

FACULTAD DE CIENCIAS  
GRADO EN QUÍMICA

TRABAJO FIN DE GRADO

# PREDICCIÓN Y ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE BIOMOLÉCULAS



---

**Universidad de Valladolid**

AUTOR:

**Carlota Rodríguez Mayor**

TUTORES:

**Susana Blanco  
Juan Carlos López**



# Índice general

Resumen	III
Abstract	v
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Importancia de la estructura en la Química . . . . .	1
1.2. DNA, proteínas y aminoácidos . . . . .	3
1.3. Caso particular . . . . .	7
<b>2. Objetivos y plan de trabajo</b>	<b>9</b>
2.1. Objetivos . . . . .	9
2.2. Plan de trabajo . . . . .	9
<b>3. Fundamentos teóricos</b>	<b>11</b>
3.1. Mecánica Cuántica . . . . .	11
3.1.1. La ecuación de Schrödinger . . . . .	12
3.1.2. Aproximación de Born-Oppenheimer . . . . .	13
3.1.3. Método variacional . . . . .	16
3.1.4. Las funciones espín-orbitales y los determinantes de Slater . . . . .	17
3.2. Método Hartree-Fock (HF) . . . . .	19
3.2.1. Hartree-Fock Restringido y No Restringido . . . . .	23
3.3. Bases de funciones . . . . .	24
3.4. Métodos post-Hartree-Fock . . . . .	27
3.4.1. Método de perturbaciones . . . . .	28
3.4.2. Interacción de Configuraciones (CI) . . . . .	29
3.4.3. Coupled Cluster (CC) . . . . .	30
3.5. Teoría del Funcional de Densidad (DFT) . . . . .	31
3.5.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn . . . . .	31

3.5.2. Ecuaciones de Kohn y Sham . . . . .	32
3.5.3. Funcionales de correlación-intercambio . . . . .	33
3.6. Métodos semiempíricos . . . . .	35
3.7. Mecánica Molecular . . . . .	36
<b>4. Resultados</b>	<b>39</b>
4.1. Introducción . . . . .	39
4.2. Nomenclatura . . . . .	40
4.3. Análisis de los resultados . . . . .	42
<b>5. Conclusiones</b>	<b>53</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>55</b>
<b>Anexos</b>	<b>60</b>
Índice de figuras . . . . .	61
Índice de tablas . . . . .	65

# Resumen

La  $\alpha$ -aminoglicina (Agl) es un derivado de la glicina, uno de los aminoácidos fundamentales. Se caracteriza por estar unido a un sustituyente amino en el carbono  $\alpha$ , a mayores del ya presente en el aminoácido. El hecho de que este carbono posea dos sustituyentes idénticos hace que la molécula no sea quiral, una de las características más representativas de este tipo de sistemas moleculares.

El objetivo de este trabajo es encontrar los conformeros más estables, los más poblados en fase gas, de la molécula estudiada. Para ello, se llevarán a cabo diversos cálculos computacionales y, comparando todas ellas, se elige el mejor método para la obtención de sus conformeros. Finalmente, se estudiarán las interacciones que estabilizan el sistema molecular.



# Abstract

The  $\alpha$ -aminoglycine (Agl) is a glycine derivate, one of the fundamental aminoacids. An additional amino sustituent bonded to the  $\alpha$  carbon is the difference between the derivate and the aminoacid. The fact of having another amino group bonded to the  $\alpha$  carbon makes the molecule not quiral, which is one of the characteristics of aminoacids.

The aim of this work is to find the most stable and the most populated in gas phase, conformers of the studied molecule. To this end, several computational calculations are going to be used and, comparing all of them, the best method to obtain the conformers will be chosen. Finally, the interations that stabilize this molecular system are going to be studied.





# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Importancia de la estructura en la Química

La versatilidad de enlace del carbono, consigo mismo y con otros elementos, es una de las causas por las que desempeña un papel tan importante a nivel estructural en las células. Puede formar moléculas de diversos tamaños, formas y composición, además de unirse a otros heteroátomos. Es destacable la capacidad del átomo de carbono para compartir electrones, dando lugar a cuatro enlaces simples muy estables con otros carbonos, y con otros elementos como el oxígeno y el nitrógeno. Si en vez de enlazarse compartiendo un único par de electrones, lo hacen compartiendo dos o tres pares se consiguen enlaces dobles o triples, los cuales proporcionan mayor rigidez al sistema molecular. Cuando el enlace entre dos átomos es simple puede darse la rotación en torno a ese enlace, mientras que cuando se trata de un enlace doble o triple la distancia de enlace disminuye y, además, no es posible la rotación alrededor de este tipo de enlace.

La composición de un sistema molecular y la distribución espacial de sus átomos influyen en las propiedades de la molécula. La distribución y orientación de los átomos permite a la molécula interactuar con átomos cercanos, pertenecientes o no al mismo sistema molecular. Cuando tenemos una biomolécula en disolución acuosa existen cuatro tipos de interacciones no covalentes (“débiles”) entre ella y el medio, enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas, interacciones hidrofóbicas e interacciones de Van der Waals.

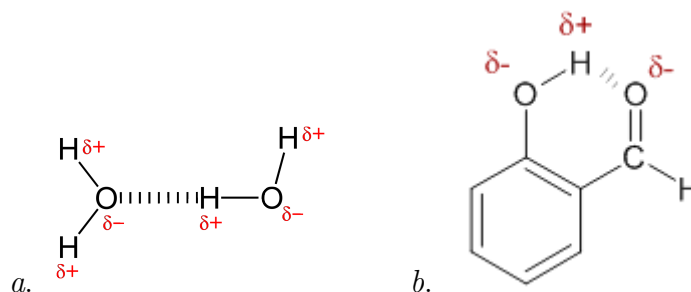


Figura 1.1: *a.* Enlace de hidrógeno intermolecular. *b.* Enlace de hidrógeno intramolecular.

- Los enlaces de hidrógeno, debido a la electronegatividad del oxígeno, presentan un reparto desigual de la carga compartida a lo largo del enlace H-O, por lo que aparecen sobre los átomos de oxígeno e hidrógeno cargas parciales negativa y positiva, respectivamente, generándose un dipolo eléctrico. Como resultado de ello, existe una atracción electrostática entre un oxígeno y un hidrógeno -no unidos covalentemente- de dos moléculas distintas, interacción intermolecular, o de la misma molécula, interacción intramolecular, como podemos ver en la Figura 1.1
- Las interacciones iónicas a las que se ha hecho referencia anteriormente aparecen cuando existen moléculas cargadas, si las cargas son iguales la interacción es de repulsión, mientras que si son cargas opuestas la interacción es de atracción.
- Las interacciones hidrofóbicas son aquellas fuerzas que mantienen juntas las regiones apolares de las moléculas.
- Las interacciones de Van der Waals se dan cuando variaciones en las posiciones de los electrones generan un dipolo eléctrico transitorio que induce otro dipolo eléctrico opuesto transitorio en un enlace cercano, con lo que la atracción entre los dipolos resulta en un acercamiento entre los núcleos.[1]

En este trabajo de fin de grado todos los cálculos se llevan a cabo sin considerar interacciones de la molécula con el medio o con moléculas adyacentes, y la molécula estudiada no está cargada, por lo que estos tres últimos tipos de interacciones no se van a tener en cuenta en este caso, pero sí que habría que considerarlas en el caso de simulaciones en medio acuoso o en presencia de otras moléculas, incluida ella misma.

La reactividad de las moléculas es altamente dependiente de la conformación de la molécula, existen disposiciones de los átomos que crean un gran impedimento para el acercamiento de

un nuevo sustituyente a la molécula, lo que puede traducir en una disminución de la velocidad de reacción. Puede que una disposición quede bloqueada por los sustituyentes de la molécula y que esa posición disminuya la reactividad debido a que dificulte la aproximación de un reactivo a un centro activo. En el caso de la  $\alpha$ -aminoglicina debido al pequeño tamaño de sus sustituyentes la rotación de los grupos no está muy impedida, por lo que se espera que sea una molécula bastante reactiva y flexible en este aspecto como también lo es la glicina, el aminoácido del que procede.

## 1.2. DNA, proteínas y aminoácidos

Una vez vista la importancia de la disposición de los grupos funcionales y composición de los sistemas moleculares para su reactividad y propiedades fisicoquímicas se va a proceder a estudiar las interacciones de los distintos agregados moleculares, y la importancia que tienen en cada nivel. Por ejemplo, la estructura del **DNA** (ácido desoxirribonucleico) y del **RNA** (ácido ribonucleico) y las proteínas está muy ligada a la disposición y las interacciones que se pueden dar entre las unidades que los constituyen, los nucleótidos y los aminoácidos, respectivamente.

Así pues, las cadenas de DNA y de RNA, son cadenas de **nucleótidos** sucesivos que están unidos covalentemente mediante “puentes” de grupos fosfato, enlaces fosfodiéster. Por lo tanto, se podrían considerar como cadenas de grupos fosfato y pentosas, con las bases purínicas y pirimidínicas como grupos laterales unidos al esqueleto a intervalos regulares. [2] Por otro lado, las propiedades de las bases de los nucleótidos influyen en la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos, así, los grupos funcionales de las purinas y pirimidinas que son los grupos carbonilo y los grupos amino exocíclicos, participan en las interacciones entre dos (en ocasiones tres o cuatro) cadenas complementarias del ácido nucleico. Los patrones de enlaces de hidrógeno son la unión específica entre la adenina (A) y la timina (T) (o uracilo (U) en el caso del RNA), y la guanina (G) con la citosina (C), estos dos son los patrones de los puentes de hidrógeno entre los pares de bases predominantes en el DNA y el RNA (Figura 1.2).

Las rotaciones en torno a estos enlaces generan diferentes estructuras, cada una de ellas con unas propiedades características. Y ciertas secuencias del DNA como son los palíndromos, estos hacen que la hebra adopte estructuras peculiares como las horquillas (una hebra) o la cruciforme (dos hebras) (Figura 1.3), esto ocurre por la formación, a través de enlaces de

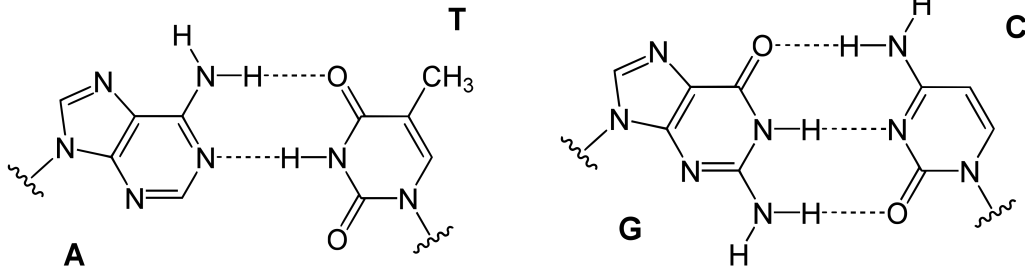


Figura 1.2: Patrones de los puentes de hidrógeno de los pares de bases adenina (A) y la timina (T), y guanina (G) con la citosina (C).

hidrógeno, de pares de bases intracatenarios. [2]

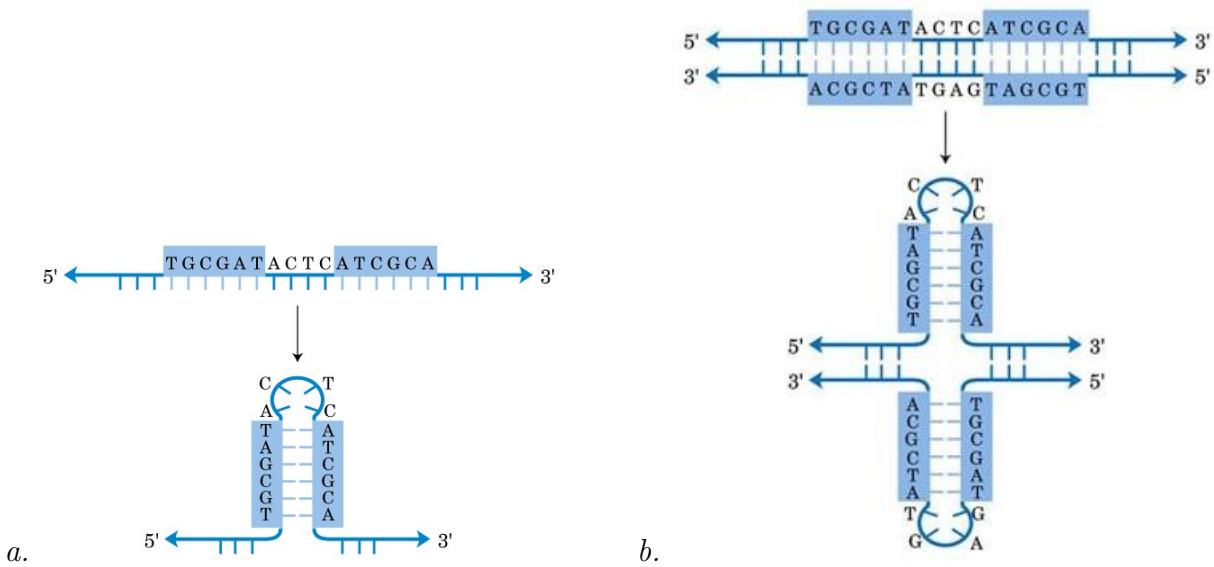


Figura 1.3: Ejemplos de secuencias palindrómicas del DNA, o RNA, formadas por el apareamiento de bases intracatenario. *a.* Disposición en horquilla. *b.* Disposición cruciforme. [2]

La importancia de **las proteínas** es muy destacable ya que intervienen prácticamente en todos los procesos que tienen lugar en la célula, son polímeros constituidos por combinación de un conjunto de 20 aminoácidos, conocidos como **aminoácidos esenciales**. Los aminoácidos tienen características estructurales comunes, todos tienen un grupo carboxilo y un grupo amino unidos al mismo átomo de carbono (el carbono  $\alpha$ ), y difieren entre ellos en la cadena lateral o grupo R, el cual influye en las características finales del aminoácido.

Las proteínas poseen ciertas peculiaridades, por ejemplo, la estructura que adopta la proteína viene determinada por su secuencia de aminoácidos. Por otro lado, la función que

desempeña depende de su estructura. Además, casi todas las proteínas existen en una única conformación o un pequeño número de ellas. Finalmente, la estabilización de la estructura de la proteína se logra, principalmente, a través de interacciones débiles (enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas...) pero también lo puede hacer a través de puentes disulfuro (enlace covalente) como se puede ver en la Figura 1.4.

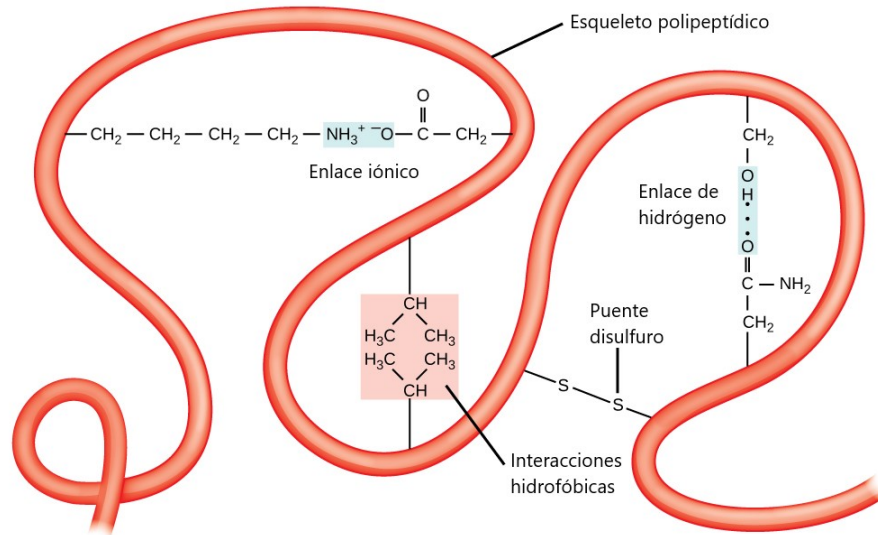


Figura 1.4: Interacciones débiles y covalentes que se dan entre cadenas laterales y constituyen la estructura terciaria.

En general, en las proteínas el enlace peptídico tiene carácter parcial de doble enlace debido a la configuración plana, lo cual le otorga cierta rigidez al grupo peptídico (Figura 1.5), esto genera una serie de limitaciones estructurales características de este tipo de enlaces, y son los enlaces  $C_{\alpha}$ -C y N- $C_{\alpha}$  los que van a rotar con mayor facilidad.

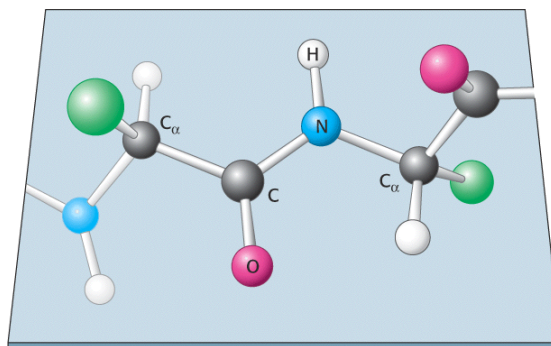


Figura 1.5: Grupo peptídico plano, los átomos constituyentes aparecen señalados. [1]

La conformación espacial de una proteína se analiza en términos de estructura secundaria

y estructura terciaria. La asociación de varias cadenas polipeptídicas origina un nivel superior de organización, la llamada estructura cuaternaria. Todas estas disposiciones aparecen representadas en la Figura 1.6.

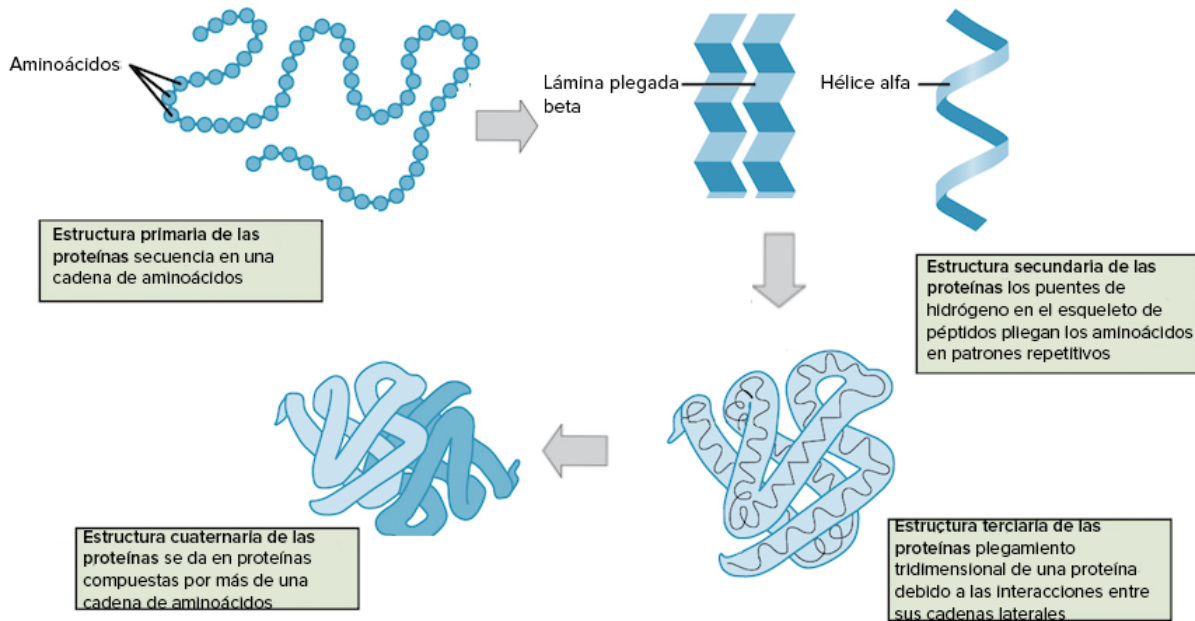


Figura 1.6: Disposición espacial que adopta la proteína en función de las interacciones que tienen a nivel intracatenario e intercatenario.

Además de los aminoácidos esenciales, que son aquellos que unidos covalentemente forman las proteínas, existe otro grupo, conocidos como **aminoácidos no proteínicos o no codificantes**, que aparecen como intermediarios en síntesis biológicas o como precursores de otros aminoácidos, pudiendo aparecer dentro de una cadena proteínica cuando los residuos de la cadena son modificados una vez unidos entre sí. Estos aminoácidos no estándar forman un grupo mucho mayor, se han encontrado alrededor de 300 de estos aminoácidos en las células, y generalmente suelen ser  $\alpha$ -aminoácidos. [3]

Estos aminoácidos no estándar también tienen importancia biológica, por ejemplo, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico es un neurotransmisor, y la carnitina participa en el transporte lipídico a través de la membrana. Como intermediarios aparece la N-acetil tirosina durante el metabolismo de formación de la tirosina, la betaina en la biosíntesis de la glicina y la citrulina participa en el ciclo de la ornitina, que a su vez forma parte del ciclo de la urea. [3]

### 1.3. Caso particular

En este trabajo va a estudiarse el panorama conformacional de la  $\alpha$ -aminoglicina, de ahora en adelante Agl, un  $\alpha$ -aminoácido no esencial (Figura 1.7). Se espera encontrar interacciones mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos carboxilo y amino característicos del aminoácido, pero además también va a haber interacción con el grupo R de la molécula, otro grupo amino. Del análisis conformacional de otros aminoácidos, como la alanina [4], la valina [5], la leucina [6], la serina [7] y la treonina [8], entre otros, se observa que las interacciones intramoleculares comunes a todos estos casos son de tres tipos (Figura 1.8).

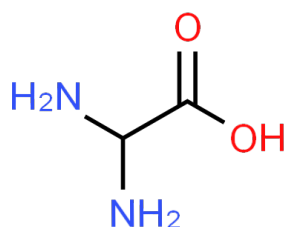


Figura 1.7: La  $\alpha$ -aminoglicina, Agl, molécula estudiada en este trabajo.

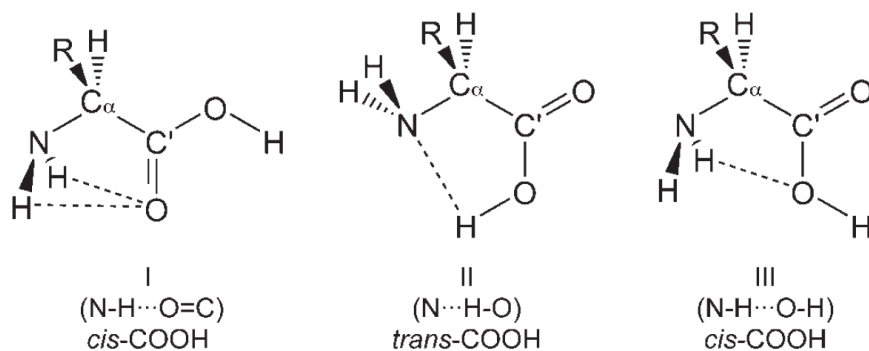


Figura 1.8: Los distintos tipos de conformeros que existen al considerar la estabilización por puentes de hidrógeno intramoleculares entre el grupo amino y el grupo del ácido carboxílico del aminoácido.

En la Figura 1.8 el primer esquema representa una interacción entre el grupo COOH, en una disposición conocida como *cis*, con los dos hidrógenos del grupo amino mediante un enlace de hidrógeno,  $N - H \cdots O = C$ , siendo etiquetado como *I*. A continuación, se representa la interacción entre el grupo COOH en disposición *trans* con el nitrógeno del grupo amino mediante un enlace de hidrógeno,  $O - H \cdots N - H$ , se etiqueta como *II*. Y, finalmente, se

representa la interacción entre el grupo COOH en disposición *cis* con los hidrógenos del grupo amino mediante un enlace de hidrógeno, este caso se etiqueta como *III*.

Atendiendo a la estructura del Agl, se puede pensar que presentará similitudes con los conformeros encontrados para otros  $\alpha$ -aminoácidos como la glicina [9], la alanina [4] y otros derivados de cadena polar. La Agl es un  $\alpha$ -aminoácido derivado en el cual el sustituyente R es un grupo amino, semejante en volumen al resto R de la alanina, pero debido a que es un grupo polar va a interactuar con el grupo carboxilo como lo hace de forma general el grupo amino característico de los aminoácidos. La existencia de interacciones de una cadena polar con el grupo carboxilo y amino se ha documentado experimentalmente en otros aminoácidos como la serina [7], la treonina [8] o la cisteína [10]. El hecho de que existan dos grupos amino puede conducir a una interacción entre ellos, que sumada a la interacción con el grupo carboxilo, puede llevar a conformeros de gran estabilidad.

Por otro lado, existen algunos trabajos en los que se han utilizado derivados de este aminoácido, ciertos N-sustituidos  $\alpha$ ,  $\alpha$ -diaminoácidos han sido estudiados por sus características anticonvulsionantes [11] y, por otro lado, es utilizado en la elaboración en laboratorios de estructuras peptídicas [12]. Estos usos de la Agl hace interesante y necesario el análisis y estudio de sus propiedades intrínsecas, libre de interacciones con el entorno que pueda rodearla. Por ello se llevará a cabo su análisis conformacional en fase gas mediante cálculos computacionales. Estos cálculos no solo aportan información sobre las propiedades del sistema, como la estructura, la energía relativa entre las distintas conformaciones, propiedades termodinámicas, o eléctricas, entre otras, sino que son el paso previo necesario para abordar su análisis experimental (espectroscópico, por ejemplo), para la determinación de todas estas propiedades.



# Capítulo 2

## Objetivos y plan de trabajo

### 2.1. Objetivos

Los objetivos que nos hemos propuesto alcanzar en el presente Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- Estudiar las diferentes conformaciones de la  $\alpha$ -aminoglicina en su forma neutra en fase gas con los diferentes métodos teóricos usados habitualmente.
- Realizar una optimización de la geometría de los diferentes confórmeros obtenidos con cada método.
- Analizar de forma comparativa las diferencias energéticas existentes entre los confórmeros y establecer un orden energético de todos los confórmeros obtenidos.
- Analizar las diferentes interacciones intramoleculares que estabilizan estos confórmeros.
- Analizar los posibles caminos de interconversión entre confórmeros que nos indiquen posibles vías de relajación de unas conformaciones a otras.

### 2.2. Plan de trabajo

El plan seguido en este Trabajo de Fin de Grado es el siguiente:

- Búsqueda bibliográfica de posibles trabajos previos sobre la misma molécula
- Búsqueda conformacional de posibles conformeros mediante los métodos computacionales
- Comparación de los resultados obtenidos por los distintos métodos y elección del más adecuado.
- Optimización energética para los distintos conformeros y posterior comparación de estos resultados y sus constantes de rotación. Eliminación de posibles duplicados.
- Análisis de las frecuencias de los modos de vibración de los distintos conformeros.
- Construcción de funciones de potencial monodimensionales sobre una coordenada estructural que conecta diferentes conformeros. Descarte de falsos mínimos.

# Capítulo 3

## Fundamentos teóricos

En este capítulo se introducirán los conceptos básicos de la Química Cuántica que fundamentan los cálculos llevados a cabo en este trabajo. Para ello se han utilizado diversos textos que describen los métodos utilizados.[13–19]

### 3.1. Mecánica Cuántica

Entre finales del siglo XIX y principios del XX surgen las primeras bases teóricas de la mecánica cuántica ya que la física clásica resulta insuficiente para explicar los fenómenos observados a escala microscópica. Las primeras hipótesis llegan a contradecir a las ideas clásicas lo que genera un gran revuelo científico con interesantes debates dentro de este sector.

Hay tres factores importantes ligados al inicio de esta nueva teoría y de sus bases. Todo comienza con el estudio de la radiación del cuerpo negro llevado a cabo por Planck en el año 1900, a esto le siguió la teoría del efecto fotoeléctrico planteada por Einstein en la que, a raíz de esta hipótesis sobre *la cuantización de la energía*, introduce el concepto del *fotón*. En base a esta idea, Bohr propone en 1913 el modelo del átomo de hidrógeno, y demuestra que no cumple los principios de la electrodinámica clásica, introduciéndose la visión del *electrón como onda estacionaria*. En 1926 Erwin Schrödinger acuñó el concepto de función de onda y definió la ecuación que nos describe un sistema en función de las coordenadas y el tiempo, *la ecuación de Schrödinger*. Pero el principal problema de esta ecuación es su resolución,

pues es imposible resolverla de forma analítica y obtener una solución exacta para sistemas polielectrónicos. La solución a este problema es la actual base de los métodos “ab initio”.

### 3.1.1. La ecuación de Schrödinger

Para definir la ecuación de Schrödinger se va a partir del operador asociado a la energía de una partícula, el operador Hamiltoniano [13]:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla^2 + \hat{V} \quad (3.1)$$

donde el primer término se corresponde con la energía cinética,  $\nabla = \partial/\partial q$ , y el segundo término se corresponde con la energía potencial. Al aplicar el operador sobre una función propia del Hamiltoniano  $\psi(q)$ , donde  $q$  son las coordenadas en el espacio de la partícula, se obtiene la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} (\nabla^2) + \hat{V}(q) \right] \psi_i(q) = E_i \psi_i(q) \quad (3.2)$$

Resolviendo esta ecuación diferencial se obtienen los valores propios de este operador y sus funciones propias  $\psi_i(q)$ . Dado que el hamiltoniano es independiente del tiempo, se obtienen las energías independientes del tiempo. Teniendo en cuenta la evolución del sistema, la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo es:

$$\hat{H}\Psi = -\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi}{\partial t} \quad (3.3)$$

donde  $\hat{H}$  es el operador hamiltoniano, y la función de onda  $\Psi$  depende de las coordenadas espaciales y la variable tiempo. Esta función de onda se puede escribir como el producto de una función de las coordenadas del espacio y otra del tiempo.

$$\Psi_j(q, t) = \psi_j(q)\chi_j(t) \quad (3.4)$$

donde  $\psi_j(q)$  es una de las soluciones de la ecuación (3.2) y  $\chi_j(t)$  es la parte dependiente del tiempo. Sustituyendo esto en la ecuación (3.3), reordenando los términos, teniendo en cuenta la ecuación 3.2 y separando las variables podemos reescribir (3.4) como:

$$\Psi_j(q, t) = \psi_j(q)e^{-\frac{i}{\hbar}E_j t} \quad (3.5)$$

De esta forma quedan definidas la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (3.2) y la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (3.3). El principal objetivo de la Química Cuántica es encontrar la solución de la primera para cada sistema químico que estudiemos. Pero no es sencillo, por lo que se pueden llevar a cabo ciertas aproximaciones.

### 3.1.2. Aproximación de Born-Oppenheimer

En este trabajo el objetivo es encontrar las conformaciones más estables para una molécula, es decir, las disposiciones geométricas de la molécula que más estabilidad otorguen al sistema. A partir de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, sin considerar efectos relativistas, se puede conocer el estado de un sistema formado por núcleos y electrones. El hamiltoniano, en función de las posiciones de los  $n$  electrones:  $\mathbf{r}$ , y de los  $N$  núcleos:  $\mathbf{R}$ , (con carga  $eZ_i$ ), será:

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_i^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k^N \frac{\hbar^2}{2M_k} \nabla_k^2 + \\ & - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,k}^{N,n} \frac{e^2 Z_k}{|\mathbf{R}_k - \mathbf{r}_i|} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j < i}^n \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{k,l < k}^N \frac{e^2 Z_k Z_l}{|\mathbf{R}_k - \mathbf{R}_l|} \end{aligned} \quad (3.6)$$

La resolución de esta ecuación es computacionalmente compleja, y conllevaría un coste que no compensa con respecto al resultado, ya que podemos llevar a cabo aproximaciones que nos dan resultados muy ajustados al real.

Así pues, analizando el hamiltoniano definido anteriormente en la ecuación (3.6): Podemos obtener dos grandes conjuntos de términos: el la primera línea se hace referencia a la energía cinética de los electrones y núcleos respectivamente, y la segunda línea hace referencia a la interacción entre las partículas del sistema, dentro de este conjunto el primer término hace referencia a la atracción entre electrones y núcleos, el segundo a la repulsión entre electrones y el tercero y último a la repulsión entre los núcleos.

Sabiendo que la masa del electrón es de  $9,109 \cdot 10^{-31}$  kg, mientras que en el núcleo más pequeño, el protón de hidrógeno, tiene una masa de  $1,672 \cdot 10^{-27}$  kg [20] se puede asegurar que  $m_N \gg m_e$ , por lo que los electrones se van a mover más rápido que los núcleos, es decir, puede considerarse que los núcleos permanecen estáticos mientras que los electrones se mueven en el campo creado por estos, por lo tanto la energía cinética de los núcleos puede no tenerse en cuenta. Dado que su posición no cambia, el término potencial de los núcleos va a mantenerse constante en cada posición geométrica. Esta es la base de la aproximación de Born-Oppenheimer. [21]

De esta forma se puede reescribir la ecuación (3.6) teniendo en cuenta que la repulsión entre núcleos es constante,  $V_{NN} = cte.$ , para obtener la ecuación del movimiento electrónico, como:

$$\hat{H}\psi_{el} = \left( \hat{H}_{el} + V_{NN} \right) \psi_{el} = U\psi_{el} \quad (3.7)$$

donde  $\psi_{el}$  es la función propia del Hamiltoniano para el movimiento electrónico,  $U$  es la suma de la repulsión internuclear y la energía electrónica, el valor esperado de la energía para la función  $\psi_{el}$ , y  $H_{el}$  es el Hamiltoniano electrónico, que se definirá como:

$$\hat{H}_{el} = - \sum_i^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,k}^{N,n} \frac{e^2 Z_k}{|\mathbf{R}_k - \mathbf{r}_i|} + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j < i}^n \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3.8)$$

donde  $\hat{T}$  es la energía cinética asociada a los electrones,  $\hat{V}_{Ne}$  es el término potencial de interacción entre los núcleos y los electrones, y  $\hat{V}_{ee}$  es el potencial de interacción entre los electrones.

Así pues, esta aproximación debida a M. Born y R. Oppenheimer [21] permite la resolución de la parte electrónica de la ecuación de Schrödinger con independencia de la nuclear. Con la aproximación de Born-Oppenheimer se puede definir el concepto de superficie de energía potencial. La Superficie de Energía Potencial se obtiene a partir de la representación de la energía,  $U$ , del sistema en función de parámetros geométricos de los núcleos como las distancias, los ángulos de enlace... (Figura 3.1).

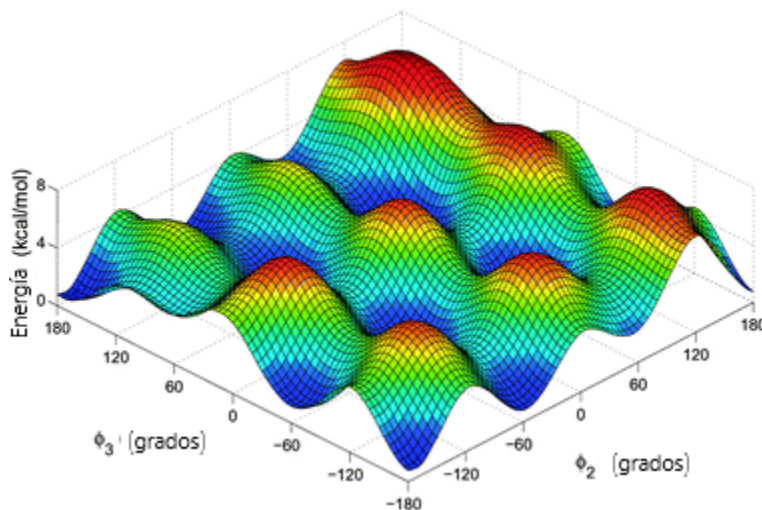


Figura 3.1: Representación gráfica de una Superficie de Energía Potencial (SEP) con dos grados de libertad.

La superficie de energía potencial representa el potencial en que se mueven los núcleos, es decir, el potencial de vibración. Los mínimos de esta superficie son las conformaciones más estables, las de menor energía. Para llegar de una conformación a otra los átomos pueden, por ejemplo, girar alrededor de un enlace pasando por otras conformaciones menos estables, los estados de transición.

### 3.1.3. Método variacional

Teniendo en cuenta la aproximación de Born-Oppenheimer, se lleva a cabo el tratamiento de la parte electrónica de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para más de un electrón, usando **el método variacional** [22]. Con el método variacional se puede estimar la energía y de forma aproximada la función asociada a un Hamiltoniano conocido. El primer paso es definir una función de prueba,  $\phi$ , la cual va a optimizarse. Esta función  $\phi$  puede escribirse, ecuación 3.9, por combinación lineal de  $n$  funciones base reales y propias del Hamiltoniano, que son linealmente independientes,  $f_1, f_2, \dots, f_n$ .

$$\phi = c_1 f_1 + c_2 f_2 + \dots + c_n f_n = \sum_i c_i f_i \quad (3.9)$$

Donde  $c_i$  son parámetros variacionales que indican la contribución de cada función  $f_i$ , siendo los parámetros a determinar y que permiten minimizar la energía. El valor esperado de la energía para la función de prueba será:

$$W = \frac{\langle \phi | \hat{H} | \phi \rangle}{\langle \phi | \phi \rangle} \geq E_0 \quad (3.10)$$

Esta desigualdad, se basa en el principio de variaciones de Rayleigh-Ritz que establece que la energía para el estado fundamental de un sistema calculada a partir de una función de prueba es siempre mayor o igual que la energía calculada con la función de onda exacta.  $E_0$  es el valor exacto de la energía más baja del Hamiltoniano  $H$ .

El único caso en que se cumple que  $W = E_0$  es cuando la función de prueba construida coincide con la real, pero no se puede llegar hasta ella a través del método porque no tiene en cuenta la correlación entre espines opuestos, entonces la energía que se obtiene,  $W$ , va a ser superior a la exacta y la diferencia entre ellas sería la de correlación.

Se resuelve la integral del numerador y del denominador por separado. Obteniendo:

$$W = \frac{\sum_i \sum_j c_i c_j H_{ij}}{\sum_i \sum_j c_i c_j S_{ij}} \quad (3.11)$$



donde  $H_{ij}$  es la integral de resonancia y  $S_{ij}$  es la integral de solapamiento. Para obtener a partir de esta ecuación el mejor valor de la función de onda  $\Phi_0$  se debe derivar esta igualdad respecto a los coeficientes de la combinación lineal  $c_k$ , e igualar a 0, es decir, se impone la condición de mínimo.

$$\frac{\partial W}{\partial c_k} = \sum_{i=1}^n c_i (H_{ki} - ES_{ki}) = 0 \quad (3.12)$$

Al derivar se obtiene un sistema de ecuaciones lineales homogéneas, que dan lugar al determinante secular, con el mismo número de ecuaciones que funciones base conforman la función prueba. Para que el sistema tenga una solución única el determinante de los coeficientes debe anularse (ecuación 3.13).

$$\begin{vmatrix} H_{11} - ES_{11} & \cdots & H_{1n} - ES_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ H_{n1} - ES_{n1} & \cdots & H_{nn} - ES_{nn} \end{vmatrix} = 0 \quad (3.13)$$

Del determinante se obtienen las energías asociadas a cada valor propio del Hamiltoniano, y a partir de ellas las funciones propias aproximadas,  $\Psi_n$ .

$$\Psi_m(x) \approx \sum_i^n c_{mi} f(x) \quad (3.14)$$

### 3.1.4. Las funciones espín-orbitales y los determinantes de Slater

Para un sistema de fermiones es necesario que la función de onda satisfaga una serie de condiciones. Así pues, a la hora de construir dichas funciones se va a considerar cada electrón de manera independiente, y la función de onda total va a ser un producto de funciones de onda de los electrones independientes. Además, es necesario tener en cuenta el espín. Se expresa la función de onda  $\psi_{el}$  como una combinación de  $n$  funciones  $\chi(\mathbf{x})$  (funciones espín-orbitales) que resultan del producto de la parte espacial por la función de espín,  $\alpha(s)$  o  $\beta(s)$ , estas funciones cumplen el principio de ortonormalidad:

$$\chi_i(\mathbf{x}) = \varphi_i(\mathbf{r})\alpha(s) = \varphi_i\alpha \quad \text{o} \quad \chi_i(\mathbf{x}) = \varphi_i(\mathbf{r})\beta(s) = \varphi_i\beta \quad (3.15)$$

La condición más importante que debe cumplir la función que se está construyendo es que cumpla el **principio de Pauli**: la función de onda (con la parte de espín incluida) debe ser antisimétrica respecto del intercambio de cualquier par de electrones. [15] Con el objetivo de que se cumpla este principio, y partiendo de las funciones definidas anteriormente en la ecuación (3.15), surge la idea de escribir la función como un determinante, el determinante de Slater. El determinante de Slater es una forma de escribir la función antisimétrica asociada a un sistema de electrones. Para un caso general de  $n$  electrones y, en consecuencia,  $n$  espín-orbitales, será:

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\mathbf{x}_1) & \chi_2(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_n(\mathbf{x}_1) \\ \chi_1(\mathbf{x}_2) & \chi_2(\mathbf{x}_2) & \dots & \chi_n(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\mathbf{x}_n) & \chi_2(\mathbf{x}_n) & \dots & \chi_n(\mathbf{x}_n) \end{vmatrix} \quad (3.16)$$

Donde  $\frac{1}{\sqrt{n!}}$  es la constante de normalización. Además, se impone que los espín-orbitales cumplan el principio de ortonormalidad. Por lo que:

$$\langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} \delta_{ij} &= 1 \quad \text{para} \quad i = j \\ \delta_{ij} &= 0 \quad \text{para} \quad i \neq j \end{aligned}$$

Atendiendo a esta característica la ecuación (3.16) se puede reescribir de forma resumida solo con los elementos diagonales, y utilizando la notación bra-ket:

$$\Psi = |\chi_1(1) \chi_2(2) \dots \chi_n(n)\rangle \quad (3.18)$$

De esta forma se cumple el principio de antisimetría de Pauli, ya que al intercambiar las

coordenadas de dos electrones se intercambian dos filas del determinante. Además, se cumple una condición derivada de este requisito, que no puede haber dos columnas iguales -electrones idénticos-, pues esto anularía la función de onda; otra forma de enunciar el principio de Pauli.

## 3.2. Método Hartree-Fock (HF)

El método de Hartree-Fock [23, 24] es el punto de partida de muchos de los métodos *ab initio*. Se resuelve la parte electrónica de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo considerando que no hay interacción entre dos electrones individualizadamente, sino de cada electrón con el resto como conjunto. Se asume una densidad electrónica inicial que se mejora de manera iterativa. Así pues, en el método de Hartree-Fock no se incluye la correlación del movimiento de los electrones, y por lo tanto tampoco la energía de correlación.

Se parte de un conjunto de orbitales, en principio atómicos pero es aplicable a moleculares, con los que se construye el potencial promedio de cada electrón. Mediante un proceso iterativo se mejora el conjunto hasta alcanzar la autoconsistencia. El objetivo es alcanzar el conjunto de orbitales que nos dan la mejor energía  $E_{HF} > E_{exacta}$ , es decir, se repite el cálculo hasta que la diferencia entre los valores sea menor que un valor previamente fijado.

A la hora de definir la función de onda esta debe cumplir los requisitos que se han comentado en el apartado 3.1.4. En el método de Hartree-Fock la función de onda queda definida con un único determinante de Slater.

El Hamiltoniano de Hartree-Fock u operador de Fock monoeléctrico se define como:

$$\hat{f} = \sum_{j=1}^N h_{jj} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}) \quad (3.19)$$

Este operador incluye los términos contenidos en el Hamiltoniano monoeléctrico  $\hat{h}(1)$  además de la repulsión media con el resto de electrones a través de los operadores  $\hat{J}_{ij}$  y  $\hat{K}_{ij}$ . Se puede escribir como:

$$\begin{aligned}
h_{jj} &= \left\langle \chi_j(1) \left| \hat{h}(1) \right| \chi_j(2) \right\rangle \\
\text{Integral de Coulomb } \hat{J}_{ij} &= \left\langle \chi_i(1) \chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \chi_i(1) \chi_j(2) \right\rangle = \langle ii|jj \rangle \\
\text{Integral de Cambio } \hat{K}_{ij} &= \left\langle \chi_i(1) \chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{ij}} \right| \chi_j(1) \chi_i(2) \right\rangle = \langle ij|ji \rangle
\end{aligned}$$

El operador de Coulomb es un operador monoeléctrico que representa el potencial electrostático creado por un electrón descrito por el espín-orbital  $\chi_i$  en el punto correspondiente a las coordenadas del electrón  $i$ . El operador de cambio es un operador no local ya que no va a depender solo de un punto sino de todo el espacio. Así, el operador  $\hat{J}_j$  es la energía potencial de la interacción entre el electrón y la nube de electrones, y el operador de cambio  $\hat{K}_j$  proviene de la condición de antisimetría de la ecuación de onda respecto al intercambio de electrones. Además, por hermiticidad se tiene que  $J_{ij} = J_{ji}$  y  $K_{ij} = K_{ji}$ .

A continuación se buscan los orbitales  $\chi_i$  que minimizan las energías resultantes del operador de fock, ecuación (3.19):

$$\hat{f}_i \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (3.20)$$

Ya que  $\hat{f}_i$  es un operador monoeléctrico, si se extiende a  $n$  electrones, la energía total quedará como:

$$\sum_{i=1}^n \varepsilon_i = \sum_i^n h_{ii} + \sum_{ij}^n (J_{ij} - K_{ij}) \quad (3.21)$$

La energía total del sistema no es la suma de las energías orbitales porque en la ecuación (3.21) se está contabilizando la repulsión interelectrónica dos veces, por lo que hay que restar la mitad de la contribución. Así pues, la ecuación de Hartree-Fock para la energía en función de las energías de los orbitales moleculares será:

$$E_{HF} = \sum_i^n \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij}^n (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.22)$$

En la ecuación 3.22,  $V_{NN}$  es el operador de la energía potencial de repulsión internuclear,

y no se tiene en cuenta para el cálculo de la energía hasta el momento final, ya que bajo la aproximación de Born-Oppenheimer se trata de una constante. Para aplicar el método de Hartree-Fock a moléculas poliatómicas es necesario aplicar la aproximación de Roothaan que permite escribir los espín-orbitales que componen el determinante de Slater en forma de combinación lineal de las  $N_b$  funciones de base ( $\phi_v^{OA}$ ). En otras palabras, los orbitales moleculares se consideran combinación lineal de los orbitales atómicos (OM-CLOA). De estos se obtienen las ecuaciones de Roothaan-Hall al aplicar el operador de Fock, de esta manera la resolución de las ecuaciones de Hartree-Fock se puede llevar a cabo de modo matricial.

$$\hat{f}_i \sum_v c_{vi} \phi_v^{OA} = \varepsilon_i \sum_v c_{vi} \phi_v^{OA} \quad (3.23)$$

Al multiplicar por la izquierda por  $\phi_v^{*OA}$  e integrar se obtiene un sistema de ecuaciones seculares con  $N_b$  incógnitas. Se puede escribir como:

$$\mathbf{F} \mathbf{C} = \mathbf{S} \mathbf{C} \mathbf{E} \quad (3.24)$$

Donde  $\mathbf{F}$  es la matriz operador de Fock,  $\mathbf{C}$  es la matriz columna que contiene los coeficientes de la combinación de los espín-orbitales,  $\mathbf{S}$  es la integral de solapamiento que justifica el enlace y  $\mathbf{E}$  es la matriz de las energías orbitales. Al resolver esta ecuación se obtiene la matriz de los coeficientes (autovectores). El procedimiento iterativo (Figura 3.2) que se sigue aplica los siguientes pasos [16]:

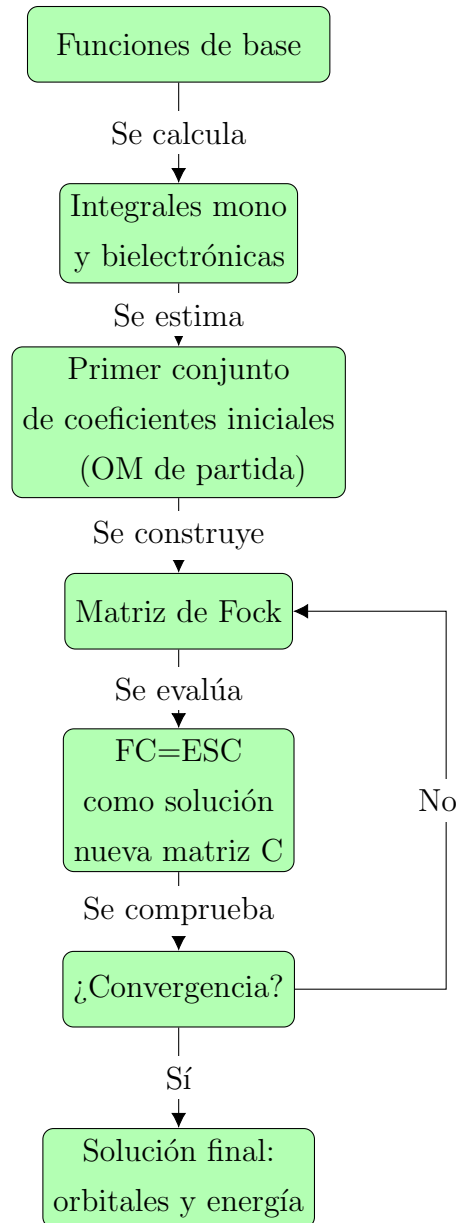


Figura 3.2: Diagrama en el que se recogen los pasos que se realizan en un cálculo que sigue el método de Hartree-Fock para moléculas. Es un proceso iterativo, se repite hasta alcanzar un valor de la energía que se adapta a un criterio de convergencia previa.

En este método se parte de la hipótesis adicional de Hartree, que es suponer que el potencial efectivo tiene simetría esférica, por lo que se emplean funciones del tipo [16]:

$$\phi_{nlm_l}(r, \theta, \varphi) = NR_n(r) Y_{lm_l}(\theta, \varphi) \quad (3.25)$$

$N$  es la constante de normalización,  $Y_{lm_l}(\theta, \varphi)$  es la parte angular, generalmente armónicos esféricos y para la parte radial  $R_n(r)$  se toma una función de base. Dado que el método de Hartree-Fock es un método iterativo, una de las claves para reducir las iteraciones sería elegir una buena base de partida. En la siguiente sección se estudiarán los posibles bases de funciones.

### 3.2.1. Hartree-Fock Restringido y No Restringido

El determinante de Slater se escribe en función de los términos espín-orbitales que son el producto de una función espacial por una función de espín ( $\alpha$  ó  $\beta$ ). Atendiendo al orbital espacial se puede distinguir entre **el método de Hartree-Fock restringido** (RHF, por sus siglas en inglés -Restricted Hartree-Fock-), donde los electrones están descritos por pares con el mismo orbital espacial y cada uno con una función de espín, y **el método de Hartree-Fock no restringido** (UHF, por sus siglas en inglés -Unrestricted Hartree-Fock-), cada electrón está descrito por una función de onda y una función de espín diferente, es un caso particular de un sistema de capa abierta, donde los electrones están apareados en el mismo orbital espacial pero hay alguno que queda desapareado, en capa abierta, (ROHF o OSRHF, por sus siglas en inglés -Open Shell Restricted Hartree-Fock-). (Figura 3.3)

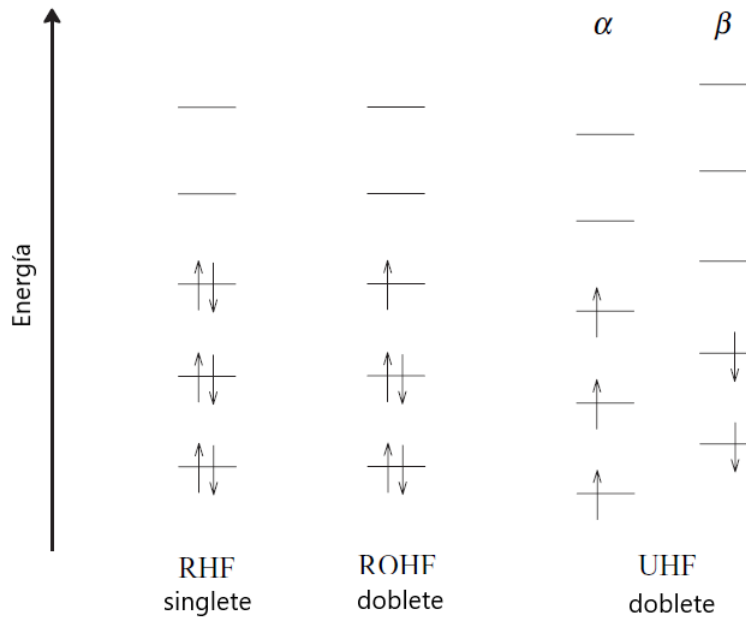


Figura 3.3: Representación gráfica de los estados singlete de RHF y los doblete de ROHF y UHF. Donde las líneas horizontales representan los orbitales espaciales mientras que las flechas verticales hacen referencia al espín. [16]

Si se expresan los determinantes de Slater para los distintos métodos como se hizo anteriormente con la ecuación (3.18), se obtienen las siguientes ecuaciones [17]:

$$\begin{aligned}
 \Phi_{RHF} &= |\varphi_{1\alpha}, \varphi_{1\beta}, \dots, \varphi_{n/2\alpha}, \varphi_{n/2\beta}, \rangle \\
 \Phi_{ROHF} &= |\varphi_{1\alpha}, \varphi_{1\beta}, \dots, \varphi_{n/2\alpha}, \varphi_{n+1/2\alpha}, \rangle \\
 \Phi_{UHF} &= |\varphi_{1\alpha}, \varphi_{2\beta}, \dots, \varphi_{n\alpha}, \varphi_{n\alpha+1}\beta, \dots, \varphi_{n\alpha+n\beta}\beta \rangle
 \end{aligned}
 \tag{3.26}$$

### 3.3. Bases de funciones

Como se veía previamente en la sección 3.2, los orbitales moleculares pueden expresarse como combinación lineal de una base de funciones y orbitales atómicos, y los orbitales atómicos surgían al combinar una parte angular con una parte radial y una constante de normalización, ecuación (3.25). En la parte radial se definen dos posibilidades, las funciones de tipo Slater y las funciones de tipo Gaussiano, ambos tipos de bases de funciones están centradas en los átomos y se obtienen a partir de la Ecuación de Schrödinger para el átomo de Hidrógeno.



Ambas bases de funciones coinciden en la parte angular -los armónicos esféricos- mientras que difieren en la parte radial.

Funciones de tipo Slater, STO:

$$\chi_{n,l,m_l}^{STO}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m_l}(\theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (3.27)$$

donde  $\zeta$  es un parámetro que hace referencia a la carga nuclear efectiva, y  $n, l, m_l$  son los números cuánticos principal, secundario y del momento magnético, respectivamente, de cada electrón

Funciones de tipo Gaussiano, GTO:

$$\chi_{n,l,m_l}^{GTO}(r, \theta, \varphi) = NY_{l,m_l}(\theta, \varphi) r^{(2n-2-l)} e^{-\zeta r^2} \quad (3.28)$$

La dependencia de  $r^2$  en la exponencial hace que las bases GTOs sean menos precisas que las STOs, ya que las GTOs van a tener más problemas para acertar con el comportamiento cerca del núcleo y en la *cola* de las funciones la representación también va a ser pobre [16]. Por lo tanto serán necesarias más GTOs para obtener la misma precisión que con las STOs. Con tres funciones GTOs se obtiene el mismo orbital que con una STO, Figura 3.4.

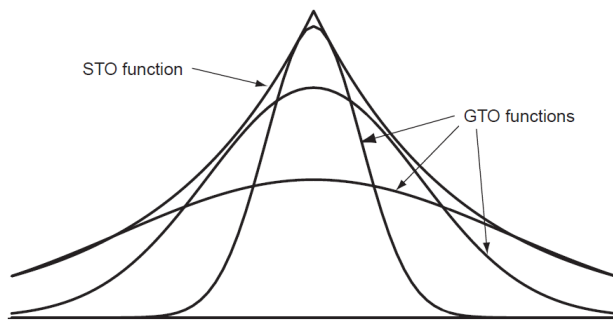


Figura 3.4: Aproximación de un orbital de Slater con varios orbitales de tipo gaussiano. [18]

Por otro lado, el cálculo de las GTOs es más sencillo y, por lo tanto, menos costoso computacionalmente. Generalmente se recurre a la combinación lineal de funciones gaussianas:

$$\Phi_{n,l,m_l}^{STO} = \sum_j^n Q_j \Phi_j^{GTO} \quad (3.29)$$

es decir, un sumatorio de gaussianas donde  $Q_j$  son los coeficientes.

A continuación se resumen los principales conjuntos de funciones de base con la nomenclatura de Pople [25–28]:

Se conoce como **conjunto mínimo de bases** al menor número de funciones necesarias, es decir, las suficientes para contener todos los electrones de los átomos neutros, son las bases STO-nG, donde se están combinando linealmente n funciones gaussianas para imitar el comportamiento del orbital STO.

Debido a que los orbitales más importantes a la hora de estudiar el enlace químico son los de valencia y no los del *core*, surge otro tipo de funciones base que dobla las funciones en la capa de valencia y que sigue describiendo el *core* con bases mínimas. **Bases de valencia desdoblada** o **Split-valence basis set**. Se obtiene una base de tipo *Doble Zeta* (DZ), *Triple Zeta* (TZ)... O también se puede ver como:

▷ 6-31G, cada orbital interno es descrito por 6 gaussianas y cada orbital de valencia es doble-zeta (dos funciones), una de ellas contracción de 3 gaussianas y la otra como una única gaussiana primitiva.

Otro tipo de bases serían **las funciones de polarización**. Permiten a los orbitales cambiar el tamaño pero no cambiar la forma, esto es posible al añadir orbitales con un momento angular mayor del necesario ( $l+1$ ). Así pues:

▷ 6-31G\* o 6-31G(d) se añade un conjunto de funciones d para cada átomo pesado.

▷ 6-31G\*\* o 6-31G(d, p) añade un conjunto de funciones d para cada átomo pesado y un conjunto de funciones p para cada átomo de hidrógeno.

Y para finalizar existe otro tipo de bases, **las funciones difusas**. Son mayores espacialmente, al tener un zeta muy pequeño, permiten la ocupación del orbital en una mayor región del espacio. Son bases buenas cuando el electrón se sitúa relativamente alejado del núcleo,

son importantes e casos en los haya expansión de la distribución electrónica. Por lo tanto:

▷ 6-31+G(d) es como 6-31G(d) pero con funciones añadidas para átomos pesados.

▷ 6-31++G(d) añade, además de funciones a los pesados, una función difusa (s) para cada átomo de hidrógeno.

Por otro lado, existen otros tipos de bases que no han sido definidas por el laureado Pople, **las bases de Dunning**[29]. Este tipo de bases no requieren tiempos de cálculo mucho mayores que las de Pople y pueden llegar a proporcionar mejores resultados. Se denominan *correlation consistent polarized Valence X Zeta*, se denotan como: cc-pVXZ, con X=D, T, Q...

Si se añaden funciones difusas se denominan *augmented correlation consistent polarized Valence X Zeta*, aug-cc-pVXT.

### 3.4. Métodos post-Hartree-Fock

Como se vio en la sección anterior 3.2, existe una correlación electrónica que en el desarrollo del método de Hartree-Fock no se tuvo en cuenta, pero es interesante considerarla sobre todo si se trata de sistemas de capa cerrada en su geometría de equilibrio. Los métodos que consideran esta correlación se les conoce como métodos post-Hartree-Fock.

Según la teoría de Löwdin la energía de correlación es la diferencia entre la energía real y la dada por el método de Hartree-Fock.

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_0 \quad (3.30)$$

Tres de los métodos post-Hartree-Fock que sí tienen en cuenta la correlación electrónica son el método perturbativo de Møller Plesset, el de interacción de configuraciones (CI) y el de agregados acoplados (CC). Estos dos últimos métodos a pesar de enunciarlos no se han utilizado debido a su alto coste computacional.

### 3.4.1. Método de perturbaciones

El método de Møller-Plesset se basa en el método de perturbaciones independiente del tiempo [14]. Se parte de un sistema con un Hamiltoniano  $H$  independiente del tiempo que no permite resolver la ecuación de Schrödinger (para un estado  $n$ ):

$$H\Psi_n = E_n\Psi_n \quad (3.31)$$

Pero puede ocurrir que el Hamiltoniano real  $H$ , sea ligeramente diferente de un Hamiltoniano lineal y hermítico  $H^0$  de un sistema cuya ecuación puede resolverse de manera exacta:

$$H^0\Psi_n^0 = E_n^0\Psi_n^0 \quad (3.32)$$

donde  $H^0$  es el Hamiltoniano del sistema sin perturbar y  $H$  el hamiltoniano del sistema perturbado. Lo que se busca es relacionar las funciones propias y valores propios desconocidos del sistema real (perturbado) ( $\Psi_n$  y  $E_n$ ) con los del sistema sin perturbar ( $\Psi_n^0$  y  $E_n^0$ ). Para ello se supone que la perturbación se aplica en pequeñas etapas efectuando un cambio continuo del sistema sin perturbar al perturbado.

$$H = H^0 + \lambda H' \quad (0 \leq \lambda \leq 1) \quad (3.33)$$

donde  $\lambda$  hace referencia al grado de avance de la perturbación, siendo  $\lambda = 0$  para el sistema sin perturbar, y  $\lambda = 1$  para el sistema perturbado, es decir, la perturbación ha sido completada. En esta ecuación el primer término  $H^0$  es el no perturbado, el segundo es el que define la perturbación.

Las funciones de onda y la energía dependerán de  $\lambda$  y de las coordenadas  $q$ :

$$\Psi_n = \Psi_n(\lambda, q) \quad (3.34)$$

$$E_n = E_n(\lambda) \quad (3.35)$$

Se parte de las funciones de onda y energías en forma de desarrollos en serie de Taylor (McLaurin):

$$\Psi_n = (\Psi_n)_{\lambda=0} + \left( \frac{\delta \Psi_n}{\delta \lambda} \right)_{\lambda=0} \lambda + \frac{1}{2!} \left( \frac{\delta^2 \Psi_n}{\delta \lambda^2} \right)_{\lambda=0} \lambda^2 + \dots \quad (3.36)$$

$$E_n = (E_n)_{\lambda=0} + \left( \frac{\delta E_n}{\delta \lambda} \right)_{\lambda=0} \lambda + \frac{1}{2!} \left( \frac{\delta^2 E_n}{\delta \lambda^2} \right)_{\lambda=0} \lambda^2 + \dots \quad (3.37)$$

$$E = \lambda^0 E_0 + \lambda^1 E_1 + \lambda^2 E_2 + \lambda^3 E_3 + \dots \quad (3.38)$$

$$\Psi = \lambda^0 \Psi_0 + \lambda^1 \Psi_1 + \lambda^2 \Psi_2 + \lambda^3 \Psi_3 + \dots \quad (3.39)$$

El parámetro  $\lambda$  nos da el orden de la corrección. A partir de la ecuación de orden  $n$  se obtiene la ecuación de orden  $n+1$ , y de esta se obtienen sus correcciones.

La energía que se obtiene aplicando solo la corrección de la energía hasta el primer orden es la calculada por el método de HF. A partir del segundo orden (MP2) es cuando se obtienen las correcciones electrónicas verdaderas.

La mayor limitación es la necesidad de que el término perturbativo sea pequeño.

Es uno de los métodos más utilizados y uno de los primeros métodos de correlación que se empezó a usar en la resolución de problemas mecanocuánticos. Como se trata de un método perturbativo la energía puede converger por debajo del valor real, por lo que la energía obtenida en un método perturbativo no sirve como guía para un cálculo variacional. Con este método se mejora el nivel de la correlación. [16]

### 3.4.2. Interacción de Configuraciones (CI)

Se trata de un método variacional por lo que se puede conocer el error que se está cometiendo al utilizarlo. Se obtiene por la combinación lineal de la función de Hartree-Fock y los estados excitados correspondientes. En función del número de electrones que se promocionan se usa un cálculo u otro. Para una única excitación es CIS (configuration interaction single-excitation), para dos CISD (configuration interaction single- and double-excitation),

para tres CISDT (configuration interaction single-, double- and triple-excitation)... Si incluye todas las excitaciones FCI (full configuration interaction) [30].

$$\Psi^{CI} = a_0 \Psi^{HF} + \sum_S a_S \Psi^S + \sum_D a_D \Psi^D + \sum_T a_T \Psi^T + \dots = \sum_k a_k \Psi^{(k)} \quad (3.40)$$

Las funciones  $\Psi$  hacen referencia a las funciones asociadas a las diferentes promociones como puede observarse gráficamente en la Figura 3.5

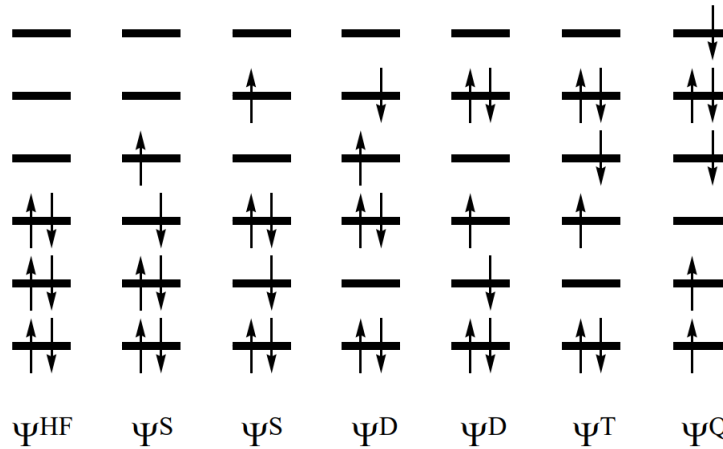


Figura 3.5: Representación gráfica de las funciones de onda de los estados excitados

Este método no se ha usado debido a su alto coste computacional.

### 3.4.3. Coupled Cluster (CC)

Este método de agregados acoplados es similar a un método perturbacional siendo la energía de correlación una función exponencial [31]. Se parte de la función propia del Hamiltoniano de Hartree-Fock y a través de un operador exponencial se obtiene la función de este método.

$$\Psi_{CC} = e^{\hat{T}} \Psi_0 \quad (3.41)$$

donde  $\hat{T}$  es el *operador de coupled cluster*, puede expandirse en serie de Taylor con lo que

la ecuación (3.41) quedaría como:

$$\Psi_{CC} = \left( 1 + T + \frac{1}{2!}T^2 + \frac{1}{3!}T^3 + \dots \right) \Psi_0 \quad (3.42)$$

Este método no se ha usado debido a su alto coste computacional.

## 3.5. Teoría del Funcional de Densidad (DFT)

A diferencia de lo que se venía haciendo hasta ahora esta teoría no centra su atención sobre la función de onda  $\Psi$  que depende de  $3N$  coordenadas espaciales, donde  $N$  es el número de electrones, sino que ahora se centra en la densidad electrónica, esta función solo depende de 3 coordenadas espaciales, lo cual simplifica significativamente el problema.

### 3.5.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn

El primero de los teoremas concluye que la energía total de un sistema de muchos electrones es un funcional único de la densidad electrónica. El segundo teorema dice que la energía del estado fundamental puede obtenerse de forma variacional: la densidad que minimiza la energía es la densidad exacta del estado fundamental. [HK]

El funcional de la energía  $E(\rho)$  puede escribirse en función del potencial externo,  $v_{ext}(\mathbf{r})$ , generado al suponer la aproximación de Bohr-Oppenheimer del siguiente modo:

$$E(\rho) = \int \rho_0(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F(\rho_0) \quad (3.43)$$

donde  $F(\rho_0)$  es un funcional universal y desconocido de la densidad electrónica.

Teniendo en cuenta que el Hamiltoniano y la función  $\Psi$  que minimizan el valor esperado de la energía se relacionan como:

$$E(\rho) = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \quad (3.44)$$

el Hamiltoniano puede escribirse como:

$$\hat{H} = \hat{F} + v_{ext} \quad (3.45)$$

donde  $\hat{F}$  será la suma de un término de energía cinética y del operador de repulsión electrón-electrón,  $\hat{E}_{ee}$ . Así el funcional de la densidad puede escribirse como:

$$F(\rho_0) = T(\rho_0) + E_{ee}(\rho_0) \quad (3.46)$$

Y el funcional de la energía será:

$$E(\rho) = \int \rho_0(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + T(\rho_0) + E_{ee}(\rho_0) \quad (3.47)$$

### 3.5.2. Ecuaciones de Kohn y Sham

Las ecuaciones de Kohn-Sham surgen con la necesidad de obtener la energía del estado fundamental,  $E_0$ , a partir de la densidad electrónica de este mismo estado,  $\rho_0$ . Introduce un método en el que se considera un sistema de  $n$  electrones que no interactúan pero sí tiene en cuenta las interacciones entre electrones y núcleos. Dado que el sistema de referencia introducido no tiene en cuenta las interacciones entre electrones, la función de onda que proporciona el potencial externo,  $\Psi_s$ , se define utilizando el determinante de Slater de los espín-orbitales, como se veía en las ecuaciones (3.18) y (3.15). Se hace coincidir la densidad electrónica del sistema de referencia con la densidad electrónica del estado fundamental.

Se relacionan las energías de los dos sistemas y se va a introducir un término, la energía de correlación e intercambio,  $E_{XC}(\rho)$ . Este término tienen en cuenta la energía cinética no considerada en el sistema de partículas independientes y las interacciones no clásicas entre electrones, así la  $E(\rho)$  queda:



$$E(\rho) = T_s(\rho) + V_{ext}(\rho) + J(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (3.48)$$

donde  $T_s(\rho)$  es la energía cinética de los electrones sin tener en cuenta la correlación entre ellos,  $V_{ext}(\rho)$  es el potencial externo y  $J(\rho)$  es la energía de repulsión electrostática interelectrónica, de Coulomb.

La clave para realizar un cálculo de DFT preciso, basado en las ecuaciones de Kohn-Sham es llegar a una buena aproximación de la energía de correlación e intercambio,  $E_{XC}$ . Para minimizar esta energía se actúa de manera análoga a lo que se hacía con el método de Hartree-Fock. Se obtienen así las ecuaciones de Kohn-Sham:

$$\hat{h}_i^{KS} \varphi_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \varphi_i^{KS} \quad (3.49)$$

siendo  $\hat{h}_i^{KS}$  el hamiltoniano monoeléctrico de Kohn-Sham, definido como:

$$\hat{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v_{ef}\mathbf{r} \quad (3.50)$$

Siendo  $v_{ef}(\mathbf{r})$  el potencial efectivo, relacionado con la repulsión entre electrones la atracción entre los electrones y los núcleos y el potencial de correlación e intercambio.

### 3.5.3. Funcionales de correlación-intercambio

Así pues, la teoría del funcional de densidad se puede desarrollar iterativamente hasta llegar al valor de  $E_{XC}$  como se hacía en Hartree-Fock. En función del tratamiento de la contribución de correlación-intercambio podemos distinguir varios funcionales. [13, 19]

#### Aproximación de la densidad local, LDA.

En esta aproximación el funcional depende exclusivamente de la densidad y toma como modelo el gas de electrones de densidad homogénea y constante  $\rho(\mathbf{r})$ .

### **Aproximación de gradiente generalizado, GGA.**

Asume que los efectos de correlación-intercambio son locales y dependen de la densidad electrónica de cada punto. Funcionan bien para obtener geometrías, frecuencias vibracionales, densidades de carga... pero no son adecuados si se trata de sistemas con enlaces débiles de tipo Van der Waals, sí si se trata de enlaces de hidrógeno (algo que no pasaba con el funcional LDA), ni para hacer predicciones termoquímicas porque exageran la fortaleza de enlace. Ahora se va a considerar el módulo de gradiente de densidad electrónica para calcular la energía de intercambio y correlación.

### **Funcionales híbridos.**

La función de energía de correlación-intercambio incorpora la energía de intercambio del método Hartree-Fock. Por combinación con otros métodos se optimiza el coste computacional y se logra una mejor predicción de las propiedades. Entre ellos destaca B3LYP [32] que rescata el funcional de Becke (B88)[33], pero sustituye la parte de correlación funcional PW91 usada hasta ese momento por el funcional de Lee, Yang y Parr (LYP)[34].

Otra ventaja del funcional B3LYP y la teoría DFT es que proporciona mejores resultados que UHF para sistemas de capa abierta gracias a que incluye los efectos de correlación electrónica.

### **Corrección de la dispersión por pares.**

Para describir adecuadamente las interacciones no covalentes es necesario considerar los efectos de correlación electrónica que puedan darse. En particular en este caso, las interacciones de London, juegan un papel importante en los fenómenos de empaquetamiento molecular y fisorción entre otros. Se utiliza sobre todo para corregir defectos de algunos funcionales a la hora de describir las fuerzas de dispersión de London, se trata de correcciones empíricas como la de Grimme (GD3) [35], usada en este trabajo.

## 3.6. Métodos semiempíricos

Dado que con los métodos *ab initio* el estudio de grandes sistemas moleculares es complicado se plantean otros métodos para su estudio, como son los métodos semiempíricos y los de Mecánica Molecular. Estos son de bajo coste computacional y pueden servir para realizar búsquedas conformacionales en un tiempo adecuado, y son un buen punto de partida para métodos más sofisticados.

Destacan el método de Hückel, o el del Orbital Molecular del Electrón Libre, solo para moléculas planas, y los que surgen a partir del método de Pariser-Parr-Pople (PPP), que se basan en la aproximación ZDO (Zero Differential Overlap - Solapamiento nulo), que es aplicable a cualquier sistema.

Se llevan a cabo una serie de aproximaciones:

- Eliminación de los electrones del core de los cálculos.
- Uso de la base de cálculo mínima.
- Reducción del número de integrales bielectrónicas.

En este tipo de métodos se simplifica el hamiltoniano o las integrales despreciándolas o despejándolas a partir de información experimental.

En cuanto a la simplificación del método podemos distinguir dos tipos de métodos:

- **Métodos monoelectrónicos.** Se desprecia la repulsión interelectrónica,  $V_{ee}$ , en el Hamiltoniano y las integrales se obtienen a partir de información experimental. Hückel (HMO, Hückel Molecular Orbital) para moléculas con sistema de electrones  $\pi$  conjugados y Extended Hückel (EHMO) para tratar moléculas generales.
- **Simplificación de integrales y uso de información experimental.** Utilizan la aproximación ZDO y derivados: CNDO, INDO, MNDO, AM1, PM3. En cuanto a la forma en que tratan a los orbitales están, los que realizan un tratamiento semejante para los orbitales  $s$  y  $p$  (ZDO, CNDO), los que van a utilizar tratamientos distintos para los  $s$  y  $p$  (INDO, MINDO), y los que diferencian entre  $s$ ,  $p_x$ ,  $p_y$  y  $p_z$  (MNDO, AM1, PM3), los cuales se han utilizado en este trabajo.

## 3.7. Mecánica Molecular

Los cálculos de la mecánica molecular se basan en la mecánica clásica, considera un modelo en el que los átomos son bolas y los enlaces muelles, es una matriz de átomos gobernados por un grupo de funciones de potencial de mecánica clásica. Se complementa con un tratamiento de interacciones electrostáticas o de dipolo entre los átomos. Al no resolver la ecuación de Schrödinger estos métodos no se pueden utilizar para problemas que conlleven la rotura o la formación de enlaces. Algunas consideraciones de estos métodos son:

- Cada átomo es simulado como una partícula individual.
- A cada partícula se le asigna un radio (generalmente el radio de Van der Waals), una polarizabilidad y una constante de carga (que se obtiene de un cálculo cuántico o experimental).
- Las interacciones de enlace se tratan como muelles con una distancia de equilibrio igual a la experimental o calculando una longitud de enlace. (Figura 3.6)

Algunos de los métodos más conocidos son MM2, MM3, MMX y MMFF94 (Merck Molecular Force Field). Este último está parametrizado a partir de cálculos *ab initio*, estando dirigido al cálculo de proteínas y sistemas de interés biológico, ya que permite trabajar con extensos sistemas moleculares.

### MMFF94

Se trata de un campo de fuerza desarrollado para ser utilizado en simulaciones de dinámica molecular. Por ello no se requiere una precisión tan elevada como en los estudios espectroscópicos. Las energías conformacionales e intermoleculares sí son importantes. Para obtener los datos necesarios para la parametrización del campo el MMFF94 ha sido desarrollado a partir de datos *ab initio* a nivel HF/6-31G\*, los parámetros torsionales han sido obtenidos con bases de tipo MP4SDQ/TZP. Incorpora potenciales “effect pair” que reflejan el aumento de la distribución de carga en fase condensada debido a la polarizabilidad molecular.

Los campos de fuerza son descritos como la suma de términos, cada uno de los términos energéticos es descrito de una forma diferente para cada término. Así pues, de forma general se puede decir que la energía viene dada por la siguiente fórmula [16]:

$$E_{FF} = E_{str} + E_{ang} + E_{tor} + E_{vdw} + E_{oop} + E_{ele} + E_{cross} \quad (3.51)$$

donde  $E_{str}$  es la energía de *stretching* de un enlace entre dos átomos,  $E_{ang}$  es la energía necesaria para el *bending* de un enlace,  $E_{tor}$  es la energía *torsional* para la rotación alrededor de un enlace,  $E_{oop}$  es la energía de *bending* fuera del plano,  $E_{vdw}$  y  $E_{ele}$  describen las interacciones entre dos átomos no enlazados, interacciones de Van der Waals y electrostáticas, y  $E_{cross}$  describe el acoplamiento entre términos anteriores. (Figura 3.6)

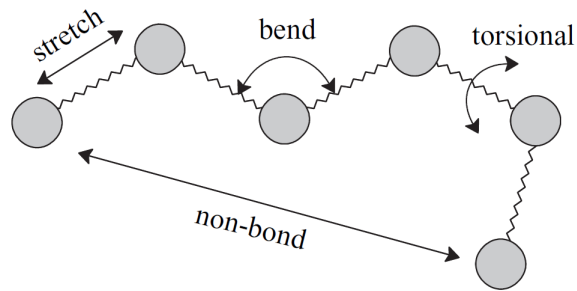


Figura 3.6: Representación de los términos energéticos fundamentales en el cálculo de la energía total del campo de fuerzas.



# Capítulo 4

## Resultados

### 4.1. Introducción

Con anterioridad a cualquier estudio experimental de la molécula, la  $\alpha$ -aminoglicina, en este caso es necesario un estudio computacional, ya que este proporciona constantes espectroscópicas importantes para la interpretación de los espectros obtenidos tras el estudio del sistema molecular en fase gas, como pueden ser los espectros de rotación. Computacionalmente se obtienen una serie de posibles conformeros estables además de su momento dipolar eléctrico, sus constantes de rotación y de acoplamiento de cuadrupolo, ya que en este caso tenemos átomos con spin nuclear  $\geq 1$ . Con estos parámetros es más sencillo identificar en un estudio del espectro los conformeros estables que puedan llegar a observarse experimentalmente.

Este trabajo, se orientará preferentemente al análisis experimental mediante espectroscopia de microondas con la que se miden las frecuencias de las transiciones entre los niveles de rotación del sistema, los cuales dependen de la estructura molecular. La espectroscopia de microondas con transformada de Fourier combinada con las técnicas de haces moleculares es la más adecuada ya que posee una alta resolución y es muy sensible a las variaciones debidas a las modificaciones en la geometría y la distribución de la masa, por lo que permite una rápida discriminación entre los conformeros. [36]

## 4.2. Nomenclatura

Consideramos que, previo a la presentación y análisis de los resultados, debemos explicar la nomenclatura que, finalmente, hemos usado para etiquetar o nombrar los conformeros predichos .

Para diferenciar los dos grupos amino se ha decidido mirar a través del eje que forman  $C_\alpha - C$ , dejando el grupo carboxílico en la parte posterior, y, con el  $H$  en vertical, se considera entonces que el grupo amino positivo es el que queda a la derecha, y negativo el que queda a la izquierda como se puede ver en la Figura 4.1.

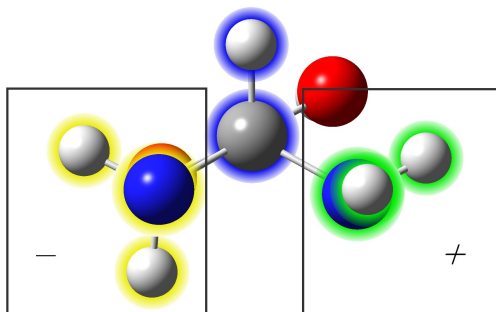


Figura 4.1: Identificación de los grupos amino para la molécula a través del eje  $C_\alpha - C$ .

En primer lugar usaremos la nomenclatura vista en la introducción (Figura 1.8) y que hace referencia a los átomos entre los que se produce el enlace de hidrógeno. (Tabla 4.1)

Interacción tipo I	$N - H \cdots O = C$
Interacción tipo II	$O - H \cdots N - H$
Interacción tipo III	$N - H \cdots O - H$

Tabla 4.1: Tipos de interacciones entre los grupos amino y carboxilo

Ahora, para determinar la orientación de cada grupo amino y la del grupo carboxilo en cada conformero se va a mirar la molécula a través del plano que forman  $H - C_\alpha - C$ , plano  $\pi$ , como se ve en la Figura 4.2.



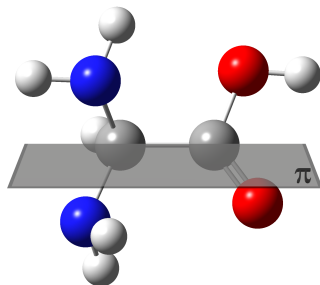


Figura 4.2: Plano de referencia para identificar los conformeros.

En segundo lugar y con el plano en esta posición cada grupo amino puede orientarse en tres posiciones distintas, a cada una se le asigna una letra. (Figura 4.3)

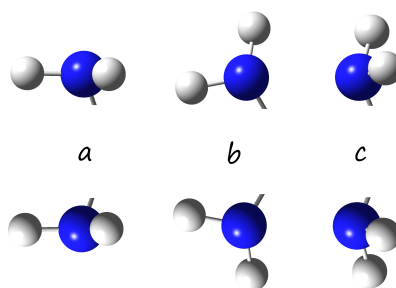


Figura 4.3: Posibles orientaciones del grupo amino

Por otro lado, con respecto al plano  $\pi$ , se observa que el grupo carboxilo puede estar: contenido en el plano, perpendicular a él o también en oblicuo al plano. Figura 4.4

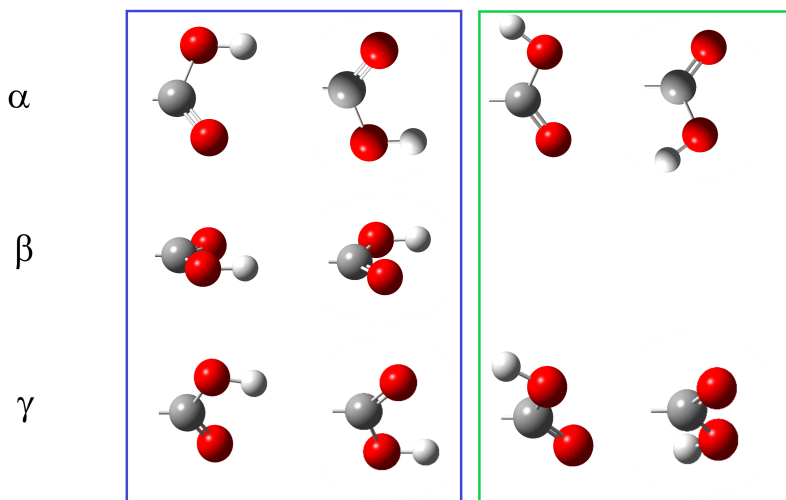


Figura 4.4: Posibles orientaciones y disposiciones del grupo carboxilo

En función de la orientación que tome el hidrógeno del grupo carboxilo se va a diferenciar entre disposición *cis*, para las dos primeras columnas, recuadro azul, de la Figura 4.4, y *trans* para las dos últimas, recuadro verde. Donde las *cis* aparecen en casos de interacción de tipo *I* y *III*, y las disposiciones de tipo *trans* aparecen en casos donde la interacción es de tipo *II*.

Finalmente, la nomenclatura será un número romano que hace referencia al tipo de interacción de enlace de hidrógeno que estabiliza la molécula, como subíndice de este aparecen: dos letras latinas que indican la orientación de los grupos amino, primero el positivo y luego el negativo, y por último la letra griega que indica la disposición que toma el grupo carboxilo. En la Figura 4.5 se muestran dos ejemplos de esta nomenclatura.

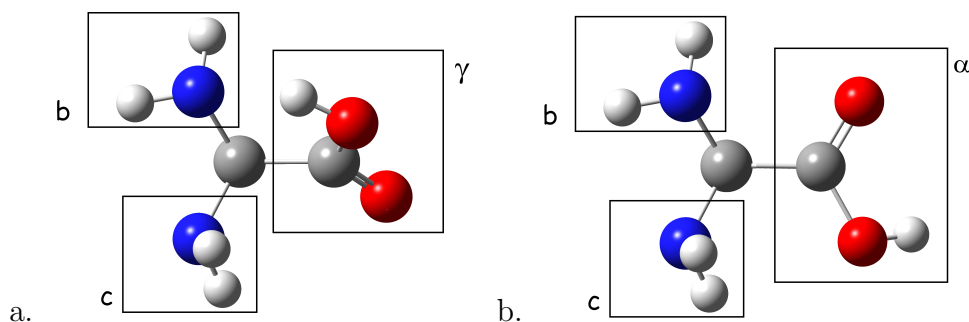


Figura 4.5: a. Confórmero  $II_{bc\gamma}$  b. Confórmero  $III_{bc\alpha}$

### 4.3. Análisis de los resultados

Para llevar a cabo el estudio de esta molécula se comienza optimizando la geometría de un sistema molecular inicial con Spartan [37], y, a partir de esta estructura optimizada, se realiza la búsqueda de confórmeros, con el mismo programa, el cual realiza giros sobre todos los enlaces analizando si se produce un gradiente de energía que de lugar a un mínimo en la superficie de energía potencial. Se repiten estos dos pasos con varios métodos y bases de cálculo. Los métodos, bases y número de confórmeros obtenidos con cada combinación utilizada se recogen en la Tabla 4.2.

Grupo	Método	Base	Confórmeros
Mecánica Molecular	MMFF94		24
Semiempíricos	AM1		20
	PM3		22
	MNDO		22
<i>Ab initio</i>	HF	6-31G	24
		6-311+G**	27
	MP2	6-31G	20
		6-311+G**	23
Funcional de densidad	DFT	6-31G	20
		6-311+G**	23

Tabla 4.2: Métodos y bases utilizados

Con todos estos resultados lo que se hace a continuación es una optimización, para ello se ejecutan todos los confórmeros con un mismo método, B3LYP-GD3/6-311++G(2d, p). Al comparar las energías, las constantes rotacionales y los momentos dipolares de todos ellos se eliminan aquellos que tengan valores similares, con un nivel de tolerancia del 1%. Después de esto quedan una serie de confórmeros para cada método inicial, todos ellos se recogen en la Tabla 4.3.

Método	Spartan	B3LYP-GD3
MMFF94	24	11
AM1	20	11
PM3	22	13
MNDO	22	12
HF/6-31G	24	14
HF/6-311+G**	27	17
DFT/6-31G	20	13
DFT/6-311+G**	23	15
MP2/6-31G	20	13
MP2/6-311+G**	23	15

Tabla 4.3: Número de confórmeros encontrados durante la búsqueda conformacional realizada inicialmente con Spartan y refinada posteriormente con un método B3LYP-GD3/6-311++G(2d, p)

De los resultados obtenidos se analizan los mismos datos que antes: las energías de cada conformero, el momento dipolar y sus constantes de rotación A, B y C. Comparando estas energías y constantes se determina cuántos conformeros distintos se predicen con cada método y por cuántos métodos se obtiene un mismo conformero. Así se podrá determinar el método más conveniente para el estudio conformacional de la molécula elegida. Esta comparación de conformeros se recoge en la Tabla 4.4.

	MMFF	AM1	PM3	MNDO	HF $\alpha$	HF $\beta$	DFT $\alpha$	DFT $\beta$	MP2 $\alpha$	MP2 $\beta$
Conf. 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 5	✓	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✓
Conf. 6	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Conf. 7	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 8	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 9	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Conf. 10	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Conf. 11	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✓
Conf. 12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 14	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 15	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Conf. 16	✗	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Conf. 17	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Conf. 18	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✓

Tabla 4.4: Lista de los conformeros obtenidos por cada método. En la tabla,  $\alpha$  y  $\beta$  hacen referencia a la base utilizada en el cálculo, son 6-31G y 6-311+G\*\*, respectivamente.

Observando las tablas rápidamente se puede deducir que el mejor método para el análisis de la molécula estudiada será un método Hartree Fock con una base 6-311+G\*\*. Como se vio en el Capítulo (3) se trata de una base difusa, tiene en cuenta la expansión de la distribución electrónica, además, también se trata de una base de polarización, varía el tamaño de los orbitales, añade orbitales  $p$  a los átomos de hidrógeno y orbitales  $d$  al resto de átomos.

Por lo tanto, tomando los 17 conformeros dados por  $\text{HF}\alpha$  y el denominado “Conf. 6”, se obtienen un total de 18 conformeros. A todos ellos se les asigna un código identificativo según la nomenclatura vista al principio del capítulo, y a continuación, se optimizan las estructuras obtenidas con el método  $\text{MP2}/6\text{-}311\text{++G}(2\text{d}, \text{p})$  aplicado solo a este grupo de conformeros predichos con el método Hartree-Fock con base  $6\text{-}311\text{+G}^{**}$  y el conformero del método MMFF94. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 4.5

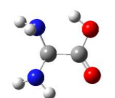
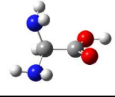
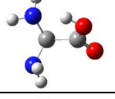
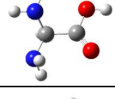
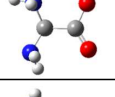
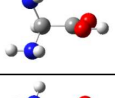
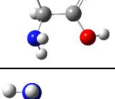
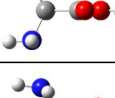
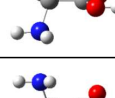
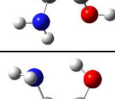
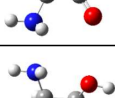
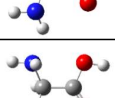
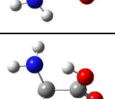
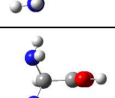
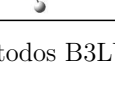
Conformero	Método	$E_{rel}, \text{cm}^{-1}$	$G_{rel}, \text{cm}^{-1}$	A, MHz	B, MHz	C, MHz	
$\text{II}_{ab\alpha}$	B3LYP-D3	0,00	0,00	5008,78	3577,13	2204,40	
	MP2	0,00		5013,24	3537,93	2189,44	
$\text{I}_{ca\beta}$	B3LYP-D3	428,88	188,75	5214,65	2981,24	2447,67	
	MP2	487,21		5215,24	2939,89	2448,49	
$\text{II}_{bc\gamma}$	B3LYP-D3	512,10	549,13	5179,20	3158,15	2411,55	
	MP2	522,44		5149,12	3161,97	2384,24	
$\text{I}_{bc\alpha}$	B3LYP-D3	564,64	350,06	5249,91	3283,62	2227,41	
	MP2	561,57		5242,16	3266,80	2206,11	
$\text{II}_{ac\alpha}$	B3LYP-D3	630,57	378,81	4997,93	3492,86	2178,47	
	MP2	597,54		4999,25	3467,04	2166,91	
$\text{III}_{ca\beta}$	B3LYP-D3	699,82	488,77	5173,39	2866,76	2588,78	
	MP2	734,78		5157,97	2845,09	2576,47	
$\text{III}_{bc\alpha}$	B3LYP-D3	750,67	514,45	5189,63	3400,92	2166,15	
	MP2	752,03		5188,20	3371,52	2150,83	
$\text{I}_{aa\beta}$	B3LYP-D3	791,25	460,46	5204,07	2751,49	2666,74	
	MP2	768,80		5209,74	2735,19	2644,39	
$\text{III}_{aa\beta}$	B3LYP-D3	<b>1065,04</b>	<b>853,54</b>	<b>5141,41</b>	<b>2785,45</b>	<b>2712,82</b>	
	MP2	<b>1032,85</b>		<b>5137,29</b>	<b>2764,16</b>	<b>2688,49</b>	
$\text{I}_{ab\gamma}$	B3LYP-D3	1260,79	1082,45	5203,66	3212,41	2294,86	
	MP2	1239,81		5203,50	3211,58	2295,52	
$\text{II}_{aa\alpha}$	B3LYP-D3	1348,50	1040,75	4965,68	3551,97	2205,37	
	MP2	1338,95		4980,52	3519,55	2189,09	
$\text{III}_{ab\gamma}$	B3LYP-D3	1468,00	1065,77	5169,73	3203,44	2363,89	
	MP2	1414,23		5145,23	3285,38	2269,42	
$\text{I}_{ab\alpha}$	B3LYP-D3	1478,82	965,03	5142,26	3446,60	2170,97	
	MP2	1462,84		5154,28	3401,53	2153,09	
$\text{II}_{ba\gamma}$	B3LYP-D3	1646,35	1533,47	5164,98	3099,44	2455,38	
	MP2	1655,80		5151,66	3093,48	2423,80	
$\text{III}_{cc\beta}$	B3LYP-D3	1672,33	1184,07	5158,33	2729,82	2675,51	
	MP2	1825,09		5132,36	2723,47	2659,50	

Tabla 4.5 Recopilación de energías relativas y constantes de rotación obtenidas por los métodos B3LYP-D3 y MP2.

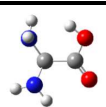
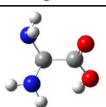
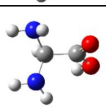
Confórmero	Método	$E_{\text{rel}}, \text{cm}^{-1}$	$G_{\text{rel}}, \text{cm}^{-1}$	A, MHz	B, MHz	C, MHz	
$\Pi_{\text{cb}\alpha}$	B3LYP-D3	2291,29	1866,41	5203,66	3212,41	2294,86	
	MP2	2433,01		5112,52	3351,82	2187,75	
$\Pi_{\text{cb}\gamma}$	B3LYP-D3	<b>2982,20</b>	<b>2583,00</b>	<b>5241,59</b>	<b>3107,73</b>	<b>2308,61</b>	
	MP2	<b>3021,55</b>		<b>5225,20</b>	<b>3109,74</b>	<b>2280,35</b>	
$\Pi_{\text{ab}\gamma}$	B3LYP-D3	3612,57	3077,69	5176,20	3070,60	2401,24	
	MP2	3608,45		5168,65	3072,28	2366,15	

Tabla 4.5 (cont.) Recopilación de energías relativas y constantes de rotación obtenidas por los métodos B3LYP-D3 v MP2.

En la Tabla 4.5 se observa que ambos métodos proporcionan valores similares de las energías relativas y de las constantes de rotación. Las energías de Gibbs, calculadas por el método B3LYP-D3, siguen en general la misma tendencia, que la energías relativas calculadas por el mismo método, aunque existen ciertas excepciones, lo cual es esperable.

Una vez visto que por MP2 se está obteniendo el mismo número y los mismos conformeros que los que se veían en B3LYP, ya que las energías y las constantes de rotación son muy similares, como se puede comprobar en la Tabla 4.5, se procede a realizar un cálculo de sus frecuencias de vibración en la aproximación armónica, por si resultara que alguno de los conformeros obtenidos fuera un estado de transición (si es un estado de transición tendrá una frecuencia de vibración negativa). Las frecuencias mínimas de los conformeros se recogen en la Tabla 4.6.

Código	Freq <sub>min</sub> , cm <sup>-1</sup>				
<i>II</i> <sub>abα</sub>	87,5964	<i>III</i> <sub>bca</sub>	42,1866	<i>I</i> <sub>abα</sub>	21,3024
<i>I</i> <sub>caβ</sub>	47,6873	<i>I</i> <sub>aaβ</sub>	40,035	<i>II</i> <sub>baγ</sub>	79,8702
<i>II</i> <sub>bcγ</sub>	82,4063	<i>III</i> <sub>aaβ</sub>	81,2812	<i>III</i> <sub>ccβ</sub>	42,2257
<i>I</i> <sub>bca</sub>	52,5564	<i>I</i> <sub>abγ</sub>	74,2211	<i>II</i> <sub>cbα</sub>	53,2716
<i>II</i> <sub>aca</sub>	75,1163	<i>II</i> <sub>aaa</sub>	81,5894	<i>II</i> <sub>cbγ</sub>	69,2428
<i>III</i> <sub>caβ</sub>	63,1872	<i>III</i> <sub>baγ</sub>	25,9476	<i>II</i> <sub>abγ</sub>	58,4679

Tabla 4.6: Tabla donde se recogen las frecuencias mínimas para cada uno de los conformeros. Se observa que todas ellas son positivas.

Se comprueba que todas las frecuencias de vibración son positivas con lo que, “*a priori*”, no existe ningún estado de transición entre los conformeros seleccionados.

Vistas las energías asociadas a todos los conformeros y las frecuencias se van a estudiar las posibles interacciones que aportan estabilización al sistema. De este modo, en la Tabla 4.7, se recogen las interacciones que presentan todos los conformeros predichos. De forma general se puede destacar que:

- Una interacción de tipo I es más estable que la de tipo III.



Confórmero	Enlace de hidrógeno	Otras interacciones
$II_{ab\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo II y de tipo I	interacción entre los grupos amino
$I_{ca\beta}$	enlace de hidrógeno de tipo I	interacción entre los grupos amino
$II_{bc\gamma}$	enlace de hidrógeno de tipo II	interacción entre los grupos amino
$I_{bc\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo I y de tipo III (bifurcado)	
$II_{ac\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo I y de tipo II (bifurcado)	interacción entre los grupos amino
$III_{ca\beta}$	enlace de hidrógeno de tipo II	interacción entre los grupos amino
$III_{bc\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo I y tipo III (bifurcado)	
$I_{aa\beta}$	enlace de hidrógeno de tipo I (dos amino)	impedimento entre los grupos amino
$III_{aa\beta}$	enlace de hidrógeno de tipo III (dos amino)	impedimento entre los grupos amino
$I_{ab\gamma}$	enlace de hidrógeno de tipo I	
$II_{aa\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo I y de tipo II	impedimento entre los grupos amino
$III_{ba\gamma}$	enlace de hidrógeno de tipo III	
$I_{ab\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo I	
$II_{ba\gamma}$	enlace de hidrógeno de tipo II	impedimento entre los grupos amino
$III_{cc\beta}$	enlace de hidrógeno de tipo III	impedimento entre los grupos amino
$II_{cb\alpha}$	enlace de hidrógeno de tipo I y de tipo II	impedimento entre NH-OH
$II_{cb\gamma}$	enlace de hidrógeno de tipo I y de tipo II (bifurcado)	interacción entre los grupos amino
$II_{ab\gamma}$	enlace de hidrógeno de tipo I y de tipo II	impedimento entre los grupos amino

Tabla 4.7: Interacciones que pueden existir en cada confórmero y otorguen estabilidad a la molécula.

- Una interacción entre los grupo amino, o de los dos amino con el COOH, le otorga al conformero una estabilización mayor. (Figura 4.6)
- Cuando la interacción es bifurcada, por ejemplo, al comparar  $II_{ab\alpha}$  y  $II_{ac\alpha}$  es más débil que una sencilla. (Figura 4.7)

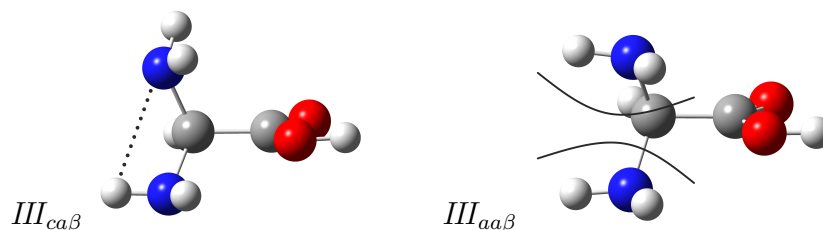


Figura 4.6: Interacciones de hidrógeno intramoleculares e impedimento entre los grupos amino que presentan los conformeros  $III_{ca\beta}$  y  $III_{aa\beta}$ , respectivamente.

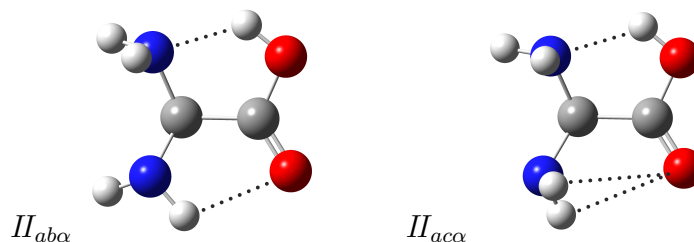


Figura 4.7: Interacciones de hidrógeno intramoleculares que presentan los conformeros  $II_{ab\alpha}$  y  $II_{ac\alpha}$ .

El siguiente punto es la construcción de funciones de potencial sobre una coordenada. Las funciones de potencial son una sección transversal de la superficie de energía potencial (SEP) asociada al sistema, estas funciones permiten realizar un análisis más pormenorizado de la interconversión entre conformeros. Con esto se consigue estudiar con mayor detalle su comportamiento, así pues, se pueden hallar nuevos conformeros y/o eliminar falsos mínimos que no hayan sido identificados previamente.

Para la primera función de potencial se toman los conformeros  $II_{aa\alpha}$ ,  $II_{ab\alpha}$  y  $II_{ac\alpha}$ , en los que permanecerán estáticos el grupo COOH, el hidrógeno del carbono  $\alpha$  y el grupo amino positivo, es decir, gira el grupo amino negativo. Para realizar este estudio se define primeramente la matriz  $Z$  de modo que gire el grupo amino, este debe completar una vuelta, es decir, el grupo debe hacer una rotación de  $360^\circ$ , para ello se van a efectuar 36 giros de  $10^\circ$  grados cada uno;

con cada giro se comprueba que la geometría del sistema es “estable”, es decir, que el cálculo llegue a converger. Finalmente, representando las energías vemos el ciclo de la función de potencial sobre esta coordenada que relaciona estos conformeros en la Figura 4.8.

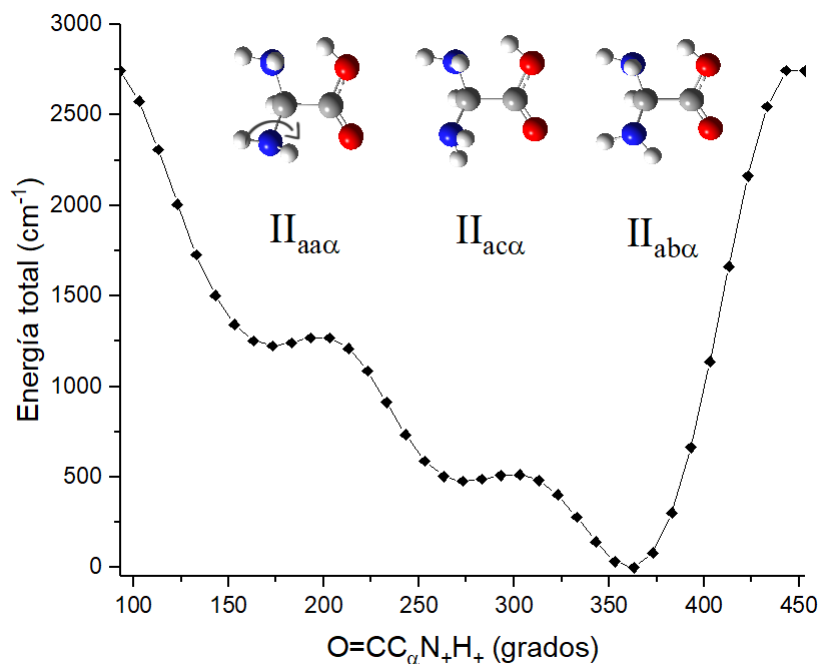


Figura 4.8: Perfil de energías calculado por B3LYP/6-311++G(2d, p) para la interconversión entre los conformeros  $II_{a\alpha}$ ,  $II_{ac\alpha}$  y  $II_{ab\alpha}$  por la torsión del ángulo diedro definido por  $O = CC_{\alpha}N_{+}H_{+}$ .

En la Figura 4.8 se observa que el sistema, a medida que va rotando el grupo amino, se va relajando hasta llegar al conformero  $II_{ab\alpha}$ , el más estable de ellos. Los otros dos estados poseen barreras cuya energía es de  $44,0 \text{ cm}^{-1}$  para el  $II_{aa\alpha}$  y de  $36,1 \text{ cm}^{-1}$  para el  $II_{ac\alpha}$ . Se puede apreciar que estas funciones de potencial que describen a estos dos conformeros son muy pequeñas por lo que no van a poder llegar a alojar siquiera el estado de vibración predicho de menor energía, que es de  $81,6 \text{ cm}^{-1}$  para el  $II_{aa\alpha}$  y de  $75,1 \text{ cm}^{-1}$  para el  $II_{ac\alpha}$ . Así, podemos indicar que estos dos conformeros, aunque los cálculos “ab initio” los predigan como estructuras estables, en verdad no existen ya que no pueden estar poblados.

El análisis de la función de potencial se realizó para otros conformeros obteniéndose la interconversión entre los conformeros  $I_{ca\beta}$  y  $III_{ca\beta}$ , ya que para la interconversión entre ellas

todos los grupos, salvo el COOH, permanecen estáticos. Para estudiar la rotación se define de nuevo la matriz  $Z$  asociada y se hace que rote el grupo carboxílico. Se obtuvieron una serie de conformeros que coinciden en las rotaciones realizadas, con ellos se construye la curva final, figura 4.9.

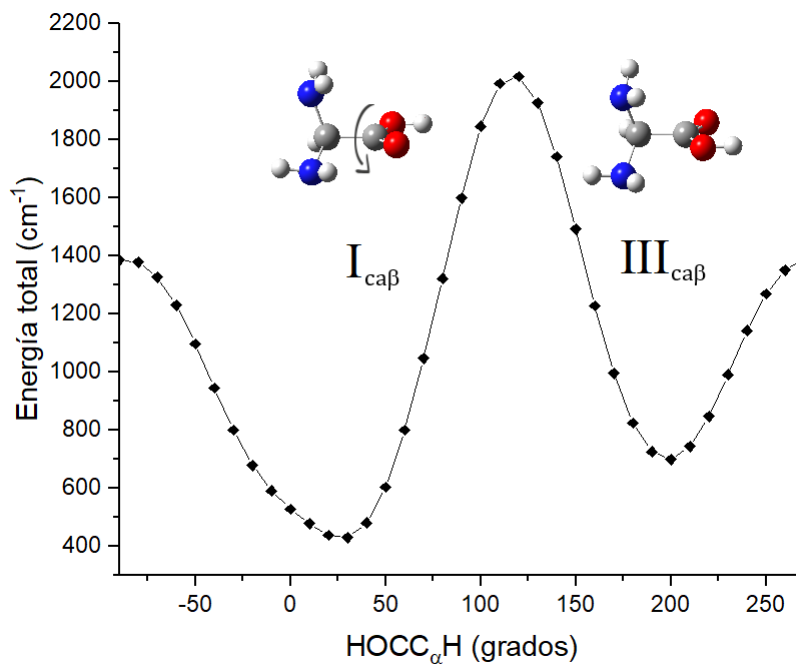


Figura 4.9: Perfil de energías calculado por B3LYP/6-311++G(2d, p) para la interconversión entre los conformeros  $I_{ca\beta}$  y  $III_{ca\beta}$  por la torsión del ángulo diedro definido por  $HC_{\alpha}CO - H$ .

En este caso, se ve que estos conformeros pueden albergar distintos estados energéticos, pudiendo estar poblados y de esta forma pueden existir y ser detectados experimentalmente

# Capítulo 5

## Conclusiones

Las principales conclusiones que hemos extraído durante y tras el desarrollo del trabajo son las siguientes:

- Se ha realizado un análisis de las posibles conformaciones que pueda presentar la  $\alpha$ -aminoglicina. Para ello se ha realizado una búsqueda conformación usando métodos semiempíricos, DFT y “ab initio” con los cuales se han obtenido 225 resultados.
- En las primeras búsquedas conformacionales que realizamos no encontramos conformaciones de tipo II debido al gran requerimiento energético que es necesario para que el grupo carboxílico pase desde una conformación *cis* a una *trans*, y viceversa. Esto nos lleva a concluir que en una búsqueda conformacional debe partirse de conformeros iniciales de diferente naturaleza para cubrir con garantía todo el panorama conformacional.
- Un análisis estructural de los conformeros más estables nos indica que las únicas interacciones intermoleculares presentes son las de enlace de hidrógeno. En base a las mismas hemos podido explicar la estabilidad relativa entre los diferentes conformeros.
- Los resultados obtenidos con los cálculos ab initio, a nivel MP2, y los DFT, a nivel B3LYPD3 con correcciones de dispersión, utilizando la misma base de funciones, 6-

311++G(2d, p), son semejantes y comparables dentro del error de precisión que se puede esperar.

- Del análisis de las funciones de potencial podemos deducir que existen confórmeros de los obtenidos que son falsos mínimos.
- Se ha predicho que la molécula va a tener 16 confórmeros distintos.
- El mejor método computacional para llevar a cabo una búsqueda conformacional, teniendo en cuenta los tiempos de computación y los resultados, en el caso de la Agl es un método HF con una base 6-311+G\*\* con una optimización por B3LYP-D3/6-311++G(2d, p) o MP2/6-311++G(2d, p).

# Bibliografía

- [1] Lubert Stryer, Jeremy M. Berg y John L. Tymoczko. *Bioquímica con aplicaciones clínicas. Volumen I*. Reverté, 7<sup>a</sup> edición, **2013**.
- [2] David L. Nelson y Michael M. Cox. *Lehninger. Principios de Bioquímica*. Omega, 7<sup>a</sup> edición, **2019**.
- [3] Ravi Bhushan y Juergen Martens. *Amino Acids. Chromatographic Separation and Enantioresolution*. HNB, **2010**.
- [4] Susana Blanco, Alberto Lesarri, Juan C. López y José L. Alonso. *The gas-phase structure of alanine* Journal of the American Chemical Society, 126(37), 11675-11683, **2004**. DOI: 10.1021/ja048317c
- [5] Alberto Lesarri, Emilio J. Cocinero, Juan C. López y José L. Alonso. *The Shape of Neutral Valine*. Angewandte Chemie, 116, 615-620, **2004**. DOI: 10.1002/ange.200352543
- [6] Emilio J. Cocinero, Alberto Lesarri, Jens-Uwe Grabow, Juan C. López y José L. Alonso. *The shape of leucine in the gas phase* ChemPhysChem, 8, 599-604, **2007**. DOI: 10.1002/cphc.200600730
- [7] Susana Blanco, M. Eugenia Sanz, Juan C. López y José L. Alonso. *Revealing the multiple structures of serine*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(51), 20183-20188, **2007**. DOI: 10.1073/pnas.0705676104
- [8] José L. Alonso, Cristóbal Pérez, M. Eugenia Sanz, Juan C. López, y Susana Blanco. *Seven conformers of L-threonine in the gas phase: A LA-MB-FTMW study*. Physical Chemistry Chemical Physics, 11, 617-627, **2009**. DOI: 10.1039/b810940k

- [9] Hong-wei Ke, Li Rao, Xin Xu y Yijing Yan. *Theoretical study of glycine conformers*. Journal of Theoretical and Computational Chemistry, 07(04), 889-909, **2008**. DOI: 10.1142/S0219633608004192
- [10] M. Eugenia Sanz, Susana Blanco, Juan C. López y José L. Alonso. *Rotational probes of six conformers of neutral cysteine*. Angewandte Chemie International Edition, 47, 6216-6220, **2008**. DOI: 10.1002/anie.200801337
- [11] Harold Kohn, Kailash N. Sawhney, David W. Robertson y J. David Leander. *Anticonvulsant Properties of Substituted  $\alpha,\alpha$ -Diamino Acid Derivatives* Journal of pharmaceutical sciences, 83, 689-691, **1994**. DOI: 10.1002/jps.2600830519
- [12] Samia Far y Oleg Melnyk. *Synthesis of glyoxylyl peptides using a Fmoc-protected  $\alpha,\alpha$ -diaminoacetic acid derivated*. Journal of Peptide Science, 11(07), 424-430, **2005**. DOI: 10.1002/psc.632
- [13] Joan Bertran Rusca, Vicenç Branchadell Gallo, Miquel Moreno Ferrer y Mariona Sodupe Roure. *Química Cuántica: fundamentos y aplicaciones computacionales*. Ciencias Químicas. Q Series. Síntesis, 2ª edición, **2002**.
- [14] Frank L. Pilar. *Elementary Quantum Chemistry*. Dover Publications, Inc. New York, 2ª edición, **2001**.
- [15] Peter Atkins y Ronald Friedman, *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press, New York, 4ª edición, **2005**.
- [16] Frank Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc, 3ª edición, **2017**.
- [17] Attila Szabo y Neil S. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to advanced electronic structure theory*. American Journal of Physics, **1967**. DOI: 10.1119/1.1973756
- [18] David Young. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. John Wiley & Sons, Inc, **2001**.
- [19] Juan Andrés Bort y Juan Bertrán. *Química Teórica y Computacional*. Ciències Experimentals. Universitat Jaume I, 2ª edición, **2001**.



- [20] Peter J. Mohr, David B. Newell y Barry N. Taylor. *CODATA Recommended Values of the Fundamental Physical Constants: 2014* Reviews of Modern Physics, 88, 55, **2016**. DOI: 10.1103/RevModPhys.88.035009
- [21] Max Born y Robert Oppenheimer, *Zur Quantentheorie der Molekel*. Annalen der Physics, 389, 457-484, **1927**. DOI: 10.1002/andp.19273892002
- [22] Carl Eckart. *The Theory and Calculation of Screening Constants*. Physical Review, 36, 878-892, **1930**. DOI: 10.1103/PhysRev.36.878.
- [23] Douglas R. Hartree. *The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods*. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 24(1), 89-110, **1928**. DOI: 10.1017/S0305004100011919.
- [24] Vladimir Fock. *Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems*. Zeitschrift für Physik 61(1-2), 126-148, **1930**. DOI: 10.1007/BF01340294
- [25] James B. Foresman y Aeleen Frisch. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian*. Gaussian, Inc., 3ª edición, **2015**.
- [26] Robert Ditchfield, Warren J. Hehre y John A. Pople. *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 9. Extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules*. Journal of Chemical Physics, 54, 724, **1971**. DOI: 10.1063/1.1674902
- [27] Michael J. Frisch, John A. Pople, y J. Stephen Binkley. *Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 25. Supplementary Functions for Gaussian Basis Sets*. Journal of Chemical Physics, 80, 3265-69, **1984**. DOI: 10.1063/1.447079
- [28] Timothy Clark, Jayaraman Chandrasekhar, Günther W. Spitznagel, y Paul von Ragué Schleyer. *Efficient diffuse function-augmented basis-sets for anion calculations. 3. The 3-21+G basis set for 1st-row elements, Li-F*. Journal of Computational Chemistry, 4, 294-301, **1983**. DOI: 10.1002/jcc.540040303
- [29] Thorn H. Dunning Jr. *Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen*. Journal of Chemical Physics, 90, 1007-23, **1989**. DOI: 10.1063/1.456153

- [30] K. I. Ramachandran, Gopakumar Deepa y Krishnan Namboori. *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*. Springer Science & Business Media, edición digital, **2008**.
- [31] Christopher J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd., 2<sup>a</sup> edición, **2004**.
- [?HK] Pierre Hohenberg y Walter Kohn. *Inhomogeneous Electron Gas*. Physical Review, 136(3B), 864-871, **1964**. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864
- [32] Axel D. Becke *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. The Journal of Chemical Physics, 98, 648-652, **1993**. DOI: 10.1063/1.464913
- [33] Axel D. Becke *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*. American Journal of Physics, Physical Review A, 38, 3098-3100, **1988**. DOI: 10.1103/PhysRevA.38.3098
- [34] Chengteh Lee, Weitao Yang y Robert G. Parr *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*. American Journal of Physics, Physical Review B, 37, 785-789, **1988**. DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785
- [35] Stefan Grimme, Jens Antony, Stephan Ehrlich y Helge Krieg. *A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu*. The Journal of Chemical Physics, 132, 154104, **2010**. DOI: 10.1063/1.3382344
- [36] José L. Alonso y Juan C. López. *Gas-Phase IR Spectroscopy and Structure of Biological Molecules: Microwave Spectroscopy of Biomolecular Building Blocks*. Topics in Current Chemistry, 364, 335-401. Springer Cham, **2014**.
- [37] Spartan 14v114, Wavefunction Inc., Irvine, **2014**.
- [38] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski,

J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox. *Gaussian 16, Revision A.03* Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.



# Índice de figuras

1.1. <i>a.</i> Enlace de hidrógeno intermolecular. <i>b.</i> Enlace de hidrógeno intramolecular. . . . .	2
1.2. Patrones de los puentes de hidrógeno de los pares de bases adenina (A) y la timina (T), y guanina (G) con la citosina (C). . . . .	4
1.3. Ejemplos de secuencias palindrómicas del DNA, o RNA, formadas por el apareamiento de bases intracatenario. <i>a.</i> Disposición en horquilla. <i>b.</i> Disposición cruciforme. [2] . . . . .	4
1.4. Interacciones débiles y covalentes que se dan entre cadenas laterales y constituyen la estructura terciaria. . . . .	5
1.5. Grupo peptídico plano, los átomos constituyentes aparecen señalados. [1] . . . . .	5
1.6. Disposición espacial que adopta la proteína en función de las interacciones que tienen a nivel intracatenario e intercatenario. . . . .	6
1.7. La $\alpha$ -aminoglicina, Agl, molécula estudiada en este trabajo. . . . .	7
1.8. Los distintos tipos de confórmeros que existen al considerar la estabilización por puentes de hidrógeno intramoleculares entre el grupo amino y el grupo del ácido carboxílico del aminoácido. . . . .	7

3.1. Representación gráfica de una Superficie de Energía Potencial (SEP) con dos grados de libertad. . . . .	15
3.2. Diagrama en el que se recogen los pasos que se realizan en un cálculo que sigue el método de Hartree-Fock para moléculas. Es un proceso iterativo, se repite hasta alcanzar un valor de la energía que se adapta a un criterio de convergencia previa. . . . .	22
3.3. Representación gráfica de los estados singlete de RHF y los doblete de ROHF y UHF. Donde las líneas horizontales representan los orbitales espaciales mientras que las flechas verticales hacen referencia al espín. [16] . . . . .	24
3.4. Aproximación de un orbital de Slater con varios orbitales de tipo gaussiano. [18]	25
3.5. Representación gráfica de las funciones de onda de los estados excitados . . .	30
3.6. Representación de los términos energéticos fundamentales en el cálculo de la energía total del campo de fuerzas. . . . .	37
4.1. Identificación de los grupos amino para la molécula a través del eje $C_\alpha - C$ .	40
4.2. Plano de referencia para identificar los conformeros. . . . .	41
4.3. Posibles orientaciones del grupo amino . . . . .	41
4.4. Posibles orientaciones y disposiciones del grupo carboxilo . . . . .	41
4.5. a. Conformero $II_{bc\gamma}$ b. Conformero $III_{bc\alpha}$ . . . . .	42
4.6. Interacciones de hidrógeno intramoleculares e impedimento entre los grupos amino que presentan los conformeros $III_{ca\beta}$ y $III_{aa\beta}$ , respectivamente. . . . .	50
4.7. Interacciones de hidrógeno intramoleculares que presentan los conformeros $II_{ab\alpha}$ y $II_{aca}$ . . . . .	50

4.8. Perfil de energías calculado por B3LYP/6-311++G(2d, p) para la interconversión entre los conformeros  $II_{aa\alpha}$ ,  $II_{ac\alpha}$  y  $II_{ab\alpha}$  por la torsión del ángulo diedro definido por  $O = CC_{\alpha}N_{+}H_{+}$ . . . . . 51

4.9. Perfil de energías calculado por B3LYP/6-311++G(2d, p) para la interconversión entre los conformeros  $I_{ca\beta}$  y  $III_{ca\beta}$  por la torsión del ángulo diedro definido por  $HC_{\alpha}CO - H$ . . . . . 52





# Índice de tablas

4.1. Tipos de interacciones entre los grupos amino y carboxilo . . . . .	40
4.2. Métodos y bases utilizados . . . . .	43
4.3. Número de conformeros encontrados durante la búsqueda conformacional realizada inicialmente con Spartan y refinada posteriormente con un método B3LYP-GD3/6-311++G (2d, p) . . . . .	43
4.4. Lista de los conformeros obtenidos por cada método. En la tabla, $\alpha$ y $\beta$ hacen referencia a la base utilizada en el cálculo, son 6-31G y 6-311+G**, respectivamente. . . . .	44
4.5. Recopilación de energías relativas y constantes de rotación obtenidas por los métodos B3LYP-D3 y MP2. . . . .	46
4.6. Tabla donde se recogen las frecuencias mínimas para cada uno de los conformeros. Se observa que todas ellas son positivas. . . . .	48
4.7. Interacciones que pueden existir en cada conformero y otorguen estabilidad a la molécula. . . . .	49