

TESIS DE MAESTRÍA

# **ADSORCIÓN DE NUCLEOBASES DEL ADN POR FULLERENOS DE NITRURO DE BORO: EFECTO DE LOS ENLACES HOMONUCLEARES**

**Entregado por:**

**GABRIEL EDUARDO GARCÍA LAITON**

*Programa académico: Maestría en Modelado y Simulación*

*Revisado por: Dr. Ernesto Chigo Anota y Dr. Andrés Bernal*

*Supervisado y dirigido por: Dr. Ernesto Chigo Anota, Dr. Andrés Bernal*

*Entregado: 21 de marzo, 2023*

## ***Declaración de originalidad***

*La presente Tesis de Maestría de Gabriel Eduardo García Laiton ha sido desarrollada como requisito para la obtención del título de Magíster en Modelado y Simulación de la Universidad Jorge Tadeo Lozano. Bogotá, Colombia.*

*Título en español: ADSORCIÓN DE NUCLEOBASES DEL ADN POR FULLERENOS DE NITRURO DE BORO: EFECTO DE LOS ENLACES HOMONUCLEARES*

*Título en inglés: ADSORPTION OF DNA NUCLEOBASES BY BORON NITRIDE FULLERENES: EFFECT OF HOMONUCLEAR BONDS*

*Ahora declaro que:*

- *He escrito este trabajo de manera independiente,*
- *No se han utilizado otras fuentes de información que las indicadas y que toda afirmación extraída de otra obra de manera directa o figurada ha sido marcada y referenciada como tal,*
- *El trabajo presentado no ha sido objeto de ningún otro procedimiento de examen*
- *El trabajo aún no ha sido publicado, en su totalidad o en parte, y no se viola ningún derecho de terceros*

*Este trabajo ha sido desarrollado como parte de los proyectos de investigación del cuerpo académico de Ingeniería de Materiales de la Facultad de Ingeniería Química de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (Puebla, México) y ha recibido el apoyo del Departamento de Ciencias Básicas y Modelado de la Universidad Jorge Tadeo Lozano, bajo la dirección de los doctores Ernesto Chigo Anota y Andrés Bernal.*

*“Nuestras virtudes y nuestros defectos son inseparables, como la fuerza y la materia. Cuando se separan, el hombre ya no existe”*

*Nikola Tesla*

## Agradecimientos

*Doy un grato reconocimiento a Dios y al Universo por darme la oportunidad de culminar esta etapa de mi vida y poder obtener un nuevo título. Agradezco a mis padres, el Sr. Reinel García y la Sra. Luz Mary Laiton y a mi hermano Iván García por estar siempre apoyando cada una de las decisiones que tomo, por estar pendientes y ayudarme con lo que necesito, gracias por creer en mí y por el apoyo incondicional que me han demostrado. Quiero agradecer a mi tía Blanca y al tío Antonio por brindarme la oportunidad de vivir con ellos al regresar a la presencialidad en el 2022 luego de dos años de pandemia y por brindarme un apoyo incondicional.*

*Agradezco profundamente a la Doctora Diana Díaz de la Universidad Jorge Tadeo Lozano por creer en mí y darme la posibilidad de ingresar a la Maestría en Modelado y Simulación, al tiempo que descubrí mi pasión por la enseñanza, la academia, la docencia y la investigación. Gracias por tirarme al ruedo a ser el profe de Física con el que los estudiantes quieren inscribir y aprender.*

*Gracias a cada uno de mis amigos y estudiantes que han estado pendientes de mi proceso, a Katherine, a Julián, a Alejandro que siempre me han molestado por dejar todo para último momento, incluida la escritura de esta tesis.*

*Al Doctor Ernesto Chigo y al Doctor Andrés Bernal por darme el chance de aventurarme en este mundo de la química computacional sin saber mucho. Gracias por sus aportes, por estar al tanto de mi avance, de mis simulaciones, cálculos y escritos.*

*Al sistema de cómputo de alto rendimiento del PIDi-UTEM (SCC-PIDi-UTEM FONDEQUIP-EQM180180) por apoyar los cálculos de simulación y química computacional usados para este escrito.*

*Gracias a la Universidad Jorge Tadeo Lozano por los conocimientos adquiridos durante mi pregrado y posteriormente este, mi primer posgrado. Gracias por ser una universidad que me ha dado todo y me ha enseñado a ser un muy buen profesional. No fue fácil estudiar y desarrollar todo desde la virtualidad.*

# Índice General

<b>1.</b>	<b>Índice de Figuras</b> .....	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>Índice de Tablas</b> .....	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Resumen</b> .....	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Capítulo 1</b> .....	<b>15</b>
<b>6.1.</b>	<b>Conceptualización</b> .....	<b>15</b>
6.1.1.	Nanoestructuras y nanomateriales .....	15
6.1.2.	Fullerenos de nitruro de boro.....	16
6.1.3.	Aplicaciones de los fullerenos de nitruro de boro.....	17
<b>7.</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>20</b>
7.1.1.	Objetivo General.....	20
7.1.2.	Objetivos Específicos .....	20
<b>8.</b>	<b>Hipótesis</b> .....	<b>21</b>
<b>9.</b>	<b>Capítulo 2</b> .....	<b>22</b>
<b>9.1.</b>	<b>Antecedentes</b> .....	<b>22</b>
9.1.1.	Aplicaciones del fullereno de nitruro de boro .....	22
9.1.2.	Métodos en química computacional.....	26
9.1.3.	Teoría de los Funcionales de la Densidad.....	27
9.1.4.	Propiedades electrónicas.....	29
9.1.4.1.	Brecha de energía HOMO-LUMO.....	29
9.1.4.2.	Potencial químico electrónico .....	29
9.1.4.3.	Función de trabajo .....	30
<b>10.</b>	<b>Capítulo 3</b> .....	<b>31</b>
<b>10.1.</b>	<b>Metodología computacional</b> .....	<b>31</b>
10.1.1.	Construcción de las estructuras .....	31
10.1.2.	Elección del método y búsqueda de la posición de mínima energía .....	31
10.1.3.	Análisis de propiedades estructurales y electrónicas.....	32
10.1.4.	Espectro vibracional.....	34
<b>11.</b>	<b>Capítulo 4</b> .....	<b>35</b>
<b>11.1.</b>	<b>Resultados y discusión</b> .....	<b>35</b>
11.1.1.	Adsorción de nucleobases del ADN por el fullereno de nitruro de boro en estado prístino .....	37
11.1.2.	Adsorción de nucleobases del ADN por el isómero del fullereno de nitruro de boro con enlaces homonucleares .....	44
11.1.2.1.	Análisis de propiedades electrónicas para el caso aniónico y catiónico.....	50
11.1.3.	Análisis de espectro vibracional.....	53
<b>12.</b>	<b>Conclusiones</b> .....	<b>59</b>
<b>13.</b>	<b>Referencias</b> .....	<b>60</b>
<b>14.</b>	<b>Divulgación</b> .....	<b>66</b>

15. Alcances .....67

# 1. Índice de Figuras

**Figura 1.** Formas de las estructuras alotrópicas del carbono. Fullerenos de  $C_{60}$ , nanotubo de carbono de pared sencilla y grafeno.

**Figura 2.** Estructuras para los archivos de entrada desarrolladas con ArgusLab. a) fullerenos de nitruro de boro en estado prístino, b) fullerenos de nitruro de boro modificados con enlaces homonucleares, c) adenina, d) citosina, e) guanina y f) timina. Azul: nitrógeno, rosa: boro, rojo: oxígeno, gris: carbono, blanco: hidrógeno.

**Figura 3.** Análisis de espectro vibracional para los complejos fullerenos nucleobase de mínima energía en fase gas, a) complejo  $B_{12}N_{12}-C_5H_5N_5$ , b) complejo  $B_{12}N_{12}-C_4H_5N_3O$ , c) complejo  $B_{12}N_{12}-C_5H_5N_5O$  y d) complejo  $B_{12}N_{12}-C_5H_6N_2O_2$ .

**Figura 4.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase gaseosa y con carga neutral y multiplicidad 1.

**Figura 5.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase acuosa y con carga neutral y multiplicidad 1.

**Figura 6.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase gaseosa y con carga catiónica y multiplicidad 2.

**Figura 7.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase acuosa y con carga catiónica y multiplicidad 2.

**Figura 8.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase gaseosa y con carga aniónica y multiplicidad 2.

**Figura 9.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase acuosa y con carga aniónica y multiplicidad 2.

## 2. Índice de Tablas

**Tabla 1.** Algunas aplicaciones de los fullerenos de nitruro de boro en aplicaciones de ciencia e ingeniería.

**Tabla 2.** Energía total mínima de las nucleobases y fullerenos al nivel HSEh1PBE/6-311g(d). La optimización se desarrolló con carga neutra y multiplicidades 1 y 3 para cada molécula, generándose estabilidad en M=1.

**Tabla 3.** Citosina (C) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d).

**Tabla 4.** Adenina (A) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d).

**Tabla 5.** Guanina (G) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d).

**Tabla 6.** Timina (T) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d).

**Tabla 7.** Energía de adsorción para los complejos fullerénicos de mínima energía en fase gas.

**Tabla 8.** Valores de energía mínima de adsorción para las nucleobases con adición de solvente agua.

**Tabla 9.** Distancia de enlace ( $l$ ; Å), gap de energía HOMO-LUMO ( $LH_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) y energía de adsorción en fase acuosa y fase gas ( $E_{\text{ad}}$ ; eV) de las nucleobases más el fullereno de nitruro de boro en estado prístino.

**Tabla 10.** Descriptores cuánticos individuales: energía HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ; eV), energía LUMO ( $E_{\text{LUMO}}$ ; eV), gap de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) para los fullerenos y nucleobases de mínima energía en fase gaseosa.

**Tabla 11.** Descriptores cuánticos individuales: energía HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ; eV), energía LUMO ( $E_{\text{LUMO}}$ ; eV), gap de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) para los fullerenos y nucleobases de mínima energía en fase acuosa.

**Tabla 12.** Citosina (C) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

**Tabla 13.** Adenina (A) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

**Tabla 14.** Guanina (G) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

**Tabla 15.** Timina (T) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

**Tabla 16.** Energía total de las nucleobases en estado gaseoso y en estado acuoso para comportamiento catiónico y aniónico.

**Tabla 17.** Distancia de enlace ( $l$ ; Å), gap de energía HOMO-LUMO ( $LH_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) y energía de adsorción en fase gas ( $E_{\text{ad}}$ ; eV) de las nucleobases más el fullereno de nitruro de boro en estado isómero.

**Tabla 18.** Distancia de enlace ( $l$ ; Å), gap de energía HOMO-LUMO ( $LH_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) y energía de adsorción en fase acuosa ( $E_{\text{ad}}$ ; eV) de las nucleobases más el fullereno de nitruro de boro en estado isómero.

### 3. Resumen

En la presente investigación se abordó el estudio de estructuras fullerénicas de nitruro de boro para analizar la interacción que tienen con las nucleobases adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T), pertenecientes al ácido desoxirribonucleico (ADN), y de esta manera evaluar su viabilidad para uso como posibles transportadores de fármacos y/o biosensores. El estudio de simulación molecular se realizó con el uso de cálculos propios de la mecánica cuántica con el esquema de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT; por sus siglas en inglés) en donde se exploró la interacción de adsorbato-adsorbente entre las nucleobases y los fullerenos de nitruro de boro (BNF). Se realizó la optimización de la geometría molecular entre los fullerenos  $B_{12}N_{12}$ -36HT y  $B_{12}N_{12}$ -18HM (HT: heteronucleares, HM: homonucleares) y las nucleobases, obteniéndose la estructura de menor energía a través del método Heyd-Scuseria-Ernzerhof (HSEh1PBE), con el uso de la función de base 6-311 g(d,p). Se desarrollaron simulaciones tanto en estado gaseoso como en fase acuosa y se evaluó la capacidad de quimisorción y de fisorción de los fullerenos de nitruro de boro previamente nombrados.

Posteriormente a la optimización molecular y obtención de las posiciones de mínima energía, se calcularon los descriptores cuánticos que representan las propiedades de los complejos fullereno-nucleobase. Los principales descriptores fueron distancia de enlace, diferencia de energía HOMO-LUMO, momento dipolar, potencial químico, función de trabajo y energía de adsorción tanto en fase gas como con el uso agua como solvente. Adicionalmente, se desarrollaron cálculos vibracionales dentro de la aproximación armónica para las estructuras identificadas con la energía más baja y confirmar si estas estructuras corresponden a verdaderos mínimos en la superficie de energía potencial. La energía de adsorción para cada uno de los complejos fue negativa, indicando procesos exotérmicos y en algunos casos se produjo quimisorción o fisorción, dependiendo particularmente de las condiciones de reacción, y que incluyen multiplicidad, presencia de solvente y carga eléctrica. En los casos en los que se produjo fisorción, se formaron interacciones no-covalentes entre el adsorbato y el adsorbente. Algunos sistemas con este comportamiento son aquellos en los que se formó un enlace NH-H o N-H. En los que se produjo quimisorción se evidenció la formación de enlaces covalentes entre el oxígeno de las nucleobases y un átomo de boro de los fullerenos utilizados. Para la citosina, la guanina y la adenina se identificó que el grupo funcional de mayor preferencia de adsorción es el grupo CO. La timina se adsorbió principalmente a través del grupo  $NH_2$ . De acuerdo con los descriptores cuánticos, para la estructura prístina se exhibe un bajo comportamiento reactivo, con valores de función de trabajo bajos y polaridad media de las moléculas. Al incluir los enlaces homonucleares se aumentaron estas propiedades, favoreciendo mucho más la adsorción de las nucleobases del ADN, reactividad química, solubilidad y conductividad tanto en la fase gaseosa como en fase acuosa.

## 4. Abstract

In this researching, the study of fullerene structures of boron nitride was approached to analyze their interaction with the nucleobases adenine (A), cytosine (C), guanine (G) and thymine (T), belonging to deoxyribonucleic acid (DNA) and in this way evaluate their viability for use as possible drug transporters and/or biosensors. The molecular simulation study was carried out using quantum mechanics calculations with the Density Functional Theory (DFT) scheme where the adsorbate-adsorbent interaction between nucleobases and boron nitride fullerenes (BNF) was explored. Molecular geometry optimization between  $B_{12}N_{12}$ -36HT and  $B_{12}N_{12}$ -18HM (HT: heteronuclear, HM: homonuclear) fullerenes and nucleobases was performed, obtaining the lowest energy structure through the Heyd-Scuseria-Ernzerhof (HSEh1PBE) method, with the use of the 6-311 g(d,p) basis function. Both gas and aqueous phase simulations were developed and the chemisorption and physisorption capabilities of the previously named boron nitride fullerenes were evaluated.

After the molecular optimization and obtaining the minimum energy positions, the quantum descriptors representing the properties of the fullerene-nucleobase complexes were calculated. The main descriptors were bond distance, HOMO-LUMO energy difference, dipole moment, chemical potential, work function and adsorption energy both in gas phase and using water as solvent. Additionally, vibrational calculations were developed within the harmonic approximation for the structures identified with the lowest energy to confirm whether these structures correspond to true minima on the potential energy surface. The adsorption energy for each of the complexes was negative, indicating exothermic processes and in some cases chemisorption or physisorption occurred, depending particularly on the reaction conditions, including multiplicity, solvent presence, and electrical charge. In cases where physisorption occurred, non-covalent interactions were formed between the adsorbate and the adsorbent. Some systems with this behavior are those in which a NH-H or N-H bond was formed. In those in which chemisorption occurred, the formation of covalent bonds between the oxygen of the nucleobases and a boron atom of the fullerenes used was evidenced. For cytosine, guanine, and adenine it was identified that the functional group with the highest adsorption preference is the CO group. Thymine was adsorbed mainly through the NH<sub>2</sub> group. According to the quantum descriptors, low reactive behavior is exhibited for the pristine structure, with low work function values and medium polarity of the molecules. The inclusion of homonuclear bonds increased these properties, favoring much more the adsorption of DNA nucleobases, chemical reactivity, solubility and conductivity in both gas and aqueous phases.

## 5. Introducción

Los fullerenos de nitruro de boro (BNF), en diferentes conformaciones químicas han sido objeto de estudio durante los últimos años. Su estabilidad y propiedades químicas han abierto diferentes posibilidades al análisis de sus interacciones y su uso en aplicaciones médicas, enfocadas en la búsqueda de transportadores de fármacos (Hayat *et al.*, 2022) y otras aplicaciones como materiales semiconductores (Sivaprakash *et al.*, 2021) o de eliminación de sustancias químicas en agua (Palomino-Asencio, 2021). El BNF en composición  $B_{12}N_{12}$  ha sido ampliamente estudiado debido a sus propiedades electrónicas que le confieren una alta funcionalidad y estabilidad, es por este motivo que en el presente trabajo se aborda el estudio de estructuras fullerénicas de nitruro de boro con enlaces heteronucleares y homonucleares para analizar la interacción que tienen con las nucleobases (adenina, citosina, guanina y timina) del ácido desoxirribonucleico (ADN), y, de esta manera, evaluar la viabilidad para su uso como posibles transportadores de fármacos y/o biosensores, además de la comparación entre las dos estructuras propuestas: prístina e isómero con enlaces HM.

Las nucleobases del ADN para este estudio son propuestas como moléculas de prueba para el análisis de la capacidad de adsorción generado por los BNF. El estudio respectivo se lleva a cabo desde la óptica de la simulación molecular, evaluando la posición óptima de adsorción de cada una de las nucleobases del ADN sobre el fullereno nitruro de boro (BNF) en estado prístino (no modificado) e isómero (modificado con enlaces homonucleares). Se ejecutan simulaciones tanto en estado gaseoso como en fase acuosa, estudiándose la capacidad de quimisorción o fisorción de las estructuras de BNF. Los resultados derivados de esta investigación permitirán proponer (en investigaciones subsecuentes a esta) el uso del BNF en aplicaciones biomédicas relacionadas con el diseño y construcción de biosensores para la detección de células moleculares individuales usadas en administración de ácidos nucleicos terapéuticos y/o comprender las interacciones biomoleculares entre sensores de ácidos nucleicos con fármacos (interacción fármaco-ADN) (Eksin & Erdem, 2022).

Para llevar a cabo la investigación se propone utilizar el criterio de mínima energía (Lewards, 2011) para obtener la configuración geométrica óptima entre cada nucleobase del ADN y el BNF. Para estas configuraciones óptimas, se obtienen las diferentes propiedades estructurales y electrónicas de cada nucleobase y el nitruro de boro (prístino y modificado) en fase gas y acuosa, finalmente, se realiza la caracterización de estas configuraciones de mínima energía mediante la matriz de constante de fuerza (o Hessiana) de los modos vibracionales (Young, 2001). Estos resultados conllevan a definir el propósito de esta tesis, enfocándola en estudiar el efecto que poseen los enlaces homonucleares del fullereno de nitruro de boro en la adsorción de cada nucleobase del

ADN. La metodología para seguir está basada en los cálculos de la mecánica cuántica, enfoque de mínima energía para superficies de energía potencial y optimización geométrica.

En el **Capítulo 1** de esta tesis se presenta una contextualización relacionada con nanomateriales, áreas de estudio, descripción y aplicaciones de los fullerenos de nitruro de boro, adicionalmente se incluyen los objetivos e hipótesis de este trabajo. El **Capítulo 2** muestra los antecedentes de trabajos desarrollados en torno a los BNF, y se presenta una revisión documental de los conceptos teóricos más relevantes que sustentan esta tesis, se incluyen descriptores cuánticos, métodos en química computacional y de estructura electrónica. Posteriormente, en el **Capítulo 3** se presenta la metodología computacional seguida para la obtención de los resultados, los cuales se presentan en el **Capítulo 4**, junto con la discusión respectiva de las propiedades estructurales y electrónicas que se calcularon a partir de simulaciones desarrolladas en el software GAUSSIAN-09. Finalmente, se presentan las conclusiones obtenidas de este trabajo.

## 6. Capítulo 1

### 6.1. Conceptualización

#### 6.1.1. Nanoestructuras y nanomateriales

El estudio de compuestos y sus propiedades a escala nanométrica, como tecnología emergente, permite estudiar los átomos, moléculas y conjuntos moleculares que se encuentran en el orden de  $10^{-9}$  m. Al estar en esta escala tan pequeña es posible hablar de la generación de nuevos compuestos y productos con diversas aplicaciones. Los principales materiales nanoestructurados han sido empleados como nanopartículas, nanofibras, nanoestructuras, nanodispositivos, nanobiosensores (Lozano *et al.*, 2008), entre otros, permitiendo avances en campos ambientales, industriales y médicos, conllevando a la mejora de las propiedades y estabilidad estructural de otros sistemas de mayor tamaño.

El término nanomaterial se refiere a todo aquel que tiene un tamaño menor a 100 nm y mayor a 1 nm (por lo menos para los nanomateriales de una dimensión). Sus propiedades físicas y químicas son las que les confieren especial atención en el momento de trabajar con ellos, en particular la química de su superficie, estructura molecular y atracción de otras moléculas. A nivel general se clasifican por su número de dimensiones (Nature, 2009) en una dimensión (pocos átomos, nanohilos, recubrimientos superficiales), dos dimensiones (nanotubos de carbono, películas, nanotubos orgánicos, nanocables, nanofibras, biopolímeros, nanoporos) y tres dimensiones (nanopartículas de masa química, fullerenos, dendrímeros, puntos cuánticos), o por su tamaño, en superficies nanotexturizadas, nanotubos y nanopartículas, y de primera y segunda generación (por el momento en que nacieron) (Cuadros *et al.*, 2017). Recientemente se ha hecho una clasificación en función de su elemento principal para los de tres dimensiones y se incluyen nanotubos de carbono y nanopartículas (metales como componentes principales) de elementos como el oro, la plata, o el dióxido de titanio (Rincón, 2018).

Las áreas en las que la nanotecnología juega un papel importante en medicina son la prevención, diagnóstico y terapia. Los usos de estos materiales están relacionados con eliminación de células cancerígenas haciendo uso de propiedades como el tamaño, forma y estructura espacial (Cheng *et al.*, 2020), dando especial atención al estudio de las propiedades morfológicas de este tipo de estructuras. Para el diagnóstico de enfermedades, la investigación ha estado enfocada hacia los nanotubos y nanocables para su utilización en nanosensores, nanoporos, nanocristales y puntos cuánticos, con especial atención hacia la detección de analitos y muestras (Fernandes *et al.*, 2021) para

detección de enfermedades como el cáncer, la diabetes, obesidad y otros. Su amplia versatilidad ha permitido dirigir la aplicación en otros campos como la biología, la agricultura, medio ambiente y alimentos, dadas sus propiedades ópticas y eléctricas para la transmisión de señales. En terapia se usan nanocápsulas, nanopartículas y nanoesferas, dendrímeros y nanovainas (Cuadros *et al.*, 2017) que tienen un efecto particular dependiendo la funcionalidad, especificidad y método de liberación.

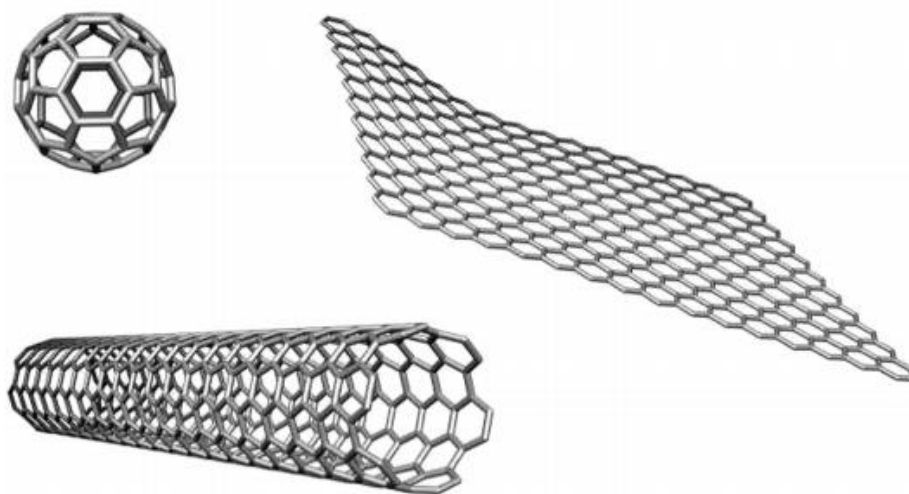
### 6.1.2. Fullerenos de nitruro de boro

El nitruro de boro (BN) es un compuesto cristalino formado a partir de boro (B) y de nitrógeno (N). Presenta dos formas alotrópicas, hexagonal y cúbica (Yajie Ying Wu, 2017). Los enlaces B-N poseen los mismos electrones de valencia y estructura del enlace C-C por lo que le permite encontrarse en formas similares a la estructura de grafito: wurzita romboédrica hexagonal (wz-BN) y zincblenda cúbica (zb-BN) (Palmer, 2011). La fuerza del enlace boro-nitrógeno y la estabilidad termodinámica de su estructura cristalina; además, de otras propiedades fisicoquímicas, lo convierten en un material idóneo en industria e investigación. Dentro de las principales aplicaciones de las estructuras fullerénicas, de tamaños que varían entre 0.7 nm y 1.4 nm, están, la administración de fármacos propios en el tratamiento de cáncer (Xu *et al.*, 2020), transporte de doxorrubicina (Omri & Bu, 2020), fotodegradación de antibióticos (Chin *et al.*, 2015), catalizador (Esrafilí & Nurazar, 2014) y sensores (Khan *et al.*, 2021).

Se define como fullereno, fulereno o fulleréense (Cuadros *et al.*, 2017) a los compuestos pertenecientes a la familia estructural  $C_{60}$ , son estructuras huecas en la que cada átomo de carbono posee un estado de hibridación  $sp^2$ . Este tipo de estructura ha llamado especial atención recientemente. En la **Figura 1** se muestran las configuraciones alotrópicas asociadas con los fullerenos derivados del átomo de carbono y que, dependiendo de la unión de los átomos da origen a formaciones tubulares, esféricas o elipsoidales (Martín, 2011).

El fullereno de nitruro de boro ha llamado la atención en años recientes. Estos compuestos, también llamados fulborenos (Pokropivny *et al.*, 2000) tienen alta estabilidad estructural y su funcionalidad es similar y en algunos casos mejor que los fullerenos de carbono (Li *et al.*, 2013). Aunque las similitudes en cuanto a estructura sean evidentes, las propiedades estructurales, físicas, químicas y eléctricas son diferentes (Pattanayak *et al.*, 2002), lo que ha abierto caminos a su estudio en áreas propias de la medicina, medio ambiente y nanomateriales. El fullereno en estado prístino (sin modificar) de fórmula  $B_{12}N_{12}$  contiene en su estructura 12 átomos de boro y 12 de nitrógeno con hibridación  $sp^2$  acoplado en forma de esfera con 8 caras hexagonales y 36 enlaces heteronucleares (Escobar, 2019) y alternancia entre los átomos de B y N, impidiendo la generación de enlaces homonucleares en esta

estructura. Las propiedades que hacen idóneo este material son la estabilidad térmica, química y estructural, resistencia a la oxidación, conducción térmica y aislamiento térmico (Gonzalez-Ortiz *et al.*, 2020), permitiendo así, tener nanocompuestos de nitruro de boro con aplicaciones enfocadas hacia energía, medio ambiente y salud.



**Figura 1.** Formas de las estructuras alotrópicas del carbono. Fullerenos de  $C_{60}$ , nanotubo de carbono de pared sencilla y grafeno (Martín, 2011).

### 6.1.3. Aplicaciones de los fullerenos de nitruro de boro

La estabilidad estructural y propiedades electrónicas, químicas y térmicas permiten que estos fullerenos sean usados en campos como las ciencias y la ingeniería. En la **Tabla 1** se muestran algunas de las principales aplicaciones de los fullerenos de nitruro de boro en años recientes.

**Tabla 1.** Algunas aplicaciones de los fullerenos de nitruro de boro en ciencia e ingeniería.

Aplicación	Descripción	Referencia
Transporte de fármacos	Se realizó el transporte de doxorrubicina a partir de fullerenos de nitruro de boro dopados con flúor, se analizó la adsorción de esta molécula y se identificó una fuerte interacción de van der Waals para fullerenos totalmente fluorados en composición $B_{12}N_{12}F_{12}$ . El estudio fue completamente computacional al nivel de teoría B3LYP/6-311G**.	(Kalika <i>et al.</i> , 2022)
Adsorbentes en	Comparación entre características como área	(Park <i>et al.</i> ,

agua	superficial, variabilidad estructural, resistencia mecánica/química, sitios reactivos, entre otras para la adsorción de compuestos químicos en agua como mecanismos para la eliminación de compuestos orgánicos e inorgánicos. Este estudio establece bases para el desarrollo de técnicas para el tratamiento de aguas.	2022), (Feng <i>et al.</i> , 2022)
Adsorción de ácido acetilsalicílico	Se analizó la adsorción de ácido acetilsalicílico y propiedades electrónicas de los complejos formados entre compuestos de BN en composiciones B <sub>28</sub> , B <sub>7</sub> N <sub>21</sub> , B <sub>9</sub> N <sub>19</sub> , B <sub>15</sub> N <sub>13</sub> y B <sub>17</sub> N <sub>11</sub> . Se identificó fisisorción, lo cual limita estos fullerenos como vehículos para el transporte de fármacos. El B <sub>7</sub> N <sub>21</sub> tiene una capacidad de adsorción adecuada para ser propuesto como nanovehículo molecular para administración y liberación. El estudio fue realizado de manera computacional con el uso de la DFT.	(Flores Bautista <i>et al.</i> , 2022)
Nanovehículos y almacenamiento	Se ha estudiado el mecanismo de movimiento de nanovehículos como transporte de fármacos sobre la superficie. Las simulaciones moleculares han sido del tipo dinámico, el estudio concluye que el BN funciona de manera adecuada como transportador, dada su movilidad. Este tipo de simulación también ha sido usado para aplicaciones en pilas de combustible y almacenamiento de hidrógeno mediante encapsulamiento sobre las nanoestructuras de BN.	(Dethan & Swamy, 2022; Vaezi <i>et al.</i> , 2022)
Adsorción de naproxeno	Predicción en el comportamiento de adsorción y estudio de la actividad antiinflamatoria del naproxeno en interacción con fullerenos de BN puro y de fosforo de boro. Se obtuvieron parámetros ópticos y electrónicos que permiten analizar un aumento de la polaridad con un mejoramiento de solubilidad para sistemas de administración de fármacos en dispositivos biológicos.	(Cao <i>et al.</i> , 2021)

Como se observa en la **Tabla 1**, el nitruro de boro, en sus diferentes formas alotrópicas: hojas, fullerenos y tubos, ha sido ampliamente estudiado. En este apartado, apartados previos y subsecuentes se muestran otras de las muchas aplicaciones que ha tenido este nanocompuesto, bien sea en composiciones estequiométricas, no estequiométricas, con enlaces homonucleares o heteronucleares, dopados o sin dopamiento con otros átomos y, que han sido ampliamente enfocados hacia transporte

de fármacos y adsorción de diferentes compuestos orgánicos e inorgánicos. Como ya se discutió previamente, estos nanocompuestos son particularmente usados por la capacidad de adsorción y su alta estabilidad termodinámica y química.

## 7. Objetivos

### 7.1.1. *Objetivo General*

Caracterizar la interacción entre el fullereno de nitruro de boro  $B_{12}N_{12}$  e isómero y las nucleobases del ADN (citosina, adenina, guanina y timina) mediante la simulación molecular.

### 7.1.2. *Objetivos Específicos*

- Obtener la posición geométrica óptima de interacción entre las nucleobases del ADN y el BNF e isómero modificado con enlaces homonucleares a partir del criterio de mínima energía.
- Obtener las propiedades estructurales y las propiedades electrónicas (distancia de enlace, carga eléctrica, diferencia de energía HOMO-LUMO, polaridad, potencial químico, función de trabajo y energía de adsorción) de los sistemas  $B_{12}N_{12}$  estructura prístina-nucleobases y  $B_{12}N_{12}$  isómero-nucleobases en fase acuosa y gaseosa.
- Evaluar la estabilidad estructural de los sistemas óptimos  $B_{12}N_{12}$  (prístino e isómeros)-nucleobases del ADN a través del análisis del espectro vibracional.

## 8. Hipótesis

La interacción entre las nucleobases y los fullerenos de nitruro de boro (prístino e isómero) es de tipo covalente (quimisorción), por lo que es viable usar a dichas estructuras modificadas como posibles transportadores de fármacos.

## 9. Capítulo 2

### 9.1. Antecedentes

En esta sección se presentan algunos de los estudios más significativos relacionados con el uso de fullerenos de nitruro de boro. Para cada una de estas revisiones se describe el tipo de investigación realizada, las estructuras estudiadas, el nivel de teoría utilizado y los principales hallazgos obtenidos. Estos análisis se tomarán como punto de partida para el análisis de los resultados obtenidos en esta investigación. Adicionalmente, en las secciones 2.2, 2.3 y 2.4 se presenta un resumen corto de los elementos conceptuales básicos relacionados con química computacional, DFT y propiedades electrónicas, sin profundizar completamente en el tema.

#### 9.1.1. Aplicaciones del fullereno de nitruro de boro

El BN en sus diferentes formas estructurales, es un compuesto con un alto potencial de investigación y en torno al cual diferentes institutos alrededor del mundo han llevado investigaciones recientes. Enseguida, se muestran los principales resultados en la evaluación de las propiedades estructurales, físicas y químicas del BN en algunas de estas investigaciones. El BN, en estado prístino ( $B_{12}N_{12}$ ) e isómeros modificados ( $B_{12}N_6C_6$  y  $B_6N_6C_{12}$ ) ha sido empleado en la adsorción de ifosfamida (Soltani *et al.*, 2020), esta investigación (llevada a cabo de manera computacional, con el enfoque de la DFT) se desarrolló en condiciones de vacío y uso de agua como solvente, se identificó que la ifosfamida (IFO) se adsorbe mediante quimisorción sobre el grupo fosforilo. Las energías de adsorción de IFO obtenidas fueron -1.27 eV para el BN en estado prístino, -1.86 eV para el  $B_{12}N_6C_6$  y -1.99 eV para  $B_6N_6C_{12}$ , demostrando mayor estabilidad en el disolvente. Este estudio concluye que, dada la interacción de IFO con el BNF dopado en composición  $B_6N_6C_{12}$  es posible reducir su tasa de liberación en el medio en el que se desee utilizar, enfatizando, que los complejos fullereno-IFO poseen una alta estabilidad termodinámica, consecuencia de sus enlaces covalentes.

El transporte de hidroxiiurea (HU) también llamada hidroxycarbamida, y, utilizada como medicamento en el tratamiento del cáncer se estudió mediante estudios DFT con la aproximación del gradiente generalizado (Xu *et al.*, 2020). La adsorción del medicamento se analizó en función de la energía de intercambio-correlación para el ángulo de piramidización (PA, por sus siglas en inglés) y con el efecto del agua como disolvente, imitando de esta manera el comportamiento biológico humano.

La fuerza de adsorción se evaluó a partir del cálculo de energía de adsorción entre el BNF y la molécula de HU. Los valores obtenidos fueron -1.143 eV para un PA de  $9.75^\circ$  y de -0.666 eV para  $4.32^\circ$ , correspondientes a los sitios de adsorción. Se identificó que los sitios óptimos de adsorción de HU son los átomos de boro en los anillos de cuatro miembros. Al determinarse el tipo de adsorción en los sitios piramidales del BNF se identificó que la energía de adsorción está relacionada con el PA (siguiendo un comportamiento aproximado mediante una tendencia lineal). Las diferencias de energías HOMO y LUMO de los complejos BNF-HU son de 4.81, 4.69 y 4.67 eV para los fullerenos en estado prístino  $B_{12}N_{12}$ ,  $B_{24}N_{24}$  y  $B_{36}N_{36}$ , respectivamente. Este estudio indicó que la adsorción de HU se puede optimizar a partir del PA de las estructuras de BNF, concluyendo finalmente que, hay una alta interacción entre el fármaco y el BNF, confirmando el potencial del BNF como vehículo de administración de fármacos.

La metformina  $C_4H_{11}N_5$  como fármaco antidiabético que permite controlar la cantidad de glucosa en sangre fue estudiada mediante cálculos de DFT para comprender su comportamiento de adsorción en la superficie exterior de BNF en dos estados, puros (composición  $B_{12}N_{12}$ ) y dopados (composición  $B_{16}N_{16}$ ) (Ghasemi *et al.*, 2019). Los funcionales que fueron utilizados corresponden a B3LYP-D y PW91-D. Se hizo uso de GAUSSIAN-09 para llevar a cabo las optimizaciones geométricas, densidad de estados (DOS, por sus siglas en inglés), orbitales moleculares de frontera (FMO, por sus siglas en inglés) y orbital de enlace natural (NBO, por sus siglas en inglés). Los métodos B3LYP y PW91 fueron seleccionados teniendo en cuenta su fiabilidad y aplicabilidad en el estudio de diferentes nanoestructuras. Se obtuvieron parámetros termodinámicos como energía libre de Gibbs, entalpías y entropías y los espectros vibracionales IR tanto en fase gaseosa como en fase acuosa. Los resultados de esta investigación reflejan que el grupo NH presente en la estructura de metformina adsorbe químicamente el átomo de boro de los BNF estudiados. Se analizó que al añadir agua como solvente se aumenta la energía de adsorción para los fullerenos puros y también para aquellos fullerenos dopados con galio en composición  $GaB_{11}N_{12}$ . En el caso del dopaje con germanio ( $GeB_{11}N_{12}$ ) se aumenta la sensibilidad para la molécula en estudio, disminuyendo su energía de unión. El estudio concluye que el fullereno  $GeB_{11}N_{12}$  tiene un buen potencial para la determinación de metformina en estudios ambientales.

Un estudio reciente para el análisis de las interacciones de los fullerenos de  $B_{12}N_{12}$  sobre grafeno y nanohojas de nitruro de boro se realizó con la DFT (Carreto. E *et al.*, 2019). En este estudio, se utilizó la estructura en estado prístino e isómero modificado con enlaces homonucleares B-B, N-N, en estado acuoso y en fase gaseosa. Se calculó una energía de adsorción de -0.20 eV entre grafeno y el fullereno octaédrico  $B_{12}N_{12}$  en estado gaseoso y -0.79 eV en estado acuoso. El análisis de densidad electrónica se basó en identificar los puntos críticos del enlace

intermolecular y así definir las rutas de enlace. Dentro de las propiedades moleculares estudiadas están la diferencia de energía HOMO-LUMO ( $H_{L_{gap}}$ ) con un valor de 3.31 eV, reactividad química con un potencial químico electrónico  $\mu$  de -7.70 eV comparado con el dato del fullereno sin asociación alguna de -5.96 eV. De acuerdo con el valor de la función de trabajo de 1.66 eV para el fullereno en estado prístino y de 0.97 eV para el grafeno, se identificó que el nanocompuesto puede ser utilizado como candidato para sensor magnético o vehículo para el transporte de fármacos con mejores resultados en fase acuosa. Se concluye que un nanocompuesto puede ser utilizado en aplicaciones biológicas cuando las energías de adsorción se encuentran entre -0.03 eV y -0.21 eV para el estado gaseoso y entre -0.30 eV y -0.79 eV para el estado acuoso. De esta manera, existe la viabilidad de su uso como transportador en tejidos cutáneos y subcutáneos, abriendo así la posibilidad de un nuevo camino en la nanomedicina.

La clometina (CM) es un fármaco quimioterapéutico utilizado en el tratamiento contra el cáncer. Algunos de los tipos de cáncer en los cuales ha sido usado son el cáncer de próstata, linfosarcoma, leucemia, policitemia y carcinoma broncogénico. Una investigación llevada a cabo en Bangladesh utilizó la estructura prístina de  $B_{12}N_{12}$  y una estructura modificada con níquel (Ni-BN) para identificar la adsorción de CM, usando DFT y el espectro de frecuencias vibracionales para encontrar el punto de mínima energía en la Superficie de Energía Potencial (SEP) (Hossain *et al.*, 2021). De acuerdo con los cálculos computacionales llevados a cabo, se identificó que para el fullereno Ni-BN, la CM se adsorbe con una energía de -4.486 eV, incrementando así, la sensibilidad y reactividad de los nanocompuestos adsorbedores. Esta reactividad se ve determinada por el aumento en el valor del momento dipolar (1.29 D para el BN y 3.57 D para el Ni-BN). Los sitios óptimos de adsorción se determinaron a partir del potencial molecular electrostático (MEP, por sus siglas en inglés) identificándose puntos en los que las cargas positivas son atraídas por cargas electrostáticas negativas. Además, la energía HOMO se reduce con la adsorción de CM, al igual que la energía LUMO. En fase gaseosa se identificó una energía de adsorción de -0.127 eV para el BN en estado prístino y de -1.341 eV para el Ni-BN. Este estudio concluye que el fullereno de Ni-BN es un candidato para el transporte de CM, dada la alta estabilidad de los complejos Ni-BN-CM en medio polar, favoreciendo de esta manera la aplicación de fármacos disueltos en agua.

En India, se ha realizado la exploración del comportamiento de adsorción de nucleobases de citosina y guanina sobre nanohojas de grafeno a partir de cálculos de la DFT (Madhumitha *et al.*, 2019). Las nanohojas se encontraban en estado prístino y algunas fueron modificadas con la adición de átomos de boro. Se analizaron las estabildades de cada una de las nanohojas, especialmente en aquellas que se le adicionaron los defectos sustitucionales, se calcularon las diferencias de energía, y la

densidad de estados. Los cálculos se efectuaron con el método SIESTA (Soler *et al.*, 2002) usando el funcional de intercambio-correlación GGA/PBE, se incluyeron las correcciones de dispersión de van der Waals para las interacciones de las dos nucleobases en las láminas de grafeno. Las energías de adsorción fueron de -0.636 eV, -0.360 eV, -0.616 eV y -0.458 eV para las cuatro posiciones analizadas en el caso de la hoja de grafeno en estado prístino, y de -0.480 eV, -0.237 eV, -0.362 eV y -0.352 eV para el caso de la hoja con inclusión de átomos de boro. Estos valores de energía indicaron que se produce fisisorción. Este estudio permitió concluir que las nanohojas de grafeno puras y sustituidas por boro son nanoestructuras prometedoras para la adsorción de las nucleobases C y G.

Una investigación llevada a cabo en México, en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, tuvo como propósito el aporte de conocimiento para la mejora de la comprensión de la interacción de las nucleobases del ADN con hojas de nitruro de boro (hBNN) en estado prístino y modificado con enlaces homonucleares en dos fases: acuosa y gaseosa (Muñoz *et al.*, 2021). La estabilidad estructural y las propiedades energéticas se estudiaron a partir de la DFT. Las estructuras utilizadas para analizar la interacción fueron el  $B_{27}N_{27}H_{18}$ ,  $B_{30}N_{24}H_{18}$ ,  $C_5H_5N_5O$ ,  $C_5H_5N_5$ ,  $C_4H_5N_3O$  y  $C_5H_6N_2O_2$ . La configuración de mínima energía fue analizada a través de los cálculos de mecánica cuántica para la DFT y optimizada con el método de Heyd-Scuseria-Ernzerhof (HSEh1PBE). Se realizó la caracterización de los complejos mediante descriptores cuánticos, entre ellos, la diferencia de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ), energías HOMO y LUMO, potencial químico y función de trabajo. La energía de adsorción generada se cuantificó en -0.24 eV para hBNNs-G, -0.28 eV para hBNNs-C, -0.16 eV para hBNNs-A, -0.15 eV para hBNNs-T para la fase gaseosa respectivamente y -0.08 eV para hBNNs-G, -0.16 eV para hBNNs-C, -0.12 eV para hBNNs-A, -0.08 eV para hBNNs-T para la fase acuosa. Esto determinó fisisorción para la fase gaseosa y la fase acuosa, lo que indica una transferencia de carga intramolecular débil atribuida a la naturaleza de interacción entre las especies químicas. Para la estructura prístina, se identificó un potencial químico de -6.87 eV y una polaridad de entre 0.01 D y 4.97 D para la interacción respectiva. Las posiciones perpendicular y paralela de las nucleobases fueron las configuraciones geométricas más favorables, siendo los átomos de N los sitios preferenciales de adsorción. Para las estructuras con enlaces HM, se identificó quimisorción tanto en fase acuosa como gaseosa, cambiando el sitio preferencial de adsorción a los átomos de boro. Finalmente, la incorporación de defectos sustitucionales en las nanoplacas mejora los procesos de adsorción permitiendo su uso como vehículos de administración de fármacos dada la reducción en reactividad química, aumento en la función de trabajo y en la polaridad, por lo cual, se da una mejor transferencia intermolecular e intramolecular. Como hipótesis, se propone que estos enlaces homonucleares en las nanohojas de nitruro de boro pueden ser usados como posibles vehículos y sensores de administración de fármacos.

Con base en la revisión documental desarrollada, es claro que la investigación ha estado enfocada en el análisis de potenciales transportadores de algunos fármacos, sus estructuras y capacidad de adsorción. No obstante, la investigación en adsorción de nucleobases del ADN ha sido limitada.

### 9.1.2. *Métodos en química computacional*

La química computacional permite la obtención de información electrónica y estructural asociada con ciertos sistemas químicos. Mediante el uso de la química computacional es posible la obtención de propiedades de átomos, moléculas, y grandes sistemas con una complejidad estructural mayor (Young, 2001). Su importancia radica principalmente en su uso para la descripción de ciertas reacciones químicas o interacciones que, por diversos factores experimentales no se pueden analizar fácilmente o es imposible de que se desarrollen dentro de un laboratorio.

En química computacional existen diversas herramientas que permiten predecir y obtener las diferentes propiedades moleculares de los sistemas químicos; átomos, moléculas pequeñas y moléculas de mayor tamaño. Las herramientas disponibles para estos cálculos se distribuyen en las siguientes clases: mecánica molecular, cálculos *ab initio*, cálculos semiempíricos, cálculos del funcional de la densidad (DFT) y dinámica molecular (Szabo & Ostlund, 1996). La mecánica molecular permite obtener la energía de diversas moléculas mediante la optimización de la geometría, es decir, calculándose la geometría molecular. Los cálculos *ab initio* o “cálculos desde el principio” se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger, con su fundamento en la teoría física básica; se obtiene una energía y una función de onda. Estos cálculos *ab initio* o cálculos de estructura electrónica (Ohno *et al.*, 2018) son aquellos basados en leyes fundamentales sin suposiciones adicionales o inclusión de modelos, en contraste con los métodos semiempíricos. Al igual que los cálculos *ab initio*, los cálculos semiempíricos se basan también en la ecuación de Schrödinger mediante algunas aproximaciones. Los procedimientos utilizados se parametrizan con valores experimentales. Estos cálculos semiempíricos suelen ser más lentos que los de mecánica molecular pero más rápidos que los cálculos *ab initio*. Estos parámetros son obtenidos de manera experimental para el cálculo de las propiedades.

Los cálculos asociados con la mecánica cuántica se basan en el uso de las funciones de onda y de la ecuación de Schrödinger para su descripción directa a partir de la estructura electrónica (Hofer & de Visser, 2018); (Szabo & Ostlund, 1996). La ecuación de Schrödinger es la base de los cálculos DFT también. A diferencia de los

otros dos métodos, la DFT no calcula una función de onda convencional, sino que obtiene una distribución de electrones o función de densidad electrónica directamente. Por otra parte, la dinámica molecular simula el movimiento de moléculas alrededor de otras o la interacción de dos o más moléculas. Estas simulaciones y cálculos permiten obtener valores de energía de interacción enzima/sustrato o incluso simular reacciones químicas reales. Como se describió previamente, para cada una de estas herramientas, la predicción y obtención de propiedades moleculares de sistemas químicos (San Fabián & Casanova, 2008) se realiza a partir de la obtención de geometrías estructurales de mínima energía (Lewards, 2011), propiedades magnéticas, electrónicas y ópticas basadas en métodos matemáticos, física cuántica, física molecular y leyes del movimiento de moléculas.

Para la mecánica cuántica, las propiedades químicas se obtienen mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger para la función de onda. Los cálculos de la mecánica cuántica sí tienen en cuenta un operador hamiltoniano con un valor propio para cierta función de onda y cierto valor de energía. Algunas de las aproximaciones fundamentales de la mecánica cuántica son la aproximación de Born-Oppenheimer (Nasiri *et al.*, 2020; Verdaguer & Robert, 2013), Combinación Lineal de Orbitales Atómicos, y los métodos de Hartree-Fock (Schermann, 2008) que consiste en un método variacional. Dentro de los métodos semiempíricos se encuentran MINDO/3, AM1, y PM7 como los más representativos y que se encuentran implementados en programas como Gaussian, HyperChem, MOPAC o AMPAC.

Algunas de las propiedades que pueden ser obtenidas a partir de los cálculos de la mecánica molecular son geometría molecular, calor de formación, energías de enlace, momento dipolar, frecuencias vibracionales, orbitales moleculares, estados de transición, cargas eléctricas, entre otros (Shen & Yang, 2018). Los métodos de la mecánica molecular se basan en principios elementales de la física y fuerzas armónicas, como por ejemplo, la ley de Hooke. Las fuerzas moleculares se definen a partir de la energía potencial de las coordenadas espaciales de cada una de las moléculas, logrando obtener campos de fuerza (Shen & Yang, 2018) que logran determinar la energía molecular asociada con estabilidad, interacciones (Vanommeslaeghe *et al.*, 2014) y otras propiedades. Los modelos descritos no tienen en cuenta la contribución de los movimientos de los electrones dado que no usan operadores hamiltonianos ni tampoco funciones de onda molecular. Al ser un método no mecánico-cuántico las contribuciones se asocian con apertura y cierre de ángulos, estiramientos y contracciones de enlaces.

### 9.1.3. Teoría de los Funcionales de la Densidad

La Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) se basa en la resolución de la ecuación de Schrödinger para la densidad electrónica, siendo la energía una función de la densidad  $E(\rho)$  y siendo la densidad una función de la posición  $\rho(\vec{r})$ , garantizando así mejores resultados, comparado con el método de Hartree-Fock. La DFT parte del entorno de la mecánica cuántica con la realización de cálculos *ab initio* que permite calcular la estructura electrónica de los átomos, moléculas y sólidos (Sholl & Steckel, 2009).

Esta teoría permite utilizar la densidad electrónica de un sistema atómico como variable fundamental para el estudio de la función de onda de muchos cuerpos, se realiza un procedimiento variacional para la resolución de la ecuación de Schrödinger, minimizando la energía electrónica con respecto a la densidad electrónica (Kurth *et al.*, 2005). La DFT permite describir los orbitales de una partícula, con el objetivo de obtener su densidad electrónica (Friesner, 2005). La expresión generalizada de la energía, de acuerdo con la introducción de orbitales según lo sugerido por Kohn y Sham, se describe por la *Ecuación 1*, en la que  $T_s$ ,  $E_{ne}$ ,  $J$  y  $E_{xc}$  representan los funcionales de energía cinética del electrón, potencial de interacción núcleo-electrón, potencial de energía de interacción electrón-electrón y la energía de correlación e intercambio, respectivamente.

$$EDFT(\rho) = T_s(\rho) + E_{ne}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad (\text{Ecuación 1})$$

La energía de correlación e intercambio se define como la diferencia entre la energía exacta del sistema y la energía calculada de manera numérica a partir de todas las otras contribuciones. Esta energía, resultado de la interacción entre un electrón y su hueco de intercambio y correlación hace aproximaciones a su funcional. Estas aproximaciones se clasifican de acuerdo con la escalera de Jacob (Perdew & Schmidt, 2001). Las aproximaciones están relacionadas con acoplamiento de sistemas de electrones o el uso de otras aproximaciones generalizadas como GGA, LDA o LSDA (Crocombette & Willaime, 2020).

La Aproximación del Gradiente Generalizado (GGA, por sus siglas en inglés) consiste en suponer que en cada uno de los puntos del sistema, la energía de intercambio y de correlación depende de la densidad de este punto y sus gradientes. Se corrige la variación de densidad electrónica con la posición, garantizando mejores aproximaciones. La Aproximación de la Densidad Local (LDA, por sus siglas en inglés) define la energía de intercambio y correlación dependiente de la densidad electrónica local. La desventaja del uso de la LDA es la superposición de densidades electrónicas de átomos y cambios dentro de los núcleos. La Aproximación de la Densidad de Espín Local (LSDA, por sus siglas en inglés) se usa para moléculas que tienen capas abiertas o son próximas a disociación. La versatilidad de los funcionales de intercambio y de

correlación permiten obtener combinaciones entre ellos para mejoramiento de ángulos, distancias de enlace y energías (Pederson & Baruah, 2015).

Algunos métodos híbridos utilizan fracciones de intercambio exacto, ajustados en términos de los orbitales de Kohn-Sham, garantizando así el mejoramiento de cálculos de propiedades moleculares. Para esta investigación se usa el funcional híbrido HSEh1PBE elaborado por Heyd-Scuseria-Enzerhof (Heyd *et al.*, 2003) con capacidad de reproducir interacciones no covalentes, de dispersión y de largo alcance. Este funcional ha sido ampliamente usado para predicción y obtención de valores asociados con entalpías de formación, energías de adsorción, geometrías moleculares y frecuencias vibratorias y con mejores resultados comparado con el funcional híbrido PBE (Perdew–Burke–Ernzerhof) (Perdew *et al.*, 1996), además de que se encuentra disponible en el software de química computacional GAUSSIAN-09, aplicado en esta tesis.

#### 9.1.4. *Propiedades electrónicas*

Los descriptores cuánticos, basados en la teoría DFT expresan las propiedades electrónicas de moléculas y sus interacciones. Estos descriptores se generan a partir de la estructura electrónica de cada sistema molecular.

##### 9.1.4.1. *Brecha de energía HOMO-LUMO*

El primer descriptor cuántico analizado es la brecha de energía HOMO-LUMO que se calcula como la diferencia de energías entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO-*Highest Occupied Molecular Orbital*) y el orbital molecular de menor energía (LUMO-*Lowest Occupied Molecular Orbital*), esta diferencia da una idea del comportamiento electrónico del sistema, si la diferencia es mayor a 5 eV el sistema se comporta como aislante, para valores menores a 5 eV el comportamiento será de semiconductor. La expresión de cálculo es:

$$HL_{gap} = |E_{HOMO} - E_{LUMO}| \text{ (Ecuación 2)}$$

##### 9.1.4.2. *Potencial químico electrónico*

El potencial químico electrónico  $\mu$  se asocia con los cambios de energía del sistema con respecto al número de electrones  $N$  para un potencial externo de valor fijo, se relaciona con la capacidad que tiene un sistema electrónico para intercambiar densidad electrónica en un entorno fundamental. La tendencia que poseen los electrones a escapar se relaciona con la transferencia de carga electrónica asociada a un proceso químico. A mayor valor de potencial químico, la reactividad aumenta. Su cálculo se

aproxima en términos de potencial de ionización (I) y afinidad electrónica (A) del átomo o molécula como:

$$\mu = -\frac{I + A}{2} \quad (\text{Ecuación 3})$$

O, mediante el teorema de Koopmans (Koopmans, 1934) aproximado en función de los valores de energía de los orbitales de frontera:

$$\mu \approx \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (\text{Ecuación 4})$$

#### 9.1.4.3. Función de trabajo

La función de trabajo  $\phi$  representa la barrera de energía que debe ser superada para que un electrón sea arrancado del sistema o para moverlo desde el nivel de energía de Fermi al vacío (Bergveld *et al.*, 1998). Para fase líquida esta función se relaciona con la energía de naturaleza electrostática por orientación de dipolos moleculares. Es una propiedad esencial para el diseño y adaptación de materiales metálicos sobre bases electrónicas, las propiedades mecánicas se ven favorecidas por incrementos de la función de trabajo. Generalmente se mide la reactividad química global de acuerdo con:

$$\phi = E_{LUMO} - \mu \quad (\text{Ecuación 5})$$

Conociendo previamente los antecedentes asociados con el uso de fullerenos de nitruro de boro y los conceptos elementales básicos relacionados con química computacional y propiedades electrónicas, se establece la metodología y detalles computacionales a seguir para la prueba de la hipótesis que se plantea.

## 10. Capítulo 3

### 10.1. Metodología computacional

#### 10.1.1. Construcción de las estructuras

El primer paso para el desarrollo de esta tesis de investigación consistió en realizar la construcción de las estructuras que se trabajaron. Las estructuras son BNF de composición  $B_{12}N_{12}-36HT^1$  en estado prístino (P), isómero (I) de BNF con enlaces homonucleares B-B y N-N en composición  $B_{12}N_{12}-18HM^2$ , purinas:  $C_5H_5N_5O$  (G) y  $C_5H_5N_5$  (A); y pirimidinas:  $C_4H_5N_3O$  (C) y  $C_5H_6N_2O_2$  (T). El software utilizado para esta construcción fue ArgusLab<sup>3</sup>. Se obtuvieron las posiciones espaciales con coordenadas cartesianas para cada uno de los diversos átomos que conforman cada una de las moléculas en estudio. Para el BNF-I que se analiza deben ser consideradas las posiciones espaciales obtenidas a partir del BNF-P para analizar el grado de desorden molecular para la respectiva inclusión de los enlaces HM (Escobar, 2019). El grado de desorden químico se analiza en función de la composición química de cada una de las moléculas. Las nucleobases del ADN no requieren esta evaluación dado que en estas no se realiza ninguna variación particular en su composición o estructura.

#### 10.1.2. Elección del método y búsqueda de la posición de mínima energía

Las propiedades estructurales y electrónicas se calcularon por medio de la teoría del funcional de la densidad dentro de la aproximación del gradiente generalizado (DFT-GGA) (Dal Corso *et al.*, 1996), utilizando el funcional híbrido HSEh1PBE derivado del funcional de intercambio-correlación Perdew-Burke-Ernzerhof (Perdew *et al.*, 1996) (Sholl & Steckel, 2009), y el conjunto de bases de valencia dividida 6-311g(d,p) (Lewards, 2011). El funcional HSEh1PBE fue seleccionado por su capacidad de describir interacciones de largo alcance. Cada una de las estructuras construidas previamente fueron ingresadas a un proceso de optimización de la geometría. Esta optimización consiste en un proceso iterativo

---

<sup>1</sup> Enlaces heteronucleares

<sup>2</sup> Enlaces homonucleares

<sup>3</sup> ArgusLab. (n.d.). Consultado el 25 de octubre, 2021, de <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>

en el cual se obtuvieron las configuraciones espaciales para cada uno de los núcleos atómicos dentro de la SEP (Sutcliffe & Woolley, 2014). El objetivo de la optimización geométrica es obtener la configuración estructural de más baja energía.

Inicialmente, se realizó la optimización de cada una de las moléculas individuales: B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-36HT, B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-18HM, G-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O, A-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>, C-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O y T-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La búsqueda del punto de más baja energía (energía mínima) se obtuvo por medio de un barrido de multiplicidades fijando la carga del sistema como neutra (Q=0). Para un sistema químico la multiplicidad representa la cantidad de electrones desapareados de un átomo o molécula, sumando uno ( $M=2S_T+1$ ; donde  $S_T$  representa el espín total del sistema) (Krishnan *et al.*, 1980). Los cálculos para las estructuras básicas se llevaron a cabo con M=1 y M=3 para definir en cuál de las dos multiplicidades se estabilizó y se obtuvo el menor valor de energía. Para la fase de optimización se usó un criterio en el que la energía total fue minimizada hasta 10<sup>-8</sup> u.a, 10<sup>-4</sup> u.a para el umbral y 10<sup>-6</sup> u.a para las fuerzas RMS (Gilmore *et al.*, 2017).

Posteriormente se realizó la optimización geométrica para los complejos de BNF-P. Se seleccionaron entre 9 y 11 configuraciones iniciales como probables sitios de interacción para el BNF-P y las nucleobases considerando los grupos funcionales más reactivos para cada nucleobase; C: CO, NH<sub>2</sub>, NH, CH, A: CH, NH<sub>2</sub>, NH, CO, G: CH, NH, NH<sub>2</sub>, CO, y finalmente T: NH, CO, CH<sub>3</sub> y CH. Para cada una se evaluó adicionalmente una posición paralela y perpendicular. Se analizaron las interacciones a través del átomo de B, del átomo de N o de las caras hexagonales y/o cuadradas. Los complejos se construyeron en ArgusLab donde se obtuvieron las posiciones espaciales en coordenadas cartesianas. Se realizó la optimización y se obtuvo el respectivo valor de energía, utilizando el funcional híbrido HSEh1PBE y el conjunto de bases de valencia dividida 6-311g(d,p). Se registraron los valores de energía total obtenidos tanto en multiplicidad 1 como multiplicidad 3 y se obtuvieron las diferencias de energía  $\Delta E$  entre diferentes multiplicidades para cada posible interacción.

Se realizó el mismo proceso anterior para el BNF-I y cada una de las nucleobases, reportando el valor de energía total y diferencias de energía entre multiplicidades. Todas las optimizaciones se llevaron a cabo en GAUSSIAN-09.

### 10.1.3. *Análisis de propiedades estructurales y electrónicas*

Luego de la obtención de todas las energías de interacción entre las nucleobases y los BNF se seleccionó la configuración con el valor de energía mínimo de cada

grupo y para esta configuración se calcularon las propiedades estructurales y electrónicas (Gilmore *et al.*, 2017). El primer descriptor fue la energía de adsorción (EA) calculada como  $E_{adsorción} = E_{adsorbato-fullereno} - E_{adsorbato} - E_{fullereno}$ , donde  $E_{adsorbato}$  y  $E_{fullereno}$  son las energías totales de las nucleobases adsorbidas y de los sistemas fullerénicos y  $E_{adsorbato-fullereno}$  la energía de los complejos formados. Estas cuatro energías representan la interacción A-BNF-P, C-BNF-P, G-BNF-P, T-BNF-P y para el caso del isómero, A-BNF-I, C-BNF-I, G-BNF-I, T-BNF-I, respectivamente. Las distancias de enlace, energía, ángulos de enlace y momento dipolar se extrajeron de manera directa desde el archivo de salida (.out) generado por GAUSSIAN-09.

Para cada una de estas estructuras de mínima energía, se visualizó la distribución atómica de cargas dentro del visualizador GAUSS-VIEW, esta clasificación permitió identificar los valores HOMO y LUMO. La diferencia de energía o gap  $|LUMO-HOMO|$  se define como el valor absoluto de la diferencia de energía entre los orbitales de frontera y la ecuación que representa el cálculo es  $gap|LUMO - HOMO| = |E_{LUMO} - E_{HOMO}|$ . El momento dipolar químico representa el producto de las cargas y la distancia de separación entre ellas con una expresión  $M_d = q \cdot d$ , en esta ecuación  $q$  representa el porcentaje de las cargas compartidas atraídas por el átomo en cuestión y  $d$  corresponde a la distancia de separación.

El potencial químico electrónico ( $\mu$ ) (Boeyens, 2000) representa el tipo de respuesta en el número de electrones generado por la aplicación de un potencial externo, definido de acuerdo con la **Ecuación 3**, en esta ecuación  $I$  representa el primer potencial de ionización y  $A$  la afinidad electrónica, atribuidos al negativo de la energía del orbital HOMO y al negativo de la energía del orbital LUMO, respectivamente. De esta manera, el potencial químico electrónico se evaluó de acuerdo con la **Ecuación 4**. La propiedad en un sistema, asociada con bandas de conducción y con la energía mínima para arrancar un electrón de un material se denomina potencial de trabajo y está definida por la **Ecuación 5**. La obtención de este parámetro se basó en el análisis NBO (Natural Bond Orbital, por sus siglas en inglés) (Reed *et al.*, 1985) y permitió visualizar la estructura de Lewis natural de la forma más precisa posible dependiente de la función de onda y densidad electrónica de los orbitales (Galván *et al.*, 1988), adicionalmente, se complementa con el uso del potencial electrostático (Scrocco & Tomasi, 2007) para observar las zonas de cargas electropositivas y electronegativas.

Luego del cálculo de cada uno de los descriptores cuántico-moleculares para las configuraciones de menor energía de los complejos fullereno-nucleobases en los dos estados P e I se procedió a realizar nuevamente la optimización geométrica

para el isómero, en las siguientes condiciones: uso de agua como solvente, carga aniónica (negativa) y carga catiónica (positiva), tanto para la fase de gas como para la fase acuosa.

#### 10.1.4. *Espectro vibracional*

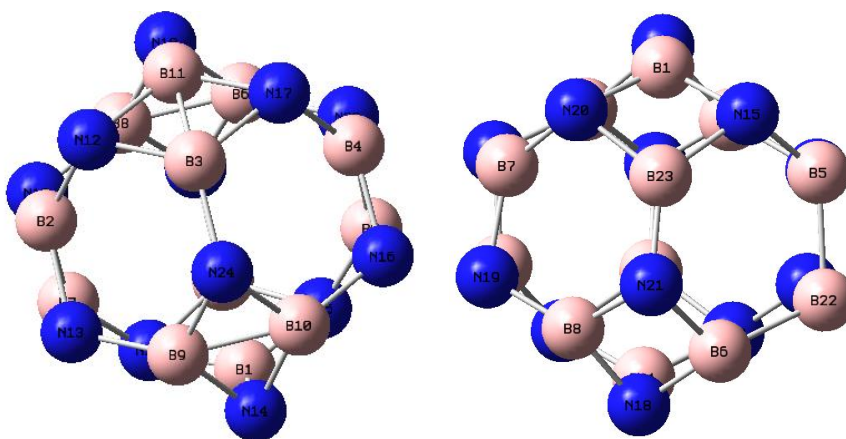
Los espectros vibracionales permitieron caracterizar los mínimos de energía con la simulación de los espectros infrarrojo (IR). Se realizó el análisis respectivo de los picos obtenidos y se determinaron las frecuencias de los modelos más estables. Esto correspondió a la aplicación de un criterio de la segunda derivada para determinar si el punto crítico encontrado por el algoritmo de optimización efectivamente es un mínimo dentro de la SEP. Los cálculos vibracionales fueron realizados dentro de la aproximación armónica para las estructuras de mínima energía. Estos espectros se obtuvieron para los complejos formados de mínima energía, cuatro para prístino-nucleobases, para isómero-nucleobases y los respectivos para las estructuras sin modificación; prístina, isómero, purinas y pirimidinas.

## 11. Capítulo 4

En este capítulo se presentan los resultados asociados con la optimización geométrica, propiedades estructurales, electrónicas y análisis de estabilidad estructural para los complejos fullerenos-nucleobases que se propusieron en los objetivos de esta tesis. Se realizó la búsqueda de los complejos de más baja energía de la interacción entre los BNF usados y las nucleobases del ADN. Luego de la evaluación de la energía mínima de adsorción de cada uno de los complejos fullerénicos se obtuvieron las propiedades estructurales y electrónicas como distancias de enlace, asociados con la estructura molecular, descriptores cuánticos como la diferencia de energía HOMO-LUMO, potencial químico  $\mu$ , función de trabajo  $\phi$ , análisis de electronegatividad, y espectros IR que presentan los modos vibracionales para el análisis de la estabilidad estructural.

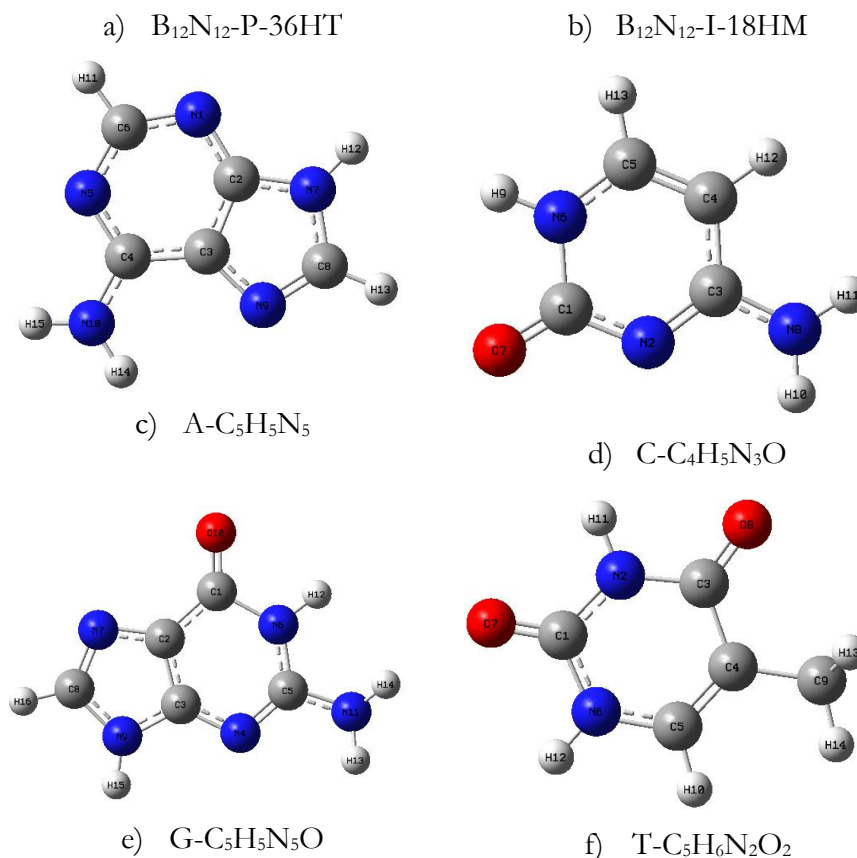
### 11.1. Resultados y discusión

La **Figura 2** muestra las estructuras utilizadas para el desarrollo de los cálculos de esta tesis. Se realizó la búsqueda de los complejos de más baja energía en los fullerenos de composición  $B_{12}N_{12}$ -36HT y  $B_{12}N_{12}$ -18HM y las nucleobases purinas G-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O y A-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>; y pirimidinas C-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O y timina T-C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Se realizó un barrido con cargas  $Q=0$  ( $M=1$ ,  $M=3$ ) tanto para el BNF-P y para el BNF-I y, para este último se analizó el comportamiento con carga  $Q=1 |e|$  ( $M=2$ ,  $M=4^4$ ) y  $Q=-1 |e|$  ( $M=2$ ,  $M=4$ ), todas las configuraciones se desarrollaron con multiplicidades  $M=2S_T+1^5$  para cada estructura. Con estas cargas y multiplicidades se aseguran valores de energía mínimos en cada una de las estructuras.



<sup>4</sup> En todas las simulaciones realizadas se identificó que para  $M=4$  el valor de energía es mayor que para  $M=2$  por lo que solo se reportó el complejo con menor valor de energía, es decir, en  $M=2$

<sup>5</sup> Con  $S_T$  el momento magnético del espín total



**Figura 2.** Estructuras para los archivos de entrada desarrolladas con ArgusLab. a) fullereno de nitruro de boro en estado prístino, b) fullereno de nitruro de boro modificado con enlaces homonucleares, c) adenina, d) citosina, e) guanina y f) timina. Azul: nitrógeno, rosa: boro, rojo: oxígeno, gris: carbono, blanco: hidrógeno.

Se llevó a cabo la optimización geométrica de las moléculas  $B_{12}N_{12}$  en estado prístino e isómero modificado y de las nucleobases del ADN (purinas: guanina y adenina, pirimidinas: citosina y timina) en fase gaseosa y en fase acuosa. Todos los cálculos electrónicos HSEh1PBE/6-311 g(d,p) fueron desarrollados con el software de química cuántica GAUSSIAN-09, para los cuales se definieron los valores mínimos de energía, tanto para las moléculas individuales como para los complejos fullereno-nucleobases con los sitios de interacción definidos. Para establecer un criterio de convergencia, se tuvo en cuenta un umbral mínimo de  $10^{-8}$  u.a para la energía total mínima y para las fuerzas RMS el umbral utilizado fue de  $10^{-6}$  Hartree/Bohr.

En la **Figura 2** se muestran los modelos iniciales optimizados a través del funcional HSEh1PBE/6-311 g(d,p) y se incluye al fullereno  $B_{12}N_{12}$  prístino ( $B_{12}N_{12}$ -36HT) y  $B_{12}N_{12}$  isómero con enlaces homonucleares ( $B_{12}N_{12}$ -18HM),

utilizados como adsorbedores y cada una de las bases nitrogenadas que corresponden a los adsorbatos.

Al analizar cada una de las estructuras de mínima energía, obtenidas mediante la optimización geométrica estructural se pudo observar que para el fullereno en estado prístino  $B_{12}N_{12}$  las distancias de enlace se encuentran en intervalos entre 1.43 y 1.49 Å para los enlaces B-N, y, para el isómero  $B_{12}N_{12}$ -18HM se obtuvieron distancias de enlace entre 1.41 y 1.52 Å para enlaces N-N, 1.42-1.47 Å para los enlaces B-N y 1.65-1.67 Å para los enlaces B-B. Las dimensiones del  $B_{12}N_{12}$  en estado prístino son 0.4337 nm para la dirección  $x$ , 0.4338 nm para la dirección  $y$ , y 0.4352 para la dirección  $z$ . Para el  $B_{12}N_{12}$ -18HM se obtuvieron dimensiones de 0.4020 nm para la dirección  $x$ , 0.4556 nm para la dirección  $y$ , y 0.4247 nm para la dirección  $z$ . En ambos casos analizados, las estructuras de los fullerenos son esféricas.

#### 11.1.1. *Adsorción de nucleobases del ADN por el fullereno de nitruro de boro en estado prístino*

Se realizó la optimización de la geometría molecular a través del método Heyd-Scuseria-Ernzerhof (HSEh1PBE), con el uso del orbital 6-311 g(d,p). Los resultados de la optimización geométrica para las moléculas con carga cero se presentan en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Energía total mínima de las nucleobases y fullerenos al nivel HSEh1PBE/6-311g(d). La optimización se desarrolló con carga neutra y multiplicidades 1 y 3 para cada molécula, generándose estabilidad en  $M=1$ .

Sistema	Energía total (u. a.)
Guanina $C_5H_5N_5O$	-542.14536191, $Q=0$ , $M=1$
Citosina $C_4H_5N_3O$	-394.62979584, $Q=0$ , $M=1$
Adenina $C_5H_5N_5$	-466.95381748, $Q=0$ , $M=1$
Timina $C_5H_6N_2O_2$	-453.79459713, $Q=0$ , $M=1$
$B_{12}N_{12}$	-955.32010386, $Q=0$ , $M=1$
$B_{12}N_{12}$ /con enlaces homonucleares B-B, N-N	-955.05044984, $Q=0$ , $M=1$

El análisis molecular de la interacción entre el BNF y su isómero modificado con enlaces homonucleares se estudió mediante cálculos de química cuántica computacional basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad dentro de la aproximación del gradiente generalizado (GGA). Para identificar la configuración electrónica de mayor estabilidad entre el BNF-P, el BNF-I y cada

una de las nucleobases se realizó la exploración entre 10 y 11 posiciones geométricas con una potencialidad de interacción dados los grupos funcionales más reactivos de cada una de las moléculas a adsorber. Se consideraron los grupos funcionales carbonilo (CO), amino (NH<sub>2</sub>), metilo (CH<sub>3</sub>) y CH, NH, distribuidos en cada de las bases nitrogenadas en cuestión. Algunas de las posiciones usadas fueron ubicaciones sobre anillos de 6 carbonos formando las caras hexagonales de cada fullereno.

Conociendo las estructuras optimizadas se procedió a establecer las posibles zonas de interacción en las que la nucleobase se une con la molécula de nitruro de boro. Para establecer estas zonas de interacción se usó el criterio propio con base en los grupos funcionales más reactivos de cada nucleobase. Para la citosina se analizaron los grupos funcionales CO, NH<sub>2</sub>, CH, para la adenina se analizaron el grupo CH, NH<sub>2</sub>, NH y CH, para la guanina los grupos CH, NH, NH<sub>2</sub> y CO y finalmente, para la timina los grupos funcionales CO, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> y CH. Adicionalmente, para cada uno de estos se incluyeron uniones en caras hexagonales y posiciones paralelas. Los resultados de las optimizaciones geométricas se muestran en las **Tablas 3, 4, 5 y 6**.

**Tabla 3. Citosina (C) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P).** Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d)

Geometría inicial	Energía total (u.a)
P1-Grupo CO – Átomo de N	-1349.99239318
P2- Grupo CO – Átomo de B	-1350.00443595
P3- Grupo NH <sub>2</sub> – Átomo de B	-1349.87446564
P4- Grupo NH <sub>2</sub> – Átomo de N	-1349.95373297
P5- Grupo NH – Átomo de B	-1350.00541922
P6- Grupo NH – Átomo de N	-1350.00542081* $\Delta E$ -(P5-P6) 0.04326 meV <sup>6</sup> (Q=0, M=1)
P7-Posición paralela	-1349.97329793
P8- Grupo CH – Átomo de B	-1350.00443595
P9- Grupo CH – Átomo de N	-1349.95244856

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

**Tabla 4. Adenina (A) – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P).** Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d)

P1-Grupo CH- Átomo de B	1422.33291156*
-------------------------	----------------

<sup>6</sup> Milielctronvoltios (10<sup>-3</sup> eV)

	$\Delta E$ -(P1-P9) 0.00082 meV (Q=0, M=1)
P2- Grupo CH- Átomo de N	-1422.18218959
P3- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de B	-1422.30210966
P4- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N	-1422.27717116
P5- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de B – Cara hexagonal	-1422.32970108
P6- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N – Cara hexagonal	-1422.32836273
P7- Grupo NH- Átomo de B	-1422.32951334
P8- Grupo NH- Átomo de N	-1422.33193847
P9- Grupo CH- Átomo de B – Cara paralela	-1422.33291153
P10- Posición paralela	-1422.32836140

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

**Tabla 5. Guanina (G)** – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d)

P1- Grupo CH- Átomo de B	-1497.51718788
P2- Grupo CH- Átomo de N	-1497.51716512
P3- Grupo NH- Átomo de B	-1497.51919152
P4- Grupo NH- Átomo de N	-1497.51919010
P5- Grupo NH- Cara hexagonal	-1497.51969427* $\Delta E$ -(P5-P7) 9.80 eV
P6- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de B	-1497.47036429
P7- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N	-1497.51969382
P8- Grupo CO- Átomo de B	-1497.50002642
P9- Grupo CO- Átomo de N	-1497.51718763
P10- Posición paralela	-1497.51718860

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

**Tabla 6. Timina (T)** – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado prístino (P). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d)

P1- Grupo NH- Átomo de B	-1409.15163214
P2- Grupo NH- Átomo de N	-1409.15163280* $\Delta E$ -(P2-P5) 0.00653 meV (Q=0, M=1)
P3- Grupo CO- Cara hexagonal	-1409.11821426
P4- Grupo CO- Átomo de B	-1409.13875390
P5- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N	-1409.15163256
P6- Grupo CH <sub>3</sub> - Átomo de B	-1409.11961485

P7- Grupo CH <sub>3</sub> - Átomo de N	-1409.13912458
P8- Grupo CH- Átomo de B	-1409.12098001
P9- Grupo CH- Átomo de N	-1409.11738851
P10- Cara hexagonal	-1409.15163049

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

La energía de adsorción (eV) para cada una de las posiciones de mínima energía en fase gas se muestra en la **Tabla 7**.

**Tabla 7.** Energía de adsorción para los complejos fullerénicos de mínima energía en fase gas

Complejo fullerénico	Energía de adsorción [eV]
P6-C-P-NH-N	-1.51
P1-A-P-CH-B	-1.60
P5-G-P-NH-N	-1.48
P2-T-P-NH-N	-1.05

La **Tabla 7** presenta la energía de adsorción (EA; eV) entre el BNF-P y las nucleobases del ADN para fase gaseosa. En cada uno de los casos, la adsorción de cada nucleobase arrojó un valor de EA negativo, indicando que los procesos son exotérmicos y se produce quimisorción, teniendo en cuenta el valor numérico de energía obtenido. En esta fase gaseosa la adsorción produce la formación de enlaces químicos del tipo covalente entre el adsorbato y el adsorbente. Para el caso de la citosina, en fase gaseosa se obtuvo una energía de adsorción de 1.51 eV, la cual representa una alta afinidad entre esta nucleobase y el BNF-P. El sitio de preferencia de adsorción de menor energía corresponde al grupo funcional NH, para el cual, la distancia de enlace entre el adsorbato y el adsorbente es menor. Para la adenina se obtuvo una energía de adsorción de 1.60 eV, 1.48 eV para la guanina y 1.05 eV para la timina. En estas últimas nucleobases los sitios de mayor afinidad para la adsorción fueron el grupo CH y el grupo NH. La mayor EA se obtuvo para adenina, seguido de citosina, guanina y timina (A>C>G>T). Comparando con datos de literatura ([Madhumitha et al., 2019](#)), ha sido posible establecer comportamientos de quimisorción para cada una de las nucleobases al ser adsorbidas sobre nanosensores de óxido de zinc y grafeno (G: 1.70 eV, A: 1.58 eV, T: 1.46 eV, C: 1.43 eV), los valores aunque no son completamente cercanos sí se encuentran en órdenes de magnitud similares con respecto a los cálculos obtenidos en esta investigación.

Conociendo previamente las posiciones de interacción de mínima energía entre el fullereno de nitruro de boro y cada nucleobase, se procedió a establecer la

optimización geométrica con la adición de solvente agua. Los valores de energía mínima se muestran en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Valores de energía mínima de adsorción para las nucleobases con adición de solvente agua.

Nucleobase	Energía total (u.a)
C <sub>5</sub> N <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> -Timina	-453.82112009, Q=0, M=1 -453.71039129, Q=0, M=3 $\Delta E = 3.01$ eV
C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> -Adenina	-466.97973803, Q=0, M=1 -466.85929505, Q=0, M=3 $\Delta E = 3.28$ eV
C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O-Citosina	-394.66435502, Q=0, M=1 -394.54490559, Q=0, M=3 $\Delta E = 3.25$ eV
C <sub>5</sub> N <sub>5</sub> H <sub>5</sub> O-Guanina	-542.18597293, Q=0, M=1 -542.06411816, Q=0, M=3 $\Delta E = 3.32$ eV
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -Prístino	-955.33385259, Q=0, M=1 -955.18046289, Q=0, M=3 $\Delta E = 4.17$ eV
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -Isómero	-955.06497875, Q=0, M=1 -955.02283019, Q=0, M=3 $\Delta E = 1.15$ eV

De donde, se obtuvieron los descriptores cuánticos para cada una de las interacciones y se presentan en la **Tabla 9**.

**Tabla 9.** Distancia de enlace ( $l$ ; Å), gap de energía HOMO-LUMO ( $LH_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) y energía de adsorción en fase acuosa y fase gas ( $E_{\text{ad}}$ ; eV) de las nucleobases más el fullereno de nitruro de boro en estado prístino.

Sistema	( $l$ ; Å)	$HL_{\text{gap}}$	MD	$\mu$	FT	$E_{\text{ad}}/\text{gas}$	$E_{\text{ad}}/\text{acuosa}$
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -P-C	1.52	8.93	13.71	-4.46	2.09	-1.51	-1.41
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -P-A	1.59	9.06	8.92	-4.53	2.28	-1.60	-0.13
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -P-G	1.62	8.07	3.60	-4.04	2.61	-1.48	-0.05
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -P-T	1.57	9.21	10.96	-4.61	2.21	-1.05	-1.05

En la **Tabla 8** se indican los valores de energía mínima de adsorción para las nucleobases con la adición del solvente agua y en la **Tabla 9** se reporta la comparación entre los valores asociados con la EA para los complejos fullerénicos formados y que poseen el menor valor de energía de acuerdo con la optimización estructural realizada, para fase gas y acuosa. Al evaluar la capacidad de adsorción de las nucleobases sobre los fullerenos de nitruro de boro, se identifica que al incluir un medio de solvatación, en este caso el agua, el valor de energía de adsorción se reduce en el caso de la citosina, la adenina y la guanina, para la timina el valor permanece constante, no se ve afectada de manera significativa por la adición de agua como solvente. Al comparar los datos de EA para la citosina y para la timina se evidencia un comportamiento de quimisorción, dada su naturaleza orgánica con cadenas atómicas con formas de anillos simples. Para estas dos pirimidinas se espera que el comportamiento químico sea similar. Análogamente, las purinas guanina y adenina sufren una reducción en el valor de energía de manera significativo, pasando de mostrar quimisorción a evidenciar fisorción dados los valores de energía de adsorción obtenidos en este caso (-0.13 eV para la adenina y -0.05 eV para la guanina). En el caso de la adsorción física se encuentran involucradas las fuerzas de van der Waals, esencialmente en el enlace B-H con distancias de enlace de 1.59 y 1.62 Å para adenina y guanina, respectivamente y que provoca formación de capas multimoleculares en la interfaz adsorbato-adsorbente siendo un proceso reversible. Para el caso de la quimisorción evidenciada en la adsorción de la citosina y la timina, la formación de enlaces covalentes se da entre el oxígeno y el boro, separados por una distancia de 1.52 y 1.59 Å respectivamente.

En la **Tabla 10** se muestran los descriptores cuánticos para cada una de las moléculas de manera individual.

**Tabla 10.** Descriptores cuánticos individuales: energía HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ; eV), energía LUMO ( $E_{\text{LUMO}}$ ; eV), gap de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) para los fullerenos y nucleobases de mínima energía en fase gaseosa.

Sistema	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$HL_{\text{gap}}$	MD	$\mu$	FT
$B_{12}N_{12}\text{-P}$	-7.78	-1.22	6.58	0.05	-4.51	3.29
$B_{12}N_{12}\text{-I}$	-6.36	-2.77	3.61	0.50	-4.57	1.80
$C_5N_2H_6O_2\text{-T}$	-6.06	-1.41	5.19	4.19	-4.00	2.60
$C_5H_5N_5\text{-A}$	-5.93	-0.82	5.11	2.40	-3.38	2.56
$C_4H_3H_5O\text{-C}$	-6.25	-1.20	5.05	6.39	-3.72	2.52
$C_5N_5H_5O\text{-G}$	-5.68	-0.46	5.21	6.58	-3.07	2.61

**Tabla 11.** Descriptores cuánticos individuales: energía HOMO ( $E_{\text{HOMO}}$ ; eV), energía LUMO ( $E_{\text{LUMO}}$ ; eV), gap de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ; eV),

momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) para los fullerenos y nucleobases de mínima energía en fase acuosa.

Sistema	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$HL_{\text{gap}}$	MD	$\mu$	FT
$B_{12}N_{12}$ -P	-7.86	-1.25	6.61	0.07	-4.56	3.31
$B_{12}N_{12}$ -I	-6.43	-2.82	3.61	0.65	-4.62	1.81
$C_5N_2H_6O_2$ -T	-6.66	-1.60	5.06	6.16	-4.13	2.53
$C_5H_5N_5$ -A	-6.25	-1.22	5.02	3.42	-3.74	2.51
$C_4H_3H_5O$ -C	-6.63	-1.45	5.17	9.57	-4.04	2.59
$C_5N_5H_5O$ -G	-5.96	-0.95	5.02	9.51	-3.46	2.51

En las **Tablas 10** y **11**, se presentan respectivamente los valores de las propiedades electrónicas para cada una de las estructuras utilizadas: nucleobases y fullerenos. La obtención de cada propiedad permite evaluar cómo varían en el momento en que se produce la interacción entre ellas y la subsecuente formación de los complejos fullerénicos. El análisis de propiedades electrónicas se desarrolló tanto en medio acuoso como en fase gaseosa. En fase gas se identificó que el compuesto  $B_{12}N_{12}$  en estado prístino, tiene un valor de energía HOMO ( $E_{\text{HOMO}} = -7.78$  eV) mayor al de los demás compuestos, esto representa que al ser mayor este valor de energía, es un compuesto que posee una alta capacidad para ser donante de electrones, de manera similar, al tener un menor valor de energía LUMO de  $-1.22$  eV, su capacidad de aceptación de electrones también se incrementa. De las cuatro nucleobases analizadas, la que posee el menor valor de energía LUMO es la guanina ( $E_{\text{LUMO}} = -0.46$  eV), es decir, esta base nitrogenada tiene una alta capacidad para ser aceptor de electrones, seguida de la adenina ( $E_{\text{LUMO}} = -0.82$  eV), la citosina ( $E_{\text{LUMO}} = -1.20$  eV) y, en último lugar la timina ( $E_{\text{LUMO}} = -1.41$  eV). Al utilizar el agua como solvente, las propiedades electrónicas para las moléculas individuales se incrementan. El BN en estado prístino sigue manteniendo su mayor capacidad de donación de electrones ( $E_{\text{HOMO}} = -7.86$  eV) y para las nucleobases, aquella con mayor valor capacidad de donación es la timina ( $E_{\text{HOMO}} = -6.66$  eV) y la de menor capacidad de aceptación de electrones continúa siendo la guanina ( $E_{\text{LUMO}} = -0.95$  eV).

Al analizar los valores del gap  $|HOMO-LUMO|$ , es posible identificar que tanto el  $B_{12}N_{12}$ -36HT, el  $B_{12}N_{12}$ -18HT y las nucleobases poseen un comportamiento electrónico de aislantes. Sin embargo, al comparar los dos valores para los dos fullerenos es posible identificar que el valor es menor para el isómero ( $HL_{\text{gap}} = 3.61$  eV) comparado con el valor del BN en estado prístino ( $HL_{\text{gap}} = 6.58$  eV), esto permite dar una idea de que la incursión de los enlaces homonucleares en las estructuras reduce la diferencia entre los niveles de energía, aumentando así la capacidad conductora del material. En fase acuosa,

el comportamiento es similar, los valores no cambian de manera drástica, y el comportamiento de aislante prevalece. Adicionalmente, para cada una de las nucleobases el valor numérico disminuye, aumentando la capacidad de conducción, sin ser este significativo.

Comparando los sistemas individuales, el momento dipolar de cada molécula permite evidenciar la solubilidad de estos sistemas. Las moléculas que poseen un momento dipolar son moléculas polares y por ende, se disuelven en fluidos del mismo tipo. Un mayor momento dipolar indica que el compuesto se disuelve fácilmente en compuestos polares como por ejemplo el agua. El BNF en estado prístino posee valores de momento dipolar bajos (0.05 D para fase gas y 0.07 D para fase acuosa), lo cual permite inferir que este compuesto no se disuelve fácilmente en agua, al incluir los enlaces homonucleares dentro del fullereno, los valores de momento dipolar aumentan hasta 0.50 D y 0.65 D respectivamente, favoreciendo aún más la solubilidad de este compuesto. Las nucleobases, al tener valores altos de momento dipolar, se disuelven fácilmente en agua, y al ser adsorbidas en un medio acuoso, la solubilidad se incrementa de manera importante. En estos casos, las interacciones dipolo-dipolo entre el solvente y el disolvente son más débiles que las interacciones mediadas por enlaces de hidrógeno.

El potencial químico está relacionado con la tendencia de transferencia de cargas negativas en un sistema, en cada una de las moléculas que se analizan, existe la tendencia de producirse diferencias de potencial químico, garantizándose así, el transporte de cargas y difusión de materia entre dos concentraciones, esta propiedad se deriva de la capacidad de las sustancias para provocar reacciones dentro de su entorno, bien sea debido a procesos de liberación o absorción de energía. Por otra parte, la función de trabajo permite visualizar la capacidad de detección de un material o de un sistema, dependiendo de parámetros como la composición estructural y química, correlacionando propiedades químicas de superficie y de masa.

#### 11.1.2. *Adsorción de nucleobases del ADN por el isómero del fullereno de nitruro de boro con enlaces homonucleares*

Se establecieron los cálculos de optimización geométrica, análisis de espectro vibracional y descriptores cuánticos para los sistemas formados por el isómero de nitruro de boro BNI y las nucleobases del ADN. Estos resultados se obtuvieron en fase gas, fase acuosa, con carga neutral, catiónica y aniónica. Los resultados de las optimizaciones geométricas en fase gas para el isómero de  $B_{12}N_{12}$  y las nucleobases se presentan en las [Tablas 12, 13, 14 y 15](#). Teniendo en cuenta el objetivo de esta investigación, la cual está relacionada con la evaluación de la incorporación de enlaces homonucleares dentro de los

fullerenos de nitruro de boro, en esta parte se analizará cómo varían las propiedades electrónicas y estructurales asociadas con la interacción adsorbato-adsorbente para cargas neutra y posteriormente se comparará la variación para el caso aniónico y catiónico.

**Tabla 12. Citosina (C)** – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

Geometría inicial	Energía total (u.a)
P1-Grupo CO – Átomo de B	-1349.78324171* $\Delta E$ -(P1-P7) 0.023 meV (Q=0, M=1)
P2- Grupo CO – Átomo de N	-1349.75751826
P3- Grupo NH <sub>2</sub> – Átomo de N	-1349.68698332
P4- Grupo NH <sub>2</sub> – Átomo de B	-1349.70175181
P5- Grupo NH <sub>2</sub> – Átomo de N – Cara hexagonal	-1349.68504324
P6- Grupo NH <sub>2</sub> – Átomo de B – Cara hexagonal	-1349.74492017
P7- Grupo NH – Átomo de N	-1349.78324086** $\Delta E$ -(P1-P7) 0.023 meV (Q=0, M=1)
P8- Grupo NH – Átomo de B	-1349.73382571
P9- Grupo CH – Átomo de N	-1349.73382577
P10- Grupo CH – Átomo de B	-1349.73217649
P11 – Posición paralela	-1349.71215019

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

\*\* segundo menor valor de energía

**Tabla 13. Adenina (A)** – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

P1-Grupo CH- Átomo de B	-1422.01259902
P2- Grupo CH- Átomo de N	-1422.08592799
P3- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de B	-1422.00510615
P4- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N	-1422.06003529
P5- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de B – Cara hexagonal	-1422.03407535
P6- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N – Cara hexagonal	-1422.00799781
P7- Grupo NH- Átomo de B	-1422.09495344* $\Delta E$ -(P2-P7) 0.25 eV (Q=0, M=1)
P8- Grupo NH- Átomo de N	-1422.06031613

P9- Grupo CH- Átomo de B – cara hexagonal	-1422.01205407
P10- Posición paralela	-1422.04498735

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

**Tabla 14. Guanina (G)** – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

P1- Grupo CH- Átomo de B	-1497.25367253
P2- Grupo CH- Átomo de N	-1497.25703544
P3- Grupo NH- Átomo de N	-1497.24928225
P4- Grupo NH- Átomo de B	-1497.20137201
P5- Grupo NH- Cara hexagonal	-1497.20477469
P6- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de B	-1497.20136120
P7- Grupo NH <sub>2</sub> - Átomo de N	-1497.20415090
P8- Grupo CO- Átomo de B	-1497.22897266
P9- Grupo CO- Átomo de N	-1497.20361897
P10- Posición paralela	-1497.27964510* $\Delta E$ -(P2-P10) 0.62 eV

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

**Tabla 15. Timina (T)** – B<sub>12</sub>N<sub>12</sub>-Estado isómero (I). Interacciones al nivel HSEh1PBE/6-311g(d) en fase gas.

P1- Grupo NH- Átomo de B	-1408.93339823* $\Delta E$ -(P1-P3,P4) 0.041 meV (Q=0, M=1)
P2- Grupo NH- Átomo de N	-1408.93339663
P3- Grupo CO- Cara hexagonal	-1408.93339671**
P4- Grupo CO- Átomo de B	-1408.93339671**
P5- Grupo CO- Átomo de N	-1408.88643482
P6- Grupo CH <sub>3</sub> - Átomo de B	-1408.84897245
P7- Grupo CH <sub>3</sub> - Átomo de N	-1408.84635849
P8- Grupo CH- Átomo de B	-1408.88690021
P9- Grupo CH- Átomo de N	-1408.88755592
P10- Posición paralela	-1408.88516724

\* mayor estabilidad en esta condición de mínimo de energía

\*\* estas dos posiciones tienen el mismo mínimo de energía, segundo valor con respecto a P1

Previamente con la selección de las posiciones de mínima energía se llevó a cabo la optimización con carga positiva y carga negativa. Las energías mínimas totales de cada una de las nucleobases y del fullereno BNF-I con carga neutra, positiva y negativa se muestran en la **Tabla 16**.

**Tabla 16.** Energía total de las nucleobases en estado gaseoso y en estado acuoso para comportamiento catiónico y aniónico.<sup>+</sup>

Estructura	Energía en estado gaseoso [u.a]	Energía en estado acuoso [u.a]
Citosina-C <sub>4</sub> N <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O [Q=1, M=2]	-394.31949306	-394.42261524
Citosina- C <sub>4</sub> N <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O [Q=-1, M=2]	-394.60951415	-394.73247593
Adenina- C <sub>5</sub> N <sub>5</sub> H <sub>5</sub> [Q=1, M=2]	-466.66118168	-466.75234298
Adenina- C <sub>5</sub> N <sub>5</sub> H <sub>5</sub> [Q=-1, M=2]	-466.92006723	-467.03401237
Guanina-C <sub>5</sub> N <sub>5</sub> H <sub>5</sub> O [Q=1, M=2]	-541.87006788	-541.97280570
Guanina-C <sub>5</sub> N <sub>5</sub> H <sub>5</sub> O [Q=-1, M=2]	-542.11575701	-542.23159726
Timina-C <sub>5</sub> N <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> [Q=1, M=2]	-453.47682246	-453.58016797
Timina-C <sub>5</sub> N <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> [Q=-1, M=2]	-453.77727721	-453.89064773
Isómero-B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> [Q=1, M=2]	-954.76346199	-954.84108285
Isómero-B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> [Q=-1, M=2]	-955.11788394	-955.19985353

<sup>+</sup> Se llevaron a cabo las simulaciones con multiplicidad M=4 también para estos complejos, sin embargo se evidenció que la energía para esta multiplicidad fue mayor, comparada con la energía en multiplicidad 2.

Los descriptores cuánticos calculados para los complejos fullereno-nucleobases se muestran en la **Tabla 17**.

**Tabla 17.** Distancia de enlace ( $l$ ; Å), gap de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) y energía de adsorción en fase gas ( $E_{\text{ad}}$ ; eV) de las nucleobases más el fullereno de nitruro de boro en estado isómero.

Sistema	( $l$ ; Å)	$HL_{\text{gap}}$	MD	$\mu$	FT	$E_{\text{ad}}/\text{gas}$
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -C-I-(Q=0)	1.41	4.48	5.44	-3.87	2.24	-2.80
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -C-I-(Q=1)	1.45	3.44	13.21	-7.94	1.72	-12.19
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -C-I-(Q=-1)	1.46	2.51	4.24	0.41	1.26	-1.82
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -A-I-(Q=0)	1.55	3.60	7.35	-3.92	1.80	-2.07
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -A-I-(Q=1)	1.53	3.36	5.96	-7.92	1.68	-11.68
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -A-I-(Q=-1)	1.54	2.62	8.86	-0.04	1.31	-0.99
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -G-I-(Q=0)	1.56	4.23	4.10	-3.87	2.11	-2.28
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -G-I-(Q=1)	1.54	4.19	11.66	-7.30	2.09	-10.75
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -G-I-(Q=-1)	1.56	3.47	2.18	-0.29	1.73	-1.69
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -T-I-(Q=0)	1.44	4.31	2.95	-4.16	2.16	-2.40
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -T-I-(Q=1)	1.48	3.68	4.98	-8.21	1.84	-11.52
B <sub>12</sub> N <sub>12</sub> -T-I-(Q=-1)	1.47	3.06	2.42	-0.44	1.53	-1.27

Los descriptores cuánticos calculados para los complejos fullereno-nucleobases en fase acuosa se muestran en la **Tabla 18**.

**Tabla 18.** Distancia de enlace ( $l$ ; Å), gap de energía HOMO-LUMO ( $HL_{\text{gap}}$ ; eV), momento dipolar (MD; Debye), potencial químico ( $\mu$ ; eV), función de trabajo (FT; eV) y energía de adsorción en fase acuosa ( $E_{\text{ad}}$ ; eV) de las nucleobases más el fullereno de nitruro de boro en estado isómero.

Sistema	( $l$ ; Å)	$HL_{\text{gap}}$	MD	$\mu$	FT	$E_{\text{ad}}/\text{ac.}$
$B_{12}N_{12}\text{-C-I-(Q=0)}$	1.49	4.00	16.16	-3.84	2.00	-2.09
$B_{12}N_{12}\text{-C-I-(Q=1)}$	1.44	3.67	16.81	-5.20	1.84	-9.60
$B_{12}N_{12}\text{-C-I-(Q=-1)}$	1.76	3.35	12.72	-3.44	1.66	1.49
$B_{12}N_{12}\text{-A-I-(Q=0)}$	1.52	3.41	2.79	-4.54	1.71	-0.74
$B_{12}N_{12}\text{-A-I-(Q=1)}$	1.53	2.01	27.09	-5.49	1.01	-10.75
$B_{12}N_{12}\text{-A-I-(Q=-1)}$	1.56	3.15	9.67	-3.25	1.57	1.43
$B_{12}N_{12}\text{-G-I-(Q=0)}$	1.56	3.01	9.17	-4.39	1.55	-0.05
$B_{12}N_{12}\text{-G-I-(Q=1)}$	1.54	2.29	27.74	-5.39	1.15	-6.19
$B_{12}N_{12}\text{-G-I-(Q=-1)}$	1.56	3.36	10.24	-3.30	1.68	1.05
$B_{12}N_{12}\text{-T-I-(Q=0)}$	1.44	4.39	4.99	-4.18	2.19	-2.15
$B_{12}N_{12}\text{-T-I-(Q=1)}$	1.46	3.74	7.41	-5.32	1.87	-9.10
$B_{12}N_{12}\text{-T-I-(Q=-1)}$	1.46	3.33	7.44	-3.52	1.66	1.47

En la **Tabla 17** se presentan las propiedades estructurales y electrónicas para el isómero  $B_{12}N_{12}\text{-18HM}$  y la interacción con las nucleobases, y, en la **Tabla 8** se reportan las mismas propiedades para el caso prístino. Para la fase gaseosa, en estado neutral se obtuvieron valores de energía de adsorción de -1.51 eV para la citosina, -1.60 eV para la adenina, -1.48 eV para la guanina y -1.05 eV para la timina, al incursionar los enlaces homonucleares y llevar a cabo la optimización, se obtuvieron energías de adsorción de -2.80 eV para citosina, -2.07 eV para adenina, -2.28 eV para guanina y -2.40 eV para la timina. Comparando este parámetro electrónico, es posible evidenciar que la adición de los enlaces homonucleares dentro del fullereno conduce a un aumento en la energía de adsorción de cada nucleobase, es decir, el isómero modificado muestra mejor afinidad hacia las cuatro nucleobases analizadas.

En los cuatro casos, se evidencia quimisorción, con formación de enlaces covalentes entre las especies que conforman cada uno de los complejos fullerénicos. Para el caso acuoso la tendencia es similar, para la interacción con el fullereno prístino se obtuvieron las siguientes energías de adsorción: C: -1.41 eV, A: -0.13 eV, G: -0.05 eV y T: -1.05 eV, y para el fullereno modificado: C: -2.09 eV, A: -0.74 eV, G: -0.05 eV y T: -2.15 eV, en este caso los resultados muestran variaciones importante. En el caso de las dos pirimidinas estudiadas, la EA aumenta de manera significativa, favoreciendo la afinidad de este fullereno por estas dos bases nitrogenadas. En contraste, para las purinas; en el caso de la adenina esta aumenta su energía pero la guanina no varía, la energía de adsorción permanece en el mismo valor. Esto se debe principalmente a la

interacción química que se forma entre un hidrógeno y un átomo de boro del fullereno. Para las purinas se sigue identificando fisisorción y para las pirimidinas se observa quimisorción. Es viable utilizar el fullereno de nitruro de boro modificado con enlaces homonucleares para el transporte de nucleobases del ADN dentro de medios acuosos y en fase gaseosa. Esta nanoestructura puede ser usada como adsorbente.

Comparando las diferencias de energía HOMO-LUMO para cada sistema estas se encuentran entre 3.01 y 9.21 eV, es decir, todos los sistemas conformados por el fullereno modificado y las nucleobases se identifican como aislantes. Este comportamiento aislante se determina dados los efectos de unión por la incursión de los enlaces homonucleares B-B y N-N, reduciendo la capacidad de conducción de las estructuras estequiométricas. Las distancias de enlace mínimas se encuentran entre 1.49-1.52 Å para citosina, 1.52-1.59 Å para adenina, 1.56-1.62 Å para guanina y 1.44-1.57 Å para la timina. En estos sistemas con quimisorción, la estabilidad de los complejos se relaciona con los enlaces formados N-B y O-B en donde, el átomo de nitrógeno o de oxígeno dona un electrón de par solitario a uno de los átomos de boro de los fullerenos.

El momento dipolar como propiedad que indica la factibilidad de un sistema para solubilizarse en compuestos polares también es de suma importancia dentro de esta investigación. Para la fase gaseosa, se identifica que al incluir los enlaces homonucleares la solubilidad aumenta o disminuye dependiendo de la nucleobase que se adsorbe, para la citosina disminuye desde 13.71 D hasta 5.44 D, en el caso de la adenina disminuye desde 8.92 D hasta 7.35 D, para la guanina aumenta desde 3.60 D hasta 4.10 D y para la timina disminuye desde 10.96 D hasta 2.95 D. Estos datos permiten comprender que la solubilidad de los complejos fullerénicos formados por las nucleobases citosina, adenina y timina, se reduce, en tanto que la solubilidad de la guanina aumenta. Para el caso de los datos de momento dipolar en estado acuoso se identifican los siguientes valores C: 16.16 D, A: 2.79 D, G: 9.17 D y T: 4.99 D. En este caso acuoso, la solubilidad es mayor para la citosina y para la guanina, seguido de la timina y finalmente la adenina. En los cuatro casos se presenta solubilidad en agua de los complejos fullerénicos formados.

Al analizar la función de trabajo, se compara que en cada uno de los casos descritos para cada sistema (de adsorción con isómero) se obtuvo reducciones en este parámetro electrónico. Esto se relaciona con el aumento que se produjo en la energía de adsorción, como en cada caso la adsorción se dio químicamente, se espera que la función de trabajo sea menor. Para el caso de adsorción física o fisisorción, la función de trabajo aumenta. La función de trabajo permite dar información acerca de selección y adaptación de un material en cierta aplicación tecnológica o biológica, dados los valores de función de

trabajo obtenidos, los sistemas son candidatos prometedores para su uso en aplicaciones como sensores o transportadores de fármacos. Esto se debe a que al reducirse la reactividad química y la función de trabajo se produce un aumento de la polaridad y el mejoramiento de la conductividad eléctrica asociada con transferencia de cargas del tipo intermolecular o intramolecular.

De los complejos formados, aquel con una mayor reactividad química es el formado a partir de la adenina, se obtuvieron valores de potencial químico de -4.53 eV para el estado prístino, y, para el caso del isómero modificado el valor de potencial químico se redujo hasta -3.92 eV. Al comparar los valores para las cuatro nucleobases es posible identificar que la reactividad química disminuye con la incorporación de los enlaces homonucleares para el caso gaseoso y, para el caso acuoso aumentan.

#### 11.1.2.1. *Análisis de propiedades electrónicas para el caso aniónico y catiónico*

Previamente se han comparado las principales diferencias que se han producido en la adsorción de las nucleobases del ADN por el BN en estado prístino y modificado con enlaces homonucleares y ha sido posible identificar que para las purinas se produce fisisorción y para el caso de las pirimidinas se produce quimisorción. En este apartado se discutirán los valores de las propiedades estructurales y electrónicas para el isómero, tanto con carga positiva como con carga negativa, comparado con el caso neutral. El análisis se realizará para cada nucleobase.

**Citosina:** la adsorción de esta nucleobase viene determinada a partir de la interacción producida por el oxígeno del grupo cetónico y su unión a un átomo de boro del fullereno. La energía de adsorción para la citosina, usando el fullereno de BN con carga +1 es mayor (-12.19 eV) que para el caso neutral (-2.80 eV) y el caso con carga -1 (-1.82 eV). El complejo catiónico favorece la adsorción sobre la superficie del adsorbente. En los tres casos se produce adsorción química. En este caso, el enlace con mayor significancia, relacionado con la menor distancia de enlace corresponde a B-O. Para la fase acuosa, los valores de energía de adsorción varían hasta -2.09 eV para estado neutral, -9.60 eV para estado catiónico y 1.49 eV para el estado aniónico (en este último caso, el valor de energía indica que la nucleobase en estas condiciones no se adsorbe). De manera similar, se produce quimisorción en estas condiciones y el valor de energía es mayor para el estado catiónico. En fase gas se identifica que el complejo neutral y el complejo con carga positiva se comportan como aislantes, en tanto que el complejo con carga negativa se identifica como semiconductor. En fase acuosa, los tres complejos de mínima energía se comportan como aislantes. Al comparar el valor de momento dipolar, se evidencia un aumento significativo al incluir el solvente, la polaridad de los sistemas aumenta y por

ende la solubilidad en agua para cada uno de los sistemas. En fase gaseosa la reactividad química es mayor en el sistema con carga positiva, el cual se reduce con la adición de solvente, pero manteniendo el mayor valor dentro de la terna. La función de trabajo aumenta con la adición de agua a los sistemas analizados. De manera general se infiere que para la adsorción de citosina con el fullereno modificado con enlaces homonucleares las mejores condiciones de reacción son la inclusión de carga positiva y la adición de solvente agua al sistema reactivo.

**Adenina:** la adenina contiene un átomo de nitrógeno que cede un electrón al centro de un átomo de boro para la formación del enlace químico. Los valores de energía obtenidos indican que se produce una fuerte interacción asociada con una quimisorción en la superficie, entre el átomo pirrólico de N de la adenina y un átomo de B del fullereno. Similar a lo ocurrido con la citosina, la presencia de carga positiva favorece la adsorción de adenina tanto en fase acuosa como en fase gaseosa. Sin embargo, la adsorción se reduce con la presencia de solvente. La adición de agua favorece de manera significativa la polaridad y solubilidad de los sistemas formados y los fullerenos pueden ser solubilizados en medios con pH neutral. En fase gaseosa, una carga negativa genera un comportamiento de material semiconductor, y, para la fase acuosa se produce comportamiento semiconductor para el sistema con carga positiva. En los demás casos el comportamiento es de sistemas aislantes. La reducción de energía  $HL_{\text{gap}}$  en el sistema, debido a una transferencia de carga intermolecular desde el fullereno aumenta la conductividad del complejo fullerénico. Para la fase gaseosa se produce una mayor reactividad en el sistema con carga positiva, similar a la fase acuosa. En contraste, la reactividad entre las especies químicas aumenta con la presencia de agua (valores entre -3.25 eV y -5.49 eV). La función de trabajo de cada sistema se reduce en el momento de adicionar el solvente. Los enlaces de hidrógeno formados por adsorción física juegan un papel importante en la estabilización de sistemas biológicos, el enlace formado será N-H, con un nitrógeno de la estructura del fullereno.

**Guanina:** la naturaleza de purina de la guanina, similar a la adenina forma complejos con el fullereno de nitrato de boro debido a los átomos de N y de O presentes en los dos anillos de esta molécula, el pirrólico y el piridínico. El comportamiento neutral del complejo de mejor energía tiene una energía de -2.28 eV, es decir, ocurre quimisorción, con una distancia de enlace mínima de 1.56 Å entre el átomo de oxígeno y un átomo de boro de la estructura. Al adicionar agua al mismo complejo, la energía de adsorción se reduce hasta -0.05 eV, ubicándose en el rango de adsorción física, con una distancia de enlace mínima de 1.56 Å para el enlace formado entre el H de la guanina y un átomo de N del fullereno. En este caso, la estabilidad biológica de los complejos formados se debe a estos enlaces N-H formados, a partir del grupo funcional

amino ( $\text{NH}_2$ ). En fase gaseosa se identifica que la mayor energía de adsorción se produce para el caso catiónico (-10.75 eV), al igual que para el caso de adición de agua. El caso aniónico no se produce adsorción en fase acuosa. La reactividad química entre las dos especies químicas (-3.30 a -4.39 eV) aumenta con la adición de agua, en tanto que las funciones de trabajo también, relacionándose con la quimisorción que se produce en la mayoría de los complejos formados. De manera semejante, el momento dipolar aumenta de manera considerable (2.18 D a 11.66 D hasta 9.17 D a 27.74 D), garantizando la solubilidad de los sistemas formados en medios con agua. Se identificó que el complejo catiónico con adición de agua se comporta como semiconductor (2.29 eV), los demás complejos poseen comportamiento de aislantes (3.01-4.23 eV).

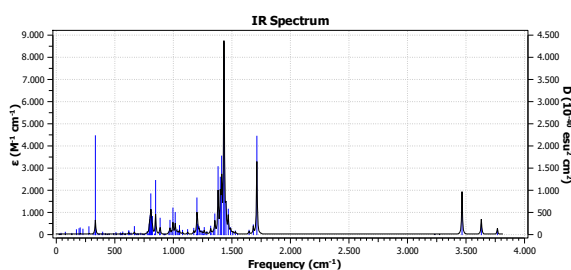
**Timina:** la siguiente pirimidina analizada es la timina, la estabilidad estructural de la adsorción de esta nucleobase es determinada por los enlaces químicos formados entre uno de los átomos de O de la T y un átomo de B del BNF. Las distancia de enlace son menores, comparadas con las de A y G, pero sí similares con las de C, esto dado la naturaleza semejante de ambas estructuras. Las distancias de enlace se encuentran entre 1.44 y 1.48 Å para el caso gaseoso y entre 1.44 y 1.46 Å para el caso acuoso. Las EA tanto en fase gaseosa como en fase acuosa se encuentran en el rango de quimisorción. Los enlaces formados son del tipo covalente, garantizando la mantención de la estructura inicial antes y después de la reacción química. La timina se adsorbe con la formación del enlace B-O como enlace principal, complementado con enlaces secundarios NH-N. La función de trabajo disminuye con la adición de agua, en contraste con el momento dipolar, el cual aumentó sustancialmente, permitiendo así una mejor solubilidad en medios polares. La reactividad química en este caso disminuye al inducir un solvente polar como el agua. Para la T todos los complejos formados tienen comportamiento aislante ( $HL_{\text{gap}}$  entre 3.06 y 4.31 eV para la fase gaseosa y entre 3.33 y 4.39 eV para la fase acuosa). El valor de EA para la T en fase acuosa indica que esta adsorción no se puede producir en estas condiciones.

En resumen, los resultados de la optimización geométrica y análisis estructural y electrónico permiten evidenciar que en ciertas condiciones de reacción, como carga catiónica o neutral se produce quimisorción para las nucleobases del ADN citosina, adenina, guanina y timina en la superficie de los fullerenos  $\text{B}_{12}\text{N}_{12}$  modificados con enlaces homonucleares. Dadas diversas condiciones revisadas y múltiples enlaces entre las nucleobases y el fullereno dan una idea del uso de esta nanoestructura como un candidato atractivo para adsorberlas. En cada caso, se pudo corroborar la hipótesis de la adsorción generada por la formación de los enlaces químicos entre los átomos de O y de N de los

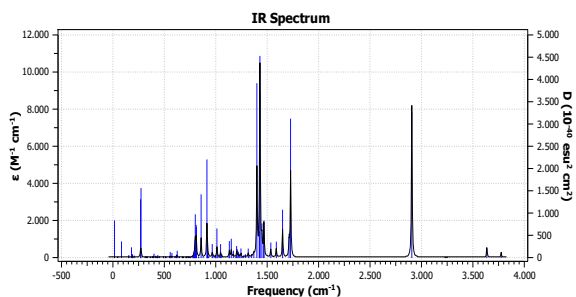
principales grupos reactivos de las moléculas adsorbidas y los átomos de B del fullereno. En los casos particulares en los que se identificó fisisorción, la estabilidad se relacionó con la formación de enlaces del tipo H-NH. Tanto en fase acuosa como en fase gaseosa los valores de energía de adsorción son similares entre las cuatro nucleobases para los casos neutral, catiónico y aniónico, respectivamente, con un mayor valor de energía de adsorción para el caso con carga positiva y nula adsorción para el caso negativo. Adicionalmente, como los valores de energía de adsorción en algunos casos no son lo suficientemente altos, los procesos de desorción se pueden llevar a cabo fácilmente, permitiendo así que estos fullerenos con enlaces homonucleares sean usados como adsorbentes de nucleobases y transportadores de fármacos a nivel biológico. Las estructuras con un menor potencial de ionización indican una menor energía para eliminación de electrones individuales, garantizando un aumento de afinidad electrónica, mejorando su aplicación como biosensores de ADN, estos biosensores pueden ser utilizados en sistemas biológicos para bioconocimiento a partir de señales ópticas y eléctricas. El desarrollo de biosensores electroquímicos depende de la integración de propiedades como el rendimiento y la selectividad del material desarrollado, esto determinado por los valores de función de trabajo de los complejos formados.

### 11.1.3. *Análisis de espectro vibracional*

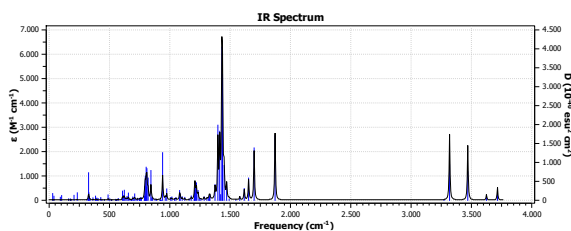
Los análisis de espectro vibracional de las posiciones de mínima energía para la interacción BNF-P y las nucleobases se muestran en la **Figura 3**.



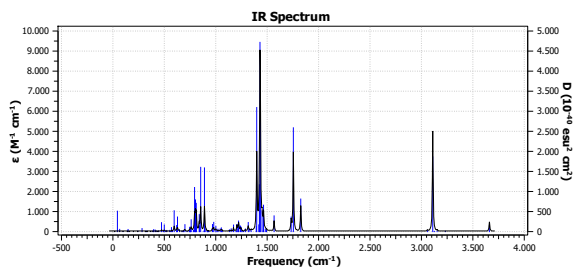
a) P1-A-P-CH-B



b) P6-C-P-NH-N



c) P5-G-P-NH-N

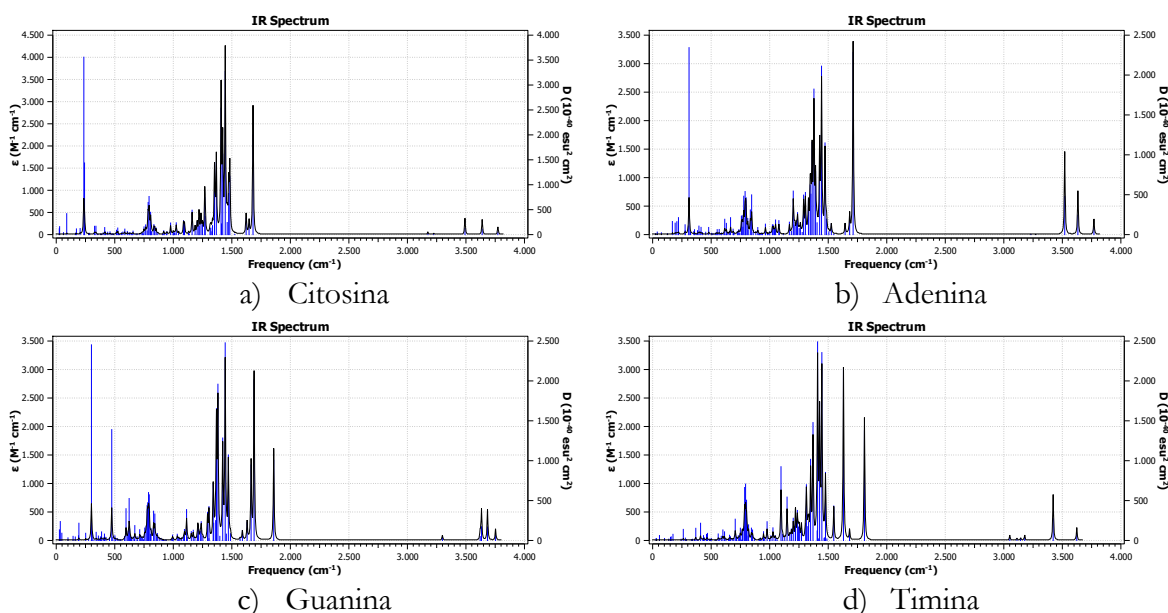


d) P2-T-P-NH-N

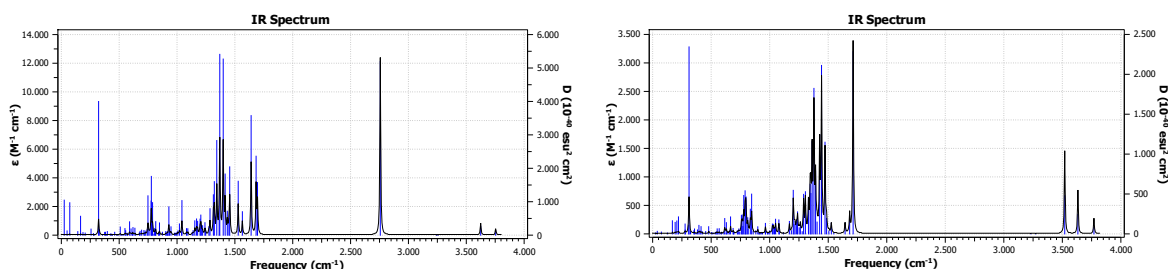
**Figura 3.** Análisis de espectro vibracional para los complejos fullereno-nucleobase de mínima energía en fase gas, a) complejo  $B_{12}N_{12}-C_5H_5N_5$ , b) complejo  $B_{12}N_{12}-C_4H_5N_3O$ , c) complejo  $B_{12}N_{12}-C_5H_5N_5O$  y d) complejo  $B_{12}N_{12}-C_5H_6N_2O_2$ .

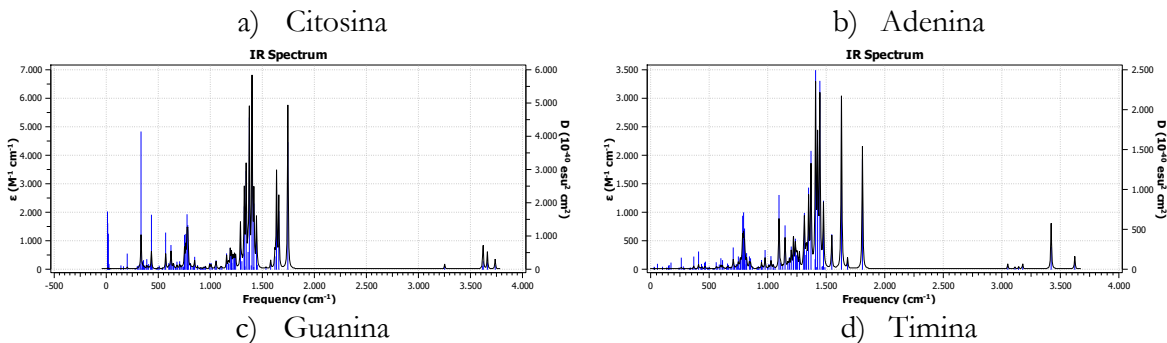
En las **Figuras 4-9** se muestran los espectros IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con las diferentes nucleobases analizadas. En cada uno se evaluaron diferentes condiciones de uso de solvente y fase gaseosa y las multiplicidades relacionadas para el tipo de carga que se estudió. La estabilidad estructural de todos los sistemas reportados se desarrolló a partir del análisis del espectro vibracional, realizado bajo la aproximación armónica.

Como se describe en la **Figura 3** y **Figuras 4-9**, se encontraron frecuencias positivas, garantizando así la estabilidad de cada modelo. De manera particular, la **Figura 3** describe el espectro vibracional para la interacción de la estructura prístina con las nucleobases en fase gas y carga neutral.

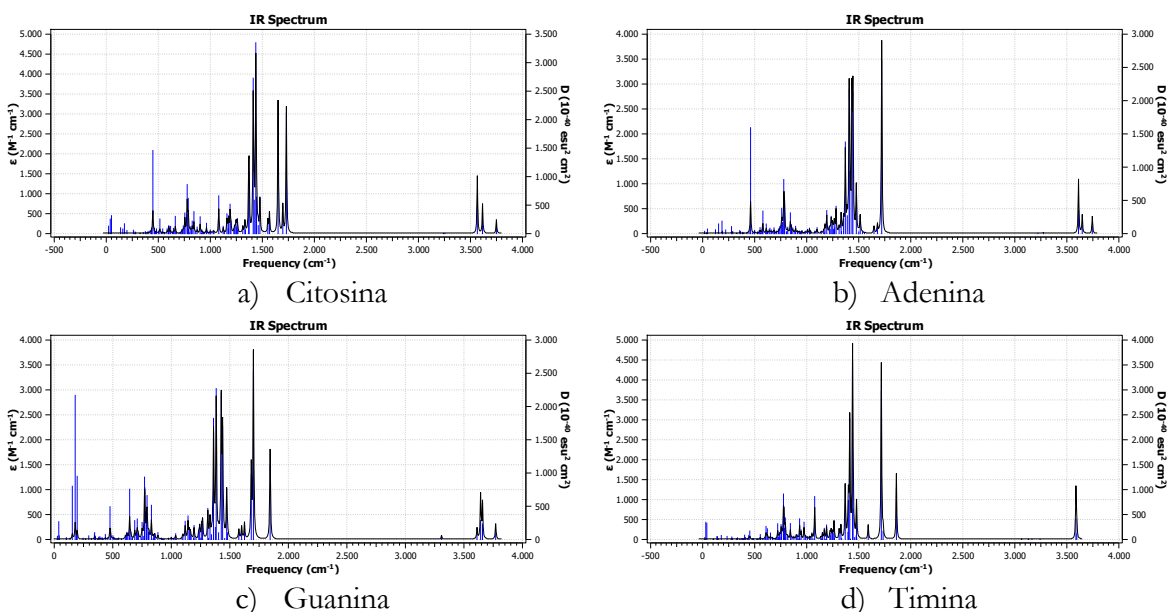


**Figura 4.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}-18HM$  con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase gaseosa y con carga neutral y multiplicidad 1.

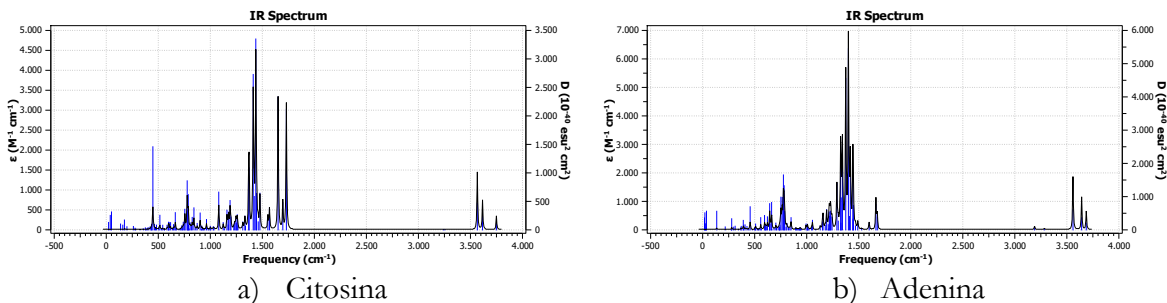


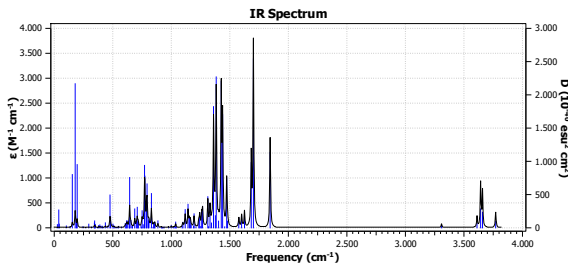


**Figura 5.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}$ -18HM con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase acuosa y con carga neutral y multiplicidad 1.

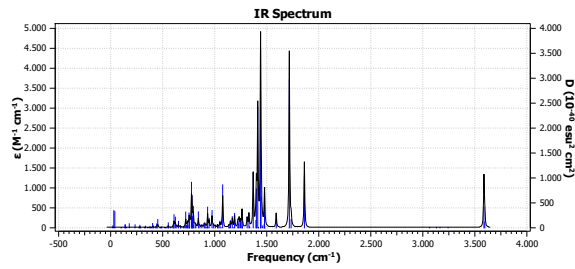


**Figura 6.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}$ -18HM con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase gaseosa y con carga catiónica y multiplicidad 2.



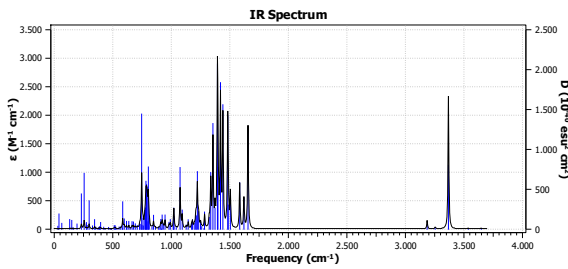


c) Guanina

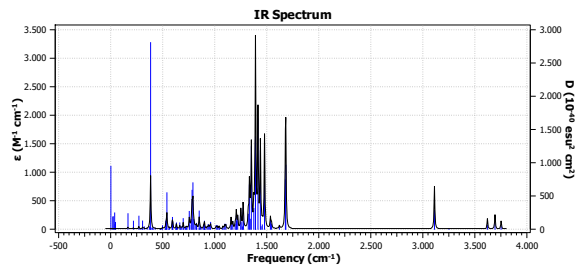


d) Timina

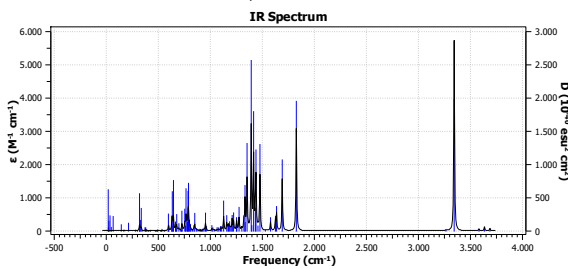
**Figura 7.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}$ -18HM con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase acuosa y con carga catiónica y multiplicidad 2.



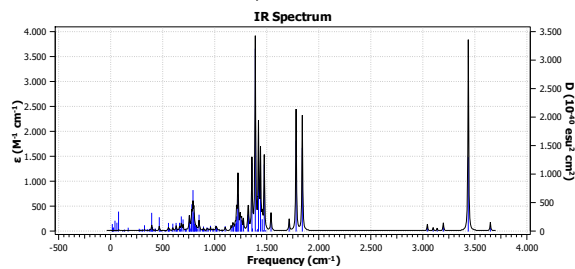
a) Citosina



b) Adenina

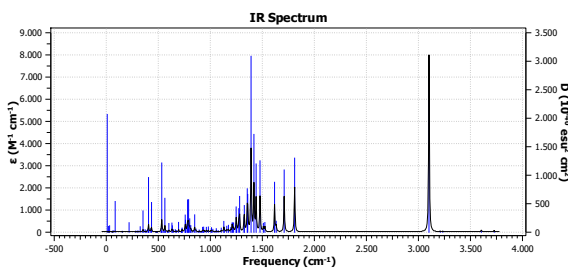


c) Guanina

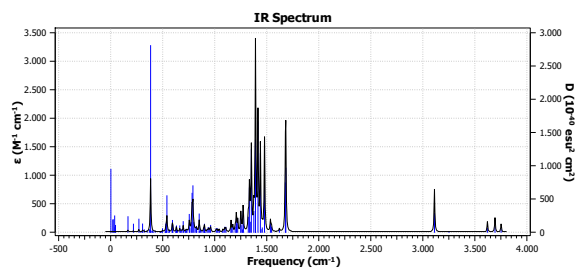


d) Timina

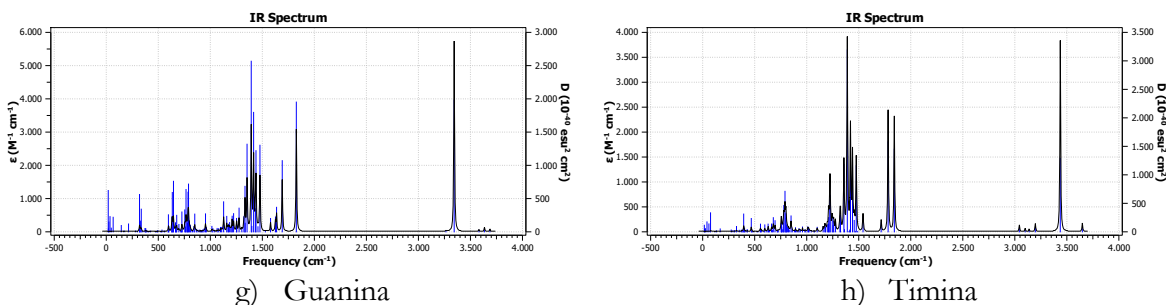
**Figura 8.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}$ -18HM con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase gaseosa y con carga aniónica y multiplicidad 2.



e) Citosina



f) Adenina



g) Guanina h) Timina

**Figura 9.** Espectro IR para los sistemas  $B_{12}N_{12}$ -18HM con a) citosina, b) adenina, c) guanina y d) timina, para fase acuosa y con carga aniónica y multiplicidad 2.

Para el caso de la interacción con adenina, los movimientos de estiramiento se dan entre  $\sim 750\text{ cm}^{-1}$  y  $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$ , con un pico máximo en  $\sim 1410\text{ cm}^{-1}$ , con un estiramiento asimétrico dado por los otros puntos cercanos máximos en  $\sim 1683\text{ cm}^{-1}$  y  $\sim 384\text{ cm}^{-1}$ , estas tensiones simétricas parciales se generan por algunas vibraciones de estiramiento que suceden en algunos de los enlaces B-O del complejo fullerénico. Para el caso de la citosina, se identifica un pico máximo en  $\sim 1400\text{ cm}^{-1}$  con una tensión asimétrica relacionada con otros dos picos menos estables en  $\sim 773$  y  $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$ , en este caso las tensiones se deben a la formación del enlace de superficie generado entre el átomo de B y el átomo de O de las especies químicas involucradas.

Para el caso de la guanina, el mayor pico se encuentra en  $\sim 1400\text{ cm}^{-1}$  mostrando un estiramiento simétrico. Para la timina, el pico máximo se encontró para  $\sim 1420\text{ cm}^{-1}$  evidenciándose un estiramiento simétrico. Para cada uno de los espectros IR se identifican algunos puntos clave relacionados con el tipo de enlace o de grupo funcional. Dependiendo de la naturaleza de cada nucleobase se identifica que el modo de vibración asociado con enlaces B-N tiene un valor de  $\sim 1430\text{ cm}^{-1}$ , enlace B-O con un valor de  $\sim 1500\text{ cm}^{-1}$ , grupo amino en una frecuencia de  $\sim 3500\text{ cm}^{-1}$ , enlaces N-N en frecuencias de  $\sim 1000$ - $1500\text{ cm}^{-1}$ , enlace B-B en  $\sim 800$ - $200\text{ cm}^{-1}$ , grupo amino  $NH_2$   $\sim 3300$ - $3100\text{ cm}^{-1}$ , grupo cetona en  $\sim 1710\text{ cm}^{-1}$ , grupo CH en  $\sim 2950$ - $2800\text{ cm}^{-1}$ , grupo CN en  $\sim 1250$ - $1000\text{ cm}^{-1}$ . Todos estos modos vibracionales corresponden a los grupos más representativos o grupos reactivos óptimos de interacción para las nucleobases del ADN.

En las **Figuras 4-9** el comportamiento de los espectros es similar, se producen variaciones principalmente en el coeficiente de absorptividad molar  $\epsilon$  y que es proporcional a la concentración de soluto absorbente para una solución o relacionado directamente con la luz que se absorbe a una determinada longitud de onda. Para esta investigación, estas variaciones se asocian directamente con

algunos ruidos presentes en el sistema o durante la interacción, concentración, presencia de solvente, y tipo de carga eléctrica.

## 12. Conclusiones

Se realizó el estudio de las propiedades estructurales y electrónicas de la interacción entre las nucleobases del ADN y fullerenos de nitruro de boro en composición  $B_{12}N_{12}$ -36HT y  $B_{12}N_{12}$ -18HM utilizando el funcional HSEh1PBE/6-311g(d,p) para obtener una descripción adecuada de los efectos de largo alcance dentro de la teoría DFT. Los complejos fullerénicos formados por la adsorción de las nucleobases sobre la superficie del fullereno muestra estabilidad estructural para cargas neutrales, aniónicas y catiónicas, tanto en fase gas como en fase acuosa. En fase acuosa se determinó una reactividad baja y una polaridad intermedia, al incluir el solvente, la reactividad química de las especies involucradas aumenta y la solubilidad de los complejos y de los fullerenos también. La conductividad de los complejos también aumenta, aunque en casi todos los escenarios analizados se obtuvo comportamiento de sistemas aislantes. Esto sugiere su viabilidad en aplicaciones como transporte de fármacos y/o biosensores, teniendo en cuenta también la función de trabajo que se relaciona con la factibilidad de diseño de un material para aplicaciones biológicas o electrónicas. Los enlaces homonucleares favorecen el incremento de propiedades estructurales y electrónicas para la adsorción de nucleobases del ADN, demostrando quimisorción dada por formación de enlaces covalentes entre los átomos de oxígeno de las purinas y pirimidinas que los contienen y un átomo de boro del fullereno. Para la adenina la adsorción generada fue física, con formación de enlaces NH-H y N-H entre adsorbato y adsorbente.

## 13. Referencias

- Bergveld, P., Hendrikse, J., & Olthuis, W. (1998). Theory and application of the material work function for chemical sensors based on the field effect principle. *Measurement Science and Technology*, 9(11), 1801–1808. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/9/11/003>
- Boeyens, J. C. A. (2000). Quantum potential chemistry. *South African Journal of Chemistry*, 53(2), 49–72.
- Cao, Y., Khan, A., Ghorbani, F., Mirzaei, H., Singla, P., Balakheyli, H., Soltani, A., Aghaei, M., Azmoodeh, Z., Aarabi, M., & Tavassoli, S. (2021). Predicting adsorption behavior and anti-inflammatory activity of naproxen interacting with pure boron nitride and boron phosphide fullerene-like cages. *Journal of Molecular Liquids*, 339, 116678. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116678>
- Carreto, E. J., Villanueva, S. M., Hernández, B. A., Cortés-Arriagada, D., & Chigo A, E. (2019). Interactions of B12N12 fullerenes on graphene and boron nitride nanosheets: A DFT study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 86, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.10.003>
- Cheng, D. B., Qiao, Z. Y., Xuan, L., & Wang, H. (2020). Recent advances of morphology adaptive nanomaterials for anti-cancer drug delivery. In *Progress in Natural Science: Materials International* (Vol. 30, Issue 5, pp. 555–566). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2020.09.002>
- Chin, C. T., Lee, S. W.-L., Sawhney, J. P. S., Ong, T. K., Kim, H.-S., Garcia, A. A., Bueno, H., Krittayaphong, R., Pocock, S. J., Nhan, V. T., Vega, A., & Yong, H. (2015). Characteristics and Outcomes of Medically Managed Patients With Non-St-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Insights From the Multinational Epicor Asia Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), A29. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(15\)60029-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(15)60029-8)
- Crocombette, J. P., & Willaime, F. (2020). Ab Initio Electronic Structure Calculations for Nuclear Materials. *Comprehensive Nuclear Materials: Second Edition*, 517–543. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.00658-5>
- Cuadros, M., LLanos, A., & Villegas, R. (2017). Nanotecnología en Medicina. In *UBO Health Journal* (Vol. 4). <https://doi.org/10.23854/07198698.20174morales44>
- Dal Corso, A., Pasquarello, A., Baldereschi, A., & Car, R. (1996). Generalized-gradient approximations to density-functional theory: A comparative study for atoms and solids. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 53(3), 1180–1185. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.53.1180>
- Dethan, J. F. N., & Swamy, V. (2022). Mechanical and thermal properties of carbon nanotubes and boron nitride nanotubes for fuel cells and hydrogen storage applications: A comparative review of molecular dynamics studies. *International Journal of Hydrogen Energy*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2022.05.240>

- Eksin, E., & Erdem, A. (2022). Fullerene modified single-use electrodes as a convenient biosensor platform for electrochemical monitoring of drug-DNA interaction. *Journal of Research in Pharmacy*, 26(4), 997–1006. <https://doi.org/10.29228/jrp.197>
- Escobar, J. C. (2019). “*Efecto Del Desorden Estructural En Las Propiedades Fisicoquímicas De Fullerenos*.” Tesis de Licenciatura. Ingeniería en Materiales - Facultad de Ingeniería Química BUAP.
- Esrafil, M. D., & Nurazar, R. (2014). Potential of C-doped boron nitride fullerene as a catalyst for methanol dehydrogenation. *Computational Materials Science*, 92, 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2014.05.043>
- Feng, L., Zhong, K., Majidi, H. S., Aallaei, M., & Andreevna Rushchitc, A. (2022). Advanced computational study of different boron nitride-based nanospheres for removal of organic contaminants from wastewater system. *Journal of Molecular Liquids*, 362, 119740. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119740>
- Fernandes, J. O., Bernardino, C. A. R., Braz, B. F., Mahler, C. F., Santelli, R. E., & Cincotto, F. H. (2021). (Bio)Sensing Materials: Quantum Dots. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822548-6.00017-0>
- Flores Bautista, M. C., Cortés-Arriagada, D., Shakerzadeh, E., & Chigo Anota, E. (2022). Acetylsalicylic acid interaction with Boron nitride nanostructures – A density functional analysis. *Journal of Molecular Liquids*, 355, 118980. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118980>
- Friesner, R. A. (2005). Ab initio quantum chemistry: Methodology and applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(19), 6648–6653. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408036102>
- Galván, M., Vela, A., & Gázquez, J. L. (1988). Chemical reactivity in spin-polarized density functional theory. *Journal of Physical Chemistry*, 92(22), 6470–6474. <https://doi.org/10.1021/j100333a056>
- Ghasemi, A. S., Ramezani, M., Soltani, A., & Mahon, P. J. (2019). Adsorption behavior of metformin drug on boron nitride fullerenes : Thermodynamics and DFT studies. *Journal of Molecular Liquids*, 275, 955–967. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.11.124>
- Gilmore, J., Islam, M., Duncan, J., Natu, R., & Martinez-Duarte, R. (2017). Assessing the importance of the root mean square (RMS) value of different waveforms to determine the strength of a dielectrophoresis trapping force. *Electrophoresis*, 38(20), 2561–2564. <https://doi.org/10.1002/elps.201600551>
- Gonzalez-Ortiz, D., Salameh, C., Bechelany, M., & Miele, P. (2020). Nanostructured boron nitride-based materials: synthesis and applications. *Materials Today Advances*, 8, 100107. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2020.100107>
- Hayat, A., Sohail, M., Hamdy, M. S., Taha, T. A., AlSalem, H. S., Alenad, A. M., Amin, M. A., Shah, R., Palamanit, A., Khan, J., Nawawi, W. I., & Mane, S. K. B. (2022). Fabrication, characteristics, and applications of boron nitride and their composite nanomaterials. *Surfaces and Interfaces*, 29, 101725. <https://doi.org/10.1016/J.SURFIN.2022.101725>

- Heyd, J., Scuseria, G. E., & Ernzerhof, M. (2003). Hybrid functionals based on a screened Coulomb potential. *Journal of Chemical Physics*, 118(18), 8207–8215. <https://doi.org/10.1063/1.1564060>
- Hofer, T. S., & de Visser, S. P. (2018). Editorial: Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Approaches for the Investigation of Chemical Systems – Recent Developments and Advanced Applications. *Frontiers in Chemistry*, 6, 357. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2018.00357/BIBTEX>
- Hossain, M. R., Hasan, M. M., Nishat, M., Noor-E-Ashrafi, Ahmed, F., Ferdous, T., & Hossain, M. A. (2021). DFT and QTAIM investigations of the adsorption of chlormethine anticancer drug on the exterior surface of pristine and transition metal functionalized boron nitride fullerene. *Journal of Molecular Liquids*, 323, 114627. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114627>
- Intermolecular Interactions. (2007). *Ideas of Quantum Chemistry*, 681–761. <https://doi.org/10.1016/B978-044452227-6/50014-4>
- Kalika, E. B., Katin, K. P., Kochaev, A. I., Kaya, S., Elik, M., & Maslov, M. M. (2022). Fluorinated carbon and boron nitride fullerenes for drug Delivery: Computational study of structure and adsorption. *Journal of Molecular Liquids*, 353, 118773. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118773>
- Khan, M. I., Aziz, S. H., Majid, A., & Rizwan, M. (2021). Computational study of borophene/boron nitride (B/BN) interface as a promising gas sensor for industrial affiliated gasses. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 130, 114692. <https://doi.org/10.1016/j.physe.2021.114692>
- Koopmans, T. (1934). Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica*, 1(1–6), 104–113. [https://doi.org/10.1016/S0031-8914\(34\)90011-2](https://doi.org/10.1016/S0031-8914(34)90011-2)
- Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., Pople, J. A., Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A. (1980). *Selfconsistent molecular orbital methods . XX . A basis set for correlated wave functions Self-consistent molecular orbital methods . XX . A basis set for correlated wave functions.* 650. <https://doi.org/10.1063/1.438955>
- Kurth, S., Marques, M. A. L., & Gross, E. K. U. (2005). Density-Functional Theory. *Encyclopedia of Condensed Matter Physics*, 395–402. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369401-9/00445-9>
- Lewards, E. G. (2011). Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. In Springer (Ed.), *Journal of Computational Chemistry* (2nd ed., Vol. 3, Issue 2). <https://doi.org/10.1002/jcc.540030214>
- Li, J., Xiao, X., Xu, X., Lin, J., Huang, Y., Xue, Y., Jin, P., Zou, J., & Tang, C. (2013). Activated boron nitride as an effective adsorbent for metal ions and organic pollutants. *Scientific Reports*, 3, 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep03208>
- Lozano, A., Rojas, A., García, F., Rivera, J., Vela, L., & Espinosa, M. (2008). *La Nanotecnología en México. Situación Actual.*
- Madhumitha, S., Nagarajan, V., & Chandiramouli, R. (2019). Adsorption behavior of cytosine

- and guanine nucleobases on graphyne nanosheets: A DFT study. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1163(June), 112514. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2019.112514>
- Martín, N. (2011). Sobre fullerenos, nanotubos de carbono y grafenos. *Arbor*, 187(EXTRA), 115–131. <https://doi.org/10.3989/arbor.2011.extran1117>
- Muñoz, A. D. O., Escobedo-Morales, A., Skakerzadeh, E., & Anota, E. C. (2021). Effect of homonuclear boron bonds in the adsorption of DNA nucleobases on boron nitride nanosheets. *Journal of Molecular Liquids*, 322, 114951. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114951>
- Nasiri, S., Bubin, S., & Adamowicz, L. (2020). Treating the motion of nuclei and electrons in atomic and molecular quantum mechanical calculations on an equal footing: Non-Born–Oppenheimer quantum chemistry. *Advances in Quantum Chemistry*, 81, 143–166. <https://doi.org/10.1016/BS.AIQ.2020.05.004>
- Nature. (2009). The different dimensions of nanotechnology. *Nature Nanotechnology*, 4(3), 135. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.24>
- Ohno, K., Esfarjani, K., & Kawazoe, Y. (2018). Ab Initio Methods. *Computational Materials Science*, 7–197. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56542-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56542-1_2)
- Omri, N., & Bu, Y. (2020). Azomethine ylide addition impact on functionalized [60]Fullerene and [60]Boron-Nitride: Anticancer Doxorubicin and Boronic Chalcone drugs binding characteristics with mono- and bis-nanocarriers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 196(July), 111277. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111277>
- Palmer, D. W. (2011). Electronic Energy Levels in Group-III Nitrides. *Comprehensive Semiconductor Science and Technology*, 1–6, 390–447. <https://doi.org/10.1016/B978-0-44-453153-7.00114-0>
- Palomino-Asencio, L. M. (2021). *Efecto de los Enlaces Homonucleares en el Fullerenos B12N12 sobre la Adsorción de Imidacloprid*. Instituto Tecnológico Superior de Zacapoaxtla.
- Park, Y.-G., Nam, S.-N., Jang, M., Min Park, C., Her, N., Sohn, J., Cho, J., & Yoon, Y. (2022). Boron nitride-based nanomaterials as adsorbents in water: A review. *Separation and Purification Technology*, 288, 120637. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.seppur.2022.120637>
- Pattanayak, J., Kar, T., & Scheiner, S. (2002). Boron-nitrogen (BN) substitution of fullerenes: C60 to C12B24N24 CBN ball. *Journal of Physical Chemistry A*, 106(12), 2970–2978. <https://doi.org/10.1021/jp013904v>
- Pederson, M. R., & Baruah, T. (2015). Self-Interaction Corrections Within the Fermi-Orbital-Based Formalism. *Advances in Atomic, Molecular and Optical Physics*, 64, 153–180. <https://doi.org/10.1016/BS.AAMOP.2015.06.005>
- Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters*, 77(18), 3865–3868. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865>
- Perdew, J. P., & Schmidt, K. (2001). Jacob’s ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. *AIP Conference Proceedings*, 577(1), 1.

<https://doi.org/10.1063/1.1390175>

- Pokropivny, V. V., Skorokhod, V. V., Oleinik, G. S., Kurdyumov, A. V., Bartnitskaya, T. S., Pokropivny, A. V., Sisonyuk, A. G., & Sheichenko, D. M. (2000). Boron nitride analogs of fullerenes (the fulborenes), nanotubes, and fullerites (the fulborenites). *Journal of Solid State Chemistry*, 154(1), 214–222. <https://doi.org/10.1006/jssc.2000.8838>
- Reed, A. E., Weinhold, F., Curtiss, L. A., & Pochatko, D. J. (1985). Natural bond orbital analysis of molecular interactions: Theoretical studies of binary complexes of HF, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, CO and CO<sub>2</sub> with HF, H<sub>2</sub>O, and NH<sub>3</sub>. *The Journal of Chemical Physics*, 84(1), 5687–5705. <https://doi.org/10.1063/1.449928>
- Rincón, M. (2018). *Nanomateriales, Nanopartículas y Síntesis verde*. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía. <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/191/209>
- San Fabián, E., & Casanova, J. F. (2008). *Cálculos computacionales (teóricos) de estructuras moleculares*.
- SCHERMANN, J.-P. (2008). Modelling. *Spectroscopy and Modeling of Biomolecular Building Blocks*, 1–57. <https://doi.org/10.1016/B978-044452708-0.50002-2>
- Scrocco, E., & Tomasi, J. (2007). The electrostatic molecular potential as a tool for the interpretation of molecular properties. *New Concepts II*, 95–170. [https://doi.org/10.1007/3-540-06399-4\\_6](https://doi.org/10.1007/3-540-06399-4_6)
- Shen, L., & Yang, W. (2018). *Molecular Dynamics Simulations with Quantum Mechanics / Molecular Mechanics and Adaptive Neural Networks Molecular Dynamics Simulations with Quantum Mechanics / Molecular Mechanics and Adaptive Neural Networks*. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b01195>
- Sholl, D. S., & Steckel, J. A. (2009). Density Functional Theory. A Practical Introduction. In Wiley (Ed.), *John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey*. <https://doi.org/10.1201/9781420045451>
- Sivaprakash, K., Induja, M., Gomathipriya, P., Karthikeyan, S., & Umabharathi, S. T. (2021). Single-step synthesis of efficient nanometric boron carbon nitride semiconductor for photocatalysis. *Materials Research Bulletin*, 134, 111106. <https://doi.org/10.1016/J.MATERRESBULL.2020.111106>
- Soler, M., Artacho, E., Gale, J. D., Garc, A., Junquera, J., Ordej, P., & Daniel, S. (2002). *Related content The SIESTA method for ab initio order-N materials simulation The SIESTA method for ab initio order- N materials*.
- Soltani, A., Tazikheh-Lemeski, E., & Javan, M. B. (2020). A comparative theoretical study on the interaction of pure and carbon atom substituted boron nitride fullerenes with ifosfamide drug. *Journal of Molecular Liquids*, 297, 111894. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111894>
- Sutcliffe, B., & Woolley, R. G. (2014). *The Potential Energy Surface in molecular quantum mechanics*. June. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-01529-3>
- Szabo, A., & Ostlund, N. L. (1996). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*.

- Vaezi, M., Nejat Pishkenari, H., & Nemati, A. (2022). Mechanism of the motion of nanovehicles on hexagonal boron-nitride: A molecular dynamics study. *Computational Materials Science*, 207, 111317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2022.111317>
- Vanommeslaeghe, K., Guvench, O., & Mackerell, A. D. (2014). *Molecular Mechanics*.
- Verdaguer, M., & Robert, V. (2013). Fundamentals, Principles, and Concepts of Molecular Magnetism and Spintronics. *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications*, 8, 131–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097774-4.00819-6>
- Xu, H., Tu, X., Fan, G., Wang, Q., Wang, X., & Chu, X. (2020). Adsorption properties study of boron nitride fullerene for the application as smart drug delivery agent of anti-cancer drug hydroxyurea by density functional theory. *Journal of Molecular Liquids*, 318, 114315. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114315>
- Yajie Ying Wu. (2017). *TRABAJO FIN DE GRADO Nanotubos de Nitruro de Boro: propiedades fisicoquímicas y potenciales aplicaciones*.
- Young, D. C. (2001). *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*. 381.

## 14. Divulgación

Los resultados de investigación de esta tesis fueron sometidos a evaluación en el **Simposio Universitario de Investigación en Química (SUQUI) 2022** para la presentación en formato póster, el cual se llevó a cabo entre el 14 y el 16 de septiembre de 2022 de manera virtual, desde la Ciudad de Medellín, Colombia.

## 15. Alcances

*Esta investigación abre el camino para futuros estudios de diseño y aplicación de materiales híbridos bioelectrónicos, utilizando la química de la superficie de los fullerenos de nitruro de boro como plataforma para la funcionalización con moléculas de interés biológico, como las nucleobases del ADN. Los resultados obtenidos indican que estos complejos pueden ser estables y reactivos en ambientes biológicos, lo que sugiere su potencial aplicación en áreas como la entrega de fármacos o la detección de biomoléculas. El incremento de la conductividad y de otras propiedades estructurales y electrónicas de los complejos mediante enlaces homonucleares abre la posibilidad de desarrollar materiales con propiedades específicas, según las necesidades de cada aplicación. En resumen, esta tesis proporciona información importante sobre la química y la reactividad de los complejos fullerenos-nucleobase, lo que puede ser útil para futuros avances en la creación de materiales híbridos con aplicaciones bioelectrónicas.*

*Algunas líneas de investigación derivadas de esta tesis son:*

- *Diseño y aplicación de materiales híbridos bioelectrónicos para aplicaciones biomédicas: biosensores y transporte de fármacos.*
- *Estudio de la interacción adsorbato-adsorbente entre BNF modificado con enlaces homonucleares y otras moléculas biológicas mediante simulación molecular.*