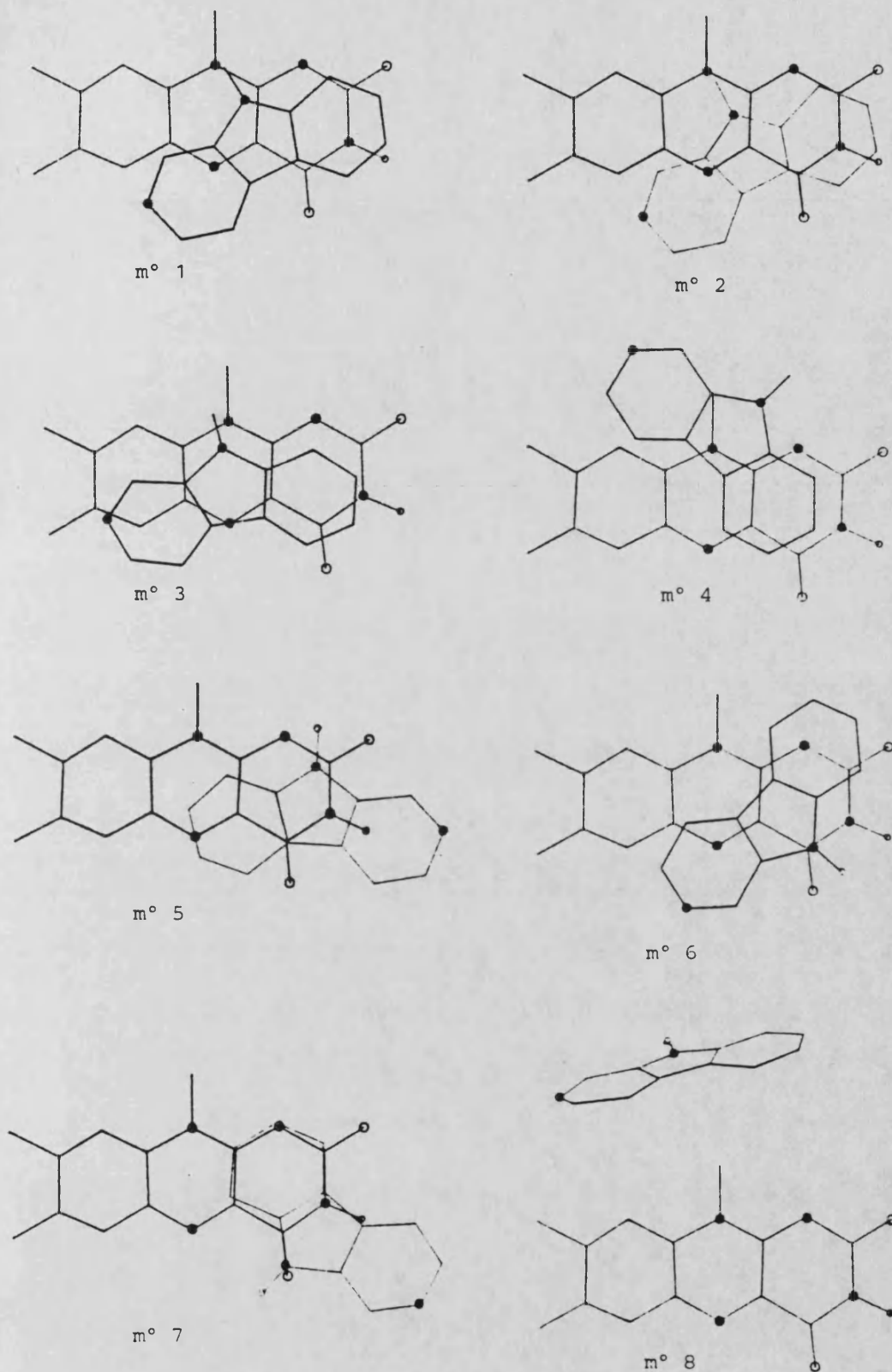


Figura 6.24. Interacción BC - LF. Posición relativa de las moléculas en los mínimos (m°) indicados.

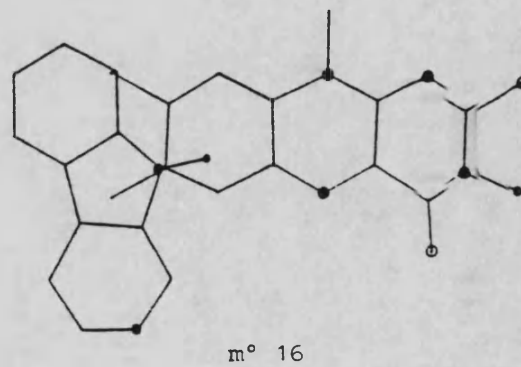
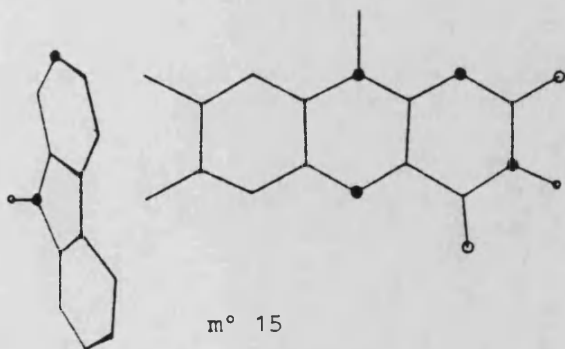
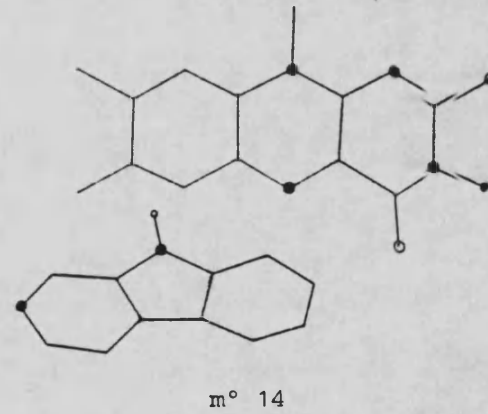
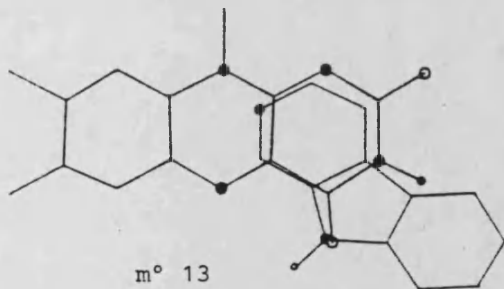
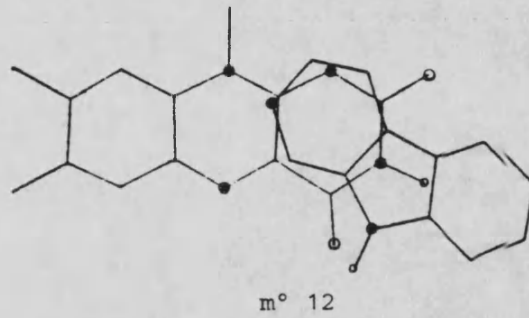
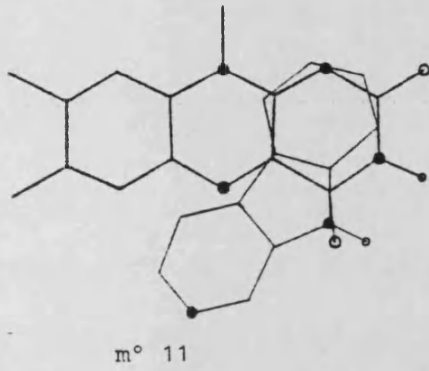
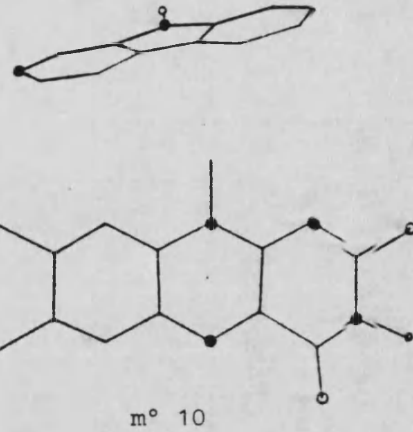
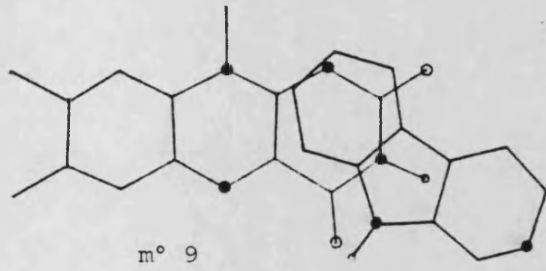


Figura 6.24. Continuación

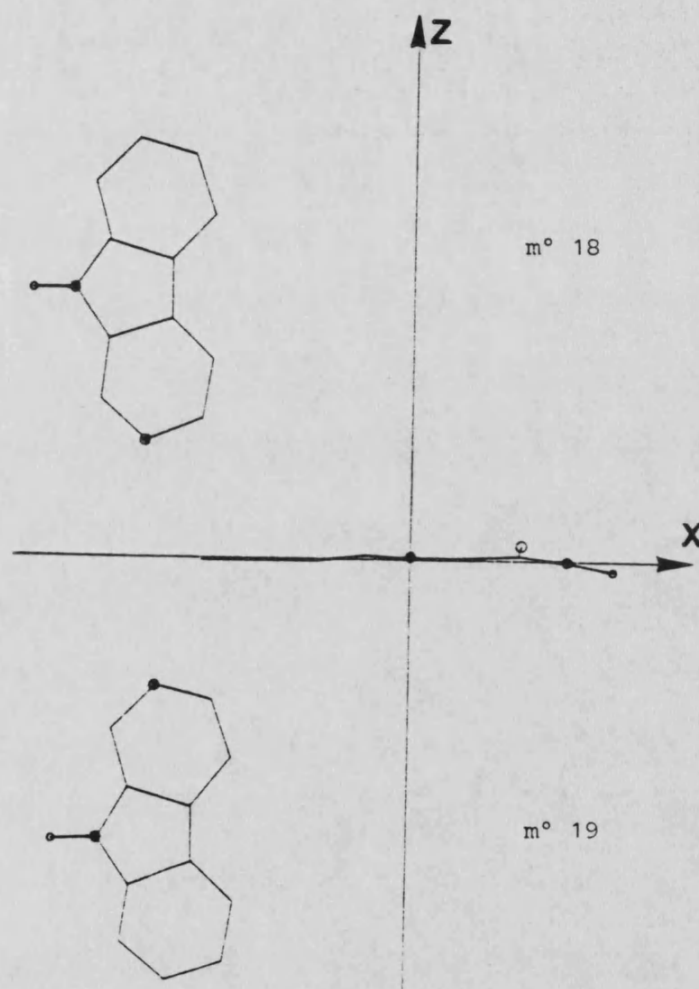
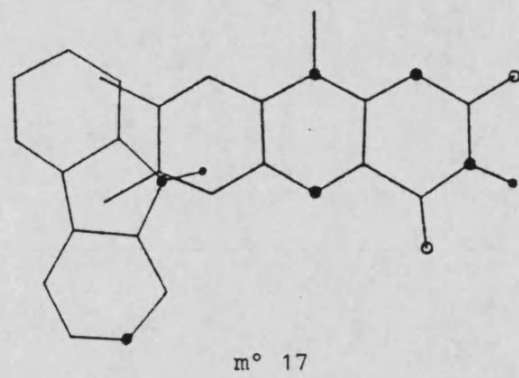


Figura 6.24. Continuación.

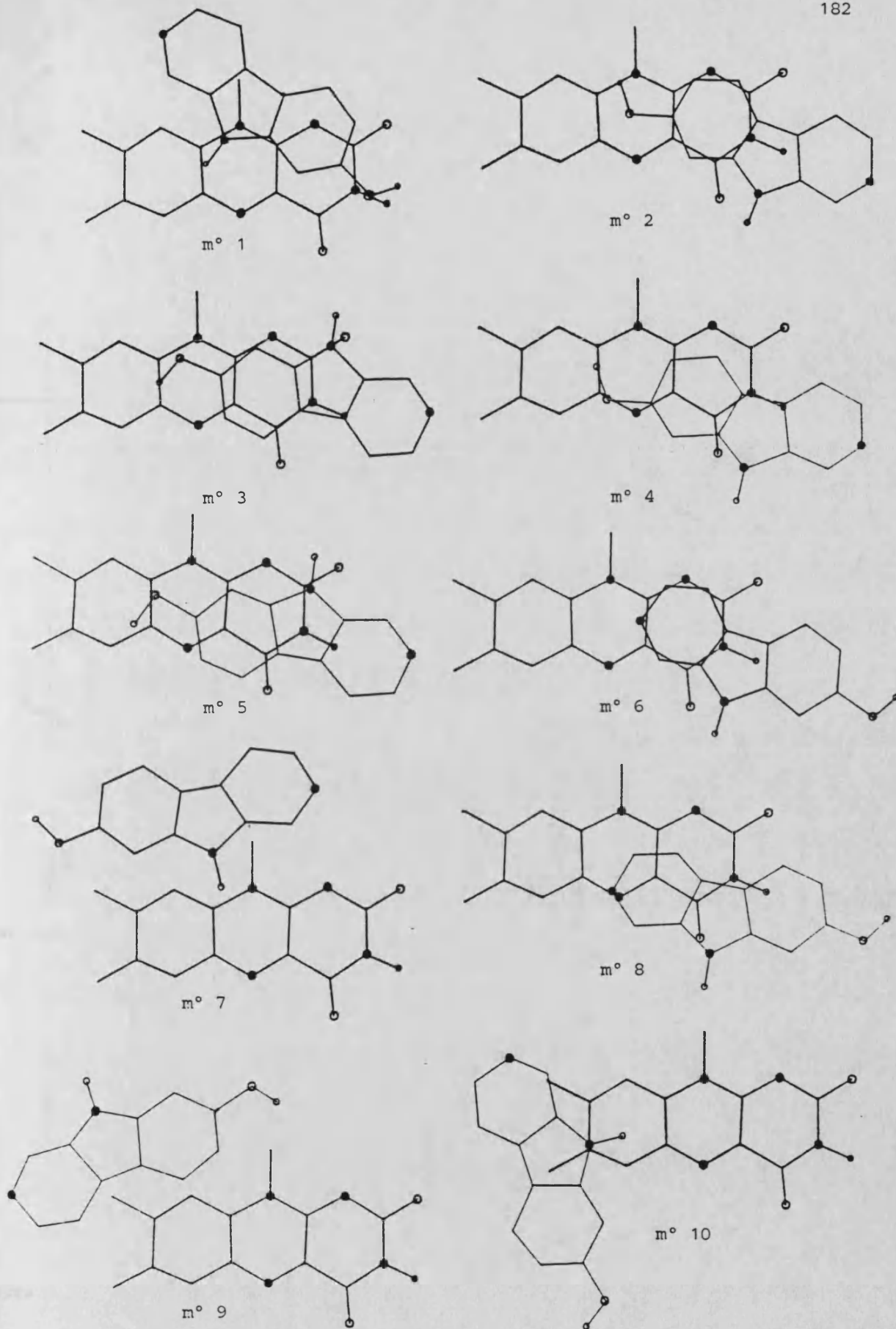


Figura 6.25. Interacción BC7OH - LF. V. figura 6.24.

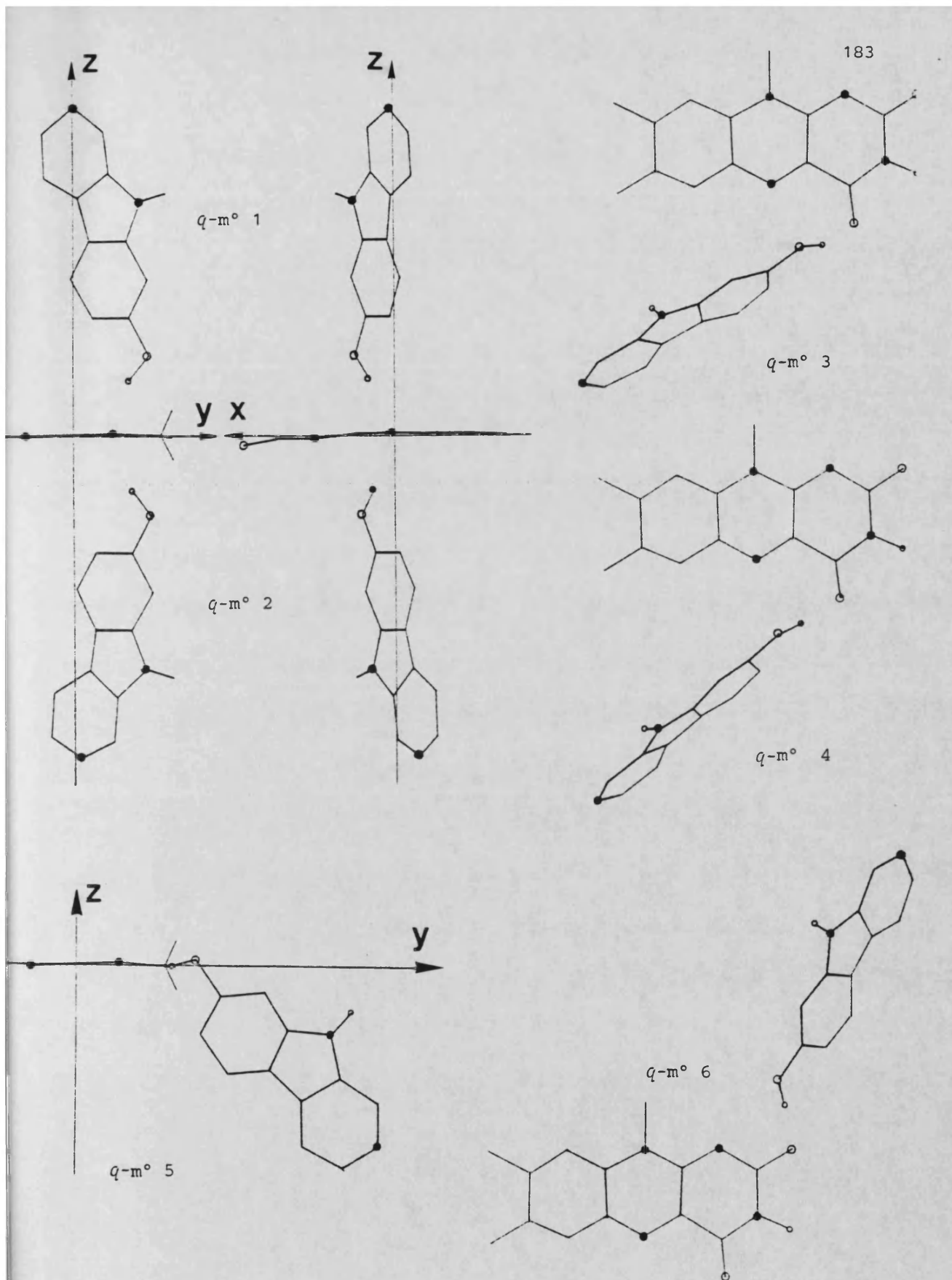


Figura 6.26. Interacción BC7OH - LF. Posición relativa de las moléculas en los *quasi*-mínimos ($q-m^\circ$) indicados (V. tabla 6.27). \blacktriangleright indica siempre el sentido positivo del eje coordenado.

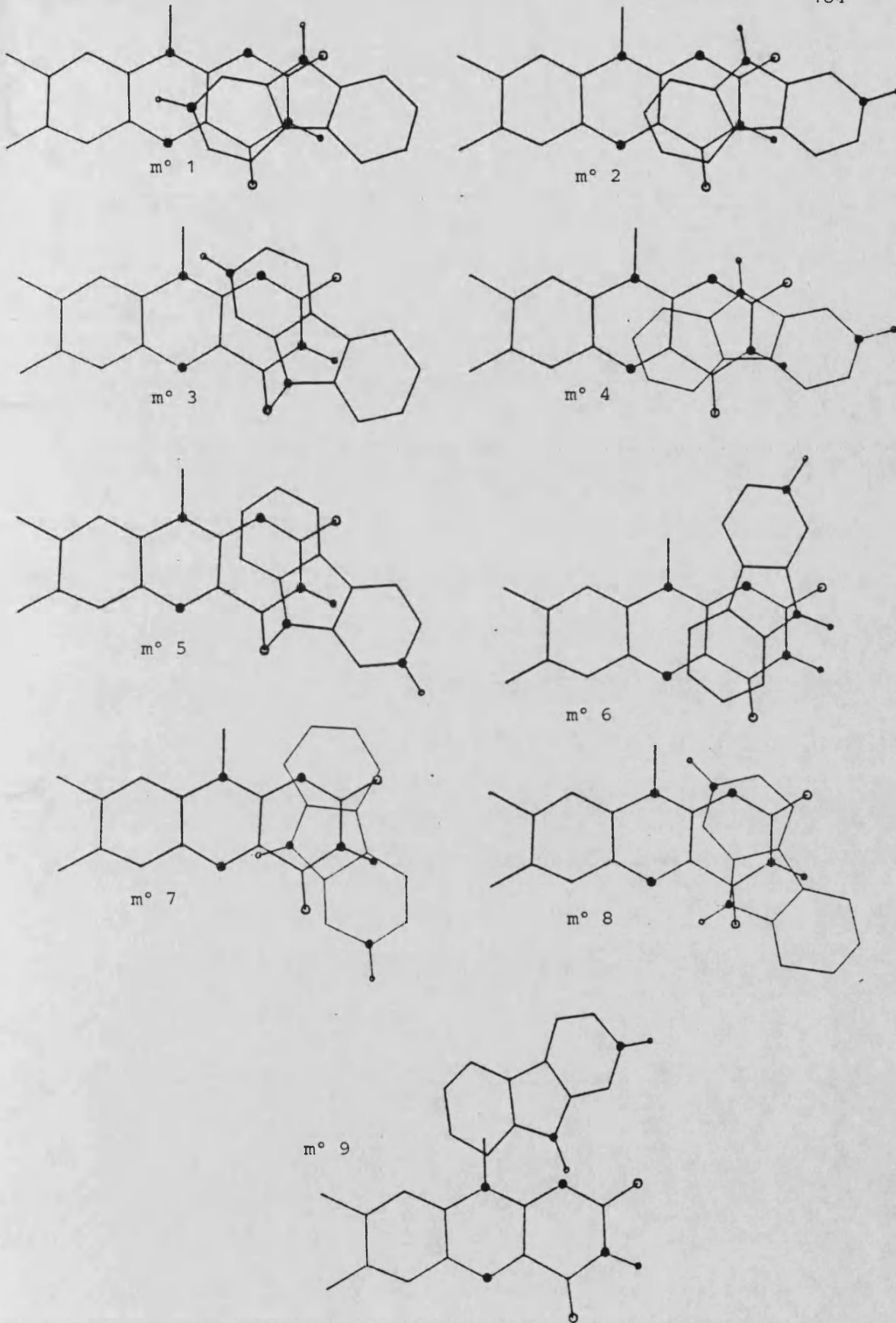


Figura 6.27. Interacción BCH^+ - LF. V. figura 6.24

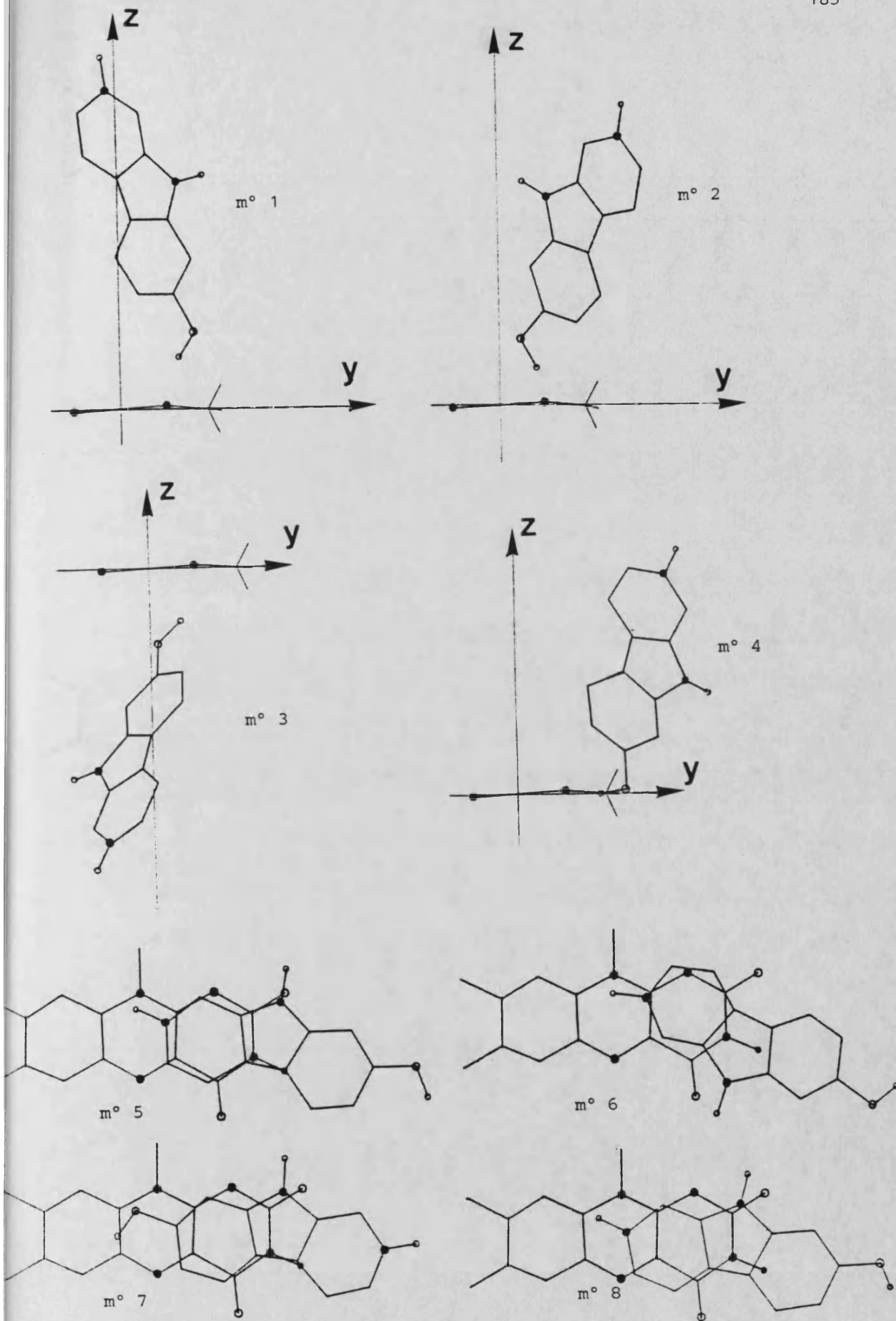


Figura 6.28. Interacción $BCH7OH^+$ - LF. V. figura 6.24

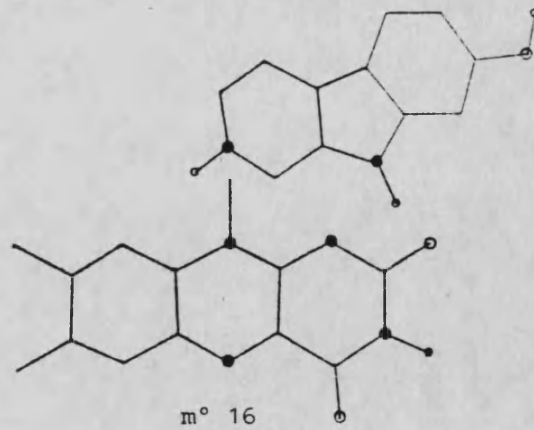
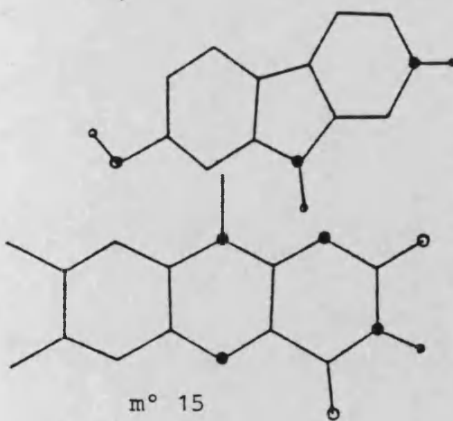
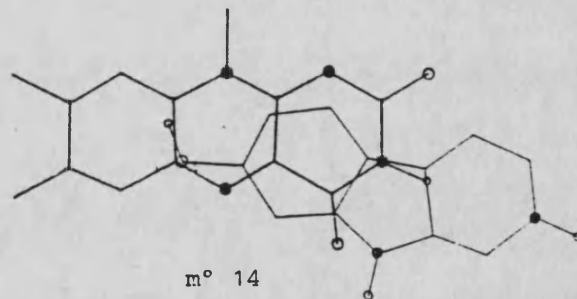
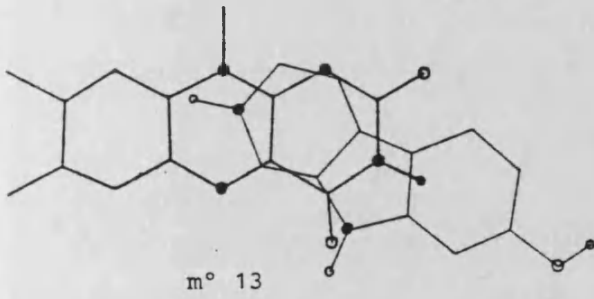
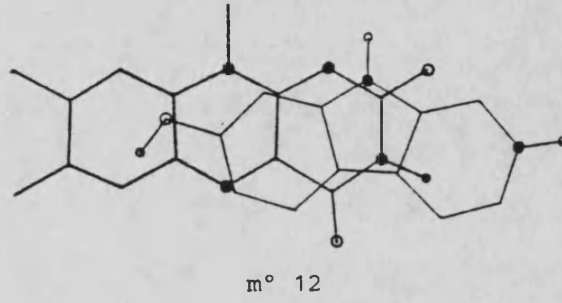
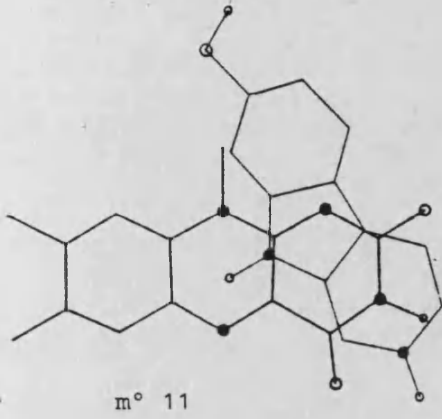
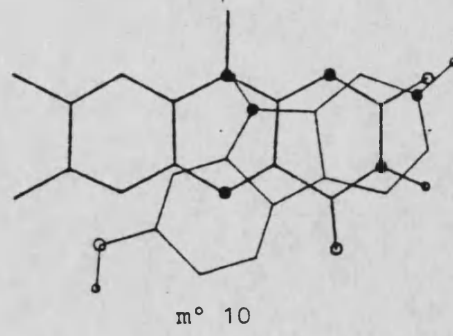
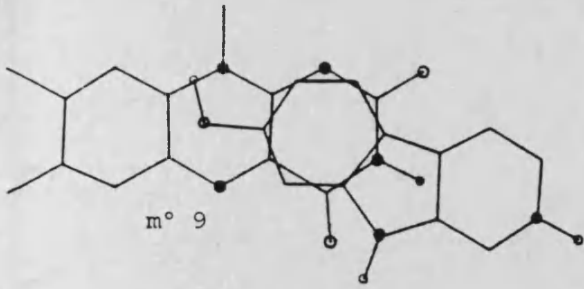


Figura 6.28. Continuación.

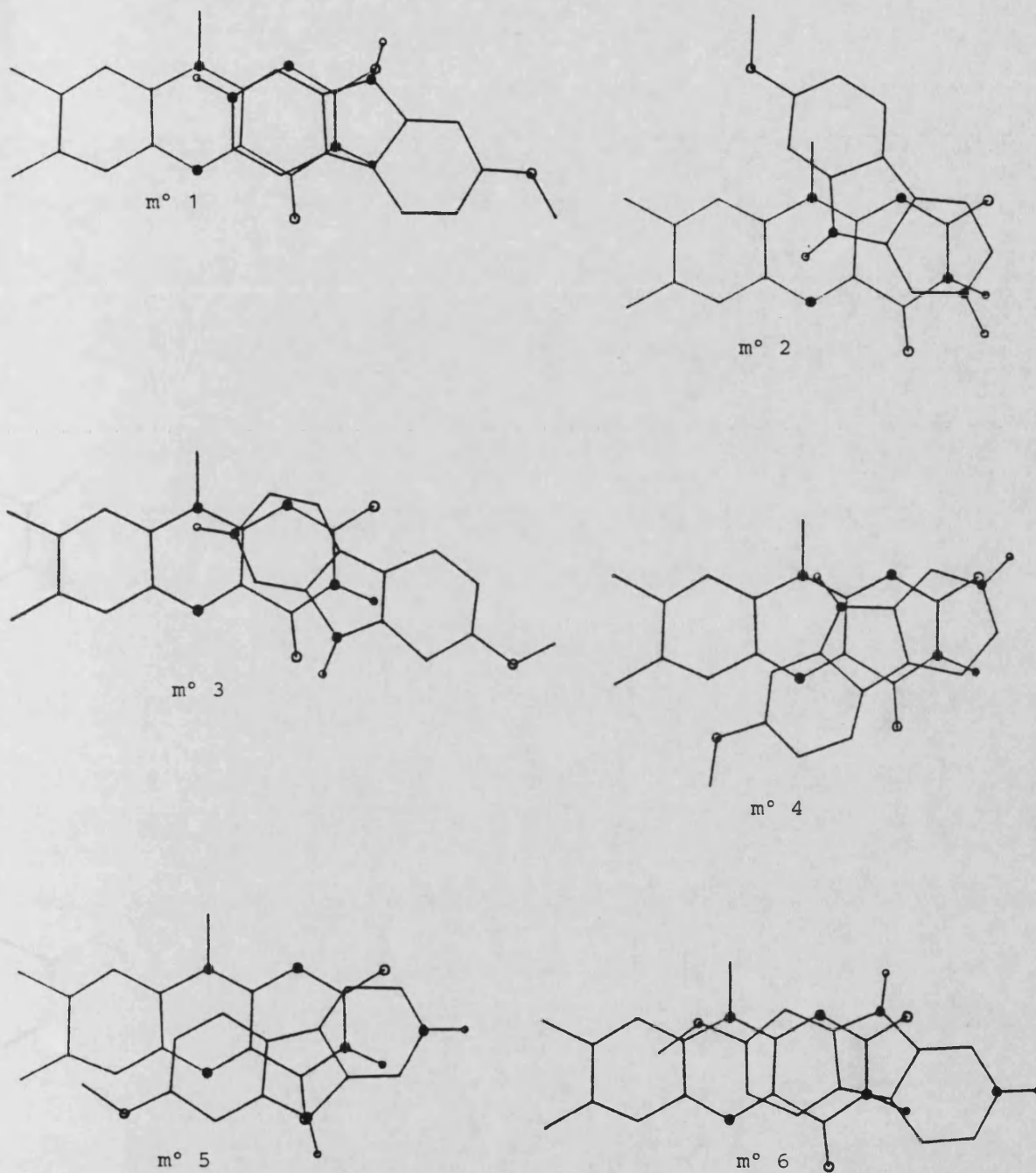


Figura 6.29. Interacción BCH7MeO^+ - LF. V. figura 6.24

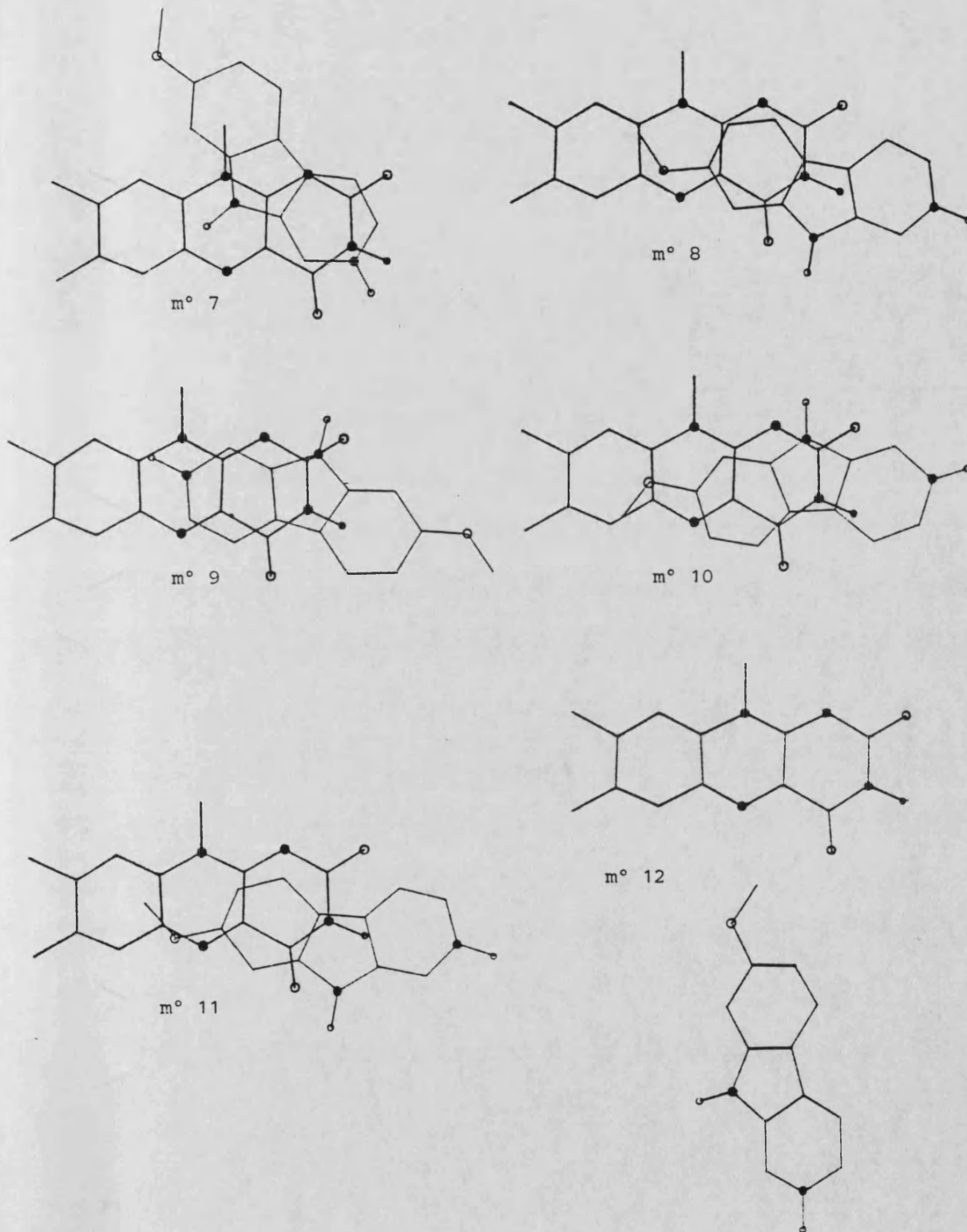


Figura 6.29. Continuación.

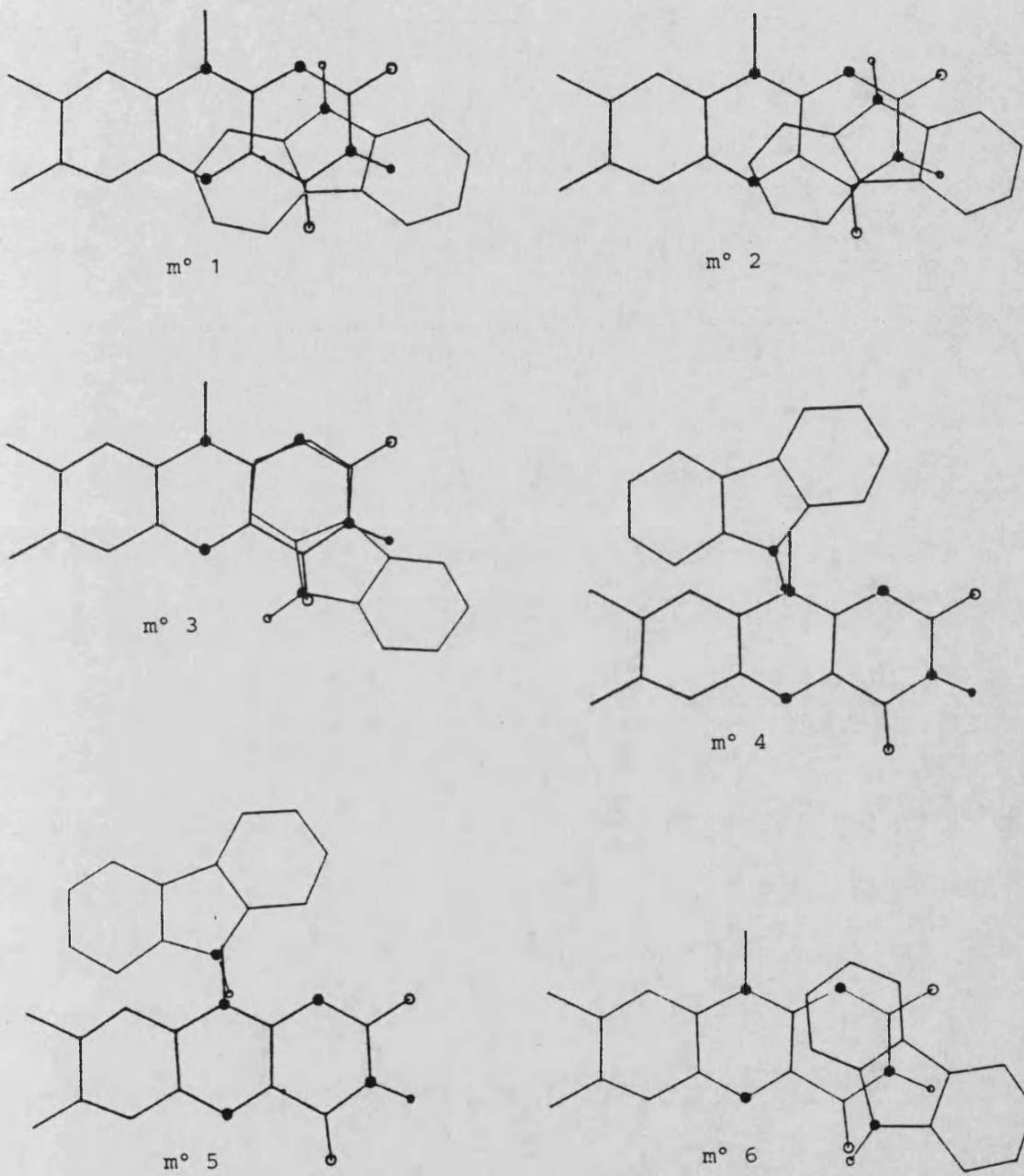


Figura 6.30. Interacción CZ - LF. V. figura 6.24.

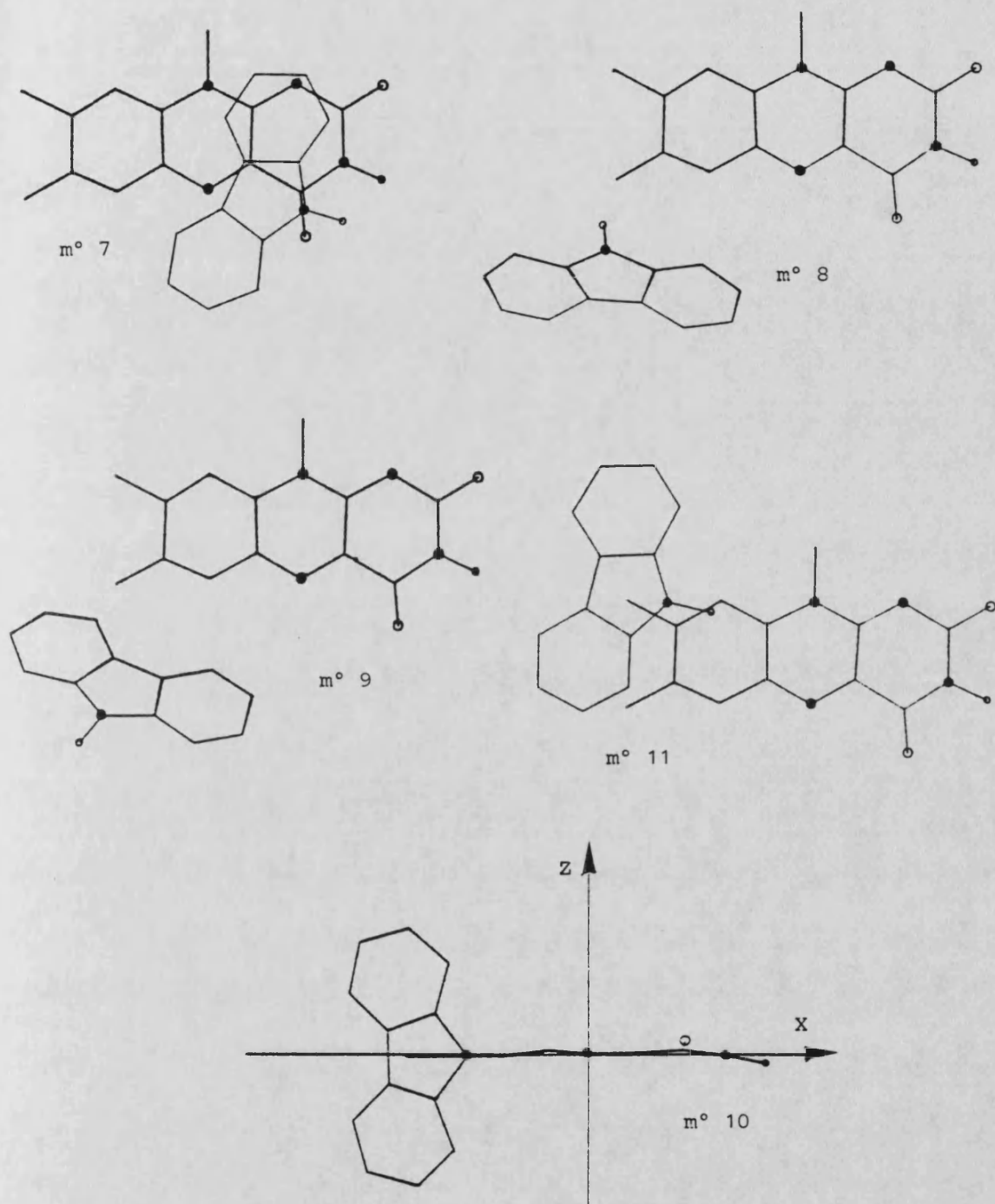


Figura 6.30. Continuación.

6.3.4 Discusión

El número de mínimos encontrados en las interacciones estudiadas es, aparentemente, muy grande, de modo que se hace necesario un análisis de los mismos con el objeto de determinar si hay mínimos que por su frecuencia, por su relación con determinados sustituyentes, por su geometría o por su especial estabilidad son más significativos o representan la interacción más previsible entre las flavinas y las BC estudiadas.

El análisis lo hemos efectuado en base a consideraciones de índole meramente geométricas (posición relativa de C y F) en primer lugar, y teniendo en cuenta las energías de interacción resultantes en segundo lugar.

6.3.4.1 Consideraciones geométricas

Dado que las moléculas interaccionantes son esencialmente planas, hemos clasificado los mínimos resumidos en las tablas 6.21-6.26 de acuerdo con la disposición relativa de los planos moleculares.

Puesto que la orientación de la molécula C respecto a la F se obtiene girando sucesivamente los ángulos α en torno a X, β en torno a Y y γ en torno a Z, basta que α o β tengan valores en torno a $90^\circ (\pm 180^\circ)$ para que la disposición de los planos moleculares sea perpendicular.

Arbitrariamente, denominamos *mínimos perpendiculares* a aquellos en que α o β tienen valores comprendidos en un entorno de 20° alrededor de 90° ó 270° . Serían ejemplos de este tipo de mínimos el 8 y 10 de la interacción BC - LF.

De modo semejante, podríamos definir *mínimos paralelos* aquellos en que α y β tienen valores próximos a 0° ó 180° . Puesto que este tipo de mínimos nos interesa especialmente, hemos analizado qué variación en torno a estos valores podría considerarse aceptable para un mínimo paralelo.

En la tabla 6.28 se reúnen los números de mínimos totales obtenidos en cada interacción, el número de los mismos que serían perpendiculares y cuántos podrían considerarse paralelos según el entorno de 0° (ó 180°) considerado

TABLA 6.28

Número de mínimos perpendiculares y paralelos encontrados en las interacciones estudiadas

Interacción (Molécula C)	N° total de mínimos	Mínimos perpend. (90±20°)	Mínimos Paralelos			
			Entornos de 0° (ó 180°)			
			±10	±15	±20	±25
CZ	11	2	1	3 (33%) ^b	6 (66%)	8 (89%)
BC	19	4	2	4 (27%)	10 (67%)	13 (87%)
BC7OH	16 ^a	4	4	7 (58%)	10 (83%)	10 (83%)
BCH+	9	-	1	5 (56%)	7 (78%)	8 (89%)
BCH7OH+	16	1	4	7 (47%)	10 (67%)	10 (67%)
BCH7MeO+	12	-	6	10 (83%)	11 (92%)	12 (100%)
				51% ^c	76% ^c	86% ^c

a) Se incluyen los 6 *quasímínimos* de la tabla 6.27

b) Los porcentajes se calculan sobre la diferencia N°total - N° min. perp.

c) Porcentajes promedio

En la última línea aparecen los porcentajes promedio para los entornos más significativos.

Podemos ver que, descontando los mínimos perpendiculares, aproximadamente el 75% de los restantes tienen valores de α y β en el intervalo $0 \pm 20^\circ$ (ó $180 \pm 20^\circ$). El porcentaje es del 85% si consideramos paralelos mínimos con oscilaciones de hasta 25° .

Puede resultar significativo que de los 9 mínimos que quedarían fuera de todos los casos considerados, en 6 de ellos α o β caen en intervalos de $\pm 10^\circ$ alrededor de ($\pm 45^\circ \pm 90^\circ$) y los tres restantes en intervalos de $\pm 20^\circ$ alrededor de dichos ángulos. Parece razonable considerar como *mínimos intermedios* a estos nueve, y considerar los mínimos paralelos con criterios poco restrictivos.

Conviene tener presente que en la tabla 6.28 y en la discusión precedente los seis *quasímínimos* de la interacción BC7OH - LF se han englobado en el número total de mínimos y han sido tenidos en cuenta. Todos

estos *quasi*mínimos no paralelos son significativos porque aparecen más estables que los mínimos paralelos, situación que sólo se repite en la interacción $BCH7OH^+$ - LF, y que está claramente relacionada con el grupo hidroxilo sustituyente.

No hemos encontrado mínimos perpendiculares en las interacciones en que C es una molécula cargada, excepto los relacionados con la presencia del grupo OH. Lo mismo puede decirse de los mínimos intermedios, de los que sólo hemos encontrado uno no relacionado con el sustituyente OH.

La mayoría de los mínimos perpendiculares e intermedios se originan por la formación de puentes de hidrógeno del grupo OH con los heteroátomos de la flavina. Aunque en general las BC hidroxisustituidas orientan el enlace OH hacia los O carbonílicos de la flavina, es de destacar que se forman mínimos muy estables cuando se orienta dicho enlace hacia el N10, en una posición intermedia entre N1 y N10 (v. figuras 6.26, 6.28).

También hemos encontrado otros mínimos en que la interacción no puede justificarse por la estabilización proporcionada por los puentes de hidrógeno, en los cuales las moléculas parecen preferir disposiciones perpendiculares e inclinadas, pero en todos estos casos los mínimos resultan menos estables que otros mínimos paralelos. Tal es el caso por ejemplo de los mínimos 8 y 10 ó 18 y 19 de la interacción BC - LF o del mínimo 10 de la interacción CZ - LF.

Puesto que, salvo en las moléculas 7-hidroxi sustituidas los mínimos más estables son los paralelos y en todo caso son los más abundantes, vamos a centrar nuestra discusión en éstos.

Un análisis cuidadoso de las tablas 6.21-6.27 y de las figuras 6.24-6.30, permite apreciar que muchos pares de mínimos corresponden a una misma orientación relativa prácticamente simétrica respecto al plano XY, siendo por lo tanto la oposición de signo en Δz la principal diferencia entre los vectores posición \vec{X}_m .

Hemos comparado exhaustivamente los mínimos que obtuvimos para las seis interacciones estudiadas, utilizando como criterio de equivalencia la similitud en las posiciones relativas de las moléculas. Afortunadamente, muchos de los mínimos obtenidos en una interacción C - F presentan mínimos equivalentes en otra interacción C' - F, de modo que las dife-

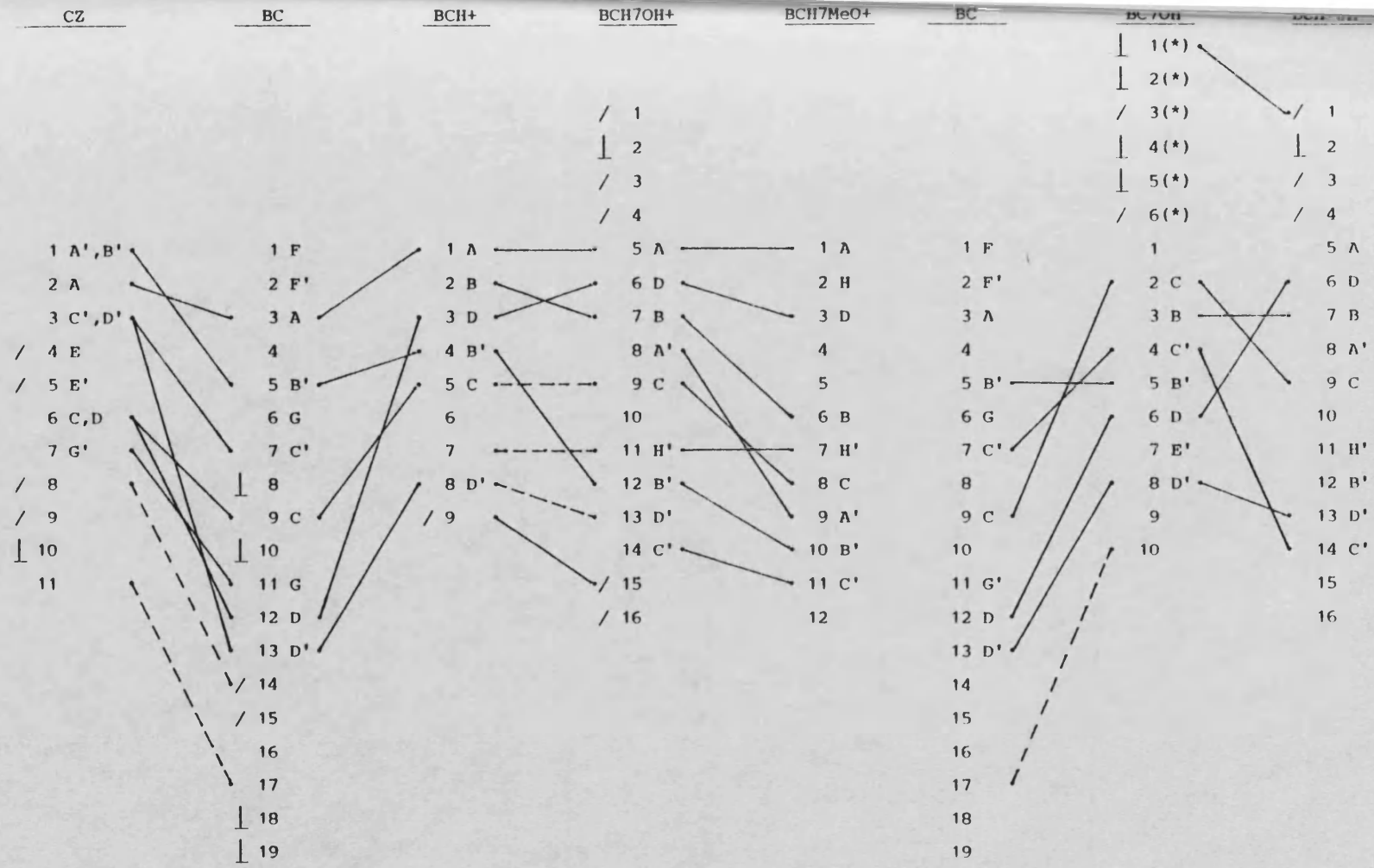


Figura 6.31. Correlaciones entre los mínimos de E_{int} encontrados en la interacción de LF con las moléculas indicadas. Las letras con prima (') corresponden a $\Delta z < 0$. (*) indica *quasi*-mínimo. ⊥ : mínimo perpendicular. / : mínimo intermedio.

rencias entre los ángulos o los desplazamientos componentes del vector posición son pequeñas.

La comparación se efectuó superponiendo las figuras 6.24-6.30 y se contrastó luego analizando los vectores posición \vec{X}_m . Hay que tener presente que si se comparan sólo las componentes del vector posición, dos mínimos equivalentes pueden parecer muy distantes debido a que los c.d.m. de las BC que intervienen en las interacciones objeto de comparación estén situados en posiciones significativamente diferentes respecto a la estructura de la molécula.

En el diagrama de la figura 6.31 se han unido mediante líneas los mínimos que se pueden hacer corresponder entre unas interacciones y otras. Las letras que aparecen junto a los números de orden de los mínimos permiten relacionar mínimos *quasi*simétricos respecto al plano de la flavina, XY, que aparecen en una misma interacción. Indicamos con prima (') los mínimos con $\Delta z < 0$. Hemos asignado las mismas letras a los mínimos que consideramos equivalentes en diferentes interacciones. Se indican igualmente los mínimos que consideramos perpendiculares (\perp) y los que consideramos intermedios (/).

En ocasiones hemos considerado equivalentes mínimos que exigirían girar una de las BC en más de 20° o trasladarla en algún parámetro más de un Å. En tales casos la equivalencia se estableció en base a que los mínimos relacionados son claramente diferentes del resto de los mínimos encontrados, (como sucede con los números 11, 17 y 10 de las interacciones CZ - LF, BC - LF y BC7OH - LF respectivamente) o bien a que la ambigüedad queda eliminada considerando otros datos como son relaciones cruzadas, *quasi*simetría con otros mínimos de la misma interacción, etc. Un ejemplo de este caso sería la equivalencia entre los mínimos 5 y 9 de $BCH^+ - LF$ y $BCH7OH^+ - LF$. En todo caso, tales equivalencias se señalan con líneas discontinuas en la figura 6.31.

A la vista del diagrama, resulta evidente la pequeña proporción de mínimos perpendiculares e intermedios, así como la poca relación que parece existir entre ellos. Destaca el hecho de que los mínimos no paralelos más estables encontrados en las interacciones en que participan moléculas 7-OH sustituidas presentan poca relación entre si, coincidiendo únicamente en los que se dirigen hacia el N10, que además son los más estables.

En todo caso estos mínimos presentan un interés secundario para nosotros puesto que los datos experimentales de que disponemos se obtienen en disolución acuosa y es muy improbable que puedan darse este tipo de interacciones ya que los disolventes competirían fuertemente con ellos. Además de esto, sólo aparecen en relación con los sustituyentes indicados.

La existencia de mínimos en diversas interacciones que no se reproducen en otras, así como el que en ocasiones no aparece el mínimo *quasi-simétrico* respecto al plano XY en una interacción y sí aparece el que sería su equivalente en otra (e.g. mínimos 2 y 7 de la interacción $\text{BCH7MeO}^+ - \text{LF}$ y mínimo 11 de la interacción $\text{BCH7OH}^+ - \text{LF}$) son evidencias de que la exploración de la superficie potencial de interacción no ha sido exhaustivamente completada. Sin embargo consideramos suficiente la información obtenida, sobre todo en base a criterios energéticos como discutiremos más adelante.

Las seis comparaciones entre interacciones que aparecen explicitadas en el diagrama de la figura 6.31 fueron realizadas independientemente, y como puede verse, corresponden a pares de interacciones en que las diferencias entre las moléculas C son mínimas (e.g. BC y BCH^+ , BCH^+ y BCH7OH^+ , etc...). Es notable que el número de equivalencias entre mínimos paralelos resulta prácticamente independiente de las interacciones que se comparan, oscilando sin discontinuidades entre 5 (BC y BCH^+) y 8. Sólo excepcionalmente hemos encontrado equivalencia entre mínimos que pertenezcan a interacciones que no se presentan contiguas en el diagrama. Este caso se da, por ejemplo, entre los mínimos 5 y 7 de las interacciones CZ - LF y BC7OH - LF.

Es de especial significación que algunos mínimos de la interacción CZ - LF se correspondan con dos mínimos de la interacción BC - LF (y por lo tanto, indirectamente, del resto de las interacciones). Esta circunstancia se debe a que la presencia del N2 hace distinguibles en las BC orientaciones que en el carbazol son idénticas y aporta como dato que la presencia del N2 no es decisiva para el alineamiento relativo de las moléculas interaccionantes en estos mínimos, aunque sí que implica una diferencia energética. La significación de esta diferencia debe analizarse en el contexto de las consideraciones que hacemos más adelante en torno a la energía de los mínimos. Otro tanto cabe decir de la falta de co-

respondencia entre el orden de estabilidad de los mínimos en diferentes interacciones y su equivalencia geométrica hasta aquí analizada que es puesta en evidencia por la inclinación y los cruces de las líneas en la figura 6.31.

La consecuencia más interesante de la citada figura se deriva precisamente del alto grado de correlación que exhibe un grupo de mínimos paralelos, que aparecen en la mayoría de las interacciones y que representan cuatro disposiciones relativas de la molécula C respecto a la F y sus cuatro disposiciones simétricas respecto al plano molecular de la flavina.

Puesto que se dan en todas las interacciones estudiadas podemos considerar estos mínimos como la forma de interacción más general entre las BC y las flavinas. En la tabla 6.29 se presentan los parámetros Δz de estos mínimos para cada interacción junto con las E_{int} en Kcal mol^{-1} y el número de orden de cada uno de ellos. Arbitrariamente los hemos designado con las letras A, B, C y D (figura 6.31). En la figura 6.32 se representan estos mínimos para las interacciones BC - LF y BCH⁺7MeO⁺ - LF. Como complemento a esta figura se ofrecen dos perspectivas espaciales de los mínimos A y B para la interacción BCH⁺ - LF (figura 6.32bis).

Dejando el análisis energético para más adelante, hay dos aspectos geométricos que cabe resaltar. 1. En realidad se trata de una misma alineación entre los sistemas tricíclicos, en gran medida independiente de la posición que ocupen los sustituyentes y los heteroátomos, y de la carga total de la molécula. 2. La distancia entre los planos moleculares oscila entre 2.7 Å y 3.7 Å para los mínimos con $\Delta z > 0$ y entre -3.0 Å y -3.8 Å para los otros. Esta conclusión es extensible prácticamente a todos los mínimos paralelos encontrados siendo la distancia entre planos en la mayor parte de ellos un valor entre 3.0 y 4.0 Å (-3.0 y -4.0 Å) (v. tablas 6.21-6.26).

Por último, es destacable que todos los mínimos encontrados en las interacciones en que C es una molécula cargada, Δx es positiva. Igualmente, son muy pocos los mínimos paralelos correspondientes a C neutra en que Δx no es positiva, significando claramente que la flavina interacciona, según el modelo teórico utilizado, con su porción heteroaromática.

TABLA 6.29

Energías (Kcal mol^{-1}) y Δz (\AA) de los mínimos paralelos A, B, C y D

Mínimo	CZ			BC			BC7OH			BCH+			BCH7OH+			BCH7MeO+		
	N°	E_{min}	Δz	N°	E_{min}	Δz	N°	E_{min}	Δz	N°	E_{min}	Δz	N°	E_{min}	Δz	N°	E_{min}	Δz
A	2	-14.2	3.6	3	-15.4	3.7	-	-	-	1	-22.3	3.1	5	-26.0	2.9	1	-26.5	2.8
B	-	-	-	-	-	-	3	-16.8	3.1	2	-21.8	3.3	7	-25.0	3.1	6	-25.7	3.2
C	6	-13.4	2.9	9	-14.5	2.8	2	-16.8	3.0	5	-21.3	2.8	9	-24.6	2.9	8	-25.5	3.1
D	6	-13.4	2.9	12	-14.0	2.9	6	-15.6	2.8	3	-21.4	2.9	6	-25.7	2.8	3	-26.4	2.7
A'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	-25.0	-3.4	9	-25.4	-3.4
B'	1	-14.9	-3.7	5	-15.0	-3.6	5	-16.5	-3.4	4	-21.4	-3.7	12	-23.8	-3.6	10	-24.1	-3.8
C'	3	-14.1	-3.2	7	-14.6	-3.1	4	-16.6	-3.0	-	-	-	14	-22.8	-3.1	11	-23.8	-3.2
D'	3	-14.1	-3.2	13	-14.0	-3.3	8	-15.0	-3.1	8	-19.9	-3.1	13	-23.8	-3.1	-	-	-
Rango ^a :		1.5			1.4			1.8			2.4			3.2			2.7	

a) Rango = diferencia de E_{int} (Kcal mol^{-1}) entre el mínimo más estable y el menos estable en cada interacción (entre los considerados en esta tabla)

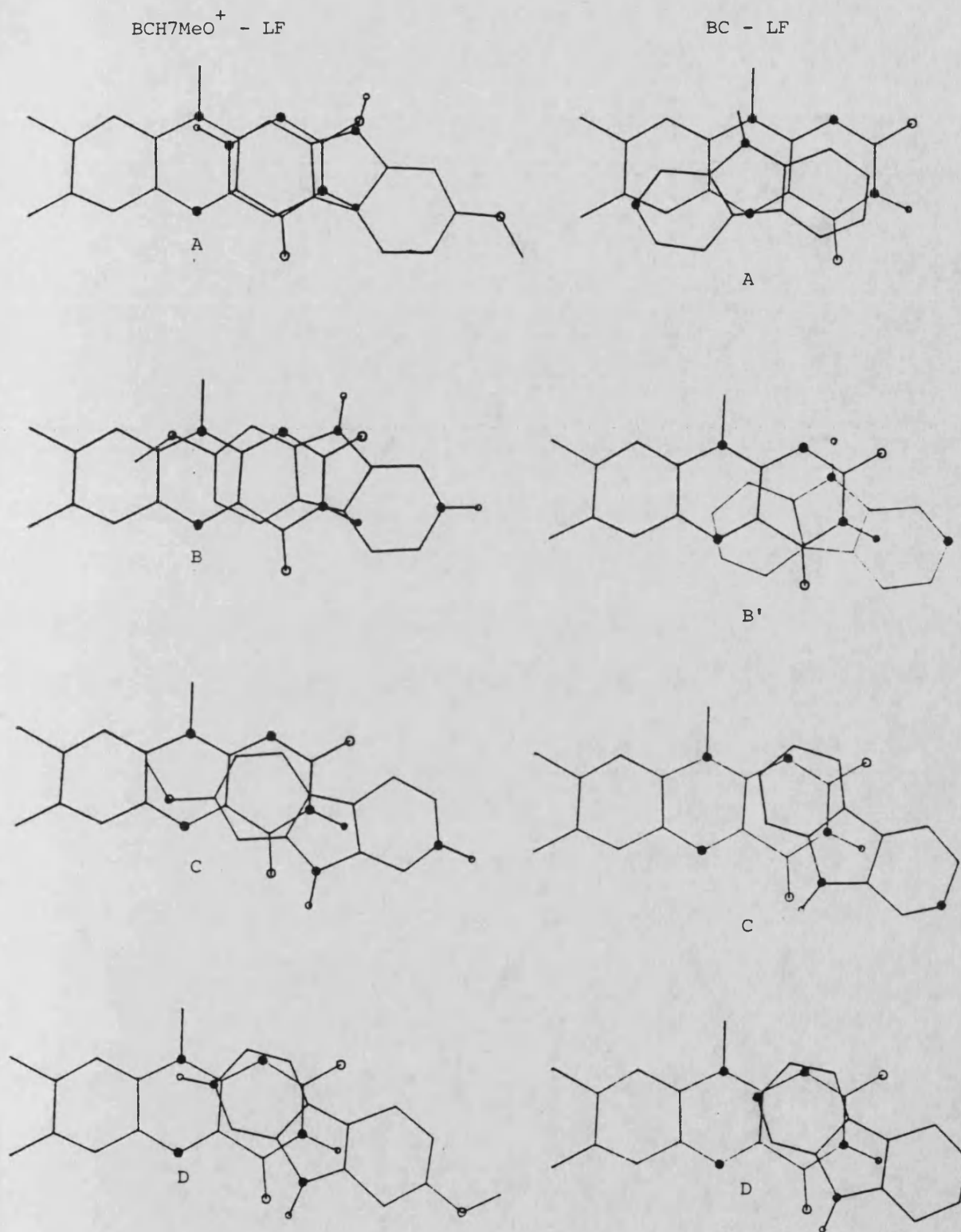


Figura 6.32. Posición relativa de las moléculas interaccionantes en los mínimos A, B, C y D, correspondientes a las interacciones BCH7MeO⁺ - LF y BC - LF.

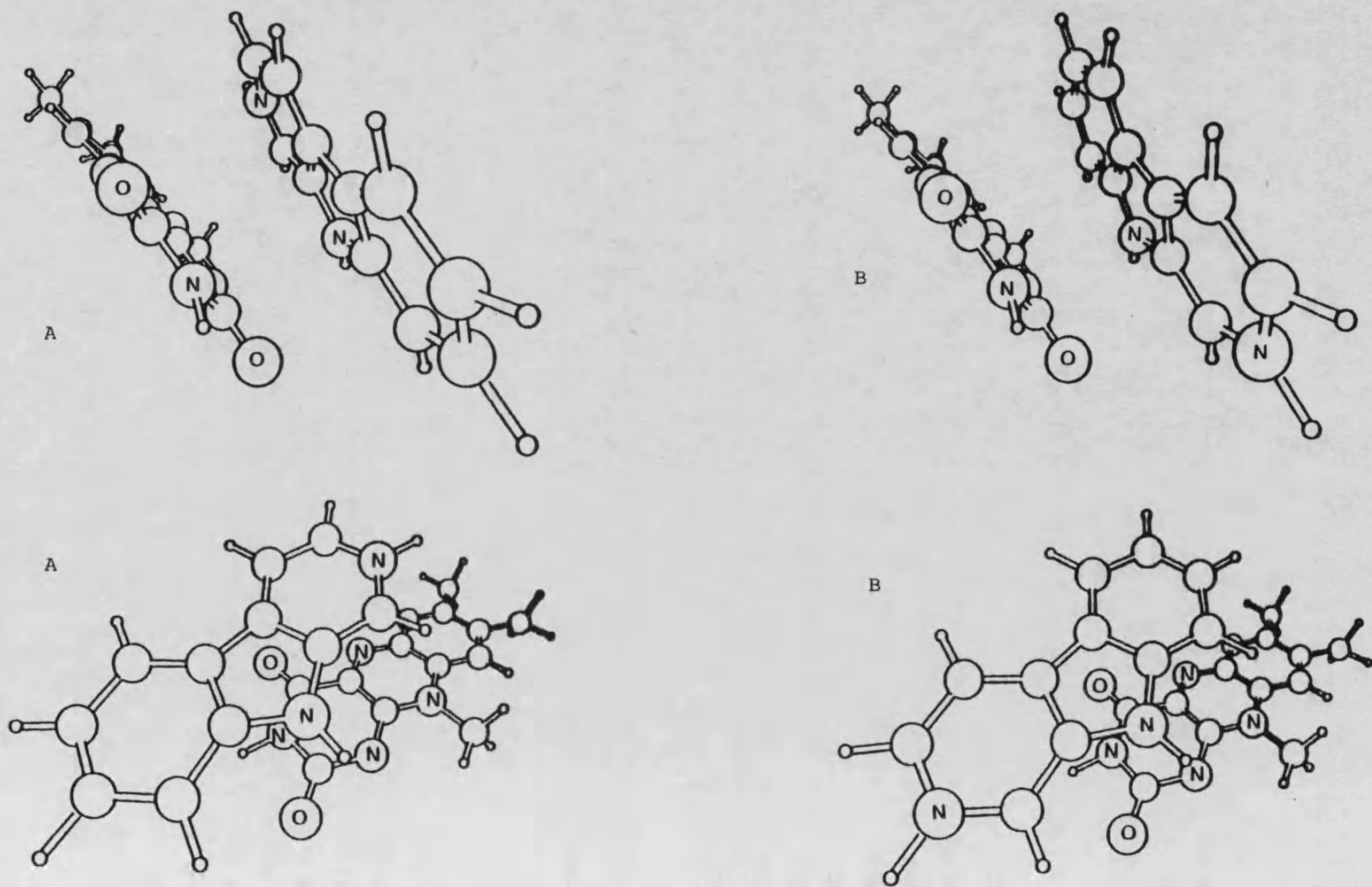


Figura 6.32bis. Mínimos A y B de la interacción BCH^+ - LF. Posición relativa de las moléculas interaccionantes.

6.3.4.2 Consideraciones energéticas

De las tablas 6.21-6.26 y la figura 6.33, se sigue que todos los mínimos calculados en el presente estudio presentan E_{int} estimadas entre -5.0 y -30.0 Kcal mol⁻¹. El análisis geométrico resumido en la figura 6.31 y en la tabla 6.29 permite apreciar que entre mínimos equivalentes de dos interacciones distintas existe un orden de estabildades que se mantienen prácticamente inalterado. En la tabla 6.29 se han ordenado las interacciones de menos a más estables según nos desplazamos hacia la derecha. En la tabla 6.30 se recogen los valores promedio de las E_{int} correspondientes a los cuatro mínimos A, B, C y D (y A', B', C' y D') en todas las interacciones calculadas.

TABLA 6.30

Energías promedio de interacción (Kcal mol⁻¹) para los mínimos paralelos A, B, C y D

Interacción	\bar{E}_{int}		Total
	A,B,C,D	A',B',C',D'	
CZ	-13.7	-14.5	-14.2
BC	-14.6	-14.5	-14.6
BC7OH	-16.4	-16.0	-16.2
BCH+	-21.7	-20.7	-21.4
BCH7OH+	-25.3	-23.9	-24.6
BCH7MeO+	-26.0	-24.4	-25.3

Estos cuatro mínimos se extienden, en cada interacción C - F, en un rango de energías que engloba a la mayor parte de los mínimos paralelos encontrados (figuras 6.31, 6.33) de modo que las energías promedio que se reúnen en la tabla 6.30 se pueden considerar representativas para comparar la estabilidad de las diferentes interacciones. En la última fila de la tabla 6.29 se dan los rangos expresados como diferencias entre los valores absolutos mayor y menor de las E_{int} de los mínimos que aparecen en ella. Estos rangos son del orden de 1.5 Kcal mol⁻¹ para mo-

lécúlas C neutras y de $2.7 \text{ Kcal mol}^{-1}$ para moléculas C cargadas.

El orden de estabilidad de los mínimos A, B, C y D varía notablemente de unas interacciones a otras, aunque el que hemos denominado como mínimo A aparece como más estable en todas las interacciones (con la excepción, poco significativa, de la interacción CZ - LF).

Se aprecia pues que las diferencias energéticas entre las posibles orientaciones que los sustituyentes y heteroátomos introducen en la posición relativa de los sistemas C y F son poco significativas, tanto químicamente como si se comparan las E_{int} totales estimadas por los cálculos. Sin embargo, cuando se compara una misma orientación relativa (la A, A' por ejemplo), el orden de estabílidades entre las distintas interacciones estudiadas es siempre el mismo.

Las mayores diferencias de estabilidad promedio corresponden a la presencia o no de defecto de carga en la molécula C. Por otra parte, los sustituyentes electrodonadores, -OH y $-\text{OCH}_3$ estabilizan realmente la interacción, de acuerdo con lo observado experimentalmente (capítulo 7).

Las diferencias energéticas son mínimas entre los mínimos de las interacciones CZ - LF y BC - LF y máximas entre moléculas cargadas y neutras (figura 6.33).

Aunque aparece algo más estable la interacción cuando la molécula C se aproxima a la flavina desde valores positivos de z, las diferencias de energía son poco significativas, siendo prácticamente nulas en las moléculas neutras y nunca mayores de 2 Kcal mol^{-1} en las cargadas.

Los mínimos no paralelos resultan los menos favorecidos energéticamente, excepción hecha de los originados por los puentes de hidrógeno que forma el grupo -OH. Como se dijo en el apartado 2.2.3 el método utilizado en estos cálculos tiende a acortar las distancias de enlace de hidrógeno y a subestimar las E_{int} en estos casos.

Dada la naturaleza semiempírica del método de Fraga, carece de sentido obtener por separado las componentes de la E_{int} . Sin embargo, el relevante papel que juega la E^E en la misma es puesto de manifiesto por el incremento de E_{int} cuando C es una especie deficiente en carga y por el hecho de que la mayoría de los mínimos encontrados se sitúan en los cuadrantes 1° y 4° del plano XY, donde el campo electrostático de la LF presenta sus mínimos.

La principal conclusión que obtenemos al aplicar el método de Fraga a las interacciones objeto del presente estudio es que, aparte de

otras configuraciones geométricas que pueden aparecer dependiendo de la sustitución en el sistema pirido-indólico de las β -carbolinas (BC), el sistema BC - flavina presenta una marcada preferencia por una disposición de planos paralelos, con alineación también prácticamente paralela de los ejes moleculares más largos. No se puede deducir una preferencia significativa por una orientación de los heteroátomos de la BC respecto al sistema de ejes fundamental. La flavina en cambio interacciona principalmente a través de su estructura pteridínica y quinónica, quedando exento el anillo bencénico. Esta conclusión está en completo acuerdo con las conclusiones experimentales obtenidas por Inoue y col ⁽¹³⁴⁾ a partir de los estudios de difracción de rayos X en complejos flavina-triptófano y flavina-tirosina.

No aparece favorecida la interacción con respecto a las z positivas o negativas del sistema fundamental, a pesar de la distorsión que introducen en la flavina las coordenadas de origen cristalográfico.

7. DISCUSSION GENERAL

7.1 RESULTADOS EN BASE A LOS CALCULOS TEORICOS

Si desde un punto de vista esencialmente cualitativo la principal conclusión que obtenemos al analizar los resultados para la interacción BC - LF con el método perturbacional de Bertán es la posibilidad de formación de complejos moleculares con orientaciones relativas desfavorecidas electrostáticamente, resulta alentador comprobar que el método semiempírico de Fraga permite establecer una conclusión similar.

Si tenemos en cuenta las diferencias entre ambos métodos y las restricciones que imponen los instrumentos de cálculo a nuestro alcance, podemos considerar que la concordancia de resultados es bastante buena.

En la tabla 7.1 hemos reunido los mínimos BC - LF obtenidos con

TABLA 7.1

Posiciones de mínima E_{int} (Kcal mol⁻¹) calculadas con el método perturbacional de Bertrán, expresadas mediante el vector \vec{X}_m (Å y grados)

Interacción (molécula C)	Vector posición \vec{X}_m						E_{int}
	Δx^a	Δy^a	Δz^b	α^b	β^b	γ^a	
BC"a"	2.6	-0.9	4.1 ^c	0	0	155	-2.2
	2.1	-0.9	-4.0	0	0	150	-2.2
	0.5	-0.4	3.1	0	0	170	-4.7
	0.3	0.1	-3.0	0	0	165	-5.1
BC"b"	2.2	0.2	4.1	180	0	165	-2.1
	2.7	-0.3	-4.0	180	0	160	-2.2
BC7OH"a"	2.5	-1.2	4.1	0	0	145	-2.2

a) Parámetros obtenidos usando una malla de 0.5 Å de lado y 5° de ángulo

b) Valores prefijados

c) La diferencia de 0.1 Å aparece al considerar el origen en los c.d.m.

el método perturbacional (v. tabla 6.17) expresados en el sistema de coordenadas utilizado en los cálculos empíricos (origen de coordenadas en los c.d.m. de las moléculas) de modo que los vectores posición son cómodamente comparables con los utilizados en la exposición de resultados de las tablas 6.21-6.26 y similares.

En la tabla 7.2 recopilamos los vectores posición y energías de

TABLA 7.2

Posiciones de mínima E_{int} (Kcal mol⁻¹) para las interacciones indicadas calculadas con el método de Fraga. \vec{X}_m en Å y grados

Interacción (molécula C)	mínimo	Vector posición \vec{X}_m^a						E_{int}
		Δx	Δy	Δz	α	β	γ	
BC	A	3.2	-0.9	3.7	22.6	-9.8	187.0	-15.4
	A'							-
	C	4.4	-0.9	2.8	-8.7	18.4	325.1	-14.5
	C'	3.8	-1.4	-3.1	-10.7	16.2	317.7	-14.6
	D	4.1	-0.9	2.9	180 + 4.9	17.3	153.5	-14.0
	D'	3.5	-1.6	-3.3	180+23.0	-19.5	141.6	-14.0
	B							-
	B'	3.3	-1.2	-3.6	180+16.3	-6.8	355.8	-15.0
BC7OH	A							-
	A'							-
	C	4.0	-0.9	3.0	-6.4	-16.2	339.4	-16.8
	C'	3.5	-1.5	-3.0	-6.6	9.7	346.1	-16.6
	D	4.5	-1.1	2.8	180 + 4.4	-18.5	160.7	-15.6
	D'	3.6	-1.7	-3.0	180+14.2	-10.2	171.9	-15.0
	B	3.6	-0.7	3.1	180 - 5.4	-12.8	349.1	-16.8
	B'	3.2	-1.0	-3.4	180 + 7.9	6.2	352.4	-16.5

a) $180 \pm \omega$ indica la operación de rotación compuesta $R_{180} \times R_{\pm\omega}$

los mínimos que hemos denominado A, B, C y D al analizar los resultados de los cálculos semiempíricos de las interacciones BC (neutra) - LF .

Las anteriores tablas junto a las figuras 6.7, 6.8 y similares y las figuras 6.24, 6.25 y similares, permiten apreciar que ambos métodos coinciden en estimar como geometría favorecida del complejo la definida por valores de $\Delta x > 0$, $\Delta y \leq 0$ y con valores próximos a $-1.0 \overset{\circ}{\text{Å}}$ y con un alineamiento de los ejes mayores de las moléculas expresados por valores de γ entre 140 y 180° . La superposición entre los sistemas tricíclicos es más limitada según los resultados de Fraga, con Δ mayores.

Como se aprecia, algunas de las restricciones geométricas impuestas al cálculo perturbacional resultan bastante justificadas por los resultados del método de Fraga, mucho más general. Así, la asunción del paralelismo de los planos, así como las consideraciones en torno a la distancia entre ellos, estimada *a priori* menor que $3.4 \overset{\circ}{\text{Å}}$ (v. apartado 6.2.3) y la concordancia con la distancia encontrada por Honda ⁽¹³²⁾ entre los planos moleculares en complejos similares flavina-triptófano y flavina-nicotinamida, en torno a $3.1 \overset{\circ}{\text{Å}}$.

Igualmente podemos considerar formalmente correcto el plantear el estudio comparativo entre distintas interacciones a partir de una sola de las posiciones relativas que denominamos "a" o "b" , ya que se aprecia que el orden de estabildades calculadas con diversas sustituciones en C se conserva si analizamos el mismo mínimo y las conclusiones cualitativas que podemos obtener son las mismas. En efecto, los mínimos A y C se corresponden a la orientación que llamábamos "a" y los mínimos D y B a la que llamábamos "b" , diferenciándose A de C y D de B en la magnitud del giro γ .

En la tabla 7.3 se recogen los valores de las γ promediados entre A y A' , C y C' , ... correspondientes a la interacción BC - LF.

Se aprecia que la diferencia en γ tiene valores grandes que producen orientaciones casi opuestas. Es necesario señalar aquí que si en lugar de considerar sólo la interacción BC - LF se promedian las γ para todas las interacciones estudiadas, las diferencias de la última columna de la tabla 7.3 se hacen $\bar{\gamma}_C - \bar{\gamma}_A \approx 160^\circ$ en tanto que $\bar{\gamma}_B - \bar{\gamma}_D$ apenas se modifica; la principal razón de la disparidad en la diferencia $\gamma_C - \gamma_A$ estriba precisamente en que el mínimo A en las interacciones BC neutra - LF (en que ha sido encontrado) está 20° más girado que en las interacciones BC(+) - LF.

TABLA 7.3

Valores del parámetro γ (grados) promediados entre los de mínimos equivalentes que difieren en el signo de Δz para la interacción BC-LF calculados con el método de Fraga.

Mínimo	γ	mínimo	γ	$\bar{\gamma}$	
A	187.0	A'	-	187.0	
C	325.1	C'	317.7	321.4	$\bar{\gamma}_A - \bar{\gamma}_C = 134.0$
D	153.5	D'	141.6	147.6	
B	-	B'	355.8	355.8	$\bar{\gamma}_B - \bar{\gamma}_D = 208.2$

Otros mínimos, como por ejemplo D o B, exhiben comportamientos mucho más regulares en este aspecto al pasar de unas interacciones a otras.

En todo caso, podemos afirmar que los cálculos empíricos confirman la existencia de mínimos paralelos que se diferencian poco en la energía total de interacción y que corresponden a orientaciones relativas de los momentos dipolares opuestos o casi opuestos tal como el método perturbacional parecía indicar. (Cabe citar aquí que las diferencias de orientación estimadas mediante cálculos INDO de la LF y la BC son de unos 145°).

En el caso perturbacional atribuimos a la E^D la responsabilidad de la aparición de estos posibles mínimos secundarios. En el caso de los resultados empíricos, la E^D es la única componente de la E_{int} perturbacionalmente desarrollada (hasta segundo orden) que no es tenido en cuenta en la parametrización utilizada del método (v. capítulo 2). Por tanto, la posibilidad de vencer la atracción electrostática entre los momentos dipolares antiparalelos hay que atribuirla a la simulación de los efectos de intercambio electrónico (E^{RI} , E^{PI} y E^{TC}) que se consigue al parametrizar el potencial par para reproducir E_{int} SCF. La conclusión cualitativa que se desprende de estas consideraciones es que, en el caso considerado (interacción BC - LF), las energías de dispersión y de intercambio electrónico actúan en sentidos parecidos. Cabe suponer, en vista de la relación entre E^D y superposición geométrica que podía deducirse de los resultados perturbacionales, que posiblemente esta componente estabilizante de la energía obligue a una superposición mayor entre los sistemas

tricíclicos, aunque los términos relacionados con el solapamiento centran la actividad interactiva de la flavina en su mitad pteridínica (en acuerdo con resultados CNDO/2 para complejos similares ⁽¹³⁴⁾).

La semejanza de resultados obtenidos en las interacciones cuando C es una BC protonada (+) y cuando es neutra pone en evidencia una de las grandes deficiencias del tratamiento perturbacional utilizado, que aun a distancias cortas (3 Å) no puede superponer las estructuras tricíclicas de ambos sistemas. Esta semejanza de resultados sugiere que el efecto estabilizador debido a la transferencia de carga es pequeño comparado con los demás términos energéticos. Esta conclusión estaría de acuerdo con la evidencia obtenida en cálculos en complejos tipo $\pi-\pi$ ⁽¹³¹⁾, y con la falta de relación lineal experimental entre las constantes de asociación determinadas experimentalmente y las longitudes de onda ⁽³⁾ a que aparecen los máximos de absorción de transferencia de carga para diferentes interacciones β -carbolina - flavina. Una falta de este tipo de relación puede atribuirse a que los efectos de transferencia de carga tengan una participación mínima en la estabilización de los complejos en estado fundamental, sin que esto signifique que no estén presentes ⁽¹³⁷⁾.

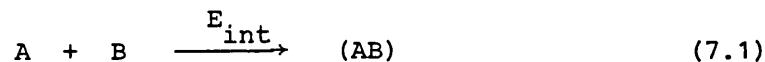
La exploración de la hipersuperficie potencial de interacción que efectúa el método semiempírico de potenciales pares no es adecuada para obtener información sobre la forma y tamaño de las barreras de potencial entre diferentes mínimos. De este modo, si bien obtenemos abundante información sobre donde están y cuál es la geometría de los mínimos, no sabemos cuál es la barrera de energía que separa a unos mínimos de otros. Naturalmente, estas barreras dependerán de los caminos de reacción que se consideren. Así, el paso de un mínimo tipo A a otro tipo C (figura 6.32) será mucho menos favorable a través de una posición perpendicular de los planos que por simple giro del parámetro γ . Mientras de la primera posibilidad no tenemos información, si podemos estimar que un camino de reacción del segundo tipo debe dar lugar a un perfil continuo con diferencias de energía pequeñas entre el punto más alto y los mínimos de partida y llegada. Esta estimación la hacemos en base a los "perfiles" obtenidos por el método perturbacional. De este modo, la existencia de otros mínimos paralelos, tales como los 4, 6 y 11 de BC - LF, 6 y 7 de BCH⁺ - LF, 1, 7, 9 y 10 de BC7OH - LF, etc. de energías totalmente similares a los que hemos denominado A, B, etc... , permite pensar que el gasto de ener-

gía para desplazar la posición relativa de las BC respecto al sistema flavínico no será mayor de unas pocas Kcal mol^{-1} . Si suponemos que una hipotética interacción β -carbolina - MAO se realiza a través del modelo propuesto por Aulló y Tomás (capítulo 1) en el que es esencial la interacción N2 - enzima, junto con un acoplamiento entre el sistema aromático de la carbolina y el grupo prostético del enzima (supuesto que éste sea el flavínico), resultará que la adopción por parte de la BC de una orientación que favorezca la interacción del N2 no afectará sensiblemente a la energía de la interacción con el sistema flavínico.

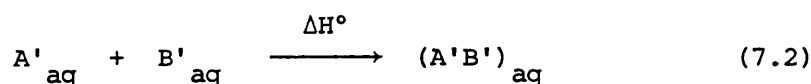
La similitud de las E_{int} calculadas para BC y CZ con la flavina permiten establecer que el N2 no es, en efecto, esencial para la formación de los complejos.

7.2 COMPARACION DE ENERGIAS TEORICAS Y EXPERIMENTALES

Hemos calculado energías de interacción para reacciones que podemos escribir como:



donde A y B son moléculas y (AB) un complejo molecular. Por otra parte, disponemos de medidas de entalpías "standard" de asociación ^(3,4) para las reacciones



(Las primas (') indican que los compuestos reales A', B', se pueden haber modelizado con A y B). Las magnitudes E_{int} y ΔH° , aun expresadas en las mismas unidades, no se miden en escalas comparables. En efecto, el cero de la escala para medir E_{int} se asigna a un estado inicial formado por las moléculas A y B separadas una distancia infinita. En cambio, el cero de la escala de entalpías se encuentra en los elementos químicos, en su estado estable en las condiciones $T = 298.16 \text{ }^\circ\text{K}$, y $p = 1 \text{ atm}$. Esta disparidad de escalas no tendría incidencia si las magnitudes E_{int} y ΔH° estuvieran dando cuenta de las diferencias de energía correspondientes a una idéntica transformación (de un estado "i" a otro "f"). Desgraciadamente, no es este el caso.

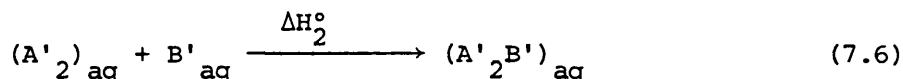
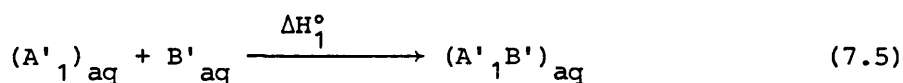
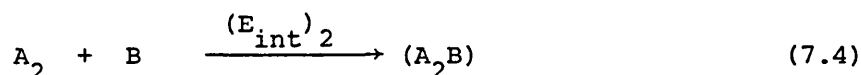
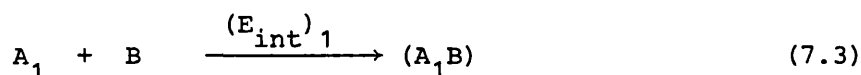
Por un lado, hemos llamado E_{int} a la diferencia de energías entre un complejo (AB) aislado y cada una de las moléculas A y B separadas una distancia infinita y tambien aisladas multiplicada un número de Avogadro de veces (mero factor de conversión de unidades). En cambio, se define ΔH° como la diferencia de entalpías entre un mol de complejo (AB) disuelto en agua y en estado "standard" y un mol de moléculas A disueltas en agua y en estado "standard" más un mol de moléculas de B en las mismas condiciones ⁽¹³⁸⁾.

Añadido a todo esto, hay que considerar que los valores numéricos

que asignamos a ambas magnitudes distan mucho de ser exactos. Ha habido que hacer un gran número de aproximaciones para obtener, en el mejor de los casos, valores que tratan de reproducir semiempíricamente energías SCF dejando de lado los términos de correlación, relativistas y la diferencia hasta el límite H.F. Igualmente, las medidas experimentales vienen afectadas de importantes errores sistemáticos y accidentales a los que hay que añadir las suposiciones experimentales tales como la constancia de ΔH° con la temperatura en el rango de medida, pureza de los reactivos, estequiometría de los complejos, etc.

A la vista de estas consideraciones, la correspondencia, siquiera sea en el orden de magnitud entre los valores de E_{int} estimados por los métodos teóricos utilizados en este trabajo y las ΔH° medidas experimentalmente de que disponemos, puede tener poca significación.

Parece más razonable suponer que si comparamos dos procesos tales como 7.3 y 7.4 por un lado, y 7.5 y 7.6 por otro :



en donde los subíndices 1 y 2 distinguen dos moléculas A con una pequeña diferencia estructural (un sustituyente por ejemplo), las diferencias que se den entre 7.1 y 7.2 se mantendrán bastante inalteradas entre 7.3 y 7.5 o entre 7.4 y 7.6, de modo que las diferencias entre los valores $(E_{int})_i$ reflejarán las diferencias entre ΔH°_i . En este aspecto hemos tratado de comparar los resultados de E_{int} obtenidos por nosotros y las ΔH° experimentales de Ortiz ⁽³⁾ y Codoñer ⁽⁴⁾.

En la tabla 7.4 presentamos algunos resultados experimentales de entalpías de asociación utilizando dos flavinas diferentes como referencia.

Las ΔH° de los complejos de RF fueron obtenidas por Ortiz utilizando la ecuación de Stern-Volmer ⁽¹³⁹⁾ a partir de medidas de inhibición

TABLA 7.4

ΔH° experimentales (Kcal mol^{-1}) de algunas asociaciones β -carbolina - flavina

β -carbolicas	Molécula común	
	RF (fluorescencia) ^a	FAD (absorción) ^b
BCH+	-3.8 ± 1.0	-3.2
(1Me)BCH+	-3.6 ± 0.2	-3.8
(1Me)BCH7MeO+	-5.2 ± 0.8	-6.6
(1Me)BCH7OH+	-5.4 ± 0.5	-7.6

a) Datos de Ortiz (3)

b) Datos de Codoñer (4)

de fluorescencia. Los datos relativos a complejos β -carbolina - FAD se obtuvieron utilizando la ecuación de Benesi-Hildebrand (5) en base a medidas de absorción en la banda de transferencia de carga.

Aun cuando no disponemos de un estudio estimativo de los errores que acompañan a este segundo grupo de medidas, pues las experiencias en cuestión aún no han sido completadas, conviene señalar que las medidas de absorbancia vienen afectadas en este caso de mayores errores que las medidas de intensidades de emisión. Las experiencias con β -carbolicas 7-sustituidas se han efectuado con derivados 1-metilados por razones de asequibilidad en el mercado, pero la escasa influencia del efecto dador electrónico del grupo metilo se manifiesta en la pequeña diferencia entre los ΔH° para los complejos de BCH^+ y 1Me-BCH^+ .

Los datos de la tabla 7.4 permiten apreciar que los sustituyentes fuertemente electrodonantes, tales como $-\text{OH}$ y $-\text{OCH}_3$ estabilizan los complejos, resultado totalmente concordante con los resultados teóricos recogidos en la tabla 6.30. El método semiempírico de Fraga predice diferencias de E_{int} del orden de -3 a -4 Kcal mol^{-1} en las interacciones con β -carbolicas protonadas y de aproximadamente -2 Kcal mol^{-1} en moléculas neutras. Estos resultados concuerdan bien con los experimentales ($\sim -1.6 \text{ Kcal mol}^{-1}$ para la RF, ~ -3 a -4 Kcal mol^{-1} para el FAD). Conviene señalar que los resultados teóricos indican que las interacciones con molé-

culas 7-metoxi sustituidas serán ligeramente más estables ($\sim 1 \text{ Kcal mol}^{-1}$) que con moléculas 7-hidroxi sustituidas. En cambio, los resultados experimentales parecen señalar lo contrario. Dejando de lado el que la diferencia sea del orden de los errores experimentales, cabe indicar como causas de esta ligera discrepancia tanto los efectos del disolvente como la posible formación de puentes de H con el grupo -OH según se consideró en el apartado 6.3.4.

Ortiz ha sugerido en su Tesis Doctoral, en base a los valores de la constante de asociación K_c para los complejos medida a un único valor de T y usando etanol como disolvente, que los complejos entre forma básica de BC y la RF serán más estables que los complejos forma ácida-RF. Nuestra conclusión en base a resultados teóricos es totalmente opuesta ya que la asociación forma protonada - flavina propicia energías electrostáticas mucho más fuertes, en tanto que las demás componentes de la E_{int} no parecen venir afectadas en la misma medida. Por otra parte, la conclusión experimental no se basa en medidas de ΔH° , magnitud que realmente da una medida de la fuerza del enlace de asociación y que es la que debe usarse para comparar estabilidades de los complejos formados (140).

Como puede verse comparando las tablas 6.30 y 7.4 los valores teóricos de E_{int} calculados con el método semiempírico de potenciales pares son un orden de magnitud mayores que los valores experimentales de entalpías de asociación en medio acuoso, efecto que atribuimos fundamentalmente a las interacciones con el disolvente. Como consecuencia, si la interacción flavina - BC tuviera lugar en un medio hidrófobo (parte interna de las membranas celulares, depósitos de grasa, interior de proteínas globulares, etc.) ésta sería más intensa de lo que indican los resultados experimentales en medio acuoso.

En nuestra opinión, los cálculos de E_{int} permiten abordar aspectos fundamentales en la formación de los complejos estudiados, de modo que los cálculos teóricos de este tipo, en especial los que se pueden efectuar con el método de potenciales pares, mucho más rápido, versátil y menos exigente en recursos informáticos, suponen un complemento esencial de las medidas experimentales en el intento de establecer las condiciones químicas de la interacción entre las β -carbolinas y los compuestos flavínicos.

8. CONCLUSIONES

1. Se han efectuado cálculos semiempíricos CLOA-OM de la lumiflavina y de la riboflavina usando los métodos CNDO/2 e INDO. Los resultados de densidad electrónica se han comparado con los obtenidos por otros autores usando métodos *ab initio* y otros métodos empíricos, habiéndose comprobado que nuestros resultados se ajustan mejor a los de los cálculos más refinados disponibles. En base a nuestros resultados concluimos que la lumiflavina puede representar adecuadamente a la riboflavina y sus derivados en los estudios teóricos de interacciones en que intervenga ésta por medio del núcleo isoaloxacínico.

2. Se ha calculado el espectro teórico de la lumiflavina con el método CNDO/S-CI y se ha constatado que el mismo, con parametrización "standard", predice transiciones electrónicas más energéticas que las experimentales libres de efectos atribuibles al disolvente. Ni el aumento del número de configuraciones a 95 ni el empleo de $\beta^{\circ}(0) = -30.0$ eV mejoran sensiblemente la predicción teórica.

3. Se ha optimizado totalmente la estructura de la isoaloxacina plana con respecto a la energía calculada con el método INDO. Se ha calculado el espectro teórico de la lumacina con el método CNDO/S-CI, utilizando una geometría asumida, habiéndose comprobado que se predice con mucha mayor exactitud la energía de las transiciones que en el caso de las flavinas y rechazándose así la hipótesis de que las dificultades del método CNDO/S en el cálculo del espectro UV-visible de las flavinas se deba a la distribución no uniforme de cargas en las mismas. Asimismo, se ha comprobado que la ligera desviación de la planaridad en la lumiflavina tampoco es causa de las discrepancias entre el espectro calculado y el experimental.

4. Todos los cálculos CNDO/S-CI citados nos han permitido asignar las tres bandas menos energéticas del espectro de absorción de las flavinas a transiciones $\pi\pi^*$ entre estados descritos a partir de los cuatro OM más altos ocupados de carácter π y los tres OM más bajos virtuales (también π^*), así como constatar que la transición II de las flavinas no tiene equivalente en la lumacina. La asignación de bandas propuesta para las flavinas es coherente con la información experimental relativa a los ángulos entre los momentos de transición y de éstos con los ejes coordenados.

5. Se constata la existencia de una transición $n\pi^*$ que con alta probabilidad se dará entre las bandas I y II del espectro de las flavinas, sin que podamos afirmar que su intensidad sea suficiente para afectar al espectro experimental.

6. Se han calculado las interacciones de la lumiflavina con la β -carbolina y el catión β -carbolinio por medio del método perturbacional de Bertrán. Se ha comprobado que, en la energía de interacción flavina - β -carbolina neutra, predominan las componentes electrostática y de dispersión sobre la componente de polarización y que el efecto de la energía de dispersión, si es suficientemente grande, puede forzar el alineamiento paralelo de los dipolos moleculares en contra de la tendencia electrostática a situarlos antiparalelos. Igualmente, se ha comprobado que al dejar libertad al sistema para buscar posiciones de mínima energía manteniendo paralelos los planos moleculares se consigue evitar la obtención de energías repulsivas de origen electrostático cualquiera que sea el ángulo entre los sistemas de referencia intramoleculares, manteniendo sin embargo un cierto grado de superposición entre los sistemas tricíclicos. Se ha podido constatar, además, una correlación entre los valores de energía de dispersión más estables y el citado grado de superposición.

7. El método perturbacional se ha revelado insuficiente para predecir la geometría preferida por los complejos flavina - β -carbolinio debido al predominio de los efectos electrostáticos sobre las demás componentes de la E_{int} consideradas por dicho método. Igualmente, se ha calculado la interacción 7-hidroxi- β -carbolina - flavina habiéndose obtenido resultados poco diferentes de los obtenidos con la β -carbolina no sustituida. La incapacidad del método perturbacional utilizado para dar diferencias cuantitativas en este caso ha sido atribuida fundamentalmente a las restricciones geométricas que ha habido que imponer para hacer operativo el procedimiento de cálculo.

8. Se han calculado las interacciones entre la lumiflavina y β -carbolinas neutras (β -carbolina y 7-hidroxi- β -carbolina), carbazol y tres β -carbolinas protonadas (β -carbolinio, 7-hidroxi- β -carbolinio y 7-metoxi- β -carbolinio) utilizando el método de potenciales pares de Clementi y Fraga. Para cada interacción se efectuaron 26 series a partir de posiciones iniciales diferentes localizándose de este modo, según los casos, entre 9 y 19 posiciones relativas que conducían a E_{int} estacionarias.

9. Se ha comprobado que, en ausencia de sustituyentes -OH capaces de formar puentes de hidrógeno, los mínimos más estables se presentan con una disposición paralela entre los planos moleculares, con oscilaciones menores de 25° . Se ha evidenciado la existencia de un conjunto de posiciones relativas correspondientes a mínimos de E_{int} , que aparecen en todas las interacciones estudiadas y que se relacionan entre si por mantener casi inalterada la alineación relativa de los ejes moleculares, y por lo tanto, independientes de los sustituyentes considerados y del grado de protonación de la β -carbolina. Como consecuencia se puede establecer que la distancia entre los planos moleculares de la flavina y las β -carbolinas (o el carbazol) que formen complejo con ella se situará entre 3.0 y 4.0 Å.

10. Se propone como energía de interacción promedio para un complejo dado la media aritmética de las energías de interacción calculadas para los cuatro mínimos representativos y sus correspondientes simétricos respecto al plano de la flavina. De este modo se ha podido estimar un orden relativo de energías para las interacciones estudiadas. Se han obtenido energías más estables para los complejos flavina - β -carbolina protonada que para los complejos flavina - β -carbolina neutra.

11. Los cálculos de E_{int} efectuados predicen más estable la asociación β -carbolina - flavina cuando existen sustituyentes electro-dadores en aquella, de acuerdo con la evidencia experimental.

12. Los resultados teóricos indican que el sistema β -carbolina - flavina no prefiere una orientación determinada de los heteroátomos de la β -carbolina respecto al sistema flavínico. Además, la orientación preferida, así como la energía de interacción resultan independientes de la presencia o no del N2 en ésta. La flavina interacciona fundamentalmente por medio de la región heteroatómica de su estructura.

13. Tanto la energía de dispersión como las restantes componentes de intercambio y transferencia de carga actúan en sentidos parecidos capaces de superar la tendencia electrostática a disponer antiparalelos los momentos dipolares de ambas moléculas.

14. Se ha comprobado que existen abundantes mínimos relativos en la hipersuperficie potencial de interacción β -carbolina - flavina, lo cual establece la posibilidad de acomodar, sin gran gasto de energía, la β -carbolina sobre la flavina en la posición más conveniente para estable-

cer interacciones con otras moléculas o con un entorno enzimático, todo lo cual está en buen acuerdo con el modelo de interacción inhibidor - enzima propuesto por Tomás y Aulló para la interacción β -carbolina - MAO.

Burjasot, a 15 de Diciembre de 1982

APENDICE A

En este apéndice se recoge un listado de la versión INTERSUM/B1. El programa consta de un PROGRAMA PRINCIPAL, BUSØ, que incorpora la lectura de datos y la rutina de minimización, y las subrutinas EVEN (evaluación de la energía), CER (lectura y control de excitaciones prohibidas), INCRX e INCRY (modificaciones de las coordenadas X e Y subordinadas a las decisiones de la rutina de búsqueda de mínimos) y MENS (impresión de mensajes para facilitar la interpretación de los resultados).

La posición de la molécula A en cada punto K calculado, se controla en la salida por las coordenadas del primer átomo de A.

Cuando el programa encuentra un nudo en la malla X,Y que tiene E^T menor que los 4 nudos adyacentes en X y en Y, imprime un mensaje de posible mínimo y calcula los cuatro vértices restantes del cuadrado de lado $2*PARAM$ centrado en el posible mínimo. Esto permite verificar con mayor certeza si el punto indicado es realmente un mínimo o, por el contrario, la rutina de búsqueda ha quedado atrapada en un valle diagonal a la malla, en un punto de silla, etc. (62)

Se detalla, en las figuras A.1-A.3 el diagrama de flujo correspondiente a la rutina de búsqueda bidimensional.

En estos diagramas llamamos C_i a la coordenada i (X o Y) e Δ_i al parámetro en que se incrementa C_i .

En la versión INTERSUM/B1, C_1 es X, C_2 es Y, C_i puede referirse a X o a Y pero siempre alternativamente (X, Y, X, Y....), Δ_i es común para X e Y y se llama PARAM, de modo que el programa mueve la molécula A en una malla de celda unidad cuadrada, de lado PARAM.

El programa imprime un aviso cada vez que cambia de coordenada, encuentra un posible mínimo o si (caso improbable), encuentra dos energías iguales, en cuyo caso, arbitrariamente, continua como si la energía total hubiera disminuido.

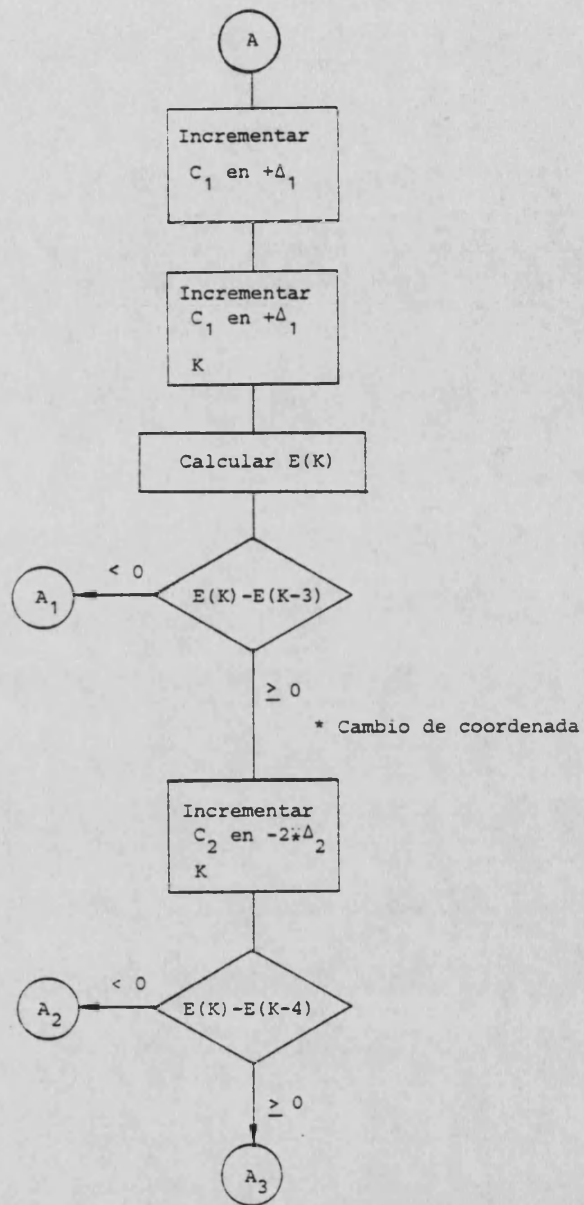


Figura A.2. V. figura A.1. Parte 2^a.

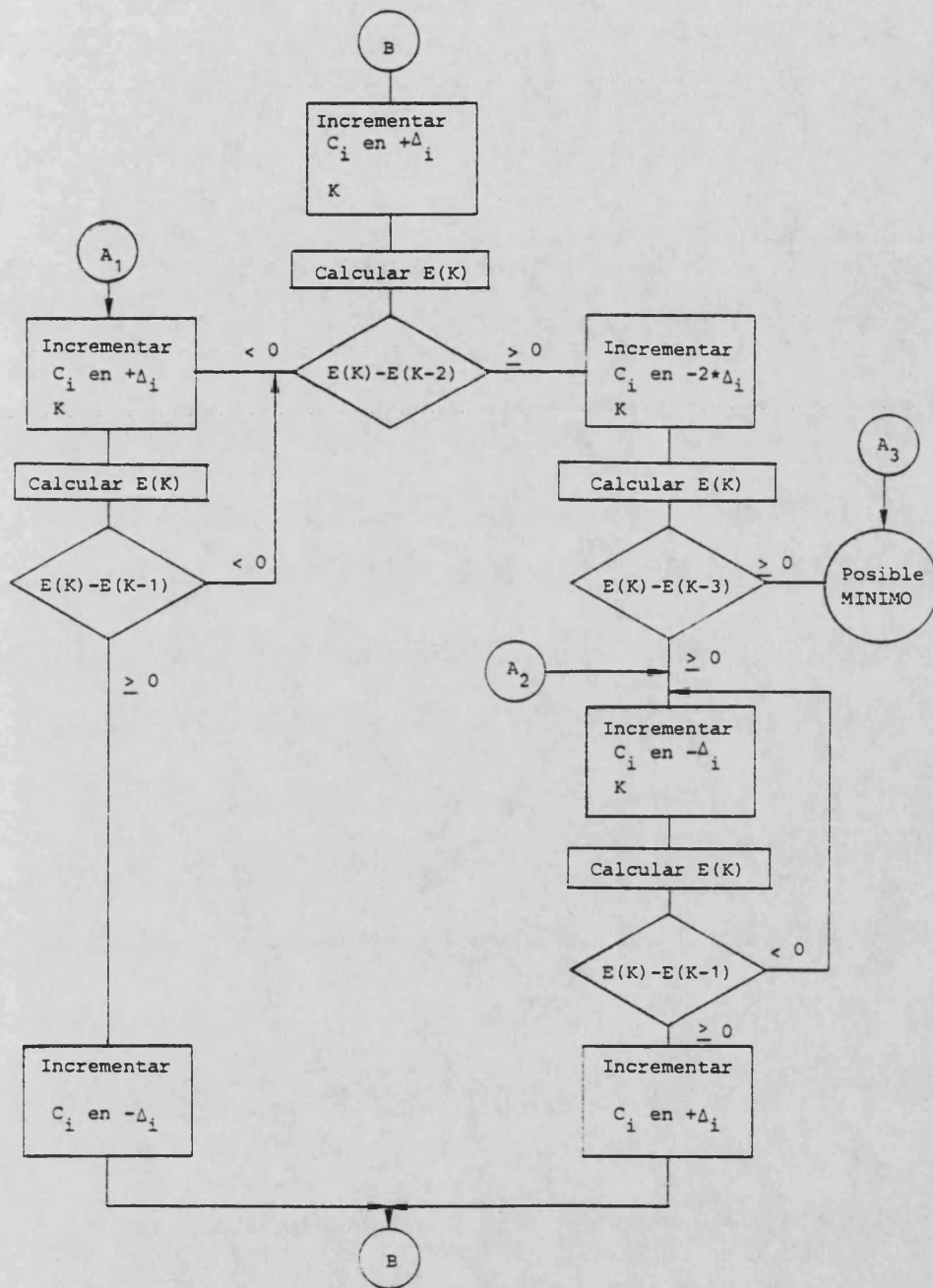


Figura A.3. V. figura A.1. Parte 3^a.

```

1 C**
2 C**
3 C**
4 C**          *****
5 C**          * INTERSUM / E 1 *
6 C**          *****
7 C**
8 C**
9 C**          PROGRAMA PRINCIPAL. Lee los datos de A y de B y controla el
10 C**          proceso de busqueda de la posicion del minimo de Energia To
11 C**          tal (EVAN) asi como la impresion de los resultados.
12 C**
13 C**
14 PARAMETER KAT1=22,KEX1=96,KAT2=35,KEX2=95
15 DOUBLE PRECISION X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2,EVAN(100)
16 DIMENSION N1(KAT1),N2(KAT2),TIT(5)
17 COMMON/COORD/X1(KAT1),Y1(KAT1),Z1(KAT1),X2(KAT2),Y2(KAT2),
18 1 Z2(KAT2)/SUMAS/SUMC1(KEX1,KAT1),SUMC2(KEX2,KAT2)
19 COMMON/PARES/NAT01,NAT02,CHAR1(KAT1),CHAR2(KAT2),EEX1
20 1 (KEX1),EEX2(KEX2),NEX1,NEX2
21 COMMON/EXNUL/ICERA(KEX1),ICERB(KEX2)
22 OPEN 3,'SUMCOB'
23 OPEN 4,'EXCERA'
24 OPEN 5,'EXCERB'
25 278 READ(11,200,END=279)TIT
26 200 FORMAT(5A4)
27 WRITE(12,199) TIT
28 199 FORMAT(1X,5A4)
29 READ(11,100,END=277) MAXX,MAXY,MAXZ,PARAM,PARAZ
30 100 FORMAT(3I4,2F4.2,2I2)
31 PARMY=PARAM
32 445 PARAM=PARAM*1.8897519
33 PARMY=PARMY*1.8897519
34 PARAZ=PARAZ*1.8897519
35 C
36 C          LECTURA DE DATOS DE A.
37 C
38 READ(9,100,END=277) NATO1,NEX1
39 C
40 C          LECTURA DE LAS TRANSICIONES PROHIBIDAS DE A
41 READ (4,310,END=311) (ICERA(I),I=1,NEX1)
42 311 CONTINUE
43 310 FORMAT (20I3)
44 C          IMPRESION DE CONTROL DE LAS TRANSICIONES LEIDAS
45 WRITE (12,310) ICERA
46 C
47 C
48 WRITE(12,300)
49 300 FORMAT(8X,38HCOORDENADAS INICIALES DE LA MOLECULA A)
50 WRITE(12,301)
51 301 FORMAT(14H ATOMO NO.AT.,8X,1HX,13X,1HY,13X,1HZ)
52 READ(11,130) XOR,YOR,ZOR
53 130 FORMAT (3F10.6)
54 WRITE (12,520) XOR,YOR,ZOR
55 520 FORMAT (1X,5HXOR= ,F10.6,5HYOR= ,F10.6,5HZOR= ,F10.6)
56 DO 3 J=1,NAT01
57 C
58 READ(11,101,END=277)I,X1(I),Y1(I),Z1(I),CHAR1(I)
59 101 FORMAT (I4,4F10.6)
60 C**
61 C          Se traslada la molecula A a la posicion inicial
62 C          definida por (XOR,YOR,ZOR).
63 C**

```

```

64             X1(I) = X1(I) + XOR
65             Y1(I) = Y1(I) + YOR
66             Z1(I) = Z1(I) + ZOR
67             IF(J.EQ.1) IMP=I
68             WRITE(12,303) I,X1(I),Y1(I),Z1(I)
69 303 FORMAT(1X,I4,5X,2(F10.6,4X),F10.6)
70             IF(NEX1.EQ.0) GO TO 330
71 330 X1(I)=X1(I)*1.8897519
72             Y1(I)=Y1(I)*1.8897519
73             Z1(I)=Z1(I)*1.8897519
74             XXX=X1(I)*.52917
75             YYY=Y1(I)*.52917
76             IF(NEX1.EQ.0) GO TO 30
77 C
78             READ(9,911,END=277)(SUMC1(IA,I),I=1,NATO1),IA=1,NEX1)
79 911 FORMAT(6F12.9)
80             READ(9,912,END=277)(EEX1(IA),IA=1,NEX1)
81 912 FORMAT(6F12.8)
82             DO 914 IA=1,NEX1
83 914 EEX1(IA)=EEX1(IA)*.03675119
84 C
85 C             LECTURA DE DATOS DE B.
86 C
87 30 READ(3,100,END=277) NATO2,NEX2
88 C
89 C             LECTURA DE LAS TRANSICIONES PROHIBIDAS DE B
90             READ(5,310,END=312)(ICERB(I),I=1,NEX2)
91 312 CONTINUE
92 C
93 C             ESCRITURA DE CONTROL DE LAS TRANS. PROHIB. DE B (ICERB)
94             WRITE(12,310) ICERB
95 C
96             WRITE(12,304)
97 304 FORMAT(//,11X,28HCOORDENADAS DE LA MOLECULA B)
98             WRITE(12,301)
99             DO 8 K=1,NATO2
100 C
101             READ(3,101,END=277) J,X2(J),Y2(J),Z2(J),CHAR2(J)
102             WRITE(12,303) J,X2(J),Y2(J),Z2(J)
103             IF(NEX2.EQ.0) GO TO 331
104 331 X2(J)=X2(J)*1.8897519
105             Y2(J)=Y2(J)*1.8897519
106             Z2(J)=Z2(J)*1.8897519
107             IF(NEX2.EQ.0) GO TO 211
108 C
109             READ(3,911,END=277)(SUMC2(IA,I),I=1,NATO2),IA=1,NEX2)
110             IF(NATO1.GT.KAT1.OR.NEX1.GT.KEX1.
111             1 OR.NATO2.GT.KAT2.OR.NEX2.GT.
112             2 KEX2) STOP DIMENS
113             READ(3,912,END=277)(EEX2(IA),IA=1,NEX2)
114             DO 913 IB=1,NEX2
115 913 EEX2(IB)=EEX2(IB)*.03675119
116 C****
117 C             LLAMADA A LA SUBROUTINA RUNTM PARA CONTROLAR TIEMPOS DE
118 C             LECTURA DE DATOS
119 C****
120             CALL RUNTM(TMELF, TMCFU, BLKIO, PGSMEM)
121             WRITE(12,9009) TMELF, TMCFU
122 9009 FORMAT ('/0', 'TIEMPO GENERAL= ', F10.2, '; T. CPU= ', F10.3, 'SEG/')
123 C
124 C**
125 C             Comienza el proceso de búsqueda del mínimo en la malla bidimensional X,Y. El índice K indica el orden del punto calculado
126 C

```

```

127 C lado. Cada llamada a la subrutina EVEN incrementa dicho numero
128 C en 1 y calcula la energia correspondiente al nuevo punto.
129 C La molécula A se mueve sucesivamente en las direcciones X e Y,
130 C hacia valores de EVAN minimos. Si encuentra que EVAN(K+1) =
131 C EVAN(K), la rutina interpreta arbitrariamente que la energia
132 C ha disminuido y prosigue en la misma direccion.
133 C**
134 C
135 211 WRITE(12,202)
136 202 FORMAT(//3X22HCOORDENADAS DEL PRIMER,39X18HENERGIA (KCAL/MOL),35X7
137 1HENERGIA/3X21HATOMO DE A (ANGSTROM),11X14HELECTROSTATICA,15X12HPOL
138 2ARIZACION,17X10HDISPERSION,5X17HINTERACCION TOTAL/3X1HX,9X1HY,9X1H
139 3Z,16X5HTOTAL,9X4HDE A,10X4HDE B,10X5HTOTAL,9X5HTOTAL,15X10H(KCAL/M
140 40L))
141 C
142 K=1
143 CALL EVEN(K,EVAN(K))
144 CALL INCRX (K,NATO1,PARAM,1,EVAN(K+1))
145 IF (EVAN(K)-EVAN(K-1)) 602,601,603
146 601 CALL MENS(1)
147 603 WRITE (12,660)
148 668 FORMAT('0','INVERSION DE SENTIDO.SIGUE VARIANDO',
149 1' LA MISMA COORDENADA')
150 CALL INCRX(K,NATO1,PARAM,2,EVAN(K+1))
151 IF (EVAN(K)-EVAN(K-2)) 612,611,613
152 611 CALL MENS(2)
153 613 DO 66 I=1,NATO1
154 66 X1(I)=X1(I) + PARAM
155 GO TO 705
156 612 CALL INCRX(K,NATO1,PARAM,3,EVAN(K+1))
157 IF (EVAN(K)-EVAN(K-1)) 612,621,623
158 621 CALL MENS(2)
159 623 DO 61 I=1,NATO1
160 61 X1(I) = X1(I) + PARAM
161 GO TO 505
162 602 CALL INCRX(K,NATO1,PARAM,1,EVAN(K+1))
163 IF (EVAN(K)-EVAN(K-1))602,631,633
164 631 CALL MENS(2)
165 633 DO 67 I=1,NATO1
166 67 X1(I) = X1(I) - PARAM
167 GO TO 505
168 C
169 C CASO ESPECIAL DE VARIACION DE LA COORDENADA Y A PARTIR DEL
170 C CALCULO K=4
171 C
172 705 WRITE (12,656)
173 CALL INCRY(K,NATO1,PARAM,1,EVAN(K+1))
174 IF (EVAN(K)-EVAN(K-3))642,701,703
175 701 CALL MENS(1)
176 703 WRITE (12,668)
177 CALL INCRY(K,NATO1,PARAM,2,EVAN(K+1))
178 IF (EVAN(K)-EVAN(K-4))652,651,655
179 C
180 C CAMBIO DE COORDENADA . COMIENZA A VARIAR LA COORDENADA Y
181 C
182 505 WRITE (12,656)
183 656 FORMAT (1X,'CAMBIO DE COORDENADA.COMIENZA A VARIAR',
184 1' LA COORDENADA Y')
185 CALL INCRY(K,NATO1,PARAM,1,EVAN(K+1))
186 IF(EVAN(K)-EVAN(K-2))642,641,643
187 641 CALL MENS(1)
188 643 WRITE (12,668)
189 CALL INCRY(K,NATO1,PARAM,2,EVAN(K+1))

```

```

190          IF (EVAN(K)-EVAN(K-3)) 652,651,655
191          651      CALL MENS(3)
192          655      GO TO 555
193          652      CALL INCRY(K,NAT01,PARAM,3,EVAN(K+1))
194          IF (EVAN(K)-EVAN(K-1)) 652,661,663
195          661      CALL MENS(2)
196          663      DO 68 I=1,NAT01
197          68      Y1(I)=Y1(I) + PARAM
198          GO TO 515
199          642      CALL INCRY(K,NAT01,PARAM,1,EVAN(K+1))
200          IF(EVAN(K)-EVAN(K-1)) 642,671,673
201          671      CALL MENS(2)
202          673      DO 69 I=1,NAT01
203          69      Y1(I) = Y1(I) - PARAM
204          C
205          C CAMBIO DE COORDENADA.COMIENZA A VARIAR LA COORDENADA X
206          C
207          515      WRITE (12,657)
208          657      FORMAT (1X,"CAMBIO DE COORDENADA.COMIENZA A VARIAR",
209          1* LA COORDENADA X")
210          CALL INCRX(K,NAT01,PARAM,1,EVAN(K+1))
211          IF (EVAN(K)-EVAN(K-2)) 502,501,503
212          501      CALL MENS(1)
213          503      WRITE(12,668)
214          CALL INCRX(K,NAT01,PARAM,2,EVAN(K+1))
215          IF(EVAN(K)-EVAN(K-3)) 512,511,513
216          511      CALL MENS(3)
217          513      GO TO 666
218          512      CALL INCRX(K,NAT01,PARAM,3,EVAN(K+1))
219          IF(EVAN(K)-EVAN(K-1))512,521,523
220          521      CALL MENS(2)
221          523      DO 71 I=1,NAT01
222          71      X1(I) = X1(I) + PARAM
223          GO TO 505
224          502      CALL INCRX(K,NAT01,PARAM,1,EVAN(K+1))
225          IF(EVAN(K)-EVAN(K-1))502,531,533
226          531      CALL MENS(2)
227          533      DO 72 I=1,NAT01
228          72      X1(I)=X1(I)-PARAM
229          GO TO 505
230          C
231          C CALCULOS ALREDEDOR DEL MINIMO
232          C
233          C**
234          C Cuando se ha acotado un posible minimo, se calculan
235          C las energias en los vertices del cuadrado con centro en
236          C el y de lado 2 * PARAM. De este modo se dispone siempre
237          C de los valores de EVAN en 9 puntos que forman una malla
238          C 3 x 3 con centro en el supuesto minimo.
239          C**
240          555 DO 73 I=1,NAT01
241          73 Y1(I)=Y1(I) + PARAM
242          GO TO 565
243          666 DO 74 I=1,NAT01
244          74 X1(I)=X1(I) + PARAM
245          565 X= X1(IMP)*.52917
246          Y= Y1(IMP)*.52917
247          DELTX = X-XXX
248          DELTY = Y-YYY
249          WRITE(12,530) DELTX,DELTY
250          530 FORMAT(1X,"SE HA ALCANZADO UN POSIBLE MINIMO PARA UN BEC"
251          1,"PLAZAMIENTO"/1X,"DE LA COORDENADA X DE",2X,F6.3,
252          21X,"DE LA COORDENADA Y DE",2X,F6.3)

```

```

253       WRITE (12,540)
254 540 FORMAT(1X,'SE CALCULAN LOS PUNTOS 1,2,4 Y 3 CON CENTRO',
255        1' EN EL POSIBLE MINIMO')
256       DO 75 I=1,NAT01
257         75 Y1(I)=Y1(I) + PARAM
258         CALL INCRX(K,NAT01,PARAM,1,EVAN(K+1))
259         CALL INCRY(K,NAT01,PARAM,2,EVAN(K+1))
260         CALL INCRX(K,NAT01,PARAM,2,EVAN(K+1))
261         DO 76 I=1,NAT01
262         76 Y1(I) = Y1(I) + 2.* PARAM
263         K= K+1
264         CALL EVEN(K,EVAN(K))
265 278 STOP
266 277 STOP DATOS
267       END
268
269 C**
270 C**   SUBROUTINA EVEN. Esta subrutina calcula la Energia total y
271 C**   sus componentes para el punto K e imprime los resultados.
272 C**   El movimiento de la molecula A se puede seguir por las
273 C**   coordenadas del atomo 1 de A que imprime esta subrutina
274 C**
275
276
277       SUBROUTINE EVEN(K,EVAN)
278       PARAMETER KAT1=22,KEX1=96,KAT2=35,KEX2=95
279       COMMON/COOR/X1(KAT1),Y1(KAT1),Z1(KAT1),X2(KAT2),Y2(KAT2),
280        1Z2(KAT2)/SUMAS/SUMC1(KEX1,KAT1),SUMC2(KEX2,KAT2)
281       COMMON/PARES/NAT01,NAT02,CHAR1(KAT1),CHAR2(KAT2),EEX1(KEX1),
282        1EEX2(KEX2),NEX1,NEX2
283       DOUBLE PRECISION EELT,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2,RADIO,R(KAT1,KAT2),
284        1EPOL,EPOL1,EPOL2,VAL,EDIS,DEVAL,EVAN
285       LOGICAL OB
286 450 EELT=0.
287       DO 10 I=1,NAT01
288         DO 10 J=1,NAT02
289         RADIO=SQRT((X1(I)-X2(J))**2+(Y1(I)-Y2(J))**2+(Z1(I)-Z2(J))**2)
290         R(I,J)=RADIO
291 10 EELT=EELT+CHAR1(I)*CHAR2(J)/RADIO
292         EELT=EELT*627.51158
293
294 C
295 C   CALCULO DE LA ENERGIA DE POLARIZACION.
296 C   EPOL1 ES LA POLARIZACION DE A POR LAS CARGAS DE B.
297 C
298 EPOL1=0.
299 IF(NEX1.EQ.0) GO TO 34
300 DO 11 IA=1,NEX1
301     CALL CER(IA,OB,'AA')
302     IF (OB) GO TO 101
303     VAL=0.
304     DO 12 I=1,NAT01
305     DO 12 J=1,NAT02
306     12 VAL=VAL+SUMC1(IA,I)*CHAR2(J)/R(I,J)
307     EPOL1=EPOL1-VAL**2/EEX1(IA)
308     GO TO 11
309 C101 WRITE (12,50) IA
310 C
311 101 CONTINUE
312 11 CONTINUE
313 EPOL1=EPOL1*1255.0232
314 C
315 C   EPOL2 ES LA POLARIZACION DE B POR LAS CARGAS DE A.
316 C

```

```

316      34 EPOL2=0.
317      EDIS=0.
318      IF(NEX2.EQ.0) GO TO 95
319      DO 13 IB=1,NEX2
320          CALL CER(IB,OB,'BB')
321          IF (OB) GO TO 103
322      VAL=0.
323      DO 14 J=1,NAT02
324      DO 14 I=1,NAT01
325      14 VAL=VAL+SUMC2( IB,J)*CHAR1(I)/R(I,J)
326      EPOL2=EPOL2-VAL**2/EEX2( IB)
327      GO TO 13
328  C
329      103 CONTINUE
330      13 CONTINUE
331      EPOL2=EPOL2*1255.0232
332  C
333  C CALCULO DE LA ENERGIA DE DISPERSION (EDIS).
334  C
335      IF(NEX1.EQ.0) GO TO 95
336      DO 61 IA=1,NEX1
337          CALL CER ( IA,OB,'AA' )
338          IF (OB) GO TO 61
339      DO 61 IB=1,NEX2
340          CALL CER( IB,OB,'BB' )
341          IF (OB) GO TO 61
342      DEVAL=0.
343      DO 64 I=1,NAT01
344      DO 64 J=1,NAT02
345      DEVAL=DEVAL+SUMC1( IA,I)*SUMC2( IB,J)/R(I,J)
346      64 CONTINUE
347      EDIS=EDIS-DEVAL**2/(EEX1( IA)+EEX2( IB) )
348      61 CONTINUE
349      EDIS=EDIS*2510.0463
350  C
351  C EPOL ES LA POLARIZACION TOTAL.
352  C
353      85 EPOL=EPOL1+EPOL2
354  C
355  C EVAN ES LA ENERGIA TOTAL DE INTERACCION.
356  C
357      EVAN=EDIS+EPOL+EELT
358  C
359  C IMPRESION COORDENADAS DEL ATOMO IMP DE LA MOLECULA A
360  C
361      IMP=1
362      1907 X=X1(IMP)*.52917
363      Y=Y1(IMP)*.52917
364      Z=Z1(IMP)*.52917
365      WRITE (12,105)K
366      105 FORMAT('0','PUNTO CALCULADO NUMERO',I4)
367      1908 WRITE(12,102) X,Y,Z,EELT,EPOL1,EPOL2,EPOL,EDIS,EVAN
368      102 FORMAT(1X3(F9.4,2X),7X5(F10.4,4X),9XF10.4)
369  C***
370  C LLAMADA A LA SUBROUTINA RUNTM PARA ESTIMAR EL TIEMPO DE
371  C CPU EMPLEADO EN EL CALCULO DE UN PUNTO
372  C***
373      CALL RUNTM(TMELF, TMCPU, BLKIO, PGSMEM)
374      WRITE (12,200) TMELF, TMCPU
375      200 FORMAT('/0', 'TIEMPO GENERAL= ', F12.2, ', T. CPU= ', F12.3, 'SEG'/)
376  C
377  C
378      RETURN

```



```

379         END
380
381 C**
382 C**   SUBROUTINA CER. Analiza si cada transicion esta permitida
383 C**   o no a partir del contenido del COMMON/EXNUL/.
384 C**
385
386
387         SUBROUTINE CER(IT,OB,IDENT)
388         PARAMETER KEX1=96,KEX2=96
389         COMMON/EXNUL/ICERA(KEX1),ICERB(KEX2)
390         LOGICAL OB
391         IF (IT.NE.1) GO TO 4
392         I=1
393     4     CONTINUE
394         IF(IDENT.NE.'AA') GO TO 1
395             IF(IT.EQ.ICERA(I)) GO TO 3
396                 OB = .FALSE.
397                 GO TO 11
398     3     I=I+1
399             OB=.TRUE.
400             GO TO 11
401     1     IF (IT.EQ.ICERB(I)) GO TO 3
402             OB=.FALSE.
403     11    RETURN
404
405 C**
406 C**   SUBROUTINAS INCRX,INCRY. Desplazan la molecula A segun unos
407 C**   incrementos Delta fijos PARX o PARY, a lo largo de la coordena-
408 C**   da correspondiente. De acuerdo con un indicador L el despla-
409 C**   zamiento equivale a Delta, -(2 * Delta) o -Delta.
410 C**
411
412
413         SUBROUTINE INCRX (K,NN,PARX,L,EE)
414         PARAMETER KAT1=22,KAT2=35
415         DOUBLE PRECISION EE,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2
416         COMMON/COORD/X1(KAT1),Y1(KAT1),Z1(KAT1),X2(KAT2),Y2(KAT2),Z2(KAT2)
417         IF (L-2) 11,22,33
418     11 DO 5 I=1,NN
419         X1(I)=X1(I) + PARX
420     5 CONTINUE
421         GO TO 55
422     22 DO 6 I=1,NN
423         X1(I)=X1(I) - 2.*PARX
424     6 CONTINUE
425         GO TO 55
426     33 DO 7 I=1,NN
427         X1(I) = X1(I)-PARX
428     7 CONTINUE
429     55 K=K+1
430         CALL EVEN(K,EE)
431         RETURN
432         END
433
434
435
436         SUBROUTINE INCRY (K,NN,PARY,L,EE)
437         PARAMETER KAT1=22,KAT2=35
438         DOUBLE PRECISION EE,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2
439         COMMON/COORD/X1(KAT1),Y1(KAT1),Z1(KAT1),X2(KAT2),Y2(KAT2),Z2(KAT2)
440         IF (L-2) 11,22,33
441     11 DO 5 I=1,NN

```

```
442      Y1(I)=Y1(I) + PARY
443      5 CONTINUE
444      GO TO 55
445      22 DO 6 I=1,NN
446      Y1(I)=Y1(I) - 2.*PARY
447      6 CONTINUE
448      GO TO 55
449      33 DO 7 I=1,NN
450      Y1(I) = Y1(I)-PARY
451      7 CONTINUE
452      55 K=K+1
453      CALL EVEN(K,EC)
454      RETURN
455      END
456
457 C**
458 C**      SUBROUTINA MENS. Imprime mensajes para facilitar la inter-
459 C**      pretacion de los desplazamientos efectuador por la molecula
460 C**      A bajo control del programa principal.
461 C**
462
463
464      SUBROUTINE MENS(J)
465      GO TO (11,12,13),J
466      11      WRITE (12,100)
467      100     FORMAT(1X,'VALORES CONTIGUOS IGUALES.INVERSION DE SENTIDO')
468      RETURN
469      12      WRITE (12,200)
470      200     FORMAT(1X,'VALORES CONTIGUOS IGUALES.CAMBIO DE COORDENADA')
471      RETURN
472      13      WRITE (12,300)
473      300     FORMAT (1X,'VALORES IGUALES CONTIGUOS A UN POSIBLE MINIMO')
474      RETURN
475      END
```

APENDICE B

APENDICE B

En este apéndice se reúnen los resultados finales correspondientes a las 26 series calculadas para cada interacción C - F con el método de Fraga.

En cada tabla se da, junto al número de la serie, una indicación del motivo por el que se detuvo el cálculo, para lo cual utilizamos las abreviaturas siguientes:

<u>Abreviatura</u>	<u>significado</u>
m	mínimo (dentro de las condiciones límite)
D	disocia
c.l.	convergencia muy lenta
n.c.	no converge

Por "convergencia lenta" entendemos la prolongación del cálculo debido a que de un ciclo a otro (por ciclo entendemos 50 modificaciones de posición favorables energéticamente) la E_{int} disminuye menos de 0.1 KJ mol^{-1} . Por "no convergencia" entendemos la prolongación exagerada del cálculo a pesar de que se incrementa la energía en cantidades apreciables de un ciclo a otro (incluso varios KJ mol^{-1}).

Estos criterios no se han aplicado de forma indiscriminada. En la última columna damos el número de ciclos calculados en cada caso. En general hemos prolongado el cálculo sólo en aquellas series en que la obtención del mínimo era aconsejable, bien porque las energías fueran muy estables, bien porque podía aportar información interesante en relación con otros mínimos.

La información relativa a cada serie se completa con el vector posición final, la E_{int} en Kcal mol^{-1} (cambiada de signo) y el orden relativo de estabilidad teniendo en cuenta tanto mínimos como no mínimos.

TABLA B.1

Interacción BC - LF : E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición (Å y grados) correspondientes al resultado final de cada serie calculada.

Serie	(*)	Vector posición \vec{X}_f						$-E_{int}$	orden	ci-clos ^a
		Δx	Δy	Δz	α	β	γ			
1	m	3.76	-1.35	-3.13	180-10.7	180+16.2	137.7	14.63	7	
2	m	-7.37	-1.66	1.45	119.1	-6.1	96.5	11.19	19	
3	m	-0.84	5.45	0.45	78.3	-5.9	193.0	14.58	8	
4	m	-2.63	-4.04	2.29	135.4	180- 7.1	4.6	12.74	18	
5	m	0.29	1.37	3.55	11.6	1.5	135.3	15.25	4	
6	m	1.20	-1.49	-3.47	23.5	180+12.1	54.4	14.12	12	
7	n.c.	1.08	3.71	2.95	39.9	10.1	135.5	13.62	16	20
8	n.c.	0.86	4.47	-2.57	-49.1	-22.2	135.6	13.03	17	20
9	m	4.08	-0.86	2.97	4.9	180+17.3	-26.5	14.01	13	
10	n.c.	-2.24	4.95	1.65	60.4	4.7	191.6	13.77	15	20
11	m	3.28	-1.17	-3.61	180+16.3	-6.8	-4.2	14.96	5	
12	m	1.43	-1.16	3.72	180+14.4	180+ 4.7	24.2	15.70	1	
13	n.c.	-6.02	-2.60	2.51	23.0	13.7	-57.3	9.80	22	20
14	m	-5.09	-1.44	-3.23	180- 0.9	-6.5	-78.6	10.54	21	
15	n.c.	-0.84	5.47	0.13	272.2	1.9	191.8	14.41	11	20
16	m	4.42	-0.87	2.82	-8.7	18.4	-34.9	14.48	9	
17	m	-0.83	5.40	0.64	254.3	180+ 4.9	12.9	14.60	8	
18	m	-5.17	-1.42	3.08	5.7	180- 7.8	-253.9	11.04	20	
19	m	3.16	-0.91	3.66	22.6	-9.8	-173.0	15.44	3	
20	m	3.50	-1.57	-3.31	23.0	180-19.5	-38.4	13.98	14	
21	m	-6.06	-0.08	6.13	87.0	89.3	-1.0	6.93	23	
22	m	-5.47	-0,13	-6.34	-84.4	-93.7	-3.7	6.84	24	
23	m	-0.82	5.38	0.70	72.9	-4.6	192.9	14.60	8	
24	m	-0.79	5.41	-0.41	-76.2	-0.5	191.5	14.44	10	
25	m	1.47	-0.51	3.61	180-17.2	0.2	-131.5	14.72	6	
26	m	1.38	-1.30	-3.85	180-19.3	180- 2.6	24.6	15.65	2	

(*) V. texto

a) Sólo se indica en los no mínimos

b) v. tablas 6.21-6.26

TABLA B.2

Interacción BC7OH - LF : E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición (Å y grados) correspondientes al resultado final de cada serie.

Serie (*)	Vector posición \vec{X}_f						$-E_{int}$	orden	ci-clos
	Δx	Δy	Δz	α^b	β^b	γ			
1 m	3.58	-1.72	-3.05	14.2	180-10.2	-8.1	14.97	16	
2 n.c.	-7.02	-1.30	-2.13	138.3	180+11.4	91.5	10.64	22	20
3 n.c.	1.72	5.14	0.18	-27.7	85.4	201.5	13.04	19	35
4 n.c.	-2.38	-6.35	0.17	-76.5	15.9	-142.4	20.59	4	205
5 c.l.	0.46	0.87	6.55	80.0	-105.8	67.6	21.62	1	40
6 c.l.	-0.07	1.04	-6.51	-97.3	106.6	50.1	21.23	2	40
7 m	0.87	1.97	3.31	8.6	180- 1.5	-36.7	16.89	7	
8 n.c.	3.94	6.63	-3.07	-94.6	41.9	94.0	18.07	5	210
9 m	3.95	-0.94	2.95	180- 6.4	180-16.2	159.4	16.82	8	
10 c.l.	-3.32	-0.28	6.38	-91.0	-68.1	290.0	15.18	15	90
11 m	3.23	-0.96	-3.41	7.9	180+ 6.2	-187.6	16.48	11	
12 m	-4.34	2.67	-2.93	180-18.9	180- 2.7	21.7	13.60	18	
13 c.l.	-4.13	0.74	6.36	250.2	-67.5	-255.0	14.13	17	75
14 m	-4.82	-1.63	-3.28	180- 2.5	180- 2.3	-72.2	11.84	21	
15 n.c.	6.40	7.08	0.09	236.1	7.7	-296.7	17.51	6	110
16 m	4.50	-1.11	2.79	180+ 4.4	-18.5	160.7	15.60	12	
17 n.c.	-4.91	4.37	1.12	-109.7	-3.0	197.3	12.39	20	30
18 n.c.	-2.67	-5.71	1.19	-68.8	6.9	-150.5	20.71	3	70
19 m	3.62	-0.67	3.11	-5.4	180-12.8	-190.9	16.77	9	
20 m	3.49	-1.54	-3.04	180- 6.6	180+ 9.7	166.1	16.55	10	
21 m	-1.74	3.88	3.49	13.2	-5.9	8.5	15.25	13	
22 n.c.	-4.86	-0.07	-6.84	-91.4	-100.4	3.8	6.61	24	30
23 D									
24 m	3.22	-0.96	-3.42	8.0	180+ 6.2	172.4	16.48	11	
25 n.c.	-1.18	-4.52	3.54	180+16.6	281.5	-266.2	9.98	23	30
26 c.l.	1.96	-2.17	-3.14	180+19.8	-1.3	198.1	15.22	14	40

(*), a) y b): v. tabla B.1

TABLA B.3

Interacción BCH^+ - LF : E_{int} (Kcal mol $^{-1}$) y vectores posición (\AA y grados) correspondientes al resultado final de cada serie.

Serie (*)	Vector posición \vec{X}_f						$-E_{\text{int}}$	orden	ci- ^a clos
	Δx	Δy	Δz	α^b	β^b	γ			
1 m	4.39	-0.73	2.83	-10.8	14.5	-44.4	21.32	5	
2 n.c.	0.82	4.06	-3.16	10.2	180-18.1	23.9	19.28	10	20
3 m	4.16	-0.50	3.26	-18.8	180-14.6	183.8	21.83	2	
4 n.c.	6.24	-3.83	0.68	55.1	101.8	-16.2	14.45	14	20
5 m	3.78	-0.47	-3.28	180- 3.1	180+ 5.9	104.8	20.15	8	
6 m	3.56	-0.64	-3.71	180+23.0	-6.8	2.5	21.37	4	
7 c.l.	8.65	1.52	-1.11	-24.6	100.0	217.5	14.63	13	20
8 m	4.13	-0.48	3.31	-20.2	180-14.4	184.5	21.83	2	
9 m	4.39	-0.73	2.83	180-10.9	180-14.4	135.4	21.33	5	
10 D									
11 m	2.61	1.06	3.36	19.4	11.8	-288.2	20.23	7	
12 n.c.	3.72	-0.23	-3.87	30.5	180+ 7.0	176.5	21.21	6	20
13 m	4.15	-0.50	3.27	180-19.1	14.6	4.0	21.83	2	
14 m	4.39	-0.73	2.83	-10.8	14.5	-44.3	21.33	5	
15 c.l.	5.19	4.84	-1.11	78.0	180-52.1	25.8	16.73	12	20
16 m	4.39	-0.73	2.83	-10.8	14.5	-44.3	21.33	5	
17 D									
18 m	4.13	-0.53	3.11	13.0	-13.4	178.5	22.27	1	
19 m	4.25	-0.68	2.87	9.6	180+14.3	-38.4	21.39	3	
20 m	3.59	-0.63	-3.71	180+23.2	-6.9	2.6	21.37	4	
21 m	3.59	-0.65	-3.70	22.8	180+ 6.9	-177.4	21.37	4	
22 m	3.59	-0.63	-3.72	23.3	180+ 6.9	-177.4	21.37	4	
23 m	1.64	4.33	2.72	7.6	33.2	-336.4	18.43	11	
24 m	3.56	-0.64	-3.72	23.2	180+ 6.8	-177.5	21.38	4	
25 m	4.13	-0.52	3.11	180+13.0	180+13.4	358.5	22.27	1	
26 m	3.81	-1.21	-3.13	6.8	180-13.6	-57.7	19.88	9	

(*), a) y b): v. tabla B.1

TABLA B.4

Interacción $\text{BCH7OH}^+ - \text{LF} : E_{\text{int}}$ (Kcal mol^{-1}) y vectores posición (\AA y grados) correspondientes al resultado final de cada serie.

Serie	(*)	Vector posición \vec{X}_F						$-E_{\text{int}}$	orden	ci-clos ^a
		Δx	Δy	Δz	α	β	γ			
1	m	3.88	-0.86	2.94	180-	7.3	180-16.1	161.1	24.64	9
2	m	4.04	-1.08	-3.07		-0.8	180- 7.1	336.2	23.83	13
3	m	1.33	4.39	3.02	180+	10.1	180-29.6	194.5	20.74	15
4	m	2.26	1.34	-3.32		2.1	-0.1	-60.6	24.05	11
5	m	1.12	0.74	6.43		54.0	-106.8	91.2	29.31	1
6	m	1.22	-0.99	-3.89	180+	20.6	-8.5	28.4	24.21	10
7	m	8.14	3.92	3.93		134.9	-55.3	21.9	26.51	4
8	m	2.41	1.31	-3.30		2.8	0.0	298.3	24.05	11
9	m	4.55	-0.93	2.76	180+	8.2	-13.3	-203.4	25.72	6
10	m	4.54	-0.65	2.88		8.7	-10.6	-194.1	26.04	5
11	m	4.01	-0.76	-3.39	180-	11.8	180- 2.7	-11.5	24.95	8
12	m	3.42	-1.22	-3.12	180-	1.2	180+ 8.3	-192.3	22.81	14
13	D									
14	m	2.83	-0.44	-5.72	180-	24.7	-52.5	203.6	26.68	3
15	m	4.54	-0.92	2.77		8.1	180+13.2	-23.4	25.72	6
16	m	3.61	-0.43	3.08		-5.7	180-14.1	173.2	24.99	7
17	D									
18	m	3.28	4.66	1.64		5.2	209.0	20.3	20.31	16
19	m	4.54	-0.65	2.88		8.7	-10.6	-194.1	26.04	5
20	m	4.04	-1.08	-3.07	180-	0.8	7.1	156.2	23.83	13
21	D									
22	m	3.61	-0.44	3.07	180-	5.7	14.1	-6.8	24.99	7
23	m	2.41	1.31	-3.30	180+	2.8	180.0	-241.7	24.05	11
24	m	3.03	-0.55	-3.63		19.1	180+ 6.9	178.0	23.84	12
25	m	3.87	-0.86	2.94		-7.2	16.1	-18.8	24.64	9
26	m	3.10	2.62	5.38		70.5	180+54.3	-35.7	26.85	2

(*), a) y b): v. tabla B.1

TABLA B.5

Interacción $\text{BCH7MeO}^+ - \text{LF} : E_{\text{int}}$ (Kcal mol^{-1}) y vectores posición (\AA y grados) correspondientes al resultado final de cada serie.

Serie	(*)	Vector posición \vec{X}_f							$-E_{\text{int}}$	orden	ci-clos ^a
		Δx	Δy	Δz	α	β	γ				
1	m	3.07	-0.27	3.18	180-	5.1	12.9	-11.8	25.74	6	
2	m	1.15	2.06	-3.31		2.0	1.8	-51.4	25.64	7	
3	D										
4	m	1.03	-8.50	1.01		-25.0	12.1	-78.3	13.44	14	
5	m	3.45	-0.85	3.06	180-	5.4	180-	14.3	169.4	25.51	8
6	m	3.23	-1.15	-3.18	180+	0.5	180+	7.1	173.3	23.78	11
7	m	4.89	-0.81	2.83		9.6	-10.3	163.0	26.51	1	
8	n.c.	-0.16	3.64	-3.39		-7.9	-3.2	-11.3	23.02	12	400
9	m	1.14	2.06	-3.31	180+	2.0	180-	1.8	128.7	25.64	7
10	m	4.92	-1.04	2.65		8.7	180+	13.6	-23.8	26.40	3
11	m	3.24	-1.15	-3.18	180+	0.5	180+	7.1	173.3	23.78	11
12	m	3.23	-1.15	-3.18	180+	0.5	180+	7.1	173.3	23.78	11
13	m	1.48	1.97	3.29	180-	6.5	180-	1.3	130.5	26.51	2
14	m	2.78	-0.53	-3.81		23.6	180+	7.9	-177.4	24.12	10
15	m	4.91	-1.03	2.65	180+	8.7	-13.5	156.2	26.40	3	
16	m	1.43	-1.34	3.65		-8.3	180-	10.8	213.5	26.28	4
17	m	1.48	1.97	3.29	180-	6.5	180-	1.3	-229.5	26.51	2
18	m	4.92	-1.04	2.65	180+	8.7	-13.6	156.2	26.40	3	
19	m	4.89	-0.82	2.83	180+	9.5	180+	10.3	-17.0	26.51	1
20	m	4.90	-0.82	2.82		9.5	-10.3	163.1	26.51	1	
21	m	1.64	-1.10	3.34		1.1	5.8	12.1	25.88	5	
22	m	3.04	-0.27	3.19		-5.1	180-	12.8	-191.9	25.74	6
23	m	1.64	-1.10	3.34	180+	1.2	180-	5.8	-167.9	25.88	5
24	m	4.25	-0.90	-3.41	180-	12.6	180-	2.1	-15.7	25.39	9
25	n.c.	-0.04	-3.03	5.15	180+	14.0	-69.7	80.1	14.39	13	350
26	m	4.24	-0.91	-3.41	180-	12.4	180-	2.1	344.0	25.39	9

(*), a) y b): v. tabla B.1

TABLA B.6

Interacción CZ - LF : E_{int} (Kcal mol⁻¹) y vectores posición (Å y grados) correspondientes al resultado final de cada serie.

Serie (*)	Vector posición \vec{X}_f						$-E_{int}$	orden	ci-a clos
	Δx	Δy	Δz	α^a	β^a	γ			
1 n.c.	7.71	-1.57	-0.30	-103.6	64.6	94.0	9.10	15	24
2 c.l.	-7.70	-1.21	-0.17	-75.8	-84.7	-98.6	10.50	14	24
3 n.c.	-0.32	3.95	3.49	180-12.3	-10.8	197.7	13.75	5	24
4 m	-4.48	-4.03	2.12	137.0	-14.7	-203.7	11.37	11	
5 m	3.40	-0.98	3.63	180+23.1	180+10.9	3.5	14.21	2	
6 m	1.26	-1.55	-3.46	180-21.6	180-12.5	-113.6	12.93	9	
7 m ^c									
8 m ^c									
9 m ^c									
10 m ^c									
11 m ^c									
12 m ^c									
13 m ^c									
14 m ^c									
15 n.c.	0.88	4.56	2.92	180+ 6.7	180-27.9	202.1	13.26	8	24
16 m	3.79	-1.49	-3.17	14.9	180-18.6	-47.1	14.12	3	
17 m	-4.76	4.50	-0.02	-15.3	-87.6	119.9	11.13	12	
18 m	-4.84	-4.46	1.50	52.5	180+ 8.3	-183.7	11.39	10	
19 m	4.31	-0.78	2.90	180+ 7.2	-16.9	140.8	13.36	7	
20 m	4.31	-0.78	2.90	180+ 7.2	-16.9	-219.2	13.36	7	
21 m	-0.65	3.87	3.59	14.7	8.5	18.4	13.78	4	
22 m	-5.25	1.59	-2.97	10.3	-10.5	-284.2	11.01	13	
23 m	-0.58	3.88	3.57	14.2	8.9	18.1	13.78	4	
24 m	-0.48	4.07	-3.45	-13.6	-8.3	17.4	13.68	6	
25 m	-4.46	-4.02	2.13	137.3	-14.8	-203.9	11.37	11	
26 m	3.21	-1.31	-3.66	-17.1	5.9	-178.1	14.88	1	

(*), a) y b): v. tabla B.1

c) Mínimos muy lejanos (Δx y/o $\Delta y > 14.0$ Å) y con $E_{int} < 0.05$ Kcal mol⁻¹

BIBLIOGRAFIA

- (1) F. TOMAS y J.M. AULLO. *J. Pharm. Sci.* 68 (1979) 772
- (2) R.S. MULLIKEN y W.B. PERSON. *Molecular Complexes*. Wiley Interscience, New York (1969)
- (3) C. ORTIZ. *Tesis Doctoral*. Valencia (1980)
- (4) A. CODONER. a) Comunicación personal. b) Tesis Doctoral (en preparación)
- (5) H.A. BENESI y J.H. HILDEBRAND. *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 2703
- (6) S.G. SCHULMAN. *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 628
- (7) R. STEWART, R. SRINIVASAN y S.T. GUMBLEY. *Can. J. Chem.* 59 (1981) 2755
- (8) I. ZABALA. *Tesis Doctoral*. Valencia (1982)
- (9) M.A. SLIFKIN. *Charge Transfer Interactions of Biomolecules*. Academic Press, London (1971). Cap. 1
- (10) J.M. AULLO. *Tesis Doctoral*. Valencia (1976)
- (11) a) V. FOCK. *Z. Physik.* 61 (1930) 126
b) D.R. HARTREE. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24 (1928) 89
- (12) C.C. ROOTHAAN. *Rev. Mod. Phys.* 23 (1951) 69
- (13) a) J.A. POPLÉ y G.A. SEGAL. *J. Chem. Phys.* 44 (1966) 3289
b) D.P. SANTRY y G.A. SEGAL. *J. Chem. Phys.* 47 (1967) 158
c) J.A. POPLÉ, D.L. BEVERIDGE y P.A. DOBOSH. *J. Chem. Phys.* 47 (1967) 2026
- (13bis) J.C. SLATER. *Quantum Theory of Atomic Structure*. McGraw-Hill, New York (1960). Vol. 1
- (14) J.A. POPLÉ y D.L. BEVERIDGE. *Approximate Molecular Orbital Theory*. McGraw-Hill. New York (1970). Cap. 3
- (14bis) J.N. MURRELL y A.J. HARGET. *Semiempirical Self-Consistent-Field Molecular Orbital Theory*. Wiley Interscience. London (1972). Cap. 2 y 3
- (15) a) J. DEL BENE y H.H. JAFFE. *J. Chem. Phys.* 48 (1968) 1807
b) *Idem.* 48 (1968) 4050
c) *Idem.* 49 (1968) 1221
- (16) R. PARISER. *J. Chem. Phys.* 21 (1953) 568
- (17) K. NISHIMOTO y N. MATAGA. *Z. Physik. Chem. (Frankfurt)*. 12 (1957) 335

- (18) R.L. ELLIS y H.H. JAFFE. *Electronic Excited States of Organic Molecules en Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculations. Part B: Applications*. Editado por G.A. Segal. Plenum Press. New York (1977)
- (19) B. ROOS. *The Configuration Interaction Method en Computational Techniques in Quantum Chemistry and Molecular Physics*. Editado por G.H.F. Diercksen, B.T. Sutcliffe y A. Veillard. D. Reidel Pub. Comp., Dordrecht (1975)
- (20) R. McWEENE y B.T. SUTCLIFFE. *Methods of Molecular Quantum Mechanics*. Academic Press. London (1969). Cap. 3
- (21) P. HOBZA y R. ZAHRADNIK. *Weak Intermolecular Interactions in Chemistry and Biology*. Elsevier. Amsterdam (1980). Cap 1
- (22) R. FOSTER. *Organic Charge-Transfer Complexes*. Academic Press. London (1969)
- (23) J. GOODISMAN. *Diatomic Interaction Potential Theory*. Academic Press, New York (1973). Vol. 1
- (24) I.G. KAPLAN. *Int. J. Quantum Chem.* 16 (1979) 445
- (25) P. HOBZA y R. ZAHRADNIK. *Op. cit.* Cap. 2
- (26) R. DAUDEL. *Quantum Theory of Chemical Reactivity*. D. Reidel Pub. Comp. Dordrecht (1973). Cap. 2
- (27) P. CARSKY y M. URBAN. *Ab Initio Calculations*. Springer-Verlag. Berlin (1980). Cap 4
- (28) P. CARSKY, R. ZAHRADNIK y P. HOBZA. *Theor. Chim. Acta* 40 (1975) 287
- (29) P. SCHUSTER. *The Hydrogen Bond*. North-Holland. Amsterdam (1976)
- (30) N.R. RESTNER. *J. Chem. Phys.* 48 (1968) 252
- (31) P. SCHUSTER y H.-W. PREUSS. *Chem. Phys. Lett.* 11 (1971) 35
- (32) P.E.S. WORMER y A. van der AVOIRD. *J. Chem. Phys.* 62 (1975) 3326
- (33) a) Lord RAYLEIGH. *Proc. Roy. Soc.* A86 (1912) 207
b) E. SCHRÖDINGER. *Ann. d. Physik.* 80 (1926) 437
- (34) J.N. MURRELL, M. RANDIC y D.R. WILLIAMS. *Proc. Roy. Soc.* A284 (1965) 566
- (35) H. MARGENAU. *Rev. Mod. Phys.* 11 (1939) 1
- (36) H.C. LONGUET-HIGGINS. *Proc. Roy. Soc.* A235 (1956) 537
- (37) a) F. LONDON. *Trans. Faraday Soc.* 33 (1937) 8

- b) *Idem*, *J. Phys. Chem.* 46 (1942) 305
- (38) J.P. DAUDEY, J.P. MALRIEU y O. ROJAS. *Int. J. Quantum Chem.* 8 (1974) 17
- (39) J.P. DAUDEY. *Int. J. Quantum Chem.* 8 (1974) 29
- (40) A.D. BUCKINGHAM. *Adv. Chem. Phys.* 12 (1967) 107
- (41) P. HOBZA y R. ZAHRADNIK. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 39 (1974) 2866
- (42) J. BERTRAN. *J. Theor. Biol.* 34 (1972) 353
- (43) E. SILLA. *Tesis Doctoral*. Universidad Autónoma. Madrid (1974)
- (44) J. BERTRAN, V. FORERO, F. MORA y J.I. FERNANDEZ ALONSO. *Ann. Quím.* 70 (1974) 195
- (45) R. MONTAÑANA, I. NEBOT y F. TOMAS. *J. Catal.* 71 (1981) 47
- (46) R.A. BUCKINGHAM. *Proc. Roy. Soc.* 168 (1938) 264
- (47) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL y G.A. MORRISON. *Conformational Analysis*. Interscience Pub. (1965). Cap. 7
- (48) E. CLEMENTI. *Computational Aspects for Large Chemical Systems*. Springer-Verlag. Berlin (1980)
- (49) a) S. FRAGA. *Asociaciones moleculares y reacciones*. Comunicación presentada al XII^e Congrés dels Químics Teòrics d'expressió Llatina. Barcelona (1981)
b) *Idem*. Comunicación personal.
- (50) B. PULLMAN, P. CLAVERIE y J. CAILLET. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 55 (1966) 904
- (51) F.A. MOMANY, L.M. CARRUTHERS, R.F. MCGUIRE y H.A. SCHERAGA. *J. Phys. Chem.* 78 (1974) 1595
- (52) E. SCROCCO y J. TOMASI. *The Electrostatic Molecular Potential as a Tool for the Interpretation of Molecular properties*. en *Topics in Current Chemistry* 42. Springer-Verlag. Berlin (1973)
- (53) E.U. CONDON y G.H. SHORTLEY. *The Theory of Atomic Spectra*. University Press. Cambridge (1953)
- (54) J.A. POPLÉ. *Trans. Faraday Soc.* 49 (1953) 1375
- (55) R. REIN y M. POLLAK. *J. Chem. Phys.* 47 (1967) 2045
- (56) a) R.S. MULLIKEN. *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1833
b) *Idem*. 23 (1955) 1841
c) *Idem*. 36 (1962) 3428
- (57) a) E. CLEMENTI, F. CAVALLONE y R. SCORDAMAGLIA. *J. Am. Chem. Soc.*

- 99 (1977) 5531
- b) *Idem.* 99 (1977) 5545
- c) G. BOLIS y E. CLEMENTI. *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5550
y citas en los anteriores trabajos.
- (58) E. CLEMENTI y D.R. DAVIES. *J. Comput. Phys.* 1 (1966) 223
- (59) E. CLEMENTI y A. ROUTH. *Int. J. Quantum Chem.* 6 (1972) 525
- (60) S. FRAGA, J KARWOWSKI y K.M.S. SAXENA. *Handbook of Atomic Data.* Elsevier. Amsterdam (1976)
- (61) S. FRAGA y J. MUSZYNSKA. *Atoms in External Fields.* Elsevier. Amsterdam (1981)
- (62) G.S.G. BEVERIDGE y R.S. SCHECHTER. *Optimization: Theory and Practice.* Chemical Engineering Series. McGraw-Hill. New York (1970)
- (63) W.P. MINICOZZI y D.F. BRADLEY. *J. Comput. Phys.* 4 (1969) 118
- (64) R. MONTAÑANA. *Tesis de Licenciatura.* Valencia. 1979
- (65) J.E. NORDLANDER. *Q.C.P.E.* 10, 250 (1974)
- (66) P.A. DOBOSH. *Q.C.P.E.* 10, 141 (1969)
- (67) H.H. JAFFE. *Q.C.P.E.* 10, 315 (1976)
- (68) J.M. AULLO y F. TOMAS. *Anales de Química de la RSEFQ.* 75 (1979) 11
- (69) T. KOOPMAN. *Physica.* 1 (1933) 104
- (70) M.F. TEITELL y J.L. FOX. *Int. J. Quantum Chem.* 18 (1980) 449
- (71) P. KIERKEGAARD, R. NORRESTAM y P.-E. WERNER. *Structural Studies on Flavin Derivatives in Different States of Oxidation en Structure and Function of Oxidation Reduction Enzymes.* Editado por Å. Åkeson y Å. Ehrenberg. Pergamon Press. Oxford (1972)
- (72) M. WANG y C.J. FRITCHIE, Jr. *Acta Cryst.* B29 (1973) 2040
- (73) C.J. FRITCHIE, Jr. y B.L. TRUS. *Chem. Commun.* (1968) 1487
- (74) M. von GLEHN, P. KIERKEGAARD y R. NORRESTAM. *Acta Chem. Scand.* 24 (1970) 1490
- (75) R. NORRESTAM y B. STENSLAND. *Acta Cryst.* B28 (1972) 440
- (76) N. TANAKA, T. ASHIDA, Y. SASADA y M. KAKUDO. *Bull. Chem. Soc. Japan* 42 (1969) 1546
- (77) M.F.C. LADD y R.A. PALMER. *Structure Determination by X-Ray Crystallography.* Plenum Press. New York (1977)
- (78) J.A. POPLÉ y D.L. BEVERIDGE. *Op. cit.* Cap. 4

- (79) H.S. KIM, G.A. JEFFREY y R.D. ROSENSTEIN. *Acta Cryst.* B25 (1969) 2223
- (80) S. DINER, J.P. MALRIEU, F. JORDAN y M. GILBERT. *Theoret. Chim. Acta.* 15 (1969) 100
- (81) P. COURRIERE y B. PULLMAN. *C. R. Acad. Sc. Paris* 273, Serie D (1971) 2674
- (82) B. PULLMAN y A. PULLMAN. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 45 (1959) 136
- (83) P.-S. SONG y M. SUN. *Reactivity Maps for Flavins*. Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem. (Chem. Biochem. React. Proc. Int. Symp. 1973) 6 (1974) 407
- (84) M. SUN y P.-S. SONG. *Biochem.* 12 (1973) 4663
- (85) P.-S. SONG. *Ann N.Y. Acad. Sciences.* 158 (1969) 410
- (86) B. GRABE. *Acta Chem. Scand.* 26 (1972) 4084
- (87) *Idem.* A28 (1974) 363
- (88) P.-S. SONG. *J. of Korean Chem. Soc.* 16 (1972) 119
- (89) C.G. van SCHAGEN y F. MÜLLER. *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2187 y citas allí
- (90) M.H. PALMER, I. SIMPSON y R.J. PLATENKAMP. *J. Mol. Struct.* 66 (1980) 243
- (91) M.H. PALMER y R.J. PLATENKAMP. *Ab Initio Molecular Orbital Studies of the flavins en Catalysis in Chemistry and Biochemistry. Theory and Experiment*. Editado por B. Pullman. D. Reidel Pub. Comp. Dordrecht (1979).
- (92) M.F. TEITELL, S.-H. SUCK y J.L. FOX. *Theor. Chim. Acta (Berlin)* 60 (1981) 127
- (93) D.A. DIXON, D.L. LINDNER, B. BRANCHAND y W.N. LIPSCOMB. *Biochem.* 18 (1979) 5770
- (94) a) T.A. HALGREN y W.N. LIPSCOMB. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69 (1972) 652
b) *Idem*, *J. Chem. Phys.* 58 (1973) 1569
- (95) a) K. FUKUI, T. YONEZAWA y H. SHINGU. *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722
b) K. FUKUI, T. YONEZAWA y C. NAGATA. *Bull. Chem. Soc. Japan* 27 (1954) 550
- (96) P.-S. SONG, J. DO CHOI, R. FUGATE y K. YAGI. *Nature of the N5*

Reactivity in Enzymatic and Photochemical Oxidations by Flavins en Flavins and Flavoproteins. Editado por T.P. Singer. Elsevier. Amsterdam (1976)

- (97) T.C. BRUICE. *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 256
- (98) L.G. WHITBY. *Biochem. J.* 54 (1953) 437
- (99) J. KOZIOL. *Photochem. Photobiol.* 5 (1965) 41
- (100) G.R. PENZER y G.K. RADDA. *Quart. Rev. Chem. Soc.* 21 (1967) 43
- (101) D.E. EDMONDSON y G. TOLLIN. *Biochem.* 10 (1971) 113
- (102) M. SUN, T.A. MOORE y P.-S. SONG. *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 1730
- (103) R. DRABENT y J. BIALLOWICZ. *Bull. Acad. Polonaise Sciences, Serie Sciences Math., Astr. et Phys.* 24 (1976) 1055
- (104) A.J.W.G. VISSER y F. MÜLLER. *Helv. Chim. Acta.* 62 (1979) 593
- (105) J.K. EWEG, F. MÜLLER, A.J.W.G. VISSER, C. VEEGER, D. BABELAAR y J.D.W. van VOORST. *Photochem. Photobiol.* 30 (1979) 463
- (106) K. YAGI, N. OHISHI, K. NISHIMOTO, J. DO CHOI y P.-S. SONG. *Biochem.* 19 (1980) 1553
- (107) J.L. FOX, S.P. LABERGE, K. NISHIMOTO y L.S. FOSTER. *Biochem. Biophys. Acta.* 136 (1967) 544
- (108) W.E. KURTIN y P.-S. SONG. *Photochem. Photobiol.* 7 (1968) 263
- (109) P.-S. SONG. *Int. J. Quantum. Chem.* 3 (1969) 303
- (110) K. NISHIMOTO, Y. WATANABE y K. YAGI. *Biochim. Biophys. Acta.* 526 (1978) 34
- (111) *Idem, Effect of Hydrogen Bonding on Electronic Spectrum and Electron Acceptability of Flavin en Flavins and Flavoproteins. Proc. 6th. Int. Symp. on Flavins and Flavoproteins.* Editado por K. Yagi y T. Yamano. Japan Scient. Soc. Press. Tokyo (1980)
- (112) a) K. NAKANO, T. SUGIMOTO y H. SUZUKI. *J. Phys. Soc. Jap.* 45 (1978) 236
- b) *Idem, Bull. of Science and Engineering Research Laboratory. Waseda Univ.* 87 (1979) 70
- c) *Idem, J. Phys. Soc. Japan* 48 (1980) 939
- (113) S. SHINKAI, A. HARADA, O. MANABE y F. YONEDA. *Bull. Chem. Soc. Japan* 55 (1982) 928
- (114) M. KAMIYA y Y. AKAHORI. *Chem. Pharm Bull.* 18 (1970) 157
- (115) P.-S. SONG, T.A. MOORE y W.E. KURTIN. *Z. für Naturfor.* 27b (1972) 1011

- (116) D.W. MILES y D.W. URRY. *Biochem.* 7 (1968) 279
- (117) H. HARDERS, S. FÖRSTER, W. VOELTER y A. BACHER. *Biochem.* 13 (1974) 3360
- (118) W.A. EATON, J. HOFRICHTER, M.W. MAKINEN, R.D. ANDERSEN y M.L. LUDWIG. *Biochem.* 14 (1975) 2146
- (119) L. B.-Å. JOHANSSON, Å. DAVIDSON, G. LINDBLOM y K.R. NAQVI. *Biochem.* 18 (1979) 4249
- (120) O. CHALVET, H.H. JAFFE y P. JACQUES. *Newsletter of the Q.C.P.E. Dep. of Chem., Indiana Univ. Bloomington, U.S.A.* 71 (1980) 7
- (121) R.L. ELLIS, G. KUEHNLENZ y H.H. JAFFE. *Theoret. Chim. Acta (Berlin)* 26 (1972) 131
- (122) J.K. EWEG, F. MÜLLER, H. van DAM, A. TERPSTRA y A. OSKAM. *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 51
- (123) G.S. PARRY. *Acta Cryst.* 7 (1954) 313
- (124) T.A. HAMOR y J.M. ROBERTSON. *J. Chem. Soc.* (1956) 3586
- (125) a) J.W. McIVER y A. KOMORNICKI. *Chem. Phys. Lett.* 10 (1971) 303
b) J. PANCIER. *Theoret. Chim. Acta (Berlin)* 29 (1973) 21
- (126) K.F. PURCELL y J. ZAPATA. *Q.C.P.E.* 10 (1976) 312
- (127) J.K. EWEG, F. MÜLLER, D. BEBELAAR y J.D.W. van VOORST. *Photochem. Photobiol.* 31 (1980) 435
- (128) R.W. BIGELOW. *J. Chem. Phys.* 66 (1977) 4241
- (129) J.M. AULLO. Comunicación personal.
- (130) C. SANDORFY. *Electronic Spectra and Quantum Chemistry*. Prentice-Hall Inc. New Jersey (1964). Cap. 5
- (131) P. HOBZA y R. ZAHRADNIK. *Op. cit.* Cap. 4
- (132) M. HONDA. *J. Phys. Soc. Japan* 31 (1971) 1196
- (133) P.-S. SONG, W.C. HERNDON y J. FEUER. *Arch. Biochem. Biophys. Commun.* 136 (1970) 574
- (134) M. INOUE, M. SHIBATA, Y. KONDO y T. ISHIDA. *Biochem.* 20 (1981) 2936
- (135) L. PAULING. *Uniones Químicas*. Kapelusz. Buenos Aires (1965) p. 264
- (136) a) J. PLANELLES, F. TOMAS y R. MONTAÑANA. *Advances in Molecular Relaxation and Interaction Processes.* 24 (1982) 61
b) J. PLANELLES. Comunicación personal.
- (137) M.J.S. DEWAR y C.C. THOMPSON, Jr. *Tetrahedron Supp.* 7 (1966) 97
- (138) S. GLASSTONE. *Termodinámica para químicos*. 5a. Edición. Aguilar.

(1966). Cap. 5

(139) O. STERN y M. VOLMER. *Physik. Z.* 20 (1919) 183

(140) M.A. SLIFKIN. *Charge Transfer Interactions of Biomolecules*.
Academic Press. London (1971). Cap. 1