

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

rmcf@afmac.org.mx

ISSN (Versión impresa): 1870-0195

MÉXICO

2005

Wolfhard Koch / Juan Francisco Sánchez Ruiz

LA QUÍMICA CUÁNTICA Y EL CONCEPTO DE LOS QUIMIONES PERSPECTIVAS
PARA EL DISEÑO DE MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, octubre-diciembre, año/vol. 36, número
004

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

Distrito Federal, México

pp. 48-55

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



Comunicación Técnica

La química cuántica y el concepto de los quimiones Perspectivas para el diseño de moléculas con actividad biológica

Quantum Chemistry and the Chemion Concept Perspectives for the Design of Molecules with Biological Activity

Wolfhard Koch,¹ Juan Francisco Sánchez Ruiz²

¹Universidad Nacional Autónoma de México, ²Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

RESUMEN: habiendo enfatizado la necesidad de la predicción de estructuras biomoleculares con métodos computacionales a partir de "principios básicos" presentamos un compendio de algunos conceptos fundamentales de la química cuántica y sus limitaciones. Mostramos la necesidad de abrir nuevos caminos, dibujando una imagen química más que física. Tales métodos deberían ser capaces de representar la estructura modular de macromoléculas como por ejemplo las proteínas con sus componentes básicos, los veinte aminoácidos fisiológicos. Para especificar nuestra meta más explícita, esbozaremos las características principales de una nueva teoría no-empírica de "quimiones".

ABSTRACT: having emphasized the necessity of a "first principle" prediction for biomolecular structures with computational methods, we give an outline of some fundamental quantum chemical concepts and their limitations. It is claimed that alternative paths should be pursued, that draw a chemical rather than a physical picture including the ability to represent the modular structure of macromolecules like proteins, for instance, with their twenty physiological amino acids as subunits. In order to specify our intentions more explicitly, the basic ideas of a new non-empirical "chemion theory" will be sketched.

Palabras claves: reduccionismo, quimiones, quimiales, combinación lineal de densidades atómicas (CLDA), combinación lineal de configuraciones quimiónicas (CLCQ), el principio modular de la química.

Key words: reductionism, chemions, chemicals, Linear Combination of Atomic Densities (LCAD), Linear Combination of Chemionic Configurations (LCCC), the building-up-principle of chemistry.

Correspondencia:

Dr. W. Koch
Profesor e Investigador de Química Cuántica
Computacional,
Fax: ++52 55 5773 6310
E-mail: koch@puma2.zaragoza.unam.mx

Introducción

Las moléculas que gobiernan los procesos de la vida (como ácidos nucleicos o proteínas) tienen un elevado peso molecular y muchos grados de libertad internos, además, producen sus efectos exclusivamente en conformaciones características. Una de las tareas principales en el diseño de nuevos fármacos es investigar tales estructuras así como la distribución de cargas eléctricas, la hidrofilia o la hidrofobia. Un ejemplo impresionante para el diseño de fármacos es el desarrollo de un inhibidor para la proteasa HIV por un grupo de científicos de DuPont Merck¹. Esta enzima es decisiva para la replicación del virus del SIDA.

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2004

Fecha de aceptación: 10 de junio de 2005

¿Es posible predecir por “first principles” las cualidades físicas, químicas y biológicas de moléculas de interés farmacéutico?

Los métodos de “primeros principios” para contestar a tales preguntas incluyen los algoritmos de la química cuántica, aplicables por medio de algunos programas computacionales de amplia difusión^{2,3}. Aplicando este “software” sobre problemas similares para moléculas comparablemente pequeñas, la química cuántica fue extraordinariamente exitosa. Por esos desarrollos, dos pioneros de nuestra ciencia, Walter Kohn y John A. Pople fueron distinguidos con el Premio Nobel en 1998⁴.

Con el artículo presente tenemos la intención de familiarizar a los especialistas de otros ramos de nuestra ciencia con algunos conceptos fundamentales de la química cuántica. Mostrando las limitaciones de sus métodos frecuentemente aplicados en el campo del diseño molecular moderno^{2,3} queremos convencer al lector de la necesidad de establecer nuevos caminos con motivación esencialmente química más que física. El párrafo siguiente trata de explicar la química cuántica de manera fácil sin mencionar los detalles. Habiendo subrayado las limitaciones de sus métodos, en el capítulo subsiguiente explicaremos las ideas básicas de una nueva teoría no-empírica de los “quimiones”, cumpliendo especialmente con los requisitos de la farmacia y la bioquímica. Finalmente concluiremos con algunas consecuencias de nuestra nueva teoría. Entendemos que lo más importante es su capacidad de enriquecer el “molecular modelling”^{2,3} por un principio modular sintético.

La química cuántica “en una cáscara de nuez”

La química cuántica moderna^{5,6} se puede considerar un ensayo que enriquece la química experimental con un nuevo tipo de experimento: el cálculo numérico.

El modo de concebir la química no es como una enseñanza de la materia macroscópica, sino como la ciencia de los átomos, las moléculas y los cristales. Además, los átomos de los elementos químicos de la tabla periódica son considerados como partículas elementales que componen la materia microscópica.

Figura 1. La proteasa HIV-1^{7,8}

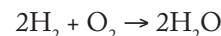
Figura 2. Un inhibidor de la proteasa HIV-1^{7,9}

Figura 3. La proteasa HIV-1 inhibida⁷

Con ideas tan simples y fuertemente reduccionistas¹⁰⁻¹², se trata de comprender algo esencial por parte de nuestra especia-

lidad. El conocimiento de estructuras moleculares y cristalizadas sirve como base para entender las propiedades físicas, químicas y biológicas de la materia.

Una imagen tan reduccionista ha posibilitado una mejor comprensión, ya que en realidad las reacciones químicas tienen lugar en tubos de ensayo a nivel macroscópico. En este sentido, la abstracción molecular logra resumir los infinitos procesos químicos en una mezcla de reacción, por ejemplo:



Aunque formulada como reacción molecular, tal ecuación es además también capaz de representar la contracción del volumen de esta reacción del gas fulminante, un fenómeno macroscópico. Tales fórmulas de reacción - los libros de texto están llenos de ellas - no consideran las influencias de las moléculas vecinas, ni el medio de solución presente en casi todos los casos. Además, la importancia de los procesos de difusión, la velocidad de la reacción, los efectos de la temperatura y de la presión tampoco son consideradas.

Surge la idea fuertemente simplificada de N átomos interdependientes con posiciones fijas y definidas por tres coordenadas cartesianas del espacio.

La abstracción dibujada así corresponde a la imagen de Born y Oppenheimer de la química cuántica numérica. Aquí la energía del sistema es una función de $3N$ coordenadas atómicas del espacio:

$$\epsilon^{\text{BO}}(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N) \stackrel{\text{def}}{=} \epsilon^{\text{BO}}(\mathbf{R}) \quad (1)$$

Solamente pocas series de coordenadas \mathbf{R} de esta función de alta dimensión son muy interesantes:

- Mínimos locales describiendo el sistema metaestable de los reactivos.
- Puntos de silla representando los estados de transición entre los reactivos y sus productos.
- El mínimo global de la función caracterizando los productos finales y estables.

Figura 4. La función $f(x, y) = x^4 + 4x^2y^2 - 2x^2 + 2y^2 - x - \frac{1}{2}x$ tiene un mínimo local, un punto de silla y el mínimo global

En primer lugar no es importante si se trata de modificaciones de la conformación (como rotaciones de ciertas subestructuras

moleculares) o de rupturas y formaciones de nuevos enlaces (como en las reacciones químicas).

Toma en cuenta, que $\epsilon^{\text{BO}}(\mathbf{R})$ no existe como una función dada analíticamente (contrariamente al ejemplo bi-dimensional); más bien tenemos que determinar los mínimos estacionarios de la hiperárea de energía de $3N$ dimensiones “en puntos” por medio de costosos cálculos.

El procedimiento se compone de varios pasos:

La *aproximación según Born y Oppenheimer* se basa en la suposición de que podamos separar el movimiento lento de los núcleos atómicos con carga positiva (compuestos de pesados protones y neutrones) del movimiento rápido de los electrones de la molécula.

Por eso, $\epsilon^{\text{BO}}(\mathbf{R})$ se divide en dos partes:

$$\epsilon^{\text{BO}}(\mathbf{R}) = \epsilon^n(\mathbf{R}) + \epsilon^e(\mathbf{R}) \quad (2)$$

$\epsilon(\mathbf{R})$ representa la constante energía de repulsión de los núcleos completos (suprimiendo la distinción de protones y neutrones). La expresión $\epsilon^e(\mathbf{R})$ significa la energía de los electrones en el campo de las cargas nucleares, consideradas como puntos. Es solamente esta parte electrónica la que se analiza de acuerdo a la teoría cuántica. Para ello, tenemos que resolver explícitamente la *ecuación independiente del tiempo según Schrödinger*:

$$\mathcal{H}^e(\mathbf{R})\psi_i^e(\mathbf{R}) = \psi_i^e(\mathbf{R}) \cdot \epsilon_i^e(\mathbf{R}) \quad \{ i = 1, 2, \dots \} \quad (3)$$

Como el subíndice i lo indica, hay infinitas funciones discretas $\psi_i^e(\mathbf{R})$ de solución. Las energías pertenecientes $\epsilon_i^e(\mathbf{R})$ son igualmente “cuantizadas”, de donde viene el nombre de la teoría cuántica.

La ecuación estacionaria de Schrödinger es uno de los postulados fundamentales de la mecánica cuántica. Es esencial para el cálculo de las energías de enlace. Los otros componentes de la ecuación (3) son:

En la mecánica cuántica el operador *Hamiltoniano electrónico* $\mathcal{H}^e(\mathbf{R})$ es el representante de la energía electrónica completa del sistema molecular. Se compone de:

- De la energía cinética de los electrones.
- De la energía de atracción entre los electrones cargados negativamente y los núcleos positivos y fijados.
- De la repulsión interelectrónica.

Salta a la vista que el operador Hamiltoniano no contiene ninguna magnitud dependiente del *espín*. Es debido a que cada electrón se puede encontrar en dos diferentes estados individuales caracterizados por medio de dos funciones $\alpha(\omega)$ y $\beta(\omega)$. Generalmente, el espín es una cualidad típica de las partículas elementales de la física cuántica, que no tiene analogía en la mecánica clásica. (Por ejemplo, éste es responsable para el magnetismo de los metales hierro, cobalto y níquel. Además, se recuerda la tomografía de espín nuclear utilizada para diagnóstico médico.)

El *espín* de los electrones requiere agregar a las tres coordenadas de espacio una cuarta, la coordenada ω . Si juntamos las cuatro en un vector de espacio-espín cuatro dimensional \mathbf{q} , obtendremos:

$$\mathbf{q} \stackrel{\text{def}}{=} \underbrace{\{x, y, z, \omega\}}_{\stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{r}} \quad ; \quad \{\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \dots, \mathbf{q}_n\} \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{Q} \quad (4)$$

Cada *función de estado* para n electrones $\psi^e(\mathbf{R}; \mathbf{Q})$ (llamado también *función de onda*) depende paramétricamente del vector \mathbf{R} de las $3N$ coordenadas espaciales de los núcleos atómicos, y explícitamente de las $4n$ coordenadas espacio-espín del vector \mathbf{Q} de los n electrones indistinguibles. (Por simplificación, más adelante vamos a omitir la dependencia paramétrica de la función ψ^e).

A causa del *requisito de antisimetría según Pauli*, el signo de esta función de estado tiene que cambiar sobre un intercambio de dos coordenadas electrónicas cualquiera.

En notación simbólica:

$$\psi^e(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_a, \dots, \mathbf{q}_b, \dots, \mathbf{q}_n) = -\psi^e(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_b, \dots, \mathbf{q}_a, \dots, \mathbf{q}_n) \quad (5)$$

Debemos mencionar que detrás de la ecuación de Schrödinger (3) está una ecuación diferencial parcial de segundo orden con las $4n$ variables de la función de onda. Siempre que las variables de una ecuación diferencial parcial prueban ser independientes la una de la otra, ésta se puede tratar de resolver por medio de un planteamiento de separación multiplicativa. Así, una ecuación diferencial parcial $4n$ -dimensional podría ser transformada en $4n$ ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\Psi^e(\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \dots, \mathbf{q}_n) := \chi_a(\mathbf{q}_1) \cdot \chi_b(\mathbf{q}_2) \cdot \dots \cdot \chi_c(\mathbf{q}_n) \quad (6)$$

Sin embargo, a causa del tercer término en el operador Hamiltoniano (la repulsión interelectrónica) es imposible realizar la independencia de las coordenadas (\mathbf{q}_i). Por eso, un planteamiento de solución multiplicativa es inadecuado por considerar la *correlación electrónica*.

Además, el mismo término impide escribir el operador Hamiltoniano como suma de operadores parciales, cada uno dependiente de las coordenadas de un electrón individual. Consecuentemente, ese segundo requerimiento para la aplicación de la separación de las variables queda insatisfecho también.

En lugar del método exacto de separación debemos estar satisfechos con técnicas aproximadas de solución con base en el *teorema de variación*:

$$\frac{\int \int \dots \int \psi_i^e(\mathbf{Q}) \mathcal{H} \psi_i^e(\mathbf{Q}) d\mathbf{Q}}{\int \int \dots \int [\psi_i^e(\mathbf{Q})]^2 d\mathbf{Q}} \geq \varepsilon_i^e(\mathbf{Q}) \quad (7)$$

Estas funciones $\psi_i^e(\mathbf{Q})$ deben ser comprendidas como funciones de prueba que contienen parámetros libres de variación. La mejor solución en el sentido del teorema de variación (la de más baja energía) es aquella en donde desaparecen todas las derivaciones parciales con respecto a los parámetros de la izquierda de la ecuación (7).

Por esta razón es importante para este proceso escoger un planteamiento de separación óptimo:

Las funciones multiplicativas (*productos según Hartree*), como en la ecuación (6), son menos apropiadas. Aquí, establecemos una asignación única entre el electrón 1 y la función X_a , el *espín orbital a*; así mismo entre el electrón 2 y el *espínorbital b*, etc., el cual contradice a la indistinguibilidad de los electrones. Además, de esta manera no respetamos el principio de antisimetría según Pauli.

La forma que satisface ambos requerimientos ha sido hallada primero por Slater: *el determinante de Slater (DS)*. Contiene todas las permutaciones de productos antisimetrizados del tipo Hartree. Tan sólo para moléculas pequeñas, el número

$$D = \binom{2d}{n} = \frac{(2d)!}{n!(2d-n)!} \quad (8)$$

de determinantes construibles ya es astronómicamente alto. D depende del número d de orbitales de base para ser dados, que será explicado más adelante.

En caso de la “descripción de base mínima” para la molécula de benceno, por el número D de configuraciones resulta el valor de $\binom{72}{42} = 16431 \times 10^{16}$

El siguiente proceso (llamado “*Interacción de configuraciones (IC)*”) podría ser considerado como “camino real” para solucionar aproximadamente la ecuación de Schrödinger: Se expande ψ_i^{eIC} como combinación lineal de todos los determinantes $\psi_a^{eDS}(\mathbf{Q})$ de Slater:

$$\psi_i^{eIC}(\mathbf{Q}) = \sum_{a=1}^D \psi_a^{eDS}(\mathbf{Q}) C_{ai}^{eIC} \quad \{ i = 1, 2, \dots, D \} \quad (9)$$

Después, calculamos los coeficientes de expansión por medio del principio de variación. Implica finalmente resolver un problema de valores propios en forma de una matriz de dimensión $D \times D$:

$$\mathbf{H}^{eIC} \mathbf{C}^{eIC} = \mathbf{C}^{eIC} \mathbf{E}^{eIC}; \quad (D \times D) \quad (10)$$

Sin embargo, primero tenemos que calcular los integrales de la ecuación (7) incluidos en la matriz Hamiltoniana \mathbf{H}^{eIC} . Por medio de una diagonalización de \mathbf{H}^{eIC} recibimos los coeficientes óptimos \mathbf{C}^{eIC} y las correspondientes energías de estado aproximadas, situadas en la matriz \mathbf{E}^{eIC} diagonal de los *valores propios*. Según la ecuación (7), estos son limitados de las energías de estados exactos (siempre más bajos) de la ecuación de Schrödinger.

Sin embargo, debido a que la longitud de la expansión es impracticable, normalmente el “camino real” estará cerrado para la química cuántica numérica.

Además, nótese lo siguiente: los determinantes de Slater también son construidos a partir de productos de funciones, que han sido considerados inadecuados para describir la correlación de los electrones. Pero, a causa de la enorme flexibilidad de la expansión IC, la *falta de correlación* inevitable será pequeña. Alternativamente se trata de arreglar con pocas configuraciones, hechas dependientes explícitamente de las distancias interelectrónicas en forma de *funciones de correlación*.

Hasta el momento, hemos presupuesto que se conocen los orbitales $\chi(\mathbf{q})$ de espín, necesarios para construir las funciones de base con respecto del sistema de los n electrones $\psi_j^{eDS}(\mathbf{Q})$ (determinantes según Slater, configuraciones). Ahora tenemos que explicar la construcción y evaluación de estos.

Por regla general, obtendremos los orbitales de espín por medio del bien conocido *método según Hartree y Fock (HF)*. Éste trata solamente con el estado fundamental, es decir con la función de onda con la energía $\varepsilon_1^e(\mathbf{Q})$. $\psi_1^{eHF}(\mathbf{Q})$ también tiene la forma de un determinante de Slater, que se construye a partir de varios espínorbitales:

$$\chi(\mathbf{q}) := \begin{cases} \psi(\mathbf{r}) \cdot \alpha(\omega) \\ 0 \\ \psi(\mathbf{r}) \cdot \beta(\omega) \end{cases} \quad (11)$$

Dentro de ellos mismos, las partes $\psi(\mathbf{r})$ dependientes únicamente del espacio (los orbitales moleculares OM), se obtienen a través de un cálculo variacional con la expansión CLOA (*Combinación Lineal de Orbitales Atómicos*)

(12)

$$\psi_a(\mathbf{r}) := \sum_{M=1}^N \sum_{\mu=1}^{EM} \phi_{\mu}(\mathbf{r} - \mathbf{R}_M) C_{\mu}^{e, HF} \quad \{ a = 1, 2, \dots, d \}$$

Fijando d orbitales atómicos localizados (OA, su forma es conocida por la solución propia de la ecuación de Schrödinger del átomo de hidrógeno), el método Hartree-Fock otra vez terminará en que la solución de un problema (esta vez generalizado) de valores propios:

(13)

$$\mathbf{F}^{eHF} \mathbf{C}^{eHF} = \mathbf{S}^{eHF} \mathbf{C}^{eHF} \mathbf{E}^{eHF}; \quad (d \times d)$$

La dimensión d de esta ecuación de matrices se puede resolver para moléculas de tamaño pequeño. \mathbf{S}^{eHF} contiene los así llamados *integrales de solapamiento* de la base de los orbitales atómicos. La *matriz* de Fock \mathbf{F}^{eHF} es dependiente de sus propios coeficientes de solución, porque tenemos que repetir (iterar) la ecuación (13) hasta su “autoconsistencia”. Además, \mathbf{F}^{eHF} contiene aproximadamente d^4 integrales sobre los orbitales atómicos. Su cálculo es otro problema principal de la química cuántica numérica.

A propósito, el peso del determinante del estado fundamental según Hartree-Fock es tan dominante, que puede restringirse (con buen éxito) al método de Hartree-Fock por investigar hiperáreas energéticas meta principal de nuestra labor.

Quimiones, quimiales y el principio modular de la química

Hasta el momento hemos descrito algunas características de la química cuántica y su aplicabilidad computacional. ¿A esta teoría electrónica conocida y establecida, qué quiere contraponer el nuevo “concepto de los quimiones”?

La teoría de los párrafos precedentes se basa en conceptos preponderantemente físicos, lo que sugiere que pudiéramos reducir la química a la física. ¿Es realmente verdad?

La motivación matemática y física de la expansión IC, con su gigantesco número de configuraciones, nutre la sospecha, que tal planteamiento podría ser inadecuado para el mundo atomístico de la química. También la dimensión de las matrices de la representación Hartree-Fock creciendo con el número d de las funciones de base y los gastos de integración incrementando con d^4 excluye completamente el tratamiento sobre “primeros principios” de proteínas, como por ejemplo la proteasa HIV. Lo que hace falta, es un *principio de construcción modular* químico-cuántico y sintético.

La síntesis química es un arte para desarrollar una estrategia y encontrar caminos propios de reacción a través de algunos compuestos intermedios estables. Sin embargo, el arte de cons-

truir funciones de onda electrónicas es muy diferente: Nuestros formalismos no-empíricos no hacen ningún esfuerzo de construir las por medio de componentes prefabricados y modulares. Más bien, cada operador Hamiltoniano molecular, considerado como magnitud esencialmente física, debe ser construido siempre de nuevo a partir de contribuciones elementales de energía. En la química cuántica de dicho tipo “ab initio” casi no existen estrategias de síntesis comparables.

Dejémosnos dirigir por las siguientes convicciones:

- La *correlación electrónica* es típicamente un fenómeno con carácter predominantemente local. Por eso, las correlaciones intra- e intermoleculares pueden ser tratadas independientemente.
- Moléculas con elevado peso molecular normalmente se hallan en un estado fundamental con capas llenas del tipo *singulete*. Nos adherimos a Margenau¹³ y Primas¹⁴ y preguntamos: “Is the Pauli principle a universal and inviolable fact of nature?” La teoría de los quimiones poseerá el atrevimiento de proclamar ineficaz esta ley fundamental. Consecuentemente no necesitamos una representación particular del espín electrónico.
- Con respecto de los electrones de las capas internas se tienen que considerar los *efectos relativísticos*. Ciertamente que para los electrones de enlace podemos ignorarlos.

Para acentuar la importancia del átomo, el componente más importante de nuestros modelos moleculares, la teoría de los quimiones intenta una *descripción atomística y condensada*. De ahora en adelante no sumaremos en detalle las energías de electrones singulares, sino solamente contribuciones precalculadas de densidades electrónicas. Los orbitales atómicos (OA) son remplazados por *densidades atómicas* (AD). Los átomos en la mayoría de las veces tienen capas abiertas; por eso será necesario determinar las densidades α y β separadamente. Los orbitales $\psi_a^A(\mathbf{r})$ ahora centrados en el lugar de los átomos son escritas con las especificaciones α y β :

(14)

$$Q_A(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha=1}^{n_A^\alpha} |\psi_a^{\alpha A}(\mathbf{r})|^2 + \sum_{\beta=1}^{n_A^\beta} |\psi_b^{\beta A}(\mathbf{r})|^2 \quad \{ A = 1, 2, \dots, N \}$$

(n_A^α significa el número de electrones con espín α del átomo A ; análogamente n_A^β son los electrones correspondientes con espín β).

Como en los orbitales locales $\psi_a^{\alpha A}(\mathbf{r})$ y $\psi_b^{\beta A}(\mathbf{r})$ así como en las funciones de base $\phi_a(\mathbf{r} - \mathbf{R}_a)$, las densidades electrónicas son dependientes solamente de tres coordenadas espaciales. Consecuentemente son apropiadas para utilizarlas como funciones de base de la imagen atomísticamente condensada.

Para determinar estas nuevas magnitudes atómicas, debemos aplicar los métodos más apropiados y sofisticados de la física atómica que consideran los efectos relativísticos y los de la correlación¹⁵.

Como las funciones de base (OA) de la teoría electrónica han sido substituidas a través de densidades atómicas, ahora también podemos substituir los orbitales moleculares anteriores (OM) por magnitudes condensadas. No obstante, para garantizar su normalización, las consideramos en esta ocasión como *densidades electrónicas enraizadas*:

Definimos los *quimiones* (en inglés: “chemions”) como *casi-partículas indistinguibles y libres del espín*

- con masa $^n/N$ (en unidades de la masa electrónica) y
- con carga $-^n/N$ (en unidades de la carga elemental)

Tanto la masa electrónica completa así como la carga electrónica total de la molécula será dividida en N porciones iguales. Estas porciones son representadas por N funciones normalizadas, cada una por un quimión en particular:

$$X_a(\mathbf{r}_i) \stackrel{\text{def}}{=} \sqrt{\frac{\rho_a(\mathbf{r}_i)}{n}} \quad (15)$$

En analogía a los orbitales de la teoría electrónica queremos llamarlos *quimiales* (en inglés: “chemicals”).

La pareja del determinante de estado fundamental de la teoría electrónica según Hartree y Fock será una configuración Hartree (qCH) sin espín como representante del estado fundamental por N quimiones:

$$\Psi_a^{\text{qCH}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) \equiv \chi_a(\mathbf{r}_1) \cdot \chi_a(\mathbf{r}_2) \cdot \dots \cdot \chi_a(\mathbf{r}_N) = \prod_{i=1}^N \sqrt{\frac{\rho_a(\mathbf{r}_i)}{n}} \quad (16)$$

Es una consecuencia de nuestra concepción libre del espín en donde no tenemos que considerar el principio de la antisimetría. Más bien, según la ecuación (16) el quimión χ_a será ocupado N veces. Igualmente como los electrones, los quimiones son indistinguibles.

El *operador Hamiltoniano quimiónico* tiene la misma forma que el electrónico con sus partes cinéticas, atractivas y repulsivas. Pero esta vez, los componentes son comprimidos atómicamente.

Lo único que falta es traducir los conceptos de la química cuántica molecular (los formalismos Hartree e IC) a la imagen de los quimiones (qCH o bien qIC).

En analogía al método CLOA, expandemos las quimiales moleculares (QM) como una combinación lineal de densidades atómicas (CLDA):

$$\chi_a(\mathbf{r}_i) \equiv \sqrt{\frac{\rho_a(\mathbf{r}_i)}{n}} = \sum_{A=1}^N Q_A(\mathbf{r}_i) C_{Aa}^{\text{qCH}} \quad \{a = 1, 2, \dots, N\} \quad (17)$$

Las $Q_A(\mathbf{r}_i)$ son las densidades atómicas ya precalculadas.

Por medio de la ecuación (17) volvemos a llegar a un problema generalizado de valores propios:

$$\mathbf{H}^{\text{qCH}} \mathbf{C}^{\text{qCH}} = \mathbf{S}^{\text{qCH}} \mathbf{C}^{\text{qCH}} \mathbf{E}^{\text{qCH}}; (N \times N),$$

esta vez conteniendo matrices cuadráticas solamente N -dimensionales. Ahora, la extensión de una molécula está medida por el número de átomos, en vez del número, mucho más grande, de orbitales atómicos. De nuevo, el cálculo de la matriz \mathbf{H}^{qCH} supone conocer los coeficientes lineales de la ecuación (17); por eso debemos repetir la ecuación (18) (así como la ecuación (13)) hasta su “autoconsistencia”. En ese proceso, siempre tenemos que ocupar N veces el quimial $\chi_a(\mathbf{r}_i) \equiv \sqrt{\frac{\rho(\mathbf{r}_i)}{n}}$ con energía más baja.

Así, en la ecuación (18) no sólo entregamos la configuración del estado fundamental, sino también los quimiales no-ocupados con $a = 2, 3, \dots, N$. Similar a la expansión IC electrónica, vamos a utilizar esas N configuraciones para construir la óptima función de onda quimiónica. Por eso, en este caso IC significa *Combinación Lineal de Configuraciones Quimiónicas* (CLCQ)

$$\Psi_i^{\text{qIC}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = \sum_{a=1}^N \Psi_a^{\text{qCH}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) C_{ai}^{\text{qIC}} \quad \{i = 1, 2, \dots, N\} \quad (19)$$

Nota: en el lugar de los $D = \binom{2d}{n}$ determinantes electrónicos ponemos solamente N Hartree-configuraciones quimiónicas.

El correspondiente problema algebraico N -dimensional se escribe:

$$\mathbf{H}^{\text{qIC}} \mathbf{C}^{\text{qIC}} = \mathbf{S}^{\text{qIC}} \mathbf{C}^{\text{qIC}} \mathbf{E}^{\text{qIC}} \quad (N \times N) \quad (20)$$

En el espíritu del principio de variación, la ecuación (20) es una representación aproximativa de la ecuación quimiónica de Schrödinger

$$\mathcal{H}^{\text{q}}(\mathbf{R}) \psi_i^{\text{q}}(\mathbf{R}) = \psi_i^{\text{q}}(\mathbf{R}) \cdot \varepsilon_i^{\text{q}}(\mathbf{R}) \quad \{i = 1, 2, \dots\} \quad (21)$$

En analogía a la ecuación (2), adicionada la repulsión internuclear

$$\varepsilon^{\text{BO}}(\mathbf{R}) = \varepsilon^n(\mathbf{R}) + \varepsilon^q(\mathbf{R}), \quad (22)$$

finalmente obtenemos el punto de la hiperárea según Born y Oppenheimer, definido por el vector de coordenadas \mathbf{R} .

Conclusiones

¿Qué logramos con el concepto quimiónico?

A través de una condensación del modelo orbital por densidades atómicas y moleculares, hemos reinstalado la idea química-clásica del átomo en el espíritu de las formulas espaciales según van't Hoff⁶. Ahora, los gastos para la computación de funciones de onda moleculares con sus energías no aumentan astronómicamente, sino están en buena proporción con el número N de densidades atómicas, precalculados óptimamente por medio de métodos modernos de la física atómica.

Así, hemos introducido una jerarquía en la teoría cuántica de las moléculas, un principio modular sintético: empezando con unidades predeterminadas precisamente en donde las más amplias serán compuestas. Por eso, también posibilitamos la investigación no-empírica de hiperáreas energéticas de moléculas muy grandes (como por ejemplo la proteasa HIV) con base en principios fundamentales.

Aún más, la idea de este principio modular nos llevará más lejos:

La química es una ciencia experimental que ordena el mundo material. Clasificando los compuestos (como alcoholes, cetonas, ácidos carbónicos, así como azúcares, grasas y proteínas) y los tipos de reacciones (como las sustituciones, las eliminaciones y las recombinaciones), ella aclara las relaciones de diferentes materias y describe sus transformaciones. Por todo esto, una química cuántica reduccionista es incapaz de dar respuesta a muchos interrogantes. Para ella, una pregunta simple como “¿Qué es una cetona?” es una pregunta mal formulada. Sin embargo, no se puede contestar fácilmente: “Un compuesto clasificado por un distintivo típico: el grupo carbonilo -CO- (como en la acetona $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$, por ejemplo)”.

Hasta ahora, hemos escogido átomos como si fueran componentes elementales de construcción. La imagen de los quimiones puede substituirlos por unidades más grandes como el mencionado grupo funcional carbonilo. Con frecuencia, familias de compuestos y tipos de reacciones son caracterizados por estos mismos, o fragmentos típicos similares, como por ejemplo los grupos hidróxilo, aldehído, carboxilo, amonio o también por el rígido grupo fenilo con sus once átomos.

La reinspección de las moléculas proteicas nos enseña, que una macromolécula de este tipo también es construida modularmente. Al lado de veinte aminoácidos naturales como estructuras repetidas en las proteínas, buscamos otras estructuras típicas como las hélices α y las hojas β plegadas. Si pudiéramos representar unidades grandes a través de correspondientes densidades locales, progresaríamos a comprender el enigma del plegamiento de las proteínas en su complejo entorno celular. Pero todavía suponemos, que el mencionado problema de integración sobre densidades locales tiene que resolverse¹⁷⁻²⁰.

La potencia particular del concepto “quimiónico” consiste en su flexibilidad sintética la cual puede significar e interpretar un resultado numérico. “... give us insight, not numbers.” es la oración de uno de nosotros los pioneros científicos²¹. Esperamos que sus rezos sean escuchados en breve.

Referencias bibliográficas

- Lam P. Y. S., Jadhav P. K., Eyermann C. E., Hodge C. N., Ru Y., Bachelor L. T., Meek J. L., Otto M. J., Rayner M. M., Wong Y. N., Chang C.-H., Weber P. C., Jackson D. A., Sharpe T. R. y Erickson-Viitanen S. 1994. Rational Design of Potent, Bioavailable, Nonpeptide Cyclic Ureas as HIV Protease Inhibitors. *Science*, 263: 380-384.
- Leach A. R. 2001. *Molecular Modelling. Principles and Applications*. 2a. ed. Prentice Hall.
- Höltje H.-D., Sippl W., Rognan D. y Folkers G. 2003. *Molecular Modeling. Basic Principles and Applications*. 2a. ed. Wiley VCH, Weinheim.
- <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1998/>.
- Szabo A. y Ostlund N. S. 1989. *Modern Quantum Chemistry*. MacGraw-Hill, Nueva York.
- Koch W. 2001. *Vorlesungen über Quantenchemie*. <http://homepages.unituebingen.de/wolfhard.koch>.
- Sayle R. y Milner-White E. J. 1995. RasMol: Biomolecular graphics for all. *Trends in Biochemical Sciences*, 20: 374.
- Modelo de la proteasa HIV-1 dimérica con dos cadenas idénticas en simetría C₂.
En la parte izquierda superior: representación por enlaces atómicos. En la parte derecha superior e inferior: representación de la estructura secundaria (Código de colores: rojo = hélices α , amarillo = folletos β , blanco = bucles). En la parte izquierda inferior: representación por volumen molecular. Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.

- N., Weissig H., Shindyalov I. N. y Bourne P. E. 2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28: 235-242. <http://www.pdb.org/>.
9. Modelo del compuesto (4R, 5S, 6S, 7R)-1,3-dibencil-4,7-bis(fenoximetil)-5,6-dihidroxil-1,3-diacepán-2-ona con simetría C_2 , un inhibidor de la proteasa HIV-1. Backbro K., Lowgren S., Osterlund K., Atepo J., Unge T., Hulten J., Bonham N. M., Schaal W., Karlen A. y Hallberg A. 1997. Unexpected binding mode of a cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitor. *Journal of Medical Chemistry*, 40:898-902. En la parte izquierda y derecha superior: representaciones por enlaces atómicos. En la parte derecha inferior: representación por volumen molecular. En la parte izquierda inferior: bolas y bastones. (Código de colores: C = blanco, O = rojo, S = amarillo y N = azul; H omitido para mejorar la visibilidad).
 10. Primas H. 1985. Kann Chemie auf Physik reduziert werden? *Chemie in unserer Zeit*, 19: 109 y 19: 160.
 11. Hoffmann R. 1997. *Sein und Schein*. Reflexionen über Chemie. Wiley-VCH, Weinheim, pp. 18-21.
 12. Koch W. 1999. Kann Chemie auf Physik reduziert werden? Video: <http://timms.zdv.uni-tuebingen.de>.
 13. Margenau H. 1966. Exclusion Principle and Measurement Theory. En: Löwdin P. O. (ed.), *Quantum Theory of Atoms, Molecules, and the Solid State*. A Tribute to John C. Slater. Academic Press, Nueva York, pp. 81-91.12
 14. Primas H. 1983. *Chemistry, Quantum Mechanics and Reductionism*. Perspectives in Theoretical Chemistry. 2a. ed. Springer, Berlin y Heidelberg, p. 11.
 15. Froese Fischer C., Brage T. y Jönsson P. 1997. *Computational Atomic Structure. An MCHF Approach*. Institute of Physics Publishing, Bristol y Filadelfia.
 16. Van't Hoff J. H. 1877. *Die Lagerung der Atome im Raum*. Braunschweig.
 17. Koch W. 2000. On Rüdénberg's Integral Approximations and Their Unrestricted and Combined Use in Molecular Orbital Theories of Hartree-Fock Type. *International Journal of Quantum Chemistry*, 76: 148-160.
 18. Koch W., Frey B., Sánchez Ruiz J. F. y Scior T. 2003. On the Restricted and Combined Use of Rüdénberg's Approximations in Molecular Orbital Theories of Hartree-Fock Type. *Zeitschrift für Naturforschung*, 58a: 756-784.
 19. Koch W., Frey B., Sánchez Ruiz J. F. y Scior T. 2003. On Rüdénberg's Integral Approximations and Their Unrestricted and Combined Use in Crystal Orbital Theories of Hartree-Fock Type. *Zeitschrift für Naturforschung*, 58a: 785-800.
 20. Koch W., Frey B., Sánchez Ruiz J. F. y Scior T. 2004. On the Restricted and Combined Use of Rüdénberg's Approximations in Crystal Orbital Theories of Hartree-Fock Type. *Zeitschrift für Naturforschung*, 59a: 568-590.
 21. Coulson C. A. 1973. En: Milligan M. O. (ed.), *Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conference XVI (Theoretical Chemistry)*, Houston, p. 117.13

Reconocimientos

Muchas gracias a los siguientes profesores, colegas y amigos por sus comentarios, discusiones o alguna otra ayuda: Gerd Folkers y Hans Primas (Zürich, Suiza), Ulrich Hoyer (Münster, Alemania), Michael C. Böhm y Sabine Philipp (Darmstadt, Alemania), Georg Becker y Jürgen Voigt (Leipzig, Alemania), Laszlo v. Szentpaly (Stuttgart, Alemania), Christian Carola (Karlsruhe, Alemania), Zerrin Akkan (Freiburg, Alemania), Markus Pernpointner (Heidelberg, Alemania), Christian Kollmar (Erlangen, Alemania), Walter Nadler (Köln, Alemania), Klaus Strecker (Heilbronn, Alemania), Hanno Klomp (Hamburg, Alemania), Lilian Berlu (Clermont-Ferrand, Francia), Martin Ebeling y Heinrich R. Karfunkel (Basel, Suiza), Hermann P. T. Ammon, Michael Bäcker, Usch Büchtemann, F.-W. E., Bastian Frey, Günter Häfelinger, Michael Hanack, Frieder Hoeckh, Dietrich Hoffmann, Claus Kahlert, Stefan Laufer, Martin E. Maier, Wolfgang Maier, Adolfo Murguía, Otto E. Rössler, Eberhard Schweda, Friedrich-Franz Seelig, Klaus Sonnleitner, Christine Theiss y Brigitte Wandel (Tübingen, Alemania), Rocio Myriam Figueroa Vázquez, Javier Garcés Eisele y Thomas Scior (Puebla, México), Gerold Baier y Markus F. Müller (Cuernavaca, México), Antonio Godines Gómez, Sylvia Guzmán Tello, Vicente Hernández Abad, Valentín Islas Pérez, Gina y Nora Moore Herrero, Fortunato Pérez Bojorges, Angélica Beatriz Raya Rangel, Irma Romo Cabral y Catalina Soriano Correa (D.F., México).

Dedicado al Prof. Dr. Ulrich Hoyer