

Formación de α -aminoácidos en análogos de hielo interestelar. Aportes de la astroquímica computacional

Formation of α -amino acids in interstellar ice analogs. Contributions of computational astrochemistry

Yeljair Monascal*, Wilfred Espinosa Manrique[†], Valentín Villarreal[†], Claudia Chacón Gil, Larisa L. B. Bracco y María Paula Badenes*

Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, CCT La Plata-CONICET, Casilla de Correo 16, Sucursal 4, (1900) La Plata, Argentina. E-mail: yemonascal@inifta.unlp.edu.ar; mbadenes@inifta.unlp.edu.ar, [†]Ambos autores contribuyeron en igual medida.

Recibido 02/11/2021

Aceptado para publicación 27/11/2021

Resumen

Se conoce que el medio interestelar (ISM) contiene numerosas especies moleculares, varias de ellas de relevancia prebiótica. En este artículo, se revisan los aportes de la astroquímica computacional respecto de las posibles rutas de síntesis de aminoácidos y/o sus precursores en el ISM. En particular, se destaca el rol del agua como catalizador de los procesos de formación de glicina, alanina, serina y algunos aminoácidos ramificados. Adicionalmente, se incluye un análisis teórico del paso de deshidratación de α -aminoetanol en la ruta de Strecker que genera α -alanina. Se encontró que la reacción presenta una barrera de energía elevada, incluso en presencia de moléculas de agua.

Palabras clave: astroquímica, cálculos químico-cuánticos, α -aminoácidos, mantos de hielo interestelar, nubes moleculares

Abstract

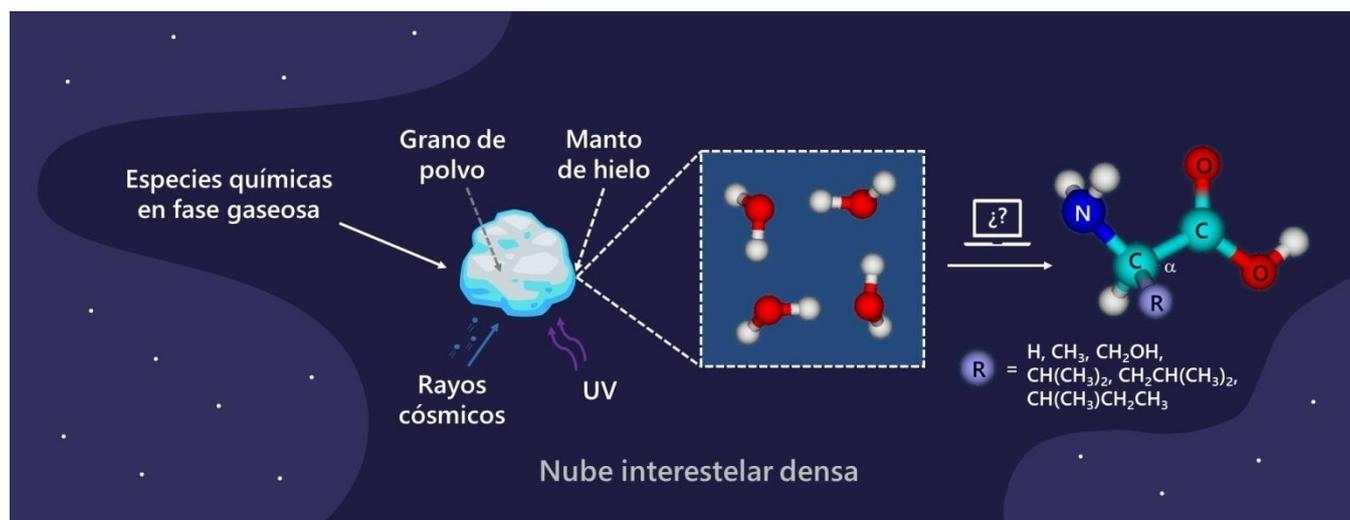
It is known that the interstellar medium (ISM) contains numerous molecular species, several of them of prebiotic relevance. In this article, the contributions of computational astrochemistry regarding the possible routes of synthesis of amino acids and/or their precursors in the ISM are reviewed. In particular, the role of water as a catalyst in the formation processes of glycine, alanine, serine and some branched amino acids is emphasized. Additionally, a theoretical analysis of the α -aminoethanol dehydration step in the Strecker synthesis of α -alanine is included. A high energy barrier was found for the reaction, even in the presence of water molecules.

Keywords: astrochemistry, quantum-chemical calculations, α -amino acids, interstellar ice mantles, molecular clouds

Highlights

1. Se plantean posibles rutas de síntesis de aminoácidos y/o sus precursores en el medio interestelar.
2. La astroquímica computacional permite evaluar la reactividad de especies químicas en el espacio.
3. Las moléculas de agua presentes en los mantos de hielo interestelar exhiben un efecto catalítico.
4. La deshidratación de α -aminoetanol presenta una barrera de reacción alta aún en presencia de agua.

Resumen Gráfico / Graphical Abstract



1. Introducción

La astroquímica es un campo de investigación interdisciplinario relativamente reciente que estudia los procesos químicos que ocurren en diferentes entornos astrofísicos. Para ello se emplean múltiples herramientas, incluyendo observaciones astronómicas, mediciones de laboratorio y modelado computacional. En el área observacional destacan los avances alcanzados en radioastronomía, los cuales han revelado un nivel de complejidad química en el Universo muy superior al pensado hasta hace solo unas pocas décadas.

Actualmente, se conoce la existencia de alrededor de 250 especies moleculares en el medio interestelar (interstellar medium, ISM) y circunestelar (circumstellar medium, CSM), y su número sigue en aumento [1]. En este contexto, resulta particularmente interesante la presencia de numerosas moléculas orgánicas complejas, muchas de relevancia prebiótica, identificadas en mayor medida en la profundidad de nubes moleculares gigantes de la Vía Láctea [2-4]. Estas regiones del ISM, también denominadas nubes moleculares densas, están constituidas principalmente por hidrógeno molecular con densidades típicas de $\sim 100\text{-}300\text{ H}_2\text{ cm}^{-3}$ y temperaturas cercanas al cero absoluto ($\sim 10\text{-}20\text{ K}$) [4,5]. Si bien las nubes de gas interestelar de este tipo se encuentran protegidas de la radiación estelar externa por partículas de polvo que representan un 1% de su masa, estas están expuestas a otras fuentes de energía tales como rayos cósmicos, así como a los fotones ultravioleta (UV) generados por las interacciones de este tipo de partículas [6,7]. Por otro lado, debido a su eventual colapso gravitacional, las nubes moleculares también albergan en su interior regiones de formación estelar que presentan densidades de $10^6\text{-}10^8\text{ H}_2\text{ cm}^{-3}$ y temperaturas sobre los 100 K [8]. La materia abiótica orgánica encontrada en cometas, meteoritos y otros cuerpos menores del Sistema Solar indica que, al menos, una parte de los compuestos orgánicos complejos generados en el espacio pueden sobrevivir a los procesos de formación de estrellas y discos protoplanetarios y terminar en la superficie de los planetas jóvenes [9]. Por lo tanto, el desarrollo de modelos de las reacciones químicas que ocurren en el ISM es de gran importancia ya que podría ayudar a comprender el origen de la vida.

En las nubes moleculares densas, los átomos y moléculas en estado gaseoso pueden acumularse y reaccionar sobre la superficie de los granos de polvo interestelares para formar un manto de hielo. Observaciones en el infrarrojo muestran que la especie

dominante en la fase de hielo es el agua, que se encuentra junto con otras moléculas pequeñas tales como CO, CO₂, CH₃OH, CH₄ y NH₃ [10]. Hoy se conoce que los mantos de hielo interestelar actúan como catalizadores y que algunas reacciones tienen lugar únicamente en sus superficies [11,12], lo que sugiere que estos podrían asistir la producción de moléculas prebióticas. De hecho, estudios experimentales han demostrado la formación de varios aminoácidos (incluyendo glicina, serina y alanina) a partir de hielos análogos a los del espacio interestelar bajo radiación UV [13] y, últimamente, de glicina (el aminoácido más simple) sin necesidad de radiación energética [14]. Del mismo modo, en los últimos años, numerosas investigaciones han estudiado estas reacciones desde un punto de vista teórico y computacional [15-30]. Este último enfoque se ha convertido en una herramienta muy útil que permite complementar y orientar los estudios experimentales, sobre todo teniendo en cuenta que las condiciones del ISM no son fáciles de reproducir en los laboratorios terrestres.

En este artículo, revisamos los aportes de la astroquímica computacional en la elucidación de los potenciales mecanismos de formación de α -aminoácidos en análogos de hielo interestelar mediante la aplicación de cálculos químico-cuánticos. En particular, describimos los métodos computacionales comúnmente empleados en estas investigaciones y presentamos los avances recientes relacionados a la posible generación de glicina, alanina, serina y algunos aminoácidos ramificados y/o sus precursores en el ISM, haciendo énfasis en el efecto catalítico del agua en estos procesos. Adicionalmente, incluimos un análisis teórico detallado sobre el segundo paso de la ruta sintética de Strecker [31] para generar alanina, la deshidratación de α -aminoetanol que conduce a la formación de etanimina, y evaluamos el efecto de una a tres moléculas de agua sobre la barrera de energía correspondiente.

2. Métodos Computacionales

La metodología empleada en estudios de astroquímica computacional se puede analizar desde dos perspectivas. Por un lado, se encuentran los métodos utilizados para caracterizar estructural y energéticamente a las especies involucradas en las reacciones estudiadas (reactivos, productos, intermediarios y estados de transición) y, por otro, el enfoque con el cual se aborda el papel del agua en las mismas.

Entre los métodos de optimización de geometrías moleculares y cálculos de energía, se emplearon en su mayoría los derivados de la teoría de los funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés). Sin duda, el preferido es el popular funcional híbrido B3LYP [32-34] acoplado a bases de Pople de diferente tamaño [35]. La extensión del conjunto de bases varía entre 6-31+G(d,p) [15,21,36] y 6-311+G(3df,2p) [36], reservando los de mayor tamaño para estimaciones de energía a partir de las estructuras previamente optimizadas. También se exploró el rendimiento de otros funcionales como B3PW91 [19,37], B3LYP [18,38] y más recientemente M06-2X [39,40]. En otros casos, las optimizaciones de geometría se realizaron mediante el método de Møller-Plesset de segundo orden, MP2, con bases de Pople como 6-31+G(d,p) [19,24,41,36] y con bases de Dunning aug-cc-pVTZ [26,30,42]. Luego, se realizaron estimaciones más precisas de la energía mediante cálculos a los niveles de teoría QCISD(T)/6-31+G(d,p) y G2(MP2) [36,43]. Otros autores consideraron que era necesario utilizar métodos compuestos de alto nivel como CBS-QB3 [44,45], G3B3 [46], G3(MP2)B3 [47], G4 [48] y G4(MP2) [17,19,22,49].

Además, en los casos donde se analizaron las reacciones desde el punto de vista dinámico, se realizaron simulaciones usando el programa general de dinámica química VENUS, acoplado con el paquete de teoría de estructura electrónica NWChem [50-52]. En otros casos, las simulaciones de dinámica molecular se llevaron a cabo mediante el código abierto denominado Gromacs [30,53] o empleando el programa CP2K [54,55].

Respecto de la evaluación del efecto del agua sobre la reacción, en general el manto de hielo se modeló considerando un número discreto de moléculas de agua (hasta cuatro en la mayoría de los trabajos) [56,57], modelos de agua helada [16] o clústeres

formados por 4, 8, 9 o 12 moléculas de agua [25]. Algunos autores además incluyeron un medio que permita contemplar los efectos de volumen. Para esto último, en algunos casos se empleó un modelo de continuo polarizable, PCM [15,28,58], en otros un continuo de tipo conductor polarizable, CPCM [17,59-61], una variante que emplea una superficie de isodensidad estática para la cavidad, IPCM [54,62], o se trató mediante un campo de fuerza de Amber [63]. Más recientemente, Kerkeni propuso un modelo realístico de hielo amorfo dopado con formaldehído [30]. En particular, se trataba de una porción en forma de paralelepípedo que contenía 219 moléculas de agua y 6 de formaldehído, que se mantuvo congelada durante todos los cálculos. Teniendo en cuenta los métodos descritos anteriormente, en este trabajo utilizamos el funcional M06-2X [39], combinado con el conjunto de funciones base 6-311++G(3df,3pd) [35] para obtener las geometrías moleculares y las frecuencias vibracionales armónicas de las especies involucradas en la reacción de interés. Este funcional se recomienda para estudios termoquímicos, cinéticos y de sistemas que involucran interacciones no covalentes, por lo que su uso resulta adecuado para modelar el efecto del hielo al incluir un número discreto de moléculas de agua. Adicionalmente, empleamos el modelo químico G4 [48] para lograr una mejor estimación de los valores de energía a partir de las estructuras y correcciones termoquímicas calculadas en el paso anterior, este procedimiento se indica como G4//M06-2X/6-311++G(3df,3pd). Para localizar los estados de transición, aplicamos el método de tránsito sincrónico Quasi Newton (STQN) [64], y posteriormente, verificamos su conectividad con reactivos y productos mediante el seguimiento de la coordenada intrínseca de reacción (IRC). Todos nuestros cálculos fueron llevados a cabo con el paquete computacional Gaussian 16, Revisión C.01 [65].

3. Formación de α -Aminoácidos en Análogos de Hielo Interestelar

Entre las posibles vías para la generación tanto de aminoácidos como de algunos de sus precursores, una de las más estudiadas es la ruta clásica empleada para su síntesis en laboratorio, conocida como síntesis de Strecker [31]. Esta síntesis permite la obtención del aminoácido a partir de un aldehído RCHO o de una cetona $R_1C(O)R_2$, donde R, R_1 y R_2 son cadenas laterales, y comprende diferentes pasos sucesivos. Los mismos pueden resumirse en: a) Adición de NH_3 a un aldehído o una cetona para generar el aminoalcohol correspondiente, b) Deshidratación del aminoalcohol anterior dando lugar a la formación de una imina, c) Reacción entre la imina y HCN produciendo el α -aminonitrilo relacionado y, en solución acuosa, d) Hidrólisis ácida del grupo nitrilo para dar el ácido carboxílico, vía el correspondiente intermediario amida. Otra posible ruta, que puede verse como una modificación de la síntesis de Strecker, es la conocida como reacción de Bucherer-Bergs [66,67]. La misma, incluye la reacción entre el α -aminonitrilo formado por pasos de tipo Strecker y CO_2 para originar un ácido carbámico N-sustituido que luego sufre un cierre de anillo intramolecular y un reordenamiento generando una hidantoína. También existen vías de reacción alternativas, como por ejemplo la dimerización de HCN, que genera cianometanimina, $NHCHCN$. Sin embargo, más allá de las reacciones estudiadas, es importante notar que en general se parte de especies de relevancia astroquímica debido a su alta abundancia en el ISM.

3.1. Glicina

Existen muchas dudas respecto de la formación de glicina, el aminoácido más simple, en condiciones interestelares ya que no se dispone de evidencia directa de su detección en el ISM. Por el contrario, se la pudo identificar en cometas y suele ser habitual su presencia en meteoritos [68-71]. Esto hace pensar que se origina en alguna de las reacciones orgánicas que ocurren en procesos que involucran agua en los asteroides. Sin embargo, la posibilidad de su existencia en el ISM dio lugar a diversas investigaciones tanto experimentales como teóricas. Una de las rutas más estudiadas corresponde a la síntesis de Strecker, en la cual para obtener glicina, se parte del aldehído metanal o formaldehído, H_2CO , como se puede ver en las reacciones (1)-(6)

de la Figura 1. Es interesante notar que todas las especies de partida en la síntesis de este aminoácido (formaldehído, cianuro de hidrógeno, amoníaco y agua) tienen una abundancia relativamente alta en el ISM [2-4,72]. Por esta razón, la hipótesis de que esta síntesis podría ser una posible vía para la aparición abiótica de α -aminoácidos en el ISM, incluso en fase gaseosa o en la superficie de mantos de hielo, fue alentada por varios investigadores [73-75]. Esto dio lugar al estudio de los precursores mencionados en diferentes condiciones que simulan estas superficies.

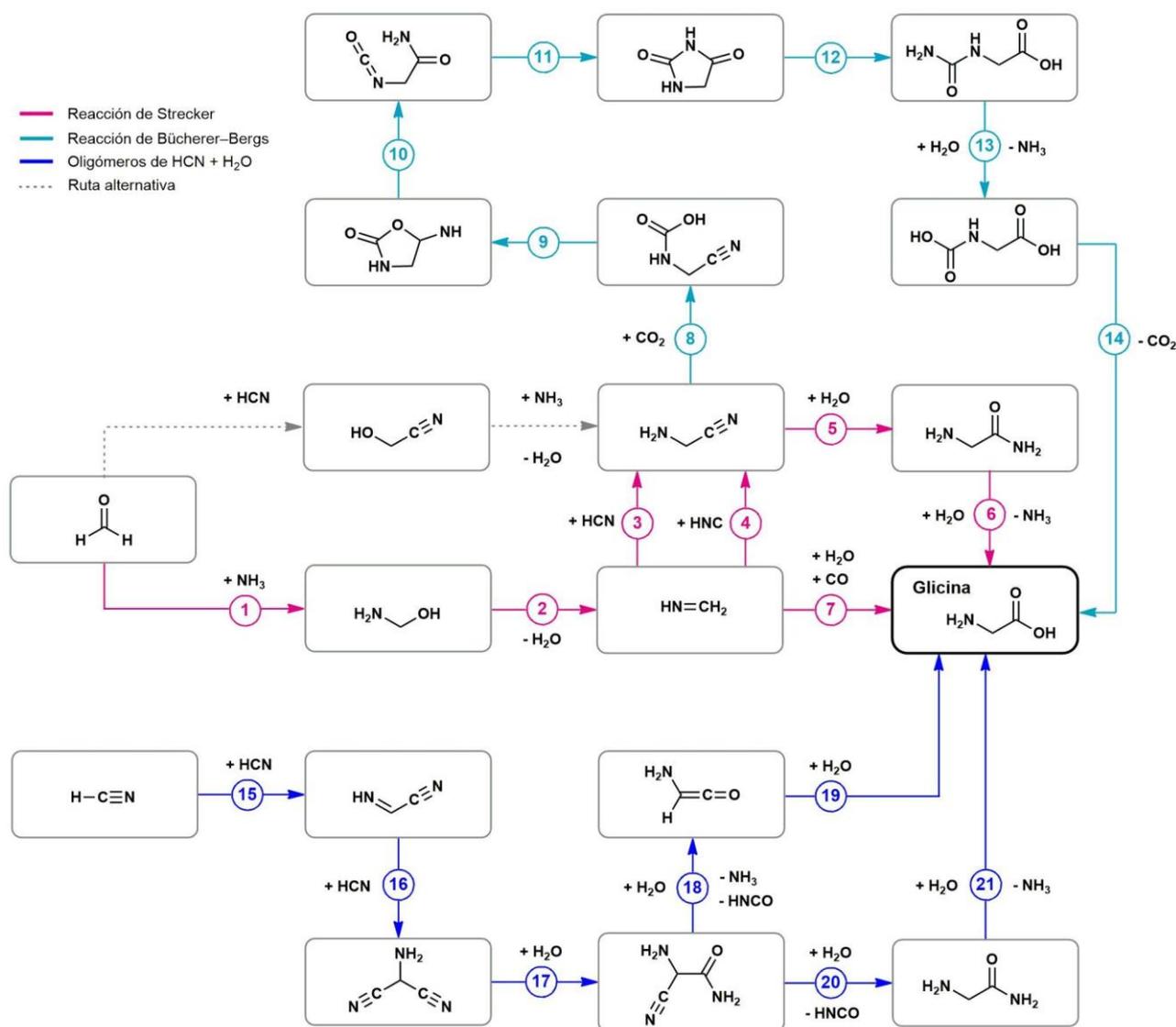


Figura 1. Esquema de las diferentes reacciones consideradas en este trabajo para la síntesis de glicina en el ISM.

En particular, Koch y colaboradores [15] realizaron un estudio teórico de la formación de un importante precursor de glicina, aminoacetonitrilo, en un modelo de superficie de hielo amorfo para representar el manto de hielo. En este trabajo analizaron mediante cálculos de estructura electrónica la reacción entre la metanimina, NHCH₂, y los dos isómeros del cianuro de hidrógeno para generar aminoacetonitrilo, reacciones (3) y (4), y se estima que esta reacción es una de las etapas claves de la síntesis de Strecker [76]. En ella se forma un enlace C-C y algunos autores consideran que podría ser el primero de los enlaces de este tipo en la historia de la vida [36]. Este enlace también se podría formar vía la adición de HCN a H₂CO, seguida de la sustitución nucleofílica del grupo hidroxilo de hidroxiacetonitrilo por amoníaco. Sin embargo, Taillades y Commeyras

demonstraron que la ruta con el intermediario imina es altamente probable [77]. Es importante notar que esta reacción vía aminoacetonitrilo tiene lugar tanto en fase gaseosa como también en los mantos de hielo interestelar. En su trabajo, Arnaud y coautores realizaron un estudio teórico detallado de esta reacción que permitió, por un lado, validar las herramientas computacionales empleadas y, por otro, mostrar que la misma presenta barreras de energía muy importantes en fase gaseosa mientras que la presencia de moléculas de agua conduce a rutas más factibles [36]. En este trabajo, las geometrías de reactivos, productos y estados de transición se optimizaron empleando el funcional B3LYP y el método MP2, ambos acoplados al conjunto de bases 6-31+G(d,p). Posteriormente, se calcularon las energías mediante los métodos B3LYP/6-311+G(3df,2p), QCISD(T)/6-31+G(d,p) y G2(MP2) usando las estructuras previamente optimizadas [36]. Los resultados que encontraron se confirmaron en un trabajo posterior [78].

Volviendo al trabajo de Koch y colaboradores [15], los autores emplearon el funcional híbrido B3LYP [32-34], acoplado a la base de Pople 6-31+G(d,p) para analizar la reacción entre metanimina y cianuro de hidrógeno. Lograron evidenciar tres posibles rutas para la reacción mencionada, dos de ellas corresponden a las vías directa e indirecta en la reacción entre NHCH_2 y HCN y la otra entre NHCH_2 y HNC. Como se muestra en la Tabla 1[†], todas estas rutas presentan barreras de activación relativamente altas, de $\sim 170 \text{ kJ mol}^{-1}$ [15]. Sin embargo, sobre la superficie de hielo de un grano interestelar modelo ocurre un mecanismo de relevo de átomos de H en forma concertada que permite una importante reducción de las mismas. El efecto de este mecanismo concertado se vuelve aún mayor si se considera en él la participación de dos moléculas de agua. Además, la inclusión de un número un poco mayor de moléculas de agua (como solvatación externa) en la ruta que genera aminoacetonitrilo a partir de HNC, lleva a que la barrera disminuya a valores algo inferiores a 3 kJ mol^{-1} a 50 K, por lo cual sería una vía factible en el espacio interestelar. Por el contrario, la ruta mediante HCN presenta a la temperatura de 50 K una barrera bastante más elevada, de alrededor de 25 kJ mol^{-1} [15].

[†] En las tablas se indican los métodos de cálculo al pie de las mismas. En los casos en los que se cuenta con resultados a más de un nivel de teoría, se los diferencia colocando alguno de ellos entre paréntesis o corchetes. Por ejemplo, los valores que se listan entre paréntesis para las reacciones (1) y (2) de la Tabla 1, corresponden a resultados derivados mediante el método G3B3.

Tabla 1. Barreras de energía a 0 K reportadas en la literatura, en kJ mol⁻¹, para las reacciones (1) a (21) en fase gaseosa y en presencia de agua.

Reacción	Fase gaseosa	Modelo de hielo (H ₂ O) _n *					
		PCM	1	2	3	6-8	12-24
1	132 (140)	(106) [†]	(63); (21) [†]	(37); (1) [†]	(28); (21) [†]	40	-
2	184 (206)	(197) [†]	(117); (97) [†]	(91); (63) [†]	(74); (56) [†]	61	-
3	168		126	118	138	126	26
4	173	-	107	87	86	73	~3
5	226	-	-	-	-	159	-
6	113	-	-	-	-	163	-
7	171		142	-42	-52	50- 55 ⊗ (26) ⊗ ⊗	
8	188	-	103	90	-	-	-
9	249	-	146	125	117	-	-
10	306	-	206	146	120	-	-
11	286	-	189	124	102	-	-
12	223	-	208; 152**	209	-	-	-
13	220	-	194; 125**	176	-	-	-
14	166	-	89	78	-	-	-
15	295 (284)	(273)	177; <u>150</u>	134	-	(179) (145)	(170) (141)
16	187	-	151	-	-	-	-
17	217 [205]	-	106	-	-	-	-
18	204	-	169	-	-	-	-
19	117	-	42	-	-	-	-
20	242	-	132	-	-	-	-
21	166	-	97	-	-	-	-

Reacciones (1) y (2): B3LYP/6-31+G(d,p) [15,16], (G3B3) [17]. Reacciones (3) y (4): B3LYP/6-31+G(d,p) [15,16]. Reacciones (5) y (6): B3LYP/6-31+G(d,p) [16]. Reacción (7): BHLYP/6-311++G(d,p) [18], (B3LYP/6-31++G(3df,2pd)) [19]. Reacciones (8)-(14): B3LYP/6-31+G(d) [21]. Reacciones (15)-(21): CBS-QB3 [22,103], (B3LYP/aug-cc-pVQZ//B3LYP/6-31+G(d,p)) [102] y [MP2(FC)/6-311G(d,p)] [110]. *Los valores subrayados indican la combinación de modelos explícitos y PCM. †Cuando el modelo empleado corresponde a CPCM. ⊗ Cuando el producto es radical glicina. ⊗⊗ Cuando el producto radical-catión glicina. **Cuando el átomo de O del grupo carbonilo que participa en el centro de reacción se encuentra protonado.

Otro trabajo que aportó una investigación teórica de la posibilidad de síntesis de glicina vía reacciones tipo Strecker mediante NH_3 , H_2CO y HCN fue el de Rimola y coautores [16]. Ellos imitaron las reacciones que ocurren en el ISM empleando un clúster de H_2O como catalizador de la misma. Los cálculos se realizaron empleando el funcional híbrido B3LYP acoplado al conjunto de bases 6-31+G(d,p) y modelaron los efectos de volumen del hielo asumiendo un dieléctrico continuo de constante dieléctrica igual a la del agua. De esta forma encontraron que, si bien las reacciones consideradas resultan exotérmicas sobre la superficie del hielo, poseen barreras relativamente altas (de entre 40 y 190 kJ mol^{-1}). Sin embargo, las reacciones que ocurren dentro de las cavidades del hielo, poseen barreras bajas en el caso de la formación de $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ($\sim 40 \text{ kJ mol}^{-1}$, reacción (1)) pero no para la formación de NHCH_2 ($\sim 61 \text{ kJ mol}^{-1}$, reacción (2)). Por tales motivos concluyeron que por esta vía tampoco se lograría formar $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ mediante los canales de reacción de Strecker [16]. Incluso mencionan también que la hidrólisis de $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ para dar glicina, reacciones (5) y (6), se caracteriza por altas barreras de energía electrónica, de $\sim 160 \text{ kJ mol}^{-1}$ y que, por lo tanto, no puede ocurrir con facilidad a temperaturas criogénicas (Tabla 1). Sin embargo, sugieren que sería posible una combinación de la ruta de Strecker con reacciones radical-radical, como las estudiadas por Woon [79]. Es decir, postulan que se podría formar NHCH_2 mediante la reacción $\text{HCN} + 2\text{H} \rightarrow \text{NHCH}_2$, y luego continuar con el paso de Strecker que genera $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, ya que este último presenta una barrera de energía relativamente pequeña ($\sim 33 \text{ kJ mol}^{-1}$). En resumen, mediante esta combinación de rutas refuerzan la hipótesis de formación de $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ en partículas de hielo en las que puede haber permanecido protegido para luego, por medio de “microbombardeos” a la Tierra, conducir a la formación de glicina al entrar en contacto con el agua de los océanos. Sin embargo, puntualizan que sería más probable su ocurrencia en el CSM más que en el ISM.

Más recientemente, Riffet y colaboradores [17], consideraron que el número de estructuras analizadas hasta el momento era limitado y que, tal vez, los niveles de teoría empleados no eran adecuados para describir con precisión la energética de estas reacciones. Por tales motivos, reevaluaron los dos primeros pasos en la síntesis de Strecker mediante cálculos al nivel de teoría G3B3. Partieron de la reacción entre H_2CO y NH_3 en fase gaseosa y modelaron el efecto del agua mediante la inclusión progresiva de un número pequeño de moléculas de la misma (hasta cuatro), más un medio polarizable para imitar los efectos de volumen del hielo (CPCM). Realizaron la optimización de las geometrías moleculares en el entorno del solvente. También consideraron la activación de los reactivos por protonación tanto en fase gaseosa como en presencia de moléculas de agua. Los autores postularon que el efecto catalítico del agua puede ser tanto activo (formación y disociación de los enlaces O–H y N–H, respectivamente) como pasivo (donante de enlaces de hidrógeno). El efecto de estos dos tipos de catálisis sobre la energética de la reacción resultó diferente, siendo mucho más importante en el caso de la participación activa.

Entre los resultados que encontraron podemos mencionar que en el caso en el que sólo consideran el medio polarizable, pero no moléculas de agua explícitas, observan una disminución de aproximadamente 30 kJ mol^{-1} en la barrera correspondiente a la formación del aminoalcohol (Tabla 1). En cambio, el paso siguiente a esta reacción prácticamente no se ve afectado por la presencia del solvente y se necesitan grandes energías de activación, de alrededor de 200 kJ mol^{-1} , para que ocurra la formación de la imina. Sin embargo, al incluir una molécula de agua considerando el caso de catálisis activa, la caída en la barrera del primer paso resulta mucho más importante, de alrededor de 75 kJ mol^{-1} , aunque sigue siendo un proceso no espontáneo. El mecanismo más favorable que evaluaron, implica la participación activa de dos moléculas de agua, que incluso predice que la formación de aminometanol será espontánea si se considera el entorno de solvente polarizable. Sin embargo, persiste una alta barrera al considerar el segundo paso del proceso, para formar NHCH_2 [17].

Por otra parte, examinaron la reacción en medio ácido en el cual H_2CO y NH_3 pueden formar tanto complejos como estructuras covalentes catiónicas [17]. Entre los resultados que encontraron, resulta destacable que en los sistemas protonados el primer paso de la reacción es el que determina la energía, a diferencia de los sistemas neutros en los cuales estaba determinada por el segundo paso. En vista de esto, los autores plantearon dos escenarios posibles para la formación de glicina vía la ruta de Strecker: 1) Formación del aminoalcohol en medio neutro y posterior deshidratación para generar la imina en una zona protonada local. Este es el canal de reacción menos demandante energéticamente, aunque para el segundo paso aún se necesitan unos 70 kJ mol^{-1} , que podrían obtenerse por absorción de radiación electromagnética, impacto de rayos cósmicos, colisiones con partículas de alta energía, etc. 2) Activación de los reactivos por protonación para conseguir la energía necesaria. En el ISM, el agente protonante más abundante es el catión H_3^+ [7], que al protonar moléculas pequeñas como H_2O , H_2CO , NH_3 y NHCH_2 , origina especies que contienen energías internas de entre 170 y 445 kJ mol^{-1} . Por lo tanto, sería una vía factible en ausencia de procesos de desactivación. En síntesis, la formación de glicina vía la ruta de Strecker parece improbable que ocurra espontáneamente en fase gaseosa o presencia de agua sin una activación suplementaria o catálisis.

De hecho, en otro trabajo de Rimola y colaboradores [18], estudiaron la formación de glicina en modelos de clúster de hielo a través de estudios teóricos empleando el funcional de la densidad BHLYP [38]. Dichos estudios prevén la formación del radical OH y la especie H_3O^+ debido a la incidencia de radiación UV y partículas de rayos cósmicos. El clúster de hielo fue modelado utilizando la configuración más estable de ocho moléculas de H_2O unidas mutuamente por enlaces de hidrógeno, que puede ser modificado eliminando un átomo de H o un electrón para definir un radical neutro (rn) o catiónico (rc) [80-82]. Para ambos modelos de clúster, los autores propusieron el mismo primer paso en el cual el radical OH, que se encuentra en la superficie, reacciona con una molécula de CO entrante con una barrera y entalpía de reacción a 0 K de ~ 17 y -92 kJ mol^{-1} , respectivamente, para formar un radical COOH unido al clúster de agua. La reacción prosigue por la interacción del radical COOH con una molécula de NHCH_2 para formar el radical glicina. Este paso es exergónico pero con barreras energéticas altas para ocurrir en el ISM ($\sim 50\text{-}55 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Alternativamente, los autores encontraron una ruta más favorable para la formación de una especie relacionada con la glicina, sólo para el clúster rc. Este mecanismo comienza con una transferencia de hidrógeno sin barrera energética desde el ión H_3O^+ hacia una molécula de NHCH_2 para formar el catión NH_2CH_2^+ , que a su vez se acopla con el radical COOH para producir glicina en una de sus formas catión-radical ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}^+$). El proceso global presenta una barrera energética y una entalpía de reacción a 0 K de 26 kJ mol^{-1} y -33 kJ mol^{-1} , respectivamente. Además, el catión-radical mencionado puede evolucionar hacia formas más estables en sus estados catión-radical ($\text{NH}_2\text{CHC}(\text{OH})_2^+$) y radical-neutro ($\text{NH}_2\text{CHCOOH}^*$). A su vez, esta reacción abre canales mediante los cuales no sólo se puede formar glicina, sino también aminoácidos más complejos en el ISM a través de reacciones de acoplamiento radical-radical.

Por otro lado, los autores también calcularon las barreras de energía libre de los pasos descritos anteriormente a temperaturas de 10 , 50 , 100 y 200 K , a partir de las cuales estimaron las constantes de velocidad mediante la fórmula clásica de Eyring. Los resultados indican que, en el rango de temperatura de 10 a 50 K , estos procesos se ven obstaculizados cinéticamente bajo las condiciones del ISM. En contraste, los valores derivados en el rango de $100\text{-}200 \text{ K}$ sugieren que la formación del radical COOH (en rn y rc) y de especies que conducen a glicina (en rc) evolucionan a una velocidad razonable. En estos casos, las temperaturas requeridas son más altas que las de las nubes moleculares pero se pueden encontrar en los núcleos moleculares calientes, así como en hielos interestelares que han experimentado choques térmicos o en regiones más cálidas de los sistemas solares. A partir de estos resultados, los autores plantearon un posible camino para la formación de precursores de glicina, el cual explicaría su detección en algunos meteoritos caídos en la Tierra y en muestras de cometas como las retornadas por la misión Stardust

[69,83]. Así mismo, en este trabajo se destaca el papel del ion H_3O^+ en la superficie del clúster rc, que resulta esencial para la formación de NH_2CH_2^+ . Estos hallazgos teóricos están en concordancia con resultados experimentales previos, que revelaron la formación de cationes NH_4^+ cuando una muestra de hielo de tipo $\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_3$ fue bombardeada con partículas cargadas y de alta energía [84]. Así mismo, se describieron otras maneras de formar iones H_3O^+ dentro de hielos de agua. Por un lado, Woon demostró mediante métodos químico-cuánticos que la adición de las especies catiónicas HCO^+ y CH_3^+ en un grupo $(\text{H}_2\text{O})_{17}$ produce HCOOH y CH_3OH , con la formación sin barrera de H_3O^+ [85]. Además, en un trabajo teórico de Torrent-Sucarrat y colaboradores observaron que la presencia del radical hidroperoxilo (HO_2) en la superficie de los clúster de agua $(\text{H}_2\text{O})_{20}$ y $(\text{H}_2\text{O})_{21}$ puede inducir la autoionización del agua (es decir, $2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}_3\text{O}^+$) seguida de una transferencia de protón del HO_2 al ión OH^- formado para restaurar el H_2O [86]. Estas rutas alternativas para la formación de H_3O^+ están favorecidas energéticamente en comparación con el impacto de los rayos cósmicos [87].

Mientras que Rimola y coautores propusieron un mecanismo multipasos, en un trabajo más reciente, Nhlabtsi y colaboradores estudiaron un tipo de mecanismo concertado para la formación de glicina a partir de la reacción $\text{NHCH}_2 + \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$ (7) [19]. Además, investigaron el rol catalítico de una molécula de H_2O extra, y observaron que es capaz de bajar la barrera energética drásticamente. En este trabajo, se postuló como primer paso de reacción la sincronización de los tres reactivos para formar un complejo estable, unido por enlaces de hidrógeno, el cual pasa luego a través de un estado de transición para dar glicina. El complejo es 19 kJ mol^{-1} más estable que los correspondientes reactivos, mientras que el estado de transición se encuentra 171 kJ mol^{-1} por encima del mismo (Tabla 1). Por otro lado, el producto se encuentra -106 kJ mol^{-1} por debajo de los mismos. Estos datos se calcularon al nivel de teoría B3LYP/6-31++G(3df,2pd). El carácter exotérmico de esta reacción es una indicación de su factibilidad termoquímica en el ISM, no así la barrera del estado de transición, cuya estructura corresponde a un anillo cíclico distorsionado de cinco miembros.

Además, la reacción entre NHCH_2 y CO fue analizada con dos moléculas de H_2O , donde observaron la formación de un complejo, unido por puentes de hidrógeno $\sim 40 \text{ kJ mol}^{-1}$ más estable que los reactivos, pasando luego a través de un estado de transición para dar glicina y H_2O . El estado de transición se encuentra 142 kJ mol^{-1} por encima del complejo reactivo (99 kJ mol^{-1} por encima de los reactivos) (Tabla 1). Esto demuestra un descenso en la barrera de 29 kJ mol^{-1} comparado con la reacción sin catalizar (caída del 23%), lo cual constituye una evidencia directa de la actividad catalítica de la molécula de H_2O extra. Los autores postularon que este efecto puede deberse a la factibilidad en la migración de hidrógeno al átomo de nitrógeno de la molécula de NHCH_2 . Por último, estudiaron la superficie de energía potencial utilizando dos y tres moléculas de H_2O como catalizador y encontraron que los estados de transición caen 42 y 52 kJ mol^{-1} por debajo de los reactivos, respectivamente (Tabla 1).

En adición a los estudios energéticos y cinéticos realizados para la reacción (7), se investigó su dinámica con una o dos moléculas de agua, a través de la simulación de trayectorias clásicas [20,88]. Los cálculos fueron realizados al nivel de teoría B3LYP/6-31++G(3df,2pd), el mismo método usado por los autores de trabajos anteriores en sus cálculos de estructuras electrónicas [19].

Las trayectorias clásicas fueron iniciadas desde los estados de transición respectivos de las reacciones con una y dos moléculas de agua. Para simular las condiciones del ISM, este análisis fue realizado a dos temperaturas, 1000 y 40 K , representando las condiciones en regiones de formación estelar y nubes frías interestelares, respectivamente. Los resultados para la reacción con una molécula de agua a 1000 K mostraron que el movimiento de la coordenada de reacción involucra la transferencia de un átomo de H desde el H_2O al nitrógeno de NHCH_2 . De un total de 80 trayectorias, 39 de ellas formaron glicina y el resto muestra la reacción de disociación para formar los reactivos NHCH_2 , CO y H_2O .

Para investigar el efecto catalítico, las simulaciones fueron repetidas a 1000 K con una molécula extra de H₂O. Aunque las condiciones de simulación implican dirigir la mitad de las trayectorias hacia los productos y el resto hacia los reactivos, los autores no observaron la proporción esperada ya que varias trayectorias vuelven a cruzar la barrera inmediatamente luego de ser iniciadas y se dirigen hacia los reactivos. De este modo, concluyeron que la constante de velocidad térmica de estas reacciones a través del cálculo de trayectorias es más pequeña que las predicciones de la teoría del estado de transición [19,20]. Las simulaciones dinámicas descritas muestran que bajo condiciones similares, la reacción (7) con dos moléculas de agua muestra una menor probabilidad (~26%) de formación de glicina comparada con la reacción con una molécula de agua (~50%). En línea con estos resultados, los autores plantearon la posibilidad de que el proceso concertado de transferencia de hidrógeno se deba a un efecto túnel mecánico cuántico [89]. Esta transferencia de hidrógeno concertada a través de una cadena de moléculas de H₂O por tunelización es descrita en la literatura [90-92]. Cabe destacar que los autores obtuvieron resultados similares al iniciar las trayectorias desde los complejos pre-reactivos. Por otro lado, ya sea con una o dos moléculas de agua, los resultados evidenciaron una reducción aún mayor de la probabilidad de formar glicina a 40 K.

Una variación de la ruta tradicional de Strecker para la formación de α -aminoácidos consiste en la generación de hidantoínas y su posterior hidrólisis mediante la reacción de Bucherer-Bergs [67]. En este caso, el α -aminonitrilo correspondiente reacciona con CO₂ para generar un ácido carbámico N-sustituido. Kayanuma y colaboradores investigaron la formación de glicina a través de este mecanismo de reacción, que incluye la generación del intermediario heterocíclico imidazo-lidina-2,4-diona, CH₂C(O)NHC(O)NH (hidantoína) [21]. La relevancia astroquímica de esta especie radica en el hecho de que ha sido detectada junto con glicina y otros aminoácidos en muestras de meteoritos de condrita carbonosa [93]. Más recientemente, Ozeki y coautores reportaron datos espectroscópicos en la región de ondas milimétricas que apuntan a su búsqueda en el ISM [94].

Como se ilustra en la Figura 1, el canal de reacción evaluado por Kayanuma y colaboradores consta de siete pasos elementales, reacciones (8) a (14) [21]. En primer lugar, se produce la adición de CO₂ al grupo amino de NH₂CH₂CN generando ácido N-(cianometil) carbámico, NH(CH₂CN)COOH, (8), y, posteriormente, ocurre la ciclización de este último dando 5-imino-1,3-oxazolidin-2-ona, (CH₂C(NH)OC(O)NH), (9). El siguiente paso consiste en la isomerización de CH₂C(NH)OC(O)NH al isocianato O=C=NCH₂C(O)NH₂ (10), que continúa con la formación de hidantoína (11), y su posterior hidrólisis (12)-(14). La Tabla 1 resume los resultados obtenidos en dicho trabajo al nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d). Como se muestra, las barreras de energía de las reacciones (8)-(11), que conducen a la formación de hidantoína, presentan valores que van desde 188 hasta poco más de 300 kJ mol⁻¹ en fase gaseosa, las cuales disminuyen alrededor de 40, 50 y 60 % en presencia de una, dos y tres moléculas de agua, respectivamente. La barrera más alta en esta etapa, ya sea a partir de los cálculos de la molécula aislada o en presencia de agua, corresponde a la reacción (10). En el caso de las reacciones (9) a (11), que involucran transferencias de hidrógeno entre heteroátomos relativamente distantes, los autores localizaron estados de transición con participación activa de hasta tres moléculas de agua, lo que produjo un efecto catalítico superior al de los demás modelos empleados.

Como se mencionó anteriormente, la segunda parte de esta reacción es la hidrólisis de hidantoína. En esta etapa, las barreras exhiben valores ligeramente inferiores en fase gaseosa (~170 a 220 kJ mol⁻¹). Por otro lado, el efecto catalítico del agua es apenas apreciable en las reacciones (12) y (13) si estas se llevan a cabo en condiciones neutras. En contraste, este efecto es mucho más notable cuando el átomo de O del grupo carbonilo involucrado en la hidrólisis se encuentra protonado, con una reducción de la altura de las barreras correspondientes en torno al 35%. Ya en el último paso, ocurre la descarboxilación de N-carboxiglicina, NH(COOH)CH₂COOH, (14), la cual presenta una barrera energética de 166 kJ mol⁻¹ que disminuye 46 y 53% en presencia de una y dos moléculas de agua, respectivamente. De acuerdo a estos resultados, los autores concluyeron que, aún en presencia de agua, las reacciones presentan barreras muy altas para proceder en el ISM pero sí podrían tener lugar durante

el calentamiento de un asteroide [21]. Muy recientemente, Yamabe y colaboradores reportaron un estudio teórico, al nivel M06-2X/6-311++G(d,p), sobre la hidrólisis de hidantoína que considera la formación de varios intermediarios tetraédricos bajo condiciones neutras y ácidas [95]. Los resultados derivados de dicho trabajo evidenciaron un efecto significativo del catalizador ácido [hidantoína + $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_7$], que se traduce en una reducción de la energía de activación para el paso determinante de la velocidad, la formación del intermediario $\text{CH}_2(\text{COOH})\text{NHC}(\text{OH})_2\text{NH}_2$, de 175 a 100 kJ mol^{-1} .

Tanto la reacción de Strecker como la de Bucherer-Bergs, vistas hasta esta parte, se consideran rutas sintéticas prebióticas muy importantes para la obtención de aminoácidos. También, se conoce que la hidrólisis de HCN y sus oligómeros produce una mezcla de aminoácidos incluyendo glicina [96]. De hecho, Sanchez y coautores propusieron un mecanismo de reacción en el que participan el dímero y el trímero de HCN como intermediarios para generar glicina [97]. Lee y Choe evaluaron este canal de reacción, tanto en fase gaseosa como en presencia de agua, empleando el modelo computacional compuesto de alto nivel CBS-QB3 [22]. Los pasos de reacción analizados en este trabajo se muestran en la Figura 1, reacciones (15) a (21).

En primer lugar, la dimerización de HCN produce cianometanimina, NHCHCN , (15) otra especie relevante desde el punto de vista astroquímico dado que ha sido detectada en su configuración *E* hacia el núcleo molecular caliente Sgr B2 (N) y, más recientemente, en su forma *Z* hacia la nube molecular G+0.693, ambos sitios ubicados en el complejo de nubes Sagitario B2 cerca del centro galáctico [98,99]. De acuerdo a diferentes estudios teóricos, la dimerización de HCN en fase gaseosa ocurre en una secuencia de dos pasos que incluye la formación del intermediario *Z*-iminofornil isocianuro, Z-NHCHNC , con una barrera de energía a 0 K cercana a 290 kJ mol^{-1} [22,100,101]. Por otra parte, al incorporar entre una y veinticuatro moléculas de agua, se reportó que esta barrera disminuye entre 40 y 55% (Tabla 1) [22,102]. En tanto, se observó una reducción adicional de ~10% al emplear el modelo PCM, el cual simula el efecto de una cavidad en el manto de hielo [102,103]. Choe reportó que el efecto catalítico más importante se alcanza al agregar dos moléculas de agua, en cuyo caso la reacción presenta una barrera de 134 kJ mol^{-1} [103]. No obstante, en la literatura se reportan dos rutas químicas exotérmicas y sin barrera que conducen a la formación de NHCHCN a partir de otras especies interestelares bien conocidas, por lo cual es posible que puedan ocurrir en las nubes de gas, así como en la superficie de los mantos de hielo. Estas son, las reacciones del radical ciano con metanimina, $\text{CN} + \text{NHCH}_2 \rightarrow \text{NHCHCN} + \text{H}$ [104-106], y de cianógeno con hidrógeno, $\text{NCCN} + \text{H} + \text{H} \rightarrow \text{NHCHCN}$ [107-109].

Por otra parte, las reacciones (16) a (21) en fase gaseosa presentan barreras de entre 117 y 242 kJ mol^{-1} [22]. En presencia de una molécula de agua, estos valores disminuyen entre 20 y 60 % (Tabla 1) [22,110]. Las reacciones (16) y (17) corresponden a la formación de amino malononitrilo, $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CN})_2$, y amino malononitrilo monoamida, $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$. Además, los autores evaluaron dos canales de reacción competitivos en las que participan amino ceteno, NH_2CHCO , reacciones (18) y (19), y glicinamida, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, reacciones (20) y (21). De acuerdo a los cálculos teóricos, el canal que involucra las reacciones (20) y (21) resulta más favorable si la reacción se lleva a cabo en presencia de agua. En relación a estos resultados, Zhu y Ho reportaron un estudio teórico sobre otros dos canales de reacción para la síntesis de glicina, que involucran la formación de ácido amino-ciano-acético, $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{COOH}$, a partir de $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$. En este caso, las reacciones fueron evaluadas exclusivamente en fase gaseosa obteniéndose barreras de energía igualmente altas (~150 a 280 kJ mol^{-1}) [22,111].

Varias de las reacciones analizadas por Lee y Choe involucran la transferencia de un átomo de hidrógeno. En presencia de una molécula de agua, estas pueden proceder a través de estados de transición de cinco o seis centros, los cuales resultaron favorecidos energéticamente frente a las estructuras de tres o cuatro centros correspondientes a la fase gaseosa [22]. Como se indicó anteriormente, la altura de la barrera de la reacción (15) disminuye aún más al incorporar dos moléculas de agua en el modelo del manto de hielo, que involucra la formación de un estado de transición cíclico de ocho centros. Aunque los resultados computacionales predicen que estas reacciones pueden llevarse a cabo más fácilmente en presencia de moléculas de agua, la

mayoría todavía presentan barreras muy altas para que puedan ser superadas en el ISM. Sin embargo, aún sería conveniente evaluar otros modelos de hielo para la mayoría de los pasos elementales implicados en este mecanismo.

Además de los trabajos mencionados hasta esta parte, dirigidos a evaluar los estados intermedios y las barreras de energía asociadas a diferentes mecanismos de reacción, Pilling y colaboradores [23] reportaron un estudio termoquímico computacional sobre una serie de canales de reacción para la formación de glicina, o su catión, a partir de HCOOH y CH₃COOH, cuya presencia es conocida en el ISM [112-116], así como de radicales e iones relacionados a estos, y diferentes especies nitrogenadas: NH_x (x = 1-3), NH₂OH, NH₂CH_x (x = 1-3) y NH₂CH₂OH. Dado que el ácido fórmico es casi completamente destruido en presencia de rayos-X blandos (~keV) [117], los autores plantearon que, entre las vías estudiadas, las reacciones en fase gaseosa en las que participa una molécula de ácido acético (o su catión) serían las más importantes en regiones de formación estelar. Estas son: CH₃COOH + NH⁺ → NH₂CH₂COOH⁺ y CH₃COOH⁺ + NH₂OH → NH₂CH₂COOH⁺ + H₂O, para las cuales se estimaron entalpías de reacción al nivel MP2/6-31++G(d,p) de -672 y -271 kJ mol⁻¹, respectivamente. La presencia del radical imidogen en el ISM es conocida desde hace algunas décadas [118], y, muy recientemente, se reportó la detección de hidroxilamina [119]. Adicionalmente, los autores sugirieron que, en los mantos de hielo, las reacciones en las que participa la especie catiónica HCOOH⁺ serían las más favorables desde el punto de vista termodinámico. Estas son: HCOOH⁺ + NH₂CH → NH₂CH₂COOH⁺ y HCOOH⁺ + NH₂CH₂OH → NH₂CH₂COOH⁺ + H₂O. En estos casos, la diferencia de energía electrónica evaluada al mismo nivel de teoría empleando el modelo PCM es de -390 y -204 kJ mol⁻¹, respectivamente [23]. Sin embargo, todavía es necesario estudiar las barreras energéticas para los canales propuestos en este trabajo.

En tanto, Cassone y coautores presentaron una investigación teórica novedosa sobre el efecto de ondas de choque de un sistema compuesto por moléculas de HNCO y H₂ como constituyentes de un manto de hielo interestelar [55]. En este trabajo, se simuló las colisiones entre granos de polvo cubiertos de hielo ya que, de acuerdo a los autores, estas podrían representar una ruta importante para la generación de especies prebióticas en regiones del ISM y CSM en las que el nivel de la turbulencia es relativamente alto. En este sentido, reportaron que los impactos generados a una velocidad de 10 km s⁻¹ impulsaron la producción espontánea de glicina y precursores de otros aminoácidos.

3.2. Alanina

Siguiendo la síntesis de Strecker para la formación de α-alanina, el precursor α-aminoetanol, NH₂CH(CH₃)OH, se puede formar a partir de la reacción entre CH₃CHO y NH₃ (22) como se muestra en la Figura 2. El acetaldehído interestelar fue descubierto por Gottlieb en 1973 [120], más tarde se volvió a detectar en varias regiones del ISM [121-124]. De manera experimental, Duvernay y coautores confirmaron la formación de α-aminoetanol a partir de una mezcla de CH₃CHO y NH₃ en presencia de agua a una temperatura de 120 K [125] y, posteriormente, Fresneau y colaboradores obtuvieron un resultado similar a 220 K [24]. Adicionalmente, en este último trabajo se incluyeron cálculos químico-cuánticos sobre la competencia de reacción entre CH₃CHO con NH₃ y HCN.

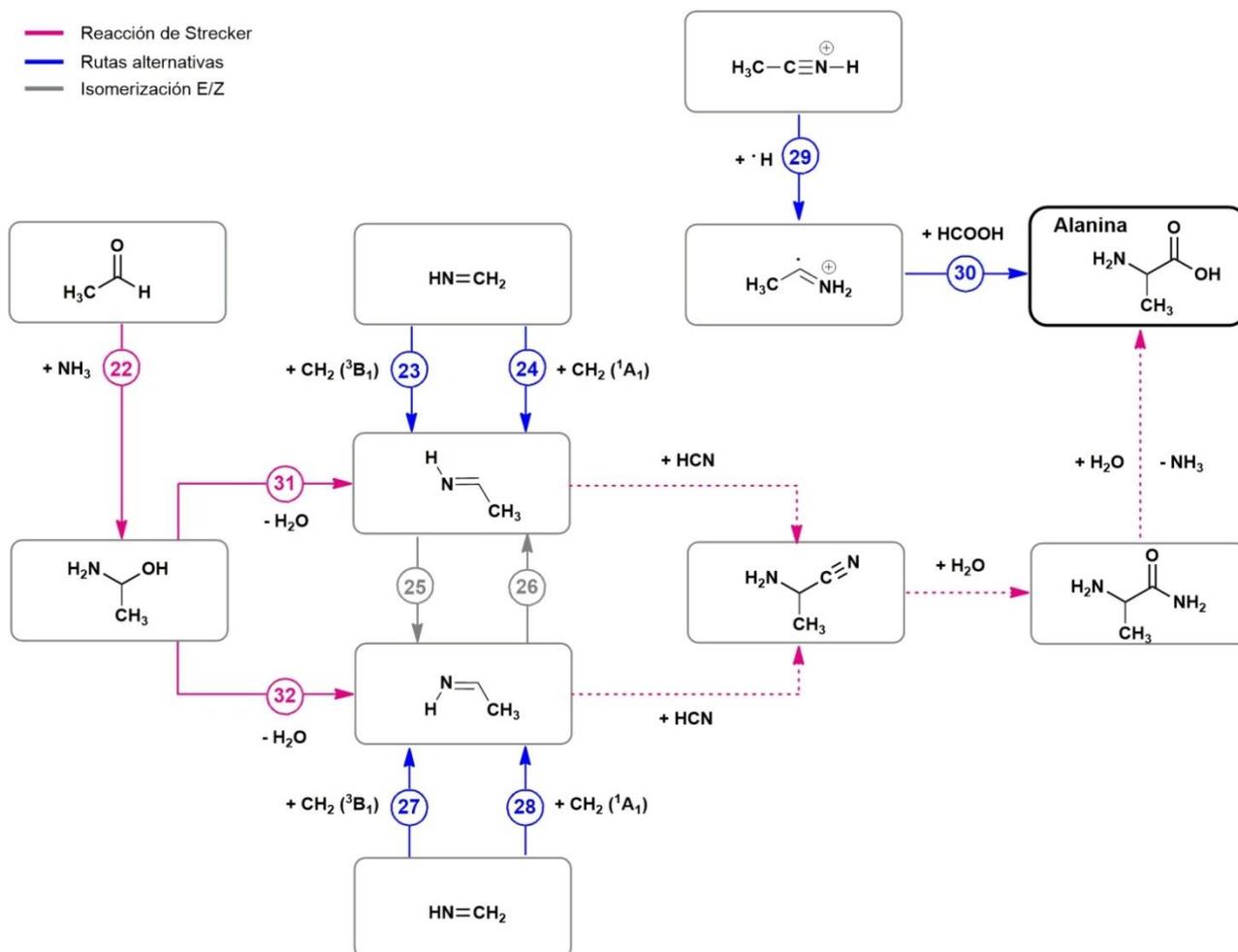


Figura 2. Esquema de las diferentes reacciones consideradas en este trabajo para la síntesis de alanina en el ISM.

Chen y Woon estudiaron de manera teórica la reactividad entre CH_3CHO y NH_3 en análogos de hielo interestelar a bajas temperaturas [25]. Para este propósito, los autores emplearon el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) en presencia de 2, 4, 9 y 12 moléculas de H_2O y evaluaron su efecto en la energética de la reacción. Dado que los reactivos son susceptibles a efectos de polarización del medio, aplicaron también los modelos PCM e IPCM.

La adición nucleofílica de NH_3 a una molécula de CH_3CHO genera un intermediario y un producto con enantiómeros *R* y *S*. Dependiendo de la localización de las dos moléculas de agua que conectan los grupos NH_3 y CO , la transferencia de hidrógeno concertada puede ocurrir por dos caminos de reacción, A y B, para cada enantiómero. En el camino de reacción A, la transferencia se produce cerca del grupo CH_3 mientras que en el camino de reacción B ocurre cerca del $\alpha\text{-H}$. Los autores determinaron la energética de cada canal considerando solo un enantiómero en cada caso [25]. La Tabla 2 presenta los valores reportados para las barreras de los caminos de reacción considerados. Teniendo en cuenta que los valores obtenidos al emplear los modelos PCM e IPCM son similares, en la misma se incluyen solamente los resultados del primero.

Tabla 2. Barreras de energía a 0 K reportadas en la literatura junto con las calculadas en este trabajo, en kJ mol^{-1} , para las reacciones (22) a (32) en fase gaseosa y en presencia de agua.

Reacción	Fase gaseosa	Modelo de hielo $(\text{H}_2\text{O})_n^*$						
		PCM	1	2	3	4	9	12
22A	-	-	-	55; <u>30</u>	-	44; <u>28</u>	20; <u>20</u>	37; <u>27</u>
22B	-	-	-	52; <u>28</u>	-	26; <u>25</u>	21; <u>20</u>	39; <u>28</u>
23	8	-	50	50	13	46	-	-
24	s/b	-	s/b	13	17	21	-	-
25	105	-	113	121	88	96	-	-
26	105	-	113	121	88	92	-	-
27	46	-	46	46	17	50	-	-
28	79	-	4	s/b	s/b	s/b	-	-
29	s/b	s/b	-	-	-	-	-	-
30	28	23	-	-	-	-	-	-
31	225 (224)	-	137 (139)	112 (119)	109 (119)	-	-	-
32	223 (222)	-	135 (135)	111 (117)	129 (129)	-	-	-

Reacción (22): B3LYP/6-31G(d,p) [25]. Reacciones (23)-(28): UB2LYPD/6-311++G(2d,p) [26]. Reacciones (29) y (30): B3LYP/6-311G(d,p) [27]. Reacciones (31) y (32): M06-2X/6-311++G(3df,3pd), (G4//M06-2X/6-311++G(3df,3pd)) [Este trabajo]. *Los valores subrayados indican la combinación de modelos explícitos y PCM. s/b: reacciones que proceden sin barrera.

Comparando las barreras para los caminos de reacción A y B para pequeños clústeres ($n = 2$ y 4), el canal B posee alturas menores que el canal A, lo que implica que la transferencia de hidrógeno ocurre cerca del α -H más que por el lado del grupo CH_3 . Al aumentar el tamaño del clúster ($n = 9$ y 12), los arreglos se vuelven más complejos y la tendencia de las alturas de las barreras se invierte. Según los autores, el complejo reactivo se estabiliza más al aumentar el tamaño del clúster, lo que conlleva a una mayor diferencia de energía entre los complejos reactivos y los estados de transición. Al analizar cada uno de los caminos de reacción, observaron que la barrera disminuye al aumentar el número de moléculas en el clúster hasta $n = 9$ donde se alcanza un mínimo, y luego aumenta para $n = 12$. En base a estos resultados, Chen y Woon propusieron dos explicaciones: primero que el complejo reactivo que incluye 12 moléculas solvata mejor que el de 9, y segundo, que al aumentar el número de moléculas de H_2O la red se vuelve más compleja y dificulta el mecanismo de transferencia de hidrógeno entre el grupo NH_3 y CO. A pesar del efecto catalítico del agua, las barreras obtenidas para este mecanismo son muy elevadas para llevarse a cabo a temperaturas extremadamente bajas [25].

Alternativamente, los autores propusieron que la reacción se podría dar mediante la formación de un intermediario iónico, $\text{NH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}^+$, que luego puede desprotonarse para generar el aminoalcohol. Para probar este camino de reacción, modelaron nuevamente el clúster conformado por CH_3CHO , NH_3 y $n = 9$ reemplazando una molécula de H_2O por una de NH_3 .

Chen y Woon confirmaron que hay una pequeña variación en la barrera según la posición del amoníaco (2 kJ mol^{-1}), y asumieron que este resultado sería un indicio de la formación del intermediario propuesto [25].

Otra molécula precursora de α -alanina en la síntesis de Strecker es la etanimina, CH_3CHNH , cuyos isómeros *E* y *Z* fueron detectados hacia la región Sgr B2 (N) [126,127]. Un posible mecanismo de reacción para la formación de etanimina en el ISM fue propuesto por Singh a partir de NHCH_2 con el radical metileno, ya sea en estado triplete, $\text{CH}_2(^3\text{B}_1)$, o singlete, $\text{CH}_2(^1\text{A}_1)$ [26]. Cabe destacar que todas estas especies fueron detectadas en la misma región espacial [105,126-128]. Los autores modelaron la reacción radicalaria $\text{CH}_2 + \text{NHCH}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CHNH}$ en fase gaseosa y en presencia de agua empleando el nivel de teoría UB2PLYPD/6-311++G(2d,p).

En la Tabla 2 figuran todas las reacciones estudiadas para el análisis del mecanismo propuesto y la altura de las barreras correspondientes. Las reacciones (23) y (24) corresponden a la formación de *E*-etanimina (isómero de menor energía) a partir de la reacción radicalaria entre metanimina y metileno en sus estados singlete y triplete. En fase gaseosa, la reacción (23) posee una pequeña barrera debido a la excitación del metileno triplete al estado singlete para conservar la multiplicidad, mientras que la reacción (24) procede de manera directa. Luego, se agregaron de a una hasta cuatro moléculas de agua al sistema para modelar el efecto del manto de hielo. En este caso, ambas reacciones transcurren con barrera. Pese a que la reacción (24) es más eficiente que la (23), los autores sugirieron que la formación de *E*-etanimina es más factible por la vía de reacción (23), ya que la especie $\text{CH}_2(^1\text{A}_1)$ se encuentra en menor abundancia en el ISM [26].

La *Z*-etanimina fue detectada en la misma región que la *E*-etanimina en una relación *E*:*Z* de 1:0,33. Por esta razón, los autores estudiaron la isomerización entre las especies en (25) y (26). En los resultados puede observarse que tanto en fase gaseosa como en presencia del manto de hielo, las barreras de reacción para los pasos (25) y (26) son mayores a 80 kJ mol^{-1} , con lo cual sugirieron que la isomerización de la etanimina de *E* a *Z* está prohibida en el ISM. Por último, los autores propusieron estudiar la formación de la *Z*-etanimina por vía de la reacción radicalaria entre metileno y metanimina incluyendo una molécula de CH_3OH en el modelo (cuya presencia permite la formación del isómero *Z*), reacciones (27) y (28). En ambos casos, la reacción en fase gaseosa posee una barrera energética relativamente alta de entre 46 y 79 kJ mol^{-1} . Cuando al sistema se le agregan moléculas de agua, la reacción (27) sigue teniendo una barrera de energía alta, mientras que la (28) procede sin barrera. Los autores señalaron que estos resultados implican que la *Z*-etanimina puede ser formada en condiciones similares a las de la *E*-etanimina [26].

Otro trabajo en el cual discutieron la formación de alanina a partir de especies detectadas en el ISM es el de Shivani y colaboradores [27]. En este caso propusieron como ruta de reacción la interacción entre cianuro de metilo hidrogenado, $\text{CH}_3\text{CN}^+\text{H}_2$, y ácido fórmico. Es decir, emplearon un esquema de reacción radical-molécula de dos pasos: hidrogenación de $\text{CH}_3\text{CN}^+\text{H}$ (reacción (29) de la Figura 2) y posterior reacción con HCOOH (reacción (30)). Los autores evaluaron las superficies de energía potencial al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p) tanto en fase gaseosa como sobre granos de hielo, empleando en este último caso un modelo PCM. De esta forma, encontraron que la ruta de reacción resulta exotérmica e involucra pequeñas barreras de energía, de $\sim 28 \text{ kJ mol}^{-1}$ en fase gaseosa y de $\sim 23 \text{ kJ mol}^{-1}$ en presencia de agua, lo que aumenta la probabilidad de ocurrencia. Por lo tanto, mediante el análisis que realizaron, sugirieron que la reacción entre CH_3CN , H_2 y HCOOH sería un proceso factible en el ISM, aunque podrían existir otros canales competitivos o más favorables [27].

Además de una revisión de los aportes recientes de la astroquímica computacional en el área, en esta sección reportamos, por primera vez, un análisis teórico sobre el segundo paso en la ruta sintética de Strecker para generar alanina. Concretamente, evaluamos las barreras de energía de las reacciones (31) y (32) de la Figura 2, tanto en fase gaseosa como en presencia de una a tres moléculas de agua. Estas corresponden a la deshidratación de α -aminoetanol para producir *E*- y *Z*-etanimina,

respectivamente. La Tabla 2 incluye la altura de la barrera obtenida para cada uno de estos procesos. En las reacciones catalizadas este valor es relativo al complejo pre-reactivo que se forma en cada caso. Por otra parte, la Figura 3 presenta un esquema de la superficie de energía potencial a 0 K para ambas reacciones, calculado al nivel de teoría G4//M06-2X/6-311++G(3df,3pd), mientras que la Figura 4 muestra las geometrías optimizadas para cada uno de los estados de transición (ET). Adicionalmente, en la Figura 5 se detalla la conectividad entre los ET localizados en este trabajo con los reactivos y productos correspondientes.

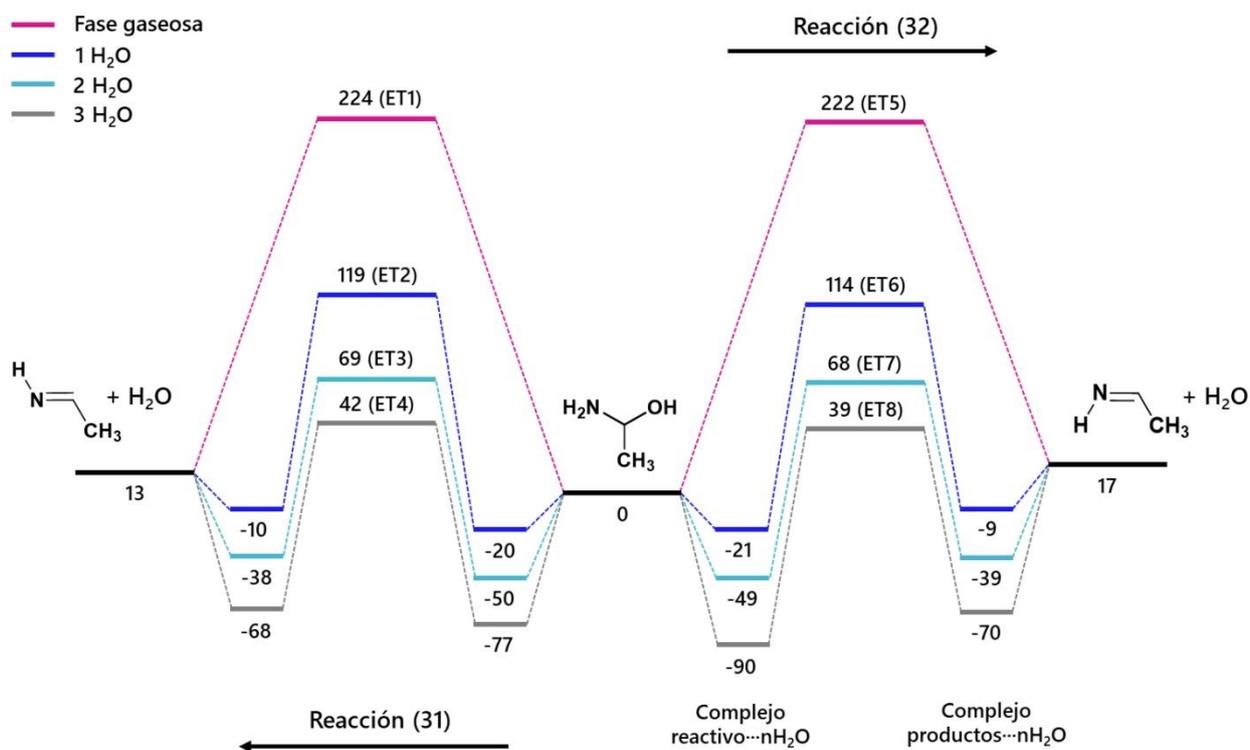


Figura 3. Diagrama esquemático de la superficie de energía potencial a 0 K (en kJ mol⁻¹) para las reacciones (31) y (32) en fase gaseosa y en presencia de 1-3 moléculas de agua calculado al nivel de teoría G4//M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Como se muestra en la Figura 3, ambas reacciones presentaron un perfil energético similar. Además, los resultados derivados de los cálculos DFT y del método compuesto de alto nivel coinciden muy bien (Tabla 2). En fase gaseosa, la formación de *E*- y *Z*-etanimina procede mediante un estado de transición de cuatro centros con una barrera de ~223 kJ mol⁻¹. Al modelar las reacciones con una y dos moléculas de H₂O, se observó una disminución gradual de este valor de ~40 y 50%, respectivamente. Este resultado es similar al reportado previamente para la deshidratación de NH₂CH₂OH, reacción (2) [17]. En contraste, no se notó un efecto catalítico adicional al añadir una tercera molécula de agua, sino que por el contrario esto implica un leve incremento en la barrera de la reacción (32). Por otra parte, sólo en presencia de tres moléculas de agua hay una diferencia en la barrera de energía de las reacciones (31) y (32), de entre 10 y 20 kJ mol⁻¹, que puede atribuirse a algunas diferencias en el proceso de formación y ruptura de enlaces entre los estados de transición ET4 y ET8. Esto se refleja también en los valores de sus respectivas frecuencias imaginarias, que a diferencia de los otros casos, difieren en ~100i cm⁻¹ (Figura 4). Por otro lado, para el proceso global, la formación de ambos productos es un proceso endotérmico con una entalpía a 0 K de alrededor de 15 kJ mol⁻¹ (Figura 3). Dado que las barreras de energía presentan valores sobre los 100 kJ mol⁻¹ aún en presencia de agua (Tabla

2), los resultados teóricos sugieren que la formación de etanimina mediante las reacciones (31) y (32) es un proceso poco factible en el ISM.

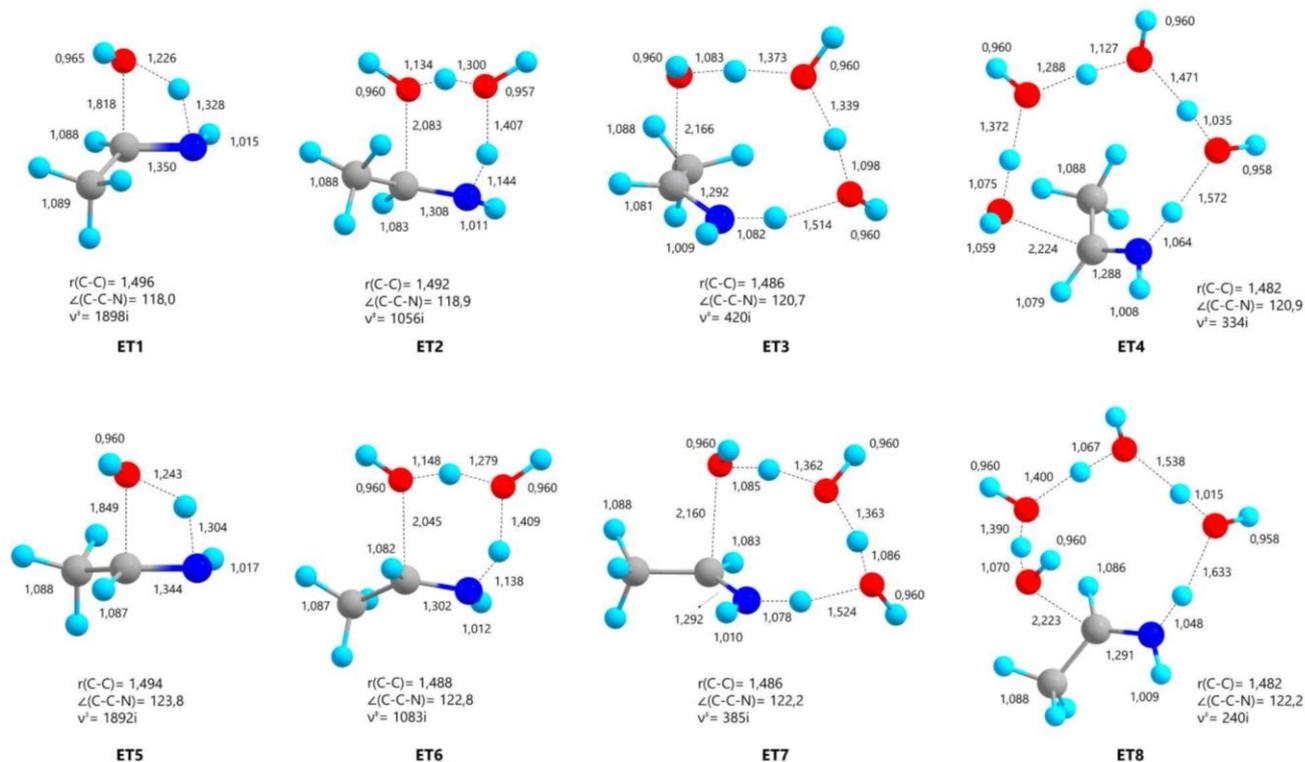


Figura 4. Estructuras optimizadas de los estados de transición para las reacciones (31) y (32) en fase gaseosa y en presencia de 1-3 moléculas de agua. Los átomos de H, C, N y O se muestran en azul claro, gris, azul oscuro y rojo, respectivamente. Las distancias se indican en Å, los ángulos de enlace en ° y las frecuencias imaginarias en cm^{-1} .

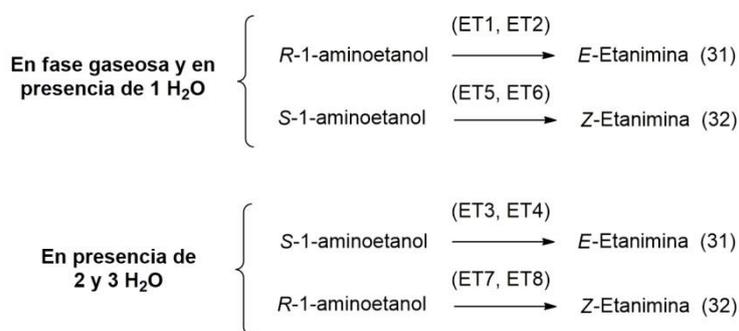


Figura 5. Conectividad entre los estados de transición de las reacciones (31) y (32) con los reactivos y productos respectivos.

3.3. Serina

Varios trabajos experimentales han evidenciado la formación de serina en fase gaseosa vía fotólisis UV en análogos de hielo interestelar [129,130]. Sobre el mecanismo de formación de serina en estos experimentos, Bernstein y colaboradores plantearon la ruta de Strecker como posible vía y, por otro lado, Woon [131] empleó cálculos mecano-cuánticos para sugerir una vía radicalaria. Posteriormente, Elsila y coautores no pudieron asegurar que las dos vías propuestas por Bernstein y Woon fueran

las principales, y sugirieron un nuevo canal radical-radical, haciendo énfasis en que la formación de serina puede ocurrir por vías múltiples dependiendo tanto de las condiciones del ambiente como la composición del hielo.

Por otro lado, Shivani y colaboradores propusieron una reacción completamente nueva para la formación de serina a través de una ruta de cinco pasos como se ilustra en las reacciones (33)-(37) de la Figura 6 [28]. Varias de las especies que intervienen en este mecanismo han sido detectadas en el ISM, incluyendo CH, CO, NH₂, CH₂ y OH. Los autores modelaron esta serie de reacciones en fase gaseosa con los funcionales B3LYP, M06 y M06-2X combinados con el conjunto de bases 6-311G+(2df,2p). Adicionalmente, consideraron los efectos del solvente mediante el modelo PCM.

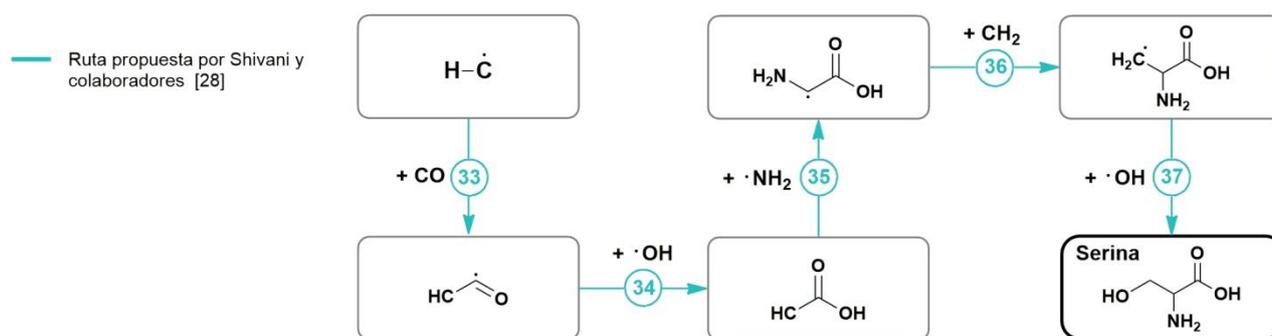


Figura 6. Esquema de las diferentes reacciones consideradas en este trabajo para la síntesis de serina en el ISM.

Todas las reacciones involucradas en este mecanismo son de tipo radical-radical, no presentan barreras y son altamente exotérmicas con entalpías a 0 K de -335 , -158 , -475 , -340 y -369 kJ mol⁻¹, respectivamente. Aunque varios de los productos intermedios obtenidos en este esquema aún no han sido detectados en el ISM, los autores consideraron que estas especies podrían estar presentes puesto que se han encontrado moléculas similares. Por ejemplo, debido a que el intermediario obtenido en el segundo paso, CHCOOH, es una forma deshidrogenada del ácido acético (hallado en análogos de hielo interestelar [132]), los autores sugirieron que sería viable su existencia en el ISM. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas entre los cálculos teóricos para las reacciones en fase gaseosa y en presencia de hielo. Por lo tanto, concluyeron que la formación de serina es un proceso factible en el ISM ya sea en fase gaseosa o sobre la superficie de los mantos de hielo [28].

3.4. Aminoácidos Ramificados

Entre las especies que se han detectado en el ISM existen diferentes radicales e iones que contienen el grupo ciano [134], los cuales participan en la formación de isopropil (*i*-PrCN) y *n*-propil cianuro (*n*-PrCN). Varios isómeros estables de estas moléculas han sido detectadas recientemente por el radiotelescopio ALMA (Atacama Large Millimeter/submillimeter Array) hacia Sgr (B2) N y Orión-KL [133,134]. Estas moléculas son consideradas posibles precursores en la formación de ciertos aminoácidos. En especial, la especie *i*-PrCN resulta de gran relevancia desde el punto de vista de la astroquímica y la astrobiología, ya que es la primera y única molécula que presenta ramificaciones en el ISM [29]. Por este motivo, es clave en la posible formación de valina, leucina e isoleucina [29].

Belloche y coautores estudiaron un mecanismo para la formación de cianuros de propilo empleando el modelo de superficie de grano propuesto previamente por Garrod [135,136]. Con este fin, plantearon varias rutas para la formación de *i*-PrCN y *n*-PrCN a partir de la determinación de sus abundancias teóricas y experimentales.

Más recientemente, Kerkeni estudió la formación de *i*-PrCN partiendo de propeno y cianuro de hidrógeno en fase gaseosa empleando un modelo realístico de hielo amorfo dopado con formaldehído, reacciones (38) y (39) de la Figura 7 [30]. Las

Tabla 3. Barreras de energía a 0 K reportadas en la literatura, en kJ mol^{-1} , para las reacciones (38) a (57) en fase gaseosa y en presencia de agua.

Reacción	Fase gaseosa	Modelo de hielo (H_2O) _n	
		11	219
38	349	-	-
39	351	-	296
40	s/b	s/b	-
41	72	50	-
42	65	58	-
43	s/b	s/b	-
44	-88 (-260)	-94	-
45	-142 (-96)	-136	-
46	s/b	s/b	-
47	s/b	s/b	-
48	s/b	s/b	-
49	s/b	s/b	-
50	s/b	s/b	-
51	-44 (-65)	-70	-
52	-72 (-72)	s/b	-
53	s/b	s/b	-
54	s/b	s/b	-
55	s/b	s/b	-
56	65	68	-
57	s/b	s/b	-

Reacciones (38) y (39): UMP2(full)/aug-cc-pVTZ [30,137]. Reacciones (40), (41), (44), (45), (51) y (52): UMP2/6-311++(2d,p)//UM06-2X/6-311+(2d,p) [29]. Reacciones (44), (45), (51) y (52): (B3LYP/6-311++G(d,p)) [138]. s/b: reacciones que no presentan barreras.

Por su parte, Singh y colaboradores propusieron un modelo de hielo que contiene hasta 11 moléculas de agua, como representación teórica de las condiciones del manto helado en el ISM. A partir de esto reportaron un estudio de otros cuatro canales de reacción para la obtención de varios cianuros de alquilo en fase gaseosa y en análogos de hielo mediante el funcional M06-2X [29]. Estos canales se encuentran representados en la Figura 7. Las barreras de energía para las reacciones consideradas en este trabajo también se muestran en la Tabla 3.

Para el primer canal, los autores propusieron la obtención de cianuro de etilo a partir de una adición de radicales (40) que no presenta barrera y es exotérmica por lo que puede ocurrir tanto en fase gaseosa como en la superficie de los mantos de hielo.

Al reaccionar el cianuro de etilo con el radical CH_2 se obtienen *n*-PrCN e *i*-PrCN, reacciones (41) y (42), respectivamente. En ambos casos, la altura de la barrera es más baja en fase de hielo (Tabla 3).

En cuanto al segundo canal, Singh y coautores se basaron en el trabajo experimental y teórico de Balucani y colaboradores sobre la formación de cianuros de vinilo [29,138]. En primer lugar, plantearon la reacción (43) que involucra una adición radical-molécula sin barrera y exotérmica para formar el radical $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. Luego, este radical genera cianuro de vinilo y un átomo de hidrógeno, por disociación directa (44), o por previa isomerización al radical CH_3CHCN , reacciones (45) y (46). En las reacciones (44) y (45) se observaron barreras ubicadas por debajo de los reactivos, es decir que presentan valores negativos frente a la reacción global de -88 y -142 kJ mol^{-1} (189 y 136 kJ mol^{-1} relativos al radical $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), respectivamente. De acuerdo a estos resultados, los autores resaltaron que este canal de reacción se puede dar en ambas fases. Otras reacciones propuestas para los radicales $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ y CH_3CHCN son las que conducen a la formación de cianuro de etilo (47) y (48).

Siguiendo con este análisis, el tercer canal corresponde a la adición exotérmica y sin barrera de CH_2 y HCCN para dar cianuro de vinilo (49). Esta reacción fue estudiada previamente por Shivani y coautores, quienes postularon que la misma es más favorable en los mantos de hielo que en la fase gaseosa [139]. Sin embargo, Singh y colaboradores concluyeron que esta reacción solo se puede dar en fase gaseosa ya que, una vez que la molécula de HCCN es adsorbida por el hielo, esta se hidrogena rápidamente antes de reaccionar con el radical CH_2 [29].

Finalmente, en el cuarto canal se estudia la obtención de cianuros de etilo partiendo de la reacción entre el radical cianuro y acetileno. Balucani y coautores estudiaron esta reacción en fase gaseosa y propusieron como primer paso la adición sin barrera del radical CN a C_2H_2 para formar el radical $\text{C}_2\text{H}_2\text{CN}$ (50), que luego se disocia en HCCCN y un átomo de H ya sea de forma directa (51) o mediante el intermediario CH_2CCN , reacciones (52) y (53) [138]. Como se muestra en la Tabla 3, las reacciones (51) y (52) presentan barreras de -44 y -72 kJ mol^{-1} en relación con la energía total de los reactivos (183 y 154 kJ mol^{-1} relativos al radical CH_2CHCN), respectivamente. En cuanto al efecto del hielo, los autores encontraron que la reacción (51) presenta una barrera de -70 kJ mol^{-1} en relación con la energía total de los reactivos, mientras que no hallaron barrera para la reacción (52) [29]. Por otra parte, para la formación de cianuro de vinilo, existe la posibilidad de hidrogenación de los radicales $\text{C}_2\text{H}_2\text{CN}$ (54) y CH_2CCN (55). Estas reacciones no presentan barrera y ocurren de manera espontánea con entalpías de reacción -694 y -371 kJ mol^{-1} , respectivamente.

Como complemento, Singh y coautores propusieron una ruta alternativa para la formación de *i*-PrCN a partir de la reacción entre cianuro de vinilo, intermediario formado en el segundo canal, y un átomo de H, dando como producto el radical CH_3CHCN (56). Para este paso, estimaron barreras de 65 y 68 kJ mol^{-1} en fase gaseosa y en fase hielo, respectivamente. Luego, a este último se le adiciona un radical CH_3 para formar *i*-PrCN (57). Esta reacción no presenta barrera y es exotérmica con entalpías de reacción de -379 y -723 kJ mol^{-1} en fase gaseosa y en fase hielo. Como se mencionó anteriormente, estas reacciones para la formación de *i*-PrCN representan un avance relevante en la búsqueda de nuevas rutas que permitan generar aminoácidos ramificados en el ISM.

4. Conclusiones y Perspectivas

En este trabajo, revisamos las contribuciones de la astroquímica computacional en la elucidación de posibles mecanismos para la formación de α -aminoácidos en el ISM, haciendo énfasis en el efecto catalítico del agua sobre las principales rutas de síntesis propuestas en la literatura. Por un lado, estas investigaciones se han enfocado en el estudio de vías clásicas, como las reacciones de Strecker y de Bucherer-Bergs, y por otro en el de vías iónicas y radicalarias. En general, éstas involucran la participación de especies químicas que han sido detectadas y cuya abundancia es relativamente alta en el ISM. Para simular las superficies de

hielo presentes en los granos de polvo interestelares, donde estas reacciones podrían ocurrir, se han empleado distintos modelos. Por ejemplo, aquellos que contemplan la inclusión de un número discreto de moléculas de agua, clústeres de mayor tamaño y/o modelos de solvatación implícita.

En la mayoría de los casos, los resultados evidencian una disminución importante en las barreras de reacción cuando se considera la participación de moléculas de agua respecto de las mismas en fase gaseosa. Debido a que varias de las reacciones propuestas involucran la transferencia de átomos de hidrógeno, esta caída podría ser atribuida a la mediación del agua en estos procesos. La catálisis más efectiva se observa al incluir dos moléculas de agua en los casos en los que la transferencia de hidrógeno se produce entre átomos cercanos, mientras que involucra un mayor número de ellas si esta ocurre entre átomos relativamente distantes. Sin embargo, la mayoría de los estudios analizados muestran que las barreras aún resultan elevadas para tener lugar en el ISM y solo se podrían alcanzar en determinadas regiones como aquellas de formación estelar. No obstante, una alternativa sería la combinación de rutas clásicas con reacciones de tipo radical-radical, las cuales presentan barreras de energía relativamente pequeñas o incluso proceden sin barrera. Otra posibilidad podría ser acoplarlas con pasos que involucren especies iónicas para obtener rutas de menor demanda energética.

En vista de los resultados recopilados en este trabajo, resulta evidente la importancia de los aportes que pueden brindar los estudios teóricos en el campo de la astrofísica molecular. En particular, el modelado químico-cuántico permite orientar y/o complementar la búsqueda de moléculas orgánicas complejas tales como aminoácidos y sus precursores. A su vez, hace posible explorar la reactividad de estas especies en entornos difíciles de reproducir de manera experimental. Por tales motivos, los continuos avances de las herramientas computacionales se ven reflejados en un crecimiento cada vez más rápido en el área de la astroquímica. En este sentido, se espera una mejora tanto en los modelos de las superficies de hielo considerando análogos cada vez más realistas, así como en la precisión de las determinaciones realizadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen por el financiamiento de este proyecto a la Universidad Nacional de La Plata (11/X842 y 11/X919), al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET (PUE 2920170100100CO) y a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 2018-2523 y PICT 2018-3738). Por otra parte, Y.M., W.E.M., V.V. y C.C.G. agradecen al CONICET por las becas doctorales otorgadas.

Referencias

1. Molecules in Space, Cologne Database for Molecular Spectroscopy.
<https://cdms.astro.uni-koeln.de/classic/molecules/>, 2021 (visitado el 27 de septiembre de 2021).
2. E. Herbst, E.F. van Dishoeck, *Annu. Rev. Astron. Astrophys.*, 47 (2009) 427-480.
3. B.A. McGuire, *Astrophys. J. Suppl. Ser.*, 239 (2018) 17-65.
4. S.A. Sandford, M. Nuevo, P.P. Bera, T.J. Lee, *Chem. Rev.*, 120 (2020) 4616-4659.
5. A.G.G.M. Tielens, *Rev. Mod. Phys.*, 85 (2013) 1021-1081.
6. S.S. Prasad, S.P. Tarafdar, *Astrophys. J.*, 267 (1983) 603-609.
7. M. Larsson, W.D. Geppert, G. Nyman, *Rep. Prog. Phys.*, 75 (2012) 066901-066975.
8. M. Nuevo, P.P. Bera, T.J. Lee, *Chem. Rev.*, 120 (2020) 4616-4659.
9. P. Caselli, C. Ceccarelli, *Astron. Astrophys. Rev.*, 20 (2012) 1-68.
10. E.L. Gibb, D.C.B. Whittet, A.C.A. Boogert, A.G.G.M. Tielens, *Astrophys. J., Suppl. Ser.*, 151 (2004) 35-73.

11. P. Ehrenfreund, S.B. Charnley, *Annu. Rev. Astron. Astrophys.*, 38 (2000) 427-483.
12. L. Zamirri, P. Ugliengo, C. Ceccarelli, A. Rimola; *ACS Earth Space Chem.*, 3 (2019) 1499-1523.
13. A.C. Evans, C. Meinert, C. Giri, F. Goesmann, U.J. Meierhenrich, *Chem. Soc. Rev.*, 41 (2012) 5447-5458.
14. S. Ioppolo, G. Fedosee, K.-J. Chuang, H.M. Cuppen, A.R. Clements, M. Jin, R.T. Garrod, D. Qasim, V. Kofman, E.F. van Dishoeck, H. Linnartz, *Nat. Astron.*, 5 (2021) 197-205.
15. D.M. Koch, C. Toubin, G.H. Peslherbe, J.T. Hynes, *J. Phys. Chem. C*, 112 (2008) 2972-2980.
16. A. Rimola, M. Sodupe, P. Ugliengo, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 12 (2010) 5285-5294.
17. V. Riffet, G. Frison, G. Bouchoux, *J. Phys. Chem. A*, 122 (2018) 1643-1657.
18. A. Rimola, M. Sodupe, P. Ugliengo, *Astrophys. J.*, 24 (2012) 754-764.
19. Z. P. Nhlabatsi, P. Bhasiy, S. Sita, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18 (2016) 375-381.
20. Y. Krishnan, A. Vincent, M. Paranjoth, *J. Chem Sci.*, 129 (2017) 1571-1577.
21. M. Kayanuma, K. Kidachi, M. Shoji, Y. Komatsu, A. Sato, Y. Shigeta, Y. Aikawa, M. Umemura, *Chem. Phys. Lett.*, 687 (2017) 178-183.
22. H.M. Lee, J.C. Choe, *Chem. Phys. Lett.*, 675 (2017) 6-10.
23. S. Pilling, L. Baptista, H.M. Boechat-Roberty, D.P.P. Andrade, *Astrobiology*, 11 (2011) 883-893.
24. A. Fresneau, G. Danger, A. Rimola, F. Duvernay, P. Theulé, T. Chiavassa, *MNRAS*, 451 (2015) 1649-1660.
25. L. Chen, D.E. Woon, *J. Phys. Chem. A*, 115 (2011) 5166-5183.
26. K.K. Singh, Shivani, P. Tandan, A. Misra, *Astrophys. Space Sci.*, 363 (2018) 213-11.
27. P. Shivani. A. Pandey, P. Misra, Tandon, *Eur. Phys. J. D*, 71 (2017) 215-10.
28. P. Shivani, A. Singh, V. Gupta, A. Misra, P. Tandon, *Astron. Astrophys.*, 563 (2014) A55-8.
29. K.K. Singh, P. Tandon, A. Misra, M. Yadav, A. Ahmad, *Int. J. Astrobiology*, 20 (2021) 62-72.
30. B. Kerkeni, *Proceedings Int. Astronomical Union*, 350 (2019) 176-180.
31. A. Strecker, *Ann. der Chemie und Pharm.*, 75 (1850) 27-45.
32. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648-5652.
33. A.D. Becke, *Phys. Rev. A*, 38 (1988) 3098-3100.
34. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37 (1988) 785-789.
35. M.J. Frisch, J.A. Pople, J.S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 80 (1984) 3265-3269.
36. R. Arnaud, C. Adamo, M. Cossi, A. Milet, Y. Vallée, V. Barone, *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000) 324-330.
37. J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 45 (1992) 13244-13249.
38. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 1372-1377.
39. Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 120 (2008) 215-241.
40. S. Yamabe, N. Tsuchida, S. Yamazaki, *Int. J. Chem. Kinet.*, 51 (2019) 831-839.
41. M.J. Frisch, M. Head-Gordon, J.A. Pople, *Chem. Phys. Lett.*, 166 (1990) 275-280.
42. T.H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.*, 90 (1989) 1007-1023.
43. J.A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, 87 (1987) 5968-5975.
44. J.A. Montgomery, Jr., M.J. Frisch, J.W. Ochterski, G.A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, 110 (1999) 2822-2827.
45. J.A. Montgomery, Jr., M.J. Frisch, J.W. Ochterski, G.A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, 112 (2000) 6532-6542.
46. L.A. Curtiss, K. Raghavachari, P.C. Redfern, V. Rassolov, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 109 (1998) 7764-76.
47. L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, V. Rassolov, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 110 (1999) 4703-09.

48. L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, 126 (2007) 084108-12.
49. L.A. Curtiss, P.C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, 127 (2007) 124105-8.
50. X. Hu, W. L. Hase, T. Pirraglia, *Comput. Chem.*, 12 (1991) 1014-1024.
51. W.L. Hase, R.J. Duchovic, X. Hu, A. Komornicki, K.F. Lim, D. Hong Lu, G.H. Peslherbe, K.N. Swamy, S.R.V. De Linde, A.J.C. Varandas, H. Wang, R.J. Wolf. *Quant. Chem. Prog. Exch. Bull.*, 16 (1996) 43.
52. M. Valiev, E. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. Straatsma, H.V. Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. Windus, W. De Jong, *Comput. Phys. Commun.*, 181 (2010) 1477-1479.
53. D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A.E. Mark, H.J. Berendsen, *J. Comput. Chem.*, 26 (2005) 1701-1718.
54. G. Cassone, F. Saija, J. Sponer, J.E. Sponer, M. Ferus, M. Krus, A. Ciaravella, A. Jiménez-Escobar, C. Cecchi-Pestellini, *Astrophys. J. Lett.*, 866 (2018) L23-7.
55. J. Hutter, M. Iannuzzi, F. Schiffmann, J. VandeVondele, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 4 (2014), 15-25.
56. D.E. Woon, *Icarus*, 142 (1999) 550-556.
57. D. Courmier, F. Gardebien, C. Minot, A. Stamant, *Chem. Phys. Lett.*, 405 (2005) 357-363.
58. S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 55 (1981) 117-119.
59. V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 107 (1997) 3210-3221.
60. V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A.*, 102 (1998) 1995-2001.
61. M. Cossi, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 115 (2001) 4708-4717.
62. J.B. Foresman, T.A. Keith, K.B. Wiberg, J. Snoonian, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 16098-16104.
63. D.A. Case y col., *AMBER 2018*, University of California, San Francisco.
64. C. Peng, H.B. Schlegel, *Israel J. Chem.*, 33 (1993) 449-454.
65. M.J. Frisch, y col., *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, 2016.
66. E. Ware, *Chem. Rev.*, 46 (1950) 403-470.
67. R. Pascal, L. Boiteau, A. Commeyras, *Top. Curr. Chem.*, 259 (2005) 69-122.
68. J.E. Elsila, D.P. Glavin, J.P. Dworkin, *Meteorit. Planet. Sci.*, 44 (2009) 1323-1330.
69. S.A. Sandford y col., *Science*, 314 (2006) 1720-1724.
70. K. Altwegg y col., *Sci. Adv.*, 2 (2016) e1600285-5.
71. S. Pizzarello, *Acc. Chem. Res.*, 39 (2006) 231-237.
72. E.L. Gibb, D.C.B. Whittet, A.C.A. Boogert, A.G.G.M. Tielens, *Astrophys. J., Suppl. Ser.*, 151 (2004), 35-73.
73. D.A.M. Zaia, C.T.B.V. Zaia, H. De Santana, *Origins Life Evol. Biospheres*, 38 (2008) 469-488.
74. G. Danger, R. Plasson, R. Pascal, *Chem. Soc. Rev.*, 41 (2012) 5416-5429.
75. K. Ruiz-Mirazo, C. Briones, A. de la Escosura, *Chem. Rev.*, 114 (2014) 285-366.
76. A.H. Delsemme, *Icarus*, 146 (2000) 313-325.
77. J. Taillades, A. Commeyras, *Tetrahedron*, 30 (1974) 2493-2501.
78. V.A. Basiuk, *J. Phys. Chem. A*, 105 (2001) 4252-4258.
79. D.E. Woon, *Astrophys. J.*, 569 (2002) 541-548.
80. M.A. Ferrari, E. Garrone, P. Ugliengo, *Chem. Phys. Lett.*, 212, (1993) 644-648.
81. S. Maheshwary, N. Patel, N. Sathyamurthy, A.D. Kulkarni, S.R. Gadre, *J. Phys. Chem. A*, 105 (2001) 10525-10537.
82. J. M. Ugalde, I. Alkorta, J. Elguero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39 (2000) 717-721.

83. D.P. Glavin, J.P. Dworkin, S.A. Sandford, *Meteorit. Planet. Sci.*, 43 (2008) 399-413.
84. S. Pilling y col., *Astron. Astrophys.*, 509 (2010) A87-10.
85. D. E. Woon, *Astrophys. J.*, 728 (2011) 1-6.
86. M. Torrent-Sucarrat, M.F. Ruiz-Lopez, M. Martins-Costa, J.S. Francisco, J. M. Anglada, *Chem. Eur. J.*, 17 (2011) 5076-5085.
87. R.I. Kaiser, K. Roessler, *Astrophys. J.*, 503 (1998) 959-975.
88. M. Paranjothy, R. Sun, Y. Zhuang, W.L. Hase, *Comput. Mol. Sci.*, 3 (2013) 296-316.
89. R.P. Bell, In *The Tunnel Effect in Chemistry* 1st edn. (US: Springer) (1980).
90. M. Benoit, D. Marx, M. Parrinello, *Nature*, 392 (1998) 258-261.
91. X. Meng, J. Guo, J. Peng, J. Chen, Z. Wang, J. R. Shi, X.Z. Li, E. G. Wang, Y. Jiang, *Nat. Phys.*, 11 (2015) 235-239.
92. C. Drechsel-Grau, D. Marx, *Nat. Phys.*, 11 (2015) 216-218.
93. A. Shimoyama, R. Ogasawara, *Orig. LifeEvol. Biosph.*, 32 (2002) 165-179.
94. H. Ozeki, R. Miyahara, H. Ihara, S. Todaka, K. Kobayashi, M. Ohishi, 600 (2017) A44-A48.
95. S. Yamabe, N. Tsuchida, S. Yamazaki, *Int. J. Chem. Kinet.*, 51 (2019) 831-839.
96. J. Oró, S.S. Kamat, *Nature*, 190 (1961) 442-443.
97. R.A. Sanchez, J.P. Ferbis, L.E. Orgel, *J. Mol. Biol.*, 30 (1967) 223-256.
98. D.P. Zaleski, N.A. Seifert, A.L. Steber, M.T. Muckle, R.A. Loomis, J.F. Corby, O. Martinez, Jr., K.N. Crabtree, P.R. Jewell, J.M. Hollis, F.J. Lovas, D. Vasquez, J. Nyiramahirwe, N. Sciortino, K. Johnson, M.C. McCarthy, A.J. Remijan, B.H. Pate, *Astrophys. J. Lett.*, 765 (2013) L10-6.
99. V. M. Rivilla, J. Martín-Pintado, I. Jiménez-Serra, S. Zeng, S. Martín, J. Armijos-Abendaño, M.A. Requena-Torres, R. Aladro, D. Riquelme, *Mon. Not. R. Astron. Soc.: Lett.*, 483 (2019) L114-L119.
100. M.K. Yim, J.C. Choe, *Chem. Phys. Lett.*, 538 (2012) 24-28.
101. S.H. Jung, J.C. Choe, *Astrobiology*, 13 (2013) 465-475.
102. J.C. Choe, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 40 (2019) 205-206.
103. J.C. Choe, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 38 (2017) 1531-1533.
104. K.B. Jefferts, A.A. Penzias, R.W. Wilson, *Astrophys. J.*, 161 (1970) L87-L89.
105. P.D. Godfrey, R.D. Brown, B.J. Robinson, M.W. Sinclair, *Astrophys. Lett.*, 13 (1973) 119-121.
106. F. Vazart, C. Latouche, D. Skouteris, N. Balucani, V. Barone, *Astrophys. J.*, 810 (2015) 111-121.
107. M. Agúndez, J. Cernicharo, P. de Vicente, N. Marcelino, E. Roueff, A. Fuente, M. Gerin, M. Guélin, C. Albo, A. Barcia, L. Barbas, R. Bolaño, F. Colomer, M.C. Diez, J.D. Gallego, J. Gómez-González, I. López-Fernández, J.A. López-Fernández, J.A. López-Pérez, I. Malo, J. M. Serna, F. Tercero, *Astron. Astrophys.*, 579 (2015) L10-L13.
108. M. Agúndez, N. Marcelino, J. Cernicharo, *Astrophys. J. Lett.*, 861 (2018) L22-L26.
109. Shivani, A. Misra, P. Tandon, *Res. Astron. Astrophys.*, 17 (2017) 1-10.
110. H.S. Zhu, J.J. Ho, *J. Phys. Chem. A.*, 105 (2001) 6543-6551.
111. H.S. Zhu, J.J. Ho, *J. Phys. Chem. A.*, 108 (2004) 3798-3805.
112. B. Zuckerman, J.A. Ball, C.A. Gottlieb, *Astrophys. J.*, 163 (1971) L41-L45.
113. G. Winnewisser, E. Churchwell, *Astrophys. J.*, 200 (1975) L33-L36.
114. D.M. Mehringer, L.E. Snyder, Y. Miao, F. Lovas, *Astrophys. J.*, 480 (1997) L71-L74.
115. A. Remijan, L.E. Snyder, S.-Y. Liu, D. Mehringer, Y.-J. Kuan, *Astrophys. J.*, 576 (2002) 264-273.

116. W.M. Irvine, P. Friberg, N. Kaifu, H.E. Matthews, Y.C. Minh, M. Ohishi, S. Ishikawa, *Astron. Astrophys.*, 229 (1990) L9-L12.
117. H.M. Boechat-Roberty, S. Pilling, A.C.F. Santos, *Astron. Astrophys.*, 438 (2005) 915-922.
118. M. Meyer, K.C. Roth, *Astrophys. J.*, 376 (1991) L49-L52.
119. V.M. Rivilla, J. Martín-Pintado, I. Jiménez-Serra, S. Martín, L.F. Rodríguez-Almeida, M.A. Requena-Torres, F. Rico-Villas, S. Zeng, C. Briones, *Astrophys. J.*, 899 (2020) L28.
120. C.A. Gottlieb, M.A. Gordon, L.E. Snyder, In *Molecules in the Galactic Environment*, M.A. Gordon, L.E. Snyder, Eds.; Wiley: New York (1973) 181.
121. S.E. Cummins, R.A. Linke, P. Thaddeus, *Astrophys. J. Suppl. Ser.*, 60 (1986) 819-878.
122. B.E. Turner, *Astrophys. J. Suppl. Ser.*, 76 (1991) 617-686.
123. H.E. Matthews, P. Friberg, W.M. Irvine, *Astrophys. J.*, 290 (1985) 609-614.
124. B.E. Turner, R. Terzieva, E. Herbst, *Astrophys. J.*, 518 (1999) 699-732.
125. F. Duvernay, V. Dufaut, G. Danger, P. Theulé, F. Borget, T. Chiavassa, *Astron. Astrophys.*, 523 (2010) A79-A87.
126. F.J. Lovas, J.M. Hollis, A.J. Remijan, P.R. Jewell, *Astrophys. J.*, 645 (2006) L137-L140.
127. R.A. Loomis, D.P. Zaleski, A.L. Steber y colaboradores, *Astrophys. J.*, 765 (2013) L9-L15.
128. E.T. Polehampton, K.M. Menten, S. Brunken, G. Winnewi, J.P. Baluteau, *Astron. Astrophys.*, 431 (2005) 203-213.
129. M.P. Bernstein, J. P. Dworkin, S.A. Sandford, G.W. Cooper, L. Allamandola, *Lett. Nature*, 416 (2002) 401-403.
130. J.E. Elsila, J.P. Dworkin, M.P. Bernstein, M.P. Martin, S.A. Sandford, *Astrophys. J.*, 660 (2007) 911-918.
131. D.E. Woon, *Astrophys J.*, 571 (2002) L177-L180.
132. D. M. Mehringer, L.E. Snyder, Y. Miao, F.J. Lovas, *Astrophys. J.*, 480 (1997) L71-L74.
133. A. Belloche, R.T. Garrod, H.S. Müller, K.M. Menten, *Science*, 345 (2014) 1584-1587.
134. L. Pagani, C. Favre, P.F. Goldsmith, E.A. Bergin, R. Snell, G. Melnick, *Astron. Astrophys.*, 604 (2017) 1-87.
135. A. Belloche, R.T. Garrod, H.S.P. Müller, K. M. Menten, C. Comito, P. Schilke, *Astron. Astrophys.*, 499 (2009) 215-232.
136. R.T. Garrod, *Astron. Astrophys.*, 491 (2008) 239-251.
137. B. Kerkeni, V. Gámez, M.L. Senent, N. Feautrier, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21 (2019) 23375-23384.
138. N. Balucani, O. Asvany, L.C. Huang, Y.T. Lee, R.I. Kaiser, Y. Osamura, H.F. Bettinger, *Astrophys. J.*, 545 (2000) 892-905.
139. A.M. Shivani, P. Tandon, *Orig. Life Evol. Biosph.*, 44 (2014) 143-157.